

Человек и Лекарство – Казахстан

**Научно-практический
специализированный
тематический журнал**

**Клинический протокол
диагностики и лечения.
Аллергический ринит**

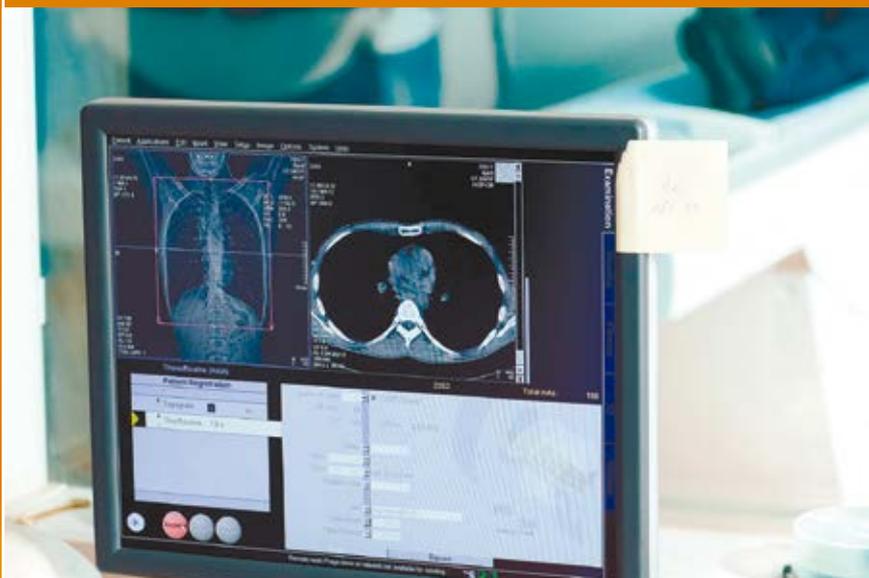
**Заболевания легких
повышают риск развития
деменции**

**Антибактериальная терапия
острых респираторных
заболеваний**

**Сложности
дифференциальной
диагностики врождённого
ангионевротического отёка**

**Новые возможности
в лечении тяжелой
бронхиальной астмы
у детей**

**Негоспитальная пневмония:
диагностическая
значимость альвеолярной
и интерстициальной
инфильтрации**



№ 11 (122), 2019

**Пульмонология
Аллергология**



ЗОДАК® *экспресс*

Поможет избавиться от аллергии!



Зодак® Экспресс
МНН: ЛЕВОЦЕТИРИЗИН
ТАБЛЕТКИ, ПОКРЫТЫЕ ПЛЕНОЧНОЙ
ОБОЛОЧКОЙ, 5 МГ

Одна таблетка содержит активное вещество - левоцетиризина дигидрохлорид 5 мг.

Показания к применению

- симптоматическое лечение аллергического ринита (включая постоянный аллергический ринит)
- хроническая идиопатическая крапивница

Способ применения и дозы

Таблетки применяют внутрь с пищей или натощак, запивая небольшим количеством воды, не разжевывая.

Взрослые и подростки старше 12 лет:

рекомендованная суточная доза составляет 5 мг (1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой).

Дети от 6 до 12 лет: рекомендованная дневная доза составляет 5 мг (1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой).

Пожилые пациенты: корректировка дозы рекомендуется пожилым пациентам с умеренной и тяжелой почечной недостаточностью.

Побочные действия

Часто: головная боль, сонливость, нарушение сна, сухость во рту, усталость, диарея, рвота, запор.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к активному веществу или любому из вспомогательных веществ препарата, производным цетиризина, гидроксизина или пиперазина
- тяжелая форма хронической почечной недостаточности (клиренс креатинина менее 10 мл/мин)
- детский возраст до 6 лет
- редкая наследственная непереносимость галактозы, наследственный дефицит Lapp лактазы, и/или мальабсорбция глюкозы-галактозы
- беременность и период лактации

Лекарственные взаимодействия

Данные исследования взаимодействия с левоцетиризином (в том числе исследований с индукторами CYP3A4) отсутствуют; исследования соединения цетиризина с рацематом не показали каких-либо клинически значимых неблагоприятных взаимодействий (с антипиретином, псевдоэфедрином, циметидином, кетоконазолом, эритромицином, азитромицином, глилизидом и диазепамом).

ДЕЙСТВИЕ СОХРАНЯЕТСЯ ДО 24 ЧАСОВ

Особые указания

Употребление алкоголя не рекомендуется. Применение таблетки с пленочной оболочкой не рекомендуется для детей в возрасте до 6 лет, так как данная лекарственная форма не позволяет корректировать дозу. Рекомендуется использовать педиатрическую форму левоцетиризина.

Условия отпуска из аптеки - ПО РЕЦЕПТУ

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ И ПРИМЕНЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ВНИМАТЕЛЬНО ИЗУЧИТЕ ИНСТРУКЦИЮ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

РК-ПС-5№023460 от 16.04.2019 г. до 08.01.2023 г.

ТОО «Санofi-авентис Казахстан»
Республика Казахстан, 050013, г. Алматы,
пр-т Н. Назарбаева, 187 Б
телефон: +7 (727) 244-50-96
факс: +7 (727) 258-25-96

e-mail: quality.info@sanofi.com
e-mail: Kazakhstan.Pharmacovigilance@sanofi.com

Заклучение №2431 от 17.07.2019 г.

SANOFI

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)
Нургузаев 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, Сулдаков 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

№ 11 (122), 2019

Пульмонология. Аллергология

Уважаемые читатели!

Перед вами очередной номер журнала «Человек и Лекарство – Казахстан», в котором мы будем рассматривать такие разделы медицины, как пульмонология и аллергология.

Традиционно, мы размещаем клинические рекомендации: Клинический протокол диагностики и лечения: аллергический ринит. Понимая всю актуальность и важность данной проблемы, мы с первых страниц знакомим вас с материалами III республиканской научно-практической конференции с международным участием, прошедшей 19–21 сентября 2019 г. в Алматы. Конференция имеет особое научное и практическое значение.

Ее главная тема в этом году – «Аллергология и иммунология: достижения и перспективы», а особенностью является то, что она посвящена памяти профессора и основателя Республиканского научно-практического аллергологического центра Темырлана Нурпеисова.

В Клубе пульмонологов обсуждаются новые возможности в лечении тяжелой бронхиальной астмы у детей, макролиды и их значение в лечении внебольничных пневмоний различной этиологии.

Для практикующих врачей будут интересны статьи, где обсуждаются вопросы подбора препарата для рациональной фармакотерапии острого тонзиллита вирусно-бактериальной этиологии. Современные аспекты оценки статуса респираторного здоровья у курящих молодых людей с применением акустического анализа.

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.

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.

С уважением, Дуйсеева Гульмира



СОДЕРЖАНИЕ

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Клинический протокол диагностики и лечения. Аллергический ринит 6

СОБЫТИЯ. КОММЕНТАРИИ

Конференция аллергологов и иммунологов с международным участием прошла в Алматы в сентябре 12

VI Республиканская научно-практическая конференция «Инновационные технологии в респираторной медицине» 16

Резолюция Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Инновационные технологии в респираторной медицине» 17

ОБЗОРЫ

In vitro исследования чувствительности местных штаммов основных возбудителей инфекции дыхательных путей, костно-мышечных тканей и мочевыделительной системы к антибиотикам цефалоспоринового ряда I, II, III поколений. Д.Ж. Батырбаева, Ж.С. Алибаева, С. Хамидов, А. Жамбырбаев, Р.С. Батырханова 19

Заболевания легких повышают риск развития деменции 28

АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

Антибактериальная терапия острых респираторных заболеваний. А.С. Полякова, Д.Д. Гадля, Т.А. Хохлова, О.А. Рогова, М.Д. Бакрадзе, В.К. Таточенко 30

Выявление неспецифической микрофлоры и ее лекарственной резистентности у больных туберкулезом легких. Л.Г. Спиридонова, М.Б. Тен, И.В. Лабутин, В.Р. Межебовский 39

Сложности дифференциальной диагностики врожденного ангионевротического отека. И.Е. Гурьянова, Е.А. Полякова, Ю.С. Жаранкова, М.В. Белевцев 42

НОВОСТИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Бактериальные лизаты как ключевой медикаментозный компонент профилактики и лечения острых респираторных инфекций у детей. А.Е. Абатуров, Е.А. Агафонова, Н.М. Токарева, В.Л. Бабич 50

Респираторная недостаточность и хроническое легочное сердце. В.К. Гаврисюк 58

Применение препарата Кагоцел для лечения и профилактики гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций. В.Л. Максакова, И.А. Васильева, М.К. Ерофеева 63

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Синдром исчезающего легкого при туберкулезе. Е.Н. Разнатовская, А.А. Михайлова, М.С. Стешина, А.В. Федорец, В.В. Смирнова 68

ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Многоцентровое неэкспериментальное проспективное исследование эффективности перехода с приема препарата Будесонид/Формотерол Турбухейлер® на прием препарата Будесонид/Формотерол Изихейлер®. Йорген Зюк, Инес Винге, Микаэль Зерберг, Микко Вахтеристо, Паула Рютиле 74

Современные аспекты оценки статуса респираторного здоровья у курящих молодых людей с применением акустического анализа. Н.А. Мокина, Н.С. Антонов, Г.М. Сахарова 88

Эффективность Ингавирина® в комплексной терапии ОРВЗ, осложненных ангиной. Л.В. Колобухина, Л.Н. Меркулова, М.Ю. Шелканов, Е.И. Исаева, И.С. Кружкова, В.Е. Маликов, М.В. Соколова, Л.Я. Соловьева, Н.Д. Цурукалова, О.М. Шестакова, Н.А. Малышев, О.А. Суточкинова, В.Е. Небольсин 93

КЛУБ ПУЛЬМОНОЛОГОВ: НОВОЕ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ

Негоспитальная пневмония: диагностическая значимость альвеолярной и интерстициальной инфильтрации. Э.М. Ходош, В.С. Крутько, П.И. Потейко, Д.А. Хорошун 98

Новые возможности в лечении тяжелой бронхиальной астмы у детей. О.В. Зайцева, С.В. Зайцева, Э.Э. Локишина 107

Хроническая сердечная недостаточность различного генеза у больных хронической обструктивной болезнью легких. Н.А. Кароли, А.В. Бородкин, А.П. Ребров 106

Макролиды и их значение в лечении внебольничных пневмоний различной этиологии. И.В. Лещенко, З.Д. Бобылева 124

НОВОСТИ 131

Казахстанский Альянс Медицинских Организаций
Государственный медицинский университет г. Семей
Медицинское объединение профессионального роста
Профессиональная ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов РК

III РЕСПУБЛИКАНСКИЙ КОНГРЕСС

«Рациональная антибиотикотерапия в клинической практике»



Антибиотико-
резистентность —
глобальная угроза
человечеству.
Что мы можем
сделать?

22 ноября
2019 г.
г. Уральск

Областная филармония
им. Г. Курмангалиева,
ул. Карева, 47

29 ноября
2019 г.
г. Семей

ГМУ, ул. Абая
Кунанбаева, 103

Конгресс-оператор:



Клинический протокол диагностики и лечения. Аллергический ринит

Одобен Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан от 15 сентября 2017 года.
Протокол №27

1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ:

1.1 Соотношение кодов МКБ-10:

МКБ-10	
Код	Название
J30.1–J30.4	Ринит аллергический

1.2 Дата разработки протокола: 2013 год (пересмотр 2017 год).

1.3 Сокращения, используемые в протоколе:

АР – аллергический ринит
АСИТ – аллергенспецифическая иммунотерапия
ВОП – врачи общей практики
ГКС – глюкокортикостероиды
КНФ – Казахстанский национальный формуляр
МКБ – международная классификация болезней
ОАК – общий анализ крови
РКИ – рандомизированные клинические исследования
СНП – скорая и неотложная помощь
СОЭ – скорость оседания эритроцитов
УД – уровень доказательности
ARIA – рекомендации рабочей группы «Аллергический ринит и его влияние на астму»
ЕААСИ – Европейская Академия аллергологии и клинической иммунологии
GCP – Good Clinical Practice – Надлежащая клиническая практика
IgE – иммуноглобулин класса E

1.4 Пользователи протокола: ВОП, терапевты, оториноларингологи, педиатры, аллергологи.

1.5 Категория пациентов: взрослые, дети.

1.6 Шкала уровня доказа-

тельности:

A	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
B	Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или Высококачественное (++) когортное или исследований случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
C	Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+), результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию, или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++) или (+), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию.
D	Описание серии случаев или неконтролируемое исследование или мнение экспертов.
GGP	Наилучшая клиническая практика.

1.7 Определение:

Аллергический ринит – аллергическое воспаление слизистой оболочки носа, обусловленное контактом с причинным аллергеном и проявляющееся ринореей, заложенностью носа, зудом и чиханием с их длительностью более часа в течение суток [1].

1.8 Классификация [2]:

Основные особенности классификации АР по ARIA учитывают три основных момента:

- 1) продолжительность проявлений АР;
- 2) выраженность АР;
- 3) влияние на качество жизни АР.

1) Классификация АР по продолжительности проявлений АР:

- интермиттирующий АР – длительность симптомов менее 4 суток в неделю при общей продолжительности менее 4 недель;
- персистирующий АР – длительность симптомов более 4 суток в неделю при общей продолжительности дольше 4 недель.

2) Классификация АР по выраженности проявлений и по их влиянию на качество жизни:

- АР легкого течения – клинические проявления есть, но они не нарушают дневную активность (работу, учебу) и не влияют на сон. Качество жизни нарушено мало;

- АР средней тяжести – клинические проявления есть, они или нарушают дневную активность (работу, учебу), или нарушают сон. Качество жизни существенно снижено;
- АР тяжелой степени – клинические проявления сильные, они нарушают дневную активность (работу, учебу) и мешают спать. Качество жизни нарушено очень сильно.

По фазе заболевания:

3) Классификация АР по фазе течения:

- фаза обострения,
- фаза ремиссии.

Не рекомендовано деление АР на сезонный и круглогодичный формы, в связи с многофакторностью АР и необходимостью его лечения и профилактики даже во «внесезонный» период [3].

2. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ:

Диагностические критерии:

Жалобы и анамнез (УД – В-С):	<ul style="list-style-type: none"> • заложенность (обструкция) носа – полная, частичная или попеременная, в зависимости от этиологии и режима дозирования лечения отмечается в различное время дня; • выделения из носа (ринорея) – сначала водянистого или слизистого характера, но по мере формирования закономерных осложнений постепенно становятся все более густыми и могут периодически приобретать слизисто-гнойный характер; • зуд в носу, чувство жжения; • чихание, иногда приступообразное; • дополнительные жалобы – на головную боль, слабость, раздражительность, першение в горле, сухой навязчивый кашель (из-за стекания в трахею и гортань выделений с провоспалительными медиаторами), что является предвестником будущего бронхоспазма. <p>В аллергологическом анамнезе необходимо обратить внимание на длительность заболевания, сезонность, суточную цикличность, влияние выезда из дома, употребление определенной пищи, связь со специфическими и неспецифическими провоцирующими факторами, профессиональными вредностями, семейный аллергоанамнез [3–5].</p>
Физикальное обследование	
Общий осмотр (УД – С):	<ul style="list-style-type: none"> • наличие гиперемии кожи около носовых зон (из-за ринореи и зуда); • темные круги под глазами (застой крови в клиновидно-небных венах); • видимый «аллергический салют»; • «Аденоидное лицо», высокое «готическое» небо; • географический язык; • псевдопаннус (полулунная выемка на радужной оболочке глаза).
Лабораторные исследования	
Цитологическое исследование мазка, смыва или соскоба из носа (риноцитограмма)	отделяемого из носа с окраской либо по Райту, либо по Ханзелу, обычно в виде мазка, смыва или соскоба – об аллергии свидетельствует эозинофилия вышле (УД – В-С)
Определение общего IgE в сыворотке	• повышение более 100 МЕ/мл (УД – А-В).
Определение специфических IgE в сыворотке крови (специфическая аллергодиагностика <i>in vitro</i>)	• <i>in vitro</i> с основными группами аллергенов (бытовыми, эпидермальными, пыльцевыми, инфекционными, пищевыми, лекарственными) – позволяет уточнить этиологию АР, определить терапевтическую тактику, профилактические меры, прогноз и возможность проведения АСИТ (УД – А, В).
Инструментальные исследования	
Кожные пробы (специфическая аллергодиагностика <i>in vivo</i>)	• кожные пробы, провокационные пробы (проводятся в специализированных аллергологических кабинетах только в период полной ремиссии заболевания, под контролем врача) – позволяет уточнить этиологию АР, определить терапевтическую тактику, профилактические меры, прогноз и возможность проведения АСИТ (включая аллергологическое титрование) (УД – А, В)
Эндоскопическое исследование полости носа	• прямая передняя и/или задняя риноскопия, позволяет уточнить локальный характер процесса, дифференцировать с другими заболеваниями, оценить состояние трубных миндалин и т.п. (цвет слизистой оболочки и ее влажность, форму перегородки носа, обращая внимание на сосудистую сеть в ее передних отделах, калибр сосудов, состояние носовых раковин (форма, цвет, объем, отношение к перегородке носа), пальпируют их пуговчатым зондом для определения консистенции, размеры и содержимое носовых ходов, особенно среднего) (УД – В, С)

Рентгенография придаточных пазух носа	<ul style="list-style-type: none"> • позволяет уточнить наличие признаков органических и гнойных поражений носа и придаточных пазух, отек слизистой оболочки полости носа и пазух (УД – В, С);
Дополнительные методы исследования	
ОАК	<ul style="list-style-type: none"> • достоверных диагностических значимых показателей нет, наличие эозинофилии может подтверждать аллергическую этиологию ринита, но не является обязательной, формирование лейкоцитоза и повышение СОЭ могут свидетельствовать о присоединении синусита (УД – С).
Компьютерная томография носа и околоносовых пазух	<ul style="list-style-type: none"> • позволяет уточнить наличие органических поражений, кист, полипов, анатомических аномалий и т.п. (УД – В)
Посев отделяемого на инфекционную флору	<ul style="list-style-type: none"> • в случае рецидивирования гнойных инфекций, резистентности к терапии и т.п. (УД – С)
Риноманометрия	<ul style="list-style-type: none"> • позволяет оценить проходимость носовых ходов и наличие сопротивления с одной либо с обеих сторон (УД – С)
Определение порогов обоняния и мукоцилиарного транспорта	<ul style="list-style-type: none"> • используется в отдельных случаях при клинической необходимости (УД – D)

Показания для консультации специалистов:

- консультация оториноларинголога – в случае наличия длительного гнойного отделяемого, наличия в анамнезе травм носа и его хронических инфекционных заболеваний, выявления распространенного полипоза и/или видимых деформаций/аномалий строения, развития осложнений на ухо или гортань;
- консультация офтальмолога – в случае развития кератита, наличия сопутствующей глаукомы, в случае выраженного или резистентного к тера-

пии конъюнктивита, дакриоцистита или других осложнений;

- консультация других узких специалистов – по показаниям.

2.1 Диагностический алгоритм на амбулаторном уровне:

В связи с непостоянством клинических проявлений АР, на момент врачебного осмотра они могут полностью отсутствовать, являются причиной наличия существенных региональных особенностей диагностики этого заболевания [6, 7, 8].



2.2 Дифференциальный диагноз:

Признак	Сезонный АР	Круглогодичный АР	Вазомоторный ринит	Эозинофильный неаллергический ринит	Инфекционный ринит
Аллергия в анамнезе	часто	часто	редко	может быть	редко
Аллергия в семейном анамнезе	часто	часто	редко	может быть	редко
Течение	четкая сезонность	обострения в любое время года	обострения в любое время года	обострения в любое время года	спорадические случаи
Лихорадка	нет	нет	нет	нет	часто
Этиологические факторы	контакт с аллергенами	контакт с аллергенами	раздражающие вещества	нет	инфекционные агенты
Выделения из носа	обильные водянистые	слизистые	водянистые или слизистые	обильные водянистые	слизистые или гнойные
Аллергический «салют»	часто	часто	редко	может быть	редко
Конъюнктивит	часто	может быть	редко	редко	редко
Слизистая носа	бледная, рыхлая, отечная	разнообразная картина	розовая, отечная	бледная, рыхлая, отечная	гиперемированная, отечная
Мазок из носа	эозинофилия	эозинофилия	характерных изменений нет	эозинофилия	эпителий, нейтрофилы, лимфоциты
Общий IgE	часто повышен	часто повышен	норма	норма	норма
Аллерген-специфические IgE	имеются	имеются	обычно отсутствуют	обычно отсутствуют	обычно отсутствуют
Эффективность антигистаминных средств	высокая	умеренная	умеренная	низкая	низкая
Эффективность деконгестантов	умеренная	умеренная	низкая	умеренная	умеренная

3. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ:

Лечение на амбулаторном уровне является основным (и практически единственным) методом борьбы с аллергическим ринитом. Тактика сводится к минимизации симптоматики (топической назальной и общей), улучшению качества жизни пациента, профилактике повторных обострений и осложнений со стороны верхних и нижних дыхательных путей, включая развитие бронхиальной астмы.

3.1 Немедикаментозное лечение:

- охранительный режим (избегать контакта с аллергенами, раздражающими агентами, переохлаждений, ОРВИ и т.п.);
- гипоаллергенная диета;
- устранение (элиминация) причинных и провоцирующих факторов;
- уменьшение контакта с причинным и провоцирующими факторами, в случае невозможности полной элиминации аллергена;
- дыхательная гимнастика;

- барьерные средства и солевые растворы в виде назальных спреев. Не являются лекарственными средствами. Используются топически, с профилактической и восстановительной целью.

3.2 Медикаментозное лечение (в зависимости от формы, фазы и степени тяжести), основные принципы (УД – А):

Основные средства:

Топические (интраназальные) глюкокортикостероиды (УД – А):

- базовое патогенетическое лечение аллергического ринита. Длительность непрерывного применения может достигать двух лет, но при этом показаны альтернирующие курсы назначения препаратов (например, через день, или два-три раза в неделю). Только эта группа препаратов обеспечивает комплексное лечение и профилактику осложнений АР (конъюнктивит, ларингиты, обструктивный синдром, бронхиальная астма и т.д.). Используются в качестве монотерапии или в комбинации с антигистаминными или ан-

тилейкотриеновыми препаратами *per os*. Продолжительность курса от 1 недели до 6 месяцев (в случае необходимости до 12 мес.) Рекомендованы к использованию у взрослых и детей с 6 лет [9].

- Бетаметазон – 100–400 мкг/сутки (2–8 инъекций в сутки);
- Мометазон – 100–400 мкг/сутки (2–8 инъекций в сутки);
- флутиказона пропионат – 100–400 мкг/сутки (2–8 инъекций в сутки);
- флутиказона фураат – 100–400 мкг/сутки (2–4 инъекции в сутки).

Антилейкотриеновые препараты (антагонисты рецепторов лейкотриена) (УД – А):

- базовое лечение АР, особенно при его сочетании с бронхообструктивными проявлениями и астмой, профилактика развития БА. Как правило, назначаются в комбинации с топическими интраназальными ГКС или в качестве монотерапии (редко). Назначаются детям с 6-месячного возраста (4 мг), с 6 лет (5 мг), подросткам и взрослым (10 мг) [9];
- монтелукаст – 4, 5 или 10 мг, в зависимости от возраста пациента, 1 раз в день, вечером, длительно (до 3–6 месяцев или дольше, при наличии клинических показаний).

Антигистаминные средства 2-го или 3-го поколения (УД – А):

Базовое лечение аллергического ринита. Применяются курсами от нескольких дней до нескольких месяцев. Используются в комбинации с топическими интраназальными ГКС или в виде монотерапии (реже, особенно при наличии сопутствующей крапивницы). Назначаются 1 раз в день, взрослым и детям с 2 лет, только в пероральной форме [9]. Продолжительность курса лечения определяется лечащим врачом, обычно не превышает 3 месяцев.

- лоратадин 10 мг/сут;
- цетиризин 10 мг/сут;
- фексофенадин 120 мг и 180 мг/сут;
- эбастин 10–20 мг/сут.*;
- дезлоратадин 5 мг/сут;
- левоцетиризин 5 мг/сут;
- биластин 20 мг/сут.

Антигистаминные средства 1-го поколения (УД – А) – используются при остром течении средней или тяжелой степени в первые 3–5 дней с последующим переходом на препараты 2-го или 3-го поколения. Применяются у детей с рождения, подростков и взрослых, в пероральной или парентеральной форме [9].

- хлоропирамин 5–75 мг/сут;
- хифенадин 25–75 мг/сут.*;
- мебгидролин 50–150 мг/сут.*;
- дифенгидрамин 50–150 мг/сут;
- клемастин 1–3 мг/сут;
- прометазин 25–75 мг/сут;
- диметинден 1–6 мг/сут.*

- кетотифен 1–3 мг/сут.*

Симпатомиметические средства (УД – А) – для лечения заболеваний носа (деконгестанты) используются только как симптоматическое средство для временного восстановления проходимости носовых ходов (например, перед приемом топических стероидов), а также при легком течении аллергического ринита. Назначаются детям с 6 лет и взрослым, не более 4 доз в сутки и не более 5–7 дней, так как есть склонность к тахифилаксии и другим побочным эффектам [9].

- нафазолин 0,05%, 0,1%*;
- оксиметазолин 0,05, 0,1%;
- ксилометазолин 0,05, 0,1%;
- тетризолин 0,05%, 0,1%*.

Дополнительные средства:

Аллергенспецифическая иммунотерапия (УД – А):

Проводится аллергологом после проведения САД *in vitro* и *in vivo* и установления причинно-значимых аллергенов при невозможности их элиминации и отсутствии противопоказаний. Только в период полной ремиссии. СИТ возможна несколькими путями – субкутанным, пероральным, сублингвальным, интраназальным [10, 11]. Используются высокоочищенные экстракты аллергенов, предназначенные для лечения, прошедшие клинические испытания и разрешенные к применению в Республике Казахстан.

Мембраностабилизаторы* (УД – D):

Используются в основном местно, с профилактической целью, более показаны в детском возрасте. Эффективность системного применения не подтверждена.

- Кромоглициновая кислота 50–200 мг/сут.

НВ!* – препараты, на момент пересмотра протокола, не включенные в КНФ, но зарегистрированные в РК (состояние на 06.2017, доступно с www.knf.kz)

3.3 Хирургическое вмешательство: нет.

3.4 Дальнейшее ведение:

Профилактические мероприятия:

Пропаганда знаний об аллергии, аллергическом рините и бронхиальной астме, как самом частом осложнении [10]. Раннее выявление гиперчувствительности, осторожность в случае отягощенного личного или семейного аллергоанамнеза, выявление и лечение заболеваний верхних дыхательных путей, отказ от курения, экология труда и быта, здоровый образ жизни.

- наблюдение аллерголога в динамике;
- обучение пациентов в школе аллергии (астмы);
- специфическая аллергодиагностика и элиминация причинных аллергенов;
- профилактические гипоаллергенные мероприятия в жилье и на рабочем месте;
- исключение провоцирующих факторов, курения;

- ношение специальных фильтров или масок;
- применение систем очистки, ионизации, озонации, фильтрации, увлажнения воздуха, пылесосов с водяной фильтрацией или «моющих»;

3.5 Индикаторы эффективности лечения:

- купирование клинических проявлений;
- восстановление проходимости носовых ходов;
- восстановление носового дыхания, особенно в ночное время;
- улучшение качества жизни;
- восстановление трудоспособности;
- уменьшение сенсibilизации при кожно-аллергическом тестировании;
- снижение показателей содержания общего и специфических IgE (обычно на фоне проведения длительной АСИТ).

4. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ

4.1 Показания для плановой госпитализации: нет.

4.2 Показания для экстренной госпитализации: нет.

5. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ: нет.

6. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОТОКОЛА:

6.1 Список разработчиков:

- 1) Нурпеисов Таир Темырланович – доктор медицинских наук, доцент, руководитель Республиканского центра аллергологии РГП на ПХВ «Научно-исследовательский институт кардиологии и внутренних болезней», г. Алматы.
- 2) Испаева Жанат Бахытовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая курсом аллергологии и клинической иммунологии, Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, Президент Казахстанской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов, член ЕААСИ.
- 3) Розенсон Рафаил Иосифович – доктор медицинских наук, профессор кафедры детских болезней №1, АО «Медицинский университет Астана».
- 4) Юхневич Екатерина Александровна – клини-

ческий фармаколог, и.о. доцента кафедры клинической фармакологии, РГП на ПХВ «Карагандинский государственный медицинский университет».

6.2 Конфликт интересов: нет.

6.3 Список рецензентов:

- 1) Газалиева Меруерт Арстановна – доктор медицинских наук, заведующая кафедрой аллергологии и иммунологии РГП на ПХВ «Карагандинский государственный медицинский университет».

19. Условия 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.

20. Список использованной литературы:

- 1) Allergic rhinitis. Consensus statement. EAACI Position paper. // Allergy. – 2000; 55: 116–134.
- 2) ARIA 2010. Allergic rhinitis and its impact on asthma. Annual Workshop Report. WHO. – 2010.
- 3) Научно-практическая «Программа по менеджменту бронхиальной астмы и аллергического ринита на современном этапе в Республике Казахстан», г. Алматы, 2011. – 27 с.
- 4) Аллергология и иммунология. Национальное руководство. Под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. – М.: ГЭОТАР Медиа, 2013. – 640 с.
- 5) Аллергология. Федеральные клинические рекомендации. Под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. – М., 2014. – 126 с.
- 6) Akdis C.A., Agache I. Global Atlas of allergy. – EAACI, 2014. – 398 p.
- 7) Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению аллергического ринита. – Москва, 2013. – 18 с.
- 8) Акпеисова Р.Б. Эпидемиологические и клинико-функциональные особенности аллергического ринита в сочетании с бронхиальной астмой. Автореф. канд. дисс. – Алматы, 2009 г. – 28 с.
- 9) Национальный регистр лекарственных средств. Состояние на июнь 2017 г. НЦЭСИМН МЗ РК. Доступно с www.dari.kz
- 10) Global strategy for asthma management and prevention, 2012 (Update). – 2016. – 128 p. (доступно на www.ginasthma.com)
- 11) White book on allergy: Update 2013. Pavancar R. et al. (eds). – World allergy organization, 2013. – 239 p.

Ссылка: www.rcrz.kz

Конференция аллергологов и иммунологов с международным участием прошла в Алматы в сентябре

III республиканская научно-практическая конференция с международным участием, прошедшая 19–21 сентября 2019 г. в Алматы, имеет особое научное и практическое значение. Ее главная тема в этом году «Аллергология и иммунология: достижения и перспективы», а особенностью является то, что она посвящена памяти профессора, основателя Республиканского научно-практического аллергологического центра Темырлана Нурпеисова.

Открыла конференцию председатель правления АО «НИИ КВБ» Роза Куанышбекова. Затем с приветственным словом выступил проректор Казахского национального медицинского университета Бауржан Жусупов. По его словам, медицинская отрасль возвращается к 6-летнему образованию. Университет лоббирует принцип – врач может практиковать, если прошел резидентуру. Также внедряется аттестация профессорско-преподавательского состава, критерием которой будут публикации. Если нет публикаций, то человек не может занимать профессорскую вакансию.

Первым на пленарном заседании был заслушан доклад профессора, председателя ОО «Общество аллергологов, иммунологов и иммунореабилитологов» (ОАИИР) Таира Нурпеисова «Аллергология и иммунология: достижения и перспективы». Профессор сначала напомнил коллегам об основных событиях в практической медицине. «Эту конференцию мы проводим осенью, чтобы подвести итоги года и наметить планы», – обозначил он главные цели. Т. Нурпеисов рассказал о переводе на страховую медицину с начала 2020 г., что, по его мнению, изменит многое в работе врачей. Кроме того, впервые выделен бюджет на семейную медицину. По его словам, цифровизация в медицине бурно развивается и «количество карточек пациентов требует уже отдельного хранилища».

Отдельно он остановился на кадровом вопросе. «В 2019 г. практически закрыта потребность во врачах аллергологов и иммунологов в регио-



нах, в том числе в сельской местности. Успешно прошло распределение выпускников в сельские ЛПО. Они будут работать ближайшие три года. Однако в этом году на аллергологию поступило, на разные уровни обучения, 15 человек», – сообщил Нурпеисов.

«Наша страна – просто рай для аллергических заболеваний», – заявил глава Республиканского научно-практического аллергологического центра. Алматы же, по его мнению, можно назвать аллергической столицей Казахстана и даже Центральной Азии. Причин много: резко континентальный климат, тепло и сорные травы опыляются несколько раз. Недостаточное количество круглогодичных растений, горы, степь, отсутствие ветра повышают концентрацию пыльцы в воздухе. Она и вызывает раздражение у людей. Частицы травы надолго задерживаются в воздухе.

Наночастицы в воздухе, не сторевшие от транспортных средств, от неправильного или некачественного топлива в частных домах для отоп-

ления, зависают в воздухе надолго и способствуют тому, что аллергены, которые продуцируют растения, пестицидируют в воздухе гораздо дольше. В пик цветения растений число пациентов республиканского центра резко возрастает – около 70 человек в день, в том числе детей. От пыльцы, пуха и пыли в воздухе маски не спасают. Профессор Нурпеисов сетует на то, что маска не является панацеей от аллергии или даже инфекционных вирусных заболеваний. Если человек и организм уже готов к аллергическому ответу, времени нужно очень мало. В течение нескольких минут может развиваться тяжелый приступ удушья. Кроме того, аллергия часто начинается как простуда. И если вовремя не начать правильное лечение, серьезных последствий не избежать. Доля городского населения в Казахстане, по данным профессора, уже составляет 58%, за год она выросла на 1,5%. Исследования показали, что городские жители в два раза чаще страдают аллергией, чем сельчане. Из-за гор и плотной застройки Алматы практически не продувается и

аллергией страдают 40% алматинцев. Эта цифра, по мнению главы аллергоцентра, будет расти.

Настоящими врагами страдающих таким недугом могут быть антибиотики. Многие часто принимают лекарства без контроля врача. Аллергические реакции на антибиотики – это иммунологический ответ на антибиотик или его метаболиты, приводящие к развитию клинически значимых нежелательных явлений. Экология воды и пищи – огромная проблема. Раздражение могут вызывать фастфуд, возросшее применение ароматизированных курительных жидкостей и смесей, информационная перегрузка. Усиливаются риски развития астмы, вызванные тем, что все больше времени люди проводят с гаджетами. Те, кто проводит за гаджетами больше двух часов в день, по его мнению, рискуют. Число астматиков растет, а вот число заболеваний хроническим бронхитом и эмфиземой, по статистике, падает.

Доклад профессора, руководителя департамента фармаконадзора и мониторинга безопасности, эффективности и качества лекарственных средств и медицинских изделий Минздрава РК Жанат Сатыбалдиевой «Актуальные вопросы фармаконадзора иммунотропных лекарственных средств: проблемы и пути развития» включал определение фармаконадзора как системы наблюдения, анализа и оценки информации о безопасности зарегистрированных лекарственных средств.

Целями фармаконадзора, по мнению Сатыбалдиевой, являются:

- непрерывная оценка соотношения польза-риск на протяжении всего периода нахождения в обращении лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники;
- обеспечение защиты здоровья населения и повышение безопасности пациентов;
- повышение информированности медицинских и фармацевтических работников о безопасности лекарственных средств, рациональном применении лекарственных средств и повышении их ак-

тивности в мониторинге побочных действий лекарственных средств.

Основные направления работы системы фармаконадзора в Казахстане – это сбор и учет карт-сообщений о побочных действиях иммунотропных препаратов (веществ, модифицирующих иммунный ответ и воздействующих на иммунокомпетентные клетки), доступ на собственный интернет ресурс уполномоченному органу, органам государственного здравоохранения регионов, медицинским фармацевтическим организациям, физлицам, анализ, оценка и верификация сообщений о побочных действиях лекарств, поступающих от медицинских и фармацевтических работников, введение данных в базу по мониторингу их побочных действий, оценка причинно-следственной связи между клиническими проявлениями побочных действий с применением подозреваемого лекарства, направление верифицированных сообщений о побочных действиях лекарств в базу данных международного центра мониторинга безопасности лекарств ВОЗ, мониторинг и оценка данных по безопасности и эффективности лекарства, получаемых из публикаций, исследований, регуляторных органов других стран, информации ВОЗ, своевременное предоставление для принятия регуляторных мер информации и оценки результатов мониторинга безопасности лекарства и изменениях в оценке профиля безопасности и др.

Конечная цель фармаконадзора и мониторинга побочных действий лекарств – защита безопасности пациента, уверена глава департамента фармаконадзора.

Доцент БелМАПО Анна Рубан представила доклад «Тактика вакцинации детей с аллергическими заболеваниями». Она рассказала участникам конференции о противопоказаниях и состояниях, которые ошибочно считаются противопоказаниями, а также о реакциях на компоненты вакцин.

Наличие в анамнезе у детей с аллергическими заболеваниями системных аллергических реакций на антибиотики, содержащиеся в вак-

цинах, и на антигены субстрата культивирования – белок куриного или перепелиного яйца, является противопоказанием для введения коревой и паротитной вакцин, для прививок гриппозными вакцинами против клещевого энцефалита, приготовленными на курином субстрате.

Документированная аллергия на эти компоненты не является однозначным противопоказанием к иммунизации вакцинами, их содержащими, важен и характер этих реакций. К примеру, если при попытке съесть яйцо немедленно возникает отек губы либо анафилактическая реакция, то вакцинация абсолютно противопоказана. Если же аллергия проявляется реакциями незначительной тяжести, то в большинстве случаев таких пациентов можно прививать на фоне профилактического приема антигистаминных средств.

Тяжелые аллергические реакции на пекарские дрожжи могут служить противопоказанием для вакцинации против вирусного гепатита В.

Детей, часто болеющих респираторными инфекциями, желательно вакцинировать в теплое время года, вне периода высокой заболеваемости ОРВИ и ОРВИ у кого-либо из членов семьи.

Длительное применение топических глюкокортикостероидных препаратов (ингаляционно, эндоназально, конъюнктивально или на кожно) не является противопоказанием к введению вакцины.

Во всех случаях в течение 3–5 дней до и после вакцинации назначают один из антигистаминных препаратов 2-го и 3-го поколения в возрастной дозировке. В случае введения живых вакцин применение антигистаминных препаратов может продолжаться в течение 2–3 недель после прививки.

Фактором высокого риска возникновения тяжелых проявлений аллергии на вакцины считается развитие в поствакцинальном периоде системных аллергических реакций в виде генерализованной крапивницы, отеков Квинке, анафилактического шока. Дети подлежат отводу от последующей иммунизации данным препаратом. Вопрос о продолжении иммунизации детей, имеющих в по-

ствакцинальном периоде системные проявления аллергии в виде крапивницы и аллергических отеков, решаются в каждом случае индивидуально.

Профилактические прививки детям с аллергическими заболеваниями проводят в кабинетах иммунопрофилактики, в прививочных кабинетах или в стационарах при наличии средств противошоковой терапии. После каждой вакцинации ребенок должен находиться под наблюдением медицинского персонала не менее 30 минут.

В период вакцинации детям рекомендовано соблюдать диету с исключением облигатных аллергенов и гистаминолибераторов – рыбы, яиц, меда, шоколада, орехов, какао, цитрусовых, клубники, земляники и не включать в рацион новые продукты. Диета соблюдается в течение не менее 1 недели до вакцинации и 1–3 месяцев после нее.

Кожные пробы с неинфекционными и инфекционными аллергенами могут быть выполнены за 1,5 недели до введения вакцинных препаратов или спустя 1–1,5 месяца после него.

После постановки пробы Манту введение вакцинных препаратов (за исключением БЦЖ и БЦЖ-М) рекомендуется проводить не ранее чем через 10–12 дней, поскольку у большинства детей с аллергической патологией наблюдается положительная реакция на туберкулин, свидетельствующая о наличии аллергически измененной реактивности у ребенка, при иммунизации по эпидпоказаниям этот срок может быть меньше. После введения АКДС-вакцины, АДС, АДС-М-анатоксинов, ЖКВ (живая коревая вакцина) и вакцины против эпидемического паротита пробу Манту можно ставить не ранее чем через 1,5 месяца.

«Проба Манту в Белоруссии практически нивелирована», – пояснила доцент на вопрос из зала. – В Казахстане она все еще подтверждает уровень остаточной вакцинации».

Доклад «Лечение вирусных инфекций у детей с аллергической патологией: от теории к реальной клинической практике» профессора РНИМУ им. Пирогова Марины Са-

венковой начался с описания особенностей инфекционного гриппа у детей – развития миокардитов и других и возникающих осложнений.

Одно из наиболее эффективных средств против вирусных инфекций у детей с аллергической патологией – Гроприносин, иммуностимулирующее средство с противовирусным действием. Это комплекс, содержащий инозин и соль пара-ацетиамидобензойной кислоты. Таблетки блокируют размножение вирусных частиц, повреждая генетический аппарат, стимулируя активность макрофагов, пролиферацию лимфоцитов и образование цитокинов.



Действенность – высокая: уменьшает клинические проявления вирусных заболеваний, ускоряет реконвалесценцию, повышает резистентность организма. При своевременном применении препарата сокращается частота возникновения вирусных инфекций, снижается длительность и тяжесть заболевания. Сокращается развитие осложнений. Характеризуется высокой переносимостью. Курс лечения – 10–14 дней при герпесвирусных инфекциях.

Часто болеет ребенок – это, когда у него 9–11 эпизодов в год, считает профессор Савенкова. У такой группы детей, как правило, в три раза больше проблем. Кроме того, в таких семьях есть больные астмой взрослые, у членов семьи часто бывают проблемы со сном, апноэ во сне.

Если у антигистаминных препаратов имеется седативный эффект, то профессор не рекомендует их применять. Если седативного эффекта нет, то можно, полагает она.

Препарат Зилета – сироп с запахом миндаля можно применять для детей от года. Сонливости почти не вызывает. Дезлоратадин начинает определяться в плазме крови взрослых и подростков через 30 минут после приема. Хорошо всасывается, максимальная концентрация достигается приблизительно через 3 часа после приема. Конечный период полувыведения составляет приблизительно 27 часов. Степень накопления дезлоратадина соответствует периоду полувыведения при однократном приеме в сутки. Биодоступность дезлоратадина пропорциональна дозе в интервале от 5 мг до 20 мг. Дезлора-

тадин не проникает через гематоэнцефалический барьер. При применении у подростков в течение 14 дней в дозе от 5 мг до 20 мг один раз в день клинически значимой кумуляции препарата не отмечалось. Одновременный прием пищи или грейпфрутового сока не влиял на распределение дезлоратадина при применении в дозе 7,5 мг один раз в день.

Доклад кандидата химических наук, члена Национального общества косметических химиков России Татьяны Щегельской «Атопический дерматит у детей. Как повысить эффективность терапии» начался с описания симптомов атопического дерматита. Доктор изложила концепцию базового ухода за кожей: чистота, кожа ребенка не должна быть сухой, и он не должен ее расчесывать. Сразу после купания ребенка рекомендуется применение на все тело эмалентов. Их выбор зависит от состояния кожи ребенка, но они – недешевы. Наносятся они в опреде-

ленной последовательности: сначала менее жирные, затем уже возможно нанесение мазей.

Доктор Щегельская рассмотрела атопики (atopic), дающие полноценный базовый уход, гель для купания с головы до пяток, крем-стики.

Доклад профессора ФБГУ «Научно-исследовательский институт питания», председателя Союза детских аллергологов России Веры Ревякиной «Аллергический ринит и коморбидная патология» содержал описания симптомов пищевой аллергии, перечисления региональных аллергенов – молока, арахиса, пряностей, безглютеновых продуктов.

Коррекция терапии должна проводиться каждые 3–6 месяцев, что часто не соблюдается. Иногда больной, особенно в регионах, лечится по одной схеме годами, отмечает она.

Гистаминные препараты – супрастин и левоцетиризин. Левоцетиризин – улучшенная формула цетиризина, в каплях. Оказывает противоаллергическое и противовоспалительное действие. Показан для лечения аллергического ринита. К левоцетиризину близок по показаниям Ксизал – дженерик левоцетиризина, безопасен и эффективен до 6 месяцев.

Аллергический ринит характеризуется симптомокомплексом: заложенностью носа, диссонансом и апноэ во сне. Профессор Ревякина рекомендовала педиатрам выявлять склонных к аллергии детей и в том числе с аллергическим ринитом. По ее словам, часто причиной бывает пылевой клещ. Для успешного лечения необходимо удаление контакта с аллергеном.

Доклад профессора ФБГОУ ВО «Северо-Западный госуниверситет им. Мечникова» Александра Емельянова «Анти-IgE терапия бронхиальной астмы» начался с констатации факта – 400 тыс. больных каждый год умирают от бронхиальной астмы. Ее лечение также достаточно дорогое. Профессор считает необходимым для лечащего врача проводить контроль астмы и рекомендует вести для этого дневники контроля.

Для лечения астмы – хронического заболевания, связанного с

воспалением дыхательных путей, применяются ингаляционные кортикостероиды, но примерно для 5–10% пациентов, страдающих тяжелой астмой, эти средства оказываются неэффективными. Диагностика астмы характерна тем, что около 30% диагнозов выставляется неправильно. Развиваются сопутствующие заболевания: дисфункция голосовых связок, нарушения дыхания, ожирение, аллергический ринит и др.

Пациенты с наиболее тяжелым течением астмы, нуждающиеся в 5-й ступени терапии, являются наиболее трудными для лечения как в стационарах, так и в амбулаторном звене. И именно для них разработаны очень перспективные иммунобиологические средства – анти-IgE препараты.

Препарат ксолар – новый иммунодепрессивный препарат для достижения контроля бронхиальной астмы. Мализумаб – оригинальный препарат анти-IgE антител, разработанный на основе каркаса человеческого иммуноглобулина G (IgG), в который имплантирован определяющий комплементарность участок мышиных анти-IgE антител. Применяется в последнее время с помощью шприца. В то же время, уменьшается применение интерферона-альфа. «Тяжелая астма – проблема для здравоохранения», – заключил Емельянов.

Доклад PhD, главного врача медцентра «СанМедСервис» Гулзады Абдушукуровой «Комплексная терапия ринита и астмы с применением топических ГКС и монтелукаста» начался с определения основных аллергенов и механизмов их действия и завершил панельную сессию.

Главврач медцентра рассказала участникам конференции о коде по МКБ, анамнезе ринита, кожных тестах аллерголога. Она детально остановилась на процессе лечения ринита и астмы и элиминации – снижение распространения случаев до заранее определенного, очень низкого уровня, лечении иммунологическими препаратами.

Все выступающие на панельной сессии специалисты из других стран принимались в почетные члены

ОО «Общество аллергологов, иммунологов и иммунореабилитологов», пополняя его своими компетенциями.

После обеда начался симпозиум «Аллергодерматозы». Во время симпозиума вновь убедительно и компетентно выступил профессор Емельянов. В этот раз на тему «Актуальные вопросы лечения хронической крапивницы». Казахстанские доктора из столицы рассказали: об атопическом дерматите у детей и оптимизации наружной терапии – Г.Р. Батпенова, о новых аспектах менеджмента крапивницы – Е.Ф. Ковзель, о диагностике аллергии к белкам коровьего молока и диетотерапии – Е.Н. Старосветова.

На сессии вопросов-ответов участники дискутировали по разным вопросам специальности, как уже представленным докладчиками, так и тем, которые еще должны были, по заявленной программе конференции, прозвучать.

Во время круглого стола президиума ОАИИР и рабочих групп по разработке НПА менеджеры здравоохранения продумывали новые нормативно-правовые акты в сфере своей деятельности, корректировали работающие НПА, чтобы внести предложения об их изменении.

Успешно прошла Oral Poster Session, на которой рассматривались достижения научных исследований отечественных аллергологов-иммунологов.

Во второй день работы конференции прошли симпозиумы «Вакцинация и аллергия» и «Респираторные аллергозы», мастер-класс «Профилактика лекарственной гиперчувствительности. Аллергодиагностика *in vitro* и *in vivo* в повседневной практике».

Мастер-классы состоялись и в «нулевой» день работы конференции, 19 сентября. На них обсуждались такие темы, как «Функциональные исследования органов дыхания и современные технологии доставки ингаляционных препаратов» и «Иммунограмма в клинической практике. Применение и интерпретация».

Валентина Владимировская

VI Республиканская научно–практическая конференция «Инновационные технологии в респираторной медицине»

С.Х. Измайлова – к.м.н., заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней КазНМУ имени С.Д. Асфендиярова, г. Алматы

10–12 октября 2019 г. в Нур–Султане проходила VI Республиканская научно–практическая конференция с международным участием «Инновационные технологии в респираторной медицине».

В работе конференции приняли участие Ассоциация специалистов респираторной медицины, Евро-Азиатское респираторное общество, Ассоциация русскоговорящих специалистов респираторной медицины и Министерство здравоохранения РК.

С приветственным словом выступили: **Е.А. Биртанов**, министр здравоохранения РК, **А.К. Байгенжин**, председатель правления АО «ННМЦ», исполнительный директор ЕАРО, **Дайнюс Павалкис**, председатель правления, ректор НАО «Медицинский университет Астана», **С.Д. Кисикова**, руководитель управления здравоохранения г. Нур-Султан и др.

В рамках мероприятия проводились лекции, семинары и мастер-классы:

1. Мастер-класс «Интерстициальные заболевания

легких. Бронхиолиты» (с выдачей сертификатов) проф. А.С. Белевский (Россия).

2. Мастер-класс «Спирометрия: практические аспекты» (с выдачей сертификатов). Тренеры-эксперты: Е.И. Давидовская (Беларусь), Д.В. Винников (Казахстан).

С докладами выступили специалисты в области пульмонологии, фтизиатрии, педиатрии, ВОП, аллергологии, кардиологии, торакальной хирургии, рентгенологии, реаниматологии, отоларингологии, организаторы здравоохранения и др.

На конференции были освещены актуальные вопросы диагностики и лечения заболеваний дыхательной системы и смежных патологий с персонифицированным подходом в различных клинических ситуациях. Обсуждены аспекты ведения респираторных заболеваний в различных возрастных и особых категориях пациентов; вопросы вакцинопрофилактики респираторных инфекций, антибиотикорезистентности, интенсивной пульмонологии, проводились тренинги по основам спирометрии и др.





В Казахстане, как и во всем мире, болезни органов дыхания занимают лидирующие позиции в структуре общей заболеваемости, инвалидизации и смертности. Среди респираторных заболеваний существенные позиции занимают такие болезни, как пневмония, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), бронхиальная астма, интерстициальные заболевания легких, бронхолегочные аномалии. Согласно статистике респираторных заболеваний, в РК стандартизированный коэффициент смертности населения от болезней органов дыхания (БОД) составляет 157,48 на 100000 населения, что более чем в 4 раза превышает средневропейский показатель. Большую роль в росте смертности от БОД в Казахстане играет ХОБЛ, занимающая 3-е место среди основных причин смерти населения.

Ежегодное проведение научно-практической конференции «Инновационные технологии в респираторной медицине» в Нур-Султане стало традиционным. Это важное отраслевое мероприятие дает возможность ознакомиться с современными инновационными методами и технологиями в респираторной медицине, новейшими подходами в сфере иммунопрофилактики взрослого населения и позволит улучшить уровень диагностики и лечения заболеваний органов дыхания.

Нур-Султан – это центр развития науки, где сосредоточено большое число ученых и непосредственно практических специалистов, занимающихся вопросами респираторной патологии. Данный форум организован усилиями Ассоциации специалистов респираторной медицины (АСРМ), Евро-Азиатского респираторного общества (ЕАРО), Ассоциации русскоговорящих специалистов респираторной медицины (АРСРМ) и при поддержке Министерства здравоохранения РК.

Ежегодное проведение форума создает все условия для регулярного обмена опытом и медицинскими технологиями между отечественными и иностранными специалистами в области респираторной медицины, что, безусловно, способствует повышению качества медицинской помощи населению нашей страны.

Программа конгресса, по мнению участников, была качественно составлена, заседания проходили одновременно в нескольких залах и врачи могли выбрать интересующую тему, спикера.

Итоги работы форума были подведены на закрытии, подчеркнута значимость проведения конгресса для консолидации усилий врачей всех стран, обмена опытом и знаниями, расширения научных контактов, поддержки молодых ученых.

Резолюция Республиканской научно–практической конференции с международным участием «Инновационные технологии в респираторной медицине»

10–12 октября 2019 г. в Нур-Султане состоялась очередная VI Республиканская научно-практическая конференция с международным участием «Инновационные технологии в респираторной медицине». Мероприятие организовано Ассоциацией специалистов респираторной медицины совместно с Евро-Азиатским респираторным обществом при поддержке НАО «Медицинский университет Астана» и Министерства здравоохранения РК.

В конференции приняли участие более 350 практических врачей из всех регионов Казахстана различных специальностей: пульмонологи, терапевты, педиатры, ВОП, фтизиатры, торакальные хирурги, реаниматологи, аллергологи, кардиологи, инфекционисты, фармакологи, микробиологи, реабилитологи, организаторы здравоохранения. В качестве участников и спикеров были все главные специалисты пульмонологи из регионов республики. Также активными слушателями были врачи-резиденты пульмонологи и интерны НАО «МУА».

С приветственным словом выступили Председатель Ассоциации специалистов респираторной медицины профессор И.Ю. Мукатова, Генеральный секретарь Евро-Азиатского респираторного общества А.М. Пак, проректор НАО «МУА» по клинической работе д.м.н. Р.Р. Аипов, представители Министерства здравоохранения, Управления здравоохранения г. Нур-Султан.

В рамках конференции было проведено три образовательных мастер-класса с выдачей сертификатов по спирометрии, интерстициальным заболеваниям легких, дыхательной недостаточности и респираторной поддержке.

В общей сложности на симпозиумах, мастер-классах и клинических разборах заслуша-

но около 50 лекций и докладов. Отдельный симпозиум касался вопросов респираторной патологии в детской практике.

В конференции приняли участие спикеры из Казахстана, России, Украины.

На заседании Ассоциации специалистов респираторной медицины обсуждены клинические протоколы диагностики и лечения по перерабатываемым тематикам «Внебольничная пневмония у взрослых» и «Хроническая обструктивная болезнь легких». Внесены дополнения по базисной терапии, антибактериальной терапии.

Проанализирована ситуация по респираторным заболеваниям, особенностям функционирования и проблемам пульмонологической, торакальной, фтизиатрической и педиатрической служб РК. Болезни органов дыхания (БОД) сохраняют лидерство среди первичной заболеваемости в РК – более 25 000,0 на 100 000 населения, в абсолютных цифрах более 5 200 000 случаев (до 41,0–43,5% в структуре общей заболеваемости). Наиболее часты: пневмонии, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), бронхиальная астма (БА), бронхо-легочные аномалии, интерстициальные болезни легких и др. Смертность от БОД занимает 2-ую строку, уступая только сердечно-сосудистым заболеваниям. Наряду с известными причинами высокой распространенности и смертности от БОД, немаловажное значение имеет отсутствие централизованной структуры в области пульмонологии/респираторной медицины; дефицит врачей-пульмонологов, низкий коэффициент возмещения затрат (КЗГ) по пульмонологическим заболеваниям.

Обсуждены реализация мероприятий в рамках актуализированной «Дорожной карты по совершенствованию пульмонологической службы в Республике Казахстан на 2019–2021 годы» и проект Концепции развития фтизиопульмонологической службы в Республике Казахстан.

Подняты вопросы редких заболеваний органов дыхания (муковисцидоз, интерстициальные болезни легких), возможности диагностики, лечения и реабилитации данных пациентов.

Вынесены следующие предложения и рекомендации:

- Решение вопроса открытия Республиканского пульмонологического центра на базе существующей многопрофильной клиники.
- Открытие/сохранение пульмонологических отделений в многопрофильных стационарах областного, городского/районного значения.

- Пересмотр КЗГ по бронхо-легочным заболеваниям по увеличению стоимости, применение системы оплаты по фактическим затратам при ряде патологий.
- Пересмотр перечня бронхо-легочных заболеваний, подлежащих стационарному лечению.
- Замена понятия «стационарозамещающая помощь» при БОД на «стационар на дому» с выделением специалистов (часов) для консультирования таких пациентов.
- Разработка Республиканских регистров по бронхо-легочным заболеваниям.
- Внесение дополнений в статистические формы по заболеваемости и смертности (ХОБЛ J44; интерстициальные болезни легких J84; легочный фиброз J84.1; бронхоэктазии J47, муковисцидоз и др.).
- Дальнейшая отработка концепции по фтизиопульмонологической службе в РК.
- Увеличение оплаты труда медицинских сотрудников пульмонологического профиля по принципу инфекционного профиля (по аналогии с фтизиатрической и инфекционной службами).
- Расширение возможности обучения/стажировки пульмонологов за рубежом, в связи с отсутствием собственного Республиканского центра.
- Дооснащение имеющихся пульмонологических отделений, кабинетов специализированным оборудованием (пульсоксиметры, пикфлоуметры, НИВЛ, спирометры, небулайзеры, высокопоточная кислородотерапия и др.).
- Доукомплектование амбулаторных и стационарных организаций спирометрами.
- Включение в Национальный календарь прививок вакцинации против пневмококковой инфекции (тринадцативалентной полисахаридной конъюгированной вакциной) для групп риска среди взрослого населения.
- Расширение полномочий профессиональных ассоциаций в вопросах принятия регламентирующих документов, аттестации специалистов, экспертировании медицинских услуг.

*Исполнительный директор
ОФ «Евро-Азиатское Респираторное
Общество» А.К. Байгенжин
Председатель ОО «Ассоциация
специалистов респираторной медицины»
И.Ю. Мукатова*

In vitro исследования чувствительности местных штаммов основных возбудителей инфекции дыхательных путей, костно-мышечных тканей и мочевыделительной системы к антибиотикам цефалоспоринового ряда I, II, III поколений



Д.Ж. Батырбаева¹, Ж.С. Алибаева¹, С. Хамидов², А. Жамбырбаев², Р.С. Батырханова¹

¹ НАО «КазНМУ имени С.Д. Асфендиярова», г. Алматы

² АО «Нобел Алматинская Фармацевтическая Фабрика» РК, г. Алматы

Исследовано антибактериальное действие препаратов Мегасеф, содержащих активное вещество – цефуроксим. Цефуроксим – цефалоспориновый антибиотик II поколения с широким спектром действия.

Ключевые слова: антибиотики, цефалоспорины, препарат Мегасеф 500, препарат Мегасеф 750, цефуроксим, цефтриаксон, цефазолин, тест-культуры, *in vitro*, антимикробный препарат (АМП), резистентность, бета-лактамазы расширенного спектра действия.

Введение

Устойчивость к противомикробным препаратам (УПП) ставит под угрозу эффективную профилактику и лечение растущего числа инфекций, вызываемых бактериями, паразитами, вирусами и грибами. Проблема УПП продолжает обостряться, это серьезнейшая угроза для мирового общественного здравоохранения, которая требует действий во всех государственных секторах и участия общества. Новые механизмы устойчивости возникают и распространяются по планете, ставя под угрозу нашу способность лечить распространенные инфекционные заболевания, удлиняя сроки выздоровления, вызывая инвалидность и смерть [1].

На протяжении последних лет во всем мире отмечается значительный рост устойчивости возбудителей внутрибольничных инфекций к антимикробным препаратам (АМП). Возникновение антимикробной резистентности является естественным биологическим отве-

том на использование антимикробных препаратов, которые создают селективное давление [2].

Европейская сеть по эпиднадзору за устойчивостью к антимикробным препаратам («EARS-Net») ежегодно регистрирует до 400 000 случаев развития полирезистентных инфекций [3].

Кроме того, в последние годы растет число мультрезистентных штаммов микроорганизмов, которые проявляют резистентность одновременно к нескольким антибиотикам разных классов [4].

Среди большого круга проблем, связанных с резистентностью к антибиотикам госпитальной и амбулаторной микрофлоры наиболее значимыми являются появление штаммов, полирезистентных у ряда грамотрицательных бактерий, обусловленное образованием бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС) (такие как *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.* и др. [5, 6].

Европейский союз (Евросоюз, ЕС) ежегодные экономические

потери в связи с множественной лекарственной устойчивостью бактерий оценивает примерно в 1,5 млрд. евро. В 29 странах региона ВОЗ для Европы, по оценкам, 25 000 человек ежегодно умирают из-за инфекций, связанных с устойчивостью к антибиотикам, большинство из них в медицинских учреждениях.

В связи с высоким уровнем распространения отдельных инфекционных заболеваний требуется улучшение лабораторной службы в стране.

Из-за недостатка бесплатных диагностических микробиологических услуг, в стране наблюдается высокий уровень эмпирического назначения антибиотиков врачами.

Внедрение современных и эффективных методов выявления микроорганизмов и определения их чувствительности к противомикробным препаратам, поможет быстрому и своевременному выявлению возбудителей заболеваний и их чувствительности к противо-

микробным препаратам. Для повышения доступности данных услуг для населения РК необходимо достаточное государственное финансирование микробиологических исследований (*из стратегического плана по сдерживанию резистентности к противомикробным препаратам в Республике Казахстан на 2017–2019 гг.*).

Цель настоящего исследования заключалась в оценке антибактериальной активности цефуроксима и сравнительный анализ антимикробных свойств лекарственных препаратов различных производителей в отношении тест-культур бактерий в опытах *in vitro*.

Задачи исследования

1. Исследовать сравнительную антибактериальную активность цефалоспоринов I–III поколений среди музейных штаммов и клинических изолятов.
2. Оценить антибактериальную активность препаратов Мегасеф (таблетки 500 мг, флаконы 750 мг), действующее вещество цефуроксим, среди музейных штаммов.

Материалы и методы исследования

Сравнительное исследование проводилось с 04.06.2018 г. по 30.08.2018 г. на базе научной клинико-диагностической лаборатории (группа клинической микробиологии) КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова (г. Алматы, Казахстан).

Было исследовано шесть антибактериальных препаратов (Мегасеф 500, Мегасеф 750 (оба Нобел АФФ)) Цефуроксим (иностранный производитель*), цефтриаксон (иностранный производитель 1*), цефтриаксон (иностранный производитель 2*) и Цефазолин (иностранный производитель*) для системного использования в стандартных лекарственных формах. Основные действующие компоненты – цефазолин, цефуроксим и цефтриаксон.

По классификации относятся к антибиотикам широкого спектра

действия (бета-лактамы антибактериальные препараты прочие):

Цефазолин – относится к цефалоспориновым антибиотикам I поколения.

Цефуроксим – относится к цефалоспориновым антибиотикам II поколения.

Цефтриаксон – относится к цефалоспориновым антибиотикам III поколения.

Материалом для исследования служили штаммы, выделенные из клинических изолятов (n=62):

- *Staphylococcus aureus* – 10 (среди них 5 штаммов – MRSA);
- *Staphylococcus epidermidis* – 5;
- *Staphylococcus saprophyticus* – 5;
- *Streptococcus pneumoniae* – 5;
- *Streptococcus viridans* – 5;
- *Escherichia coli* – 10;
- *Klebsiella pneumoniae* – 10;
- *Proteus vulgaris* – 5;
- *Proteus mirabilis* – 5;
- *Pseudomonas aeruginosa* – 2.

Материалом для контроля качества исследований послужили контрольные штаммы (тест-культуры), полученные из коллекции патогенных микроорганизмов «АТСС». АТСС – Американская коллекция типовых культур. Контрольные штаммы микроорганизмов: эталонные (референтные) штаммы международных коллекций:

- *Escherichia coli* ATCC 25922;
- *Staphylococcus aureus* ATCC 29213;
- *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228;
- *Staphylococcus haemolyticus* ATCC 29970;
- *Streptococcus pneumoniae* ATCC 27336;
- *Streptococcus pyogenes* ATCC 19615;
- *Streptococcus agalactiae* ATCC 13813;
- *Moraxella catarrhalis* ATCC 25238;
- *Haemophilus influenzae* ATCC 10211.

Каждая лиофилизированная тест-культура восстанавливалась согласно инструкции производителя, соблюдая правила асептики [7].

Выделение из клинических материалов аэробных и факультативно-анаэробных бактерий проводили по общепринятым схемам в соответствии с приказом №535 «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений».

Все выделенные культуры были идентифицированы до вида на бактериологическом автоматизированном анализаторе «VITEK-2 Compact» (Biomérieux). Vitek 2 Compact – высокоавтоматизированные системы для идентификации и определения чувствительности [8].

Определение активности антимикробных препаратов проводилось методами диффузии, турбидиметрическим и методом серийных разведений.

Метод диффузии – количественное определение антимикробной активности основано на плотной питательной среде путем сравнения размеров зон угнетения роста тест-микробов, образующихся при испытании определенных концентраций [9].

Посев проводился на поверхность агара, тест-культуры возбудителя засеивали «газоном» на питательный агар в чашке, смоченном в стандартизованной суспензии микроорганизма. Затем на поверхность агара укладывали диски из фильтровальной бумаги диаметром 8–10 мм, предварительно пропитанные антибиотиками. После засева чашки Петри инкубировали в течение 18–24 ч. при температуре 37°C. После инкубации проводили оценку, критерием которой являлась зона задержки роста микрофлоры: до 11 мм или ее отсутствие – микроорганизмы не чувствительны к препарату; 12–15 мм – обладали малой чувствительностью и более 15 мм – чувствительные штаммы. При этом зона задержки роста микроорганизмов до 10 мм фактически может свидетельствовать о бактериостатическом эффекте,

более 10 мм – о бактерицидном действии.

Турбидиметрический метод – метод основан на подсчете количества клеток в бульоне/агаре на измерении концентрации клеток тест-микроба, образующих оптическую плотность среды (мутность) в результате роста в присутствии небольшого количества антибиотика. В присутствии небольшого количества антибиотика не происходит полное подавления роста тест-микроба, а лишь задержка темпа их роста [9].

Для искусственной контаминации препарата использовали суспензию 18–20-часовой тест-культуры, выращенной в термостате при температуре 37°C. В 1,0 мл суспензии содержится $1,5 \times 10^8$ КОЕ/мл микробных клеток. Исследуемые материалы смешали со стеклянными бусами и в течение 10 минут встряхивали на Магнитной мешалке. Затем производили посев смывной жидкости по 0,1 мл из опытных и контрольных пробирок. В качестве плотных питатель-

ных сред применяли среды Мюллера-Хинтона, Шоколадного агара и Кровяного агара. Чашки Петри со средой инкубировали 24 ч. при 37°C, после чего производили подсчет колоний. После инкубации в каждом образце определяли количество живых микроорганизмов и вычисляли их сокращение.

Обработка результатов ведется путем учета чашек, на которых количество КОЕ лежит в пределах между 15 и более 300 и подсчитывают число колоний в опыте и контроле. После вычисления среднего арифметического из дублирующих определений, рассчитывают фактор редукции (RF) по формуле:

$$\text{Log RF} = \log (\text{КОЕ } K_0) - \log (\text{КОЕ } D),$$

где КОЕ K_0 – количество КОЕ на мл без воздействия препарата, КОЕ D – количество КОЕ на мл после воздействия препарата.

Серийные разведения – методы серийных разведений основаны на прямом определении основного количественного показателя, характеризующего микробиологическую

активность АБП – величины его минимальной подавляющей концентрации (МПК) [10].

Рабочий раствор АБП готовили из основного раствора с использованием жидкой питательной среды. Концентрацию рабочего раствора рассчитывали исходя из необходимой максимальной концентрации в ряду серийных разведений, учитывая фактор разбавления препарата при последующей инокуляции. Затем рабочий раствор в количестве 0,5 мл при помощи микропипетки со стерильным наконечником вносили в первую пробирку, содержащую 0,5 мл бульона. Тщательно перемешивали и новым стерильным наконечником переносили 0,5 мл раствора АБП в бульон во вторую пробирку, содержащую первоначально 0,5 мл бульона. Эту процедуру повторяли, пока не будет приготовлен весь необходимый ряд разведений. Из последней пробирки 0,5 мл бульона удаляли. Таким образом, получали ряд пробирок с растворами АБП, концентрации которых отличаются в соседних

Таблица 1. Зоны задержки роста микроорганизмов (в мм), полученные при исследовании антимикробных препаратов на музейные штаммы

Микро-организмы	Зона задержки роста, мм					
	Цефазолин (Иностран-ный произ-водитель*)	Цефурок-сим 500 (Мегасеф Нобел)	Цефурок-сим 750 (Мегасеф Нобел)	Цефуроксим (Иностран-ный произ-водитель*)	Цефтриаксон (Иностран-ный произво-дитель 1*)	Цефтриаксон (Иностран-ный произво-дитель 2*)
<i>S. aureus</i> ATCC 29213	9 мм	35 мм	39 мм	33 мм	>40 мм	40 мм
<i>S. epidermidis</i> ATCC 12228	26 мм	32 мм	>40 мм	38 мм	>40 мм	36 мм
<i>S. haemolyticus</i> ATCC 29970	30 мм	36 мм	36 мм	24 мм	40 мм	34 мм
<i>S. pneumoniae</i> ATCC 27336	28 мм	40 мм	>40 мм	>40 мм	>40 мм	>40 мм
<i>S. pyogenes</i> ATCC 19615	20 мм	30 мм	34 мм	40 мм	>40 мм	>40 мм
<i>S. agalactiae</i> ATCC 13813	30 мм	34 мм	36 мм	>40 мм	>40 мм	>40 мм
<i>H. influenzae</i> ATCC 10211	32 мм	37 мм	40 мм	30 мм	>40 мм	>40 мм
<i>E. coli</i> ATCC 25922	35 мм	38 мм	>40 мм	32 мм	>40 мм	>40 мм
<i>M. catarrhalis</i> ATCC 25238	30 мм	>40 мм	>40 мм	36 мм	>40 мм	>40 мм

пробирках в 2 раза. Одновременно готовили дополнительные ряды серийных разведений АБП для тестирования контрольных штаммов.

Для определения наличия роста микроорганизма пробирки с посевами просматривали в проходящем свете. Наличие роста микроорганизма в бульоне (помутнение бульона) и на поверхности агара свидетельствует о том, что данная концентрация антибиотика недостаточна, чтобы подавить его жизнеспособность. По мере увеличения концентрации антибиотика рост микроорганизма ухудшается. Первую наименьшую концентрацию антибиотика (из серии последовательных разведений), где визуально не определяется бактериальный рост принято считать минимальной подавляющей концентрацией (МПК) или МИК.

Результаты исследования

1. Метод диффузии

В таблице 1 показаны результаты зоны задержки роста микроор-

ганизмов, полученные при исследовании антимикробных препаратов на музейные штаммы.

Из таблицы 1 следует, что чувствительность музейных штаммов к цефазолину оказалась высокой у всех изучаемых штаммов грамположительных кокков и грамотрицательных бактерий – от 20 до 35 мм, кроме штамма *Staph. aureus*, к которому была выявлена резистентность – 9 мм.

Цефалоспорин II поколения – цефуросим (Мегацеф 500, 750 (Нобел) различной концентрации, Цефуросим (иностранный производитель*) проявили высокую чувствительность в одинаковой степени в отношении всех музейных штаммов – с чувствительностью более 30 мм и выше; антибиотик цефалоспоринового ряда поколением выше – цефтриаксон вне зависимости от производителя проявил наибольшую чувствительность ко всем изучаемым микроорганизмам, зона задержки роста практи-

чески ко всем штаммам оказалась более 40 мм.

При изучении зоны задержки роста микроорганизмов методом диффузии в агар, выделенных из клинических изолятов, выявлено, что цефазолин активно воздействовал на грамположительные кокки, среди грамотрицательных – на *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, малую чувствительность проявил к *Proteus spp.* – 10 мм, при этом к MRSA штаммам *Staph. aureus* и *Pseudomonas aeruginosa* определена полная резистентность – 0 мм.

Цефуросим различных производителей и концентрации имел эффективное влияние на грамположительные кокки и грамотрицательные бактерии – более 30 мм, помимо синегнойной палочки с 0 результатом.

Цефтриаксон различных производителей проявил себя активно в отношении всех исследованных культур микроорганизмов с чувствительностью более 40 мм среди

Таблица 2. Зоны задержки роста микроорганизмов (в мм), полученные при исследовании антимикробных препаратов на штаммы, выделенные из клинических изолятов

Микроорганизмы	Зона задержки роста, мм					
	Цефазолин (Иностран- ный произ- водитель*)	Цефурук- сим 500 (Мегацеф Нобел)	Цефурук- сим 750 (Мегацеф Нобел)	Цефуросим (Иностран- ный произ- водитель*)	Цефтриаксон (Иностран- ный произво- дитель 1*)	Цефтриаксон (Иностран- ный произво- дитель 2*)
<i>S. aureus</i> (n=5)	16 мм	30 мм	>40 мм	38 мм	>40 мм	40 мм
<i>S. epidermidis</i> (n=5)	26 мм	36 мм	>40 мм	40 мм	40 мм	>40 мм
<i>S. saprophyticus</i> (n=5)	19 мм	32 мм	>40 мм	40 мм	>40 мм	>40 мм
<i>S. pneumoniae</i> (n=5)	25 мм	31 мм	40 мм	39 мм	>40 мм	40 мм
<i>S. viridans</i> (n=5)	30 мм	34 мм	39 мм	>40 мм	>40 мм	>40 мм
Грамположитель- ные кокки (n=30)	19,3 мм	30,8 мм	39,8 мм	38,3 мм	40,0 мм	40,0 мм
<i>E. coli</i> (n=10)	20 мм	38 мм	>40 мм	30 мм	>40 мм	>40 мм
<i>K. pneumoniae</i> (n=10)	18 мм	35 мм	40 мм	32 мм	>40 мм	39 мм
<i>Proteus spp.</i> (n=10)	10 мм	32 мм	38 мм	28 мм	40 мм	40 мм
<i>P. aeruginosa</i> (n=2)	0	0	0	0	38 мм	39 мм
Грамотрицатель- ные бактерии (n=32)	12,0 мм	26,5 мм	29,5 мм	22,5 мм	39,5 мм	39,5 мм



Рисунок 1. Изучение антимикробной активности методом диффузии

грамположительных кокков, более 30 мм – среди грамотрицательных бактерий.

Зоны угнетения микробного роста измеряли миллиметровой линейкой, включая диаметр диска (рис. 1).

2. Турбидиметрический метод

Результаты исследования эффективности препаратов представ-

лены в таблицах 3–6.

При оценке антибактериального действия Цефазолина турбидиметрическим способом без добавления антибиотика и после его добавления наблюдалось уменьшение колониеобразующих единиц *S. epidermidis* ATCC 12228, *S. haemolyticus* ATCC 29970, *S. pneumoniae* ATCC 27336, *S. pyogenes* ATCC 19615, *S. agalactiae*

ATCC 13813 с $\times 10^3$ до $\times 10^2$ КОЕ D, при этом максимальную эффективность действия проявил штамм *S. pneumoniae* ATCC 27336 в 60,0% (табл. 3).

Из таблицы 4 видно, что эффективность антибактериального действия Мегасеф 500 проявилась в отношении всех изучаемых музейных культур, причем в отношении грамположительных кокков активность

Таблица 3. Эффективность антибактериального действия Цефазолина (иностранный производитель*)

Вид обсеменности	Вид микроорганизма	№ модели	log КОЕ Ко		log КОЕ D		log RF	Эффективность (%)
			без добавления ЛП		с добавлением ЛП			
			КОЕ Ко	log	КОЕ D	log		
Искусственный	<i>S. aureus</i> ATCC 29213	6	$1,8 \times 10^3$	3,2	$9,8 \times 10^3$	2,9	0,3	45,5
	<i>S. epidermidis</i> ATCC 12228		$2,6 \times 10^3$	3,4	$1,2 \times 10^2$	3,0	0,4	53,8
	<i>S. haemolyticus</i> ATCC 29970		$3,0 \times 10^3$	3,4	$1,6 \times 10^2$	3,2	0,2	46,6
	<i>S. pneumoniae</i> ATCC 27336		$3,5 \times 10^3$	3,5	$1,4 \times 10^2$	3,1	0,4	60,0
	<i>S. pyogenes</i> ATCC 19615		$3,7 \times 10^3$	3,5	$2,0 \times 10^2$	3,3	0,2	45,9
	<i>S. agalactiae</i> ATCC 13813		$3,0 \times 10^3$	3,4	$1,4 \times 10^2$	3,1	0,3	53,3
	<i>E. coli</i> ATCC 25922		$4,0 \times 10^3$	3,6	$2,8 \times 10^3$	3,4	0,2	30,0
	<i>M. catarrhalis</i> ATCC 25238		$3,7 \times 10^3$	3,5	$1,5 \times 10^3$	3,1	0,4	59,4
<i>H. influenzae</i> ATCC 10211	$3,5 \times 10^3$	3,5	$2,0 \times 10^3$	3,3	0,2	42,8		

Таблица 4. Эффективность антибактериального действия Цефуросима (Мегасеф 500, Нобел)

Вид обсеменности	Вид микроорганизма	№ модели	log КОЕ Ко		log КОЕ D		log RF	Эффективность (%)
			без добавления ЛП		с добавлением ЛП			
			КОЕ Ко	log	КОЕ D	log		
Искусственный	<i>S. aureus</i> ATCC 29213	1	$1,8 \times 10^3$	3,2	$2,5 \times 10^3$	2,3	0,9	36,1
	<i>S. epidermidis</i> ATCC 12228		$2,6 \times 10^3$	3,4	$1,2 \times 10^2$	2,0	1,4	95,3
	<i>S. haemolyticus</i> ATCC 29970		$3,0 \times 10^3$	3,4	$1,5 \times 10^2$	2,1	1,3	95,0
	<i>S. pneumoniae</i> ATCC 27336		$3,5 \times 10^3$	3,5	$1,0 \times 10^2$	2,0	1,5	97,1
	<i>S. pyogenes</i> ATCC 19615		$3,7 \times 10^3$	3,5	$2,5 \times 10^2$	2,3	1,2	93,2
	<i>S. agalactiae</i> ATCC 13813		$3,0 \times 10^3$	3,4	$1,0 \times 10^2$	2,0	1,4	96,6
	<i>E. coli</i> ATCC 25922		$4,0 \times 10^3$	3,6	$5,5 \times 10^2$	2,7	0,9	86,2
	<i>M. catarrhalis</i> ATCC 25238		$3,7 \times 10^3$	3,5	$7,5 \times 10^1$	1,8	1,7	97,9
<i>H. influenzae</i> ATCC 10211	$3,5 \times 10^3$	3,5	$7,0 \times 10^1$	1,8	1,7	98,2		

Таблица 5. Эффективность антибактериального действия Цефуросима (Мегасефа 750, Нобел)

Вид обсемененности	Вид микроорганизма	№ модели	log КОЕ Ко		log КОЕ D		log RF	Эффективность (%)
			без добавления ЛП		с добавлением ЛП			
			КОЕ Ко	log	КОЕ D	log		
Искусственный	<i>S. aureus</i> ATCC 29213	2	$1,8 \times 10^3$	3,2	$1,5 \times 10^3$	2,1	1,1	31,6
	<i>S. epidermidis</i> ATCC 12228		$2,6 \times 10^3$	3,4	$6,5 \times 10^1$	1,8	1,6	97,5
	<i>S. haemolyticus</i> ATCC 29970		$3,0 \times 10^3$	3,4	$1,2 \times 10^2$	2,0	1,4	96,0
	<i>S. pneumoniae</i> ATCC 27336		$3,5 \times 10^3$	3,5	$6,2 \times 10^1$	1,7	1,8	98,2
	<i>S. pyogenes</i> ATCC 19615		$3,7 \times 10^3$	3,5	$2,2 \times 10^2$	2,3	1,2	94,0
	<i>S. agalactiae</i> ATCC 13813		$3,0 \times 10^3$	3,4	$1,6 \times 10^2$	2,2	1,2	94,6
	<i>E. coli</i> ATCC 25922		$4,0 \times 10^3$	3,6	$1,5 \times 10^2$	2,1	1,5	96,3
	<i>M. catarrhalis</i> ATCC 25238		$3,7 \times 10^3$	3,5	$1,0 \times 10^1$	3,4	0,1	97,2
<i>H. influenzae</i> ATCC 10211	$3,5 \times 10^3$	3,5	$2,0 \times 10^2$	2,6	0,9	94,2		

Таблица 6. Эффективность антибактериального действия Цефуросима (иностранный производитель*)

Вид обсемененности	Вид микроорганизма	№ модели	log КОЕ Ко		log КОЕ D		log RF	Эффективность (%)
			без добавления ЛП		с добавлением ЛП			
			КОЕ Ко	log	КОЕ D	log		
Искусственный	<i>S. aureus</i> ATCC 29213	3	$1,8 \times 10^3$	3,2	$2,5 \times 10^3$	2,3	0,9	36,1
	<i>S. epidermidis</i> ATCC 12228		$2,6 \times 10^3$	3,4	$2,0 \times 10^2$	2,3	1,1	92,3
	<i>S. haemolyticus</i> ATCC 29970		$3,0 \times 10^3$	3,4	$2,2 \times 10^2$	2,3	1,1	92,6
	<i>S. pneumoniae</i> ATCC 27336		$3,5 \times 10^3$	3,5	$1,5 \times 10^2$	2,1	1,4	95,5
	<i>S. pyogenes</i> ATCC 19615		$3,7 \times 10^3$	3,5	$3,0 \times 10^2$	2,4	1,1	91,8
	<i>S. agalactiae</i> ATCC 13813		$3,0 \times 10^3$	3,4	$2,4 \times 10^2$	2,3	1,1	92,0
	<i>E. coli</i> ATCC 25922		$4,0 \times 10^3$	3,6	$3,5 \times 10^2$	3,5	0,1	91,2
	<i>M. catarrhalis</i> ATCC 25238		$3,7 \times 10^3$	3,5	$3,4 \times 10^2$	2,5	1,0	90,8
<i>H. influenzae</i> ATCC 10211	$3,5 \times 10^3$	3,5	$2,5 \times 10^2$	2,3	1,2	92,8		

наблюдалась с $\times 10^3$ до $\times 10^2$ КОЕ D, среди грамотрицательных бактерий штаммов *M. catarrhalis* ATCC 25238 и *H. influenzae* ATCC 10211 с $\times 10^3$ до $\times 10^1$ КОЕ D, с наибольшей эффективностью действия – 97,9 и 98,2%.

Аналогичная эффективность выявлена и у Мегасефа 750 (табл. 5), фактор редукции (RF) снижен у всех изученных штаммов микроорганизмов, эффективность воздействия на все культуры более 90,0%.

В таблице 6 наглядно показано, у цефуросима (иностранный производитель*) так же, как у цефуросима (Нобел), эффективность выявлена в отношении всех изучаемых штаммов микробов с действием более 90,0%, к *S. aureus* ATCC 29213 – 36,1%.

Цефтриаксоны (иностранный производитель №1 и №2*) эффек-

тивно воздействовал на все изучаемые музейные культуры, эффективность действия – более 90,0%, который активно повлиял на КОЕ D, снизив до $\times 10^2$.

Как видно из данных, приведенных в табл. 3–6, цефалоспорин I поколения – цефазолин, оказался активным по отношению к грамположительным коккам и слабоактивными к грамотрицательным бактериям.

У цефалоспорина II поколения – цефуросима различных производителей и концентрации наблюдается высокая активность к грамотрицательным бактериям: *M. catarrhalis* ATCC 25238 и *H. influenzae* ATCC 10211, при этом прослеживается общая картина отсутствия эффективности в отношении MRSA штамма *S. aureus*.

Цефалоспорин III поколения – цефтриаксон вне зависимости от производителя активен в отношении музейных культур грамположительных и грамотрицательных бактерий.

3. Метод серийных разведений

В работе изучена активность субстанции цефуросима аксетил в отношении музейных тест-культур, определена минимальная ингибирующая концентрация (МИК) вещества методом серийных разведений.

Как видно из таблицы 7, наибольшую МИК цефуросим аксетил проявил к грамположительным коккам с концентрацией 31,25 мг/мл, при этом к *S. pneumoniae* ATCC 27336 и к грамотрицательным бактериям МИК выявлена в



Рисунок 2. Активность цефуроксим аксетила (Мегасеф 500) в отношении *S. pneumoniae* ATCC 27336

Таблица 7. Активность цефуроксима аксетил (Мегасеф 500 (Нобел)) в отношении тест-культур

Вид микроорганизма	Интенсивность роста микроорганизмов													
	концентрация препарата (мг/мл)													
	1000	500	250	125	62,5	31,25	15,625	7,812	3,9	1,953	0,976	0,488	0,244	0,122
<i>S. aureus</i> ATCC 29213	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	++	++	+++	+++
<i>S. epidermidis</i> ATCC 12228	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	++	++	+++	+++
<i>S. haemolyticus</i> ATCC 29970	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	++	++	+++	+++
<i>S. pneumoniae</i> ATCC 27336	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	++	++	+++	+++
<i>S. pyogenes</i> ATCC 19615	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	++	++	+++	+++
<i>S. agalactiae</i> ATCC 13813	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	++	++	+++	+++
<i>E. coli</i> ATCC 25922	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	++	++	+++	+++
<i>M. catarrhalis</i> ATCC 25238	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	++	++	+++	+++
<i>H. influenzae</i> ATCC 10211	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	++	++	+++	+++

Примечание: +++ – недосчитываемое количество колоний; ++ – сотни колоний; + – десятки колоний.

концентрации 62,5 мг/мл. К MRSA штамму *S. aureus* наблюдалась наибольшая резистентность с МИК 125,0 мг/мл.

Выводы

Благодаря высокой эффективности и низкой токсичности, цефалоспорины занимают одно из первых мест по частоте клинического использования среди всех антимикробных препаратов.

В данной работе при изучении музейных и местных штаммов микроорганизмов, выделенных от пациентов, цефалоспорины трех

поколений (I, II, III) обладали антибактериальной активностью в соответствии с заявленным спектром действия.

Анализ полученных данных показал, что чувствительность цефазолина (цефалоспорин I поколения) как в отношении музейных, так и клинических штаммов, оказалась высокой у грамположительных кокков, слабоактивной к грамотрицательным бактериям и неактивной к MRSA штаммам *Staph. aureus* и к клиническим штаммам *Pseudomonas aeruginosa*.

Парентеральный цефалоспорин

III поколения (цефтриаксон) проявил себя активно в отношении всех исследованных культур музейных и клинических штаммов. Но, надо отметить, что цефтриаксон как правило, и согласно заявленным в инструкции показаниям, должен применяться для лечения средних и тяжелых форм инфекции: острого бактериального менингита, внебольничной пневмонии (тяжелой формы), осложненных интраабдоминальных инфекций (легкой, умеренной и средней тяжести), внутрибольничной пневмонии, *Neisseria gonorrhoeae*, пиелонефри-

та и простатита (тяжелой формы), а также в качестве препарата второго выбора для лечения острой инвазивной бактериальной диареи/дизентерии, костных и суставных инфекций, пиелонефрита или простатита (легкой и умеренной тяжести) и сепсиса у новорожденных и детей.

У цефалоспорины II поколения – цефуросима, проявлена высокая чувствительность к мутэйным штаммам грамположительных кокков и грамотрицательных бактерий, кроме синегнойной палочки, выделенной от пациентов. Минимальная ингибирующая концентрация цефуросима по отношению к грамположительным коккам наблюдалась низкой, что означает достаточно высокую антимикробную активность, также следует отметить, что у цефуросима различных производителей и концентрации наблюдалась высокая активность и к грамотрицательным бактериям: *M. catarrhalis* и *H. influenzae*, что имеет ключевое значение при подборе антибиоти-

ка при лечении инфекций, вызванных данными этиологическими агентами.

Цефалоспорины разных поколений различаются между собой не по выраженности антибактериальной активности, а по спектру действия, и следовательно по областям клинического использования в частности для лечения заболевания ЛОР-органов, а также верхних и нижних дыхательных путей (острого среднего отита, острого или рецидивирующего стрептококкового тонзиллита, фарингита, ларингита, трахеита, бронхита, пневмонии) хорошо зарекомендовали себя цефалоспорины второго поколения, одним из которых является Мегасеф (цефуросим), который в сегодняшних условиях амбулаторной практики может быть полезным оружием в арсенале врача первичного звена.

В ряду от I к III поколению для цефалоспоринов характерна тенденция к расширению спектра действия и повышению уровня антимикробной активности в

отношении грамотрицательных бактерий при некотором понижении активности в отношении грамположительных микроорганизмов. Знание спектра противомикробной активности антибиотиков позволит врачам различных специальностей грамотно и целенаправленно назначить лечение, что снизит риск развития устойчивых штаммов микробов, циркулирующих в популяции. При выборе антибактериальных средств цефалоспоринового ряда (I, II, III поколения) соблюдение принципа «ступенчатости» и последовательности в поколениях является более предпочтительным и верным решением. ■

* Информацию об использованных лекарственных средствах и их производителях можете получить по адресу: АО «Нобел Алматинская Фармацевтическая Фабрика», Республика Казахстан, 050008, г. Алматы, ул. Шевченко, 162 Е, тел.: +7 (727) 399-50-50.

Список литературы

1. Информационный бюллетень Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) 15 февраля 2018 г., <http://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>.
2. Лысенко В.А., Орлова Е.В., Литвинова Т.И., Бабич М.В. Практическое значение исследования антибиотикорезистентности // Бюллетень. – 2014. – №18. – С. 17–20.
3. Косинец А.Н., Фролова А.В., Булавкин В.П., Окулич В.К. Антибиотикорезистентность. Новые возможности антибактериального воздействия // Пути торможения антибиотикорезистентности. Вестник ВГМУ. – 2011. – Т. 13. – №2. – С. 70–77.
4. Овчинников Р.С. Этиопатогенез современных инфекций. Часть 2. Резистентность возбудителей к антибиотикам. Госпитальные инфекции. Перспективные средства терапии // VetPharma. – 2015. – №3. – С. 40–45.
5. Козлов Р.С. Антимикробные препараты и резистентность микроорганизмов: две стороны медали // Вестник научного центра экспертизы средств медицинского применения. – М., 2007. – №3. – С. 30–32.
6. Астахова А.В., Лепехин В.К. // Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности лекарств. – М., 2004.
7. Инструкция по применению контрольных АТСС штаммов (эти препараты получены из Американской Коллекции Типовых Культур (АТСС)).
8. Инструкция к анализатору VITEK 2 Compact.
9. Государственная фармакопея РК, Первое издание, Астана, 2009 г., п. 2.7.2. «Количественное определение антибиотиков микробиологическим методом», А) Метод диффузии и В) Турбидиметрический метод.
10. Методические указания МУК 4.2.1890-04 «Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам», 2004 г., п. 4.2. Методы серийных разведений.

ПРОЕКТ НАЦИОНАЛЬНОГО МАСШТАБА

МАРС

Антибиотикорезистентность – проблема планетарного масштаба. Компания «Нобел АФФ», изучив и проанализировав назначение антибиотиков в амбулаторной практике, запустила проект национального масштаба МАРС – мы за защиту антибактериального резерва страны. Сегодняшний сформировавшийся тренд по назначаемости антибиотиков в Казахстане создает большую угрозу истощению антибактериального резерва страны, что делает его более похожим на МАРС – на высохшую, песчаную и безжизненную планету. Вот что нас ждет в будущем, если не менять тренд назначения антибиотиков и не принимать меры по оптимизации выбора антибиотиков уже сегодня! Учитывая тот факт, что во всем мире резко уменьшается количество компаний, разрабатывающих антибиотики, и перспектива появления новых классов антибактериальных средств в ближайшие 35-50 лет близка к нулю, проблема антибиотикорезистентности в Казахстане становится еще более актуальной.



МЫ ЗА ЗАЩИТУ
АНТИБАКТЕРИАЛЬНОГО
РЕЗЕРВА
СТРАНЫ



ЗА ДОПОЛНИТЕЛЬНОЙ ИНФОРМАЦИЕЙ ОБРАЩАТЬСЯ ПО АДРЕСУ:

АО «Нобел Алматинская Фармацевтическая Фабрика» Республика Казахстан, 050008, г. Алматы, ул. Шевченко, 162 Е. E-mail: nobel@nobel.kz
NOBEL. Тел: +7 (727) 399-50-50 РВХ, факс: +7 (727) 399-60-60. Лицензия № ИПОР 64604515Р от 09.09.2003г. ISO 9001: 2015 от 10.05.18. www.nobel.kz

Заболевания легких повышают риск развития деменции

В долгосрочной перспективе. Заболевание легких или нарушение их функции в зрелом возрасте ассоциировано с повышенным риском развития деменции или легких когнитивных нарушений (ЛКН) – к такому выводу, опубликованному в «American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine», пришли ученые Университета штата Миннесота (University of Minnesota), Миннеаполис, США.

Двадцатилетнее наблюдение

Данное исследование является не первой работой, в которой ученые обращают внимание на наличие взаимосвязи между состоянием легких и когнитивными нарушениями. Так, в ходе предыдущих наблюдений исследователи определили наличие связи между скомпрометированной функцией легких и высоким риском развития деменции или ухудшением когнитивных способностей. Кроме того, получены данные о наличии ассоциации между историей хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и снижением когнитивных характеристик с течением времени. Авторы данной работы

отметили, что, хотя эти предварительные данные предоставляли интересную информацию о возможной роли состояния легких при риске деменции, им часто не хватало выводов о долгосрочности наблюдаемого эффекта.

Для получения новых фактических данных исследователи оценили состояние 14 184 человек, которые были участниками многоцентрового исследования риска развития атеросклероза. Средний возраст участников составлял 54 года. Исследователи проанализировали исходные данные спирометрии и последующие результаты изучения нейрокогнитивной эффективности. Последнее исследование прошли 6471 участник. Для

выявления случаев деменции исследователи изучили медицинскую документацию участников с 1987 по 2013 г.

В начале исследования у 17,6% пациентов диагностировали ХОБЛ, у 5,9% отмечали рестриктивные нарушения, у 33,5% – респираторные симптомы развивались на фоне нормальных спирометрических показателей. Мужчины – участники с низким уровнем образования и курильщики с меньшей вероятностью имели нормальную функцию легких. В целом исследователи выявили 1407 случаев развития деменции.

Руководитель работы доктор Памела Л. Лутси (Pamela L. Lutsey) отметила, что полученные резуль-

Таблица. Ассоциация когнитивных нарушений с рестриктивными и обструктивными нарушениями легких, диагностированными в зрелом возрасте*

Когнитивные нарушения	Рестриктивные нарушения		Обструктивные нарушения	
	относительный риск (ОР)	95% доверительный интервал (ДИ)	относительный риск (ОР)	95% доверительный интервал (ДИ)
Деменция или ЛКН	1,58	1,14–2,19	1,33	1,07–1,64
Деменция	1,16	0,56–2,40	1,16	0,74–1,82
ЛКН	1,71	1,23–2,38	1,40	1,12–1,76
Деменция или ЛКН как результат болезни Альцгеймера	1,79	1,24–2,58	1,24	0,97–1,60
Деменция или ЛКН как результат цереброваскулярной патологии	1,60	0,78–3,31	1,33	0,79–2,23

*По сравнению с участниками с нормальной функцией легких после учета уровня физической активности, индекса массы тела, сердечно-сосудистых факторов риска, предшествующих заболеваний сердца и сосудов и уровня ApoE (аполипопротеин E)-генотипа.

таты подтверждают важность лечения каждого пациента в целом, принимая во внимание все имеющиеся и перенесенные ранее сопутствующие заболевания. Очевидно, что своевременное лечение при заболеваниях легких необходимо, однако в ходе данной работы стало известно, что, кроме улучшения функции легких, лечение этих патологий может иметь дополнительное преимущество, в частности снизить риск развития деменции.

Основная причина – хроническая гипоксия?

Исследователи отмечают, что механизм выявленной взаимосвязи может быть в значительной степени опосредован хронической гипоксемией. Системное воспаление, окислительный стресс, физиологический стресс, а также снижение эластичности сосудов головного мозга – патологические процессы, связанные с гипоксемией, являются возможными факторами риска

развития деменции. Исследователи отметили, что определить причинно-следственные связи в ходе данной работы не представляется возможным, поскольку развитие когнитивных нарушений продолжается в течение многих лет, к тому же было бы неэтично рандомизировать участников по отношению к воздействиям, которые нарушают функцию легких.

Комментируя данную работу, доктор Сухарита Р. Кхер (Sucharita R. Kher) из Медицинской школы Университета Тафтса (Tufts University School of Medicine), Бостон, США, отметила, что полученные результаты являются важным вкладом в базу знаний о факторах, приводящих к развитию деменции. Она подчеркнула, что и заболевания легких, и нарушения когнитивного уровня широко распространены в популяции, и их изучение является важной задачей для исследователей. Одними из примечательных особенностей данной работы доктор

С.Р. Кхер выделила большое количество участников и то, что влияние обструктивных и рестриктивных заболеваний легких было оценено отдельно. По ее мнению, выводы выглядят очень интересными, но не следует забывать, что они свидетельствуют только об ассоциации, но не о причинно-следственной связи. ■

Список литературы

1. Lutsey P.L., Chen N., Mirabelli M.C. et al. (2018) Impaired lung function, lung disease and risk of incident dementia. *Am. J. Respir. Critic. Care Med.*, Nov. 15 [Epub. ahead of print].
2. McNamara D. (2018) Midlife lung disease linked to later dementia. *Medscape*, Nov. 30 (http://www.medscape.com/viewarticle/905787#vp_1).

*Ю.С. Котикович
Редакция «Украинского
медицинского журнала».
www.umj.com.ua*

Антибактериальная терапия острых респираторных заболеваний



А.С. Полякова – к.м.н., Д.Д. Гадлия, Т.А. Хохлова, О.А. Рогова,
М.Д. Бакрадзе – д.м.н., В.К. Таточенко – д.м.н., профессор
Научный центр здоровья детей, г. Москва

Этиологическая структура респираторных заболеваний (ОРЗ) представлена как вирусными, так и бактериальными возбудителями [1]. Очевидно, что вирусные инфекции у детей вызывают большинство заболеваний дыхательных путей, при этом лечение антибиотиками по меньшей мере бесполезно, а чаще всего представляется нерациональным из-за развития множества нежелательных явлений. Антибиотикотерапия может вызывать аллергические реакции, нарушение биоценоза дыхательных путей и заселение их слизистой оболочки несвоей, чаще кишечной, флорой, а самую главную опасность представляет развитие глобальной антибиотикорезистентности микробной флоры, которая в настоящее время является одной из серьезнейших проблем здравоохранения [2]. Однако бактериальная инфекция при несвоевременном выявлении и неадекватном лечении представляет большую угрозу развития серьезных осложнений, поэтому требует осмысленного назначения системной антибактериальной терапии.

Ключевые слова: дети, ОРЗ, внебольничная пневмония, острый средний отит, острый риносинусит, тонзиллит, антибиотикотерапия.

Выбор антибактериальных препаратов проводится исходя из этиологического спектра возбудителей конкретной нозологии и его ожидаемой чувствительности. Важен и выбор пути введения антибиотика [3].

Структура острых респираторных заболеваний

В большинстве случаев у детей при ОРЗ диагностируется острый назофарингит, острый бронхит, бронхиолит и круп, которые практически не требуют назначения антибиотиков; в то же время такие формы ОРЗ, как внебольничная пневмония, острый риносинусит и острый средний отит, острый тонзиллит, без применения антибиотиков имеют серьезные осложнения и плохой прогноз.

В данной статье мы приводим рекомендации международных согласительных документов по дифференциальной диагностике и антибактериальной терапии этих

форм ОРЗ, а также результаты собственного исследования, проведенного на базе отделения диагностики и восстановительного лечения ФГБНУ НЦЗД. В исследование были включены дети, поступившие в отделение в период за 2013–2014 гг. с острыми инфекциями дыхательных путей, – всего 218 пациентов.

Мы изучали частоту применения антибиотиков участковыми врачами и соответствие лечения современным рекомендациям по рациональной антибактериальной терапии.

В отделении диагноз выставляли на основании клинических данных и результатов лабораторных и инструментальных исследований. Выбор антибиотика осуществлялся эмпирически в соответствии с ожидаемым микробным спектром.

Внебольничные пневмонии

Согласно российской классификации, пневмонии диагностировали у детей с синдромом дыхатель-

ных расстройств, физикальными данными (локальное ослабление дыхания и/или наличие бронхиального дыхания, влажные мелкопузырчатые хрипы, притупление перкуторного звука), а также инфилтративными изменениями на рентгенограмме. При таких критериях практически всегда подтверждается бактериальная этиология заболевания, причем ведущим возбудителем типичных пневмоний (с плотным альвеолярным инфилтратом, часто с деструкцией и плевритом) является *S. pneumoniae* (до 90% у детей до 6 лет и до 40–60% – у старших) [2]. Атипичные пневмонии вызываются чаще *M. pneumoniae* – они редки в раннем возрасте, учащаяся с возраста 5–6 лет. У детей школьного возраста изредка встречаются пневмонии, в этиологии которых можно доказать роль *C. pneumoniae* [4]. Такое деление пневмоний определяет принципиально разный подход к антибактериальной терапии.

Рекомендации по лечению пневмонии в мире весьма единообразны. Выбор первичного антибактериального средства и его замена при неэффективности практически всегда проводятся эмпирически. Антибиотик меняют при отсутствии клинического эффекта в течение 36 ч. при нетяжелой и 48–72 ч. при тяжелой пневмонии, а также при развитии нежелательных лекарственных реакций.

Все международные и российские рекомендации в качестве препарата выбора указывают на амоксициллин или амоксициллин/клавуланат; при признаках атипичной этиологии – на макролиды. Неосложненные нетяжелые пневмонии могут лечиться оральными формами антибиотиков. В случае парентерального начала лечения следует перейти на оральную форму после достижения эффекта – купирования лихорадки.

Поскольку пневмококки до недавнего времени оставались чувствительными к макролидам, их применение допускалось в качестве стартовых наряду с β -лактамами антибиотиками. Удобство применения стало поводом для их назначения практически при любом заболевании амбулаторных пациентов. Такое бесконтрольное назначение макролидов обернулось колоссальным ростом резистентности микробной флоры [5]. Так, если в 2006–2009 гг. по результатам российского многоцентрового исследования ПеГАС III резистентность *S. pneumoniae* в России к эритромицину и азитромицину была ниже 10% [6], то рассмотрение этого вопроса в последние годы, в т.ч. на базе НЦЗД, показало, что ре-

зистентность пневмококка к этим антибиотикам близка к 30% [7].

Наименьший уровень устойчивости пневмококков из всех макролидов зафиксирован к джозамицину – как ранее, так и сейчас [6, 7, 8].

Поэтому в настоящее время единственно рекомендованным при типичной пневмококковой пневмонии является назначение амоксициллина в дозе 45–90 мг/кг/сут. [9, 10]. При наличии аллергической реакции на пенициллины возможно назначение цефалоспоринов 2–3-го поколения, т.к. перекрестная аллергия на пенициллины и цефалоспорины встречается крайне редко; при аллергии ко всем лактамам возможно применение джозамицина как наиболее активного в отношении пневмококков макролида. Оральные цефалоспорины III поколения – цефиксим (Цефорал Солютаб) и цефтибутен (Цедекс) непостоянно активны в отношении пневмококка, так что пневмонии в инструкциях к их применению отсутствуют.

В тяжелых случаях используют внутривенные ингибиторзащищенные пенициллины (амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам); цефалоспорины II–III поколения (цефуроксим, цефтриаксон, цефотаксим, цефоперазон).

Атипичные пневмонии у детей при наличии четких клинических и рентгенологических признаков могут эмпирически лечиться макролидами. В сомнительных случаях можно назначить амоксициллин и при его неэффективности через 24–48 ч. переходить на макролиды. К сожалению, этой возможностью редко пользуются в амбулаторной практике, госпитализируя ребен-

ка при неэффективности терапии β -лактамом, не пытаясь провести его замену на макролид.

Рекомендации РФ допускают назначение обеих групп препаратов, например, при невозможности наблюдения за больным.

За 2013–2014 гг. из госпитализированных в клинику детей 53 был выставлен диагноз типичной пневмонии. 36 детей получали системную антибактериальную терапию на догоспитальном этапе. Из них лишь один ребенок лечился амоксициллином и был госпитализирован с уже купированной лихорадкой. 14–15-членные макролиды получали 22% пациента, при этом в 88% случаев они оказались неэффективными (табл. 1). Около одной трети пациентов лечилось оральными цефалоспоридами III поколения, что в 81% случаев оказалось безуспешным. Один ребенок, принимавший левофлоксацин, также перестал лихорадить к моменту госпитализации. 14 детей с типичной пневмонией до госпитализации получали амоксициллин/клавуланат, из них 11 (79%) получали его в дозе ниже 45 мг/кг, что продемонстрировало неэффективность данной дозировки. В отделении стационара при увеличении дозы того же препарата был продемонстрирован положительный результат. Цефтриаксон и амоксициллин/клавуланат в адекватных дозах были эффективны во всех случаях заболевания.

Можно сделать вывод, что дети, получавшие при нетяжелой внебольничной пневмонии амбулаторно амоксициллин, не госпитализировались из-за наступления эффекта.

Таблица 1. Эффективность антибиотиков при типичной пневмонии, назначаемых в амбулаторных условиях*

	Цефтриаксон	Амоксициллин/ клавуланат ≥45 мг/кг/сут.	Амоксициллин/ клавуланат <45 мг/кг/сут.	Азитромицин/ klarитромицин	Пероральные ЦС III поколения	Левфлоксацин
Есть эффект	7	3	0	1	2	1
Нет эффекта	0	0	11	7	9	0

*Два ребенка до поступления в стационар получали в начале лечения азитромицин, в связи с отсутствием эффекта антибактериальная терапия была продолжена цефтриаксоном.

23 пациентам при госпитализации был выставлен диагноз атипичной пневмонии, еще у четверых диагноз вызвал сомнение по его этиологии. Все эти дети были объединены в одну группу (27 человек), 17 из них (63%) до госпитализации получали терапию β-лактамами антибиотиками, нередко в течение 4–6 дней, что и объясняет госпитализацию большинства из них ввиду отсутствия эффекта. Только трое (11%) успешно лечились макролидами.

Такие формы ОРЗ, как внебольничная пневмония, острый риносинусит и острый средний отит, острый тонзиллит, без применения антибиотиков имеют серьезные осложнения и плохой прогноз

При смене неэффективного антибиотика в большинстве случаев с успехом использовали амоксициллин при типичной пневмонии (в т.ч. в сочетании с клавулановой кислотой), реже – цефалоспорины. У детей с атипичной пневмонией и у четверых детей с подозрением на нее был использован джозамицин, который в 100% случаях подтвердил эффективность.

В целом, оценивая лечение на догоспитальном этапе, было отмечено, что эффективный (но часто неоптимальный) препарат в достаточной дозе был назначен только в 20–25% случаев.

Длительность терапии должна быть достаточной для подавления жизнедеятельности возбудителя, элиминацию которого заканчивают иммунологические механизмы. При адекватном выборе антибиотика и быстром наступлении эффекта длительность терапии нетяжелой внебольничной пневмонии – 5 дней, при тяжелых и осложненных формах лечение продолжается более длительно [2].

Острый риносинусит и острый средний отит

Согласно классификации, предложенной Европейским руководством по риносинуситу и назальному полипозу (EPOS 2012), острым называется риносинусит (ОРС) длительностью менее 12 нед. с полным разрешением симптоматики. По этой классификации среди острых риносинуситов выделяют: вирусные риносинуситы, поствирусные и бактериальные. Вирусный риносинусит – это ОРВИ с

симптомами менее 10 дней; их усиление после 5-го дня или сохранение после 10 дня, но менее 12 нед. рассматривается как поствирусный риносинусит, лишь у небольшого числа пациентов (0,5–2%, у детей – 5–10%) развивается острый бактериальный риносинусит, чему способствует снижение мукоцилиарного клиренса [11, 14]. Дифференциальная диагностика поствирусного и бактериального ОРС часто затруднительна. В EPOS 2012 выделяются следующие признаки потенциально бактериального заболевания:

1. Отделяемое из носа (с преобладанием одной половины) и гнойное содержимое в полости носа.
2. Выраженная локальная боль (с преобладанием одной стороны).
3. Лихорадка (>38°C).
4. Повышение СОЭ и/или СРБ.
5. «Ухудшение после улучшения» или «вторая волна болезни».

Американское общество по инфекционным болезням (IDSA) выделяет еще одну форму бактериального риносинусита: с изначально тяжелой симптоматикой (лихо-

Таблица 2. Критерии выбора тактики стартовой терапии в Рекомендациях ААР/ААФР – 2013

Возраст	Наличие гноетечения	Одно- или двусторонний ОСО, тяжелое течение*	Двусторонний ОСО без гноетечения**	Односторонний ОСО без гноетечения**
6 мес. – 2 года	Антибактериальная терапия	Антибактериальная терапия	Антибактериальная терапия	Антибактериальная терапия или наблюдение
≥2 лет	Антибактериальная терапия	Антибактериальная терапия	Антибактериальная терапия или наблюдение	Антибактериальная терапия или наблюдение

*Тяжелое течение: интоксикация, умеренная или выраженная оталгия более 48 ч., лихорадка ≥39°C в течение последних 48 ч. или отсутствие возможности последующего динамического наблюдения.

**При возможности динамического наблюдения в течение 48–72 ч. При сохранении симптомов или ухудшении назначается системная антибактериальная терапия.

Таблица 3. Антибактериальная терапия ОСО на догоспитальном этапе*

	Амоксициллин/клавуланат ≥45 мг/кг/сут.	Амоксициллин/клавуланат <45 мг/кг/сут.	Пероральный ЦС III поколения	Азитромицин/Кларитромицин/джозамицин
Эффект есть	1	0	2	0
Эффекта нет	2	2	11	8/3/1

*У четверых из 26 детей в силу неэффективности до госпитализации проводилась смена антибиотика.

радка $\geq 39^{\circ}\text{C}$, гнойное отделяемое из носа, лицевая боль) продолжительностью 3–4 дня подряд.

Наиболее часто вирусный ОРС вызывают аденовирус, РС-вирус, коронавирус [12, 13].

Бактериальный синусит чаще обусловлен *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, реже *M. catarrhalis*, *S. pyogenes* или стафилококками [11, 15].

Так как большая часть ОРС не бактериальная, назначение антибиотика не ускоряет выздоровления; у 80% пациентов, не получавших системного лечения, симптомы заболевания купировались в течение 2 нед. [16, 17]. Выбор антибактериальных препаратов осуществляется ниже.

Острый средний отит (ОСО) переносят от 60 до 85% детей первого года жизни, после 5 лет заболеваемость резко снижается [18, 19]. Риск развития ОСО повышается при посещении детских дошкольных учреждений.

Этиологическая структура ОСО существенно не изменилась; являясь осложнением ОРВИ с дисфункцией слуховой трубы, в трети случаев ОСО имеет вирусную этиологию. Спектр бактериальных возбудителей практически совпадает с этиологией ОРС, что обуславливает единые подходы к выбору системного антибиотика: *S. pneumoniae*, нетипируемая *H. influenzae* и реже *M. catarrhalis* [20].

Так как большая часть ОСО разрешается на симптоматической терапии и адекватном уходе за носоглоткой, показания к назначению антибиотика связывают с возрастом ребенка и тяжестью заболевания (табл. 2) [21].

Для лечения как ОРС, так и ОСО препаратом выбора является амоксициллин – 45 мг/кг/сут. Неэффективность стартовой дозы амоксициллина чаще связана с резистентностью штаммов *S. pneumoniae*. При их вероятности необходимо увеличивать дозу амоксициллина до 80–100 мг/кг/сут., тем более что при отите создается меньшая концентрация антибиотика в полости среднего уха.

Так, концентрация амоксициллина в жидкости среднего уха при введении разовой дозы 13 мг/кг составила $0,68 \pm 0,86$ мкг/мл, не достигая значения минимальной подавляющей концентрации (МПК) устойчивого пневмококка (2 мкг/мл), тогда как при введении 30 мг/кг она достигла $4,34 \pm 2,06$ мкг/мл [22]. Отсутствие клинического эффекта от амоксициллина в течение 72 ч. может указывать на роль продуцирующих β -лактамазу штаммов гемофилюса (36 и 38% случаев при ОРС и ОСО соответственно, что является поводом для назначения амоксициллин/клавуланата или ЦС III поколения (цефиксим) [23].

Как и при пневмонии, в случае доказанной аллергической реакции на пенициллины предпочтение отдается цефалоспорином (цефуроксим/цефуроксим аксетил в дозе 30 мг/кг/сут. или цефтриаксон в дозе 50 мг/кг/сут.).

При противопоказаниях к применению лактамов проводят лечение макролидами, опять же с приоритетом 16-членных – джозамицина.

Длительность лечения антибиотиком ОРС должна составлять не менее 7–14 дней, при ОСО детям от 2 до 5 лет показан 7-дневный курс антибактериальной терапии, до 2 лет, а также при тяжелом течении – 10 дней. Более короткое лечение допустимо у детей старше 6 лет (5–7 дней) [11, 24].

В 2013–2014 гг. в нашем отделении находилось 52 ребенка с ОСО (33 мальчика, 19 девочек) в возрасте от 4 мес. до 10 лет. До госпитализации 26 получали системную антибактериальную терапию (табл. 3). Макролидами лечились 12 детей, что составило 46%, во всех случаях терапия оказалась неэффективной. 50% детей получали оральные цефалоспорины III поколения, из них 85% безуспешно. Выбор стартового антибиотика при ОСО был рационален лишь у 5 детей (19%), хотя 2 из них получали антибиотик в низкой дозе без эффекта.

В отделении поводом для смены антибактериального препарата при

поступлении в клинику явилось, помимо нерационального выбора антибиотика, сохранение лихорадки в течение 48 ч. и более; таких больных было 19 (79%). В отделении 5 детям терапия успешно была продолжена тем же препаратом с увеличением дозы амоксициллин/клавуланата.

Острый тонзиллит

Острый тонзиллит – эпизод воспаления преимущественно небных миндалин, а также окружающей их слизистой оболочки, протекающего с гиперемией, часто с экссудатом на миндалинах и реакцией регионарных лимфатических узлов. Тонзиллитом ежегодно болеет до 10% детей [25].

Острый тонзиллит чаще всего вызывают респираторные вирусы (особенно аденовирус) и вирус Эпштейна-Барр, большинство случаев острого тонзиллита (ОТ) заканчивается самопроизвольным разрешением. По разным данным, от 10 до 30% ОТ вызваны β -гемолитическим стрептококком группы А (БГСА). Такие тонзиллиты без системного антибактериального лечения могут осложняться тяжелыми заболеваниями, такими как абсцессы глотки различной локализации, а также острой ревматической лихорадкой, ревматическими болезнями сердца, постстрептококковым гломеруло-нефритом и др. Именно стрептококковый тонзиллит является поводом для назначения системной антибактериальной терапии [26]. Роль других возбудителей ОТ (бактериальных, грибковых) крайне невелика, и они обычно не требуют системного лечения.

Дифференциальная диагностика тонзиллитов на основании клинической картины затруднительна: как вирусные, так и бактериальные его формы сопровождаются лихорадкой, налетами на небных миндалинах и увеличением шейных лимфатических узлов. Однако вирусные варианты обычно сопровождаются катаральными явлениями и чаще встречаются у детей до 12 лет. Стрептококковый тонзиллит

редко встречается у детей дошкольного и особенно раннего возраста, но у детей старше 12 лет почти половина случаев ОТ обусловлена стрептококком [27].

Также не позволяет достоверно судить о форме ОТ повышение уровня маркеров бактериального воспаления, т.к. и при вирусной инфекции часто фиксируется повышение уровня лейкоцитов, С-реактивного белка и даже прокальцитонина [26–28].

Сходство клинических и гематологических признаков ОТ привело к тому, что на амбулаторном этапе почти все тонзиллиты, сопровождающиеся налетами, неоправданно лечатся системным антибиотиком, а более легкие формы или тонзиллиты без налетов также неоправданно остаются без лечения.

На сегодняшний день единственным достоверным методом выделения стрептококковых тонзиллитов является культуральное исследование материала с небных миндалин и задней стенки глотки или экспресс-тест для определения БГСА, основанные на латекс-агглютинации. Рост стрептококка или высокая его вероятность являются показанием для обязательного системного антибактериального лечения, при всех остальных формах ОТ достаточно назначения только симптоматической терапии [26, 29].

При наличии аллергической реакции на пенициллины возможно назначение цефалоспоринов 2–3-го поколения, т.к. перекрестная аллергия на пенициллины и цефалоспорины встречается крайне редко

Учитывая 100% чувствительность *Streptococcus pyogenes* к пенициллинам, препаратом выбора при стрептококковом тонзиллите является амоксициллин в дозе 45 мг/кг/сут. Клиническая неэффективность незащищенных аминопенициллинов, чаще обусловленная выработкой β-лактамаз флорой полости рта или наличием биопленок на небных миндалинах, диктует необходимость защиты

амоксициллина клавулановой кислотой [30]. Аллергическая реакция на пенициллины или невозможность исключения Эпштейна-Барр вирусной инфекции должны быть поводом для назначения оральных цефалоспоринов III поколения (цефиксим).

В последнее десятилетие регистрируется быстрый рост резистентности и пиогенного стрептококка к макролидам. Уже в начале века его общая устойчивость к этой группе препаратов составила 13,3%, например, к эритромицину – 19,1% у взрослых и 11,8% у детей. Однако для джозамицина этот показатель не превысил 1,5% [31]. Резистентность пиогенного стрептококка к 14- и 15-членным макролидам (эритромицин, кларитромицин, азитромицин) в Иркутске превышает 28%, тогда как к 16-членному джозамицину по результатам того же исследования она не превышала 0,7% [8].

Именно по этой причине макролиды утратили место препаратов выбора при ОТ, а при необходимости их назначения (непереносимость всех лактамов) предпочтение должно отдаваться 16-членным, в частности джозамицину.

Длительность антибактериального лечения стрептококковой инфекции глотки пенициллинами не должна быть менее 10 дней, применение оральных цефалоспоринов 2–3-го поколения (цефиксим) позволяет сократить этот срок в 2 раза без учащения клинических и бактериологических рецидивов [32, 40]. При непереносимости лактамов может назначаться джозамицин сроком на 7 дней [33, 34].

За двухлетний период в наше отделение было госпитализировано 86 детей с острым тонзиллитом. Из них было 18 бактериальных форм, 12 вызванных респираторными вирусами, и у 56 пациентов диагностирован инфекционный мононуклеоз. Из 86 детей системное лечение на догоспитальном этапе получали 54 (63%).

Из 18 детей с бактериальным тонзиллитом, т.е. тех, которые должны были получать систем-

ный антибиотик, до поступления в клинику лечились только 6 (33%). Двое получали аминопенициллины в достаточной дозе с хорошим эффектом и двоим были назначены цефалоспорины. Еще два ребенка лечились 14–15-членными макролидами без эффекта. В клинике продолжили лечение 6 детей с бактериальным тонзиллитом, остальным 12 были назначены амоксициллин или цефалоспорины 2–3-го поколения с быстрым эффектом.

48 из 68 (89%) детей с вирусными формами ОТ на догоспитальном этапе получали антибактериальную терапию, т.е. лечились необоснованно. Среди них 46 детей из 56 с инфекционным мононуклеозом (82%), при этом в 9 случаях амбулаторно назначался второй антибиотик из-за неэффективности первого. Аминопенициллины назначались 34% больных инфекционным мононуклеозом, что вызвало появление «ампициллиновой сыпи» у пятерых детей. Цефалоспорины использовались в 34% случаев, в 29% – макролиды, и 1 ребенок получал линкомицин.

Мы смогли прекратить введение антибиотика у 37 из 48 детей (у 11 детей этому препятствовали родители), получавших их до поступления, у 20 детей, не лечившихся до поступления, антибиотики не назначались.

Заключение

Подавляющее большинство ОРЗ имеют вирусное происхождение, и от знаний врача зависит защита этой категории пациентов от необоснованного, порой вредного для них антибактериального лечения. С другой стороны, своевременное выявление и адекватное лечение бактериальной инфекции является важнейшим фактором предотвращения серьезных гнойных и системных осложнений, а также снижения летальности.

Проведенный анализ показывает, что в современной практике педиатров есть существенные недостатки в определении показаний к антибактериальной терапии детей с ОРЗ и выборе препарата.

К тому же усилия исследователей по выявлению спектров устойчивости микробов остаются в течение долгого времени неостребованными.

В результате – чрезмерное назначение антибактериальных средств и рост резистентности самых распространенных возбудителей, который привел в начале века к неэффективности ко-тримоксазола, а в наше время – 14- и 15-членных макролидов. А это, в свою очередь, делает «привычные» назначения антибиотиков все менее эффективными.

В силу высокой активности относительно большинства патогенов амоксициллин является препаратом выбора при острых бактериальных заболеваниях респираторного тракта. Он обладает очень высокой биодоступностью, легче, чем ампициллин, адсорбируется в кишечнике (около 70% в сравнении с 50% для ампициллина), обеспечивая адекватную концентрацию в плазме.

Амоксициллин/клавуланат – незаменимый антибиотик при инфекциях, вызванных β -лактамазопродуцирующими штаммами, даже в случае осложненных заболеваний как в амбулаторных условиях, так и в стационаре.

На фоне роста резистентности к макролидам джозамицин – один из немногих макролидов, все еще

сохраняющих свою эффективность в отношении кокковой флоры, однако используют его, в сравнении с менее эффективными макролидами, намного реже.

В ряду оральных форм антибиотиков заслуженную популярность завоевали диспергируемые таблетки Флемоксин Соллютаб, Флемоклав Соллютаб, Вильпрафен Соллютаб и Супракс Соллютаб компании «Астеллас Фарма». «Соллютаб» буквально означает «таблетка, которую можно растворить в воде», однако следует отметить, что в результате диспергации таблетки не происходит полного ее растворения в физико-химическом смысле. При попадании таблетки Соллютаб в воду происходит ее распад до микрогранул с действующим веществом внутри, в результате чего образуется коллоидный раствор (суспензия). Кислотоустойчивая оболочка микрогранул защищает действующее вещество от содержимого желудка, при этом полноценное и массированное высвобождение микрогранул происходит в двенадцатиперстной кишке под действием щелочной среды. Таким образом, максимальное количество действующего вещества в неизменном виде попадает в «окно абсорбции» (зону максимального всасывания), что способствует его полноценному всасыванию и увеличению биодоступности, как

при парентеральном введении. Такая биодоступность увеличивает клиническую эффективность и безопасность за счет снижения остаточной концентрации антибиотика в кишечнике. Разница в биодоступности, эффективности и безопасности по сравнению с другими пероральными формами была продемонстрирована в ряде клинических исследований [35–38]. Следует отметить, что Детский Фонд ООН (UNICEF) рекомендует использовать антибактериальные препараты в виде диспергируемых таблеток в условиях ограниченных ресурсов, так как данные препараты могут применяться при дефиците воды и способны легко образовывать жидкую форму. Также их преимущество в компактности, малом весе, удобном хранении и низком риске неправильного дозирования, в сравнении с суспензией, т.к. таблетки имеют разную дозировку и риск, разделяющую таблетку пополам [39].

Нам представляется необходимым принятие срочных мер по повышению знаний и опыта педиатров в лечении наиболее распространенных видов патологии. Важно также обратить внимание администраторов здравоохранения на необходимость внедрения современных методов аудита и контроля качества в этой жизненно важной сфере. ■

Список литературы

1. Применение антибиотиков у детей в амбулаторной практике. Практические рекомендации. Под ред. А.А. Баранова, Л.С. Страчунского. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2007; 9 (3): 200–10.
2. Таточенко В.К. Антибиотико- и химиотерапия инфекций у детей. – М.: ИПК Континент-Пресс, 2008. – 256 с.
3. Hickner J.M., Bartlett J.G., Besser R.E., Gonzales R., Hoffman J.R., MA S. Principles of appropriate antibiotic use for acute rhinosinusitis in adults: background. *Ann Intern Med.* – 2001; 134 (6): 498–505.
4. Руководство по амбулаторно-поликлинической педиатрии. Под ред. А.А. Баранова. – М.: Гэотар-Медиа, 2007. – 608 с.
5. Ron Dagan, Keith P. Klugman, William Craig, Fernando Baquero. Evidence to support the rational that bacterial eradication in respiratory tract infection is an important aim of antimicrobial therapy. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* – 2001; 47: 129–140.
6. Козлов Р.С. Пневмококки: уроки прошлого – взгляд в будущее. – Смоленск: МАКМАХ, 2010. – 128 с.
7. Mayanskiy N., Alyabieva N., Ponomarenko O., Lazareva A., Katosova L., Ivanenko A., Kulichenko T., Namazova-Baranova L., Baranov A. Serotypes and antibiotic resistance of non-invasive *Streptococcus pneumoniae* circulating in pediatric hospitals in Moscow, Russia. *International Journal of Infectious Diseases.* – 2014; 20: 58–62.
8. Сидоренко С.В., Грудина С.А., Филимонова О.Ю. Резистентность к макролидам и линкозамидам среди *Streptococcus pneumoniae* и *Streptococcus pyogenes* в Российской Федерации. *Клиническая фармакология и терапия.* – 2008; 17 (2): 1–4.

9. M. Harris, J. Clark, N. Coote, P. Fletcher, A. Harnden, M. McKean, A. Thomson. Guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011. *Thorax*. – 2011. – 66: 2.
10. J.S. Bradley, C.L. Byington, S.S. Shah, B. Alverson, E.R. Carter, C. Harrison. The Management of Community-Acquired Pneumonia in Infants and Children Older Than 3 Months of Age: Clinical Practice Guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. – 2011.
11. Fokkens W.J., Lund V.J., Mullol J. et al., European Position Paper on Nasal Polyps 2012. *Rhinology*. – 2012; 50 (23): 1–298.
12. A.W. Chow, M.S. Benninger, I. Brook, J.L. Brozek et al. IDSA Clinical Practice Guideline for Acute Bacterial Rhinosinusitis in Children and Adults. *Clinical Infectious Diseases Advance Access* published March 20, 2012. – 41.
13. Свистушкин В.М. Эмпирическая антибактериальная терапия при острых воспалительных заболеваниях верхних отделов дыхательных путей. *Русский Медицинский Журнал*. – 2005; 13 (4): 216–219.
14. Aitken M., Taylor J.A. Prevalence of clinical sinusitis in young children followed up by primary care pediatricians. *Arch Pediatr Adolesc Med*. – 1998; 152 (3): 244–8.
15. Зейгарник М.В. Особенности респираторной формы инфекции некапсульной *Haemophilus influenzae* у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2001. – 24 с.
16. Hickner J.M., Bartlett J.G., Besser R.E., Gonzales R., Hoffman J.R., MA S. Principles of appropriate antibiotic use for acute rhinosinusitis in adults: back-ground. *Ann Intern Med*. – 2001; 134 (6): 498–505.
17. Ahovuo-Saloranta A., Borisenko O.V., Kovanen N., Varonen H., Rautakorpi U.M., Williams J.W. Jr, et al. Antibiotics for acute maxillary sinusitis. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. – 2008; 16 (2): CD000243.
18. Worrall G. Acute otitis media. *Can Fam Physician*. – 2007; 53 (12): 2147–2148.
19. Johnson N.C., Holger J.S. Pediatric acute otitis media: the case for delayed antibiotic treatment. *J. Emerg Med*. – 2007; 32 (3): 279–284.
20. Casey J.R., Pichichero M.E. Changes in frequency and pathogens causing acute otitis media in 1995–2003. *Pediatr Infect Dis J*. – 2004; 23 (9): 824–828.
21. Поляков Д.П. Терапия острого среднего отита у детей: эволюция международных клинических рекомендаций. *Фарматека*. – 2014; 6: 64–67.
22. Harrison C.J., Welch D.F. Middle ear effusion amoxicillin concentrations in acute otitis media *Pediatr. Inf. Dis J*. – 1998; 17 (7): 657–658.
23. Pichichero M.E., Doern G.V., Kuti J.L., Nicolau D.P. Probability of achieving requisite pharmacodynamic exposure for oral beta-lactam regimens against *Haemophilus influenzae* in children. *Paediatr Drugs*. – 2008; 10 (6): 391–7.
24. Lieberthal A.S., Carroll T. Chonmaitree et al. The Diagnosis and Management of Acute Otitis Media. *PEDIATRICS*, 131, 3, March 2013; 1–38.
25. Черкасова Е.Н., Кузнецова Т.А. Эпидемиологические особенности острого тонзиллита у детей (выходит в печать).
26. Brook I., Dohar J.E. Management of group A beta-haemolytic streptococcal pharyngotonsillitis in children. *J. Fam. Pract.* – 2006; 55 (12): 1–11.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.

Впервые опубликовано в журнале «Медицинский совет», №6, 2015 г., стр. 24–29.

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

Супракс® Солютаб

УТВЕРЖДЕНА

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

Торговое название

Супракс® Солютаб

Международное непатентованное название

Цефиксим

Лекарственная форма

Таблетки диспергируемые 400 мг

Состав

Одна таблетка содержит

активное вещество – цефиксима тригидрата – 447,0 мг
(эквивалентно цефиксиму 400,0 мг)

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

Описание

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

Фармакотерапевтическая группа

Противомикробные препараты для системного использования. Антибактериальные препараты для системного использования. Бета-лактамы антибактериальные препараты прочие. Цефалоспорины третьего поколения. Цефиксим.
Код АТХ J01DD08

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Абсорбция

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

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

Распределение

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

Метаболизм и выведение

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

Фармакокинетика в особых клинических ситуациях

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

Фармакодинамика

Механизм действия

Полусинтетический антибиотик из группы цефалоспоринов III поколения для приема внутрь. Оказывает бактерицидное действие. Механизм действия связан с угнетением синтеза клеточной стенки

бактерий. Цефиксим устойчив к действию β-лактамаз, продуцируемых многими грамположительными и грамотрицательными бактериями.

Спектр противомикробной активности

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

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

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

Показания к применению

Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к препарату микроорганизмами:

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

Способ применения и дозы

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

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

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

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

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

При неосложненной гонорее препарат назначают в дозе 400 мг однократно.

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

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

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

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

Побочные действия

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

Часто

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

Нечасто

- головная боль, головокружение, дисфория, беспокойство

Редко

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

Очень редко

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

Частота неизвестна

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

Другие зарегистрированные реакции включают анорексию, кандидозный вагинит.

Противопоказания

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

Лекарственные взаимодействия

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

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

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

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

Особые указания

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

При возникновении аллергической реакции применение препарата должно быть немедленно прекращено.

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

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

При длительном приеме препарата возможно нарушение нормальной микрофлоры кишечника, что может привести к избыточному размножению *Clostridium difficile* и развитию псевдомембранозного колита. При появлении легких форм антибиотик-ассоциированной диареи, как правило, достаточно прекратить прием препарата. При более тяжелых формах рекомендуется корректирующее лечение (например, назначение ванкомицина внутрь по 250 мг 4 раза в день). Противодиарейные препараты, ингибирующие моторику ЖКТ, при развитии псевдомембранозного колита противопоказаны. Как и другие цефалоспорины, цефиксим может вызывать острую почечную недостаточность, сопровождающуюся тубулоинтерстициальным нефритом. В случае острой почечной недостаточности следует прекратить прием цефиксима, принять необходимые меры и/или назначить соответствующее лечение. Цефиксим следует применять с особой осторожностью при нарушении функции почек тяжелой степени.

В случае применения препарата Супракс® Солютаб одновременно с аминогликозидами, полимиксином В, колистиметатом натрия, «петлевыми» диуретиками (фуросемид, этакриновая кислота) в высоких до-

зах необходимо контролировать функцию почек. После длительного лечения препаратом Супракс® Солютаб следует проверять состояние функции гемопоэза.

Диспергируемые таблетки следует растворять только в воде.

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

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

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

Беременность и период лактации

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

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

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

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

Передозировка

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

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

Форма выпуска

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

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

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Наименование и страна организации-производителя

А. Менарини Мэнюфекчеринг Лоджистик энд Сервисиз С.р.Л., Италия

Виа ди Скандиччи 37, 50131 Флоренция, Италия

Наименование и страна владельца регистрационного удостоверения

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

Наименование и страна организации-упаковщика

А. Менарини Мэнюфекчеринг Лоджистик энд Сервисиз С.р.Л., Италия

Виа ди Скандиччи 37, 50131 Флоренция, Италия

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

Представительство «Астеллас Фарма Юроп Б.В.» в РК

050059, Республика Казахстан, г. Алматы,

пр. Аль-Фараби 15, БЦ «Нурлы Тау», корпус 4В, офис №19-4В-10

Телефон/факс: +7 (727) 311-13-90

E-mail: Pharmacovigilance.KZ@astellas.com

Выявление неспецифической микрофлоры и ее лекарственной резистентности у больных туберкулезом легких



Л.Г. Спиридонова, М.Б. Тен, И.В. Лабутин, В.Р. Межебовский
Оренбургский государственный медицинский университет, г. Оренбург

Цель исследования – определить современный спектр неспецифической микрофлоры, а также ее лекарственную чувствительность при проведении микробиологической диагностики у больных туберкулезом легких. Проанализированы материалы бактериологического исследования 79 образцов мокроты, полученных от пациентов с различными клиническими формами туберкулеза. Положительные результаты получены в 52 случаях. Основным показанием к проведению исследования на наличие условно патогенных и облигатно-патогенных микроорганизмов служила фоновая патология. У больных с впервые выявленным туберкулезом микрофлора была представлена грамположительными кокками, преимущественно облигатными патогенами *Streptococcus ruogenes* и *St. pneumoniae* (55,6%). У пациентов с хроническими формами туберкулеза преобладала условно патогенная микрофлора (61,7%). Во всех случаях у больных туберкулезом, ассоциированным с вирусом иммунодефицита человека, обнаружено сочетание бактериального возбудителя (грамположительные кокки, микробы семейства *Enterobacteriaceae*) с грибами рода *Candida*. Зарегистрирована высокая частота лекарственной устойчивости неспецифической микрофлоры к фторхинолонам, кларитромицину, ампициллину, цефтриаксону. Не исключена связь между свойствами лекарственной резистентности неспецифической микрофлоры и микобактерий туберкулеза, что требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: микрофлора, мокрота, бактериологическое исследование, инфекционный патоген, туберкулез, микроорганизмы.

Введение

В настоящее время туберкулез, будучи ведущей инфекционной причиной заболеваемости и смертности во всем мире, представляет одну из актуальных проблем здравоохранения. Несмотря на стабилизацию и некоторое снижение основных показателей заболеваемости и распространенности туберкулеза в Российской Федерации, эпидемическая ситуация в отношении туберкулеза остается напряженной. Помимо выявления новых случаев туберкулеза ежегодно увеличивается количество больных как с первичными, так и с вторичными лекарственно-устойчивыми формами заболевания. Кроме того, туберкулезный процесс зачастую развивается на фоне неспецифических патологических воспалительных изменений в органах дыхания [1–3]. Совместное сочетание инфекционных патогенов [4–6] оказывает взаимное негативное влияние на про-

гноз и возможность клинического выздоровления [7, 8]. Так, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) на фоне туберкулеза поддерживает патологический процесс, замедляя репарацию, осложняя течение туберкулеза, и приводит к неблагоприятному исходу [9, 10]. Туберкулезный процесс у больных ХОБЛ характеризуется более тяжелыми формами с более высокой частотой образования полостей распада, бактериовыделением в мокроте, наличием осложнений, замедленной динамикой [10].

Целью работы стало определение спектра неспецифической микрофлоры и ее лекарственной чувствительности к антимикробным средствам у больных туберкулезом легких.

Материал и методы

Проанализированы результаты микробиологического исследования мокроты, полученной от 79 (21,7%)

больных туберкулезом, поступивших на обследование и лечение в стационарные отделения противотуберкулезного диспансера г. Оренбурга в течение шести месяцев 2018 г. Всего за указанный период в стационаре обследовано 364 (100%) пациента. Изучен спектр нетуберкулезной микрофлоры, а также ее лекарственная чувствительность к антимикробным препаратам. Оценивались основные показания к направлению на анализ, результаты проведенного обследования и его эффективность. Исследование мокроты на неспецифическую микрофлору проводилось количественным методом, согласно приказу Минздрава России от 9 января 1995 г. №8 «О развитии и совершенствовании деятельности лабораторий клинической микробиологии (бактериологии) лечебно-профилактических учреждений». Из 1 мл доставленной в лабораторию мокроты готовилась гомогенная эмульсия с по-

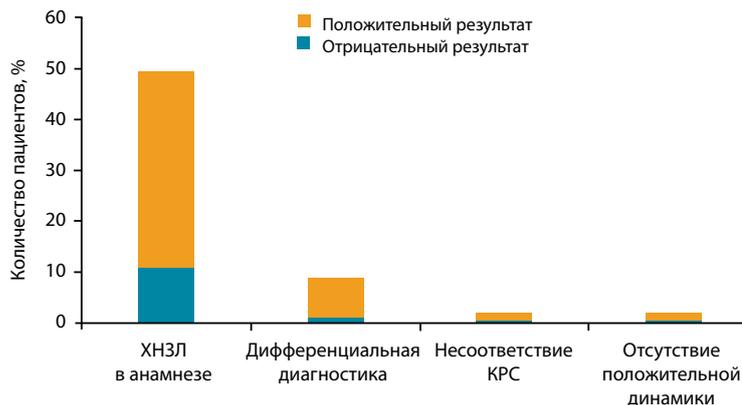
следующим десятикратным поэтапным разведением и посевом на плотные питательные среды: 5% кровяной агар, желточно-солевой агар, среда Эндо, среда Сабуро. Посевы инкубировались при температуре 37°C, через 24 часа учитывалась численность каждого вида микроорганизмов. Положительный результат регистрировался при наличии микроорганизма в этиологически значимых концентрациях – содержание бактерий $\geq 10^7$ КОЕ в 1 мл мокроты. Лекарственную чувствительность выделенных культур к антибактериальным препаратам оценивали диско-диффузионным методом, в соответствии со стандартами и методическими указаниями МУК 4.2.1890–04 «Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам», утвержденными Главным государственным санитарным врачом РФ 4 марта 2004 г. Из всех участников исследования положительный результат посева на неспецифическую микрофлору зарегистрирован у 52. В свою очередь эти пациенты были разделены на две группы. В первую вошли 18 (34,6%) пациентов с впервые выявленным туберкулезом, во вторую – 34 (65,4%) пациента с хроническими формами заболевания.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета программ MS Excel. Для значений, описываемых нормальным распределением, рассчитывали среднюю арифметическую величину M , стандартное отклонение δ , стандартную ошибку средней величины m . Две выборки сравнивали с помощью непараметрического критерия хи-квадрат.

Результаты и обсуждение

На исследование мокроты на неспецифическую микрофлору за шесть месяцев 2018 г. из 364 пациентов, пребывавших в стационаре, было направлено 79 (21,7%). Основные причины направления на обследование представлены на рисунке.

Наличие хронических неспецифических заболеваний легких в анамнезе для направления на обследование послужило поводом для обследования в 69,6% случаев. С целью дифференциальной диагностики туберкулеза с неспецифическими заболеваниями



ХНЗЛ – хронические неспецифические заболевания легких, КРС – клинико-рентгенологические симптомы.

Рисунок. Показания для проведения и результаты исследования на неспецифическую микрофлору

легких в бактериологическую лабораторию были направлены образцы мокроты, полученные от 17,7% пациентов. Незначительная доля пациентов, обследуемых для выявления этиологии воспалительного процесса в легких при проведении дифференциальной диагностики внебольничной пневмонии и туберкулеза, может быть обусловлена специализированным характером уровня оказания медицинской помощи и качеством первичной дифференциальной диагностики на амбулаторно-поликлиническом этапе. При несоответствии клинической и рентгенологической картины или отсутствии положительной динамики туберкулезного процесса обследовались 12,7% пациентов.

Таким образом, основным показанием для выявления условно патогенных и облигатно-патогенных микроорганизмов стала фоновая патология.

В процессе исследования зафиксировано высокое число положительных результатов детекции неспецифических микроорганизмов – от 53% при имеющихся заболеваниях легочной системы до 67% при неэффективном лечении туберкулеза.

Половозрастной состав в группах сравнения не имел статистически достоверных различий. В первой группе мужчины составили 77,8% (средний возраст – 44,4 года), во второй – 85,3% (средний возраст – 43,2 года) ($p > 0,05$). В первой группе ($n=18$) преобладали пациенты с длительным стажем курения в анамнезе (более десяти лет) – 11 (61,1%). Во второй группе ($n=34$) таковых насчитывалось 15 (44,1%) ($p < 0,05$). Хронические неспецифические

заболевания легких в анамнезе имели место у 12 (66,7%) пациентов первой группы и 21 (61,8%) больного – второй ($p > 0,05$). Иная сопутствующая патология, коморбидная туберкулезу, ВИЧ-инфекция была зарегистрирована у шести (33,3%) пациентов первой группы и 19 (55,9%) пациентов – второй ($p < 0,05$). В обеих группах среди клинических форм туберкулеза преобладали инфильтративная и диссеминированная (табл. 1).

В микробном пейзаже нижних дыхательных путей у больных туберкулезом были выделены две группы микроорганизмов (табл. 2). Ассоциации микроорганизмов, представленные бактериальным возбудителем и грибами рода *Candida* во всех случаях, зарегистрированы в двух (11,2%) пробах в первой группе и 21 (64,7%) пробе – во второй. Это сочетание встречалось только у пациентов с ВИЧ-инфекцией на поздних стадиях заболевания и скорее всего было связано с сопутствующими кандидозами, часто генерализованного характера при развитии выраженного иммунодефицита.

У больных с впервые выявленным туберкулезом микрофлора была представлена грамположительными кокками, преимущественно облигатными патогенами *Streptococcus pyogenes* и *St. pneumoniae* (55,6%). У пациентов с хроническими формами туберкулеза преобладала условно патогенная микрофлора – 61,7%.

Таким образом, проведенное исследование доказывает фактическое замещение резидентной микрофлоры несвойственными в норме грамотрицательными палочками, в том числе

Таблица 1. Клинические формы туберкулеза у пациентов с положительным результатом посева на неспецифическую микрофлору

Клиническая форма туберкулеза	Первая группа (n=18), абс. (%)	Вторая группа (n=34), абс. (%)	Достоверность разницы
Инфильтративная	7 (38,9)	11 (32,4)	p>0,05
Диссеминированная	9 (50,0)	7 (20,6)	p<0,05
Казеозная пневмония	–	6 (17,6)	p<0,05
Фиброзно-кавернозная	–	6 (17,6)	p<0,05
Внутригрудные лимфоузлы	2 (11,1)	4 (11,8)	p>0,05
Всего	18 (100)	34 (100)	

Таблица 2. Микробный пейзаж нижних дыхательных путей у больных туберкулезом

Возбудитель	Первая группа (n=18), абс. (%)	Вторая группа (n=34), абс. (%)
Грамположительные кокки, в том числе	18 (100)	30 (88,2)
Streptococcus pyogenes	6 (33,3)	10 (29,4)
St. viridans	6 (33,3)	12 (35,3)
St. pneumoniae	4 (22,2)	1 (2,9)
Staphylococcus epidermidis	–	6 (17,7)
Enterococcus spp.	2 (11,2)	1 (2,9)
Enterobacteriaceae, в том числе	–	4 (11,8)
Esherichia coli	–	2 (5,9)
Citrobacter spp.	–	2 (5,9)
Всего	18 (100)	34 (100)

Таблица 3. Лекарственная устойчивость неспецифической микрофлоры у больных туберкулезом

Антибактериальные препараты	Количество исследованных культур	Количество устойчивых культур, абс. (%)	Количество чувствительных культур, абс. (%)
Офлоксацин	42	32 (76,2)	10 (23,8)
Моксифлоксацин	42	29 (69,0)	13 (31,0)
Кларитромицин	42	29 (69,0)	13 (31,0)
Ампициллин	19	16 (84,2)	5 (15,8)
Амоксиклав	10	4 (40,0)	6 (60,0)
Имипенем	6	0	6 (100)
Цефазолин	8	6 (75,0)	2 (25,0)
Цефтриаксон	24	18 (75,0)	6 (25,0)
Цефепим	6	3 (50,0)	3 (50,0)
Амикацин	8	2 (25,0)	6 (75,0)
Линкомицин	2	1 (50,0)	1 (50,0)

представителями условно патогенной микрофлоры рода *Citrobacter*. Данное обстоятельство связано с длительным антибактериальным лечением туберкулеза комбинацией нескольких антимикробных препаратов. Кроме того, установлено, что все облигатные патогены, такие как *St. pyogenes* и *St. pneumoniae*, в обеих группах выявлены у пациентов с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией.

В отношении зарегистрированной неспецифической микрофлоры были дополнительно проведены исследования профилей резистентности антимикробных препаратов (табл. 3).

Лекарственную чувствительность выделенных штаммов оценивали с использованием антибактериальных препаратов первого ряда и по необходимости дополнительных средств, характеризующихся природной активностью в отношении выделенных микроорганизмов и клинически подтвержденной эффективностью при соответствующих инфекциях.

Согласно полученным результатам, зафиксирована высокая частота лекарственной устойчивости неспецифической микрофлоры к фторхинолонам, кларитромицину, ампициллину, цефтриаксону. Это важно учитывать

при лечении пациентов с вторичной инфекцией.

Выводы

Микробный пейзаж нижних дыхательных путей больных туберкулезом легких в подавляющем большинстве случаев представлен грамположительными кокками, преимущественно условно патогенными микроорганизмами рода *Streptococcus*.

Не исключена связь между свойствами лекарственной резистентности неспецифической микрофлоры и микобактерий туберкулеза, что требует дальнейшего изучения. ■

Сложности дифференциальной диагностики врожденного ангионевротического отека



И.Е. Гурьянова, Е.А. Полякова, Ю.С. Жаранкова, **М.В. Белевцев**
 ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии», г. Минск

Рецидивирующие ангионевротические отеки представляют собой важную клиническую проблему, актуальность которой обусловлена не только недостаточными сведениями о механизмах развития, но и серьезным влиянием недуга на все стороны жизни пациентов, сложностями диагностики и лечения. Важно отличать врожденные ангионевротические отеки от приобретенных, т.к. механизмы развития и участвующие компоненты иммунной системы у них различаются, поэтому также различаются и препараты, которые будут эффективными для купирования отека. Врожденный ангионевротический отек (BAO) представляет собой редкое генетическое заболевание, в основе I и II типа лежат мутации в гене *SERPING1*, кодирующего C1-ингибитор. Тип I BAO является количественным дефицитом C1-INH, тип II – функциональным дефицитом C1-INH. Структурные аномалии гена *SERPING1* у пациентов с BAO очень гетерогенны. По мировым данным, уже выявлено 565 разнообразных причинно-значимых мутаций в гене *SERPING1*. Распространенность I и II типа BAO в мире оценивается между 1:10 000 и 1:50 000 без расовых или половых различий. BAO тип III встречается еще реже и, в отличие от типов I и II, не связан с уровнями C1-ингибитора. Мы проанализировали литературные источники и подсчитали, что по всему миру описано 112 семей с мутацией в гене *FXII*, 3 семьи с мутацией в гене *ANGPT1*, 21 семья с мутацией в гене *PLG* и предположительно 72 семьи с BAO-неизвестный. Итого всего 208 семей во всем мире описано с BAO тип III. На основании литературных данных и собственных наблюдений нами были определены критерии, состоящие из комплекса лабораторных тестов, клинических проявлений и истории отеков, которые помогут дифференцировать известные на данный момент семь типов брадикинин-зависимых отеков. Данная статья поможет врачам своевременно выставить правильный диагноз, определить дальнейшую тактику ведения пациента, подобрать адекватную терапию, предотвратить появление тяжелых ангионевротических отеков и тем самым снизить смертность. Пациентам с BAO очень важно поставить точный диагноз как можно раньше. Риск смерти вследствие удушья во время отека в области гортани у недиагностированных пациентов может составить 30–40%. Улучшение диагностики ангионевротических отеков путем внедрения новых лабораторных тестов и повышения уровня образования врачей и пациентов, а также повышение осведомленности в обществе – наша главная цель при написании данной статьи.

Ключевые слова: ангионевротический отек, врожденный ангионевротический отек, брадикинин, хроническая крапивница, синдром системной капиллярной проницаемости.

I.E. Guryanova, K.A. Paliakova, Y.S. Zharankova, M.V. Belevtsev

Difficulties of differential diagnosis of hereditary angioedema

Recurrent angioedema is a complex problem, the relevance of which depends not only on access to information. It is very important to distinguish hereditary angioedema from acquired, because they are different in development and immune mechanisms, therefore, the treatment that will be effective for the relief of edema also differ. Hereditary angioedema (HAE) due to C1-inhibitor deficiency (Type I) or dysfunction (Type II) is a rare genetic condition characterized by recurrent episodes of edema with an estimated frequency of Fbetween 1:10 000 and 1:50 000 in the global population without racial or gender differences. HAE Type III is even less common, and unlike Types I and II, does not appear to be connected with the levels of C1-inhibitor. Structural abnormalities of the *SERPING1* in patients with C1-INH-HAE are very heterogeneous. According to the world data, 565 various mutations in the *SERPING1* gene were identified. We analyzed publications and calculated that 112 families with a mutation in

the FXII gene, 3 families with a mutation in the ANGPT1 gene, 21 families with a mutation in the PLG gene, and presumably 72 families with HAE-unknown were described worldwide. Altogether 208 families worldwide were described with HAE type III. Based on literature data and our own observations, we identified criteria consisting of laboratory tests, clinical manifestations and a history of edema, which will help differentiate the currently known seven types of bradykinin-mediated edema. This article will help doctors to make the right diagnosis in a timely manner, determine further management tactics, select suitable therapy and treatment, prevent the occurrence of severe attacks, and thereby reduce mortality.

It is very important for patients with HAE to make an accurate diagnosis as soon as possible. The risk of death due to edema in the laryngeal region in non-diagnosed patients may be 30–40%. The aim of the study is improving the diagnosis of angioedema by introducing new laboratory tests and increasing the level of education of doctors and patients, as well as raising public awareness.

Keywords: *angioedema, hereditary angioedema, bradykinin, epical chronic urticaria, capillary leak syndrome.*

Ангионевротический отек – это состояние, характеризующееся локализованным отеком подкожной жировой клетчатки, слизистых оболочек и кожи, в основе которого лежит временное увеличение проницаемости сосудов, вызванное высвобождением вазоактивных медиаторов, таких как гистамин и брадикинин [40]. Ангионевротический отек является конечным результатом множества патофизиологических процессов, приводящих к кратковременному, локализованному набуханию подкожного слоя кожи или подслизистого слоя дыхательных путей или желудочно-кишечного тракта [33]. По своей природе большинство случаев ангионевротических отеков являются ненаследственными [31]. Согласно историческим данным, отек Квинке впервые был описан в 1576 г. Марселло Донати. Однако термин ангионевротический отек был введен в 1882 г. Генриком Квинке, имя которого данное состояние носит до сих пор [38].

В настоящее время принято считать, что ангионевротические отеки опосредуются либо гистамином, либо брадикинином [25]. Если у пациента были исключены гистамин-зависимые, аутоиммунные и инфекционные причины развития ангионевротического отека, то ангионевротический отек можно рассматривать как брадикинин-зависимый.

Уильям Ослер был первым, кто продемонстрировал наследственный случай ангионевротического отека в 1888 г. В 1963 г. Дональдсон и Эванс идентифицировали дефицит C1-INH, лежащий в основе болезни, описанной Ослером [18]. Девять лет спустя Колдвелл и др. выявили ангионевротический отек

у пациента, у которого дефицит C1-INH был не наследственным, а приобретенным, и сопровождался лимфосаркомой. Численность пациентов с ангионевротическими отеками возросла после того, как в 1980 г. появился препарат группы ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ). При его применении у пациентов развивался ангионевротический отек как побочный эффект [10]. В 2000 г. Борк и др. описали тип врожденного ангионевротического отека (BAO) без генетических дефектов в гене кодирующего C1-ингибитор, BAO тип III.

Ангионевротические отеки с неясной этиологией. В настоящее время различают 7 видов ангионевротических отеков с неясной этиологией: идиопатический гистаминергический приобретенный ангионевротический отек (IH-AAE); идиопатический негистаминергический приобретенный ангионевротический отек (InH-AAE); приобретенный ангионевротический отек, вызванный применением иАПФ (ACEi-AAE); приобретенный ангионевротический отек со снижением количества C1-ингибитора (C1-INH-AAE); врожденный ангионевротический отек с мутацией в гене SERPING1 (C1-INH-HAE); врожденный ангионевротический отек с мутацией в гене FXII (FXII-HAE); врожденный ангионевротический отек с мутацией в одном из генов, участвующих в каскаде взаимодействий формирования брадикинин-зависимых отеков (U-HAE) [13].

Идиопатический гистаминергический приобретенный ангионевротический отек (IH-AAE). Аллергическая природа отеков подтверждается при наличии при-

чинно-следственной связи между появлением симптомов и воздействием специфического аллергена (пищевые, бытовые аллергены, лекарственные препараты, укусы насекомых, и т.д.), выявлении специфических IgE в сыворотке крови, положительных кожных аллергопроб. Если причину аллергии не удастся установить, гистаминергический ангионевротический отек определяется как идиопатический или спонтанный. При идиопатическом гистаминзависимом ангионевротическом отеке пациенты реагируют на высокие дозы антигистаминных препаратов, которые применяются на ежедневной основе [11].

Для IFI-AAE характерны следующие признаки: отек быстро развивается в течение 6 часов; причинные факторы не определены; в истории болезни отсутствуют предпосылки для развития отека; в основном отеки локализуются на лице; нет сведений в истории заболевания об отеках желудочно-кишечного тракта и слизистой оболочки гортани; возраст манифестации не характерен; отеки купируются приемом антигистаминных препаратов в максимальной терапевтической дозе (характерно долговременное применение антигистаминных препаратов для профилактики); пациенты обычно хорошо отвечают на кортикостероиды и адреналин при возникновении отеков; отсутствуетотягощенный семейный анамнез; нет ассоциированных заболеваний.

Диагностика основана на исключении: причин, связанных с аутоиммунным/инфекционным заболеванием; дефицита C1-INH; мутации в гене FXII (9 экзон). Дополнительные лабораторных

тестах: измерение триптазы тучных клеток сыворотки; аллергические кожные пробы или специфические IgE-антитела; ревматоидный фактор, антиядерные антитела, уровни C3/C4 и C1q антитела при подозрении на смешанное заболевание соединительной ткани или уртикарный васкулит.

ИН-ААЕ является наиболее распространенной формой ангионевротического отека. Некоторые из его клинических и патогенетических признаков сходны с идиопатической хронической крапивницей. Отличить эти заболевания позволяют клинические признаки, методы исключения по результатам лабораторных тестов [13].

Идиопатический негистаминергический приобретенный ангионевротический отек (InH-AAE). Этот тип ангионевротического отека по характеристикам и диагностике схож с ИН-ААЕ, но рецидивы сохраняются при использовании в максимально терапевтической дозе антигистаминных препаратов и кортикостероидов. Только в нескольких работах описаны случаи InH-AAE [21, 34, 36, 39]. Пациенты с данным типом ангионевротического отека продемонстрировали положительный ответ на применение транексамовой кислоты для профилактики. На данный момент механизмы возникновения данного типа отеков исследуются, и т.к. еще мало доказательств того, что именно брадикинин участвует в их формировании, принято использовать термин «негистаминзависимые».

Поскольку описано мало случаев с таким типом отеков, нельзя однозначно говорить о возрасте появления первых симптомов и о характерных признаках. В среднем начало отеков приходится на 36–42 года. Почти все пациенты сообщали об отеках на лице; абдоминальные симптомы присутствовали <30%, а верхние дыхательные пути были вовлечены в 26–35% случаев. Средняя продолжительность симптомов была менее 48 ч., а частота рецидивов оставалась высокой.

При подозрении на InH-AAE у пациента в первую очередь необходимо оценить терапевтический эффект от антигистаминных препаратов второго поколения (азеластин, биластин, цетиризин, дезлоратадин, эбастин, фексофенадин, левоцетиризин, лоратадин, мизоластин и рупатадин) в рекомендованных дозах. Затем увеличить до четырех доз в день. Если данная профилактика не оказывает положительного терапевтического эффекта, можно говорить о InH-AAE [13]. Убедительных данных, доказывающих эффективность от лечения транексамовой кислотой и/или кортикостероидами, нет, в некоторых исследованиях указывается, что препараты блокаторы брадикининовых V_2 -рецепторов могут облегчить симптомы отеков [14, 17, 32].

Приобретенный ангионевротический отек, вызванный применением лекарств, ингибирующих АПФ (ACEi-AAE). Анализ больших когорт пациентов с гипертонической болезнью показал, что ангионевротический отек возникает у <0,5% пациентов, принимающих препараты иАПФ. Клинические симптомы чаще встречаются у женщин, чем у мужчин, и в возрасте старше 65 лет. Время от начала терапии до развития ангионевротического отека может сильно варьировать от нескольких часов до нескольких лет, но чаще возникает на ранних этапах терапии [27]. Отеки чаще локализуются на лице, губах, веках, языке. Могут вовлекаться шея и верхние дыхательные пути. Абдоминальные отеки отмечаются гораздо реже. В литературе описаны случаи смертельного исхода от отека гортани [16].

Для предотвращения рецидивов ACEi-AAE необходимо немедленно прекратить применение препаратов иАПФ. Удивительно, но прекращение применения иАПФ эффективно не на 100%. Долгосрочное наблюдение 111 пациентов с ACEi-AAE продемонстрировало, что после прекращения использования иАПФ у 51 пациента (46%) возникали рецидивы ангионевротических отеков с частотой, кото-

рая была реже в 32 случаях и осталась без изменений в 18 случаях [4]. Предполагается, что такие пациенты имеют «скрытые» InH-AAE, активировавшиеся под действием иАПФ.

Препараты, применяемые для лечения ВАО из-за дефицита C1-INH, могут быть эффективными для купирования симптомов в ACEi-AAE [28].

Приобретенный ангионевротический отек со снижением количества C1-ингибитора (C1-INH-AAE). Негеномный характер данного типа отеков подтверждается отсутствием мутации в гене SERPING1 и неотягощенным семейным анамнезом. Распространенность C1-INH-AAE в общей популяции оценивается около 1:500 000 [12].

Исследования плазмы у пациентов с C1-INH-AAE показывают снижение уровня C1-INH и 04 более чем на 50% от нижней границы нормы. Лимфопролиферативные заболевания, которые часто встречаются у этих пациентов, могут напрямую способствовать потреблению C1-INH. C1-INH-AAE может быть вызван аутоантителами, нейтрализующими функцию C1-INH. Большинство пациентов с C1-INH-AAE имеет низкий уровень C1q. Также возможно наличие системной красной волчанки при C1-INH-AAE. Однако в 20 из 180 случаев, о которых сообщалось в литературе, не было основного заболевания, которое сопутствовало C1-INH-AAE [13].

Для C1-INH-AAE характерны следующие признаки: возраст манифестации около 40 лет у 94% пациентов; отсутствует отягощенный семейный анамнез; отеки преимущественно локализуются на лице, языке, также могут вовлекаться язычок и верхние дыхательные пути, в целом возможны любые локализации; отеки ЖКТ менее распространены у пациентов с C1-INH-AAE по сравнению с пациентами с C1-INH-AAE [12].

Лечение сопутствующего заболевания, при его наличии, может способствовать купирова-

нию ангионевротических отеков. Профилактику рецидивов ангионевротических отеков проводят препаратами, применяемыми для лечения БАО [13]. Существует несколько сообщений о применении C1-INH в качестве профилактической терапии, но есть пациенты, которые не имеют положительного терапевтического эффекта на фоне данной терапии [7]. Сообщается, что в некоторых случаях было эффективно применение блокаторов брадикининовых V_2 -рецепторов и подкожное введение ингибитора калликреина. Транексамовая кислота, как правило, более эффективна в C1-INH-ААЕ, чем при наследственных формах, и эксперты рекомендуют ее как препарат для профилактики приступов при C1-INH-ААЕ [13].

Врожденный ангионевротический отек. Врожденный ангионевротический отек представляет собой генетическое заболевание, в основе которого чаще всего лежит мутация в гене SERPING1, кодирующего C1-ингибитор. Тип I БАО является количественным дефицитом C1-INH, тип II – функциональным дефицитом C1-INH. С 2000 г. была идентифицирована новая форма БАО с нормальным C1-INH, которая имеет сходный клинический фенотип с C1-INH-НАЕ [31], БАО тип III.

Впервые врожденный ангионевротический отек может развиваться внезапно и в любом возрасте. У большинства пациентов дебют заболевания возникает в возрасте от 4–11 лет до 20 лет. Индукторами данного состояния могут являться психоэмоциональный стресс, хирургические вмешательства (в том числе стоматологические манипуляции), некоторые продукты питания, прием лекарственных препаратов определенных групп и др. Отеки ЖКТ часто имитируют острые состояния брюшной полости, что приводит к необоснованным оперативным вмешательствам. При абдоминальных отеках возможно наличие сопутствующих симптомов: вздутие живота, спазмы в животе, тошнота, рвота, диарея.

Распространенность I и II типа наследственного ангионевротического отека в мире оценивается между 1:10 000 и 1:50 000. Для БАО характерны как асимметричность отеков, так и вовлечение сразу же нескольких локализаций.

Врожденный ангионевротический отек с мутацией в гене SERPING1 (C1-INH-НАЕ). C1-INH-НАЕ обусловлен мутациями в одном из двух аллелей гена SERPING1, только несколько гомозиготных мутаций были описаны в литературе, главным образом у пациентов, рожденных от брака между кровными родственниками [3, 5, 30]. Структурные аномалии гена SERPING1 у пациентов с C1-INH-НАЕ очень гетерогенны.

БАО 1-го типа (85%) характеризуется количественным дефицитом C1-ингибитора и 04 компонента системы комплемента более чем на 50% от нижней границы нормы и связан с мутациями в гене SERPING1, кодирующего C1-ингибитор, с аутосомно-доминантным типом наследования (на 2018 г. описано уже 565 мутаций). При 2-м типе БАО (~15%) отеки обусловлены функциональной недостаточностью C1-ингибитора, хотя он вырабатывается в достаточном количестве. К данному дефекту также приводят мутации в гене SERPING1. БАО 2-го типа характеризуется снижением количества 04 более чем на 50% от нижней границы нормы при нормальном или повышенном количестве C1-ингибитора. Нефункциональный ингибитор не расходуется и накапливается в сыворотке крови.

Приблизительно 25% всех мутаций в гене SERPING1 являются мутациями *de novo*, поэтому семейный анамнез может быть неотягощен. Когда мутация была выявлена, необходимо определить ее носительство у симптомных родственников и всех сиблингов, даже без клинической манифестации ангионевротических отеков.

Рецидивирующие отеки имеют различную локализацию: лицо, шея, туловище, конечности, слизистые оболочки верхних отделов

дыхательных путей, желудочно-кишечного и урогенитального трактов. Отеки обычно продолжаются в течение 2–5 дней. Клиническая экспрессия сильно различается среди пациентов, от практически бессимптомного течения заболевания до атак, угрожающих жизни [13]. У пациентов с C1-INH-НАЕ обычно не расходуется C1-ингибитор и редко встречается снижение уровней C1q в плазме, а функциональная активность C1-ингибитора наоборот будет снижена.

Лечение пациентов с C1-INH-НАЕ направлено на то, чтобы снизить количество рецидивов и избежать отеков, угрожающих жизни. После постановки диагноза C1-INH-НАЕ всем пациентам рекомендовано иметь в быстрой доступности препарат, который доказано подходит для купирования их приступа [29].

Существуют достоверные данные о том, что гомо- или гетерозиготное состояние интронной замены в гене FXII может предсказать степень тяжести большинства отеков для пациента, а наличие одной непатогенной замены в гене KLKB1 приводит к отсрочке первых проявлений заболевания для пациентов с БАО первого типа [23].

Врожденный ангионевротический отек третьего типа (nC1-INH-НАЕ). БАО 3-го типа характеризуется тем, что концентрация C1-ингибитора и C4 в плазме крови остается в пределах нормы. Для данного типа БАО характерно наличие отягощенного семейного анамнеза. Первые симптомы как правило возникают в возрасте 20–30 лет.

Тип III БАО имеет сходный клинический фенотип с C1-INH-НАЕ: рецидивирующие отеки поверхностных слоев кожи, приступы болей в животе, опухание языка, отеки верхних дыхательных путей. Крапивница не встречается ни в одном из случаев атак. Обычно отеки длятся 2–5 дней, они затрагивают главным образом конечности и лицо [13]. В комплексном исследовании было проанализировано 138 пациентов с U-НАЕ и FXII-НАЕ

из 43 неродственных семей. Среди них отеки распределились следующим образом: кожа (92,8%), язык (53,6%), абдоминальные атаки (50%), гортань (25,4%), остеоартрит (21,7%), другие органы (3,6%). У многих женщин клинические симптомы были вызваны приемом оральных контрацептивов, заместительной гормональной терапией или беременностью [6].

Диагностика основана исключительно на клинических проявлениях заболевания. Для постановки диагноза необходимо, чтобы у пациентов были вышеупомянутые клинические симптомы, наличие одного или несколько членов семьи с такими же симптомами, исключение хронической крапивницы, нормальная активность и количество белка C1-INFI в плазме.

Пациенты с U-FIAE/FXII-NAE не имеют положительного терапевтического эффекта на фоне приема кортикостероидов и/или антигистаминных препаратов в максимальной терапевтической дозе. Исходя из предполагаемой патофизиологии, есть несколько возможных вариантов лечения доступных для U-NAE/FXII-NAE. Это препараты, содержащие C1-INFI, прогестерон, даназол и транексамовую кислоту [33].

Врожденный ангионевротический отек с мутацией в гене FXII (FXII-NAE). Данный тип ВАО связан с конкретными мутациями в гене фактора коагуляции FXII. Среди всех случаев ангионевротических отеков с третьим типом ВАО, на FXII-NAE приходится до 25–30% случаев. Первые проявления заболевания для FXII опосредованных отеков в среднем возникают в возрасте 20,3 лет.

Наиболее частые мутации, которые встречаются у большинства пациентов, это с.983C> A//G, р.Thr309Lys//Arg соответственно. Также в литературе встречается описание дупликации 18-б.п. (с.892_909dup) и делеции 72-б.п. (с.971_1018 + 24del72). Эти генетические изменения не приводят к сдвигу рамки считывания и образованию преждевременного

стоп-кодона, и каталитический домен FXII остается неизменным. FXII-NAE характеризуется ауто-сомно-доминантным типом наследования, имеет очень низкую пенетрантность, особенно у мужчин. Мутации в основном встречаются в гетерозиготном состоянии. Однако была опубликована работа о двух независимых бразильских семьях с гомозиготной мутацией р.Thr309Lys. Мутации р.Thr309Lys и р.Thr309Arg были изучены на мышинных моделях *in vivo* и *in vitro* и было доказано, что эти мутации повышают восприимчивость ауто-активации профермента FXII, что приводит к чрезмерной активации и образованию брадикинина через кинин-калликреиновую систему и приводит к ускоренной активации FXII плазмином. То, что данные активации не полностью регулируется C1-INH, возможно объясняет, почему врожденные ангионевротические отеки возникают у пациентов с нормальным уровнем и C1-INFI и его активностью [24].

Врожденный ангионевротический отек с мутацией в одном из генов, участвующих в каскаде взаимодействий формирования брадикинин-зависимых отеков (U-NAE). Среди всех случаев ангионевротических отеков с третьим типом ВАО на U-NAE приходится до 70–75% случаев. Описание пC1-INH-NAE привело к изучению новой области исследования генетической основы ВАО по отношению к рецепторам брадикинина и ферментам, которые действуют на фибринолиз и систему комплемента [33].

Первые проявления заболевания для U-NAE возникают в среднем в возрасте 29,6 лет. Соотношение между мужчинами и женщинами составляет 1:6,3. Прием оральных контрацептивов и беременность в меньшей степени оказывают влияние на развитие отеков, чем для FXII-NAE [8].

На данный момент все еще ведутся исследования по поиску мутаций в генах-кандидатах. Уже есть публикации о полиморфизмах в генах ANGPT1 и PLG, которые,

вероятно, приводят к формированию ангионевротических отеков U-NAE. Некоторые страны добавили в свои классификации ВАО типа III ANGPT1 и PLG опосредованные формы как самостоятельные, хотя споры о достоверности, что именно найденные полиморфизмы ведут к возникновению отеков еще продолжаются.

Нами были сформулированы лабораторные критерии для диагностики ангионевротических отеков неясной этиологии на основании литературных данных и собственных наблюдений (табл.).

Протокол оказания первой медицинской помощи и профилактики врожденных ангионевротических отеков в Республике Беларусь. Терапия врожденного ангионевротического отека имеет два направления: первое – собственно лечение самого отека в случае его возникновения, второе – профилактическая терапия, с целью предотвращения рецидивов или развития отека во время проведения медицинских манипуляций. При своевременной заместительной терапии прогноз благоприятный. До появления современных подходов к лечению ВАО, смертность при этом заболевании достигала 30% [15].

При установленном диагнозе ВАО не рекомендуется: применение системных глюкокортикостероидов и антигистаминных препаратов; назначение андрогенов беременным женщинам, кормящим, детям, больным раком предстательной железы; назначение антифибринолитических препаратов пациентам с гиперкоагуляцией и склонностью к тромбозам; запрещено использовать препараты, содержащие эстрогены и ингибиторы АПФ.

В терапии ВАО применяются следующие группы препаратов: концентрат ингибитора C1; ингибиторы брадикинина; андрогены; свежезамороженная плазма (СЗП); антифибринолитики (транексамовая кислота, аминокaproновая кислота). В случае острого приступа ВАО антигистаминные средства, кортикостероиды, даназол или тра-

Таблица. Лабораторные критерии для дифференциальной диагностики

Тип АО \ Тест	C4	C1	C1q	Антитела-C1-INH	Western Blotting HWMK	C1 функц. тест	Начало первых симптомов (лет)	Семейная история
НАЕ I	↓	↓	=*	Нет	↓	↓	4–11	Да, за исключением <i>de novo</i>
НАЕ II	↓	=, ↑	=*	Не назначается	↓	↓	4–11	Да, за исключением <i>de novo</i>
НАЕ III	=	=	=	=	=	=	20,3–29,6	Да
АСЕi-AAE	=	=	=	Не назначается	Не назначается	=	От 65	Нет
ИH-AAE	=	=	=	=	=	=	От 12	Нет
InH-AAE	=	=	=	=	=	=	36–42**	Нет
C1-INH-AAE	↓	↓	↓	Есть***	↓	↓	От 40	Нет

* иногда может быть немного снижен;

** первые симптомы могут появляться и раньше;

*** в 20% случаев возможен нормальный C1-INH-антиген.

нексомовая кислота неэффективны или же недостаточно эффективны [37].

Первые признаки воздействия концентрата C1-ингибитора проявляются примерно через 30–60 мин после инъекции. В случае отсутствия вышеуказанных препаратов на момент лечения приступа применяют свежемороженную плазму, которая содержит C1-ингибитор из расчета 10–15 мл/кг/сут. Для купирования приступа ВАО также возможно применение 5% раствора ε-аминокапроновой кислоты, оказывающей антифибринолитическое действие. При выраженном болевом синдроме у пациентов с абдоминальными отеками необходимо проводить адекватное обезболивание. При развитии отека гортани наряду с перечисленными препаратами используют адреналин (0,1% 0,3–0,5 мл подкожно в разные участки тела с интервалом 15–20 мин.), иногда диуретики (лазикс 40–80 мг). При неэффективности этих мероприятий показана трахеостомия или коникотомия [15].

Некоторые заболевания, симптомы которых часто путают с брадикинин-зависимыми отеками. Тучные клетки играют решающую роль в развитии крапивницы и во многих случаях ангионевротического отека. Большинство отеков, опосредованных тучными клетками, контролируются использова-

нием антигистаминных препаратов и/или кортикостероидов [1]. Отеки часто протекают как часть крапивницы, которая характеризуется двумя симптомами: волдыри при отеке поверхностных слоев кожи и ангионевротический отек при отеке глубоких слоев кожи [40]. Важно помнить, что характерной чертой брадикинин-зависимых отеков является отсутствие крапивницы.

Синдром системной капиллярной проницаемости. Это редкое тяжелое системное заболевание, при котором плазма крови выходит из кровеносных сосудов в серозные полости тела и мышц. Это может привести к опасному снижению артериального давления (гипотензии), гипоальбуминемии и снижению объема циркулирующей плазмы (гемоконцентрации) [2]. За один-два дня до начала атак часто предшествуют один или несколько неспецифических симптомов, которые могут включать: раздражительность, утомляемость, боль в животе, тошноту, головокружение, боль в мышцах, повышенную жажду, головную боль, неожиданное увеличение массы тела и отеки конечностей [26]. Средний возраст манифестации составляет 45 лет. Во многих случаях причина возникновения неизвестна. Описаны случаи возникновения синдрома после инфекций (верхних дыхательных путей), в перименструальном и послеродовом периодах,

реже – после интенсивных физических нагрузок. Некоторые случаи повышения капиллярной проницаемости связаны с различными состояниями сердца, почек или печени [20].

Внезапная и глубокая капиллярная проницаемость вызывает резкое снижение уровня сывороточного альбумина (гипоальбуминемия) и резкое увеличение уровня гемоглобина и гематокрита, в то время как количество эритроцитов увеличиваться не будет; из-за потери жидкости клетки крови начнут слипаться. Это сгущение является классическим признаком синдрома. В таких случаях некоторым пациентам ошибочно ставится диагноз полицитемии.

Лечение как правило симптоматическое. Своевременный пероральный прием жидкостей, содержащих электролиты, может снизить остроту приступа [2]. Ежемесячные инфузии внутривенного иммуноглобулина могут помочь предотвратить будущие эпизоды [26].

Хроническая крапивница. Хроническая крапивница (ХК) – крапивница, возникающая каждый день в течение более чем 6 недель. Хроническая идиопатическая крапивница – наиболее частый тип ХК, включающий до 90% всех случаев ХК. Считается, что хроническая идиопатическая крапивница поражает от 0,6 до 1% населения

[40]. В общей сложности у 40–50% пациентов с хронической идиопатической крапивницей встречаются эпизоды ангионевротического отека (в основном затрагивает веки, губы, язык) [35]. Зуд является наиболее частым симптомом при хронической крапивнице. Высыпания обычно описываются следующим образом: отечные, эритематозные папулы или бляшки с бледным центром и окружающей эритемой, бледно-красного цвета (в зависимости от цвета кожи), локализованные или генерализованные, круглой, овальной, кольцевидной, дугообразной, серповидной или генерализованной формы.

Для постановки диагноза часто используют лабораторные тесты: общий анализ крови с формулой (количество эозинофилов может повышаться у пациентов с паразитарными инфекциями); скорость оседания эритроцитов (может отмечаться ускоренное у лиц с уртикарным васкулитом); антитела к антиядерным антителам (ANA – используется при подозрении на уртикарный васкулит); гепатиты В/С титры и сывороточный криоглобулин (гепатит В и С могут быть связаны с криоглобулинемией, которая связана с некоторыми формами индуцированной холодом крапивницы и уртикарного васкулита); анализ системы комплемента: С3, С4 и С1-INH; оценка функции щитовидной железы и антиэритроидные

микросомальные и пероксидазные титры: у пациентов с крапивницей, не реагирующей на антигистаминные препараты или стероиды, могут иметь повышенные титры [19].

Как и многие аутоиммунные заболевания, хроническая идиопатическая крапивница чаще встречается среди женщин, чем среди мужчин (от 2:1 до 4:1). Множество аутоиммунных состояний, таких как ревматоидный артрит, системная красная волчанка, синдром Шегрена, целиакия, витилиго, пернициозная анемия, диабет 1 типа и др. могут иметь в своей клинической картине хроническую идиопатическую крапивницу. Хотя специфический механизм между развитием аутоиммунной патологии щитовидной железы и хронической крапивницей еще точно не установлен, принято считать, что обе болезни происходят из-за склонности пациента к развитию аутоиммунных реакций. Выдвинута гипотеза, что аутоиммунная патология щитовидной железы может усугублять течение крапивницы и ангионевротического отека посредством активации системы комплемента [22].

Таким образом, рецидивирующие ангионевротические отеки представляют собой важную клиническую проблему, актуальность которой обусловлена не только недостаточными сведениями о меха-

низмах развития, но и серьезным влиянием недуга на все стороны жизни пациентов, сложностями диагностики и лечения.

Изучение патогенеза наследственных форм ангионевротических отеков на молекулярно-генетическом уровне позволит проводить не только дифференциальную диагностику, но и верифицировать ВАО на «досимптомной» стадии. Это поможет врачам своевременно выставить правильный диагноз, определить дальнейшую тактику ведения пациента, подобрать адекватную терапию, предотвратить появление тяжелых ангионевротических отеков и тем самым снизить смертность.

Первоначальная гипотеза о том, что врожденные ангионевротические отеки были исключительно моногенным заболеванием, в современном мире стала неактуальна. Растущее понимание патофизиологии ВАО вызвало поиск генетических изменений в других генах контактной системы и доказательства того, что в формирование отеков, их тяжести и начала первых симптомов вовлечены несколько генов. В случае nC1-INH-НAE обнаружение генетических изменений имеет важное значение для точной диагностики, поскольку для данного типа ВАО нет биологических маркеров или четких клинических и лабораторных диагностических критериев. ■

Список литературы

1. Amar S.M., Dreskin S.C. Urticaria. Primary Care: Clinics in Office Practice. – 2008; 35: 141–157.
2. Amoura Z., Papo T., Ninet J., Hatron P.Y., Guillaumie J., Piette A.M., Blétry O., Dequiedt P., Talaszczka A., Rondeau E., Dutel J.L., Wechsler B., Piette J.C. Systemic capillary leak syndrome: report on 13 patients with special focus on course and treatment // *Am. J. Med.* – 1997; 103: 514–519.
3. Bafunno V., Divella C., Sessa F., Tiscia G.L., Castellano G., Gesualdo L. et al. De novo homozygous mutation of the C1-inhibitor gene in a patient with hereditary angioedema // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2013; 132: 748–750.
4. Beltrami L., Zanichelli A., Zingale L., Vacchini R., Carugo S., Cicardi M. Long-term follow-up of 111 patients with angiotensin converting enzyme inhibitor-related angioedema // *J. Hypertens.* – 2011; 29: 2273–2277.
5. Blanch A., Roche O., Urrutia I., Gamboa P., Fontan G., Lopez-Trascasa M. First case of homozygous C1-inhibitor deficiency // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2006; 118: 1330–1335.
6. Bork K., Gul D., Hardt J., Dewald G. Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor: clinical symptoms and course // *Am J. Med.* – 2007; 120: 987–992.
7. Bork K., Witzke G. Long-term prophylaxis with C1-inhibitor (C1-INH) concentrate in patients with recurrent angioedema caused by hereditary and acquired C1-inhibitor deficiency // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 1989; 83: 677–682.
8. Bork K., Wulff K., Witzke G., Hardt J. Hereditary angioedema with normal C1-INH with versus without specific F12 gene mutations. *Allergy.* – 2015; 70: 1004–1012.
9. Bowen T., Cicardi M., Farkas H., Bork K. et al. Canadian 2003 international consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema // *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* – 2004; 114: 629–637.
10. Byrd J.B., Adam A., Brown N.J. Angiotensin converting enzyme inhibitor-associated angioedema // *Immunol. Allergy Clin. North Am.* – 2006; 26: 725–737.

11. Cicardi M., Bergamaschini L., Zingale L.C., Gioffre D., Agostoni A. Idiopathic nonhistaminergic angioedema // *Am J. Med.* – 1999; 106: 650–654.
12. Cicardi M., Zanichelli A. The acquired deficiency of C1-inhibitor: lymphoproliferation and angioedema // *Curr Mol Med.* – 2010; 10: 354–360.
13. Cicardi M., Aberer W., Banerji A., Bas M., Bernstein J.A., Bork K., Caballero T., Farkas H., Grumach A., Kaplan A.P., Riedl M.A., Triggiani M., Zanichelli A., Zuraw B. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy*. – 2014 May; 69 (5): 602–16.
14. Colas C., Montoiro R., Fraj J., Garcés M., Cubero J.L., Caballero T. Nonhistaminergic idiopathic angioedema: clinical response to icatibant // *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* – 2012; 22: 520–521.
15. Craig T., Aygören Parsun E., Bork K. et al. WAO guideline for the management of hereditary angioedema // *World Allergy Organ J.* – 2012 Dec; 5 (12): 182–199.
16. Cupido C., Rayner B. Life-threatening angio-oedema and death associated with the ACE inhibitor enalapril // *S Afr Med. J.* – 2007; 97: 244–245.
17. Del Corso I., Puxeddu I., Sardano E., Geraci S., Breggia M., Rocchi V. et al. Treatment of idiopathic non-histaminergic angioedema with bradykinin B₂-receptor antagonist icatibant // *Ann Allergy Asthma Immunol.* – 2012; 108: 460–461.
18. Donaldson V.H., Evans R.R. A biochemical abnormality in hereditary angioneurotic edema: absence of serum inhibitor of C1-esterase. *Am J. Sci.* – 1963; 31: 37–44.
19. Dreyfus D.H., Schocket A.L., Milgrom H. Steroid-resistant chronic urticaria associated with anti-thyroid microsomal antibodies in a nine-year-old boy // *J. Pediatr.* – 1996 Apr; 128 (4): 576–8.
20. Druey K.M., Parikh S.M. Idiopathic systemic capillary leak syndrome (Clarkson disease). *J. Allergy Clin Immunol.* December 22, 2016.
21. Farkas H. Current pharmacotherapy of bradykinin-mediated angioedema. *Expert Opin. Pharmacother.* – 2013; 14: 571–586.
22. Fraser K., Robertson L. Chronic urticaria and autoimmunity // *Skin Therapy Lett.* – 2013; 18 (7): 5–9.
23. Gianni P. *International Archives of Allergy and Immunology.* – 2017; 174 (3–4): 200–204.
24. Joseph K., Tholanikunnel B.G., Wolf B. et al. Deficiency of plasminogen activator inhibitor-2 in plasma of patients with hereditary angioedema with normal C1-inhibitor levels // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2016; 137: 1822–1829.
25. Kaplan A.P., Greaves M.W. Angioedema // *J. Am Acad. Dermatol.* – 2005; 53 (3): 373–388; quiz 389–392.
26. Kapoor P., Greipp P., Schaefer E.W. et al. Idiopathic Systemic Capillary Leak Syndrome (Clarkson's Disease): The Mayo Clinic Experience. *Mayo Clin. Proc.* – 2010 Oct; 85 (10): 905–912.
27. Kostis J.B., Kim H.J., Rusnak J., Casale T., Kaplan A., Corren J. et al. Incidence and characteristics of angioedema associated with enalapril // *Arch Intern Med.* – 2005; 165: 1637–1642.
28. Lin R.Y., Cannon A.G., Teitel A.D. Pattern of hospitalizations for angioedema in New York between 1990 and 2003 // *Ann Allergy Asthma Immunol.* – 2005; 95: 159–166.
29. Longhurst H.J., Farkas H., Craig T., Aygören-Pursun E., Bethune C., Bjorkander J. et al. HAE international home therapy consensus document. *Allergy Asthma Clin Immunol.* – 2010; 6: 22.
30. Lopez-Lera A., Favier B., de la Cruz R.M., Garrido S., Drouet C., Lopez-Trascasa M. A new case of homozygous C1-inhibitor deficiency suggests a role for Arg378 in the control of kinin pathway activation // *J. Allergy Clin Immunol.* – 2010; 126: 1307–1310.
31. Madsen F., Attermann J., Linneberg A. Epidemiology of non-hereditary angioedema // *Acta Derm. Venereol.* – 2012; 92: 449–581.
32. Montinaro V., Loizzo G., Zito A., Castellano G., Gesualdo L. Successful treatment of a facial attack of angioedema with icatibant in a patient with idiopathic angioedema // *Am J. Emerg. – Med.* – 2013; 31: 1295.
33. Piñero-Saavedra M., Teresa González-Quevedo T.J. The genetics of hereditary angioedema: A review. *Rare Dis Res Treat.* – 2017; 2 (4): 14–19.
34. Rye Rasmussen E.H., Bindslev-Jensen C., Bygum A. Angioedema-assessment and treatment. *Tidsskr Nor Laegeforen.* – 2012; 132: 2391–2395.
35. Subothini S.S., Aggarwal N. Chronic urticaria and thyroid autoimmunity: a perplexing association. *Oxf Med Case Reports.* – 2018 Feb; 2018; 2: 99.
36. Tedeschi A., Asero R., Lorini M., Marzano A.V., Cugno M. Different rates of autoreactivity in patients with recurrent idiopathic angioedema associated or not with wheals // *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* – 2012; 22: 87–91.
37. Wahn V., Aberer W. et al. Hereditary angioedema (HAE) in children and adolescents a consensus on therapeutic strategies // *Eur. J. Pediatr.* – 2012.
38. Wilkerson R.G. et al. Angioedema in the emergency department: an evidence-based review // *Emergency Medicine Practice.* – 2012; 14 (11): 1–21.
39. Zingale L.C., Beltrami L., Zanichelli A., Maggioni L., Pappalardo E., Cicardi B. et al. Angioedema without urticaria: large clinical survey // *CMAJ.* – 2006; 175: 1065–1070.
40. Zuberbier T., Asero R., Bindslev-Jensen C., Walter Canonica G., Church M.K., Gimenez-Arnau A. et al. EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy.* – 2009; 64: 1417–1426.

Впервые опубликовано в журнале «Медицинский журнал», №2, 2019 г., стр. 4–11.

УДК 616.2-002.1-018.73-053.2-084:615.324

Бактериальные лизаты как ключевой медикаментозный компонент профилактики и лечения острых респираторных инфекций у детей

А.Е. Абатуров, Е.А. Агафонова, Н.М. Токарева, В.Л. Бабич

ГУ «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины», г. Днепр

В статье описаны возможности управления системой врожденного и адаптивного иммунитета медикаментозными средствами, в частности путем использования бактериального лизата Бронхо-Мунал®. Подробно представлена иммунорегулирующая роль бактериальных лизатов. Дано патогенетическое обоснование использования бактериального лизата Бронхо-Мунал® для профилактики острых респираторных инфекций у детей, в том числе у часто болеющих острыми респираторными инфекциями.

Ключевые слова: дети, острые респираторные инфекции, бактериальные лизаты, Бронхо-Мунал®.

A.Ye. Abatur, E.A. Agafonova, N.M. Tokareva, V.L. Babych

State Institution «Dnipropetrovsk Medical Academy of Ministry of Healthcare of Ukraine», Dnipro

Bacterial lysates as a key drug component of the prevention and treatment for acute respiratory infections in children
Summary

The article describes the possibilities of the control of innate and adaptive immunity by medications, in particular through the use of bacterial lysate Broncho-Munal®. Immuno-regulatory role of bacterial lysates is presented in detail. The pathogenetic rationale for application of bacterial lysate Broncho-Munal® to prevent acute respiratory infections in children, including children with recurrent acute respiratory infections, is given.

Keywords: children, acute respiratory infections, bacterial lysates, Broncho-Munal®.

Введение

Острые респираторные инфекции (ОРИ) устойчиво занимают первое место в структуре инфекционной патологии органов дыхания у детей. В структуре инфекционной заболеваемости детей их удельный вес достигает 70% [7, 8]. В последнее время наблюдается увеличение как частоты осложненного течения ОРИ, так и контингента детей, часто болеющих ОРИ [13, 25]. Согласно данным эпидемиологических исследований, ОРИ представляют собой основную причину не только заболеваемости, но и смертности среди

детей. Эксперты Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) подчеркнули, что острые респираторные инфекции нижних дыхательных путей являются основным танатогенным фактором в 19% случаев смерти детей в возрасте до 5 лет и только в 2000 году с ними связано 1,9 миллиона случаев смерти среди детей (95% ДИ 1,6–2,2 млн.). В связи с этим проблема профилактики острых респираторных инфекций приобретает особую актуальность. Основной причиной восприимчивости к респираторотропным инфекционным агентам и неблаго-

приятного течения заболевания является нарушение функционирования иммунной системы [1, 22].

Бактериальные лизаты

Важнейшими медикаментозными средствами управления системой врожденного иммунитета, активность функционирования которой определяет вероятность инфицирования и течение заболевания, являются иммуномодуляторы микробного происхождения – бактериальные лизаты и их синтетические аналоги [16]. Результаты экспериментальных исследований

подтверждают концепцию, в основе которой лежит представление о способности бактериальных компонентов модулировать активность ответной реакции макроорганизма на воздействие различных патогенов. В частности, продемонстрировано, что у мышей, которым предварительно был введен интратрахеально в виде аэрозоля лизат гемофильной палочки, наблюдается высокий уровень резистентности к возникновению инфекционного процесса при инфицировании дыхательных путей различными патогенами: *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus anthracis* и *Aspergillus fumigatus* [21].

Бактериальные лизаты отнесены к группе иммуотропных препаратов и в современной классификации [11] представляют отдельную подгруппу: «Иммуномодуляторы микробного происхождения». Данные иммуномодуляторы – это препараты, содержащие комплексные РАМР (патоген-ассоциированные молекулярные паттерны) и оказывающие влияние на активность врожденной иммунной системы преимущественно через образ-распознающие рецепторы. Эффектив-

ность препаратов данной группы связана не только с активацией эффекторов врожденного иммунитета, но и с инициацией адаптивного иммунитета [12, 15, 33]. Назначение иммуномодуляторов бактериального происхождения получило широкое распространение во многих странах: на сегодня во всем мире с момента их коммерциализации данными препаратами было пролечено около 150 млн. пациентов [4, 5].

Препарат Бронхо-Мунал® и доказательная база эффективности терапевтического действия

Одним из наиболее изученных комплексов бактериальных лизатов является комплекс, который содержится в препарате бактериального происхождения Бронхо-Мунал® (ОМ-85). Препарат Бронхо-Мунал® содержит лиофилизированный лизат 21 штамма 8 бактерий *Streptococcus pneumoniae* (4 штамма), *Streptococcus viridans* (3 штамма), *Streptococcus piogenes* (1 штамм), *Haemophilus influenza* (1 штамм), *Klebsiella pneumonia* (2 штамма), *Klebsiella ozaenae* (1 штамм), *Staphylococcus aureus* (6 штаммов), *Moraxella catarrhalis* (3 штамма) [Bessler W.G.

et al. *IntImmunopharmacol.* – 2010; 10: 1086–1090.] и выпускается в капсулах по 7 мг (детям старше 12 лет) и по 3,5 мг (детям от 6 месяцев до 12 лет). В настоящее время проведено более 300 научных исследований, которые были посвящены изучению эффективности данного бактериального лизата в терапии, предупреждающей развитие острых респираторных инфекций у детей, из которых более 40 – контролируемые рандомизированные исследования. Эффективность бактериального лизата ОМ-85 исследована во многих клинических испытаниях и проанализирована в систематических обзорах (табл. 1).

Согласно данным мета-анализа, доказательность профилактической эффективности бактериального лизата ОМ-85, входящего в состав препарата Бронхо-Мунал®, у детей соответствует уровню А [36, 39,40].

Механизм действия

Препарат Бронхо-Мунал® (ОМ-85) предназначен для перорального применения. Устойчивость компонентов ОМ-85 к действию соляной кислоты позволяет РАМР достичь пейеровых бляшек кишечника и индуцировать дифференцировку В-лимфоцитов в плазматические

Таблица 1. Краткая характеристика исследований клинической эффективности бактериального лизата ОМ-85, входящего в состав препарата Бронхо-Мунал®, у детей

Возраст детей и количество пациентов (n)	Особенности группы детей	Доза и схема лечения	Результат	Авторы
1	2	3	4	5
От 6 месяцев до 3 лет (n=210) (плацебо, n=213)	Дети, посещающие детские дошкольные учреждения	1 капсула 1 раз в день на протяжении 10 суток, 3 курса в течение 3 месяцев	Через 3 месяца наблюдения риск эпизодов инфекций верхних дыхательных путей был значительно (на 48%) меньше в группе, принимавшей ОМ-85 (9,5% против 18,3% в группе плацебо (относительный риск 0,79; 95% доверительный интервал от 0,59 до 1,06)). В конце периода наблюдения (3 месяца лечения и 4,5 месяца без) риск эпизодов инфекций верхних дыхательных путей был также меньше в группе, принимавшей ОМ-85 (26,7 против 33,8% в группе плацебо (относительный риск 0,52; 95% доверительный интервал от 0,31 до 0,86)).	[18]
От 1 года до 6 лет (n=35) (плацебо, n=40)	ОРИ с проявлением визинга	–	Снижение числа визинговых атак на 38% в сравнении с плацебо (p<0,001). Продолжительность каждой визинговой атаки была на 2 дня короче в группе, получавшей ОМ-85 BV, чем в группе плацебо (p<0,001).	[34]

От 1 до 12 лет (n=26) (плацебо, n=28)	Часто болеющие ОРИ	–	Снижение числа ОРИ на 37% (5,04±1,99 в ОМ-85 группе против 8,00±2,55 в группе плацебо, доверительный интервал 95%). Снижение назначений антибиотиков на 45% (2,46±2,08 в ОМ-85 группе против 4,46±2,08 в группе плацебо, доверительный интервал 95%). Уменьшение продолжительности заболевания на 42% (35,23±17,64 дня в ОМ-85 группе против 460,75±25,44 в группе плацебо, доверительный интервал 95%).	[23]
От 1 до 12 лет (n=587)	Часто болеющие ОРИ	–	Уменьшение продолжительности заболевания на 38% (с 11,86±8,41 суток до 7,36±4,93 суток). В течение 3 месяцев терапии количество инфекций, зарегистрированных до начала лечения, снизилось на 87% (с 1,79±0,96 в месяц до 0,24±0,46). Количество назначений антибиотиков снизилось на 38% (с 1,71±1,06 до 0,16±0,51 раза в месяц).	[14]
От 26 до 96 месяцев (n=120) (плацебо, n=100)	Часто болеющие ОРИ	–	Снижение частоты заболеваний на 16% (p<0,05). Хороший профиль безопасности и переносимости	[37]
От 6 до 13 лет (n=99) (плацебо, n=100)	Девочки из детского дома	–	Снижение частоты заболеваний на 52%, продолжительности заболеваний – на 74%, дней пропуска школы (0 против 3 по среднему значению), назначений антибиотиков – на 66% (p<0,001).	[26]
От 1 года до 13 лет (n=40) (плацебо, n=26)	С низким уровнем IgA	–	Отклонения клинических или лабораторных маркеров аутоиммунных заболеваний после приема ОМ-85 не наблюдалось. Частота положительных реакций на антинуклеарные антитела была сопоставима со значениями у детей, которые не принимали ОМ-85. Побочные эффекты, требующие прекращения лечения, не были зафиксированы.	[27]
От 3 до 6 лет (n=20) (плацебо, n=20)	С низким уровнем IgG	–	Снижение частоты заболеваний на 46% (2,8±1,4) в группе, принимавшей ОМ-85 (5,2±1,5) (p<0,001); снижение уровня IgG4 (p<0,05).	[19]

клетки. Активированные плазматические клетки продуцируют специфические антитела, предупреждающие развитие инфекционного процесса [35].

Патоген-ассоциированные молекулярные структуры микроорганизмов бактериальных лизатов активируют TLR эпителиоцитов, иммуноцитов и М-клеток. Активация TLR эпителиоцитов респираторного тракта способствует более быстрой реакции неспецифических механизмов защиты и предупреждению развития инфекционного процесса. PAMP бактерий, взаимодействуя с TLR М-клеток, активируют их и способствуют усилению поглощения антигенов инфекционных агентов. Бактериальные лизаты оказывают как неспецифическое, так и специфическое действие на иммунную систему, вызывая антительный

ответ на антигены инфекционного агента [1].

Hong Luan и соавт. [28] установили, что основными молекулярными целями бактериального лизата ОМ-85 являются TLR4 и TLR2, активация которых индуцирует активность экстрацеллюлярной регулируемой киназы ERK1/2 и фактора транскрипции NF-κB, что определяет продукцию провоспалительных Th₁-ассоциированных цитокинов (рис. 1).

Бактериальные лизаты индуцируют продукцию супероксид-аниона и монооксида азота альвеолярными макрофагами, что обеспечивает неспецифическую противовирусную и антибактериальную защиту респираторного тракта [29].

Christian Pasquali и соавт. [32] показали, что пероральное введение бактериального лизата достаточ-

но для предотвращения развития вирусной инфекции у животных, а также для предупреждения неблагоприятных последствий в виде вторичного бактериального инфицирования. Группа ученых под руководством профессора Wolfgang G. Bessler [24] показала, что пероральное введение данного бактериального лизата приводит к повышению концентрации IgA в супернатантах культур клеток пейеровой бляшки и брыжеечных лимфатических узлов. Пероральное введение бактериального лизата способствует увеличению содержания IgA в слизистой оболочке дыхательных путей. Вполне вероятно, что стимуляция иммунных клеток в пищеварительном тракте в результате рециркуляции клеток оказывает эффект и в слизистых оболочках других органов. Бактериальный лизат, входящий в

состав препарата Бронхо-Мунал®, способен активировать ряд различных типов иммуноцитов, в том числе дендритные клетки, В- и Т-лимфоциты. Под влиянием бактериального лизата дендритные клетки увеличивают представление костимулирующих молекул CD40, CD86 на поверхности цитоплазматической мембраны, что способствует взаимодействию дендритных клеток с Т-лимфоцитами. Активация В-клеток сопровождается продукцией антител, способных связываться с вирусом гриппа и респираторно-синцитиальным вирусом, даже в отсутствие конкретного воздействия этих патогенов. Результаты данных исследований подчеркивают значение микробной стимуляции иммунной системы для поддержания эффективного местного иммунитета. Пероральное введение бактериальных продуктов является достаточным фактором, который обеспечивает индукцию синтеза антител непосредственно в респираторном тракте и в русле циркулирующей крови, что повышает уровень защиты от респираторных инфекционных агентов и снижает вероятность развития вторичных бактериальных инфекций (рис. 2).

В то же время при повторной стимуляции бактериальными лизатами происходит ингибирование экспрессии лиганда индуцибельного Т-клеточного костимулятора (inducible T-cell co-stimulator ligand – ICOSL) В-лимфоцитами [32]. С учетом того, что ICOSL-ICOS взаимодействие ассоциируется с развитием аллергических реакций, Th₂-зависимыми реакциями, бактериальный лизат, содержащийся в препарате

Бронхо-Мунал®, может быть медикаментозным фактором, предупреждающим возникновение аллергии. Также бактериальный лизат, содержащийся в препарате Бронхо-Мунал®, способствует рекрутированию регуляторных CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Т-клеток в слизистую оболочку респираторного тракта, предупреждая развитие аллергического воспаления [30, 41].

Представляет клинический интерес действие бактериального лизата, входящего в состав препарата Бронхо-Мунал® (ОМ-85), при хронических воспалительных заболеваниях респираторного тракта. Yanli Tao и соавт. [42] продемонстрировали, что его назначение мышам с экспериментальным хроническим риносинуситом сопровождается снижением уровня экспрессии супрессоров цитокинового сигнального каскада SOCS1, SOCS3; опухоль-некротизирующего фактора TNF-α и интерферона-γ, что способствует сокращению периодов обострения заболевания.

Применение препарата Бронхо-Мунал® с профилактической целью в интеркуррентный период

Клинические исследования, проводимые начиная с 90-х годов прошлого века и до настоящего времени, показали, что лечение бактериальным лизатом, который составляет лекарственную основу препарата Бронхо-Мунал® (ОМ-85), характеризуется достоверной эффективностью предупреждения развития различных респираторных инфекций [17, 31, 36, 38].

Urs B. Schaad [36] на основании мета-анализа восьми двойных слепых исследований, в которых участвовал

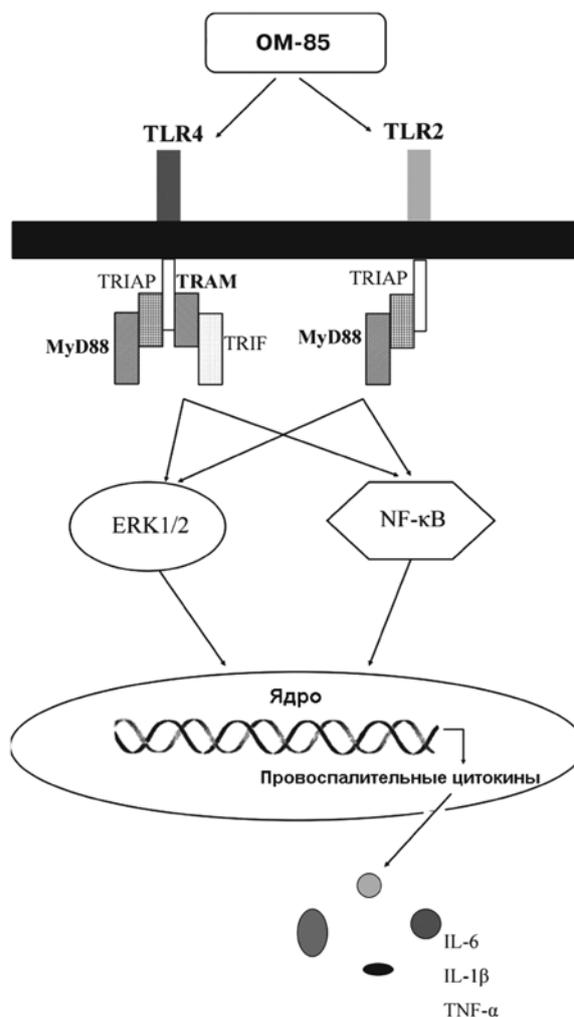


Рисунок 1. Провоспалительное действие бактериального лизата ОМ-85 [28]

851 ребенок, продемонстрировал, что применение бактериального лизата, соответствующего составу Бронхо-Мунала® П (ОМ-85), снижает на 26,2% заболеваемость острыми респираторными инфекциями у детей.

На основании двойного слепого плацебо-контролируемого исследования эффективности и переносимости бактериального лизата, входящего в состав Бронхо-Мунала® П (ОМ-85), у 99 девочек, проживающих в интернате, Jaime V. Jara-Pérez и Arturo Berber [26] установили, что острые респираторные инфекции после профилактического курса лечения протекали более легко в 33% случаев. У данной группы детей были достоверно меньше средняя продолжительность заболеваний, в три раза меньше среднее количество пропущенных школьных дней.

Также была показана эффективность препарата в предупреждении ОРВИ у часто болеющих детей [20]. Профилактическое назначение бактериального лизата, входящего в состав препарата Бронхо-Мунал® П (ОМ-85), пятидесяти четырем часто бо-

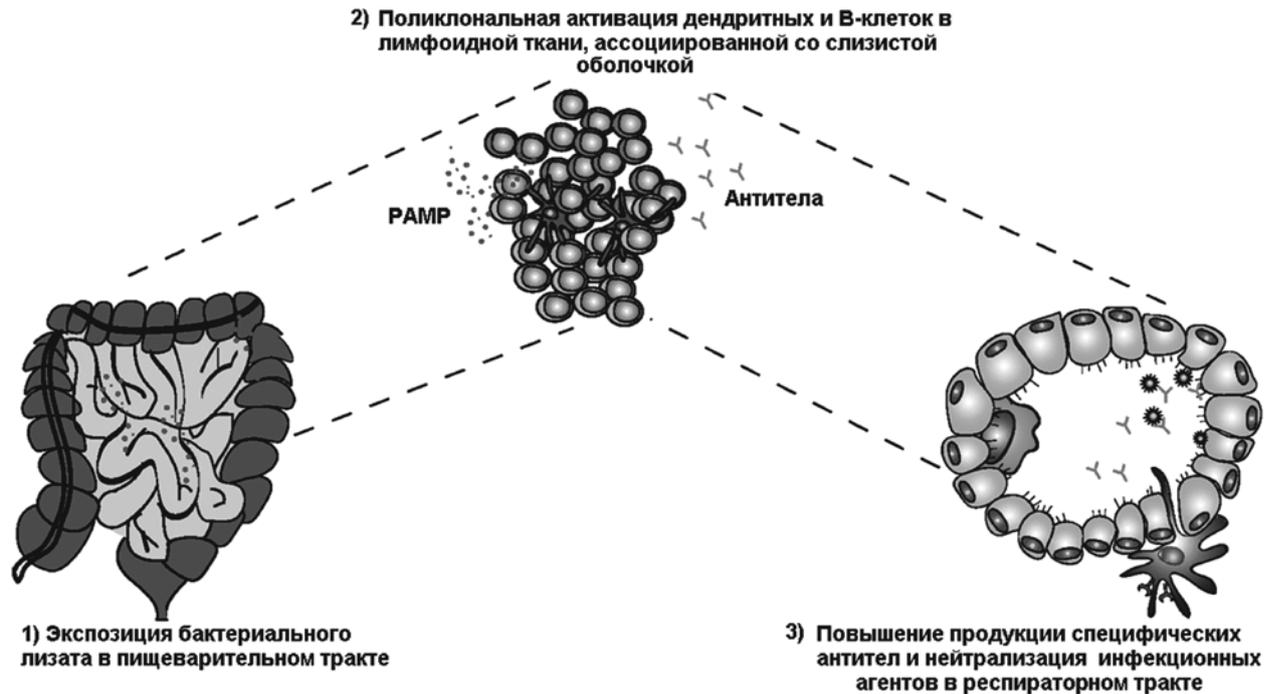


Рисунок 2. Схематическое представление механизма защитного действия бактериального лизата Бронхо-Мунал® от респираторнотропных агентов [32]

леющим ОРВИ детям в возрасте от 1 года до 12 лет позволило сократить суммарную продолжительность всех ОРВИ, перенесенных на протяжении года, с $60,75 \pm 25,44$ суток до $37,56 \pm 13,47$ суток и снизить частоту курсов антибактериальной терапии с $4,46 \pm 2,08$ до $2,46 \pm 2,08$ в году [23]. Согласно данным Т.П. Марковой и соавт. [9, 10], препарат Бронхо-Мунал® П (ОМ-85) у часто болеющих ОРВИ детей оказывает влияние как на специфические, так и на неспецифические механизмы иммунной системы. Показано, что на фоне терапии препаратом Бронхо-Мунал® П (ОМ-85) происходит увеличение титра специфических антител класса IgA, которые взаимодействуют с антигенами определенных бактерий. Специфические антитела класса IgA пространственно разобщают патогены и рецепторы эпителиоцитов слизистой оболочки респираторного тракта. Неспецифическое действие связано с активацией функциональной активности макрофагов и выработкой ряда провоспалительных цитокинов (IL-2, IL-6, IL-8, TNF- α , IFN- γ).

Способность очищенных бактериальных лизатов не только активи-

ровать неспецифическую защиту организма, но и повышать эффективность специфического иммунного ответа позволяет успешно применять их у часто болеющих детей, у которых ОРВИ характеризуются затяжным течением.

Согласно нашим данным, у длительно и часто болеющих детей терапия препаратом Бронхо-Мунал® П способствует снижению в 2–2,5 раза частоты острых респираторных инфекций, уменьшению вероятности развития осложненного течения острых респираторных инфекций и восстановлению эубиоза микрофлоры слизистых оболочек верхних дыхательных путей [2, 6]. Лонгитюдное исследование, проведенное нами в течение 2001–2010 гг., показало достаточно высокую клинико-иммунологическую эффективность препарата Бронхо-Мунал® П в схеме профилактики ОРВИ у часто болеющих острыми респираторными инфекциями детей в возрасте от 3 до 14 лет. Клиническая эффективность терапии препаратом Бронхо-Мунал® П (ОМ-85) характеризовалась уменьшением продолжительности острого респираторного эпизода на $1,8 \pm 0,2$

дня, снижением в $1,2 \pm 0,1$ раза кратности эпизодов ОРВИ и уменьшением на 45% количества случаев ОРВИ с осложненным течением. Также надо отметить, что в 75,6% случаев при проведении контрольных посевов со слизистых зева и носа после окончания курса терапии препаратом Бронхо-Мунал® П (ОМ-85) восстанавливалось эубиотическое состояние микрофлоры слизистой оболочки зева и полости носа. Также после проведения профилактического курса препаратом Бронхо-Мунал® П (ОМ-85) наблюдалось существенное повышение как относительного, так и абсолютного содержания $CD3^+$, $CD4^+$ на фоне нормализации иммунорегуляторного индекса, которое сочеталось с достоверным повышением концентрации IgA и IgG. Отмечалось достоверное перераспределение содержания субклассов иммуноглобулина G – увеличение содержания G_1 и уменьшение G_3 , G_4 в сыворотке крови. Регистрировалось достоверное повышение концентрации противовоспалительного IL-10 и достоверное снижение концентрации провоспалительных цитокинов (IL-12p70 и IL-1 β) в сыворотке крови.

Применение препарата Бронхо-Мунал® с лечебной целью во время острых респираторных инфекций

Сем Hasan Razi и соавт. [34] показали, что пероральное назначение бактериального лизата, соответствующего составу препарата Бронхо-Мунал® П (ОМ-85), детям дошкольного возраста с острыми заболеваниями органов дыхания способствует снижению выраженности бронхообструкции и уменьшению продолжительности хрипов в легких. Согласно результатам нашего исследования [3], применение препарата Бронхо-Мунал® П (ОМ-85) у детей с ОРВИ способствует более быстрой ликвидации клинических проявлений заболевания: интоксикационного синдрома, катаральных явлений, а также предотвращает развитие бактериальных осложне-

ний. Препарат Бронхо-Мунал® можно комбинировать с антибиотиками. Применение препарата Бронхо-Мунал® П (ОМ-85) в дозе 3,5 мг в сутки способствует повышению уровня интерферона α в сыворотке крови больного ребенка.

Заключение

Таким образом, в настоящее время профилактическая, лечебная эффективность при респираторных инфекциях и безопасность применения препарата Бронхо-Мунал® у детей продемонстрированы в многочисленных клинических исследованиях и доказаны системными аналитическими обзорами. В связи с чем можно считать, что препарат Бронхо-Мунал® (ОМ-85) является патогенетическим лекарственным средством для профилактики и лечения острых респираторных инфекций у детей. Согласно экспери-

ментальным данным и результатам мета-анализов, применение перорального препарата Бронхо-Мунал® (ОМ-85) является патогенетически обоснованным и эффективным методом профилактики острых респираторных инфекций у детей, в том числе и у часто болеющих ОРВИ. Назначение Бронхо-Мунала®, учитывая его способность ускорять процессы саногенеза и снижать риск развития бактериальных осложнений, рекомендуется и для лечения детей, больных острыми респираторными вирусными инфекциями. Препарат обладает высоким уровнем безопасности и переносимости. Результаты исследований, свидетельствующие о снижении необходимости в назначении антибактериальных препаратов после профилактического лечения препаратом Бронхо-Мунал®, подчеркивают его общий саногенетический эффект. ■

Статья написана при поддержке Sandoz Украина.

Утвержденные инструкции по медицинскому применению в Республике Казахстан могут отличаться от утвержденных в Украине.

Список литературы

1. Абатуров А.Е. Значение бактериальных лизатов в профилактике острых респираторных инфекций у детей // Здоровье ребенка. – 2013. – №5 (48). <http://www.mif-ua.com/archive/article/36721>.
2. Абатуров О.Е., Височина І.Л. Вплив бронхомуналу на вміст субкласів імуноглобуліну G у сироватці крові дітей, які часто хворіють на гострі респіраторні інфекції (ЧХД) // Перинатологія та педіатрія. – 2003. – №3. – С. 85.
3. Абатуров О.Е., Токарева Н.М. Эффективность лікування респіраторних вірусних захворювань у дітей із використанням бактеріальних лізатів // Здоровье ребенка. – 2015. – №1 (60). <http://www.mif-ua.com/archive/article/40052>.
4. Ахматова Н.К. Молекулярные и клеточные механизмы действия иммуномодуляторов микробного происхождения на функциональную активность эффекторов врожденного иммунитета: Автореф. дис... д-ра мед. н. – 2006. – 26 с.
5. Бережной В.В. Иммунокоррекция в педиатрии // Здоровье Украины. – 2004. – №108. – С. 25.
6. Височина І.Л. Санація слизових зівів часто хворюючих дітей (ЧХД) за допомогою використання бронхомуналу // Перинатологія та педіатрія. – 2003. – №3. – С. 84.
7. Грибкова Н.В. Этиология ОРВИ среди госпитализированных детей в Республике Беларусь в 2011 и 2012 гг. / Н.В. Грибкова, Н.В. Сивец, Н.П. Шмелева и др. // Вопросы вирусологии. – 2015. – Т. 60, №3. – С. 37–40.
8. Крамарев С.А., Костинская Н.Е. Профилактическая эффективность препарата Анаферон детский при ОРВИ и гриппе у детей // Современная педиатрия. – 2005. – №3. – С. 119–121.
9. Маркова Т.П. Бактериальные иммуномодуляторы // РМЖ. – 2009. – №3. – С. 24–27.
10. Маркова Т.П., Чувилов Д.Г. Длительно и часто болеющие дети // РМЖ. – 2002. – №10 (3). – С. 125–127.
11. Про затвердження Формулярного довідника з використання імуномодуючих та протилергічних лікарських засобів: Наказ МОЗ України від 03.11.2008 №629 // <http://www.uazakon.com>.
12. Юлиш Е.И. Бактериальные лизаты в лечении и профилактике респираторных заболеваний у детей / Е.И. Юлиш, Б.И. Кривущев, С.Я. Ярошенко // Здоровье ребенка. – 2011. – №2 (29). <http://www.mif-ua.com/archive/article/20654>.
13. Acosta R., Bahna S.L. Chronic cough in children // *Pediatr. Ann.* – 2014 Aug. – 43 (8). – e176–83. doi: 10.3928/00904481-20140723-07.
14. Berber A.C., Del-Rio-Navarro B.E. Use of Broncho-Vaxom in private practice. – Phase IV trial in 587 children // *Clin. Ther.* – 1996 Nov-Dec. – 18 (6). – 1068–79. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0149-2918\(96\)80062-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0149-2918(96)80062-2).
15. Cazzola M., Anapurapu S., Page C.P. Polyvalent mechanical bacterial lysate for the prevention of recurrent respiratory infections. – A meta-analysis // *Pulm. Pharmacol. Ther.* – 2012 Feb. – 25 (1). – 62–8. doi: 10.1016/j.pupt.2011.11.002.
16. Cazzola M., Rogliani P., Curradi G. Bacterial extracts for the prevention of acute exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease: a point of view // *Respir. Med.* – 2008 Mar. – 102 (3). – 321–7. doi: 10.1016/j.rmed.2007.11.002.
17. Collet J.P. Effects of an immunostimulating agent on acute exacerbations and hospitalizations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. The PARI-IS Study Steering Committee and Research Group. Prevention of Acute Respiratory Infection by an Immunostimulant / J.P. Collet, P. Shapiro, P. Ernst // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1997 Dec. – 156 (6). – 1719–24. doi: 10.1164/ajrccm.156.6.9612096.

18. Collet J.P., Ducruet T., Kramer M.S. The Epicrèche Research Group. Stimulation of nonspecific immunity to reduce the risk of recurrent infections in children attending day-care centers / J.P. Collet, T. Ducruet, M.S. Kramer et al. // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 1993 Aug. – 12 (8). – 648–52. doi: 10.1097/00006454-199308000-00005.
19. Del-Río-Navarro B.E. Use of OM-85 BV in children suffering from recurrent respiratory tract infections and subnormal IgG subclass levels / B.E. Del-Río-Navarro, J.J. Luis Sienra-Monge, A. Berber et al. // *Allergol. Immunopathol. (Madri.)* – 2003 Jan-Feb. – 31 (1). – 7–13. PMID: 12573204.
20. Esposito S. Impact of a mixed bacterial lysate (OM-85 BV) on the immunogenicity, safety and tolerability of inactivated influenza vaccine in children with recurrent respiratory tract infection / S. Esposito, P. Marchisio, E. Prada et al. // *Vaccine.* – 2014 May 7. – 32 (22). – 2546–52. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.03.055.
21. Evans S.E. Stimulated innate resistance of lung epithelium protects mice broadly against bacteria and fungi / S.E. Evans, B.L. Scott, C.G. Clement et al. // *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* – 2010 Jan. – 42 (1). – 40–50. doi: 10.1165/rcmb.2008-0260OC.
22. Guthrie R. Community-acquired lower respiratory tract infections. – Etiology and treatment // *Chest.* – 2001. – 120 (6). – 2021–2034. doi: 10.1378/chest.120.6.2021.
23. Gutiérrez-Tarango M.D., Berber A. Safety and efficacy of two courses of OM-85 BV in the prevention of respiratory tract infections in children during 12 months // *Chest.* – 2001 Jun. – 119 (6). – 1742–8. doi: 10.1378/chest.119.6.1742.
24. Huber M., Mossmann H., Bessler W.G. Th₁-orientated immunological properties of the bacterial extract OM-85-BV // *Eur. J. Med. Res.* – 2005 May 20. – 10 (5). – 209–17. PMID: 15946922.
25. Izadnegahdar R. Childhood pneumonia in developing countries / R. Izadnegahdar, A.L. Cohen, K.P. Klugman, S.A. Qazi // *Lancet Respir. Med.* – 2013 Sep. – 1 (7). – 574–84. doi: 10.1016/S2213-2600(13)70075-4.
26. Jara-Pérez J.V., Berber A. Primary prevention of acute respiratory tract infections in children using a bacterial immunostimulant: a double-masked, placebo-controlled clinical trial // *Clin. Ther.* – 2000 Jun. – 22 (6). – 748–59. doi: http://dx.doi.org/10.1016/S0149-2918(00)90008-0.
27. Karaca N.E. Does OM-85 BV prophylaxis trigger autoimmunity in IgA deficient children? / N.E. Karaca, N. Gulez, G. Aksu et al. // *Int. Immunopharmacol.* – 2011 Nov. – 11 (11). – 1747–51. doi: 10.1016/j.intimp.2011.06.009.
28. Luan H. OM85-BV induced the productions of IL-1 β , IL-6, and TNF- α via TLR4 – and TLR2-mediated ERK1/2/NF- κ B pathway in RAW264.7 cells / H. Luan, Q. Zhang, L. Wang et al. // *J. Interferon. Cytokine Res.* – 2014 Jul. – 34 (7). – 526–36. doi: 10.1089/jir.2013.0077.
29. Mauel J. Stimulation by a bacterial extract (Broncho-Vaxom) of the metabolic and functional activities of murine macrophages / J. Mauel, T. Van Pham, B. Kreis, J. Bauer // *Int. J. Immunopharmacol.* – 1989. – 11 (6). – 637–45. doi: 10.1016/0192-0561(89)90149-5.
30. Navarro S. The oral administration of bacterial extracts prevents asthma via the recruitment of regulatory T cells to the airways / S. Navarro, G. Cossalter, C. Chiavaroli et al. // *Mucosal. Immunol.* – 2011 Jan. – 4 (1). – 53–65. doi: 10.1038/mi.2010.51.
31. Orcel B. Oral immunization with bacterial extracts for protection against acute bronchitis in elderly institutionalized patients with chronic bronchitis / B. Orcel, B. Delclaux, M. Baud, J.P. Derenne // *Eur. Respir. J.* – 1994 Mar. – 7 (3). – 446–52. doi: 10.1183/09031936.94.07030446.
32. Pasquali C. Enhanced Mucosal Antibody Production and Protection against Respiratory Infections Following an Orally Administered Bacterial Extract / C. Pasquali, O. Salami, Taneja M. et al. // *Front Med. (Lausanne).* – 2014 Oct 30. – 1. – 41. doi: 10.3389/fmed.2014.00041.
33. Pfefferle P., Prescott S.L., Kopp M. Microbial influence on tolerance and opportunities for intervention with prebiotics/probiotics and bacterial lysates // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2013 Jun. – 131 (6). – 1453–63; quiz 1464. doi: 10.1016/j.jaci.2013.03.020.
34. Razi C.H. The immunostimulant OM-85 BV prevents wheezing attacks in preschool children / C.H. Razi, K. Harmanci, A. Abaci et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2010 Oct. – 126 (4). – 763–9. doi: 10.1016/j.jaci.2010.07.038.
35. Rozy A., Chorostowska-Wynimko J. Bacterial immunostimulants-mechanism of action and clinical application in respiratory diseases // *Pneumonol. Alergol. Pol.* – 2008. – Vol. 76, №5. – P. 353–359.
36. Schaad U.B. OM-85 BV, an immunostimulant in pediatric recurrent respiratory tract infections: a systematic review // *World J. Pediatr.* – 2010 Feb. – 6 (1). – 5–12. doi: 10.1007/s12519-010-0001-x.
37. Schaad U.B., Mütterlein R., Goffin H. Immunostimulation with OM-85 in children with recurrent infections of the upper respiratory tract: a double-blind, placebo-controlled multicenter study // *Chest.* – 2002 Dec. – 122 (6). – 2042–9. doi: 10.1378/chest.122.6.2042.
38. Solèr M. Double-blind study of OM-85 in patients with chronic bronchitis or mild chronic obstructive pulmonary disease / M. Solèr, R. Mütterlein, G. Cozma et al. // *Respiration.* – 2007. – 74 (1). – 26–32. doi: 10.1159/000093933.
39. Sprenkle M.D. Clinical efficacy of OM-85 BV in COPD and chronic bronchitis: a systematic review / M.D. Sprenkle, D.E. Niewoehner, R. MacDonald, I. Rutks, T.J. Wilt // *COPD.* – 2005 Mar. – 2 (1). – 167–75. PMID: 17136978.
40. Steurer-Stey C. Oral purified bacterial extracts in acute respiratory tract infections in childhood: a systematic quantitative review / C. Steurer-Stey, L. Lagler, D.A. Straub, J. Steurer, L.M. Bachmann // *Eur. J. Pediatr.* – 2007 Apr. – 166 (4). – 365–76. doi: 10.1007/s00431-006-0248-3.
41. Strickland D.H. Boosting airway T-regulatory cells by gastrointestinal stimulation as a strategy for asthma control / D.H. Strickland, S. Judd, J.A. Thomas et al. // *Mucosal. Immunol.* – 2011 Jan. – 4 (1). – 43–52. doi: 10.1038/mi.2010.43.
42. Tao Y. Bacterial extract OM-85 BV protects mice against experimental chronic rhinosinusitis / Y. Tao, T. Yuan, X. Li et al. // *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* – 2015 Jun 1. – 8 (6). – 6800–6.
43. Williams B.G. Estimates of world-wide distribution of child deaths from acute respiratory infections / B.G. Williams, E. Gouws, C. Boschi-Pinto, J. Bryce, C. Dye // *Lancet Infect. Dis.* – 2002 Jan. – 2 (1). – 25–32. doi: 10.1016/S1473-3099(01)00170-0.

Впервые опубликовано в журнале «Здоровье ребенка», №5 (65), 2015 г., стр. 95–101.

Иммунная защита против БАКТЕРИЙ И ВИРУСОВ



Бронхо-Мунал®

модулирует иммунный ответ
организма в борьбе против ОРЗ и ОРВИ

помогает активировать иммунитет
для защиты от бактерий и вирусов,
снижая риск осложнений
и ускоряя выздоровление

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: Бронхо-Мунал® П, МНН: нет. **ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА:** капсулы 3,5 мг. **АКТИВНЫЕ ВЕЩЕСТВА:** Одна капсула содержит живат бактерий OM 85 лиофилизированный 20,00 мг, соответствующего лиофилизированному лекату бактерий 3,50 мг; *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus (Diplococcus) pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae and ozaelae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes and viridans*, *Moraxella (Branhamella/Neisseria) catarrhalis*. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** - совместное применение с другими препаратами при лечении инфекций дыхательных путей; - в качестве профилактического средства при рецидивирующих инфекциях верхних и нижних дыхательных путей (хронический бронхит, тонзиллит, фарингит, ларингит, ринит, синусит, отит). **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** Дети с 6 месяцев до 12 лет: Для профилактики: Принимать утром натощак по 1 капсуле Бронхо-Мунал® П 3,5 мг в сутки в течение 10 дней, на протяжении 3-х месяцев с 20-дневным интервалом между курсами. В острой фазе заболевания: Принимать утром натощак по 1 капсуле Бронхо-Мунал® П 3,5 мг в сутки в течение 10-30 дней. При необходимости повторить курс в последующие 2 месяца, принимая 1 капсулу Бронхо-Мунал® П 3,5 мг в течение 10 дней с 20-дневным интервалом между курсами. Для маленьких детей, которые не могут проглотить целую капсулу, рекомендуется вскрыть капсулу, затем смешать содержимое капсулы с напитком (вода, чай, молоко или сок) и готовую смесь принимать внутрь утром натощак. Дети с 12 лет до 18 лет: Для профилактики: Принимать утром натощак по 2 капсулы Бронхо-Мунал® П 3,5 мг в сутки в течение 10 дней, на протяжении 3-х месяцев с 20-дневным интервалом между курсами. В острой фазе заболевания: Принимать утром натощак по 2 капсулы Бронхо-Мунал® П 3,5 мг в сутки в течение 10-30 дней. При необходимости повторить курс в последующие 2 месяца, принимая по 2 капсулы Бронхо-Мунал® П 3,5 мг в течение 10 дней с 20-дневным интервалом между курсами. При необходимости назначения антибиотика Бронхо-Мунал® П следует принимать в качестве сопутствующего средства наряду с антибиотиком. **ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ:** Часто: диарея, головная боль, эритема. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** гиперчувствительность к любому из компонентов препарата; детский возраст до 6 месяцев; беременность и период лактации. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ:** Рекомендуется соблюдать 4-недельный перерыв между приемом внутрь живой вакцины и применением Бронхо-Мунал® П. **ОСОБЕННОСТИ ВЛИЯНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМ СРЕДСТВОМ ИЛИ ПОТЕНЦИАЛЬНО ОПАСНЫМИ МЕХАНИЗМАМИ:** Бронхо-Мунал® П не оказывает влияния на способность управлять автомобилем и механизмами. **УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК:** без рецепта.

САМОЛЕЧЕНИЕ МОЖЕТ БЫТЬ ВРЕДНЫМ ДЛЯ ВАШЕГО ЗДОРОВЬЯ
ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ И ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

Бронхо-Мунал® П, капсулы 3,5 мг, РК-ПС-05/010454 от 08.11.2017г., без ограничения срока действия.
Представительство АО «Сандоз Фармасьютикалс э.д.» в Республике Казахстан, г. Алматы, ул. Курмангазы, 85. Тел: +7 (727) 2581048. E-mail: drugsafety.sls@novartis.com

SANDOZ A Novartis
Division

Респираторная недостаточность и хроническое легочное сердце



В.К. Гавришук – чл.-корр. НАМН Украины, д.м.н., профессор
ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины», г. Киев

Неспособность легких обеспечить нормальный газовый состав крови с клиническим проявлением в виде одышки и недостаточность кровообращения с развитием периферических отеков – наиболее серьезные осложнения хронических заболеваний бронхолегочной системы, вызывающие снижение уровня физической активности и качества жизни больных.

Респираторная недостаточность Механизмы развития и терминология

В 1998 г. был принят Официальный документ Американского торакального общества «Одышка. Механизмы, оценка, лечение: консенсус» [1]. Документ содержит вопросы терминологии, патофизиологии, оценки и лечения одышки. Вместе с тем консенсус рассматривает исключительно легочные механизмы развития, к которым относятся:

- 1) обструкция дыхательных путей (бронхоспазм, нарушения дренирования мокроты, воспалительный отек слизистой оболочки бронхов, экспираторный стеноз, инородные тела и др.);
- 2) рестрикция альвеол (воспалительная инфильтрация, интерстициальный отек, пневмосклероз, плеврит, пневмоторакс и др.);
- 3) диффузионные расстройства при утолщении альвеоло-капиллярной мембраны (интерстициальный отек, колла-

- генозы, силикоз и др.);
- 4) нарушения легочного кровотока (вентиляционно-перфузионного баланса, расстройства легочной микроциркуляции, редукция сосудистого русла при идиопатической легочной гипертензии, микроэмболии, капилляротоксикоз и др.);
- 5) сокращение легочной функционирующей ткани (пневмония, туберкулез, резекция легких, ателектаз, кистозные и иные поражения и др.).

Синдром, развившийся на основе легочных механизмов и объединяющий такие симптомы, как одышка, цианоз, снижение уровня физической активности и качества жизни, является составной частью более общего патологического состояния, именуемого как **дыхательная недостаточность (ДН)**.

В патогенезе ДН, наряду с легочными механизмами, принимают участие внелегочные факторы.

К внелегочным механизмам ДН относятся [2]:

- 1) нарушение центральной регуляции дыхания (травма-

- тические, метаболические, циркуляторные, токсические, нейроинфекционные и другие поражения головного и спинного мозга);
- 2) нарушение нервно-мышечной передачи импульса (полирадикулоневрит, миастения, столбняк, интоксикация и др.);
- 3) патология мышц (миалгия, миодистрофия, травма, коллагенозы и др.);
- 4) поражение грудной стенки (деформация, тугоподвижность суставов ребер, окостенение хрящей, травма, воспалительные процессы и др.);
- 5) болезни системы крови (анемия, поражение системы гемоглобина и др.);
- 6) патология кровообращения (сердечная недостаточность любого генеза, гиповолемия от кровопотери и других причин);
- 7) угнетение тканевого дыхания (острые и хронические отравления цианистыми соединениями).

В англоязычной литературе для обозначения нарушений функции

газообмена в легких используется термин «*respiratory failure*». Этот термин переводится как «дыхательная недостаточность», что не вполне корректно, поскольку в английском языке слово «*respiration*» (дыхание, вдох и выдох) имеет отношение исключительно к аппарату внешнего дыхания. Например, словосочетание «дыхание весны» невозможно перевести как «*respiration of the spring*».

На III Съезде фтизиатров и пульмонологов Украины (2003) для обозначения ДН, в основе патогенеза которой лежат преимущественно легочные механизмы, было предложено применять термин «**легочная недостаточность**» [3]. Этот термин также нельзя считать удачным, поскольку газообмен – далеко не единственная функция легких.

С нашей точки зрения, термин «*respiratory failure*», принятый в Европе и США, требует только частичного перевода (*failure* – недостаточность), поскольку слово «респираторная» содержится в словарях С.И. Ожегова и В.И. Даля.

Таким образом, неспособность легких обеспечить нормальный газовый состав артериальной крови в состоянии покоя или при умеренных физических нагрузках целесообразно именовать **синдромом респираторной недостаточности**.

Способы оценки одышки

Одышка – несомненно, важнейший показатель качества жизни больных. Измерение легочных объемов и скорости воздушных потоков в дыхательных путях не дает полной оценки функционального состояния пациента, поскольку вентиляционные показатели весьма слабо коррелируют с выраженностью одышки [4]. Очень часто пациенты с резкими нарушениями бронхиальной проходимости имеют достаточно удовлетворительный показатель физической активности – важнейший критерий качества жизни. Все больные различаются по эффективности функционирования компенсатор-

ных механизмов и степени восприятия одышки [1, 5]. Больного интересует не столько величина спирометрического показателя, сколько способность выполнять повседневные нагрузки.

В связи с этим в настоящее время все больше внимания уделяется разработке методов количественной оценки одышки с помощью различных шкал и опросников. При этом различают методы оценки одышки при повседневной активности и методы измерения одышки во время физической нагрузки, например при проведении нагрузочных тестов.

Наиболее часто используемые шкалы для измерения одышки

При повседневной активности:

- шкала MRC (Medical Research Council);
- диаграмма цены кислорода (Oxygen Cost Diagram – OCD);
- исходные и динамические показатели одышки;
- опросник для хронических заболеваний органов дыхания (Chronic Respiratory Disease Questionnaire) – часть, которая посвящена одышке;
- шкала одышки Американского торакального общества (American Thoracic Dyspnoea);
- модифицированный опросник по легочному функциональному статусу и одышке (PFSDQ-M);
- опросник по нарушению дыхания Университета Калифорнии (г. Сан-Диего, США).

При физической нагрузке:

- шкала Борга (Borg Scale);
- визуально-аналоговая шкала (VAS).

Одной из наиболее известных и широко используемых в настоящее время является шкала Британского медицинского исследовательского совета (Medical Research Council Scale, MRC). Эта 5-балльная шкала впервые была опубликована С. Fletcher в 1952 г. и в дальнейшем после некоторой модификации получила название «шкала MRC».

Она проста в использовании и позволяет определить, в какой степени одышка ограничивает активность пациента. Шкала имеет следующие уровни оценки:

0 – одышка только при энергичной (напряженной) физической нагрузке;

1 – одышка при быстрой ходьбе по ровной местности или при подъеме на небольшую возвышенность;

2 – из-за одышки пациент ходит по ровной местности медленнее, чем люди такого же возраста, либо он вынужден останавливаться при ходьбе по ровной местности в своем обычном темпе;

3 – пациент останавливается из-за одышки через 100 м или после нескольких минут ходьбы по ровной местности;

4 – пациент из-за одышки не выходит из дома либо задыхается при одевании и раздевании.

Шкала MRC рекомендована Руководством GOLD [6] для оценки респираторной симптоматики у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких (ХОЗЛ).

Согласно классификации Ассоциации фтизиатров и пульмонологов Украины (2003) [3], легочная недостаточность (ЛН) имеет три степени тяжести:

- I степень – больной отмечает ранее не наблюдавшееся появление одышки во время выполнения привычной физической нагрузки (уровень привычной нагрузки индивидуален для каждого пациента и зависит от физического развития);
- II степень – одышка появляется при выполнении незначительной физической нагрузки (при ходьбе по ровной поверхности);
- III степень – одышка беспокоит в состоянии покоя.

Классификация представляет собой не что иное, как шкалу оценки одышки. По сравнению со шкалой MRC она менее чувствительна в определении темпов прогрессирования функциональных

расстройств по мере течения заболевания или динамики в процессе лечения, поскольку включает только три уровня оценки.

Оксигенотерапия

Поддержание газового состава крови на оптимальном уровне в первую очередь зависит от качества базисной терапии больных. В группе пациентов, у которых практически исчерпаны или минимальны возможности улучшения легочной вентиляции, диффузии и кровотока с помощью базисной терапии, единственным методом, способным продлить их жизнь, является *оксигенотерапия*.

Прежде чем перечислить показания к применению и режимы оксигенотерапии, необходимо отметить потенциальные опасности указанного метода лечения.

С развитием и внедрением новых технологий оксигенации результаты лечения гипоксических состояний, несомненно, улучшились, но вместе с тем возникла проблема гипероксии, о которой раньше медицина не знала [2].

При оксигенотерапии гипоксических состояний сначала наблюдаются физиологические эффекты и клинические проявления, связанные с устранением гипоксии. Дальнейшая гипероксигенация приводит к физиологическим эффектам, связанным с задержкой углекислоты в тканях и токсическим действием кислорода.

Во избежание развития гипероксигенации при проведении оксигенотерапии необходимо строгое выполнение ряда требований:

1. Показаниями для выполнения процедуры являются $PaO_2 \leq 55$ мм рт.ст. или $SaO_2 \leq 88\%$ в покое; показаниями для оксигенотерапии пациентов с ХЛС или с гиперкапнией – $PaO_2 \leq 59$ мм рт.ст. или $SaO_2 \leq 89\%$ в покое.

Если уровень гипоксемии не достигает указанных значений, оксигенотерапию не следует назначать «на всякий случай». Необходимо помнить, что O_2 и CO_2 в крови являются мощными регуляторами режима легочной вентиляции.

Ингаляция кислорода неизбежно «вмешивается» в устоявшийся стереотип автономной регуляции дыхания и приводит к гиповентиляции с задержкой углекислоты в организме.

2. По этой же причине оксигенотерапия должна быть длительной (не менее 15 ч. в сутки); применение коротких сеансов недопустимо.

3. Задачей проведения данной процедуры является коррекция газового состава крови и достижение значений $PaO_2 > 60$ мм рт.ст. и $SaO_2 > 90\%$. Оптимальным считается поддержание PaO_2 в пределах 60–65 мм рт.ст. и SaO_2 в пределах 90–95%.

4. Эффективность оксигенации должна контролироваться по изменению показателей пульсоксиметрии или газового анализа крови, и уже в соответствии с этими данными должна устанавливаться концентрация O_2 и другие параметры оксигенотерапии. В любом случае концентрация кислорода во вдыхаемой смеси не должна превышать 40%, что соответствует величине потока кислорода 5 л/мин при вдыхании через носовые канюли. У большинства пациентов для эффективной оксигенотерапии достаточно потока 1–3 л/мин.

Безопасной является 40% концентрация O_2 у больных с нормальным содержанием CO_2 в крови и гипокапнией, часто наблюдающейся при интерстициальных болезнях легких. У больных с гиперкапнией оксигенотерапию следует начинать с минимальной величины потока – 1 л/мин под строгим мониторингом газового состава крови.

5. Ингаляционная оксигенотерапия требует обязательного увлажнения вдыхаемых смесей.

Современные лечебные учреждения имеют централизованную разводку кислорода, которая может применяться для длительной оксигенотерапии при наличии приспособления для увлажнения смеси и дозиметра величины потока.

Длительная оксигенотерапия в домашних условиях требует наличия автономных и портативных источников кислорода и является весьма дорогостоящим методом. Вместе с тем в значительной части случаев – это единственный способ продлить жизнь больного.

Хроническое легочное сердце в свете положений руководств NICE-COPD и GOLD

NICE-COPD – клиническое руководство Chronic obstructive pulmonary disease, разработанное Национальным институтом здоровья Великобритании (National Institute for Health and Clinical Excellence) в 2004 г. В последней своей редакции документ был опубликован в 2011 году и размещен на сайте www.nice.org.uk.

GOLD – руководство Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, разработанное в 2001 г. экспертами Европейского респираторного общества, Американского торакального общества, Азиатского и Тихоокеанского респираторного общества, Латиноамериканского торакального общества. Документ опубликован в последней редакции в 2017 г. и размещен на сайте: www.goldcopd.org.

Оба руководства посвящены вопросам диагностики, лечения и профилактики ХОЗЛ, которое в связи с высоким уровнем распространенности является ведущей причиной развития хронического легочного сердца (ХЛС).

Определение

Более 50 лет назад группа экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) предложила определение ХЛС, основанное на учете гипертрофии и дилатации правого желудочка.

При заболеваниях легких правый желудочек находится в состоянии гиперфункции (компенсаторное увеличение сердечного выброса в ответ на гипоксемию и нагрузка сопротивлением вследствие легочной гипертензии). В связи с этим у подавляюще-

го большинства больных имеет место гипертрофия миокарда правого желудочка. Если она не регистрируется при ультразвуковом исследовании, то это связано с недостаточной чувствительностью метода эхокардиографии (ЭхоКГ). Гипертрофия является обязательным следствием существования гиперфункции если не на макроскопическом, то на ультраструктурном уровне. Что касается дилатации, то в определении не указана ее степень, а небольшое увеличение полости правого желудочка также может быть следствием гиперфункции.

Таким образом, если руководствоваться данным определением, диагноз ХЛС можно поставить почти каждому больному с хроническим заболеванием органов дыхания, поскольку практически у каждого пациента в той или иной степени нарушен газообмен, что обуславливает компенсаторную гиперфункцию сердца. При этом предусматривалось, что диагноз ХЛС будет устанавливать врач функциональной диагностики по частоте электрокардиографических (ЭКГ) признаков гипертрофии правого желудочка (в 1961 г. метода ЭхоКГ еще не существовало), поскольку клинических критериев определение не содержит.

В контексте указанных руководств термин «*cor pulmonale*» служит для определения клинического состояния, идентификация и ведение которого осуществляются на основании оценки клинических симптомов.

Cor pulmonale – это клинический синдром, характеризующийся задержкой жидкости, периферическими отеками и повышением венозного давления у больных с заболеваниями легких при отсутствии других причин вентрикулярной дисфункции (NICE-COPD).

ХЛС рассматривается исключительно как осложнение хронических заболеваний легких. Болезни, первично поражающие легочные сосуды, включены в клиническую классификацию легочной гипертен-

зии (ЛГ), а терапия больных проводится согласно Руководству по диагностике и лечению ЛГ [7]. Таким образом, утрачивает значение термин «*васкулярная форма ХЛС*».

Патофизиология

Клинический синдром ЛС включает больных с недостаточностью правых отделов сердца вследствие заболевания легких и пациентов, у которых развитие периферических отеков обусловлено другими механизмами задержки соли и воды (NICE-COPD).

Причиной правожелудочковой сердечной недостаточности является ЛГ, обусловленная гипоксической вазоконстрикцией и структурными изменениями сосудов вследствие влияния воспалительного процесса [8].

ЛГ может присутствовать бессимптомно на протяжении многих лет, однако у части больных ЛГ приводит к развитию клинического синдрома ХЛС (GOLD).

В ряде случаев ХЛС формируется и без наличия сердечной недостаточности. В настоящее время существует так называемая «*васкулярная*» теория увеличения объема внеклеточной жидкости и развития отеков при хронических заболеваниях легких. Одним из основных звеньев этой теории является гиперкапния [9].

Углекислый газ считается мощным вазодилататором, в связи с чем гиперкапния вызывает снижение периферического сосудистого сопротивления и увеличение емкости артериального русла. При этом снижение прекапиллярного тонуса смещает дистально точку равновесия фильтрации в капиллярах, что способствует потере объема плазмы. Вместе с тем уменьшение эффективного объема циркуляции вызывает стимуляцию симпатoadреналовой, ренин-ангиотензиновой систем и увеличивает продукцию вазопрессина. Включается почечный механизм задержки натрия с целью восстановления внутрисосудистого объема. Все это в конечном итоге ведет к дальнейшему увели-

чению объема внеклеточной жидкости и развитию отеков [9, 10].

Важное значение в механизмах застоя крови в большом круге при ХОЗЛ имеет повышение внутригрудного давления [11], способствующего экстраторакальному депонированию крови, а также компенсаторный эритроцитоз в ответ на артериальную гипоксемию с развитием нарушений реологических свойств крови [8].

Диагностика ЛГ и ХЛС

В настоящее время с целью косвенной диагностики ЛГ применяется метод Допплер-эхокардиографической оценки трикуспидальной регургитации, предложенный P.G. Yock и R.L. Popp в 1984 г. [12]. При расчете величины систолического давления в легочной артерии (PASP) используется уравнение Bernoulli (скорость потока трикуспидальной регургитации $(V)2 \times 4$) + давление в правом предсердии (RAP). Если нижняя полая вена < 20 мм в диаметре и коллабирует во время вдоха, величина RAP принимается равной 5 мм рт.ст.; если диаметр нижней полой вены > 20 мм, но при этом наблюдается ее инспираторный коллапс, то $RAP = 10$ мм рт.ст.; при увеличении нижней полой вены > 20 мм без изменений ее диаметра во время вдоха $RAP = 15$ мм рт.ст.

Для применения этого метода необходимо прежде всего наличие трикуспидальной регургитации, а она регистрируется не так уж часто: по данным R. Tramarin и соавт. [13], A. Nomma и соавт. [14], у большинства больных хроническими воспалительными заболеваниями легких определение величины PASP с помощью доплер-эхоКГ невозможно вследствие отсутствия трикуспидальной регургитации.

Необходимо отметить, что существенной составляющей расчетной величины PASP является RAP, которое определяется по приведенной выше методике. У здорового человека во время вдоха внутригрудное давление

принимает отрицательное значение, что обуславливает присасывающий эффект на экстраторакальные венозные коллекторы. В связи с этим во время вдоха наблюдается частичный коллапс нижней полой вены [11]. При повышении RAP отмечается возрастание венозного давления, что приводит к увеличению диаметра нижней полой вены и исчезновению дыхательных колебаний ее диаметра.

У больных ХОЗЛ вследствие бронхиальной обструкции и эмфиземы наблюдается существенное повышение внутригрудного давления, которое почти никогда не принимает отрицательное значение во время вдоха, а, следовательно, отсутствует присасывающий эффект грудной клетки, и инспираторный коллапс нижней полой вены в большинстве случаев не регистрируется. Более того, повышение внутригрудного давления затрудняет венозный возврат крови к сердцу, что обуславливает экстраторакальное депонирование крови и увеличение диаметра нижней полой вены [11].

В связи с этим, используя указанную выше методику у больных ХОЗЛ, мы в большинстве случаев получим максимальное значение RAP (15 мм рт.ст.), что в итоге приведет к гипердиагностике ЛГ.

В работе S.M. Argasou и соавт. [15] было проведено сопоставление результатов применения методов Допплер-эхокардиографической оценки PASP с данными катетеризации сердца у 374 больных прогрессирующим легочным фиброзом. ЛГ, по данным катетеризации, была выявлена у 25% больных. Допплер-эхокардиографическая оценка PASP была возможной лишь у 166 пациентов (44%). В 52% случаев результаты применения неинвазивного метода оказались неудовлетворительными (различия между расчетными и фактическими значениями превышали 10 мм рт.ст.). При этом у подавляющего большинства больных расчетные величины были завышенными.

ЭхоКГ может быть использована для неинвазивной диагностики ЛГ у больных ХОЗЛ, однако применение метода ограничено техническими трудностями, обусловленными гиперинфляцией легких, а также неточностью результатов (NICE-COPD).

ЭКГ-признаки гипертрофии правого желудочка являются специфическими, но недостаточно чувствительными [16].

Примерно у 35% больных определение толщины передней стенки и размеров полости правого желудочка методом ЭхоКГ затруднено вследствие гиперинфляции легких [15].

Диагноз *cor pulmonale* должен основываться на таких клинических симптомах, как периферические отеки, повышение венозного давления, систолическая парастернальная пульсация, акцент II тона над легочной артерией. ЭКГ и ЭхоКГ могут использоваться в качестве дополнительных методов диагностики, позволяющих прежде всего исключить другие причины сердечной недостаточности (NICE-COPD).

Лечение

Сведения о положительном эффекте оксигенотерапии на состояние гемодинамики малого круга при ХЛС с достаточно высоким уровнем доказательств были опубликованы еще в 1980-е годы. Долговременная оксигенотерапия уменьшает темпы прогрессирования ЛГ у больных с хронической гипоксией, снижает уровень прироста давления в легочной артерии и предупреждает снижение фракции выброса правого желудочка в ответ на физическую нагрузку [17].

К настоящему времени не опубликовано каких-либо доказательств необходимости пересмотра существующей клинической практики применения диуретиков для контроля периферических отеков у больных с ХЛС.

Мнение о том, что ЛГ при ХОЗЛ ассоциирована с неблагоприятным течением заболевания, обусловило попытки уменьшить посленагрузку

на правый желудочек, увеличить сердечный выброс и за счет этого улучшить доставку кислорода тканям. Проведена оценка применения многих вазодилатирующих средств, включая ингаляцию оксида азота, однако результаты вызвали разочарование. Использование вазодилататоров сопровождается ухудшением газового состава крови вследствие повреждения гипоксической регуляции вентиляционно-перфузионного баланса, в связи с чем эти препараты противопоказаны при ХОЗЛ (GOLD).

Результаты изучения эффективности ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) [18] и блокаторов рецепторов ангиотензина II [19] не дают оснований для доказательно основанных рекомендаций их применения.

Положительный эффект дигоксина у больных ХЛС был установлен только в случаях сопутствующей левожелудочковой недостаточности [20].

Пациентам ХЛС рекомендовано проведение долговременной оксигенотерапии при наличии соответствующих показаний.

Периферические отеки у больных ХЛС обычно достаточно хорошо контролируются с помощью диуретической терапии. Для лечения не рекомендуются:

- иАПФ;
- блокаторы кальциевых каналов;
- α-блокаторы;
- дигоксин (за исключением случаев фибрилляции предсердий) (NICE-COPD).

В заключение необходимо подчеркнуть, что ведущее значение в лечении больных ХЛС все же имеет базисная терапия основного заболевания, результатом которой является улучшение состояния легочной вентиляции и диффузии, уменьшение степени гипоксемии и гиперкапнии – основных патогенетических факторов развития ЛГ и ХЛС. ■

Список литературы находится в редакции

Впервые опубликовано в журнале «Здоров'я України», тематический номер «Пульмонологія, Алергологія, Риноларингологія», №4 (41), декабрь 2017 г., стр. 22–23.

Применение препарата Кагоцел для лечения и профилактики гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций



В.Л. Максакова, И.А. Васильева, М.К. Ерофеева
ГУ НИИ гриппа РАМН, г. Санкт-Петербург

Проведено двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование профилактической активности препарата Кагоцел в отношении гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) в период сезонного подъема заболеваемости ОРВИ. Кагоцел принимали 208 человек в виде четырехнедельного курса: 2 дня прием препарата и 5 дней перерыв, всего на курс 16 таблеток. Плацебо принимали 123 человека. Кагоцел по сравнению с плацебо статистически достоверно снижал частоту возникновения ОРВИ в 2,5 раза. У заболевших, принимавших Кагоцел, реже возникали осложнения, быстрее купировались лихорадочные реакции и симптомы интоксикации. Проведено также изучение терапевтической эффективности Кагоцела у 51 пациента с диагнозом грипп. По сравнению с плацебо Кагоцел достоверно уменьшал продолжительность катарального синдрома, а также в первые 24–36 часов приводил к нормализации температуры и исчезновению симптомов интоксикации.

Несмотря на широкое применение противогриппозных вакцин и средств неспецифической профилактики, грипп и другие острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) продолжают оставаться мало контролируемыми заболеваниями. Это связано с полиэтиологичностью ОРВИ (более 200 возбудителей) и уникальной антигенной изменчивостью вирусов гриппа. Индукторы интерферона (ИФН) относятся к новому поколению лекарственных средств, вызывающих в организме человека образование собственных (эндогенных) ИФН- α , ИФН- β , ИФН- γ [1]. Очень важно, что система ИФН существенно опережает во времени специфический иммунный ответ. Известно, что индукторы ИФН обладают не только интерферон-индуцирующим, но и иммуномодулирующим эффектом, что является причиной их высокой противовирусной активности и широкого спектра действия [3].

Кагоцел относится к поликлональным индукторам ИФН, вызывая продукцию α и β типов ИФН практически во всех популяциях клеток, принимающих активное участие в противовирусном ответе организма: Т- и В-лимфоцитах, макрофагах, гранулоцитах, фибробластах, эндотелиальных клетках. Нужно отметить, что противовирусные свойства в большей степени выражены у ИФН- α и ИФН- β , а иммунорегуляторные и антипролиферативные – у ИФН- γ . В противоположность большинству индукторов ИФН, обладающих кратковременной способностью индуцировать продукцию ИФН в организме, Кагоцел стимулирует длительную продукцию ИФН; при однократном его применении ИФН циркулирует на терапевтическом уровне в течение 1 недели, в результате исчезает необходимость частого повторного применения препарата [2]. Кагоцел обладает выраженным радиопротекторным действием и

антибактериальными свойствами. Особенно широк спектр его антивирусной активности. Он подавляет размножение тога-, миксо- и пикорнавирусов. Кагоцел стимулирует Т- и В-клеточный иммунитет, а также кроветворение при иммунодепрессии. Кагоцел отличается сравнительной простотой строения и, что особенно важно для повторного применения, отсутствием антигенной активности. Кагоцел представляет собой высокомолекулярное соединение, синтезированное на основе натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы и низкомолекулярного полифенола, выделенного из хлопчатника. При пероральном применении в кровь попадает менее 10% препарата, скорее всего, за счет фагоцитоза полимерных молекул данного средства. В связи с тем, что Кагоцел является нерастворимым препаратом, взаимодействующим с клетками иммунной системы, находящимися в слизистой оболочке желудочно-

кишечного тракта, первичный пик продукции ИФН I типа наблюдается в кишечнике через 4 часа после приема. В последующем физиологический уровень индуцированных ИФН, достаточный для достижения терапевтического/профилактического эффекта, отмечается в мышцах, легких, селезенке, печени, мозге, кишечнике, характеризуясь более длительной циркуляцией (96–120 часов) после однократного приема [2].

По литературным данным известно, что Кагоцел не вызывает ни острой, ни хронической токсичности, и это является несомненным достоинством препарата. В то же время, оптимальные его концентрации в сотни раз ниже предела его токсичности, определенной на лабораторных животных. Кагоцел не кумулируется организмом. Период выведения 99,07% от введенного количества Кагоцела из организма составляет 1 месяц, основная его масса (88%) выводится уже через 7 суток. Низкая токсичность Кагоцела существенно уменьшает риск побочных явлений, характерных при повторном и профилактическом применении других антивирусных препаратов [1–3].

Цель исследования: оценка профилактической и терапевтической эффективности препарата Кагоцел в отношении гриппа и ОРВИ. В задачи исследования входило также изучение переносимости Кагоцела и возможных побочных эффектов препарата.

Материалы и методы

Двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование по оценке профилак-

тической эффективности Кагоцела в период сезонного подъема гриппа и ОРВИ выполняли сотрудники лаборатории испытаний новых средств защиты против вирусных инфекций ГУ НИИ гриппа РАМН. В организованном коллективе под наблюдением находился 331 человек – молодые мужчины в возрасте 18–20 лет, из них 208 человек принимали Кагоцел, 123 человека получали плацебо, то есть составили контрольную группу. Формирование групп наблюдения осуществлялось методом случайной выборки. По полу, возрасту, условиям труда и быта группы были равноценны.

Испытуемые препараты: Кагоцел в виде таблеток массой 0,1 г, содержащих 0,012 г активного вещества; плацебо – таблетки того же цвета, вкуса и массы, содержащие только наполнители, без активного вещества. Оба препарата были предоставлены и зашифрованы представителем фирмы-производителя – ООО «НИАРМЕДИК ПЛЮС», раскрытие шифра препаратов проведено после составления итоговых таблиц и статистической обработки результатов. Препараты принимались наблюдаемыми лицами четырьмя циклами в течение 4 недель по следующей схеме: 2 дня по 2 таблетки во время обеда, затем 5 дней перерыв; всего на профилактический курс 16 таблеток.

Наблюдение за контингентом предусматривало ежедневный врачебный осмотр, выявление заболеваний по обращению в медпункт коллектива, диагностику заболеваний, регистрацию в медицинской карте, лечение. Лечение всех заболевших, независимо от групп наблюдения, проводилось с исполь-

зованием необходимых средств базовой терапии: жаропонижающих, отхаркивающих, сосудосуживающих, витаминов и других, без применения Кагоцела. Прием испытуемых препаратов и данные о состоянии здоровья наблюдаемых отмечались в дневнике наблюдения. Наблюдение за лицами основной и контрольной групп включало 3 периода – 1 месяц до приема препаратов, 1 месяц во время приема и 1 месяц после окончания приема препаратов.

Из 25 заболевших в обеих группах за весь период наблюдения серологически были обследованы 17 больных. Парные сыворотки крови были исследованы с помощью иммуноферментного анализа для определения IgG к вирусам гриппа А, В, и к некоторым другим респираторным вирусам (аденовирусы, респираторно-синцитиальный вирус, вирус парагриппа 1-го типа).

Изучение терапевтической эффективности Кагоцела проведено на клинической базе НИИ гриппа РАМН у 51 пациента с диагнозом грипп. Основную группу составили 26 человек в возрасте от 16 до 64 лет, 14 мужчин и 12 женщин, получавших Кагоцел. На фоне базисной симптоматической терапии Кагоцел назначали по 2 таблетки 3 раза в день в первые 2 дня лечения, затем по 1 таблетке 3 раза в день в течение следующих 2 дней. Контрольную группу составили 25 больных гриппом в возрасте от 15 до 62 лет, 11 мужчин и 14 женщин, которые на фоне базисной терапии получали плацебо в той же дозе.

Лабораторные исследования предусматривали клинический анализ крови, биохимическое исследо-

Таблица 1. Эффективность профилактического приема кагоцела в период сезонного подъема заболеваемости ОРВИ

Группа	Число наблюдаемых	Заболеваемость по периодам							
		прием препарата		в течение 30 дней после приема		всего		из них с осложнениями	
		заболели	ИЭ	заболели	ИЭ	заболели	ИЭ	заболели	ИЭ
Кагоцел	208	6 (2,9%)	2	4 (1,9%)	3,4	10 (4,8%)	2,5*	4 (40%)	2*
Плацебо	123	7 (5,7%)	–	8 (6,5%)	–	15 (12,2%)	–	12 (80%)	–

* Разница с группой плацебо статистически достоверна, p<0,05.

вание крови на мочевины, креатинин, аланинаминотрансферазу, билирубин. Проводили рентгенологическое исследование органов грудной клетки, электрокардиографию. Исследования проводились до и сразу после лечения. Подтверждение диагноза гриппа проводили методом иммунофлуоресцентной экспресс-диагностики и постановкой РСК и РТГА в динамике. Диагноз гриппа был подтвержден лабораторными методами в 88,2% случаев. Клиническое обследование больных включало в себя ежедневный осмотр, двукратную термометрию, контроль артериального давления.

Оценка терапевтической эффективности проводилась по следующим параметрам: сроки нормализации температуры, длительность синдрома интоксикации, длительность катарального синдрома, возникновение осложнений в процессе лечения.

Результаты и обсуждение Профилактический прием препарата Кагоцел

До начала приема Кагоцела основная и контрольная группы существенно не отличались по показателям заболеваемости ОРВИ, тяжести и длительности течения заболеваний. Проведенный профилактический курс приема

Кагоцела обеспечил значительное снижение частоты возникновения ОРВИ в основной группе в период приема препарата, индекс эффективности (ИЭ) составил 2; коэффициент эффективности (КЭ) – 50%. Наибольшее снижение заболеваемости ОРВИ наблюдалось в течение 30 дней после окончания приема Кагоцела: ИЭ составил 3,4; КЭ – 70,6%. За весь период наблюдения ИЭ составил 2,5; КЭ – 60% ($p < 0,05$ по сравнению с группой плацебо). Наряду со снижением частоты случаев ОРВИ среди лиц, принимавших Кагоцел, отмечено более легкое течение заболеваний и уменьшение числа осложненных форм в 2 раза ($p < 0,05$ по сравнению с группой плацебо) (табл. 1).

Одним из критериев определения тяжести заболевания является степень выраженности лихорадочных реакций. По этому показателю большинство зарегистрированных случаев ОРВИ в основной группе можно отнести к заболеваниям легкой и средней тяжести с температурой тела не выше $38,5^{\circ}\text{C}$, в то время как у 20% заболевших в контрольной группе температура тела была 39°C и выше (табл. 2). Средняя продолжительность лихорадки за весь период наблюдения была равной в обеих группах: 2,7 дня. В то же время, среди заболевших в течение 30 дней после прекраще-

ния приема препарата, в основной группе лихорадка длилась в среднем 1,8 дня, аналогичный показатель в контрольной группе составил 3,1, то есть на 1,3 дня дольше. Следует подчеркнуть, что больные не принимали Кагоцел с лечебной целью.

Профилактический четырехнедельный курс приема Кагоцела способствовал прекращению циркуляции респираторных вирусов в наблюдаемом коллективе. По данным иммуноферментного анализа, как в основной, так и в контрольной группах, одновременно циркулировали все выявленные в исследовании возбудители. Все положительные находки имели место в период приема Кагоцела, у обследованных, заболевших в более поздние сроки (в течение 30 дней после прекращения приема препарата), лабораторного подтверждения диагнозов ОРВИ не было.

Можно предположить, что прием Кагоцела приводит к прекращению циркуляции респираторных вирусов в коллективах.

В табл. 3 представлены данные о длительности катаральных явлений и симптомов интоксикации: общее недомогание, головная боль, насморк, кашель, боль в горле, гиперемия зева. Все вышеуказанные симптомы купировались быстрее у лиц, принимавших Кагоцел.

Таблица 2. Интенсивность температурных реакций в группах, наблюдаемых в период сезонного подъема заболеваемости ОРВИ

Группы наблюдения, препарат	Период (число больных)	Интенсивность лихорадки ($t^{\circ}\text{C}$), число случаев			
		$36,6 \leq 37,5$	$37,6 - 38,5$	$38,6 - 38,9$	$\geq 39,0$
Кагоцел	Прием препарата (n=6)	0	5 (83,3%)	1 (16,7%)	0
	30 дней после (n=4)	0	2 (50%)	2 (50%)	0
	Всего (n=10)	0	7 (70%)	3 (30%)	0
Плацебо	Прием препарата (n=7)	3 (42,8%)	2 (28,6%)	0	2 (28,6%)
	30 дней после (n=8)	2 (25%)	4 (50%)	1 (12,5%)	1 (12,5%)
	Всего (n=15)	5 (33,3%)	6 (40%)	1 (6,7%)	3 (20%)

Таблица 3. Средняя продолжительность в днях катаральных явлений и симптомов интоксикации у больных ОРВИ

Симптомы	Кагоцел			Плацебо		
	прием препарата (n=6)	30 дней после (n=4)	всего (n=10)	прием препарата (n=7)	30 дней после (n=8)	всего (n=15)
Общее недомогание	2	1,4	1,4	2	2,3 (+0,9)*	2,1 (+0,7)*
Головная боль	1,7	3	2,3	2,8 (+1,1)*	4,0 (+1)*	3,5 (+1,2)*
Насморк	4,3	3,7	4	3,7 (-0,6)*	5 (+1,3)*	4,4 (+0,4)*
Кашель	5	2,5	3,7	3,7 (-1,3)*	5 (+2,5)*	4,4 (+0,7)*
Боль в горле	2	3,5	2,8	4 (+2)*	3,3 (-0,2)*	3,6 (+0,8)*
Гиперемия зева	3	4,8	3,9	3	5,2 (+0,4)*	4,1 (+0,2)*

* Разница с основной группой статистически достоверна, $p < 0,05$.

Таким образом, проведенный профилактический прием Кагоцела в виде четырехнедельного курса (2 дня прием препарата и 5 дней перерыв, всего на курс 16 таблеток) в период сезонного подъема заболеваемости ОРВИ способствовал снижению частоты возникновения заболеваний в 2,5 раза по сравнению с лицами контрольной группы ($p < 0,05$). Выраженный положительный эффект Кагоцела не ограничивался только периодом непосредственного приема препарата, снижение заболеваемости наблюдалось и в последующие 30 дней. У больных ОРВИ, получивших профилактический курс приема Кагоцела, в 2 раза реже возникали осложнения, быстрее купировались лихорадочные реакции и симптомы интоксикации. По всем трем оцениваемым критериям (частота случаев, длительность лихорадочного периода у заболевших, циркуляция вирусов) наибольшая эффективность Кагоцела отмечена в течение

30 дней после проведения профилактического четырехнедельного курса приема данного препарата.

Все лица, принимавшие Кагоцел с профилактической целью, отмечали его хорошую переносимость, отсутствие побочных, аллергических реакций и жалоб на дисфункции желудочно-кишечного тракта и других систем организма.

Лечебный прием препарата Кагоцел

Кагоцел при применении в период до четырех суток от начала болезни оказывал выраженный терапевтический эффект при гриппе: в первые 24–36 часов после начала лечения Кагоцелом у 92% пациентов наблюдали нормализацию температуры тела и исчезновение симптомов интоксикации, а в группе больных, получавших плацебо, – у 25% ($p < 0,05$).

При изучении терапевтической эффективности Кагоцела выявлено также достоверное сокращение ка-

тарального синдрома до $4,16 \pm 0,33$ дней у больных, получавших Кагоцел с 1–3-го дня болезни. В группе больных, получавших плацебо в аналогичные сроки заболевания, продолжительность катарального синдрома составила $6,1 \pm 0,36$ дней.

По результатам лабораторного и клинического изучения отмечена хорошая переносимость Кагоцела, отсутствие токсичности и побочных явлений.

Заключение

Полученные данные о высокой профилактической и терапевтической эффективности Кагоцела, удобные профилактическая и терапевтическая схемы применения, отсутствие побочных реакций и нежелательных явлений позволяют рекомендовать противовирусный препарат Кагоцел в качестве современного средства для профилактики и лечения гриппа и ОРВИ у взрослых в период сезонного и эпидемического подъема заболеваемости.

Список литературы

1. Ершов Ф.И. Антивирусные препараты: Справочник. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 312 с.
2. Ершов Ф.И., Киселев О.И. Интерфероны и их индукторы. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. – С. 225, 275–277.
3. Ершов Ф.И., Тазулахова Э.Б. Индукторы интерферона – новое поколение иммуномодуляторов // Terra Medica. – 1998. – №2. – С. 2–7.

Впервые опубликовано в журнале «Медлайн-экспресс», №1 (201), 2009 г., стр. 42–45.

кагоцел®

противовирусное средство



Работает

ПРИ ГРИППЕ И ОРВИ!

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

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

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

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

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

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

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

Условия отпуска: без рецепта.

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ВНИМАТЕЛЬНО ПРОЧИТАЙТЕ ИНСТРУКЦИЮ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ.

Разрешение №1330 от 24.07.2017 до 16.02.2021. Регистрационное удостоверение РК-ЛС-5№122075 от 16.02.2016 до 16.02.2021. Подробную информацию вы можете получить на сайте: www.kagocel.ru

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

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

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

Синдром исчезающего легкого при туберкулезе



Е.Н. Разнатовская¹, А.А. Михайлова², М.С. Стешина², А.В. Федорец², В.В. Смирнова²

¹ Запорожский государственный медицинский университет, г. Запорожье

² КУ «Запорожский противотуберкулезный клинический диспансер», г. Запорожье

Синдром исчезающего легкого (сверхпрозрачное легкое, идиопатическая атрофия легких, прогрессирующая дистрофия легких, буллезная легочная эмфизема, синдром Burke, синдром Martini, синдром Маклеода, синдром Януса) – это патологическое состояние, характеризующееся прогрессирующим исчезновением легочной ткани, основными рентгенологическими признаками которого являются резкое повышение прозрачности одного или обоих легочных полей за счет ослабления или полного исчезновения сосудистого рисунка легких и образование полостей (булл) [1–6]. Заболевание неясной этиологии.

Идиопатическая атрофия легких характеризуется нарастающей атрофией легочной ткани, включая бронхи и сосуды, что рентгенологически проявляется частичным или полным исчезновением сосудистого рисунка легких, образованием гигантской полости обычно в пределах одной доли.

Прогрессирующая дистрофия легких, по мнению некоторых авторов, связана с первичным поражением бронхиальных артерий, которое ведет к ишемии с последующей атрофией (исчезновением) легочной ткани, включая бронхи и сосуды [3, 4, 6]. Установлено, что при прогрессирующей дистрофии легких мелкие и мельчайшие бронхи стенозируются вследствие хронического воспалительного процесса в них. Другие считают, что эта патология является одним из вариантов идиопатической эмфиземы легких. От обструктивной эмфиземы прогрессирующая дистрофия легких отличается: ограниченностью процесса (чаще 1–2 доли), более выраженной потерей тканевой структуры легкого и тенденцией к быстрому прогрессированию заболевания. Чаще болеют пожилые мужчины, у которых обнаруживаются симптомы бронхита и эмфиземы. Основу процесса составляет субстанциальная эмфизема с образованием крупных булл.

Burke (1977), описывая буллезно-эмфизематозную дистрофию легких под названием «исчезающее легкое» (синдром Burke), указал на то, что прогрессирование дистрофических процессов в легких вызывает образование и увеличение воздушных полостей за счет исчезновения легочной ткани, что приводит к пневмотораксу и выраженной легочно-сердечной недостаточности [1]. При этом единственным способом улучшения состояния больного является торакотомия, поскольку удаление пузырей сохраняет паренхиму легкого от дальнейшего сдавления и разрушения. Рентгенологически буллезно-эмфизематозная дистрофия легких характеризуется: нарастающей эмфиземой легких; резким повышением прозрачности участка легочного поля (картина поликистоза); легочный рисунок вначале обеднен, а затем полностью исчезает; формированием крупных булл. При ангиографии – в зоне повышенной прозрачности сосуды отсутствуют, а в прилегающих отделах компенсаторно расширены.

Синдром Маклеода (односторонняя легочная эмфизема, одностороннее легочное просветление, исчезающее легкое, сверхпрозрачное легкое) [1, 2] – особая форма эмфиземы, поражающая одно легкое, обычно левое. Чаще болеют мужчины в

молодом возрасте, склонные к частым респираторным заболеваниям. В патогенезе определенное значение придается клапанной обструкции мелких бронхиол. Гистологически определяются эмфизема с отдельными субплеврально расположенными буллами, редукция легочных капилляров, расширение мелких бронхов с гипопластическими изменениями в стенках. Ветви легочной артерии узкие, а бронхиальные артерии могут быть расширенными и извитыми. Клинические проявления у большей части пациентов отсутствуют (длительное бессимптомное течение), у остальных ведущим симптомом является одышка (затрудненное дыхание в положении на здоровом боку). Это объясняется тем, что эмфизематозное легкое обуславливает смещение средостения в противоположную сторону и занимает большую часть объема грудной полости, а это приводит к выраженным нарушениям вентилиации нормально развитого легкого, обеспечивающего газообмен. По мере развития легочной гипертензии наблюдаются проявления легочного сердца. Рентгенологически: резкое повышение прозрачности пораженного легкого, ослабление легочного рисунка, смещение тени средостения в сторону здорового легкого. Иногда на этом фоне определяются крупные буллы. При бронхографии отмечают-

ся признаки сужения бронхов эмфизематозного легкого и деформирующего бронхита. Функция внешнего дыхания: признаки эмфиземы – увеличение остаточной емкости легких, уменьшение жизненной емкости легких; признаки бронхиальной обструкции – снижение скоростных показателей и другие. Лечение: оперативное удаление эмфизематозного легкого.

При синдроме Януса диффузное одностороннее повышение прозрачности легкого может быть:

- циркуляторного происхождения (сосудистая патология): врожденного характера и приобретенного (локальный тромбоз и эмболия ветви легочной артерии);
- вентиляционного происхождения: врожденного характера (эмфизема, кистозное легкое) и приобретенного (компенсаторная обструктивная эмфизема и прогрессирующая легочная дистрофия);
- синдром Маклеода: повышение прозрачности, исчезновение легочного рисунка, смещение средостения на вдохе в пораженную сторону, отсутствие контрастирования при бронхографии и ангиопульмонографии мелких бронхиальных и артериальных стволов.

Исследованиями Марка Джонсона и его коллег из Королевской больницы Глазго (The Independent, Mignews.com.ua) установлено, что регулярное курение марихуаны может привести к синдрому исчезновения легкого. Курильщики гашиша подвергают себя особому риску, поскольку задерживают дым в своих легких в 4 раза дольше, чем другие курильщики табака. Синдром выражается в том, что определенная разновидность эмфиземы «съедает» легкое, покрывая его огромными кистами, гигантские пузыри препятствуют нормальной работе альвеол, обеспечивающих снабжение крови кислородом, что приводит к разрушению легкого.

При изучении литературных источников А.А. Визель указывает на синдром исчезающего легкого

как исход саркоидоза. Так, А. Miller (1981) отмечает, что саркоидоз входит в группу заболеваний, вызывающих эмфизему с образованием гигантских булл. Т. Zaizen et al. (1992) наблюдали у больного двусторонние изменения в паренхиме легких, которые постепенно нарастали по плотности и в итоге привели к образованию сливных образований с множеством полостей. В биоптате легкого, прилегающего к полостным образованиям, обнаружены неказифицирующие гранулемы. К. Iida et al. (1998) описали случай легочного саркоидоза с множеством полостей и пневмотораксом. З.И. Костина и др. (1999) на аутопсии умерших от прогрессирования легочного саркоидоза отметили выраженную эмфизему, которая сопровождалась крупными буллами. При этом все исследователи отмечают, что у больных саркоидозом на фоне системных глюкокортикостероидов отмечается быстрая положительная динамика с уменьшением размеров булл.

Дифференциальная диагностика синдрома исчезающего легкого должна проводиться со спонтанным пневмотораксом, аномалиями развития легких – врожденной долевой эмфиземой, гипоплазией легочной артерии, синдромом Маклеода и др.

Прогноз у больных с синдромом исчезающего легкого при быстро прогрессирующем процессе неблагоприятный. Трудоспособность больных зависит от выраженности дыхательной недостаточности.

Таким образом, проанализировав существующую на сегодняшний день литературу о синдроме исчезающего легкого, мы установили, что отсутствуют данные о наличии этого синдрома у больных туберкулезом легких. Поэтому мы представляем клинические случаи собственных наблюдений развития синдрома исчезающего легкого у больных туберкулезом легких.

Клинический случай 1

Больной В., 44 года. Из анамнеза: ранее туберкулезом не болел, контакт с туберкулезным больным отрицает. Обратился к терапевту по месту жительства с жалобами, ко-

торые появились остро, на недомогание, субфебрильную температуру тела. Самостоятельно принимал неспецифическую антибактериальную терапию, после которой положительного эффекта не наблюдалось. На момент осмотра у терапевта температура тела стала фебрильной. После дообследования на рентгенограмме органов грудной полости (РГ ОГП) выявлены изменения в виде инфильтрата в верхней доле левого легкого, в мокроте микобактерии туберкулеза (МБТ) не обнаружены. В общем анализе крови: повышенная скорость оседания эритроцитов – до 30 мм/час, лейкоцитоз. С диагнозом «внегоспитальная левосторонняя верхнедолевая пневмония, III гр.» больной был госпитализирован в стационар общей лечебной сети. Дополнительно было рекомендовано провести компьютерную томограмму (КТ) ОГП и консультацию фтизиатра.

На КТ ОГП: дезорганизация легочной паренхимы верхних долей с обеих сторон по типу синдрома исчезающего легкого с формированием воздушных булл до 4–18 см, слева – в наиболее крупных буллах – небольшое количество содержимого. Слева умеренное коллабирование прилежащей паренхимы в верхней и нижней долях. На остальном протяжении в легочной ткани – проявления парасептальной и панлобулярной эмфиземы. Очаговых образований и инфильтративных изменений не выявлено. Просвет трахеи и видимых бронхов не изменен. Лимфоузлы корней и средостения не увеличены, в средостении патологических образований не выявлено. В плевральных полостях выпот не определяется. В костном скелете на исследованном уровне деструктивных изменений не выявлено. Заключение: КТ-признаки выраженной буллезной эмфиземы легких, синдрома исчезающего легкого (рис. 1).

На приеме у фтизиатра больному была проведена фибробронхоскопия. Заключение: правосторонний диффузный гнойный эндобронхит I–II степени, метатуберкулезная рубцевая деформация и стеноз В₁₊₂ и В₃ слева I–II степени, темные руб-

цы, темные пятна внутригрудных лимфатических узлов. В аспирате из бронхов: материал представлен клетками воспаления, альвеол, бронхов, встречаются группы клеток с признаками тяжелой гиперплазии, МБТ и атипичные клетки не обнаружены. Также было проведено исследование мокроты на наличие МБТ: МБТ обнаружены не были.

На РГ ОГП и ТГ верхних долей легких: слева в верхней доле несколько крупных тонкостенных полостей 7,0×5,0 см и 9,0×5,0 см с низким горизонтальным уровнем жидкого содержимого. Перикавитарно – инфильтрация, которая сливается с корнем. В базальных сегментах – обеднение легочного рисунка, в области синуса – спайки. Справа в верхней доле – обеднение (отсутствие) легочного рисунка, в нижней доле – усиление (компенсаторно). Корни деформированы, левый смещен вверх, правый – вниз. Заключение: гипоплазия верхней доли справа и нижней доли слева, буллезная дистрофия верхней доли левого легкого, осложненная неспецифической пневмонией (рис. 2).

Заключение фтизиатра: данных о реактивации туберкулезного процесса нет. По мнению рентгенологов, пусковым механизмом выраженной буллезной эмфиземы легких, синдрома исчезающего легкого изначально мог быть туберкулезный процесс в верхней доле левого легкого.

Клинический случай 2

Больной С., 59 лет. Из анамнеза: впервые туберкулез легких (диссеминированный) выявлен 15 лет назад, лечение получал на протяжении 1 года с положительным эффектом. В результате был переведен в категорию 5.1 (остаточные изменения после перенесенного туберкулеза). До настоящего времени рецидивов туберкулезного процесса не было. С жалобами на общую слабость, одышку при физической нагрузке и потерю в весе 10 кг за последний месяц обратился к участковому фтизиатру. После дообследования выявлена отрицательная рентгенологическая динамика (за счет нарастания фиброзно-дистрофических изменений с обеих сторон), в мокроте –

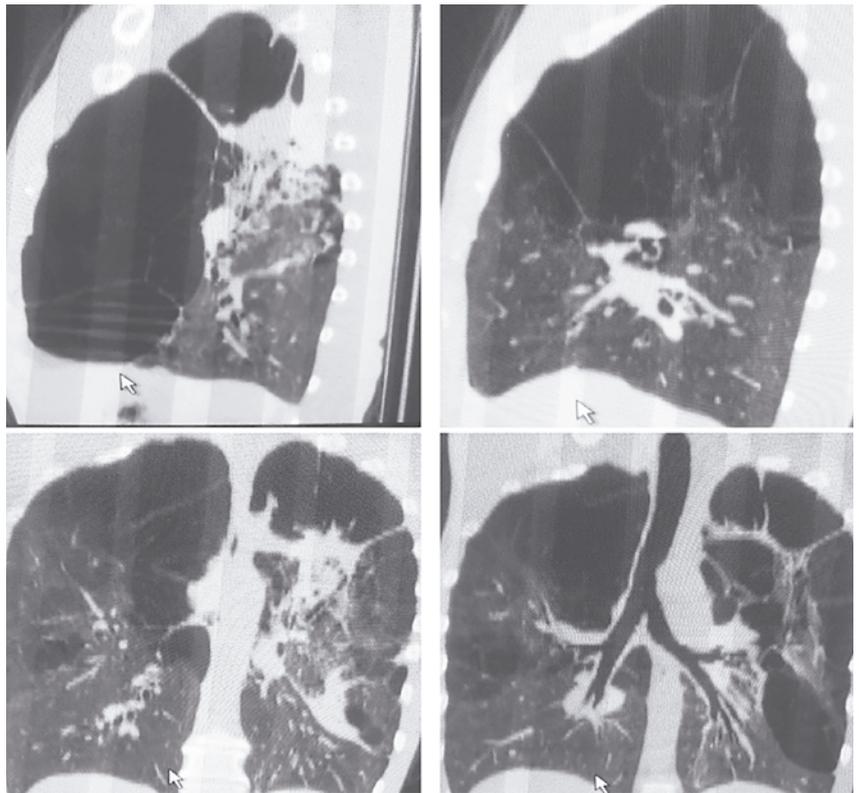


Рисунок 1

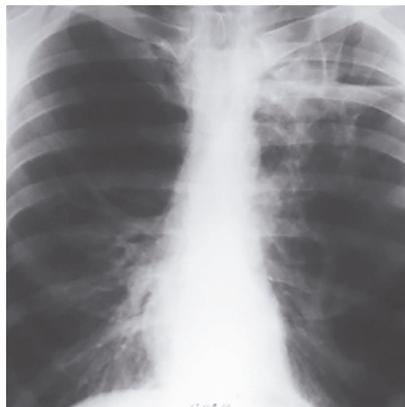


Рисунок 2

МБТ, в общем анализе крови – без патологических изменений (рис. 3).

Для исключения рецидива госпитализирован в стационар противотуберкулезного диспансера. Диагноз при поступлении: остаточные изменения после перенесенного туберкулеза в виде плотных очагов и мелких туберкулем, локального фиброза в верхних долях легких, категория 5.1.

При изучении рентген-архива за последние 3 года выявлено, что на протяжении этого периода у больного отмечались: по всем легочным полям – грубая деформация легочного рисунка, фиброзно-буллезные изменения, участки уплотнения легочной ткани. В верхних долях несколько

плотных фокусов и очаговых теней. Корни легких были расширены за счет сосудистого компонента, подтянуты кверху, больше левый. Купола диафрагмы деформированы за счет плевродиафрагмальных спаек.

Рентгенологически (РГ ОГП, КТ ОГП) на момент поступления в стационар выявлена отрицательная динамика, особенно за последние 2,5 недели, за счет нарастания диффузных фиброзно-дистрофических изменений с обеих сторон: билатеральные метатуберкулезные изменения на фоне генерализованной эмфиземы. Косвенные признаки невыраженной легочной гипертензии. Синдром исчезающих легких (рис. 4, 5).

За время стационарного лечения лабораторные данные (общий анализ крови, мочи, печеночные пробы, коагулограмма, ревмопробы) были в пределах нормы. Рецидив туберкулезного процесса не подтвердился. Консультирован онкологом: онкопатология не подтверждена. Больной выписан с диагнозом: остаточные изменения после перенесенного туберкулеза в виде плотных очагов и мелких туберкулем, локального фиброза в верхних долях легких, категория 5.1. Синдром исчезающих легких.

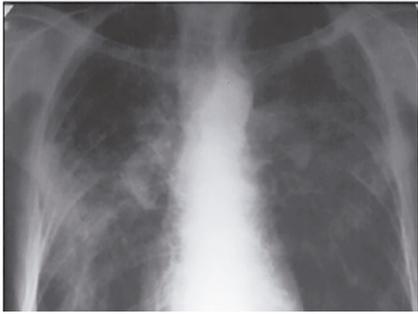


Рисунок 3

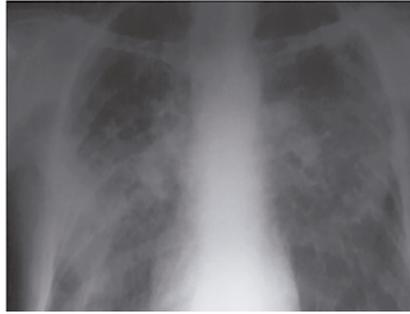


Рисунок 4

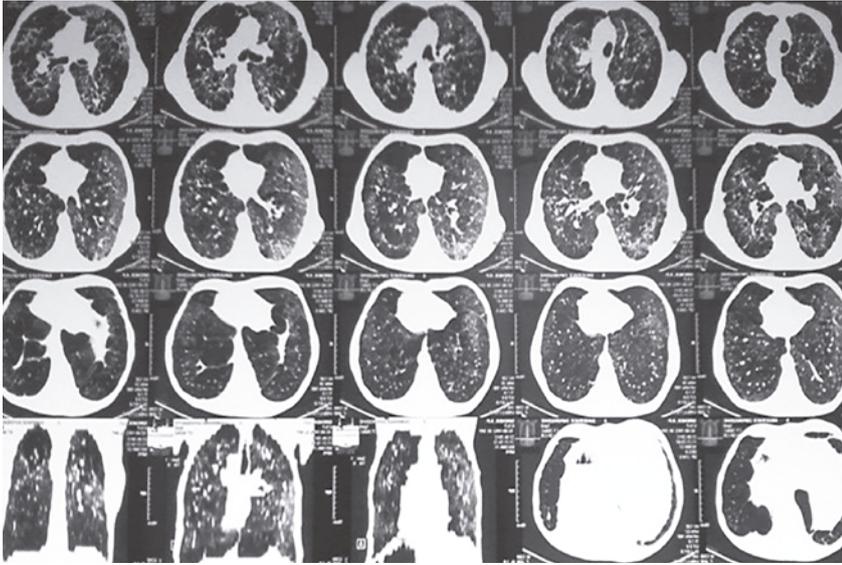


Рисунок 5

Клинический случай 3

Больная Ц., 36 лет. Впервые туберкулезом заболела 16 лет назад, через 2 года была переведена в категорию 5.1 с остаточными изменениями после перенесенного туберкулеза. Рецидив туберкулеза – 5 лет назад. Во время проведения противотуберкулезной химиотерапии у больной отмечалось неэффективное лечение, и через 8 месяцев развилась устойчивость к 3 препаратам (пиразинамиду, этамбутолу и канамицину). Год назад больная была переведена в категорию 5.1 с остаточными изменениями после перенесенного туберкулеза. При настоящем рецидиве у больной уже выявлена мультирезистентность (изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол, стрептомицин, канамицин и этионамид).

При поступлении на РГ ОГП описывали фиброзно-кавернозный туберкулез правого легкого с обсеменением (рис. 6).

Через 2 месяца лечения на РГ ОГП, ТГ верхней доли левого легкого отмечалась отрицательная ди-

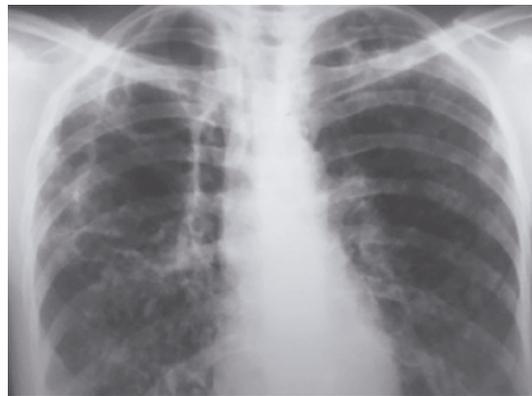


Рисунок 6



Рисунок 7



намика за счет нарастания инфильтрации в средней и нижней долях правого легкого, появления новых полостей распада; определявшиеся ранее тонкостенные полости (буллы) стали четче видны за счет утолщения их стенок вследствие прогрессирования воспалительных изменений. Справа в нижних отделах на 1/3 объема спонтанный пневмоторакс правого легкого? Или же границы тонкостенных полостей? В верхней доле слева на фоне определявшихся ранее очагов отсева появилась тонкостенная полость до 4,5 см (булла?) (рис. 7).

После этого больному проведено дренирование правой плевральной полости по Бюлау. Но воздуха в плевральной полости не обнаружено.

Через 10 дней рентгенологическая картина без существенной динамики (рис. 8). Рекомендовано проведение КТ ОГП.

КТ ОГП: с обеих сторон легких определяются воздушные полости без содержимого с плотными стенками справа: $S_{1/2}$ – 67×51×65 мм, $S_{2/6}$ – 71×45×92 мм; слева: $S_{1/2}$ – 28×18×24 мм. Справа в плевральной

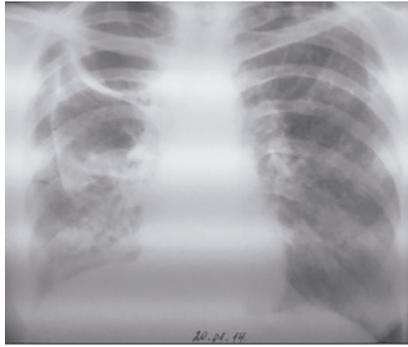


Рисунок 8

полости над диафрагмой определяется небольшое количество осумкованного выпота. В паренхиме легких с обеих сторон – очаговая инфильтрация легочной ткани, плотные очаги. Слева – тракционные бронхоэктазы в переднем сегменте верхней доли S_3 и $S_{9/10}$. Заключение: признаки билатеральных инфильтративно-очаговых изменений легких, полостных образований на фоне туберкулезного процесса. Бронхоэктазы правого легкого. Правосторонний плеврит (рис. 9).

Через 2 недели клинически возникло подозрение на спонтанный пневмоторакс справа. По данным РГ ОГП, УЗИ ОГП и рентгеноскопически наличие свободного воздуха в правой плевральной полости исключено. Визуализируются полостные образования до 9,0 см (рис. 10).

Выводы

Таким образом, из представленных клинических случаев видно, что развитие синдрома исчезающего легкого у больных происходило на фоне остаточных изменений после туберкулезного процесса. Как известно, преимущественная локализация туберкулеза – это верхние отделы легких, отличается длительностью течения процесса (хроническое), ток-

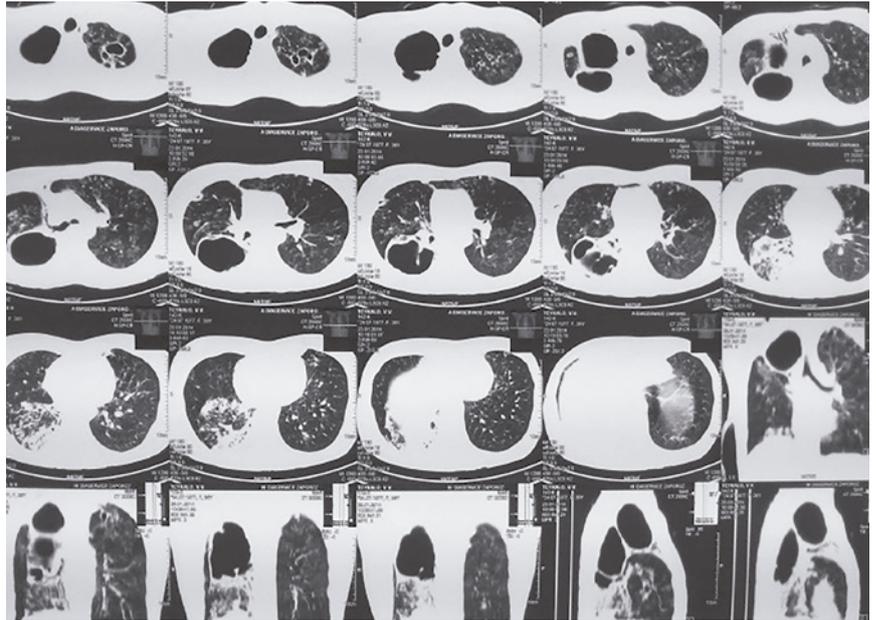


Рисунок 9

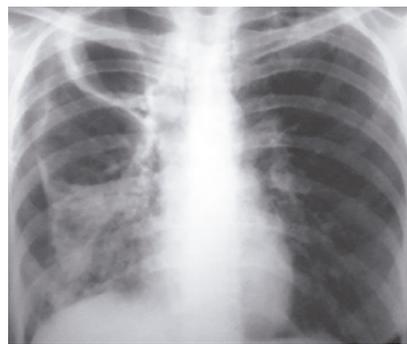


Рисунок 10

сическим действием на легкое МБТ, лимфостазом и развитием фиброза. Фиброз приводит к неравномерному сопротивлению стенок альвеол току воздуха, что ведет к образованию полости, связанной с бронхиолами, тоже пораженными специфическим процессом и фиброзом, спадению бронхиол – образование клапанного механизма, который обеспечивает постепенное поступление воздуха в эту же полость. Рецидивы туберкулеза (в наших случаях) приводит-

ли к бронхиолярной облитерации и дальнейшему растяжению полости альвеол, что вызывало нарушение перфузии стенок альвеол с последующей их деструкцией.

При этом, как известно, одним из проявлений нарушения внешнего дыхания у больных туберкулезом легких является неравномерная вентиляция, частота выявления которой увеличивается в случаях распространенного туберкулезного процесса и по мере прогрессирования хронического обструктивного бронхита, который очень часто сопровождается специфический процесс. Бронхообструктивные нарушения являются причиной развития склеротических процессов в легочной ткани с дальнейшим нарушением капиллярного кровообращения, что приводит к тяжелым и необратимым изменениям в бронхолегочной и сердечно-сосудистой системах и является патогенетической основой для развития эмфиземы легких. ■

Список литературы

1. Герман А.К. Справочник симптоматики заболеваний органов дыхания / А.К. Герман и др. – Запорожье, 2004. – 138 с.
2. Справочник пульмонолога / В.В. Косарев, С.А. Бабанов. – Ростов н/Д: Феникс, 2011. – 445 с.
3. Путов Н.В. Справочник по пульмонологии / Н.В. Путов, Г.Б. Федосеев, А.Г. Хоменко, М.М. Илькович. – М.: Медицина, 1988. – 224 с.
4. Променева діагностика / За заг. редакцією Г.Ю. Коваль. – К.: Медицина України, 2009. – Т. 1. – 832 с.
5. Высоцкий А.Г. Буллезная эмфизема легких: этиология, патогенез, классификация / А.Г. Высоцкий // Новости медицины и фармации. Аллергология, пульмонология и иммунология. – 2008.
6. Sutton D. A consive textbook of clinical imaging / D. Sutton, J. Young. – Mosby, 1995. – 924 p.

Впервые опубликовано в газете «Новости Медицины и Фармации» Аллергология и Пульмонология, №520, 2014 г., стр. 20–26.

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



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

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

Подписка на сайте: www.chil.kz

Контактный телефон: +7 727 327 72 45

<https://doi.org/10.1007/s12325-019-00940-7>

Многоцентровое неэкспериментальное проспективное исследование эффективности перехода с приема препарата Будесонид/Формотерол Турбухейлер® на прием препарата Будесонид/Формотерол Изихейлер®

Йорген Эюк^{1,2,3}, Инес Винге⁴, Микаэль Зерберг⁵, Микко Вахтеристо⁶, Паула Рюттиле⁷

¹ Кафедра нейробиологии, медицинских наук и общества, Каролинский институт, Стокгольм, Швеция

² Академический центр первичной медицинской помощи, Стокгольм, Швеция

³ Департамент женского и детского здоровья, Уппсальский университет, Уппсала, Швеция

⁴ Отделение астмы, аллергий и болезней легких, госпиталь Лидинге, Лидинге, Швеция

⁵ Компания «Orion Pharma», Соллентуна, Швеция

⁶ Корпорация «Orion», компания «Orion Pharma», Куопио, Финляндия

⁷ Корпорация «Orion», компания «Orion Pharma», Эспо, Финляндия

Введение. В условиях реальной клинической практики астма остается плохо контролируемым заболеванием, оказывающим значительное влияние на качество жизни пациентов. Препарат Будесонид/Формотерол (Б/Ф) Изихейлер® продемонстрировал аналогичные препарату Будесонид/Формотерол (Б/Ф) Турбухейлер® постоянство дозы, терапевтическую эквивалентность и эквивалентную бронхолитическую эффективность, однако до настоящего времени не появилось реальных сравнений опыта пациентов, перешедших с приема препарата Б/Ф Турбухейлер® на прием препарата Б/Ф Изихейлер®.

Методы. Основная цель данного проводимого в условиях реальной клинической практики неинтервенционного неэкспериментального исследования заключается в том, чтобы продемонстрировать сохранение степени контроля симптомов астмы при переходе взрослых пациентов с персистирующей астмой, наблюдающихся в учреждениях первичной медицинской помощи Швеции, с приема препарата Б/Ф Турбухейлер® на прием препарата Б/Ф Изихейлер®. При первом посещении были зарегистрированы первичные демографические данные и ожидаемые результаты, после чего подходящие для участия в исследовании пациенты были переведены на прием препарата Б/Ф Изихейлер®. Исследование предполагало контрольное посещение (второе посещение) и итоговый осмотр (третье посещение) по истечении 12 недель. Степень контроля симптомов астмы оценивалась путем проведения Теста по контролю над астмой (АСТ-тест). Был составлен мини-опросник оценки качества жизни у больных бронхиальной астмой (AQLQ-опросник) и разработан тест функции легких, а участники исследования и исследователи заполняли вопросники, отвечая на вопросы, касающиеся удобства использования и обучения.

Результаты. В группу пациентов, проходящих лечение, всего было включено 117 пациентов; из них 81 (64,8%) женщина. При третьем посещении препарат Б/Ф Изихейлер® продемонстрировал не меньшую результативность, чем препарат Б/Ф Турбухейлер®; среднее различие в изменении относительно результатов изначально проведенного АСТ-теста было статистически значимым (19,0 и 20,8 соответственно; $p < 0,0001$) и для препарата Б/Ф Изихейлер® соответствовало критериям отсутствия меньшей эффективности, превышая на 1,5 балла аналогичный показатель контрольного продукта. На момент включения в исследование астма хорошо контролировалась у 62 (53,0%) пациентов, а при третьем посещении число таких пациентов увеличилось до 83 (70,9%). После лечения препаратом Б/Ф Изихейлер® у пациентов было отмечено статистически значимое улучшение состояния, подтверждавшееся баллами, полученными в результате заполнения мини-AQLQ-опросника, при этом функция легких оставалась стабильной на протяжении всего периода лечения. Правила приема препарата Б/Ф Изихейлер® оказались легкими для усвоения, равно как и способ приготовления препарата к приему.

Вывод. Данное проводимое в условиях реальной клинической практики неинтервенционное неэкспериментальное исследование с участием взрослых пациентов, больных персистирующей астмой, демонстрирует равную или более высокую степень контроля симптомов заболевания при переходе с приема препарата Б/Ф Турбухейлер® на прием препарата Б/Ф Изихейлер®. Дополнительное исследование с непосредственным сопоставлением вариантов лечения могло бы помочь достичь более глубокого понимания преимуществ перехода с одного ингалятора на другой.

Ключевые слова: астма, контроль симптомов астмы, техника ингаляции, выбор ингалятора, переход с одного ингалятора на другой, Будесонид/Формотерол Турбухейлер®, Будесонид/Формотерол Изихейлер®.

Финансирование: Корпорация «Orion», компания «Orion Pharma».

Введение

Астма является распространенным хроническим заболеванием дыхательных путей, которое характеризуется хроническим воспалением дыхательных путей и сопровождается их гиперчувствительностью. Согласно информации Глобальной инициативы по бронхиальной астме (организация GINA), данное заболевание является широко распространенным недугом, от которого страдают 1–16% населения в разных странах мира [1]. В конце 20 века, даже после признания возросшей осведомленности о заболевании и его диагностике, степень распространенности и уровень заболеваемости астмой увеличились во многих регионах мира [2, 3]. По результатам проведенного в 2009 г. в Западной Швеции исследования распространенность диагностированной терапевтами астмы была оценена в 8,3%, что делает ее одним из самых распространенных заболеваний в Швеции [4].

Хотя клинические исследования и показывают, что контроль симптомов астмы может быть обеспечен, в реальной клинической практике данное заболевание все еще является плохо контролируемым и во многих странах продолжает оставаться угрозой здоровью общества [5, 6]. На самом деле, несмотря на наличие устоявшихся протоколов лечения [1], многие пациенты, больные астмой, все еще испытывают стойкие симптомы плохо контролируемого заболевания [7, 8], которые зачастую возникают при обострениях бронхиальной астмы [9]. В Швеции пациенты с частыми обострениями астмы обычно относятся к возрастной категории пожилых людей, в

большинстве случаев являются женщинами и имеют высокую распространенность сопутствующих заболеваний; недавние выводы Янсона и соавт. дают основания полагать, что в шведской системе здравоохранения необходимо осуществить определенные улучшения для более оптимального управления симптомами астмы в данных подгруппах пациентов [10]. В целом, клиническая реальность такова, что астма плохо контролируется у значительного количества пациентов, накладывая определенные ограничения на образ жизни, создавая определенные психологические и социальные последствия и значительным образом ухудшая качество жизни пациентов [9, 11, 12].

Ингаляция рекомендуется как основной путь введения лекарственного средства, используемого для лечения астмы [11]. Однако, на эффективности вдыхаемого лекарственного средства могут негативно сказываться такие факторы, как возраст, пол, степень обученности, техника ингаляции, тип используемого ингалятора и многие другие факторы [13, 14]. Имеется множество документальных подтверждений того, что использование недостаточно оптимальной техники ингаляции может иметь клинические последствия, воздействуя на эффективность лечения и последующий контроль симптомов заболевания [15].

Препарат Буфомикс Изихейлер® (производства компании «Orion Pharma», Эспо, Финляндия) – это многодозовый ингалятор сухого порошка, одобренный в нескольких европейских странах для комбинированного введения будесонида и формотерола для лечения астмы у взрослых и подростков

(от 12 до 17 лет) [16, 17]; лекарственная форма мягкого действия (80/4,5 мкг) также одобрена в Швеции для приема детьми с 6 лет [18]. Комбинированная терапия будесонидом (вдыхаемым кортикостероидом) и формотерол фумаратом (β_2 -адренергическим агонистом пролонгированного действия) (Б/Ф) продемонстрировала аддитивный эффект в облегчении симптомов астмы [19]. Препарат Б/Ф Изихейлер® в сопоставлении с препаратом Симбикорт Турбухейлер® (производства компании «AstraZeneca», Кембридж, Великобритания) продемонстрировал сходное постоянство дозы при клинически значимых скоростях потока воздуха при дыхании [20]. В данном исследовании использовались значения скорости потока воздуха, зафиксированные у пациентов с астмой и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) Мальмбергом и соавт., сообщившими о сходной с препаратом Турбухейлер® зависимости скорости потока в лабораторных условиях [21]. Терапевтическая эквивалентность и эквивалентная бронхорасширяющая эффективность двух ингаляторов также были рассмотрены в фармакокинетических исследованиях и исследованиях корреляционного моделирования в лабораторных условиях на живых организмах [22], в то время как эквивалентная бронхорасширяющая эффективность была также продемонстрирована в рандомизированном однодозовом 4-периодном перекрестном исследовании [23]. Реальная клиническая эффективность препарата Б/Ф Изихейлер® в лечении астмы у взрослых амбулаторных пациентов в повседневной клинической практике была также

подтверждена нерандомизированными открытыми несравнительными исследованиями, проведенными в Польше и Венгрии [24, 25]. Тем не менее, пока что не было проведено исследований со стратификацией по предыдущему лечению, а, следовательно, нет реальных сравнений по исследуемой категории пациентов, которые перешли с приема препарата Б/Ф Турбухейлер® на прием препарата Б/Ф Изихейлер®.

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что пациенты с астмой и терапевты в шведской общей медицинской практике неохотно переходят на другой ингалятор сухого порошка [26]; в отчете по результатам исследования Экберг-Янссона и соавт. сообщается, что переход на использование другого ингалятора, особенно без получения первичной консультации терапевта, сопровождался снижением степени контроля симптомов астмы, приводившим к более высокой частоте обострений и более частым амбулаторным посещениям медицинского учреждения, по сравнению со случаями, когда используемый ингалятор не менялся. Результаты рандомизированных контролируемых исследований не могут предсказать значимость перехода пациентов на использование другого ингалятора в реальной клинической практике, где на эффективность могут влиять техника ингаляции и характеристики ингалятора [27]. Кроме того, удовлетворение пациента и терапевта использованием ингалятора является важным фактором, определяющим соблюдение режима лечения и его результаты. Следовательно, существует необходимость в проводимых в условиях реальной клинической практики исследованиях с участием пациентов, больных астмой, которые были бы посвящены сопоставлению различных ингаляторов с точки зрения простоты их использования, времени, необходимого для обучения технике ингаляции, приемки и предпочтений пациента или врача.

Описываемое исследование было проведено в условиях реаль-

ной клинической практики в семи центрах первичной медицинской помощи в Швеции. Цель состояла в том, чтобы оценить, сохраняется ли степень контроля симптомов астмы (т.е. не снижается ли она) после перехода с приема препарата Б/Ф Турбухейлер® на прием препарата Б/Ф Изихейлер®.

МЕТОДЫ

Участники исследования

Пациенты с персистирующей астмой были включены в описываемое многоцентровое неинтервенционное несравнительное проспективное неэкспериментальное исследование, проведенное в Швеции. В исследование были включены взрослые пациенты, разговаривающие на шведском языке, которым ранее был поставлен диагноз астмы (согласно терапевтическим рекомендациям), и которые регулярно принимали препарат Б/Ф Турбухейлер® в течение не менее 6 месяцев. Пациенты исключались из исследования, если они участвовали в каком-либо другом исследовании, проявляли гиперчувствительность к любому ингредиенту вдыхаемого препарата, беременные или кормящие грудью женщины. Пациенты с нестабильной формой астмы (в случае более чем трех периодов приема пероральных стероидов в течение прошлого года или госпитализации из-за обострения астмы за последние 6 месяцев) также были исключены из исследования. Кроме того, пациенты с выявленной аллергией на пыльцу были исключены из участия в исследовании в течение сезона цветения растений в Швеции.

Пациенты были набраны для участия в исследовании после подтверждения того, что организатор исследования планирует следовать местным перечням целевых рекомендаций, согласно которым рекомендуется прием препарата Б/Ф Изихейлер®. На этом этапе пациентам был задан вопрос, желают ли они поучаствовать в исследовании и перейти с приема препарата Б/Ф Турбухейлер® на прием препарата Б/Ф Изихейлер®.

Процедуры и лекарственные средства, использованные при проведении исследования

Описываемое открытое проспективное исследование было проведено в условиях реальной клинической практики в семи центрах первичной медицинской помощи в центре и на юге Швеции, осмотры в ходе исследования проводились во время визитов пациентов к врачу или медсестре. Это неинтервенционное несравнительное неэкспериментальное исследование проводилось в период с 21 декабря 2015 г. по 9 декабря 2017 г.

Основная цель заключалась в том, чтобы продемонстрировать сохранение степени контроля симптомов астмы при переходе с приема препарата Б/Ф Турбухейлер® 160/4,5 мкг или ингаляции 320/9,0 мкг на прием препарата Б/Ф Изихейлер® 160/4,5 мкг или ингаляции 320/9,0 мкг. Вторичные задачи исследования заключались в том, чтобы показать, что переход с приема препарата Б/Ф Турбухейлер® на прием препарата Б/Ф Изихейлер® может быть осуществлен без ухудшения качества жизни в связи с проявлениями бронхиальной астмы или ухудшения функции легких (по результатам спирометрии). Еще одна цель заключалась в том, чтобы изучить, были ли какие-либо различия в восприятии простоты использования двух ингаляторов, а также в том, чтобы оценить требования к обучению правилам использования препарата Б/Ф Изихейлер®.

Исследование проводилось в соответствии с европейскими правилами проведения неинтервенционных неэкспериментальных исследований, стандартами Международного совета по гармонизации, стандартами надлежащей клинической практики и Хельсинкской декларацией. Протокол исследования был одобрен Региональным этическим комитетом Стокгольма до его начала. Перед включением в исследование все пациенты дали письменное информированное согласие.

Таблица 1. График посещений и оценки

Оценка	Первое посещение (исходное) До перехода/начало исследования	Второе посещение (контрольное) Вторая неделя (+ 1 неделя)	Третье посещение (конец исследования) 12 неделя (+ 2 недели) ^a
Информированное согласие	X		
Критерии включения/исключения	X		
Демографические сведения	X		
Сопутствующие лекарственные препараты	X		
Курение	X		
Опросник пациента	X ^b	X ^c	X ^c
Оценка того, как пациент обращается с ингалятором и его техники ингаляции	X ^b	X ^c	X ^c
Оценка врача-терапевта/медсестры на предмет обученности правилам использования ингалятора	X ^c	X ^c	X ^c
Тест по контролю над астмой	X ^b		X ^c
Мини-AQLQ-опросник	X ^b		X ^c
Спирометрия	X ^b		X ^c
Побочные эффекты		X ^c	X ^c

AQLQ-опросник (опросник оценки качества жизни у больных бронхиальной астмой), Б/Ф Будесонид и Формотерол Фумарат

^a Или исключение из участия в исследовании на раннем этапе;

^b Оценка препарата Б/Ф Турбухейлер®;

^c Оценка препарата Б/Ф Изихейлер®.

План клинического исследования

Все подходящие для участия в исследовании пациенты использовали препарат Б/Ф Турбухейлер® на протяжении по меньшей мере 6 месяцев в начале исследования (первое посещение). Участники перешли с приема препарата Б/Ф Турбухейлер® на прием препарата Б/Ф Изихейлер® (производства компании «Orion Pharma», Финляндия) 160/4,5 мкг или ингаляции 320/9 мкг, дозированной ингалятором сухого порошка. Во время исследования каждый пациент согласно предписанию врача принимал свое лекарство от астмы в той же дозе, что и до начала исследования.

График посещений и оценки состояния представлен в таблице 1. При первом посещении набравшие пациентов для исследования врачи-терапевты фиксировали демографические данные пациентов, а также отмечали, курят ли они. Участвующие в исследовании медсестры/врачи-терапевты обучали пациентов тому, как обращаться с ингалятором, в соответствии с

кратким описанием характеристик продукта. Во время этого же посещения также выполнялась оценка состояния здоровья пациентов по результатам спирометрии, оценка контроля симптомов астмы и оценка качества жизни в связи с проявлениями бронхиальной астмы. Исследование предусматривало еще два посещения; примерно через 2 недели медсестра проверяла, как пациенты обращаются с ингалятором, а также проверяла технику ингаляции после перехода на прием препарата Б/Ф Изихейлер®. Во время итогового осмотра, проводимого спустя 12±2 недели, врач-терапевт или медсестра оценивали изменения относительно исходного уровня по всем конечным критериям оценки и баллам. Все измерения были оценены по разнице между исходным состоянием (первое посещение) и состоянием во время третьего посещения. Документация велась участвующим в исследовании врачом-терапевтом или медсестрой с использованием стандартизированных пронумерованных форм отчетов.

Основные конечные критерии оценки

Основным конечным критерием оценки являлось сохранение степени контроля симптомов астмы после перехода с приема препарата Б/Ф Турбухейлер® на прием препарата Б/Ф Изихейлер®. Степень контроля симптомов астмы оценивалась во время первого и третьего посещений путем проведения АСТ-теста (компании «QualityMetric», Линкольн, Род-Айленд, США) [28]. АСТ-тест – это опросник для самооценки, состоящий из пяти пунктов, предназначенных для оценки степени контроля симптомов астмы по наблюдающемуся снижению активности, возникновению одышки, ночных симптомов, использованию лекарственных средств экстренного действия и субъективному восприятию степени контроля симптомов астмы. Значение установленного в ходе исследования минимального клинически значимого различия (MCID) составило 3 [29]. Степень контроля симптомов астмы в соответствии с рекомендациями Глобальной ини-

циативы по борьбе с бронхиальной астмой (2018) классифицировалась на очень слабый контроль (АСТ ≤ 15), недостаточный контроль (АСТ 16–19) и достаточный контроль (АСТ > 20) [1].

Второстепенные конечные критерии оценки

Второстепенными конечными критериями оценки являлись качество жизни, связанное с проявлениями бронхиальной астмы, функция легких и восприятие/предпочтение в выборе ингалятора среди пациентов и исследователей.

Качество жизни с учетом проявлений астмы

Изменения качества жизни, связанные с проявлениями бронхиальной астмы, оценивались путем заполнения пациентом мини-опросника оценки качества жизни у больных бронхиальной астмой (мини-AQLQ-опросника) [30]. Данный опросник содержит 15 вопросов, касающихся тех же аспектов, которые освещены и в исходном AQLQ-опроснике (симптомы, действия, эмоции и окружение), и для его заполнения потребуется 3–4 минуты. Мини-AQLQ-опросник характеризуется очень высокой степенью надежности, перекрестной достоверностью, обеспечением быстрой обратной связи и сохранением актуальности результатов в долгосрочной перспективе. Более высокие оценки означают меньшую степень ухудшения (более высокое качество жизни), а общий балл по мини-AQLQ-опроснику ниже 4 указывает на очень ограниченный уровень качества жизни из-за проявлений астмы; минимальное клинически значимое различие – это среднее изменение в баллах, составляющее более 0,5.

Тесты на проверку функции легких

Спирометрия проводилась в условиях реальной клинической практики в Швеции и включала в себя оценку состояния до ингаляции бронхолитика [31] в соответствии с рекомендациями по стандартизации, разработанными Американским обществом специа-

листов в области торакальной медицины/Европейским обществом специалистов по дыхательной системе [32]. В ходе исследования были собраны значения объема форсированного выдоха за 1 секунду (FEV_1) и данные форсированной жизненной емкости легких (FVC). Функция легких также была выражена через прогнозируемый в норме показатель $FEV_1\%$ и прогнозируемый в норме показатель $FVC\%$.

Анкета по обучению правилам приема и использования

Для оценки простоты обучения правилам приема и использования препаратов Б/Ф Турбухейлер® и Б/Ф Изихейлер® в повседневной жизни, пациенты получили опросник [33] с односложными вопросами, предполагающими ответы по 6-балльной шкале (1–6, от крайней легкости до слишком высокой сложности, соответственно), целью которых является оценка использования пациентами ингалятора и сложности инструкции по применению. Данный опросник для самооценки заполнялся во время всех посещений и касался приема обоих препаратов – как Б/Ф Турбухейлер® (первое посещение), так и Б/Ф Изихейлер® (второе и третье посещения). Участвующие в исследовании врач-терапевт или медсестра также оценивали простоту обучения использованию препарата Б/Ф Изихейлер® (первое посещение) и успех пациента в изучении того, как использовать ингалятор (второе и третье посещения).

Безопасность

Побочные эффекты (АЕ) и серьезные побочные эффекты оценивались и документировались в форме отдельных отчетов с момента включения в исследование (момента подписания информированного согласия) до тех пор, пока пациент не покинул исследование или совершил итоговое посещение в рамках завершения исследования. Исследователь должен фиксировать в отчетах, может ли быть установлена обоснованная причинно-следственная связь между приемом препарата (да/нет) и каж-

дым зарегистрированным побочным эффектом.

Статистический анализ Объемы выборки

По оценочным данным численность выборки должна составить 155 подлежащих оценке пациентов для обеспечения статистической мощности в 90% при уровне значимости в 0,05 (учитывая ожидаемый 15% коэффициент отсева) при проведении двустороннего теста подтверждения не меньшей эффективности препарата. Предложенный размер выборки был основан на предположении о том, что после перехода с приема одного препарата на прием другого балл по АСТ-тесту снизится не более чем на 0,5. Предполагаемое стандартное отклонение по АСТ-тесту составляло 3,5, и предполагалась 0,5-балльная корреляция баллов по АСТ-тесту между первичным и последним посещениями.

Анализ основных и второстепенных конечных критериев оценки

Все анализы выполнялись для пациентов, проходящих лечение, включая тех, кто записался на третье посещение и совершил его. Данные приводились в описательной форме с использованием значений среднего и стандартного отклонения, минимального и максимального квартилей в процентах или средних значений с 95% доверительными интервалами.

Нулевая гипотеза состояла в том, что переход с приема препарата Турбухейлер® на прием препарата Изихейлер® понижает балл по АСТ-тесту, а альтернативная гипотеза заключается в том, что переход с приема препарата Турбухейлер® на прием препарата Изихейлер® клинически значимо не ухудшает балл по АСТ-тесту, т.е. отмечается не меньшая эффективность препарата. Для основных конечных критериев оценки статус сохранения эффективности достигался тогда, когда среднее изменение относительно первичного балла по АСТ-тесту спустя 12 недель лечения составило более 1,5 баллов ($< 50\%$ значения минимального клини-

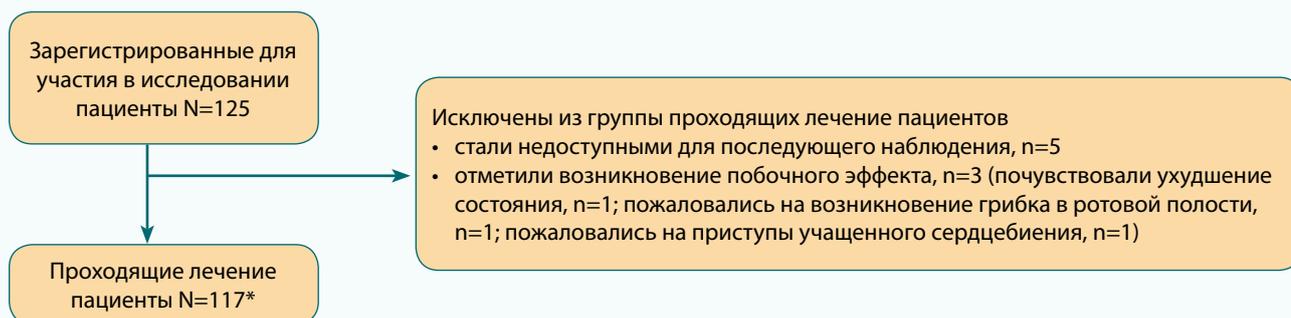


Рисунок 1. Распределение пациентов.

* Включая трех пациентов, у которых третье посещение состоялось менее чем через 12 недель после первого посещения

чески значимого различия) [29]. Смешанная линейная модель была использована для сопоставления изменения относительно первичного балла по АСТ-тесту; значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым.

Анализ по результатам заполнения мини-AQLQ-опросника проводился аналогично анализу первичной переменной. Изменение относительно исходных значений спирометрии было проверено на статистическую разницу, результаты будут сообщены с оценкой среднего и 95% доверительными интервалами. Такие оценки были также проанализированы с использованием смешанной линейной модели.

Все статистические анализы были выполнены с использованием статистической системы анализа для Windows, версия 9.4.

РЕЗУЛЬТАТЫ Социально-демографический портрет пациентов и исходные характеристики

В целом, в исследование были включены 125 пациентов, пять из которых стали недоступными для последующего наблюдения, а трое прекратили участие в исследовании после возникновения побочного эффекта. Таким образом, 117 пациентов совершили третье посещение и сформировали проходящую лечение группу; в эту группу вошли три пациента, у которых третье посещение состоялось менее чем через 12 недель после первого посещения (рис. 1). Распределение зарегистрированных для участия в исследование пациентов по воз-

Таблица 2. Социально-демографический портрет и исходные характеристики зарегистрированных для участия в исследовании пациентов (n=125)

Возраст (кол-во лет), среднее значение (SD)	53,4 (16,5)
Пол (женский), n (%)	81 (64,8)
Высота (см), среднее значение (SD)	171,8 (9,9)
Вес (кг), среднее значение (SD)	81,3 (16,4)
Образование, n (%)	
Начальная школа	13 (10,4)
Среднее образование	54 (43,2)
Высшее образование (степень в университете или колледже)	58 (46,4)
Курение, n (%)	
Пациент курит в настоящее время	5 (4,3)
Пациент курил ранее ^a	40 (34,8)
Пациент никогда не курит ^a	70 (60,9)
HRQoL, среднее значение (SD), мини-AQLQ-опросник	5,4 (1,0)
Контроль симптомов астмы	
Балл по АСТ-тесту, среднее значение (SD)	19,0 (3,9)
Функция легких, среднее значение (SD) ^b	
FEV ₁ (л)	2,7 (0,8)
FEV ₁ % прогнозируемое значение	85,2 (13,6)
FVC	3,6 (1,1)

АСТ-тест – тест по контролю над астмой; AQLQ – опросник оценки качества жизни у больных бронхиальной астмой; FEV₁ – объем форсированного выдоха за 1 секунду; FVC – форсированная жизненная емкость; HRQoL – качество жизни, связанное со здоровьем; SD – стандартное отклонение.

^a Данные по n=110;

^b Данные по n=124.

расту и полу представлено в таблице 2. Средний возраст зарегистрированных пациентов составил $53,4 \pm 16,5$ лет. Большинство пациентов являлись женщинами (n=81; 64,8%) со средним образованием или более высоким уровнем образования (n=112; 89,6%). Всего пять

из включенных в исследование пациентов (4,3%) являлись активными курильщиками. Средний балл по АСТ-тесту составил $19,0 \pm 3,9$; в начале исследования 58 (46,4%) из 125 участников исследования страдали плохо контролируемой астмой (балл по АСТ-тесту <20).

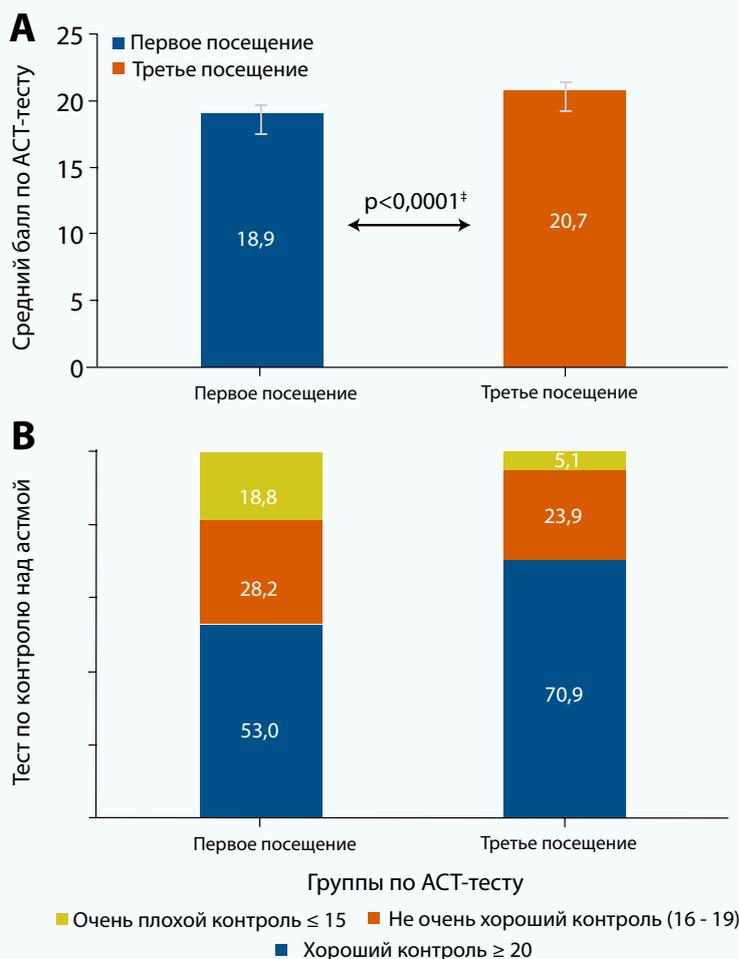


Рисунок 2. Средние баллы по АСТ-тесту* (а) и категории контроля симптомов астмы†, определенные (б) для исходного состояния (первое посещение) и состояния при третьем посещении (получающие лечение пациенты; n=117)

* Данные представлены в виде среднего (95% доверительный интервал);

† Категории, определенные в соответствии с руководящими принципами GINA 2018 г. (1);

* Значение P относится к смешанной линейной модели изменения от исходного состояния (первое посещение) до состояния при третьем посещении (12-я неделя лечения). Эффективность лечения препаратами Б/Ф Турбухейлер® и Б/Ф Изихейлер® оценивалась при первом и третьем посещении соответственно.

АСТ-тест – тест по контролю над астмой; ANOVA – дисперсионный анализ; GINA – Глобальная инициатива по борьбе с бронхиальной астмой; Б/Ф Будесонид и Формотерол Фумарат.

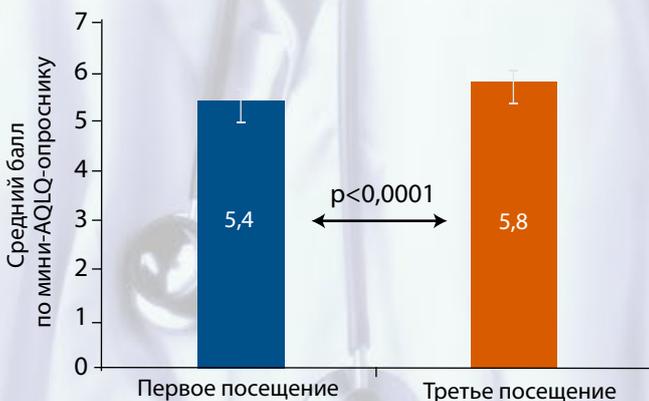


Рисунок 3. Оценка комбинированной терапии фиксированной дозой будесонида/формотерол фумарата по изменению качества жизни у пациентов с астмой (получающие лечение пациенты; n=117)

Основные конечные критерии: не меньшая эффективность препарата Б/Ф Изихейлер® по сравнению с препаратом Б/Ф Турбухейлер®

Средняя разница в результатах лечения по сравнению с исходным баллом по АСТ-тесту (1,8 балла) за 12-недельный период лечения составила более 50% значения минимального клинически значимого различия (рис. 2а), при этом для препарата Б/Ф Изихейлер® значение оказалось статистически существенно более высоким по сравнению со значением для контрольного продукта, препарата Б/Ф Турбухейлер® (18,9 по сравнению с 20,7 соответственно; $p < 0,0001$). Таким образом, препарат Б/Ф Изихейлер® соответствовал критерию отсутствия меньшей эффективности, имея балл по АСТ-тесту выше 1,5 в сопоставлении с контрольным продуктом. В целом, астма хорошо контролировалась у 62 (53,0%) из 117 пациентов в группе, получавшей лечение в начале исследования, и уже на этапе третьего посещения число пациентов с хорошо контролируемой астмой увеличилось до 83 (70,9%), при этом увеличение количества таких пациентов от первого (исходное состояние) до третьего посещения составило 17,9% (рис. 2б).

ВТОРОСТЕПЕННЫЕ КОНЕЧНЫЕ КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ

Анализ изменений в качестве жизни по данным заполненного мини-AQLQ-опросника

При сопоставлении с исходным состоянием при первом посещении пациенты испытывали статистически значимое улучшение, проявляющееся в балле по мини-AQLQ-опроснику, заполненному спустя 12 недель после начала лечения препаратом Б/Ф Изихейлер®. Из 117 пациентов в группе, получавшей лечение, 54 пациента (46,2%) практически не испытывали никаких ограничений из-за астмы (балл по мини-AQLQ-опроснику ≥ 6) на момент третьего посещения по сравнению с 39 пациентами (33,3%) в начале исследования. Среднее изменение показателя по мини-AQLQ-опроснику между исходным состоянием и состоянием на момент третьего посещения составило 0,4 ($p < 0,0001$) (рис. 3).

Данные представлены в виде среднего (95% доверительный интервал). Значение P относится к смешанной линейной модели изменения от исходного состояния (первое посещение) до состояния при третьем посещении (12-я неделя лечения). Эффективность лечения препаратами Б/Ф Турбухейлер® и Б/Ф Изихейлер® оценивалась при первом и третьем посещении соответственно. ANOVA – дисперсионный анализ; AQLQ – опросник оценки качества жизни у больных бронхиальной астмой; Б/Ф Будесонид и Формотерол Фумарат; QoL – качество жизни.

Спирометрия

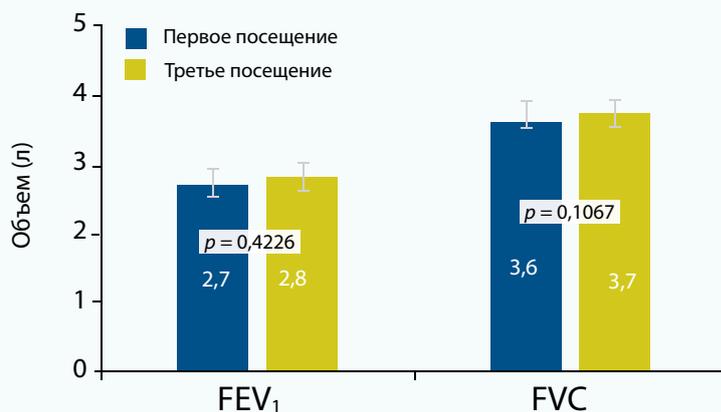
Параметры функции легких оставались стабильными на протяжении всего периода лечения. Значения FEV₁, FVC и все прогнозируемые процентные значения для состояния при первом и при третьем посещении были одинаковыми; все различия были незначительными (рис. 4).

Мнения врача-терапевта/медсестры и пациента относительно использования препарата Б/Ф Изихейлер®

Исходя из данных, собранных путем обработки опросников, которые были заполнены врачами-терапевтами и пациентами, препарат Б/Ф Изихейлер® является простым в освоении и подготовке к применению. При третьем посещении спустя 12 недель с момента начала приема препарата Б/Ф Изихейлер® 80,2% пациентов ответили, что им было легко обучиться правилам приема препарата Б/Ф Изихейлер® (рис. 5а). Аналогичным образом, при третьем посещении 80,2% пациентов сообщили о том, что препарат Б/Ф Изихейлер® легко подготавливать к приему; в то время как при первом посещении меньшее количество пациентов (70,1%) считали препарат Б/Ф Турбухейлер® легким в подготовке к приему (рис. 5б).

Данные представлены в виде среднего (95% доверительный интервал). Значение P относится к смешанной линейной модели изменения от исходного состояния

А Абсолютные значения



В Прогнозируемые значения

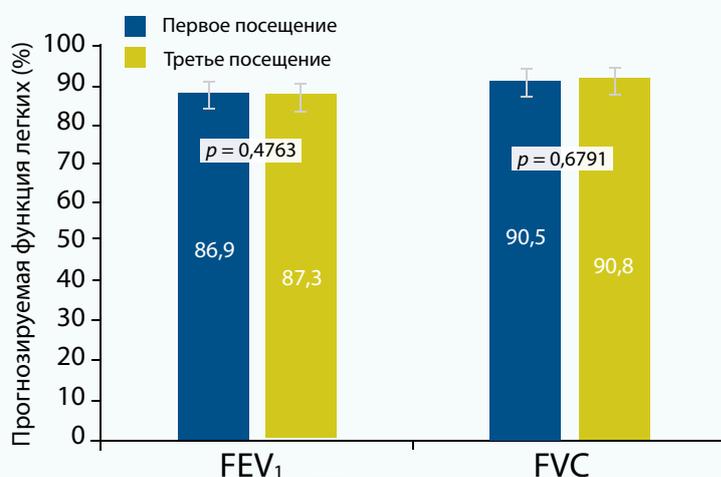


Рисунок 4. Оценка функции легких у пациентов с астмой спустя 12 недель с момента начала лечения препаратом Б/Ф Изихейлер® (получающие лечение пациенты; n=117)

(первое посещение) до состояния при третьем посещении (12-я неделя лечения). Эффективность лечения препаратами Б/Ф Турбухейлер® и Б/Ф Изихейлер® оценивалась при первом и третьем посещении соответственно. Б/Ф Будесонид и Формотерол Фумарат; FEV₁ – объем форсированного выдоха за 1 секунду; FVC – форсированная жизненная емкость.

Мнения участвующих в исследовании врачей-терапевтов/медсестер относительно приема препарата Б/Ф Изихейлер® соответствуют опыту пациентов. На момент первого посещения большинству пациентов (n=95; 81,9%) потребовалось менее 5 минут для того, чтобы научиться принимать препарат Б/Ф Изихейлер®, и только 22 пациентам (19,0%) потребо-

валось повторно пройти обучение (табл. 3). К моменту третьего посещения по мнению исследователей 111 пациентов (96,5%) могли без каких-либо сложностей принимать препарат Б/Ф Изихейлер®. Кроме того, хорошая или очень хорошая интеграция препарата Б/Ф Изихейлер® была признана у 105 пациентов (91,3%). Согласно оценке исследователей, почти три четверти пациентов продемонстрировали хорошее или очень хорошее выполнение правил приема препарата Б/Ф Изихейлер® (табл. 3).

Безопасность

В отчете по исследованию сообщалось о возникновении побочных эффектов у трех пациентов, перешедших на прием препарата Б/Ф Изихейлер®, в результате которых пациенты прекратили лечение.

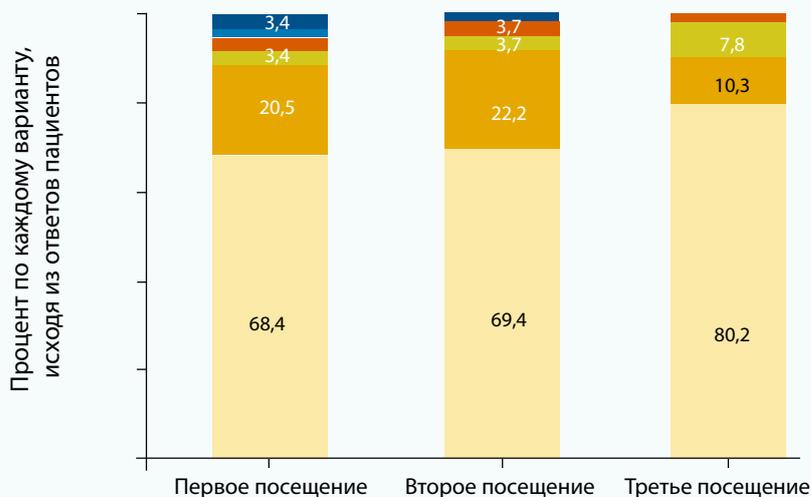
Зарегистрированными побочными эффектами стали ухудшение самочувствия, возникновение грибка в ротовой полости и учащенное сердцебиение.

Пациенты оценивали легкость изучения различных аспектов использования в повседневной жизни препаратов Б/Ф Турбухейлер® (первое посещение) и Б/Ф Изихейлер® (второе и третье посещения) путем заполнения опросника с однозначными вопросами, предполагающими проставление балла по шкале от 1 (очень легко) до 6 (очень сложно) [33]. Б/Ф Будесонид и Формотерол Фумарат.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты описываемого проводимого в условиях реальной клинической практики неинтервенционного несравнительного исследования перехода пациентов с приема препарата Б/Ф Турбухейлер® на прием препарата Б/Ф Изихейлер® продемонстрировали, что препарат Б/Ф Изихейлер® в сравнении с препаратом Б/Ф Турбухейлер® обладает не меньшей эффективностью при приеме пациентами с астмой. Полученные результаты продемонстрировали, что у большинства пациентов, получавших лечение препаратом Б/Ф Изихейлер® на протяжении 12 недель, наблюдался хороший или полный контроль симптомов астмы (балл по АСТ-тесту – 20–25). Средний балл по АСТ-тесту при приеме препарата Б/Ф Турбухейлер® в начале исследования показал, что симптомы астмы контролируются плохо (балл по АСТ-тесту <20). После перехода на прием препарата Б/Ф Изихейлер® наблюдалось статистически значимое улучшение среднего балла по АСТ-тесту и численная разница в общей доле пациентов, сообщивших о хорошем контроле симптомов астмы. Кроме того, пациенты демонстрировали статистически значимое улучшение по результатам оценки заполненных мини-AQLQ-опросников, а функция легких в течение 12-недельного периода лечения оставалась стабильной. Следует отметить, что

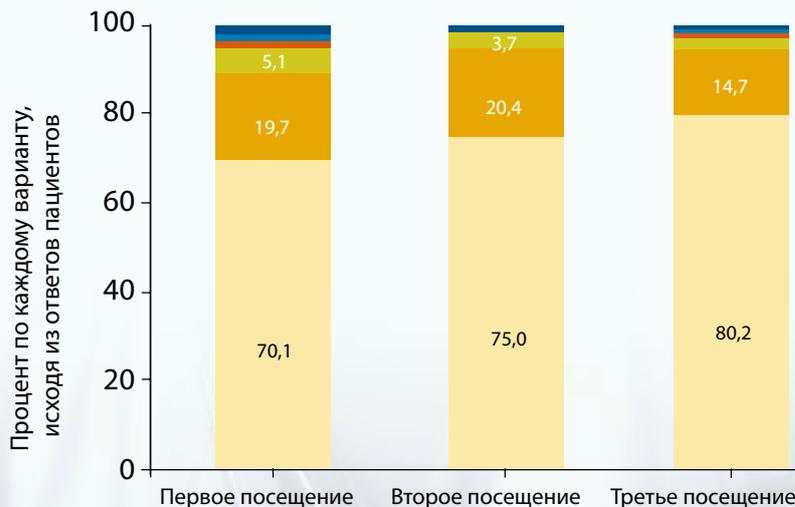
А



Насколько легко было обучиться правильному использованию ингалятора

Очень легко Легко Довольно легко
Довольно сложно Сложно Очень сложно

В



Насколько легко было обучиться правильному использованию ингалятора

Очень легко Легко Довольно легко
Довольно сложно Сложно Очень сложно

Рисунок 5. Оценка мнений пациентов относительно легкости обучения приему препарата (а) и простоты подготовки ингалятора (b) (получающие лечение пациенты; n=117)

улучшения в баллах по АСТ-тесту и результатах заполненных мини-AQLQ-опросников не достигли клинической значимости.

Хотя приведенные выводы по рассматриваемому препарату и являются положительными, интерпретировать их следует с некоторыми предостережениями.

Исследование имело некоторые ограничения. Выводы об эффективности препарата Б/Ф Изихейлер® ограничиваются отсутствием данных об обострениях, и рядом оговорок относительно проведения исследования. Во-первых, данные об ответственности пациентов в процессе лечения препаратом

Таблица 3. Мнения врачей-терапевтов/медсестер относительно того, насколько легко обучить и обучиться правилам приема препарата Б/Ф Изихейлер® (получающие лечение пациенты; n=117)

Мнение врача-терапевта медсестры относительно препарата Б/Ф Изихейлер®	Количество ответов (%)
Первое посещение	
Легко ли было пациентам обучиться правилам приема препарата Б/Ф Изихейлер®? ^a	
Очень легко	83 (71,6)
Довольно легко	30 (25,9)
Средняя степень легкости	3 (2,6)
Сколько времени требуется пациентам для того, чтобы обучиться правилам приема препарата Б/Ф Изихейлер®? ^a	
<5 минут	95 (81,9)
5–10 минут	21 (18,1)
Возникала ли необходимость в повторном обучении? ^a	
Нет	94 (81,9)
Да	22 (19,0)
Если да, сколько раз повторялось обучение? ^b	
Не было необходимости	92 (82,9)
Один раз	17 (15,3)
Два раза и более	2 (1,8)
Третье посещение	
Насколько хорошо использование ингалятора интегрировалось в повседневную жизнь пациента? ^c	
Очень хорошо	53 (46,1)
Хорошо	52 (45,2)
Средне	9 (7,8)
Плохо	1 (0,9)
По вашему мнению, испытывает ли пациент трудности с использованием ингалятора? ^c	
Нет	111 (96,5)
Да	4 (3,5)
Как бы вы оценили соблюдение пациентом режима лечения? ^d	
Очень хорошо	54 (47,4)
Хорошо	30 (26,3)
Средне	26 (22,8)
Плохо	4 (3,5)

Процентные значения были рассчитаны по числу полученных ответов; некоторые из этих значений включают случаи, которые имели место до включения пациентов в проходящую лечение группу.

Б/Ф Будесонид и Формотерол Фумарат.

^a n=124; ^b n=119; ^c n=115; ^d n=114.

Б/Ф Турбухейлер® были недоступны, а причины перехода с приема препарата Б/Ф Турбухейлер® на другой препарат – неизвестны. Вместе с тем включение в клинические или реальные исследования может повысить ответственность пациентов по отношению к процессу лечения или обеспечить более тщательное соблюдение предписаний лечащего врача. Проведение исследования с прямым параллельным сопоставлением эффективно-

сти лечения различными ингаляторами позволило бы преодолеть многие из этих ограничений; однако описываемое исследование было разработано таким образом, чтобы имитировать реальные методы лечения с максимально ограниченным вмешательством.

Преимущество описываемого исследования заключается в том, что оно проводится в условиях реальной клинической практики и предполагает репрезентативную

выборку пациентов в Швеции для применения препаратов Б/Ф Турбухейлер® и Б/Ф Изихейлер®. Что касается размера выборки, хотя он и был ниже целевого, это не оказало никакого влияния, поскольку при расчете статистической мощности исследования предполагалось, что балл по АСТ-тесту будет ухудшаться; на самом же деле балл по АСТ-тесту после перехода с одного препарата на другой даже улучшился, а, следовательно,

статистическая мощность исследования была выше, чем предполагалось изначально.

В результате описываемого исследования удалось получить полезную информацию об обучении технике ингаляции и последующем использовании ингалятора. Техника ингаляции – это возникающая на практике проблема, которая влияет на принятие обоснованного решения. Кроме того, важным фактором при принятии соответствующих медицинских решений является способность пациента получать, обрабатывать и понимать базовую медицинскую информацию (медицинская грамотность) [1]. Таким образом, выбор ингалятора должен быть сделан после консультации пациента с лечащим врачом и должен соответствовать потребностям, ситуации и предпочтениям пациента с обязательным прохождением обучения в достаточном объеме [1, 34]. Описываемое исследование, предусматривавшее обучение правилам использования ингаляционного приспособления Изихейлер® с последующими положительными результатами соответствуют этим отчетам. Безусловно, переход на использование нового ингалятора без личной консультации с врачом и соответствующей подготовки является нецелесообразным и, как было показано, сопровождается низкой степенью контроля симптомов астмы [26, 35]. Шведские пациенты с астмой, которые перешли на использование нового ингалятора без первичной медицинской консультации, продемонстрировали снижение степени контроля симптомов астмы, что в свою очередь привело к более частым обострениям и большему количеству амбулаторных обращений [26]. Учитывая все вышеизложенное, важно, чтобы врачи-терапевты, медсестры и пациенты были уверены в легкости использования выбранного ингалятора.

В нашем исследовании большее количество пациентов признало препарат Б/Ф Изихейлер® более «легким» с точки зрения всех оцениваемых аспектов повседневного

использования по сравнению с препаратом Б/Ф Турбухейлер®. Кроме того, участвовавшие в исследовании врачи-терапевты сообщили о том, что пациентов было легко обучить использованию препарата Б/Ф Изихейлер®, они быстро обучались правилам использования. Это соответствует информации в отчете по результатам двух проведенных в условиях реальной клинической практики исследований использования ингалятора Изихейлер® для ежедневных ингаляций других лекарственных средств пациентами с астмой или ХОБЛ. В этих исследованиях большинство исследователей признали ингалятор Изихейлер® простым в обучении, и повторное или третье обучение были необходимы только 26% пациентов. По отзывам пациентов научиться использовать ингалятор Изихейлер® было легко, и они были удовлетворены или очень довольны его использованием [36]. Хотя сопоставление и не проводится, данные описываемого исследования подтверждают результаты предыдущих исследований в том, что касается предпочтений пациентов при сравнении ингаляторов для приема других лекарств от астмы [37]. Эти два исследования продемонстрировали, что у ингалятора Изихейлер® по сравнению с ингалятором Турбухейлер® более высокая степень приемлемости, и в целом пациенты отдают предпочтение ингалятору Изихейлер®. Для подтверждения того, могут ли эти пользовательские характеристики способствовать повышению ответственности пациента и долгосрочному контролю симптомов астмы, необходимы более длительные исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В описываемом проводимом в условиях реальной клинической практики 12-недельном многоцентровом неинтервенционном исследовании сохранения уровня эффективности препарата у пациентов со стабильной астмой при переходе с приема препарата

Б/Ф Турбухейлер® на прием препарата Б/Ф Изихейлер® критерии отсутствия меньшей эффективности препаратом Б/Ф Изихейлер® были выполнены, при этом путем проведения АСТ-теста и заполнения мини-AQLQ-опросника было продемонстрировано среднее улучшение контроля симптомов астмы и качества жизни при астме.

Благодарность

Авторы благодарят исследователей и пациентов в следующих учреждениях, где проводилось исследование: «Astma/Allergis/Lungmottagningen», больница Линдите; госпиталь «Vårdcentralen Hemse»; центр медицинского обслуживания «Vårdcentralen Ronneby»; общественный центр здравоохранения «Vårdcentralen Kallinge»; специализированная клиника «Nässets Läkargrupp Höllviken»; медицинский центр «Vårdcentralen Nyhålsan» ассоциации «Bräcke Diakoni», Несше; медицинский центр «Vårdcentralen Visby Norra».

Финансирование. План клинического исследования, сбор, анализ и толкование данных, расходы на написание и обработку статей, а также плата за открытый доступ были спонсированы компанией «Orion Pharma» корпорации «Orion». Все авторы имели полный доступ ко всем данным описываемого исследования и в полной мере принимают на себя ответственность за целостность данных и точность их анализа.

Составление медицинских текстов и/или редакторская поддержка. Поддержка в составлении медицинских текстов была оказана Дэвидом Гриффитсом, доктором философии, работающим в организации «Bioscript Medical», которая финансируется компанией «Orion Pharma» корпорации «Orion».

Авторство. Все названные авторы отвечают критериям Международного комитета редакторов медицинских журналов (ICMJE) к авторству настоящей статьи, принимают на себя ответственность за целостность работы в целом, и дают согласие на публикацию данной версии, принимая на себя от-

ветственность за соответствующие части ее содержания и за все аспекты работы в целом.

Раскрытие информации. Паула Рютите – штатный сотрудник компании «Orion Pharma» корпорации «Orion». Микаэль Зерберг – штатный сотрудник компании «Orion Pharma» корпорации «Orion». Микко Вахтеристо – штатный сотрудник компании «Orion Pharma» корпорации «Orion». Йорген Зюк заявляет о личном вознаграждении, полученном от компании «Orion Pharma» корпорации «Orion» во время проведения исследования. Инес Винге ничего не декларирует.

Соблюдение этических норм.

Все процедуры, проводимые в рамках исследования с участием людей, соответствовали этическим нормам институционального и/или национального исследовательского комитета и Хельсинкской декларации 1964 г. с учетом ее более поздних поправок, а также отвечали всем применимым стандартам этики. От каждого отдельного участника, включенного в исследование, было получено письменное информированное согласие.

Доступность данных. Наборы данных, использованные и/или проанализированные в ходе описываемого исследования, могут быть получены

у соответствующего автора в ответ на обоснованный запрос.

Открытый доступ. Настоящая статья распространяется в соответствии с условиями некоммерческой лицензии Creative Commons с указанием авторства 4.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>), которая разрешает любое некоммерческое использование, распространение и воспроизведение на любых носителях, при условии надлежащего указания первоначального автора (авторов) и источника, ссылки на лицензию Creative Commons, а также примечания о том, были ли внесены какие-либо изменения. ■

Список литературы

1. Глобальная инициатива по бронхиальной астме (GINA), Национальный институт сердца, легких и крови, Национальные институты здравоохранения. Отчет GINA: Глобальная стратегия лечения и профилактики астмы. Доступно по ссылке <https://ginasthma.org/2018-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/>. Дата просмотра: 1 января 2019 г.
2. Вуллок А.Й. Мировые тенденции заболеваемости и смертности от астмы. Объяснение тенденций. Журнал Bulletin of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. – 1991; 66 (2–3): 85–9.
3. Бэпп М.Л. Растет ли заболеваемость астмой? Journal of Epidemiology and Community Health. – 1987; 41 (3): 185–9.
4. Лотвалл Й., Экерлюнг Л., Ронмарк Е.П. и соавт. Исследование астмы в Западной Швеции: тенденции распространения за последние 18 лет свидетельствуют об отсутствии роста заболеваемости астмой. – Журнал Respiratory Research – 2009; 10: 94.
5. Слейко Й.Ф., Гушян В.Х., Зухер Б. и соавт. Контроль астмы в США в 2008–2010 гг.: показатели плохого контроля симптомов астмы. The Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2014; 133 (6): 1579–87.
6. Прайс Д., Флетчер М., ван дер Молен Т. Контроль и лечение астмы у 8000 европейских пациентов: исследование выявления астмы, связи с симптомами и опыта лечения (REALISE). Журнал NPJ Primary Care Respiratory Medicine – 2014; 24: 14009.
7. Сталлберг Б., Лиссперс К., Хассельгрэн М., Янсон С., Йоханссон Г., Свардзудд К. Контроль астмы на этапе первичной медицинской помощи в Швеции: сравнение ситуации в 2001 и 2005 гг. Primary Care Respiratory Journal – 2009; 18 (4): 279–86.
8. Лиссперс К., Сталлберг Б., Хассельгрэн М., Йоханссон Г., Свардзудд К. Качество жизни и способы борьбы с астмой в первичной медицинской практике. Журнал Asthma. – 2007; 44 (9): 747–51.
9. Питерс С.П., Фергюсон Г., Дениз Й., Райснер С. Неконтролируемая астма: обзор распространенности, тяжести заболевания и вариантов лечения. Журнал Respiratory Medicine. – 2006; 100 (7): 1139–51.
10. Янсон С., Лиссперс К., Сталлберг Б. и соавт. Распространенность, характеристики и лечение астмой с частыми обострениями: неэкспериментальное исследование в Швеции (PACENR). European Respiratory Journal. – 2018; 52 (2): 1701927.
11. Глобальная сеть информации по астме. Мировой отчет по астме за 2014 год. Доступно по ссылке https://www.globalasthmareport.org/resources/Global_Asthma_Report_2014.pdf. Дата просмотра: 1 января 2019 г.
12. Паворд И.Д., Мэтисон Н., Скоукрофт А., Педерзини Р., Ишервуд Г., Прайс Д. Влияние плохого контроля симптомов астмы среди пациентов, получавших ингаляционные кортикостероиды плюс бета₂-агонисты длительного действия в Соединенном Королевстве: перекрестный анализ. Журнал NPJ Primary Care Respiratory Medicine. – 2017; 27 (1): 17.
13. Лаворини Ф., Магнан А., Дубус Й.С. и соавт. Влияние неправильного использования сухих порошковых ингаляторов на лечение пациентов с астмой и ХОБЛ. Журнал Respiratory Medicine. – 2008; 102 (4): 593–604.
14. Мелани А.С., Бонавиа М., Чиленти В. и соавт. Неправильное обращение с ингалятором остается обычным явлением в реальной жизни и приводит к снижению контроля над заболеванием. Журнал Respiratory Medicine. – 2011; 105 (6): 930–8.
15. Сельроос О., Пьетинальхо А., Риска Х. Приспособления для приема лекарственных средств от астмы путем вдыхания. Клинические последствия различий в эффективности. Журнал BioDrugs. – 1996; 6: 273–99.
16. Европейский каталог лекарственных средств. Компания «Orion Pharma (UK) Limited». Краткое описание характеристик порошкового препарата для ингаляции Фобумикс Изихейлер® 160/4,5. <https://www.medicines.org.uk/emc/product/8706/smpc/> Дата просмотра: 25 июля 2018 г.

17. Европейский каталог лекарственных средств. Компания «Orion Pharma (UK) Limited». Краткое описание характеристик препарата Фобумикс Изихейлер® 320 мкг/9 мкг, ингаляционный порошок. <https://www.medicines.org.uk/emc/product/8438/smpc/> Дата просмотра: 25 июля 2018 г.
18. Агентство медицинской продукции. Сводный отчет об общественной оценке препарата Бифумикс Изихейлер® в Швеции. Доступно по ссылке https://docetp.mpa.se/LMF/Bufomix%20Easyhaler%2080%20microgram_4.5%20microgram%20per%20inhalation%20inhalation%20powder%20ENG%20sPAR_09001be6810d4a5e.pdf/. Дата просмотра: 4 сентября 2018 г.
19. Зеттерстрем О., Бул Р., Меллем Х. Улучшенный контроль астмы с помощью будесонида/формотерола в одном ингаляторе по сравнению с приемом одного будесонида. *European Respiratory Journal*. – 2001; 18 (2): 262–8.
20. Хайкарайнен Й., Сельроос О., Лейтене Т., Метасеринне С., Хаппонен А., Рытиле П. Будесонид/Формотерол Изихейлер®: эффективность в смоделированных реальных условиях. *Журнал Pulmonary Therapy*. – 2017; 3 (1): 125–38.
21. Мальмберг Л.П., Эверард М.Л., Хайкарайнен Й., Лахельма С. Оценка зависимости скорости потока при приеме препарата Будесонид/Формотерол Изихейлер® на реальных пациентах и в лабораторных условиях. *Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery*. – 2014; 27 (5): 329–40.
22. Лахельма С., Сайранен У., Хайкарайнен Й. и соавт. Эквивалентная доза в легких и системное воздействие комбинации Будесонида/Формотерола при приеме с помощью ингаляторов Изихейлер® и Турбохейлер®. *Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery*. – 2015; 28 (6): 462–73.
23. Лахельма С., Вахтеристо М., Метев Х. и соавт. Эквивалентная бронходилатация при комбинированном приеме пациентами с астмой Будесонида/Формотерола с помощью ингаляторов Изихейлер® и Турбохейлер®. *Журнал Respiratory Medicine*. – 2016; 120: 31–5.
24. Пирозински М., Хантлюк П., Альмгрен-Рахтан А., Чудек Й. Оценка эффективности в повседневной клинической практике комбинированной терапии пациентов с бронхиальной астмой одним ингалятором с Будесонид/Формотерол Фумаратом. *Журнал Advances in Therapy*. – 2017; 34 (12): 2648–60.
25. Тамаси Л., Сциласи М., Галффи Г. Клиническая эффективность Будесонид/Формотерол Фумарата Изихейлер® для пациентов с плохо контролируемой обструктивной болезнью дыхательных путей: реальное исследование результатов, сообщаемых пациентами. *Журнал Advances in Therapy*. – 2018; 35 (8): 1140–52.
26. Экберг-Янссон А., Свеннингссон И., Рагделл П. и соавт. Переход пациентов больных астмой с одной модели приспособления для ингаляционного приема Будесонида к другой в шведской клинической практике (ASSURE). *International Journal of Clinical Practice*. – 2015; 69 (10): 1171–8.
27. Вирчов Й.С., Кромптон Дж.К., Даль Негро Р. и соавт. Важность ингаляторов в лечении заболеваний дыхательных путей. *Журнал Respiratory Medicine*. – 2008; 102 (1): 10–9.
28. Томас М., Кэй С., Пайк Й. и соавт. Тест по контролю астмы (АСТ) как предиктор контроля астмы, определенного GINA: анализ международного перекрестного исследования. *Primary Care Respiratory Journal*. – 2009; 18 (1): 41–9.
29. Шац М., Косинский М., Ярлас А.С., Ханлон Й., Ватсон М.Е., Джингран П. Минимально важное отклонение балла по тесту на контроль астмы. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2009; 124 (4): 719–23e1.
30. Джунипер Е.Ф., Гайатт Г.Х., Кокс Ф.М., Ферри П.Й., Кинг Д.Р. Разработка и валидация мини-анкеты по качеству жизни. *European Respiratory Journal*. – 1999; 14 (1): 32–8.
31. Хеденсторм Х., Мальмберг П., Фридриксон Х.В. Ссылочные значения для тестов функции легких у мужчин: уравнения регрессии с переменными для курильщиков. *Uppsala Journal of Medical Sciences*. – 1986; 91 (3): 299–310.
32. Миллер М.Р., Крэнпо Р., Хенкинсон Й. и соавт. Общие положения по проверке функции легких. *European Respiratory Journal*. – 2005; 26 (1): 153–61.
33. Хантулик П., Виттиг К., Хеншель Ю., Очсе Й., Вахтеристо М., Ритила П. Использование и удобство использования одного ингалятора сухого порошка по сравнению с другими ингаляторами в начале терапии: открытое неинтервенционное неэкспериментальное исследование в Польше и Германии. *Журнал Pneumologia i Alergologia Polska*. – 2015; 83 (5): 365–77.
34. Хорне Р., Прайс Д., Клеланд Й. и соавт. Можно ли улучшить контроль над астмой, изучая точку зрения пациента? *Журнал BMC Pulmonary Medicine*. – 2007; 7 (1): 8.
35. Томас М., Прайс Д., Кристин Х., Ллойд А., Уильямс А.Е., фон Цигенвейдт Й. Ингаляционные кортикостероиды при астме: влияние практической смены приспособления на контроль симптомов астмы. *Журнал BMC Pulmonary Medicine*. – 2009; 9: 1.
36. Гальффи Г., Мезей Г., Немет Г., Тамаси Л., Мюллер В., Сельроос О. и соавт. Соответствие ингаляторов требованиям и удовлетворенность пациентов использованием Изихейлера®: результаты двух проведенных в условиях реальной клинической практики многоцентровых исследований астмы и ХОБЛ. *Журнал Drugs in R&D*. – 2013; 13 (3): 215–22.
37. Швайсфурт Х., Малинен А., Коскела Т., Тойванен П., Ранки-Пезонен М., ассоциация «German Study Group» Сравнение двух порошковых ингаляторов Будесонид Изихейлер® и Турбухейлер® при лечении пациентов со стероид-наивной астмой. *Журнал Respiratory Medicine*. – 2002; 96 (8): 599–606.

Впервые опубликовано в журнале «Advances in Therapy», 2 апреля 2019 г.

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства Буфомикс Изихейлер



УТВЕРЖДЕНА
приказом Председателя Комитета контроля медицин-
ской и фармацевтической деятельности
Министерства здравоохранения
и социального развития
Республики Казахстан
№002218, от «02» июня 2016г.

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ

Буфомикс Изихейлер

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Порошок для ингаляций 160/4.5 мкг, 60 и 120 доз

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Бронхиальная астма

Буфомикс Изихейлер показан для регулярного
лечения бронхиальной астмы, когда уместно ис-
пользование комбинации (ингаляционных корти-
костероидов и агонистов β 2-адренорецепторов
длительного действия):

- пациентам, у которых не достигается адекватный контроль с помощью ингаляционных кортико-
стероидов и агонистов β 2-адренорецепторов
кратковременной действия «по требованию»,
или
- пациентам, у которых уже достигнут адекват-
ный контроль при применении как ингаля-
ционных кортикостероидов, так и агонистов
 β 2-адренорецепторов длительного действия.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)

- симптоматическое лечение больных тяжелой
формой ХОБЛ (объем форсированного выдо-
ха за 1 с <50% от расчетной нормальной ве-
личины), имеющих повторные обострения в
anamnese, у которых остаются существенные
симптомы, несмотря на регулярное лечение
бронходилататорами длительного действия.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Бронхиальная астма

Взрослые (18 лет и старше): 1-2 ингаляции два-
жды в сутки. Некоторым пациентам может потре-
боваться до 4 ингаляций два раза в сутки (макси-
мальная доза).

Дети

Подростки (12-17 лет): 1-2 ингаляции дважды в
сутки.

Дети в возрасте до 12 лет

Буфомикс Изихейлер не рекомендуется детям до
12 лет.

В. Поддерживающая и облегчающая терапия

Пациенты принимают дневную поддерживаю-
щую дозу препарата Буфомикс Изихейлер и до-
полнительно применяют Буфомикс Изихейлер
по требованию в ответ на появление симптомов.
Пациентов нужно предупредить о необходимости
постоянно держать при себе препарат Буфомикс
Исихейлер в качестве спасательного средства.

Рекомендуемые дозы:

Взрослые (18 лет и старше): рекомендуемая под-
держивающая доза составляет 2 ингаляции в су-
тки или по одной ингаляции утром и вечером, или
2 ингаляции утром или вечером. Для некоторых
пациентов адекватной поддерживающей дозой
может быть по две ингаляции дважды в сутки. Па-
циенты должны сделать 1 дополнительную инга-
ляцию при необходимости в ответ на появление
симптомов. Если симптомы не исчезают через
несколько минут, следует сделать еще одну инга-
ляцию. В каждом отдельном случае разрешается
делать не более 6 ингаляций.

Общая суточная доза более 8 ингаляций
обычно не требуется, однако в течение огра-
ниченного периода может использоваться
общая суточная доза до 12 ингаляций. Паци-
ентам, которые делают более 8 ингаляций в
сутки, настоятельно рекомендуется обратиться
к врачу.

Нужно провести их повторный осмотр и пере-
смотреть их поддерживающую терапию.

Дети

Дети и подростки до 18 лет

Для детей и подростков не рекомендуется под-
держивающая и облегчающая терапия.

В случае доз, которых невозможно достичь с ис-
пользованием препарата Буфомикс Изихейлер,
в наличии другие дозировки лекарственных
средств будесонида/формотерола.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)

Рекомендуемые дозы:

Взрослые: 2 ингаляции дважды в сутки.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ:

Для ингаляции.

Инструкции по правильному применению препа- рата Буфомикс Изихейлер

Ингалятор управляется вдыхаемым потоком воз-
духа. Это означает, что когда пациент вдыхает воз-
дух через мундштук, вещество попадает в дыха-
тельные пути вместе с вдыхаемым воздухом.

Примечание: важно обратить внимание пациента на
следующее:

- внимательно ознакомиться с инструкциями по
использованию в листке-вкладыше с инфор-
мацией для пациента, вложенный в упаковку с
каждым препаратом Буфомикс Изихейлер
- стряхивать устройство и приводить его в дей-
ствие перед каждой ингаляцией
- вдыхать через мундштук достаточно активно и
глубоко, чтобы обеспечить поступление в лег-
кие оптимальной дозы вещества
- не выдыхать через мундштук, поскольку это при-
ведет к снижению доставленной дозы. Если это
все-таки случилось, необходимо постучать инга-
лятором по поверхности стола или по ладони
руки, чтобы удалить порошок из мундштука, а
затем повторить процедуру приема препарата.
- не приводить устройство в действие более од-
ного раза без ингаляции порошка. Если это
все-таки случилось, пациенту необходимо по-
стучать ингалятором по поверхности стола
или по ладони руки, чтобы удалить порошок из
мундштука, а затем повторить процедуру при-
ема препарата.
- всегда ставить на место пылезащитный колпачок
(и закрывать защитную крышку, если она ис-
пользуется) после использования ингалятора,
чтобы предотвратить случайное распыление
порошка из устройства (которое может приве-
сти или к передозировке или в ингаляции недо-
статка препарата при последующем использо-
вании ингалятора)

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ

Часто: Орофарингеальный кандидоз, шоловная
боль, тремор, учащение сердцебиение, умерен-
ное раздражение в горле, кашель, охриплость.

Редко: сердечная аритмия, например, фибрил-
ляция предсердий, суправентрикулярная тахикар-
дия, экстраасистолия, гипокалиемия, бронхо-
спазм, сыпь, крапивница, зуд, дерматит, ангионев-
ратический отек, анафилактическая реакция.

Очень редко: гипергликемия, катаракта и глаукома,
колебания артериального давления, стенокардия,
удлинение интервала QTc, синдром Кушинга, уг-
нетение функции коры надпочечников, задержка
роста, понижение минеральной плотности костей.

ПРОТИВПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к будесониду,
формотеролу или лактозе (которая содержит

небольшое количество молочного белка)

- непереносимость фруктозы, дефицит фермен-
та Ларр-лактазы, мальабсорбция глюкозы-га-
лактозы
- детский возраст до 12 лет

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Фармакокинетические взаимодействия

Мощные ингибиторы CYP3A4 (кетоназол, итра-
коназол, вориконазол, посаконазол, кларитро-
мицин, телитромицин, нефазодон и ингибиторы
протеазы ВИЧ) с большой вероятностью могут
увеличить уровни будесонида в плазме крови, по-
этому следует избегать их одновременного при-
менения.

Одновременное лечение хинидином, дизопира-
мидом, прокаинамидом, фенотиазинами, антигиста-
минными препаратами (терфенадином), ингиби-
торами MAO и трициклическими антидепрессан-
тами может удлинять интервал QTc и повышать
риск развития желудочковой аритмии.

Кроме того, леводопа, левотироксин, окситоцин и
алкоголь могут ухудшить толерантность сердца к
 β 2-симпатомиметиков.

Одновременное лечение ингибиторами MAO, в
том числе средствами с подобными свойствами,
такими как фуразолидон и прокарбазин, может
вызывать гипертонические реакции.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Беременность

Во время беременности Буфомикс Изихейлер сле-
дует применять только, если ожидаемая польза
превосходит потенциальный риск. Нужно исполь-
зовать самую низкую эффективную дозу будесо-
нида, необходимую для поддержания адекватного
контроля бронхиальной астмы.

Период лактации

Прием препарата Буфомикс Изихейлер женщи-
нами, которые кормят грудью, следует рассматри-
вать только, если ожидаемая польза для матери
превышает возможный риск для плода.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА По рецепту

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Орион Корпорейшн
Орионинтие 1, 02200 Эспоо, Финляндия

ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Орион Корпорейшн
Орионинтие 1, 02200 Эспоо, Финляндия

**Наименование и адрес организации на терри-
тории Республики Казахстан, принимающей
претензии (предложения) по качеству лекар-
ственных средств от потребителей; ответ-
ственной за пострегистрационное наблюдение
за безопасностью лекарственного средства**

ТОО «ORION PHARMA EAST
(ОРИОН ФАРМА ИСТ)»

050000, г. Алматы, ул. Толе Би,
дом 69, офис 19.

Тел.: 8 (727) 272-61-10, 272-61-11

Факс: 8(727) 272-62-09

Электронная почта:
assel.alshynbayeva@orionpharma.com

УДК [616.2:613.84]–073

DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-1-59-63

Современные аспекты оценки статуса респираторного здоровья у курящих молодых людей с применением акустического анализа



Самарский
государственный
медицинский
университет

Н.А. Мокина¹ – д.м.н., профессор, Н.С. Антонов² – д.м.н., зав. кафедрой,
Г.М. Сахарова³ – д.м.н., профессор, заместитель директора

¹ ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Самара

² ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации» ФМБА России, г. Москва

³ ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, г. Москва

Метод аускультации был впервые описан Р. Лаэннеком в 1816 г. В настоящее время аускультация получила свое развитие при акустическом цифровом анализе дыхательных звуков. Материалы и методы. Проведено сравнительное исследование среди курящих и некурящих молодых людей с использованием спирометрии, скрининг-опроса и оценки акустической работы дыхания (АРД). В исследовании принимали участие студенты нескольких вузов Самары (n=158; средний возраст – 18,4±1,1 года; 91 мужчина (средний возраст – 18,3±1,2 года); 67 женщин (средний возраст – 18,4±1,2 года)). Результаты и обсуждение. Получены значимые различия между показателями спирометрии, частотой хронического бронхита (ХБ) и АРД в группах курящих и некурящих. Степень никотиновой зависимости у них характеризовалась как слабая, а средние значения угарного газа (СО) в выдыхаемом воздухе у курящих находились в нижнем и среднем диапазоне значений, однако уровень мотивации к продолжению табакокурения (стимуляция, потребность, расслабление, поддержка, зависимость, привычка) имел выраженность не ниже средних значений, а показатели спирометрии и АРД были наихудшими у курящих. Заключение. У курящих выявлена отрицательная корреляция между объемом форсированного выдоха за 1-ю секунду и мгновенной объемной скоростью после выдоха 50% форсированной жизненной емкости легких от начала выдоха и АРД на низкочастотном диапазоне 0,2–1,2 кГц. У курильщиков отмечена и большая частота признаков ХБ по вопроснику Европейского сообщества стали и угля (ЕССУ), следовательно и худший прогноз по хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Таким образом, у курящих наряду со спирометрией, оценкой статуса курения и опросом по ЕССУ возможно применение акустического анализа респираторных звуков для расширения комплексной клинико-функциональной оценки, формирования прогноза по ХОБЛ и последующего применения в антитабачных программах.

Ключевые слова: табакокурение, молодежь, хронический бронхит, хроническая обструктивная болезнь легких, акустический паттерн дыхания.

N.A. Mokina¹ – MD, Professor, N.S. Antonov³ – MD, Deputy Director, G.M. Sakharova² – MD, Professor

¹ Samara State Medical University, Healthcare Ministry of Russia, Samara

² Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia, Moscow

³ Federal Institute of Postgraduate Training, Federal Medical and Biological Agency of Russia, Moscow

Assessment of the respiratory health in young smokers using an acoustic analysis

The aim of this comparative study was a comprehensive analysis of respiratory health in young smokers. **Methods.** An acoustic analysis of respiratory sounds, spirometry, the Fagerstrom Test for Nicotine Dependence, and the Questionnaire of the European Community for Coal and Steel (ECCS) on respiratory symptoms were used in this study. **Results.** The study involved 158 young subjects aged 18 to 19 years (mean age, 18,4±1,1 years; 91 males). A significant difference in spirometric parameters, prevalence of symptoms of chronic bronchitis and the acoustic work of breathing (AWB) was found between smokers and non-smokers. Nicotine dependence was evaluated as weak with lower to moderate exhaled CO levels. However, motivation to

continue smoking was moderate or higher; spirometric and AWB parameters were significantly lower in smokers compared to non-smokers. **Conclusion.** The acoustic analysis of respiratory sounds could be used for clinical and functional evaluation of respiratory status, predicting COPD development and smoking control along with spirometry, specific questionnaires and smoking status assessment.

Keywords: smoking, young subjects, chronic bronchitis, COPD, breathe acoustic model.

Курение – глобальная проблема общественного здравоохранения. От болезней, связанных с использованием табачных изделий, умирает 1 из 2 курильщиков. Наиболее часто при этом причиной смерти является хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) [1, 2]. В развитых странах, например, во Франции, табакокурение является причиной более чем 70 000 смертей каждый год [3].

Учитывая растущую распространенность табакокурения среди молодежи и последующее влияние хронического табакокурения на здоровье, а, следовательно, и на рост потребления ресурсов здравоохранения [4], весьма актуальной задачей является поиск новых методов объективной оценки функционального состояния дыхательной системы в период раннего, субклинического, формирования изменений функции легких [5].

При исследовании механизмов функциональной респираторной регуляции различных патологических состояний респираторной системы, вызываемых постоянным курением табака, в особенности при хроническом бронхите (ХБ) и ХОБЛ, общепризнанным базовым исследованием является спирометрия [6, 7].

Аускультация как диагностический метод впервые применена Рене Лаэннеком, который в 1819 г. издал свой тематический фундаментальный труд [8]. В настоящее время поиск новых, неинвазивных методов исследования легких по-прежнему остается актуальной задачей медицинской науки. Оценка легочных шумов с помощью фонендоскопа субъективна и в значительной степени зависит от уровня подготовки врача и его опыта. Следует отметить, что одним из активно развивающихся направлений в респираторной диагностике, в т.ч. у курящих, является акустический цифровой

анализ дыхательных звуков, который, будучи интегрированным со спирометрией, позволяет расширить возможности ранней диагностики респираторных нарушений [9]. Использование акустического компьютерно-диагностического комплекса позволяет регистрировать (сканировать) респираторный цикл через высокочувствительный датчик, помещаемый в ротовую полость пациента [10]. Фиксирование и оценка амплитудно-частотных характеристик спектра дыхательных звуков по этой технологии, наряду со спирометрией, позволяет расширить объективную оценку функционального состояния дыхательной системы в период субклинического формирования изменений функции легких. Актуальной на сегодняшний день задачей является комплексная оценка функционального состояния дыхательной системы у молодых курильщиков с целью наиболее раннего выявления признаков ХОБЛ [11] с учетом множественного патологического влияния табачного дыма на респираторную систему, усугубляющего течение табачной зависимости и хронического гипоксического стресса [12–14].

Целью настоящего исследования явилось проведение комплексного анализа статуса респираторного здоровья с применением наряду со спирометрией и скрининг-опросом по табакокурению акустического анализа респираторных звуков для расширения комплексной клинико-функциональной оценки и формирования прогноза по ХОБЛ с последующим применением в программах по отказу от потребления табака.

Материалы и методы

Данное исследование проводилось на базе нескольких вузов Самары. Обследование и опрос начинались после подписания информированного согласия участ-

ников. В исследовании принимали участие студенты (n=158: средний возраст – 18,4±1,1 года; 91 мужчина (средний возраст – 18,3±1,2 года); 67 женщин (средний возраст – 18,4±1,2 года)).

У всех проводилась спирометрия при помощи спирометризатора *Super Spiro (MicroMedical, Великобритания)* с определением основных параметров функции внешнего дыхания: объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁), форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), пиковой скорости выдоха (ПСВ); у курящих оценивался уровень угарного газа (СО) в выдыхаемом воздухе.

Проводилось изучение показателей акустического паттерна дыхания (бронхофонография) на аппарате КДК Паттерн (Россия). С помощью прикладной программы *Pattern Analyzer* данные обрабатывались для расчета цифровых количественных показателей, характеризующих респираторный цикл – акустическую работу дыхания (АРД). АРД – это акустический эквивалент работы дыхательных мышц в различных частотных диапазонах (мДж). Сканирование респираторного цикла производится в частотном диапазоне 200–12 600 Гц; АРД-0 – 0,2–1,2 кГц (низкочастотный диапазон); АРД-1 – 1,2–12,6 кГц (общий диапазон); АРД-2 – 5,0–12,6 кГц (высокочастотный диапазон); АРД-3 – 1,2–5,0 кГц (среднечастотный диапазон). С помощью данного комплекса оценивается интенсивность параметров АРД, связанная с усилением турбулентности воздушных потоков по респираторному тракту. Регистрация специфических акустических феноменов, проявляющихся дыхательными шумами, осуществляется с помощью датчика, обладающего высокой чувствительностью в широкой полосе частот, включая частоты, которые не выявляются при аускультации, но

имеют важное диагностическое значение. Исследование проводится в течение 10 с. при спокойном дыхании пациента. Записывается от 4 до 10 респираторных циклов. Набор специальных фильтров предназначен для формирования частотного спектра, содержащего полезную информацию о специфических акустических респираторных феноменах. При нарушении проходимости в верхних и средних дыхательных путях увеличивается АД, что приводит к изменению данных по АД в низко- и среднечастотном диапазоне. При нарушении проходимости в нижних дыхательных путях также увеличивается АД в средне- и высокочастотном диапазоне, при этом нарушение проводимости нижних дыхательных путей может быть вызвано как скоплением мокроты, так и спазмом бронхов и бронхиол [15, 16].

Среди курящих также проводился анализ табачной зависимости по тесту Фагерстрема, индекса курения, а также оценка причин курения и мотивации к отказу от вредной привычки.

Для оценки статуса респираторного здоровья был применен вопросник Европейского сообщества стали и угля (ЕССУ).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы IBM SPSS Statistics 19.0.

Результаты и обсуждение

При скрининг-опросе факт курения подтвердили 44 (48%) лица мужского пола и 17 (25%) – женского. Средний стаж курения составил 2,1 года; среднее число выкуриваемых в сутки сигарет – 6,6:



Рисунок 2. Оценка мотивации к отказу от табакокурения



Рисунок 1. Оценка причин табакокурения

у женщин – 2,6, у мужчин – 9,5. При этом был рассчитан индекс курения (ИК) по формуле:

$$ИК \text{ (пачко-лет)} = \frac{\text{число сигарет, выкуриваемых в день} \times \text{число лет курения}}{20}$$

ИК среди курящих составил 2,3 пачко-года: 3,4 пачко-года – у лиц мужского пола и 0,8 – женского. Степень никотиновой зависимости характеризовалась как слабая и составила по Фагерстрему в среднем 1,7 балла: 2,3 – у лиц мужского пола и 1,1 – женского. Оценка причин табакокурения (стимуляция, потребность, расслабление, поддержка, зависимость, привычка) проводилась в зависимости от ранга и выраженности признака: до 7 баллов – слабая; 7–11 – средняя; ≥12 – высокая. Все выявленные причины продолжения курения имели выраженность не менее средней и ранжированы следующим образом (рис. 1).

Мотивация к отказу от курения

оценивалась следующим образом (рис. 2): 0–3 балла – отсутствие мотивации; 4–6 баллов – слабая; 7–8 баллов – высокая. В целом преобладала низкая мотивация к отказу от курения – 1,9 балла (низкая мотивация или ее отсутствие): у лиц мужского пола – 1,7 балла, женского – 1,1 балла. Таким образом, в целом установлена неготовность (низкая мотивация или ее отсутствие) к отказу от табакокурения.

Показатели спирометрии, хотя и находились в пределах должных значений, были достоверно ниже у курящих (рис. 3): ОФV₁ у некурящих составил 2,68±0,65%, у курящих – 2,53±0,69%; ФЖЕЛ у некурящих – 3,14±0,69%, у курящих – 2,93±0,78%; ПСВ у некурящих – 5,68±1,35%, у курящих 5,49±1,45% (p<0,05). Средние значения СО в выдыхаемом воздухе у курящих находились в нижнем и среднем диапазоне и составляли в целом 5 ppm: 6 ppm – у курящих

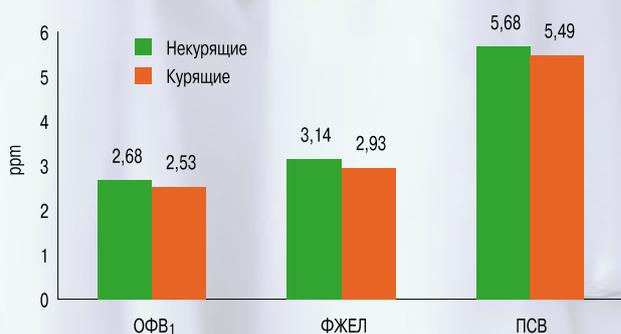


Рисунок 3. Результаты спирометрии у курящих и некурящих

лиц мужского пола, 3,5 ppm – женского.

Значения АД в исследуемых группах курящих и некурящих заметно различались (рис. 4).

Получены значимые различия между показателями АД в исследуемых группах в различных диапазонах: по всему акустическому спектру (1,2–12,6 кГц), в низкочастотном (0,2–1,2 кГц) и в среднечастотном (1,2–5,0 кГц) диапазоне. На частоте 1,2–12,6 кГц составили: у курящих – $113,20 \pm 15,48$ мДж, у некурящих – $83,57 \pm 14,28$ мДж; на частоте 0,2–1,2 кГц: у курящих – $1\,336,37 \pm 105,22$ мДж, у некурящих – $882,66 \pm 88,02$ мДж; на частоте 1,2–5,0 кГц: у курящих – $109,45 \pm 14,62$ мДж, у некурящих – $79,92 \pm 13,48$ мДж ($p < 0,05$). Таким образом, у курящих отмечались более интенсивные дыхательные шумы на различных частотах, что также свидетельствовало о большей выраженности бронхиальной обструкции у курящих.

Для выявления ХБ был проведен тест по вопроснику Европейского сообщества стали и угля (ЕССУ), баллы:

- 0 – отсутствие признаков ХБ;
- 1 – ХБ;
- 2 – ХБ с бронхиальной обструкцией.

По данным вопросника ЕССУ, у курящих лиц ХБ был в целом более распространен, чем у некурящих – 1,7 и 1,1 балла соответственно.

При корреляционном анализе у курящих и некурящих показана в целом отрицательная корреляционная зависимость между $ОФV_1$ и мгновенной объемной скоростью после выдоха 50% ФЖЕЛ от начала выдоха ($МОС_{50}$) и АД на низкочастотном диапазоне (0,2–1,2 кГц) у курящих (см. таблицу).

Влияние табакокурения на функцию легких молодых людей сравнимо с хроническим воздействием производственной пыли и экологических поллютантов [4]. С помощью рутинных методов – спирометрии (что подтверждает

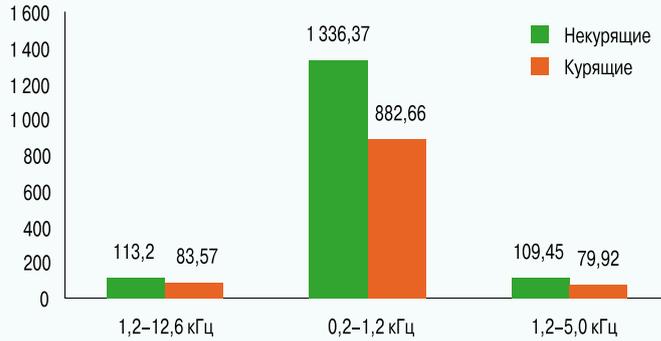


Рисунок 4. Результаты акустического респираторного анализа у курящих и некурящих

Таблица. Корреляционная зависимость по Пирсону между показателями спирометрии и акустического респираторного анализа у курящих*

Показатель	N	ОФV ₁ , %	МОС ₅₀
0,2–1,2 кГц	Корреляция Пирсона	61	61
	p-Уровень	0,025*	0,044*

Примечание: * – только для достоверных различий ($p < 0,05$).

данные научной литературы), а также относительно нового метода акустической цифровой оценки функционального состояния респираторной системы – бронхофонографии – при проведении комплексного анализа статуса здоровья курящих с применением акустического анализа респираторных звуков, наряду со спирометрией и скрининг-опросом по табакокурению, показаны достоверные различия состояния функции легких между курящими и некурящими.

Степень никотиновой зависимости характеризовалась как слабая, средние значения СО в выдыхаемом воздухе у курящих находились в низком и среднем диапазоне. В то же время выраженность мотивации к продолжению табакокурения (стимуляция, потребность, расслабление, поддержка, зависимость, привычка) была не ниже средней, что наряду с отмеченной в разных исследованиях в целом низкой мотивацией к отказу от табакокурения у молодых людей [14] свидетельствует о перспективе продолжения потребления ими табака в ближайшие годы, ухудшая прогноз по формированию ХОБЛ в будущем.

В перекрестных исследованиях показано, что у молодых лиц в случае курения рано нарушается функция легких и повышается восприимчивость к развитию ХОБЛ [7]. Согласно полученным результатам, в целом показатели спирометрии были достоверно ниже у курящих, хотя не у всех были выявлены признаки ХБ.

Показатели АД также различались между курящими и некурящими в различных диапазонах частот: по всему акустическому спектру (1,2–12,6 кГц), в низкочастотном (0,2–1,2 кГц) и среднечастотном (1,2–5,0 кГц). Наряду с данными спирометрии и вопросника ЕССУ такие результаты свидетельствовали о наличии субклинических патологических респираторных нарушений и подтверждали неблагоприятный прогноз по формированию ХОБЛ у курящих.

Наличие в целом отрицательной корреляционной зависимости между $ОФV_1$, $МОС_{50}$ и АД на низкочастотном диапазоне (0,2–1,2 кГц) свидетельствует о том, что при снижении значений базового спирометрического показатели ($ОФV_1$), а также при снижении $МОС_{50}$ закономерно происходит усиление значения АД в

низком диапазоне частот, отображающего дыхательные бронхиальные акустические шумы.

Заключение

Таким образом, наряду со спирометрией, оценкой статуса

курения и опросом по ЕССУ для расширения комплексной клинико-функциональной оценки и формирования прогноза по ХОБЛ с последующим применением в программах по отказу от потребления табака у курящих воз-

можно применение акустического анализа респираторных звуков. ■

Конфликт интересов по отношению к табачным или фармацевтическим компаниям отсутствует.

Список литературы

1. Guerra S., Stern D.A., Zhou M. et al. Combined effects of parental and active smoking on early lung function deficits: a prospective study from birth to age 26 years. *Thorax*. – 2013; 68 (11): 1021–1028. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2013-203538.
2. Underner M., Perriot J., Peiffer G. Smoking cessation in smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Rev. Mai. Respir.* – 2014; 31 (10): 937–960.
3. Merson F., Perriot J., Underner M. et al. Smoking cessation and social deprivation. *Rev. Mai. Respir.* – 2014; 31 (10): 916–936.
4. Wang L.Y., Michael S.L. Long-Term Health and Medical Cost Impact of Smoking Prevention in Adolescence. *J. Adolesc. Health*. – 2014, Nov. 22. pii: S1054-139X(14)00381-4.
5. Siniarska A., Strzyewska D., Koziel S. Variation in indicators of respiratory functions among Warsaw adolescents in relation to ambient air pollution and smoking. *Coll. Antropol.* – 2014; 38 (1): 195–200.
6. Косарев В.В., Мокина Н.А. Углубленное исследование биомеханики дыхания в диагностике хронического пылевого бронхита. *Медицина труда и промышленная экология*. – 2004; 6: 13–17.
7. Luize A.P., Menezes A.M., Perez-Padilla R. et al. PLATINO Team. Assessment of five different guideline indication criteria for spirometry, including modified GOLD criteria, in order to detect COPD: data from 5,315 subjects in the PLATINO study. *NPJ Prim. Care Respir. Med.* – 2014; 24: 14075. DOI: 10.1038/npjpcrm.2014.75.
8. Billimoria A.R. Rene Laennec. *J. Assoc. Physicians. India*. – 2012; 60: 62.
9. Palaniappan R., Sundaraj K., Sundaraj S. A comparative study of the SVM and K-nn machine learning algorithms for the diagnosis of respiratory pathologies using pulmonary acoustic signals. *BMC Bioinformatics*. – 2014; 15: 223. DOI: 10.1186/1471-2105-15-223.
10. Aeries J.E., Cheethman B.M. Current methods used for computerized respiratory sound analysis. *Eur. Respir. Rev.* – 2000; 10 (77): 586–590.
11. Burney P., Jithoo A., Kato B. et al. Burden of Obstructive Lung Disease (BOLD) Study. Chronic obstructive pulmonary disease mortality and prevalence: the associations with smoking and poverty – a BOLD analysis. *Thorax*. – 2014; 69 (5): 465–473. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2013-204460.
12. Keyser M.M., Goebel L.J. Update on adolescent tobacco cessation. *West Virginia Med. J.* – 2014; 110 (4): 46–52.
13. Minor M., Sondike S. Adolescent smoking cessation methods: a review article. *West Virginia Med. J.* – 2014; 110 (4): 16–20.
14. Pyatin V.F., Tatarnikov V.S., Glazkova E.N. Control of respiratory and hypotensive response during hypoxic chemoreflex by A5 region neurons in rats. *Bull. Exp. Biol. Med.* – 2006; 142 (6): 654–656.
15. Геппе Н.А., Малышев В.С., Лисицын М.Н. и др. Бронхофонография в комплексной диагностике бронхиальной астмы у детей. *Пульмонология*. – 2002; 2: 33–39.
16. Гусейнов А.А. Акустический анализ дыхательных звуков в диагностике заболеваний легких. *Пульмонология*. – 2009; 2: 51–55.

Впервые опубликовано в журнале «Пульмонология», №26 (1), 2016 г., стр. 59–63.

Эффективность Ингавирина® в комплексной терапии ОРВИ, осложненных ангиной

Л.В. Колобухина¹ – д.м.н., профессор, Л.Н. Меркулова¹ – к.м.н., М.Ю. Шелканов¹ – д.б.н., доцент,
Е.И. Исаева¹ – к.б.н., И.С. Кружкова¹ – врач, В.Е. Маликов² – к.м.н., М.В. Соколова² – к.б.н.,
Л.Я. Соловьева² – врач, Н.Д. Цурукалова² – врач, О.М. Шестакова² – врач,
Н.А. Малышев² – д.м.н., профессор, О.А. Суточникова³ – к.м.н., В.Е. Небольсин⁴ – к.х.н.

¹ НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского Минздравсоцразвития России, г. Москва

² Инфекционная клиническая больница №1 Департамента здравоохранения Москвы, г. Москва

³ НИИ пульмонологии ФМБА РФ, г. Москва

⁴ Московский институт тонкой химической технологии им. М.В. Ломоносова, г. Москва

Представлены результаты открытого рандомизированного сравнительного исследования терапевтической эффективности Ингавирина® при лечении взрослых больных ОРВИ, осложненными лакунарной ангиной. Показано, что эффективность сочетанного применения антибактериальных средств и Ингавирина®, обладающего противовирусным и противовоспалительным действием, достоверно превосходит эффективность стандартной терапии. Это позволяет рекомендовать Ингавирин® для широкого клинического применения как препарат комплексного лечения.

Ключевые слова: ингавирин, ангина, острые респираторные вирусные заболевания, грипп, парагрипп, респираторно-вирусное заболевание, аденовирусное заболевание.

L.V. Kolobukhina, L.N. Merkulova, M.Yu. Shchelkanov, E.I. Isaeva, I.S. Kruzhkova, V.E. Malikov, M.V. Sokolova, L.Ya. Solovieva, N.D. Tsurukalova, O.M. Shestakova, N.A. Malyshev, O.A. Sutochnikova, V.E. Nebol'sin

The efficacy of Ingavirin in the combined treatment of ARVI complicated by tonsillitis

This paper was designed to report the results of an open randomized comparative study of therapeutic efficacy of Ingavirin used for the treatment of adult patients with acute respiratory viral infections (ARVI) complicated by lacunar tonsillitis. The study has demonstrated that the combined application of an antibacterial agent and Ingavirin showing antiviral and anti-inflammatory properties produces a significantly more pronounced therapeutic effect compared with the standard treatment of the disease in question. This finding gives reason to recommend Ingavirin for the wide clinical application as an agent for combined therapy of acute respiratory viral infections.

Keywords: Ingavirin, lacunar tonsillitis, acute respiratory viral infections, influenza, parainfluenza, respiratory viral diseases, adenoviral disease.

Лечение острых фарингитов является одной из актуальных задач практического здравоохранения. Медико-социальная значимость этой проблемы обусловлена высоким уровнем заболеваемости ангиной молодых лиц трудоспособного возраста, а также высоким риском формирования хронического тонзиллита и метатонзиллярных заболеваний.

В этиологии ангин важную роль играют вирусы (гриппа, парагриппа, риновирусы и аденовирусы) и бактерии (β-гемолитический стрептококк группы А, гемофильная палочка, золотистый стафилококк). Повреждение вирусами клеток эпителия слизистой оболочки ротоглотки и небных миндалин активизирует бактериальную микрофлору, создаются условия для бактериальной колонизации. В результате формируется

смешанная вирусно-бактериальная инфекция, сопровождающаяся нарушением местных факторов иммунной защиты, а также нарушениями в системе цитокинов и клеточного иммунитета [1, 2]. Ангина часто развивается одновременно с поражением респираторного тракта при ОРВИ различной этиологии [3, 4].

Эффективность лечения острых инфекционно-воспалительных фарингитов определяется своевременной диагностикой и адекватной рациональной терапией. Возможность вовлечения в патологический процесс парафарингеальных рыхлых соединительнотканых пространств с формированием тяжелых осложнений, нередко угрожающих жизни, подчеркивает значение ранней терапии [5]. Результаты клинических наблюдений при лечении больных

ангиной свидетельствуют о целесообразности применения противовирусных препаратов в комплексе с антибактериальными лекарственными средствами [1, 6].

Ингавирин® (ОАО «Валента-Фарм», Россия) – новый отечественный противовирусный препарат – является низкомолекулярным псевдопептидом, аналогом природного пептидоамина, выделенного из нервной ткани морского моллюска *Aplysia californica* (синтезирован в МИТХТ им. М.В. Ломоносова). В целом ряде экспериментальных исследований показано ингибирующее действие Ингавирина® на репродукцию вирусов гриппа [7, 8] и аденовирусов [9], а также его влияние на показатели неспецифического иммунного ответа [10].

Ранее показанное противовирусное и противовоспалительное дей-

ствие Ингавирина® явилось основанием для проведения клинического исследования с целью изучения эффективности этого препарата при ОРВЗ, осложненных ангиной, характеризующихся одновременным действием вирусных и бактериальных этиологических агентов.

Материал и методы

Проведено открытое рандомизированное сравнительное исследование терапевтической эффективности Ингавирина® при лечении взрослых больных ОРВЗ, осложненными лакунарной ангиной.

Критерии включения пациентов в исследование: лабораторное подтверждение ОРВЗ; клинические признаки бактериальной ангины: боль в горле, гнойные наложения в лакунах небных миндалин; длительность заболевания до начала лечения не более 48 ч.; температура тела не ниже 38°C; возраст от 18 до 60 лет; письменное согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения пациентов из исследования: хронические заболевания сердца, печени, почек, щитовидной железы; беременность и период лактации; алкогольная и наркотическая зависимость; длительность заболевания до включения в исследование более 48 ч.; отказ пациента от участия в исследовании.

Под наблюдением находились 60 пациентов. Рандомизацию на две группы осуществляли методом случайной выборки по мере поступления больных в стационар. Больные 1-й группы (30 пациентов) получали Ингавирин® по 90 мг (1 капсула) в сутки в течение 5 дней (курсовая доза составила 450 мг) и стандартную терапию, включающую антибактериальные (пенициллин по 1 г 4 раза внутримышечно или цефазолин по 1 г 3 раза внутримышечно в течение 7 дней), патогенетические и симптоматические средства. Больные 2-й группы (30 пациентов) получали только стандартную терапию.

Во всех случаях вирусное заболевание было подтверждено лабораторными методами. С целью быстрой этиологической диагностики

использовали обратную транскрипцию с последующей полимеразной цепной реакцией (ОТ-ПЦР) и твердофазный иммуноферментный анализ (ИФА). Кроме того, диагноз ОРВЗ подтверждался диагностически значимым нарастанием титров антител в парных сыворотках крови к вирусам гриппа А, гриппа В, парагриппа, РС- и аденовирусам в реакции торможения гемагглютинации (РТГА) и реакции связывания комплемента (РСК). Лабораторные исследования включали клинический анализ крови, определение С-реактивного белка (СРБ), микробиологический анализ мазка с миндалин. Оценка лабораторных данных проводилась до начала лечения и после курса лечения (на 6-е сутки).

Критериями клинической эффективности Ингавирина® были сроки нормализации температуры, сроки исчезновения симптомов интоксикации, динамика воспалительных изменений в ротоглотке, динамика изменений лабораторных показателей (клинический анализ крови, СРБ), возникновение осложнений (паратонзиллит), динамика симптомов, оцениваемых пациентом и исследователем по 4-балльной шкале (головная боль, слабость, боль в горле, гнойные наложения на миндалинах, кашель, ринит): 0 баллов – отсутствие симптома, 1 – минимальная выраженность симптома, 2 – умеренная выраженность симптома, 3 – максимальная выраженность симптома.

Контрольными точками оценки эффективности препарата являлись 3, 6 и 8-е сутки лечения. Нормализация температуры тела, отсутствие гнойных наложений на миндалинах, лейкоцитоза и нейтрофильного сдвига являлись критериями для прекращения антибактериальной терапии.

Проведена статистическая обработка полученных результатов. Значения количественных переменных представлялись в виде $M \pm SD$, где M – среднее значение, SD – стандартная ошибка среднего. Для подтверждения достоверности различий величин использовались различные модификации теста χ^2 ;

различия между параметрами считались достоверными при $p < 0,05$. Вычисления проводились с использованием программного пакета StatSoft Statistics 6.0.

Результаты и обсуждение

В исследовании приняли участие 60 мужчин в возрасте 18–56 лет ($24,6 \pm 1,0$ год), у которых от появления первых симптомов до начала лечения прошло не более 48 ч. ($34,9 \pm 1,2$ ч.). Заболевание у всех больных протекало в среднетяжелой форме.

Ангина и грипп были диагностированы у 29 (48,3%) пациентов, из которых у 6 (20,7%) была установлена этиологическая роль вируса гриппа А (H3N2), у 12 (41,4%) – А (H1N1) swl, у 11 (37,9%) – вируса гриппа В. Сочетание ангины и парагриппа имело место у 2 (3,3%) пациентов, ангины и аденовирусного заболевания – у 4 (6,7%), ангины и РС-заболевания – у 17 (28,3%). Кроме того, у 4 (6,7%) пациентов ангина протекала на фоне смешанной вирусной инфекции: гриппа и РС-вируса. У 4 (6,7%) пациентов на фоне детекции вирусных антигенов в назальных смывах не выявлено диагностически значимое нарастание титра специфических противовирусных антител в парных сыворотках крови.

Заболевание во всех случаях начиналось остро, с первого дня преобладали симптомы интоксикации: у 46 (76,7%) пациентов температура тела повышалась до 39°C, у 14 (23,3%) – превышала 39,0°C с максимальными значениями в 1–2-е сутки болезни. Головная боль была отмечена у 41 (68,3%) пациента, головокружение – 14 (23,3%), слабость – у 60 (100%), боли в суставах и мышцах – у 37 (61,7%). Тошноту и рвоту отмечали 4 (6,7%) больных гриппом, цианоз губ – 13 (21,7%), сухой кашель – 28 (46,7%), геморрагические элементы на слизистой оболочке мягкого неба – 5 (8,3%). Ринит был более выражен у больных с ангиной на фоне парагриппа и аденовирусного заболевания. Наиболее выраженные симптомы интоксикации наблюдались у больных ангиной на

фоне гриппа. Цианоз губ и слизистой оболочки ротоглотки, геморрагические мелкоочечные кровоизлияния на мягком небе наблюдались только у больных гриппом. Во всех случаях ангина развивалась одновременно с ОРВЗ. При первичном осмотре (1–2-е сутки болезни) имелись признаки ангины: выявлялась гиперемия небных дужек, язычка, задней стенки глотки и мягкого неба; миндалины гиперемированы и гипертрофированы до I–II степени, отечны, с гнойным белесоватого цвета налетом в лакунах. У всех пациентов определялось увеличение и болезненность подчелюстных лимфоузлов, у части больных – и заднешейных лимфоузлов. Микрофлора миндалин была представлена β -гемолитическим стрептококком не группы А, зеленым стрептококком, клебсиеллой, нейссерией и их сочетаниями.

Анализ демографических данных, продолжительности заболевания до начала лечения, этиологии респираторных заболеваний и частоты клинических симптомов показал отсутствие достоверных различий в сравниваемых группах пациентов, получавших комплексное лечение стандартной терапией и Ингавирином® (1-я группа) и только стандартную терапию (2-я группа) (табл. 1).

Анализ длительности периода лихорадки показал, что в группе пациентов, получавших в составе комплексного лечения Ингавирином®, через 24–36 ч. от начала лечения температура тела нормализовалась у 27 (90,0%) больных, в группе стандартной терапии – у 16 (53,3%) ($p < 0,001$), причем у 21 (70,0%) и 10 (33,3%) соответственно температура нормализовалась уже через 24 ч. Среднее значение максимальной суточной температуры тела в

контрольных точках (24 ч. и 48 ч. лечения) имели статистически значимые различия в сравниваемых группах ($p < 0,05$; рис. 1).

Анализ продолжительности симптомов интоксикации и локальных изменений в ротоглотке (табл. 2) показывает преимущество лечения Ингавирином® в комплексе с антибиотиками по сравнению со стандартной терапией. Наблюдалось достоверное сокращение продолжительности основных симптомов ангины: сроков очищения миндалин от гнойных наложений ($p < 0,007$) и боли в горле ($p < 0,003$). В отношении головной боли и слабости статистически значимой разницы не получено.

Период до разрешения основных симптомов ангины (лихорадки, головной боли, боли в горле, гнойных наложений в лакунах, кашля) в группе пациентов, полу-

Таблица 1. Характеристика больных по этиологии заболевания и частоте клинических симптомов в двух группах на момент включения в исследование

Этиология ОРВЗ	Распределение больных по виду лечения, n (%)	
	1-я группа (стандартная терапия + Ингавирином®), n=30	2-я группа (стандартная терапия), n=30
Этиология ОРВЗ		
Грипп	16 (53,3%)	13 (43,3%)
Парагрипп	1 (3,3%)	1 (3,3%)
РС-вирусное заболевание	8 (26,7%)	9 (30,0%)
Аденовирусное заболевание	2 (6,7%)	2 (6,7%)
Смешанное вирусное заболевание: грипп + РС-вирусное заболевание	2 (6,7%)	2 (6,7%)
ОРВЗ неустановленной этиологии	1 (3,3%)	3 (10,0%)
Клинические симптомы		
Возраст, годы	24,0±8,2	25,4±7,3
Время до начала лечения, ч.	35,6±9,3	36,4±9,0
Температура тела:		
38–39°C	25 (83,3%)	21 (70,0%)
>39°C	5 (16,7%)	9 (30,0%)
Головная боль	22 (73,3%)	19 (63,3%)
Головокружение	7 (23,3%)	7 (23,3%)
Слабость	30 (100%)	30 (100%)
Кашель	16 (53,3%)	12 (40,0%)
Ринит	21 (70,0%)	17 (56,7%)
Склерит, конъюнктивит	27 (90,0%)	23 (76,7%)
Боль в горле	30 (100%)	30 (100%)
Трахеит	2 (6,7%)	1 (3,3%)
Ларингит	10 (33,3%)	9 (30,0%)
Фарингит	30 (100%)	30 (100%)
Регионарный лимфаденит	30 (100%)	30 (100%)
Гипертрофия миндалин	30 (100%)	30 (100%)
Гнойные наложения в лакунах	30 (100%)	30 (100%)

Таблица 2. Продолжительность основных клинических симптомов у больных ангиной при различных видах лечения

Симптом	Средняя продолжительность, сут., M±SD		p*
	стандартная терапия + Ингавирин® (1-я группа; n=30)	стандартная терапия (2-я группа; n=30)	
Головная боль	1,0±0,2	1,1±1,0	0,33
Слабость	1,2±0,5	1,5±0,8	0,07
Боль в горле	1,6±0,8	2,4±1,0	0,003
Гнойные наложения в лакунах	1,8±0,8	2,8±1,1	0,007

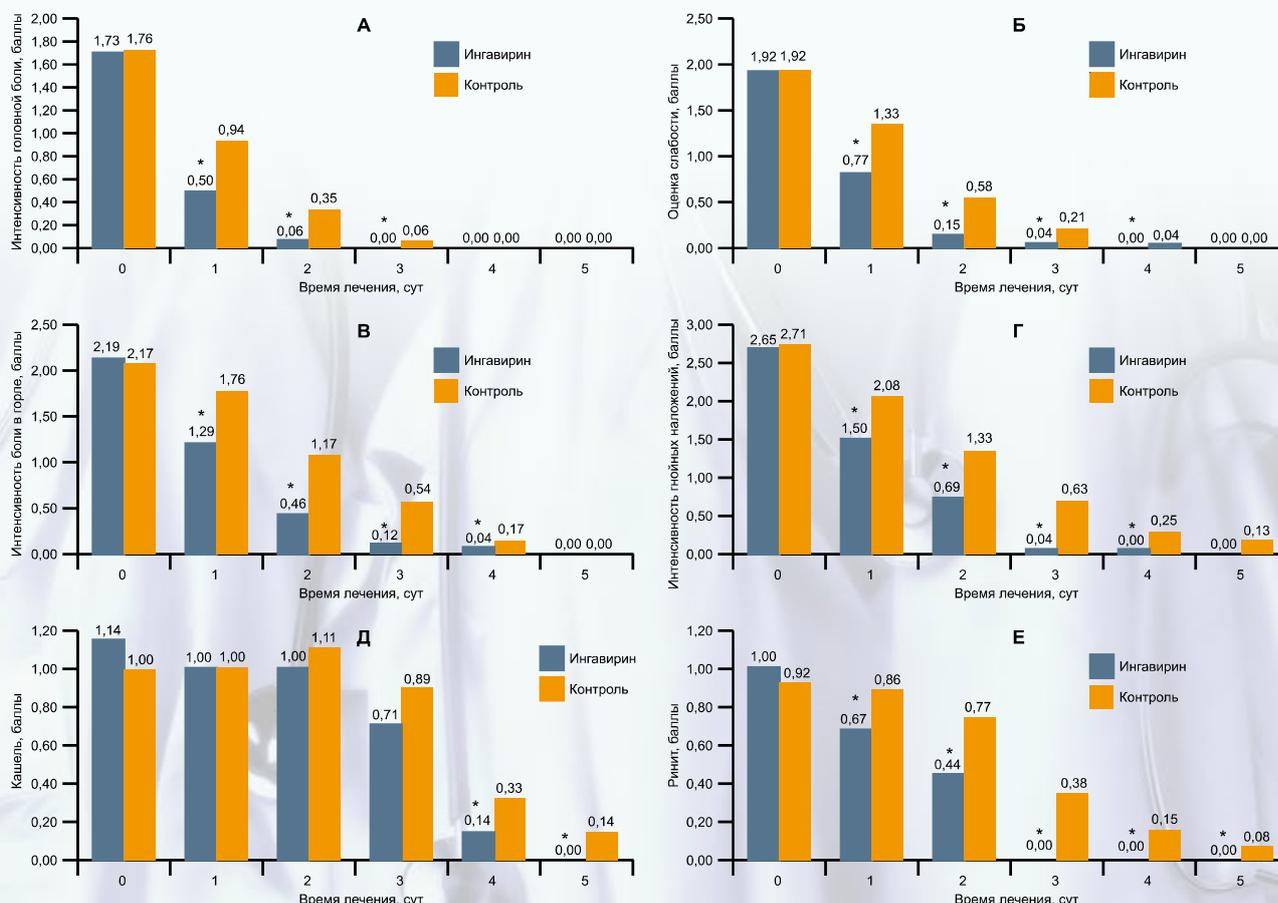
Примечание: * – для оценки различий средних значений продолжительности симптомов в двух группах терапии использовался t-критерий Стьюдента для количественных данных.

чавших Ингавирин®, был менее продолжительным по сравнению с группой стандартной терапии. Кроме того, в соответствии с субъективной оценкой симптомов в баллах у пациентов, получавших Ингавирин®, были отмечены достоверные различия выраженности головной боли (рис. 2, А), слабости (рис. 2, Б), боли в горле (рис. 2, В), интенсивности гнойных наложений (рис. 2, Г), кашля (рис. 2, Д) и ринита (рис. 2, Е).

Изменения в периферической крови у больных в сравниваемых группах до лечения характеризовались лейкоцитозом,

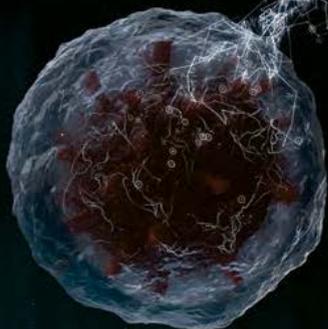


Рисунок 1. Средние значения максимальной суточной температуры тела пациентов в динамике лечения в сравниваемых группах



А – головная боль; Б – слабость; В – боль в горле; Г – интенсивность гнойных наложений; Д – кашель; Е – ринит. * – достоверность различий p<0,05.

Рисунок 2. Оценка выраженности клинических симптомов в баллах у больных ангиной при различных видах лечения



Ингавирин® 90_{мг}

ДӘРІЛІК ЗАТТЫ МЕДИЦИНАЛЫҚ ҚОЛДАНУ ЖӨНІНДЕГІ НҰСҚАУЛЫҚ

Саудалық атауы Ингавирин®
Халықаралық патенттелмеген атауы Жоқ
Дәрілік түрі Капсулалар 90 мг
Құрамы

Бір капсуланың құрамында белсенді зат – имидазолилэтанамид пентандион қышқылы (витаглутам) 100% затқа шаққанда – 90,0 мг, қосымша заттар: лактоза моногидраты, картоп крахмалы, коллоидты кремнийдің қостотығы (аэросил), магний стеараты.

Қолданылуы

Ересектерде А және В тұмауы мен басқа жедел респираторлық вирустық инфекцияларды (аденовирустық инфекция, парагрипп, респираторлық синцитиальді инфекция, риновирустық инфекция) емдеуде және профилактикасында.

Фармакотерапиялық тобы

Жүйелі пайдалануға арналған инфекцияға қарсы препараттар. Жүйелі қолдануға арналған вирусқа қарсы препараттар. Тікелей әсер ететін вирусқа қарсы препараттар. Вирусқа қарсы басқа да препараттар. Имидазолилэтанамид пентандион қышқылы. АТХ коды J05AX21

Фармакологиялық қасиеттері

Фармакокинетикасы

Сіңуі мен таралуы Радиоактивті белгіні пайдаланған іс-тәжірибеде анықталғаны: препарат асқазан-ішек жолынан қанға тез түседі. Ішкі ағзаларға біркелкі таралады.

Қанда, қан плазмасында және ағзалардың көбінде ең жоғары концентрацияларына препаратты енгізгеннен кейін 30 минуттан соң жетеді. Бүйрек, бауыр және өкпенің АУС шамасы (фармакокинетикалық қисық астындағы «концентрация – уақыт» ауданы) қан АУС-нан болар-болмас асады (43,77 мкг.сағ/г). Көкбауыр, бүйрекүсті безі, лимфа түйіндері мен тимус үшін АУС шамалары қан АУС-нан төмен. Қандағы MRT (препаратты ұстап тұратын орташа уақыт) – 37,2 сағат.

Препаратты тәулігіне бір рет курстық қабылдау кезінде ішкі ағзалар мен тіндерде оның жинақталуы жүреді. Сондай-ақ, препараттың әр енгізілуінен кейін фармакокинетикалық қисықтарының сапалық сипаттамалары ұқсас болды: препараттың концентрациясының қабылдағаннан соң әрбір 0,5–1 сағат сайынғы әрбір енгізуден кейін тез жоғарылауы және 24 сағатқа жақындағанда баяу төмендеуі.

Метаболизм Препарат организмде метаболизденбейді және өзгеріссіз күйде шығарылады.

Шығарылуы

Негізгі шығарылу үдерісі 24 сағат ішінде жүреді. Осы кезеңде қабылданған дозаның 80% шығарылады: 0-ден 5 сағатқа дейінгі уақыт аралығында 34,8% және 5-тен 24 сағатқа дейінгі уақыт аралығында 45,2% шығарылады. Олардың 77% ішек арқылы және 23% бүйрек арқылы шығарылады.

Фармакодинамикасы

Вирусқа қарсы препарат

Клиникаға дейінгі және клиникалық зерттеулерде Ингавирин® препаратының А типті (A(H1N1)), соның ішінде «шошқа» A(H1N1) pdm09, A(H3N2), A(H5N1)) және В типті тұмау вирустарына, аденовирустық, парагрипп вирусына, респираторлық синцитиальді вирусқа; клиникаға дейінгі зерттеулерде: коронавирустық, метанемовирустық, энтеровирустарға, оның ішінде Коксаки вирусы және риновирустық қатысты тиімділігі көрсетілген.

Ингавирин® препараты вирустардың жылдам сыртқа шығарылуына, аурудың ұзаққа созылуын қысқартуға, асқынулар даму қаупінің азаюына ықпал етеді.

Әсер ету механизмі вирустық ақуыздармен бәсеңдетілетін туа біткен иммунитет факторларын көтермелеу есебінен инфекцияланған жасушалар деңгейінде жүзеге асырылады. Іс-тәжірибелік зерттеулерде, атап айтқанда IFNAR бірінші типті интерферон рецепторы экспрессиясын Ингавирин® препаратының эпителиальді және иммунокомпетентті жасушалардың беткейінде арттыратыны көрсетілген. Интерферондық рецепторлар тығыздығының ұлғаюуы эндогендік интерферон сигналдарына жасушалар сезімталдығының жоғарылауына әкеледі. Вирусқа қарсы гендер индукциясы үшін жасушалар ядросына сигнал беретін ақуыз-трансмисстер STAT1 активациясымен (фосфорланумен) қатар жүреді. Инфекция жағдайында препарат әртүрлі вирустар рибонуклеопротеидтарының жасушаішілік тасымалдануын тежейтін МxА вирусқа қарсы эффекторлы ақуыз өндірілуін, вирустық репликация үдерісін баяулата отырып, көтермелейтіні көрсетілген.

Ингавирин® препараты қандағы интерферон құрамын физиологиялық нормаға дейін арттырады, қан лейкоциттерінің төмендеген α-интерферон-өндіруші қабілетін қалыпқа келтіреді және көтермелейді, лейкоциттердің γ-интерферон өндіруші қабілетін көтермелейді. Цитоуытты лимфоциттердің генерациясын тудырады және вирус жұқтырған жасушаларға қатысты жоғары киллерлік белсенділікке ие NK-Т жасушалардың құрамын арттырады.

Қабынуға қарсы әсері басты қабыну цитокиндерінің (ісік некрозы факторы (TNF-α), интерлейкиндердің (IL-1β және IL-6)) өнімділігін бәсеңдетуіне, миелопероксидаза белсенділігін төмендетуіне негізделген.

Іс-тәжірибелік зерттеулерде Ингавирин® препаратын антибиотиктермен бірге пайдалану, оның ішінде пенициллинге тәзімді стафилококк штаммдары туындатқан бактериялық сепсис моделінде емнің тиімділігін жоғарылатынын көрсеткен. Жүргізілген іс-тәжірибелік токсикологиялық зерттеулер препараттың уыттылық деңгейінің төмендігін және қауіпсіздік бейінінің жоғарылығын дәлелдейді.

Жедел уыттылық параметрлері бойынша Ингавирин® препараты «Уыттылығы аз заттар» – 4 уыттылық класына жатады (жедел уыттылық бойынша іс-тәжірибеде LD50 анықтаған кезде препараттың өлімге әкелетін дозасын анықтау мүмкін болмаған).

Препараттың мутагендік, иммуоуыттылық, аллергия тудырушы және канцерогендік қасиеттері жоқ, жергілікті тіріккендігі әсер бермейді. Ингавирин® препараты ұрпақ өрбіту функциясына әсер етпейді, эмбриоуыттылық және тератогендік әсер бермейді.

Қолдану тәсілі және дозалары

Ішке, ас қабылдауға байланыссыз.

Тұмауды және жедел респираторлық вирустық инфекцияны емдеу үшін 90 мг-ден күніне 1 рет тағайындайды. Тұмауды және жедел респираторлық вирустық инфекцияны емдеу ұзақтығы 5–7 күн (жағдайдың ауырлығына байланысты). Препаратты қабылдауды аурудың бірінші симптомдары пайда болғанда, ең дұрысы ауру басталғаннан 2 тәуліктен кешіктірмей бастаған дұрыс.

Науқастармен байланыста болғаннан кейінгі тұмау және

жедел респираторлық вирустық инфекцияның профилактикасы үшін 90 мг-ден күніне 1 рет, 7 күн бойы тағайындайды.

Жағымсыз әсерлері

Сирек

- аллергиялық реакциялар
- Қолдануға болмайтын жағдайлар**
 - препараттың белсенді затына немесе кез келген басқа да компонентіне жоғары сезімталдық
 - лактаза тапшылығы, лактоза жақпаушылығы, глюкоза-галактоза мальабсорбциясы
 - жүктілік
 - лактация кезеңі
 - 18 жасқа дейінгі балалар мен жасөспірімдер

Дәрілермен өзара әрекеттесуі

Ингавирин® препаратының басқа да дәрілік препараттармен өзара әрекеттесу жағдайлары анықталмаған.

Айрықша нұсқаулар

Дәрігермен алдын ала кеңесіп алмай, басқа вирусқа қарсы препараттармен бір мезгілде қабылдау ұсынылмайды. **Жүктілік және лактация кезеңі** Препараттың жүктілік кезінде қабылдануы зерттелмеген.

Препараттың лактация кезінде қабылдануы зерттелмеген, сондықтан препараттың лактация кезеңінде қолдану қажет болса, бала емізуді тоқтату керек.

Дәрілік заттың көлік құралын немесе қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне әсер ету ерекшеліктері Зерттелмеген, алайда әсер ету механизмі мен жағымсыз реакциялардың профилін ескере отырып, препарат көлік құралдарын, механизмдерді басқару қабілетіне әсер етпейді деп болжауға болады.

Артық дозалануы

Осы уақытқа дейін Ингавирин® препаратымен артық дозалану жағдайлары туралы хабарланбаған.

Шығарылу түрі және қаптамасы

90 мг капсулалар.

7 капсуладан поливинилхлоридті үлбір мен баспалакталған алюминий фольгадан жасалған пішінді ұяшықты қаптамада.

Бір пішінді ұяшықты қаптама мемлекеттік және орыс тіліндегі медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапшаға салынады.

Сақтау мерзімі

3 жыл. Қаптамасында көрсетілген жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды.

Сақтау шарттары

Жарықтан қорғалған жерде, 25°C-ден аспайтын температурада.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек.

Дәріханалардан босатылу шарттары

Рецептісіз босатылады

Өндіруші

«Валента Фарм» АҚ, Ресей Федерациясы 141101, Щелково қ., Мәскеу обл., Фабричная к-сі, 2

Тіркеу куәлігінің ұстаушысы

«Валента Фарм» АҚ, Ресей Федерациясы 141101, Щелково қ., Мәскеу обл., Фабричная к-сі, 2



«Валента Азия» ЖШС
Қазақстан Республикасы, 050009, Алматы қ.,
Абай д-лы, 151, «Алатау» бизнес орталығы, №1102 кеңсе
Телефон/факс: +7 (727) 334-15-51

ҚОЛДАНАР АЛДЫНДА
ДӘРІГЕРМЕН КЕҢЕСУ КЕРЕК.
ӨЗІН-ӨЗІ ЕМДЕУ СІЗДІң ДЕНСАУЛЫҒЫҢЫЗҒА
ЗИЯН ТИГІЗУІ МҮМКІН.

ҚР-ДЗ-5N®014881 09.08.2019
09.08.2024 ДЕЙІН



Ингавирин® 90_{мг}

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

Торговое название Ингавирин®
Международное непатентованное название Нет
Лекарственная форма Капсулы, 90 мг

Состав
 Одна капсула содержит *активное вещество* – имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты (виталглутам) в пересчете на 100% вещество – 90,0 мг, *вспомогательные вещества*: лактозы моногидрат, крахмал картофельный, кремния диоксид коллоидный (аэросил), магния стеарат.

Показания к применению
 Лечение и профилактика гриппа А и В и других острых респираторных вирусных инфекций (аденовирусная инфекция, парагрипп, респираторно-синцициальная инфекция, риновирусная инфекция) у взрослых.

Фармакотерапевтическая группа
 Противовирусные препараты для системного использования. Противовирусные средства для системного применения. Противовирусные препараты прямого действия. Противовирусные препараты прочие. Имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты.
 Код АТХ J05AX21

Фармакологические свойства
Фармакокинетика

Всасывание и распределение В эксперименте с использованием радиоактивной метки было установлено: препарат быстро поступает в кровь из желудочно-кишечного тракта. Равномерно распределяется по внутренним органам. Максимальные концентрации в крови, плазме крови и большинстве органов достигаются через 30 минут после введения препарата. Величины AUC (площадь под фармакокинетической кривой «концентрация – время») почек, печени и легких незначительно превышают AUC крови (43,77 мкг·ч/л). Величины AUC для селезенки, надпочечников, лимфатических узлов и тимуса ниже AUC крови. MRT (среднее время удержания препарата) в крови – 37,2 часа. При курсовом приеме препарата один раз в сутки происходит его накопление во внутренних органах и тканях. При этом качественные характеристики фармакокинетических кривых после каждого введения препарата были тождественными: быстрое повышение концентрации препарата после каждого введения через 0,5–1 час после приема и затем медленное снижение к 24 часам.

Метаболизм Препарат не метаболизируется в организме и выводится в неизменном виде.

Выведение
 Основной процесс выведения происходит в течение 24 часов. За этот период выводится 80% принятой дозы: 34,8% выводится во временном интервале от 0 до 5 часов и 45,2% во временном интервале от 5 до 24 часов. Из них 77% выводится через кишечник и 23% – через почки.

Фармакодинамика
 Противовирусный препарат. В доклинических и клинических исследованиях показана эффективность препарата Ингавирин® в отношении вирусов гриппа типа А (A(H1N1), в т.ч. «свиной» A(H1N1) pdm09, A(H3N2), A(H5N1)) и типа В, аденовируса, вируса парагриппа, респираторно-синцициального вируса; в доклинических исследованиях: коронавируса, метапневмовируса, энтеровирусов, в том числе вируса Коксаки и риновируса. Препарат Ингавирин® способствует ускоренной элимина-

ции вирусов, сокращению продолжительности болезни, уменьшению риска развития осложнений.

Механизм действия реализуется на уровне инфицированных клеток за счет стимуляции факторов врожденного иммунитета, подавляемых вирусными белками. В экспериментальных исследованиях, в частности, показано, что препарат Ингавирин® повышает экспрессию рецептора интерферона первого типа IFNAR на поверхности эпителиальных и иммунокомпетентных клеток. Увеличение плотности интерфероновых рецепторов приводит к повышению чувствительности клеток к сигналам эндогенного интерферона. Процесс сопровождается активацией (фосфорилированием) белка-трансммиттера STAT1, передающего сигнал в ядро клетки для индукции противовирусных генов. Показано, что в условиях инфекции препарат стимулирует выработку противовирусного эффекторного белка МхА, ингибирующего внутриклеточный транспорт рибонуклеопротеидов различных вирусов, замедляя процесс вирусной репликации.

Препарат Ингавирин® вызывает повышение содержания интерферона в крови до физиологической нормы, стимулирует и нормализует сниженную α-интерферон продуцирующую способность лейкоцитов крови, стимулирует γ-интерферон продуцирующую способность лейкоцитов. Вызывает генерацию цитотоксических лимфоцитов и повышает содержание NK-Т клеток, обладающих высокой киллерной активностью по отношению к зараженным вирусом клеткам.

Противовоспалительное действие обусловлено подавлением продукции ключевых провоспалительных цитокинов фактора некроза опухоли (TNF-α), интерлейкинов (IL-1β и IL-6), снижением активности миелопероксидазы. В экспериментальных исследованиях показано, что совместное использование препарата Ингавирин® с антибиотиками повышает эффективность терапии на модели бактериального сепсиса, в том числе вызванного пенициллин-резистентными штаммами стафилококка.

Проведенные экспериментальные токсикологические исследования свидетельствуют о низком уровне токсичности и высоком профиле безопасности препарата. По параметрам острой токсичности препарат Ингавирин® относится к 4 классу токсичности – «Малотоксичные вещества» (при определении LD50 в экспериментах по острой токсичности летальные дозы препарата определить не удалось).

Препарат не обладает мутагенными, иммунотоксическими, алергизирующими и канцерогенными свойствами, не оказывает местнораздражающего действия. Препарат Ингавирин® не влияет на репродуктивную функцию, не оказывает эмбриотоксического и тератогенного действия.

Способ применения и дозы
 Внутрь, независимо от приема пищи.

Для лечения гриппа и острых респираторных вирусных инфекций назначают по 90 мг 1 раз в день.

Длительность лечения гриппа и острых респираторных вирусных инфекций – 5–7 дней (в зависимости от тяжести состояния). Прием препарата начинают с момента появления первых симптомов заболевания, желательно не позднее 2 суток от начала болезни.

Для профилактики гриппа и острых респираторных вирусных инфекций после контакта с больными лицами назначают по 90 мг 1 раз в день, в течение 7 дней.

Побочные действия

Редко
 – аллергические реакции

Противопоказания

- повышенная чувствительность к активному веществу или любому другому компоненту препарата
- дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция
- беременность
- период лактации
- детский и подростковый возраст до 18 лет

Лекарственные взаимодействия

Случаев взаимодействия Ингавирин® с другими лекарственными препаратами не выявлено.

Особые указания

Не рекомендуется одновременный прием других противовирусных препаратов без предварительной консультации врача.

Беременность и период лактации

Применение препарата во время беременности не изучалось.

Применение препарата во время лактации не изучалось, поэтому при необходимости применения препарата в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Не изучались, однако, учитывая механизм действия и профиль побочных реакций, можно предположить, что препарат не оказывает влияния на способность управлять транспортными средствами, механизмами.

Передозировка

О случаях передозировки препарата Ингавирин® до настоящего времени не сообщалось.

Форма выпуска и упаковка

Капсулы, 90 мг.

По 7 капсул в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

Одну контурную ячейковую упаковку вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в пачку из картона.

Срок хранения

3 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре не выше 25°C. Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска из аптек

Отпускают без рецепта

Производитель

АО «Валента Фарм» Российская Федерация 141101, г. Щелково, Московская обл., ул. Фабричная, 2

Держатель регистрационного удостоверения

АО «Валента Фарм» Российская Федерация 141101, г. Щелково, Московская обл., ул. Фабричная, 2



ТОО «Валента Азия»
 Республика Казахстан, 050009, г. Алматы,
 пр. Абая, 151, бизнес-центр «Алатау», офис №1102
 Телефон/факс: +7 (727) 334-15-51

**ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО
 ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ С ВРАЧОМ.
 САМОЛЕЧЕНИЕ МОЖЕТ БЫТЬ ВРЕДНЫМ ДЛЯ
 ВАШЕГО ЗДОРОВЬЯ**

PK-ЛС-5N®014881
 от 09.08.2019 до 09.08.2024

нейтрофилезом и относительной лимфопенией. При анализе этих же показателей после лечения в обеих группах установлено статистически значимое снижение количества лейкоцитов, палочкоядерных и сегментоядерных лейкоцитов ($p < 0,01$), а также увеличение числа тромбоцитов, лимфоцитов и эозинофилов ($p < 0,01$). После лечения достоверные межгрупповые различия были выявлены лишь в показателе СОЭ, который был выше в группе сравнения ($p < 0,03$).

Исходно (до лечения) у больных обеих групп в сыворотке крови определялись высокие концентрации СРБ, средние значения которого в группе Ингавирина® составили $82,0 \pm 68,1$ мкг/мл, а в группе сравнения – $107,6 \pm 64,8$ мкг/мл. После лечения (на 6-е сутки) у пациентов, получавших Ингавирин®, СРБ не определялся у 21 (72,4%) из 29 обследованных, у остальных 8 (27,6%) пациентов концентрация СРБ не превышала 6,0 мкг/мл. В группе сравнения нормализация концентрации СРБ имела место у 15 (53,6%) из 28 пациентов. У 13 (46,4%) пациентов показатели колебались от 6,0 до 96,0 мкг/мл.

Нежелательные явления и вторичные осложнения (паратонзиллит, абсцесс) в период лечения отсутствовали у пациентов обеих групп. Время лечения в стационаре пациентов 1-й группы было на сутки короче по сравнению со 2-й группой (6,7 и 7,6 сут. соответственно).

Заключение

Исследование эффективности Ингавирина® в комплексном лечении ангины, протекающей на фоне лабораторно подтвержденного острого респираторного вирусного заболевания, показало высокую эффективность и четкие преимущества сочетанного применения противовирусного препарата Ингавирин® и антибиотиков.

В соответствии с критериями эффективности, а также субъективной оценкой выраженности симптомов в баллах продолжительность и интенсивность ключевых симптомов заболевания (лихорадки, слабости, головной боли, боли в горле, гнойных наложений в лакунах небных миндалин) значительно уменьшались на фоне комплексной терапии. Применение Ингавирина® в комплексном лече-

нии приводило к достоверному по сравнению со стандартной терапией сокращению периода и уровня лихорадки, уменьшению выраженности симптомов интоксикации, а также более быстрому разрешению воспалительных изменений в миндалинной ткани, что способствовало сокращению сроков болезни, длительности антибактериальной терапии и сроков пребывания пациентов в стационаре.

Ингавирин® имеет отличный профиль безопасности, нежелательные явления не выявлены ни в одном случае.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что эффективность сочетанного применения антибактериальных средств и Ингавирина®, обладающего противовирусным и противовоспалительным действием, достоверно превосходит эффективность стандартной терапии. Это позволяет рекомендовать Ингавирин® как препарат комплексного лечения для широкого клинического применения, что существенно расширяет возможности рациональной фармакотерапии острого тонзиллита вирусно-бактериальной этиологии. ■

Список литературы

1. Гатич Р.З. Клинико-иммунологические особенности гриппа и других острых респираторных вирусных заболеваний при лечении вифероном: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2005. – 32.
2. Колобухина Л.В., Меркулова Л.Н., Малышев Н.А. и др. Возможности местной интерферонотерапии гриппа, осложненного ангиной. РМЖ. – 2010; 18: 24: 1462–1466.
3. Грушинская И.А., Крылов В.Ф., Елисева И.Я. и др. Некоторые клинические варианты ангин при острых респираторных вирусных заболеваниях у взрослых. Вестн. оторинолар. – 1983; 5: 43–47.
4. Полевщиков А.В., Рязанцев С.В. Преимущества местной иммунотерапии в лечении и профилактике ринофарингитов. Лечащий врач. – 2002; 7–8: 68–70.
5. Морозова С.В. Актуальные вопросы дифференциальной диагностики и лечения острых фарингеальных инфекционно-воспалительных заболеваний. Лечащий врач. – 2010; 3: 72–74.
6. Колобухина Л.В., Гатич Р.З., Меркулова Л.Н. и др. Комплексное лечение ОРВИ, осложненных ангиной. Лечащий врач. – 2003; 1: 24–26.
7. Галегов Г.А., Андропова В.Л., Небольсин В.Е. Изучение противовирусной активности ингавирина в отношении «сезонного» вируса гриппа А/Н1N1 в культуре клеток МДСК. Антибиотики и химиотерапия. – 2009; 9–10: 19–22.
8. Шишкина Л.Н., Небольсин В.Е., Скарнович М.О., Кабанов А.С., Сергеев А.А., Эрдынеева У.Б., Серова О.А., Демина О.К., Агафонов А.П., Ставский Е.А., Дроздов И.Г. Изучение эффективности ингавирина *in vivo* в отношении штаммов пандемического вируса гриппа А(Н1N1/09) v. Антибиотики и химиотерапия. – 2010; 5–6: 32–35.
9. Логинова С.Я., Борисевич С.В., Максимов В.А., Бондарев В.П., Небольсин В.Е. Эффективность ингавирина *in vitro* в отношении возбудителя аденовирусной инфекции. Антибиотики и химиотерапия. – 2009; 7–8: 16–18.
10. Носик Н.Н., Небольсин В.Е., Желтухина В.А., Евстигнеева Р.П., Кондрашина Н.Г., Лаврухина Л.А., Кржечковская В.В. Противовирусная и антистрессорная активность γ -L-глутамилгистина и его аналогов. Вопросы вирусологии. – 2003; 1: 38–42.

Впервые опубликовано в журнале «Вестник оториноларингологии», №6, 2011 г., стр. 91–95.

Негоспитальная пневмония: диагностическая значимость альвеолярной и интерстициальной инфильтрации



З.М. Ходош – к.м.н., доцент, В.С. Крутько – д.м.н., профессор,
П.И. Потейко – к.м.н., доцент, Д.А. Хорошун
Харьковская медицинская академия последипломного образования, г. Харьков
Харьковская городская клиническая больница №13, г. Харьков

В современных клинических условиях понимание негоспитальной пневмонии (НП) значительно расширилось и усложнилось, так как диагностирование становится более требовательным в отношении установления этиологии, патогенеза, условий возникновения, групповой принадлежности, осложнений, сопутствующей патологии, адекватной и своевременной антибиотикотерапии, резистентности микроорганизмов и т.д. Практика данной патологии заключается в том, что НП остается системным и потенциально угрожающим заболеванием. Ее широкая распространенность, ошибки при диагностике и терапии, высокие показатели летальности и сохраняющаяся этиологическая неоднозначность по-прежнему обуславливают актуальность этой клинической проблемы.

Каждый год во всем мире пневмонией заболевают миллионы людей, а умирает 3,5 млн., большинство из которых – дети, лица пожилого возраста, ослабленные, истощенные и ВИЧ-инфицированные. В США ежегодно регистрируется 5–6 млн. человек с НП, из которых умирает 50 000. Летальность в Украине – 2% [1]. Согласно расчетным данным, в РФ НП болеют более 1,5 млн. человек в год. Повсеместно у 30–40% заболевших диагноз устанавливается лишь в конце первой недели болезни, обычно по результатам рентгенологического обследования, хотя в 10% случаев встречаются «рентген-негативные» пневмонии [2]. Диагностические ошибки достигают 20–40% в плане гипо- и гипердиагностики. Неспроста С.П. Боткин писал: «...у всех воспалений легких одна кличка, а между тем, какое разнообразие».

Значимость микроорганизмов, являющихся этиологией НП, остается во многом неопределенной,

поскольку большинство больных не проходит тщательного тестирования по верификации возбудителя. И если даже тестирование проводится, этиологический патоген определяется в менее чем 50% случаев. Это связано с тем, что у 20–30% больных отсутствует продуктивный кашель, что может, правда, компенсироваться индуцированной мокротой (1); невозможностью выделения культуры внутриклеточных (атипичных) возбудителей при использовании стандартных диагностических методик (2); выделением культуры возбудителя спустя лишь 48–72 часа от момента взятия материала (3); лабораторными трудностями в разграничении микроба-возбудителя и микроба-«свидетеля» (4); распространенной практикой приема антибактериальных препаратов до обращения к врачу (5). Более того, удельный вес возбудителей варьирует в зависимости от возраста больного, сопутствующей патологии и других модифицирующих

факторов. Повсеместно возбудителями пневмонии бывают бактерии (в том числе атипичные), грибы, вирусы и простейшие.

Вызываемые вирусами изменения легочной ткани называть пневмонией не совсем корректно (рис. 1). Более того, принципиально различен подход к лечению. Правда, на этапе бактериального присоединения (вторичный и третичный период) антибиотики становятся одним из лидирующих методов лечения. Зачастую понятие «вирусно-бактериальная пневмония» подвергается ревизии, поскольку бактериальный процесс морфологически отличается от первичного интерстициального вирусного поражения паренхимы легких. Итак, тип возбудителя во многом определяет характер, тяжесть течения и тактику лечения пневмонии.

Развитие экссудативного воспаления, вне зависимости от этиологии, в паренхиме легких определяет основной рентгенологический при-



знак пневмонии, то есть локальное снижение воздушности легочной ткани. Этот феномен в литературе и практической деятельности определяется множеством терминов – «затенение», «затемнение», «снижение прозрачности легочного поля», «уплотнение», «инфильтрация» [3]. Хотя, заменяя понятие легочной инфильтрации (ЛИ), например, на «снижение прозрачности», инфильтрацию не всегда подразумевают. Но, безусловно, наиболее точно процесс вытеснения воздуха из респираторных отделов легочной ткани в результате постепенного накопления воспалительного экссудата отражает термин «инфильтрация» (*infiltracio* – лат. «заполнение»). Более того, инфильтрация отражает как рентгенологическую характеристику, так и цитологическую, то есть характеризует проникновение и скопление в тканях веществ или частиц (клеток), которые не являются их нормальной составной частью.

Инфильтрация легочной ткани при долевой пневмонии чаще распространяется на один или два бронхолегочных сегмента или доли. Рентгенография в 2 проекциях играет важную роль в диагностике, раскрывая более точно локализацию и объем поражения. Наиболее часто поражаются нижние отделы легких, однако любая другая локализация ЛИ не исключает пневмонии (рис. 2).

При долевой пневмонии микроорганизмы с вдыхаемым воздухом достигают альвеол, где размножаются и быстро проникают через отверстия (поры) Конна, преодолевая сегментарные перегородки и, как следствие, распространяются по всей доле или сегменту. При долевой пневмонии остаются сравнительно не затронутыми интерстиций и бронхи, хотя отводящий (дренирующий) бронх вторично и в разной степени неминуемо вовлечен в процесс [4]. Обычно процесс односторонний, локализуется преимущественно в нижних долях легких или в аксиллярных субсегментах верхних долей, что, собственно говоря, морфологически не является туберкулезным инфильтратом и

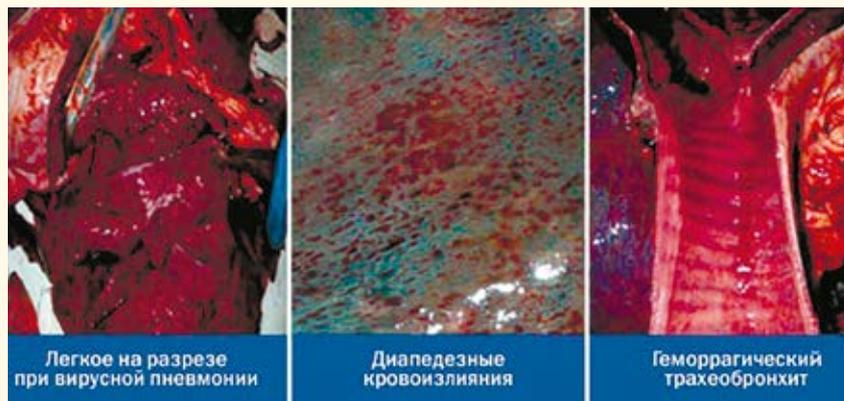


Рисунок 1. Макроскопическая картина вирусной пневмонии

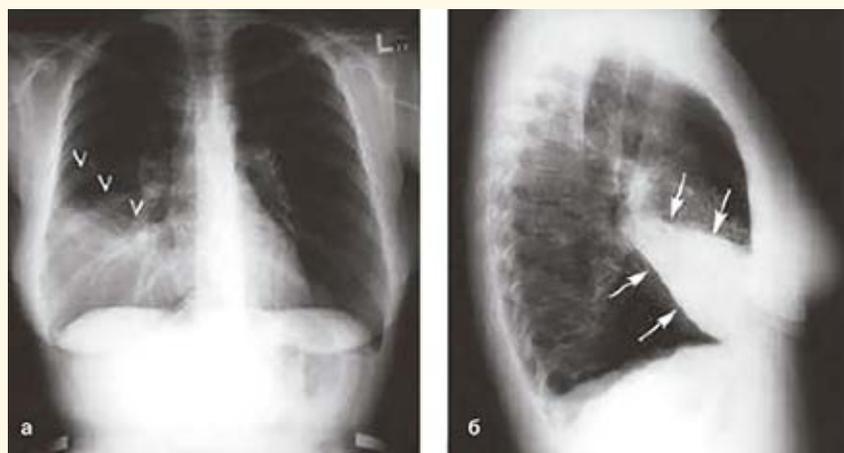


Рисунок 2. Прямая (а) и правая боковая (б) обзорные рентгенограммы больного со среднедолевой (S4, S5) пневмонией

требует в том числе внимательного анамнеза, клиники и аускультации в подмышечных областях. Двусторонние изменения при ВП редки и более характерны для отека легких, интерстициальных заболеваний легких, метастазов и других патологических процессов.

Классическое развитие долевой пневмонии может быть анатомическим и функциональным и проходит 4 стадии. Первая стадия – стадия прилива (отека), то есть застоя в легочных капиллярах; именно в этой отечной стадии реакции больше, чем воспаления. Первичная реакция легочной ткани на воздействие, например, пневмококка характеризуется выделением в просвет альвеол обильного серозного экссудата. Наличие в экссудате большого количества микробов послужило основанием называть это состояние «микробным отеком». Первоначальный фокус микробного отека имеет небольшую величину

и располагается субплеврально, в кортикальных отделах легкого, чаще в задних или наружных сегментах одной из долей. Наиболее типичной локализацией являются задний и наружный базальные сегменты нижних долей (C₉ и C₁₀), а также задний сегмент и аксиллярные субсегменты верхних долей (C₂, C₃, 3) [5].

Следующая стадия – красной гепатизации, или опеченения, – характеризуется входом богатого белками и нейтрофилами экссудата внутрь альвеол. Возникает сосудистый застой, а экстравазация (вытекание) эритроцитов обуславливает красноватую окраску, видимую макроскопически (рис. 3).

В третьей стадии серого опеченения снижается отечность, появляется фибрин и спадаются альвеолы. Патологоанатомическая основа применения термина «опеченение» заключается в том, что при интактной паренхиме происходит

трансформация участков, обычно содержащих воздух, в плотные образования с интенсивной воспалительной реакцией.

Легочное опеченение, имеющее морфологический и клинико-лучевой паттерн в виде консолидации, отражает уплотнение легочной ткани за счет заполнения воздушных в норме альвеол содержимым (экссудатом, трансудатом, кровью, водой и т.д.). Этот признак знаком всем рентгенологам и подразумевает повышение плотности и полную облитерацию альвеолярных пространств, на фоне которых визуализируются сосудистые структуры. На фоне альвеолярной консолидации зачастую определяется признак воздушной бронхограммы. Данный лучевой паттерн не обладает высокой специфичностью и встречается при широком спектре патологии легких.

При консолидации плотность легочной ткани повышается вплоть до мягкотканной, печеночной. Клинически консолидация проявляется ограничением подвижности грудной клетки на стороне поражения, усиленным голосовым дрожанием, притуплением перкуторного звука, бронхиальным дыханием. При радиологических исследованиях (рентгенография, компьютерная томография – КТ) легочная консолидация представляет собой участки, непроницаемые для рентгеновских лучей, на фоне которых не прослеживается сосудистый рисунок легочной ткани (в отличие от менее выраженного снижения воздушности по типу «матового стекла»). Консолидация наиболее типична для сформировавшейся зоны пневмонии и встречается также при интерстициальных заболеваниях легких (рис. 4).

С признанием морфо-лучевого понятия легочной консолидации нельзя забывать и тот «героический период», когда не было КТ и когда широко применялось клинико-рентгенологическое понятие, не утратившее своего дифференциального значения и сегодня, – «легочный инфильтрат». Под последним понимался и понимается клинико-рентгенологический синдром, в



Рисунок 3. Макроскопическая картина бактериальной пневмонии (красное опеченение)

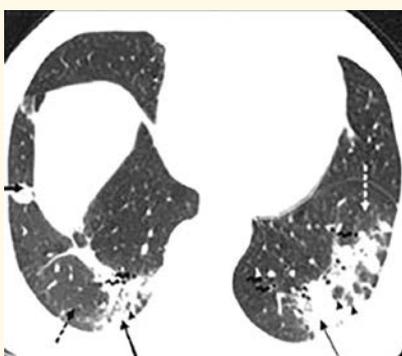


Рисунок 4. КТ ОГК: участки субплевральной консолидации (стрелки), на фоне которых видны сохранившаяся воздушность бронхов – «воздушная бронхограмма» (прозрачные головки стрелок), альвеолы – симптом псевдополостей (головки стрелок), перифокально участки плотности «матового стекла» (пунктирные стрелки), бронхоэктазы (изогнутые стрелки)

основе которого также лежит проникновение и накопление в ткани легкого клеточных элементов и биологических жидкостей, что ведет к увеличению объема и уплотнению легочной ткани [6]. Накопление только биологических жидкостей (без клеточных элементов) характеризуется как отек легкого, а не инфильтрация, хотя синдром легочной инфильтрации складывается из характерных морфологических, рентгенологических и клинических проявлений. На практике этот синдром диагностируется чаще всего на основании клинико-рентгенологических данных. Морфологическое исследование (биопсия) легочного



Рисунок 5. Множественные округлые тени с нечеткими контурами в нижнем отделе легочного поля слева. Справа в нижнем легочном поле ограниченное затемнение, неоднородное, с нечеткими контурами, в котором имеются округлые просветления. Септическая пневмония с полостями распада

инфильтрата проводится при необходимости более углубленного дифференцированного обследования больного.

И наконец, четвертая стадия пневмонии – стадия разрешения, которая характеризуется резорбцией (рассасыванием) экссудата.

Итак, факты, добытые морфологическими исследованиями и клинико-лучевыми методами, направляют мысль к выходу из узких исторических и клинико-рентгенологических рамок о детерминированных стадиях пневмонии. В связи с этим в своей медицинской практике творческие врачи, в отличие от обычных врачей-эмпириков, долж-



ны руководствоваться теоретическими знаниями передовой патофизиологии, морфологии, гистологии, лучевых методов и т.д.

Рассматривая, однако, диагностику НП как клинично-рентгенологическую проблему, следует помнить, что наиболее частая пневмококковая долевая пневмония обычно исчезает на 7–10-й день лечения, а рентгенологические и лабораторные признаки могут сохраняться значительно дольше. Сохраняющиеся более 4 недель рентгенологические изменения или повторная пневмония требуют исключения других патологических процессов, в частности бронхокарциномы, медленно формирующегося абсцедирования и др. В нашей клинике больной не выписывается до тех пор, пока не определен сохраняющийся легочный инфильтрат. В этих случаях больной тщательно дообследуется, а именно проводятся: КТ ОГК, бронхоскопия, трансбронхиальная и трансторакальная биопсия, уточнение ВИЧ-инфицирования, сбор мокроты по DOTs, анализ на АПФ и т.д. Так обстоит дело с законами диагностического мышления, которые в настоящее время унифицированы. Но эта временная возможность стационарного дообследования существует, пока нет страховой медицины, так как диагностика через исключение, то есть дифференциация, – процесс длительный и должен проходить амбулаторно.

В то же время сохраняются и другие принципы негативного характера: «сколько стационаров и поликлиник, столько диагностических мировоззрений и каких-то особых далеких от истины интерпретаций». Такое «не консенсуальное» положение нельзя считать объективным. По-видимому, это связано с тем, что не внедрен и «не воспитан» закон о врачебном мышлении. Вот, например, что пишет о врачебном мышлении в 1949 г. винницкий профессор и автор известного учебника «Диагностика внутренних болезней» Б.С. Шкляр: «Требуется умение суммировать полученные при исследовании больного данные, группиро-

вать их по общности вызывающих их причин, определять их взаимную связь, на основании всего этого делать тот вывод, который называется диагнозом. Цепь этих логических операций и составляет сущность так называемого медицинского мышления, для осуществления которого требуется большой запас знаний, хорошая память, тонкая наблюдательность и большой осознанный и тщательно проработанный опыт» [7]. По-моему, блестяще, хотя и это мировоззрение может никогда не раскрыть у какого-либо студента, а затем врача ту последовательность и те закономерности, которыми обусловлено мышление врача у постели больного.

Безусловно, ценность различных теоретических взглядов измеряется их практической пригодностью, то есть тем, насколько они помогают продвигаться вперед, служа рабочим объяснительным принципам. И в этом смысле очаговая, или бронхопневмония не является исключением в своих этиологических и патогенетических взглядах. Так, в случае первичного инфекционного поражения бронхов процесс расценивается как бронхо- или очаговая пневмония, которая возникает вокруг бронхиол, при этом больше образуется воспаления, чем реактивного отека, и, как правило, проявляется разрозненными очагами (рис. 5).

В более тяжелых случаях очаги могут перейти в сливную форму. Как правило, изначально это очаговое образование в легком (до 4 см), в котором происходит распад и, как следствие, образуется полость. Такие узлы с распадом возможны также при септической эмболической пневмонии, гранулематозе Вегенера и гистиоцитозе X [8].

Возникает очаговая пневмония при вдыхании патогенов и реже – при их гематогенном распространении. Микроорганизмы, достигнув терминальных или респираторных бронхиол, вызывают воспаление, которое распространяется до альвеол. В дальнейшем через те же поры в стенке альвеол (Кона) проникают и приводят к поражению

всей вторичной дольки. Инфильтрированные дольки расположены между областями нормально аэрируемой ткани легких. Очаги располагаются перибронхиально и перибронхиолярно, то есть вокруг мелких внутриведольковых бронхов и бронхиол, просветы которых могут быть видны в центре очагов при высокоразрешающей КТ. В основе данного типа инфильтрации лежит переход воспалительного процесса из мелких внутриведольковых бронхов в окружающую их легочную ткань. Пневмонические очаги располагаются центрилобулярно, причем размеры их могут колебаться от милиарных (1–2 мм) до крупных (8–10 мм). Основная часть очагов имеет однородную структуру, поскольку большинство мелких бронхов обтурированы экссудатом.

У части больных воспалительный экссудат может локализоваться в межальвеолярных перегородках, при этом альвеолы, окружающие мелкие бронхи, остаются воздушными. В результате такого распределения экссудата появляются центрилобулярные очаги по типу «матового стекла». Подобные изменения удастся выявить при высокоразрешающей КТ, при этом они могут быть не видны при рентгенографическом исследовании и даже при обычной КТ. Зона очаговой инфильтрации распространяется на один или несколько сегментов, долю и несколько сегментов соседних долей легкого и не имеет столь явной субплевральной локализации, как при долевой пневмонии (плевропневмонии) (рис. 6).

Наиболее часто такой вид пневмонии вызывают *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas species* и анаэробы. В свою очередь, вид возбудителя и реактивность макроорганизма могут менять патоморфологию пневмонии вообще и внебольничной в частности. Так, пневмококк и гемофильная палочка не образуют экзотоксин, который вырабатывается грамположительными и грамотрицательными бактериями, и обладают более выраженной по сравнению с эндотоксинами вирулентностью.

Поэтому при этих пневмониях менее выражена альтернативная стадия воспаления, а больше – экссудативная. В свою очередь, стафилококки и стрептококки выделяют экзотоксин, поэтому для них характерны очаги деструкции легочной ткани. При микоплазменной НП экссудативная стадия выражена слабо, а воспалительная реакция локализована в межочечной ткани, в стенках бронхиол, альвеолярных перегородках, то есть развивается тот процесс, который интерпретируется как интерстициальная пневмония с очаговой или диффузной локализацией, а по объему занимает все легкое или его часть [9].

Говоря об интерстициальном (межклеточном) пространстве, следует напомнить, что легочный интерстиций организован в три взаимосвязанные системы: перибронховаскулярный интерстиций, субплевральный интерстиций и внутридольковый (паренхиматозный) интерстиций (рис. 7).

Указанные выше три части легочного интерстиция формируют своеобразный скелет легкого, который поддерживает легкое на всем протяжении от корня до плевральных листков и играет ведущую роль в процессе дыхания. В случае интерстициальной пневмонии инфекция поражает в основном интерстициальную ткань и почти не распространяется на альвеолярную паренхиму, то есть образование смешанных интерстициально-альвеолярных инфильтратов минимально. Поражение капилляров приводит к развитию геморрагического интерстициального и альвеолярного отека легочной ткани. Процесс может прогрессировать от диффузных ретикулонодулярных проявлений (рис. 8) к инфильтрации по типу «матового стекла» (рис. 9) [10].

Вызывающие интерстициальную пневмонию микроорганизмы включают: микоплазму, риккетсию, вирусы и пневмоцисту. Микроорганизмы, достигая стенки бронхов через дыхательные пути, разрушают реснитчатый эпителий, вызывают микробный отек и лимфоцитарный отек слизистой оболочки бронхов.

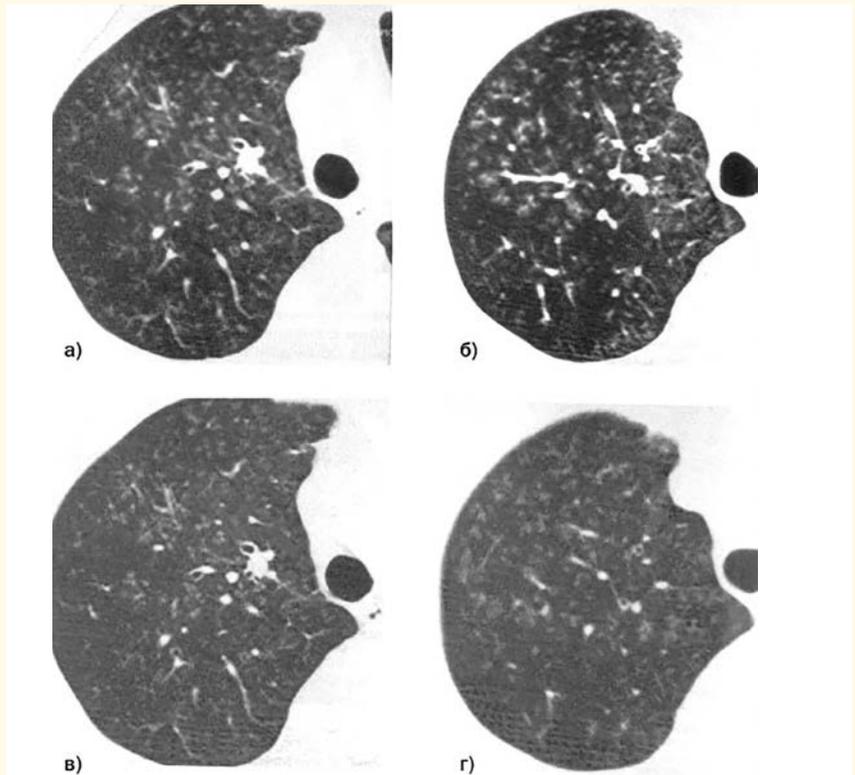


Рисунок 6. Бронхопневмония. Прицельная реконструкция, высокоразрешающая КТ. Томограммы на уровне дуги аорты: а, б – до лечения; в, г – после лечения. Множественные мелкие центрилобулярные очаги небольшой плотности, расположенные перибронхиально в верхней доле справа

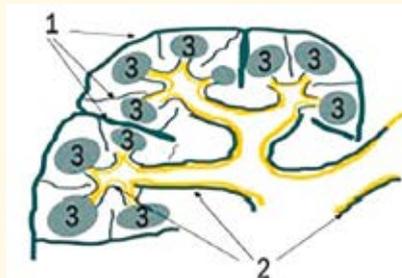


Рисунок 7. Легочный интерстиций: 1) периферический интерстиций; 2) аксиальный интерстиций; 3) паренхиматозный интерстиций

Затем воспалительный процесс распространяется по междольковым пространствам (рис. 10).

Лимфоцитарная инфильтрация перибронхиальных альвеол придает процессу сходство с очаговой пневмонией. Однако такое морфологическое изменение, как инфильтрация альвеолярных септ лимфоцитами, плазматическими клетками и макрофагами, называется лимфоцитарным интерстициальным пневмонитом (ЛИП), который не является бактериальной пневмонией и относится к одной из хронических форм

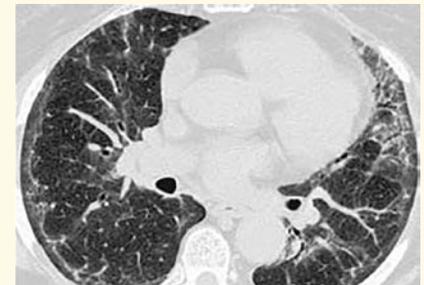


Рисунок 8. Идиопатический легочный фиброз. В кортикальных отделах легких определяются ретикулярные (узелковые) изменения вследствие утолщения внутридолькового интерстиция; тракционные бронхоэктазы; мелкие воздушные полости с толстыми стенками



Рисунок 9. Плотности по типу «матового стекла» при пневмоцистной пневмонии

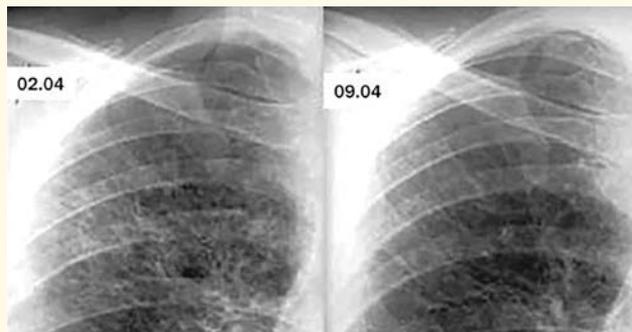


Рисунок 10. Фрагменты рентгенограмм до и через неделю после начала терапии. Значительное уменьшение интерстициальной инфильтрации и мелкоузелковой ретикулонодулярной диссеминации

идиопатического легочного фиброза (ИЛФ) [11]. Некоторые авторы считают, что это MALT-лимфома. ЛИП является редкой формой ИЛФ (<2% случаев). Болеют взрослые, чаще женщины. Может ассоциироваться с аутоиммунными заболеваниями, а также иммуносупрессивной терапией и инфекционными заболеваниями (ВИЧ-инфекция; инфекция, вызванная вирусом Эпштейна-Барр и *Pneumocystis jirovecii*). Начало заболевания медленное (>12 мес.), с постепенным появлением одышки и кашля (рис. 11) [12].

Главной отличительной особенностью интерстициальных изменений является относительно низкая интенсивность тени уплотненного участка при рентгенологическом исследовании в обеих проекциях. Эффект полупрозрачности позволяет видеть в зоне уплотнения не только воздушные просветы бронхов и их стенки, но и элементы сосудистого легочного рисунка и междолевую плевру, прилежащую к зоне инфильтрации.

Между предложенными вариантами воспалительной инфильтрации при НП наблюдается множество смешанных форм, при которых на обзорных рентгенограммах и компьютерных томограммах выявляются признаки как альвеолярной, так и интерстициальной инфильтрации. Более того, легочный инфильтрат при пневмонии может различаться по форме, размерам и структуре. Тем не менее морфологические особенности развития воспалительного процесса при долевой пневмонии позволяют объяснить ряд отличительных рентгенологических признаков при-

знаков этого типа воспалительного процесса. Феномен свободного «растекания» микробного отека по легочной ткани с последующим замещением его клеточным экссудатом ткани лежит в основе важнейшего и наиболее характерного (классического) рентгенологического признака долевой пневмонии – однородной структуры уплотненного участка легочной ткани с видимыми на его фоне просветами бронхов (симптом «воздушной бронхограммы»). Правда, данный рентгенологический симптом возможен как при пневмонии, так и при альвеолитах, отеке легкого, аденокарциноме, в том числе бронхиолоальвеолярном раке, а также при карнификации и компрессионном ателектазе [13].

Результат распространения процесса от кортикальных отделов легкого по направлению к корню отчетливо виден на рентгенограммах и КТ. Уплотненный участок прилежит широким основанием к висцеральной плевре (реберной и междолевой, реже – диафрагмальной или медиастинальной), а объем инфильтрата постепенно уменьшается по направлению к более глубоким отделам доли. Контуры уплотненного участка нечеткие, расплывчатые, за исключением мест прилегания его к междолевой плевре (рис. 12).

Морфологические особенности развития воспалительного процесса при долевой пневмонии позволяют объяснить ряд отличительных рентгенологических признаков этого типа воспалительного процесса. Феномен свободного «растекания» микробного отека по легочной ткани с последующим замещением его



Рисунок 11. Морфология ЛИП представлена распространенной лимфоцитарной инфильтрацией альвеолярных перегородок, перибронхиолярного и периваскулярного интерстиция. Проявляется умеренными изменениями в виде «матового стекла» и отдельными тонкостенными кистами



Рисунок 12. В среднем легочном поле справа – конусовидное затемнение, широким основанием прилежащее к костальной плевре. Инфильтрация не достигает корня. Между зоной инфильтрации и корнем легкого остается промежуток пневматизированной легочной ткани

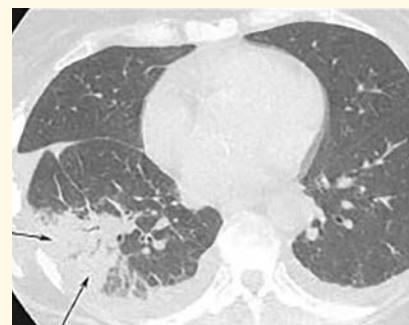


Рисунок 13. КТ легких на уровне нижних долей. Симптом субплевральной консолидации и уплотнения легочной паренхимы клиновидной формы, широким основанием прилежащей к плевре. Скопление выпота в плевральных полостях

клеточным экссудатом ткани лежит в основе важнейшего и наиболее характерного рентгенологического признака долевой пневмонии – однородной структуры уплотненного участка легочной ткани с видимыми на его фоне просветами бронхов. Контуры уплотненного участка нечеткие, расплывчатые, за исключением мест прилегания его к междолевой плевре. Результат распространения процесса от кортикальных отделов легкого по направлению к корню отчетливо виден на рентгенограммах и КТ (рис. 13) [3].

Практически важным представляется и рентгенологический анализ объема пораженной части легкого. При анатомическом исследовании измененная доля легкого оказывается плотной и значительно увеличенной в объеме в сравнении с нормальными долями. Это обусловлено тем, что воздухосодержащая легочная ткань при анатомическом исследовании спадается, а пораженная доля, заполненная воспалительным экссудатом, сохраняет свои прижизненные размеры. При рентгенологическом же исследовании больного человека пораженная пневмонией доля находится в состоянии гиповентиляции, так как воздух из респираторных отделов легкого вытеснен воспалительным экссудатом. Оставшаяся часть легкого заполнена воздухом, причем нередко с явлениями функциональной гипервентиляции. В результате на рентгеновских снимках и при КТ пораженная доля легкого имеет нормальные или несколько уменьшенные размеры. Объективным отражением этой закономерности являются расположение и форма междолевой плевры, которая при долевой пневмонии всегда вогнута в сторону уплотненного участка и часто смещена к средостению за счет уменьшения объема доли (рис. 14).

В свою очередь, увеличение объема пораженной доли и/или выпуклые ее контуры возможны за счет междолевого плеврита, когда осумкованный в междолевой щели плевральный выпот придает выпуклые линзообразные контуры; при наличии крупного опухолевого узла, оттесняющего междолевую

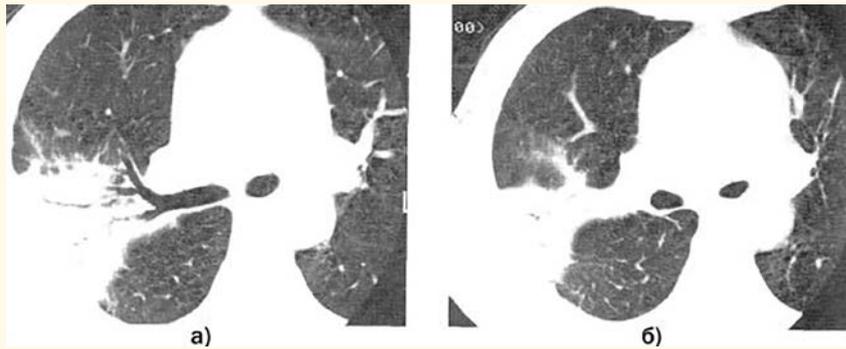


Рисунок 14. Правосторонняя верхнедолевая пневмония: а, б – легочное окно. Инфильтрация однородной структуры занимает задний бронхолегочный сегмент, в ней видны просветы бронхов. Междолевая плевра вогнута в сторону уплотнения

плевру; при легочных нагноениях в виде симптома провисания междолевой плевры. С другой стороны, уменьшение объема уплотненной части легкого, смещение междолевой плевры в сторону уплотнения типичны не только для пневмонии, но и для ателектаза, который может быть обтурационным, дистанционным или функциональным, компрессионным («коллапс легкого») и смешанным (рис. 15).

Аналогичную рентгенологическую закономерность динамики НП можно наблюдать и при интерстициальном типе инфильтрации. Однако при пневмонии с альвеолярной инфильтрацией на рентгено- и томограммах более отчетливо видны утолщенная междолевая плевра, утолщенные стенки бронхов, легочные сосуды. Встречаются и промежуточные формы пневмонии в виде различных сочетаний альвеолярной и интерстициальной инфильтрации. У большинства больных инфильтрация альвеолярного типа располагается в кортикальных отделах легких и непосредственно прилежит к висцеральной, в том числе междолевой плевре. Инфильтрация интерстициального типа расположена в более глубоких отделах пораженной части легкого, ближе к корню легкого.

Таким образом, данная работа знакомит читателя с практической пульмонологией. В статье приводится оценка клинико-лучевых и микробиологических положений при НП, которые позволяют находить правильное диагностическое

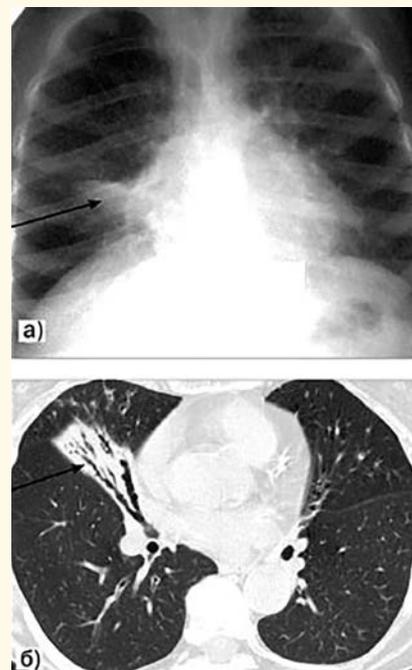


Рисунок 15. Ателектаз средней доли правого легкого. Средняя доля уменьшена в объеме, уплотнена (стрелка), внутри нее видны содержащие воздух бронхи

решение. Отличительной чертой приведенной статьи является использование морфологических и лучевых методов при рассмотрении вопросов диагностики данной патологии. Чтобы понять смысл изложенного и его влияние на клиническое мышление врача, необходимо обладать навыками научно-практического творчества, а в его результатах различать субъективное и объективное. ■

Список литературы находится в редакции.



Новые возможности в лечении тяжелой бронхиальной астмы у детей



О.В. Зайцева, С.В. Зайцева, Э.Э. Локшина
ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава РФ, г. Москва

Тяжелая, трудно контролируемая бронхиальная астма у детей до настоящего времени остается серьезной проблемой в педиатрии и детской аллергологии. Заболевание существенно снижает качество жизни пациентов, членов их семьи и значительно увеличивает фармакоэкономические затраты здравоохранения на лечение заболевания.

По данным GINA 2019, 24% пациентов используют объем терапии, соответствующий тяжелой БА, из них у 17% пациентов удастся установить факторы, определяющие низкую контролируемость симптомов заболевания. Среди этих факторов основное значение отводится низкой приверженности к терапии, плохому комплаенсу, ошибкам техники использования препаратов, сопутствующим заболеваниям, а в некоторых случаях – неправильной диагностике заболевания. Однако у 3,7% пациентов диагностируется тяжелая рефрактерная к терапии астма.

Впервые за последние годы в лечении астмы появился препарат нового класса: длительно действующий антихолинергик – тиотропий, внесенный в ступенчатую терапию астмы по GINA 2015. В статье обсуждаются вопросы определения тяжелой астмы, роль холинергической нервной системы при бронхиальной астме, механизм действия и клиническая эффективность тиотропия при тяжелой бронхиальной астме у детей.

В настоящее время для контроля симптомов у пациентов старше 6 лет с тяжелым течением БА рекомендуются антихолинергическое средство длительного действия – Тиотропий в виде раствора для ингаляций (Респимат®), который при применении один раз в сутки продемонстрировал эффективность и хорошую переносимость в качестве дополнения к терапии, включающей ИГКС или ИГКС/ДДБА, как у взрослых, так и у детей старше 6 лет.

Ключевые слова: тяжелая бронхиальная астма, дети, Тиотропий Респимат®.

Бронхиальная астма (БА) является самой распространенной в педиатрической практике хронической болезнью органов дыхания. Согласно статистическим данным Департамента мониторинга анализа и стратегического развития здравоохранения МЗ РФ, в 2017 г. в России было зарегистрировано 262 793 детей с БА, или 1028,6 случаев БА на 100 000 детского населения до 14 лет [1]. Тяжелая, трудно контролируемая астма, по данным мировой статистики, встречается в 5–10% всех случаев заболевания и существенно снижает качество жизни детей, членов их семьи и значительно увеличивает фармакоэкономические затраты здравоохранения на лечение заболевания [2].

Основным направлением в лечении БА является терапия, направленная на купирование воспаления

в дыхательных путях. Препаратами контролирующей терапии БА до недавнего времени являлись ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС), фиксированные комбинации ИГКС с длительно действующими В2 адреномиметиками (ДДБА), антагонисты лейкотриеновых рецепторов (АЛТР) и препараты молекулярно-таргетной терапии. Тактика назначения этих препаратов носит ступенчатый характер и определяется многими факторами, среди которых основными в педиатрии являются возраст пациента, фенотип БА, и тяжесть течения и степень контроля заболевания [4, 5, 6].

Согласно рекомендациям GINA (Global Initiative for Asthma) и национальным программным документам, у детей до 6 лет препаратами контролирующей терапии являются ИГКС и АЛТР, а у детей после 6 лет

могут быть использованы не только ИГКС, но и их комбинации с ДДБА и некоторые препараты таргетной терапии. У большинства детей контроль над симптомами БА достигается при назначении низких и средних доз ИГКС. Однако при тяжелой астме контроль достигается не всегда, и дети имеют высокий риск серьезных обострений заболевания, прогрессирующую потерю функции легких, повышенный риск неблагоприятных последствий [7].

В ранних руководящих принципах Глобальной инициативы по астме (GINA) общая тяжесть астмы рассматривалась главным образом на основе клинических характеристик пациента до начала лечения. В 2014 г. целевая группа при поддержке Европейского респираторного общества и Американского торакального общества (ERS/ATS)

PC-KZ-100094

обновила определение тяжелой астмы у взрослых и детей в возрасте 6 лет и старше. А в ноябре 2018 г. представлен обновленный документ GINA для практического здравоохранения по тяжелой астме у взрослых и подростков.

В России согласительный документ объединенной группы экспертов Ассоциации русскоговорящих специалистов в области респираторной медицины, Российского респираторного общества, Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов по тяжелой бронхиальной астме создан в 2018 г. на основе рекомендаций GINA и международного консенсуса Европейского респираторного общества и Американского торакального общества (ERS/ATS) по тяжелой БА.

Последние согласительные документы определяют тяжесть бронхиальной астмы на основе уровня лечения астмы, используемого для поддержания адекватного контроля заболевания. Согласно данным документам, тяжелая БА определяется как БА, которая требует лечения, соответствующего ступеням 4–5 терапии по GINA в предыдущий год, или потребовавшая применения системных глюкокортикостероидов $\geq 50\%$ от объема предыдущего года для достижения и сохранения контроля и которая остается неконтролируемой, несмотря на эту терапию [15, 16, 17]. При этом течение контролируемой тяжелой БА будет ухудшаться при снижении высоких доз ИГКС или системных ГКС (или биологических препаратов).

В документах представлено определение неконтролируемой БА. Она определяется наличием по крайней мере одного из следующих признаков:

- плохой контроль симптомов: $>1,5$ балла по опроснику по контролю БА (Asthma Control Questionnaire, ACQ); <20 баллов по тесту по контролю БА (Asthma Control Test, АСТ) (или отсутствие контроля по критериям GINA);
- частые тяжелые обострения БА: ≥ 2 курсов системных ГКС

(продолжительностью >3 дней каждый) в предыдущий год;

- серьезные обострения: по крайней мере 1 госпитализация, пребывание в отделении интенсивной терапии или использование механической вентиляции в предыдущий год;
- ограничение бронхиальной проходимости: объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) $<80\%$ должного (при условии, что $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ (форсированная жизненная емкость легких) менее нижней границы нормальных значений) при соблюдении соответствующего отмывочного периода после приема бронхолитика.

Термин тяжелая астма включает два подтипа БА [15, 16]. Выделяют трудную для лечения, неконтролируемую астму и астму рефрактерную к терапии. У пациентов с трудно контролируемой БА недостаточный контроль симптомов обусловлен причинами, не связанными с самим заболеванием. Среди этих причин основными являются низкая приверженность терапии, отсутствие комплаенса и коморбидные состояния, а иногда и неправильно установленный диагноз БА. В то время как рефрактерная к терапии астма устанавливается в случае, когда все внешние причины устранены, а контроль симптомов отсутствует из-за частичного ответа на терапию. Такая тяжелая БА может быть связана с отсутствием чувствительности глюкокортикоидам, различной степенью кортикостероидной зависимости или глюкокортикостероидной устойчивостью. Устойчивая к кортикостероидам БА у взрослых пациентов диагностируется в случае, когда значения $ОФВ_1 \leq 75\%$, и отсутствует улучшение ($\leq 15\%$) после лечения пероральным преднизолоном (40 мг/день) в течение 2 недель. Кортикостероид-зависимая БА требует непрерывного лечения системными глюкокортикоидами для контроля симптомов заболевания [15].

Согласно представленным данным GINA среди пациентов с БА терапию 4 и 5 ступени получают около

24% больных, среди них астма трудная для терапии встречается у 17% пациентов. В то время как истинно тяжелая, резистентная к терапии астма выявлена лишь у 3,7% пациентов [16].

Особенности тяжелой БА у детей

Необходимо учитывать, что течение тяжелой астмы у детей во многом отличается от тяжелой бронхиальной астмы у взрослых, и нередко изменяется со временем.

У взрослых пациентов тяжелая БА имеет стойкий характер симптомов. В детской практике чаще приходится встречаться с пациентами, у которых БА имеет характер тяжелых обострений, по поводу которых пациент поступает в стационар или реанимационные отделения. При этом между приступами БА контроль симптомов нередко остается хорошим. Обострения БА у детей наиболее часто связаны с вирусными инфекциями или воздействием причинно-значимого аллергена [18, 19].

Анализируя течение заболевания у детей с тяжелой БА, установлено, что первые приступы бронхообструкции у этой группы пациентов появляются в раннем возрасте, и у большинства пациентов имеет место сопутствующая аллергическая патология в виде тяжелого атопического дерматита и пищевой аллергии [18, 19, 20, 21]. В последующем практически для большей части детей с тяжелым течением характерен атопический фенотип БА. У данной группы пациентов отмечен более высокий уровень иммуноглобулина E (IgE) в сыворотке. У многих детей имеют место постоянно высокие показатели эозинофилии в клиническом анализе крови. Для детей с тяжелой БА характерна поллисенсibilизация. Дети с тяжелой формой астмы отличаются повышенным уровнем выдыхаемого оксида азота (FENO) [7, 20, 21].

Измерения функции легких также показывают разные закономерности, зависят от возраста и могут находиться в нормальных пределах, несмотря на тяжесть симптомов и



постоянное использование лекарственных препаратов. Эпидемиологические исследования показывают, что у детей с atopической астмой со временем наблюдается медленное снижение функции легких [24, 25, 26]. Эти особенности тяжелой БА у детей необходимо учитывать при диагностике и рекомендации терапии тяжелой бронхиальной астмы.

Согласно многочисленным исследованиям тяжелая БА у детей часто обусловлена не только постоянным воспалением дыхательных путей и относительной нечувствительностью к кортикостероидам, но и плохим контролем астмы из-за ряда внешних факторов [15, 16, 17, 22]. Их влияние значительно снижает контроль симптомов БА у детей и только исключив их можно говорить об истинной резистентности пациента к терапии.

Среди таких факторов в настоящее время большое внимание уделяется оценке приверженности терапии у пациентов с БА. Согласно определению ВОЗ [28], приверженность терапии – это степень, отражающая, насколько поведение пациента соответствует назначенным медицинским рекомендациям. Неудовлетворительный уровень приверженности терапии отмечается если пациент выполняет менее 80% или более 120% медицинских рекомендаций. Низкая приверженность терапии способствует неэффективности терапии, увеличивает число обострений БА, снижая качество жизни пациентов [29–34]. Согласно проведенному нами исследованию по оценке контроля БА, у 55,32% детей было выявлено отсутствие приверженности терапии. Необходимо отметить, что 44,23% этих пациентов были в возрасте 12–17 лет. Мы выявили статистически значимую зависимость между отсутствием комплаенса и снижением контроля симптомов БА ($p=0,034$). Причем отсутствие полной приверженности терапии отмечалось статистически чаще в группе детей 12–17 лет ($p=0,027$) [23].

Рассматривая факторы, влияющие на эффективность терапии и контроль симптомов у детей с тяже-

лой астмой, необходимо учитывать правильность выполнения ингаляций, особенно у детей дошкольного возраста и подростков. Именно для этих возрастных периодов характерны ошибки при выполнении техники ингаляций и несоблюдение рекомендаций по использованию средств доставки лекарственного препарата в дыхательные пути детей (небулайзеров, спейсеров, аэрозольных камер).

Важным в достижении контроля симптомов при тяжелой atopической астме у детей является оценка триггеров и аллергенов, способствующих обострению заболевания. В этом плане соблюдение рекомендаций по элиминационным мероприятиям часто определяет повышение эффективности медикаментозной терапии. В подростковом периоде высок риск развития жизнеугрожающих состояний вследствие курения и употребления запрещенных препаратов.

В ходе многочисленных наблюдений по неконтролируемой БА у детей установлено, что значительную роль на терапию оказывают проблемы взаимоотношений в семье, неадекватное наблюдение за ребенком. Особенно высок риск развития тяжелой неконтролируемой астмы у детей и подростков, находящихся под постоянным воздействием стресса. Исследования показали, что дети с тяжелой астмой имеют более высокий уровень тревоги и депрессии, по сравнению с детьми с легкой астмой. С другой стороны, дети с тяжелой БА могут подвергаться риску возникновения сопутствующих психологических расстройств [35–40].

Не менее важной проблемой, влияющей на контроль симптомов БА, являются сопутствующие заболевания. Ранее проведенные нами исследования показали, что гастроэзофагеальный рефлюкс, ожирение, патология щитовидной железы, синусит и дисфункция голосовых связок могут обострять или имитировать астму. Дети с сопутствующей патологией несмотря на объем терапии, соответствующий 4, 5 ступеням по GINA, не имеют контроля симптомов БА. Диагностика и

терапия сопутствующей патологии улучшает контроль симптомов заболевания. Так, согласно нашим исследованиям, из 52 детей с тяжелой астмой контроль симптомов на фоне адекватной терапии был достигнут у только 89% пациентов. Диагностика и лечение сопутствующей патологии способствовали повышению контроля симптомов заболевания до 95% больных. Однако у 5% детей с тяжелой астмой достичь хорошего контроля симптомов так и не удалось [23].

В документе GINA 2019 по диагностике, терапии и мониторингу тяжелой бронхиальной астмы у взрослых и подростков представлен восьмиступенчатый алгоритм ведения пациентов. Согласно рекомендациям GINA, отсутствие контроля симптомов БА требует внимательного рассмотрения причин неэффективности терапии и даже возможности пересмотра диагноза БА. В круг дифференциальной диагностики БА должны быть включены все обструктивные состояния органов дыхания, которые протекают с клинической картиной, аналогичной БА. Среди них пороки развития органов дыхания, наследственные заболевания органов дыхания, инфекционные заболевания органов дыхания, новообразования, инородные тела органов дыхания и желудочно-кишечного тракта.

Таким образом, тяжелая, трудная для контроля БА у детей является гетерогенным заболеванием и требует тщательной клинической диагностики, анализа причин низкой эффективности терапии. Факторами, влияющими на эффективность терапии, могут стать особенности фенотипов астмы, при которых отмечается относительная резистентность к действию ИГКС (вирус-индуцированная БА, БА курильщика, БА у пациентов с ожирением), низкий комплаенс при приеме ИГКС, гиперинфляция, повышенный парасимпатический тонус, критические ошибки в технике ингаляции. Необходимо помнить, что истинно тяжелая, резистентная к глюкокортикоидам БА может быть установлена только после коррекции неблагоприятных факторов.

В то же время для пациентов с тяжелой астмой существовала потребность в новой стратегии фармакотерапии БА, позволяющей в существенной мере улучшить степень контроля над течением заболевания. Такой стратегией явилось применение тиотропия, одобренного для лечения астмы на ступени 4 и 5. Впервые за последние годы в лечении БА появился препарат нового класса: длительно действующий антихолинергик – тиотропий.

Антихолинергические средства длительного действия

Исследования последних десятилетий свидетельствуют об эффективности антихолинергических препаратов в терапии БА у детей.

Хорошо известно, что в регуляции тонуса мышц бронхов принимает участие как симпатическая, так и парасимпатическая нервная система. Повышенный тонус блуждающего нерва играет значительную роль в развитии симптомов бронхиальной астмы, особенно ночью и в ранние утренние часы. Рецепторы, которые воспринимают сигналы блуждающего нерва, называются холинергическими, а медиатор, вызывающий их возбуждение, – ацетилхолин. При возбуждении этих рецепторов возникает спазм гладких мышц бронхов и повышение секреции мокроты. К антихолинергическим препаратам (АХП) относятся вещества, которые ослабляют, предотвращают или прекращают взаимодействие ацетилхолина с холинорецепторами. Они блокируют взаимодействие ацетилхолина с холинорецепторами на уровне постсинаптической мембраны и тормозят реакции, вызываемые активацией постганглионарных парасимпатических нервов [47].

Выделяют пять типов мускариновых рецепторов (M_1 – M_5), однако только M_1 , M_2 и M_3 -рецепторы присутствуют в респираторном тракте человека. M_1 -рецепторы расположены в парасимпатическом ганглии, способствуют передаче импульса в ганглии, усиливают холинергические эффекты в бронхах. Их блокада приводит к расширению бронхов, уменьшает рефлекторную

бронхоконстрикцию. M_2 -рецепторы являются ауторецепторами: их стимуляция подавляет дальнейшее высвобождение ацетилхолина из холинергических нервов по принципу обратной связи, и таким образом ограничивает бронхосуживающие эффекты парасимпатической активности. Имеются данные, свидетельствующие о селективном повреждении M_2 -рецепторов при вирусной инфекции, а также под действием ирритантов, интерферонов, некоторых медиаторов эозинофилов. M_3 -рецепторы находятся постганглионарно в гладкой мускулатуре бронхов и слизистых железах, их блокада приводит к бронходилатации [48–51].

Таким образом, повышение парасимпатического тонуса при бронхиальной астме обусловлено несколькими механизмами: избыточной афферентной стимуляцией в результате воспаления в слизистой нижних дыхательных путей, нарушенной экспрессией мускариновых рецепторов, увеличенным высвобождением ацетилхолина из парасимпатических нервных окончаний и снижением уровня нейромодуляторов, уменьшающих парасимпатический тонус. Дисфункция холинергической нервной системы, проявляющаяся в избыточных холинергических стимулах, принимает значимое участие в формировании патофизиологии бронхиальной астмы, таким образом, вполне закономерны положительные эффекты от применения антихолинергических препаратов при лечении астмы [52].

К группе антихолинергических средств прежде всего относится ипратропиум бромид, который давно используется как монопрепарат, однако его бронхолитический эффект несколько ограничен по сравнению с короткодействующими β_2 -агонистами и комбинацией с фенотеролом. Данная группа М-холинолитиков нашла свое широкое применение в качестве неотложной терапии при купировании симптомов обострения БА.

Дальнейшие исследования ученых, направленные на разработ-

ку синтетических АХП, привели к созданию тиотропия [53]. Тиотропия бромид относится ко второму поколению антихолинергических препаратов и является первым в мире антихолинергическим препаратом длительного действия, первоначально разработанным для терапии хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Тиотропий селективен в отношении M_1 - и M_3 -рецепторов, что и определяет его превосходство перед не-селективными АХП. Его сродство с М-рецепторами в 6–20 раз выше, чем сродство ипратропия бромида [54–55]. Тиотропий оказывает противовоспалительное действие и способен предотвращать ремоделирование дыхательных путей [56–59]. Механизм действия тиотропия на дыхательные пути не ограничивается только бронходилатацией и снижением бронхиальной гиперреактивности, обусловленными влиянием на M_3 -холинорецепторы, но и оказывает существенное влияние на аллергическое воспаление. Структура тиотропия обуславливает отсутствие абсорбции в желудочно-кишечном тракте и невозможность прохождения препарата через гематоэнцефалический барьер, что в определенной степени определяет его высокую безопасность [60].

Препарат обеспечивает бронходилатацию и протекцию против холинергических бронхоконстрикторных стимулов в течение 24 часов, что позволяет назначать его 1 раз в сутки [61–63]. Такие свойства тиотропия значительно упрощают режим дозирования, и улучшают compliance, то есть повышается приверженность больных терапии.

Ингаляционным бронходилататорам длительного действия принадлежит центральное место в лечении ХОБЛ. За последнее десятилетие был накоплен большой опыт применения длительно действующих антихолинергических средств, β -агонистов и их комбинаций в качестве поддерживающей терапии пациентов с ХОБЛ. Многочисленные международные исследования, проведенные по правилам доказательной медицины, показали,



что тиотропий имеет существенные преимущества перед другими бронходилататорами длительного действия [17, 18, 62, 63]. В последнее время отмечен большой интерес к изучению длительно действующего антихолинэргического препарата тиотропия в терапии астмы, как у взрослых, так и у детей.

Так, в исследованиях последних лет было выявлено, что у больных с неконтролируемой БА использование тиотропия позволяет увеличить показатели спирометрии и снизить риск обострений заболевания [63]. Такие результаты позволили в 2014 г. зарегистрировать тиотропий по новому показанию: для больных БА, у которых контроль не был достигнут на фоне приема ИГКС, в том числе в комбинации с ДДБА.

Эффективность тиотропия для лечения пациентов с БА, у которых сохраняются симптомы, персистирует бронхиальная обструкция, отмечаются частые и/или тяжелые обострения БА, была отмечена экспертами GINA в документе 2014 г., а уже в GINA 2015 г. тиотропий был внесен в ступенчатую терапию БА как дополнительное лечение на ступенях 4–5.

В настоящее время появилось достаточное количество исследований, продемонстрировавших, что у пациентов с неконтролируемым течением БА и стойкими обструктивными нарушениями, сохраняющимися несмотря на средние/высокие дозы ИГКС/ДДБА, дополнительное назначение тиотропия улучшает функцию легких и контроль заболевания [16, 19, 20, 61, 64, 65].

В недавнем систематическом обзоре и мета-анализе было идентифицировано 13 рандомизированных клинических исследований (РКИ) по изучению применения тиотропия у пациентов с бронхиальной астмой, которые включали 5100 больных с бронхиальной астмой (взрослые и подростки). Эффективность добавления к терапии тиотропия Респимат® у взрослых пациентов с отсутствием контроля астмы, несмотря на лечение, включающее ИГКС/ДДБА, изучалась в 3 РКИ, в том числе в 2 «зеркальных» исследо-

ваниях в составе PrimoTina-asthma® [21, 22, 66, 67]. В исследованиях было установлено, что тиотропия Респимат® при назначении в течение 48 нед. в дополнение к ИГКС и ДДБА снижает частоту обострений тяжелой бронхиальной астмы и улучшает показатели функции внешнего дыхания [22, 67].

Эффективность добавления тиотропия Респимат® к терапии ИГКС у пациентов с отсутствием контроля астмы (взрослые и подростки старше 12 лет) изучалась в 10 РКИ, включавших пациентов со средне-тяжелой бронхиальной астмой, получавших средние (7 РКИ) или средние/высокие (2 РКИ) дозы ИГКС, и пациентов с легкой БА на терапии низкими дозами ИГКС (1 РКИ). Добавление тиотропия Респимат® к ИГКС привело к увеличению пиковой скорости выдоха (ПСВ) утром и вечером, пикового и минимального ОФВ₁, улучшению качества жизни (опросник AQLQ) и контроля БА (опросник ACQ7) в сравнении с монотерапией ИГКС. Кроме того, добавление тиотропия приводило к уменьшению количества пациентов, имеющих обострения БА, по сравнению с пациентами, получающими только ИГКС [68].

Тиотропий в виде раствора для ингаляций (Респимат®) при применении один раз в сутки продемонстрировал эффективность и хорошую переносимость в качестве дополнения к терапии, включающей ИГКС или ИГКС/ДДБА, как у взрослых [67, 69, 70], так и у детей [71–75].

Дополнительные доказательства в пользу назначения тиотропия Респимат® пациентам с неконтролируемой тяжелой БА получены в исследовании PensieTina-asthma® у подростков 12–17 лет [71]. Исходно пациенты получали комбинации ИГКС (высокие/средние дозы) с одним или двумя контролирующими препаратами (ДДБА, АЛП и др.). В ходе исследования было отмечено, что тиотропий Респимат®, назначаемый в режиме «2 ингаляции по 2,5 мкг 1 раз в день» в дополнение к базисной терапии, включающей ИГКС, можно рассматривать в качестве альтернативы для увеличе-

ния объема терапии у подростков с тяжелой симптоматической астмой, при этом безопасность и переносимость тиотропия были сопоставимы с плацебо.

Эффективность и безопасность тиотропия изучена также у детей в возрасте 6–11 лет с БА средней степени тяжести (CanoTina-астма®) в течение 48 недель лечения и тяжелой степени тяжести (VivaTina-asthma®) в течение 12 недель терапии [72, 73]. Так, исследование VivaTina-asthma® показало, что введение тиотропия Респимат® один раз в день в дозе 5 мкг в качестве дополнения к ИГКС в комбинации с другими средствами поддерживающей терапии у детей с тяжелой симптоматической бронхиальной астмой улучшало легочную функцию и характеризовалось хорошей переносимостью [73].

В составе большого международного мультицентрового исследования мы, сотрудники кафедры педиатрии МГМСУ им. А.И. Евдокимова, принимали участие в исследовании CanoTina-asthma® (исследование тиотропия у детей со среднетяжелой персистирующей астмой в возрасте 6–11 лет), в котором дети в дополнение к исходному лечению ИГКС (средние дозы), в комбинации или без антилейкотриеновых препаратов, получали Тиотропий Респимат® (5 мкг/сут., 2,5 мкг/сут. или плацебо), длительность терапии составила 48 недель. По результатам исследования было показано, что добавление к поддерживающей терапии Тиотропия Респимат® в дозе 5 мкг или 2,5 мкг улучшает функцию легких по сравнению с плацебо. Наш опыт использования Тиотропия Респимат® при терапии среднетяжелой астмы у всех детей, получающих данную терапию, продемонстрировал хорошую переносимость и безопасность препарата, нежелательных явлений нами выявлено не было, отмечены удобство и простота использования такого средства доставки, как Респимат®, с которым справляется даже 6-летний ребенок.

Таким образом, мультицентровые клинические исследования демонстрируют хорошую эффек-

Таблица 1. Исследования эффективности и переносимости тиотропия Респимат® у детей и подростков

Исследование*	Характеристика группы	Терапия**	Основные результаты
Исследование тиотропия у подростков с тяжелой астмой (PensieTina-asthma®.) Hamelmann E. et al. [71]	392 пациента в возрасте 12–17 лет с тяжелой БА	В дополнение к исходной терапии комбинацией ИГКС (высокие/средние дозы) с одним и более контролирующими препаратами (ДДБА, АЛР и др.): – тиотропий 5 мкг/сут.; – тиотропий 2,5 мкг/сут.; – плацебо. Длительность терапии – 12 нед.	У подростков с тяжелой БА тиотропий Респимат® можно рассматривать в качестве опции для увеличения объема терапии. Безопасность и переносимость тиотропия сопоставимы с плацебо.
Исследование тиотропия у подростков со среднетяжелой астмой (RubaTina-asthma®). Hamelmann E. et al. [72]	398 пациентов в возрасте 12–17 лет со среднетяжелой БА	В дополнение к исходной терапии ИГКС (средние дозы), в сочетании или без АЛР: – тиотропий 5 мкг/сут.; – тиотропий 2,5 мкг/сут.; – плацебо. Длительность терапии – 48 нед.	У подростков со среднетяжелой БА тиотропий Респимат® (5 мкг/сут.) в дополнение к базисной терапии достоверно улучшает функцию легких, контроль симптомов и качество жизни. Безопасность и переносимость тиотропия в течение 48 нед. сопоставимы с плацебо.
Исследование тиотропия у детей с тяжелой астмой (VivaTina-asthma®) Szeffler S. et al. [73]	401 пациент в возрасте 6–11 лет с тяжелой БА	В дополнение к исходной терапии комбинацией ИГКС (высокие дозы) + ДДБА или АЛР, или ИГКС (средние дозы) + ДДБА и АЛР: – тиотропий 5 мкг/сут.; – тиотропий 2,5 мкг/сут.; – плацебо. Длительность терапии – 12 нед.	У детей с тяжелой БА тиотропий Респимат® (5 мкг/сут.) при добавлении к поддерживающей терапии улучшает функцию легких по сравнению с плацебо. Безопасность и переносимость тиотропия сопоставимы с плацебо.
Исследование тиотропия у детей со среднетяжелой астмой (CanoTinA-астма®) Vogelberg C. et al. [74]	403 пациента в возрасте 6–11 лет со среднетяжелой БА	В дополнение к исходной терапии ИГКС (средние дозы), в сочетании или без АЛР: – тиотропий 5 мкг/сут.; – тиотропий 2,5 мкг/сут.; – плацебо. Длительность терапии – 48 нед.	У детей со среднетяжелой БА тиотропий Респимат® (5 и 2,5 мкг/сут.) существенно улучшает функцию легких по сравнению с плацебо. Безопасность и переносимость тиотропия сопоставимы с плацебо.

* Дизайн исследований: двойные слепые, плацебо-контролируемые в параллельных группах.

** Тиотропий Респимат® или плацебо Респимат® назначали 1 раз в сутки (2 ингаляционные дозы).

тивность тиотропия Респимат® при добавлении к ИГКС-содержащей базисной терапии для улучшения контроля как среднетяжелой, так и тяжелой БА у детей при хорошей переносимости такой терапии.

Результаты проведенных исследований позволили экспертам GINA в редакции 2019 г. включить тиотропий в программу лечения у детей и подростков с историей обострений БА на 4-й и 5-й ступенях терапии [4, 16].

Необходимо отметить, что все исследования эффективности и безопасности тиотропия при лечении БА у детей проводились с

использованием ингаляционно-го устройства Респимат® – единственного представителя класса жидкостных ингаляторов. Хорошо известно, что залогом успешной ингаляционной терапии служат не только свойства лекарственного средства, но и выбор оптимальной системы его доставки. Идеальное устройство доставки должно обеспечивать хорошую депозицию препарата в легких, быть надежным, достаточно простым в использовании, доступным для применения в разных возрастных группах и при тяжелых стадиях заболевания. С этой точки зрения

ингалятор Респимат® действительно представляет собой шаг вперед в области ингаляционной терапии [76]. Респимат® способен обеспечить высокую легочную депозицию (более 50%) [77], при этом не требует от пациента строгой синхронизации вдоха или выполнения особого дыхательного маневра, что позволяет использовать Респимат® у детей с 6-летнего возраста.

Таким образом, результаты многочисленных международных клинических исследований в разных возрастных группах доказали эффективность и высокую безопас-



ность тиотропия Респимат® у детей и подростков с БА в возрасте 6 лет и старше. Это позволило рекомендовать добавление тиотропия Респимата® в дозе 5 мкг/сут. к базисной терапии среднетяжелой и тяжелой БА у детей и подростков в возрасте 6 лет и старше, у которых не достигается контроль астмы при монотерапии ИГКС в средних/высоких дозах или комбинацией ИГКС/ДДБА в средних/высоких дозах. Использование тиотропия Респимата® в перспективе дает возможность улучшить контроль над симптомами БА и уменьшить риск тяжелых обострений.

Заключение

Достижения современной медицины по проблемам тяжелой бронхиальной астмы значительно продвинулись вперед за последние десятилетия. Однако исследований по тяжелой бронхиальной астме у детей все еще недостаточно, особенно у детей дошкольного возраста. Гетерогенность тяжелой бронхиальной астмы, ее изменчивость в различные возрастные периоды требует огромных знаний от врача для анализа факторов, снижающих контроль симптомов заболевания. Врачу необходимо провести комплексное обследование пациентов, выявить и устранить воз-

действия, которые затрудняют контроль над астмой, включая анализ диагноза, прежде чем окончательно убедиться в наличии тяжелой рефрактерной БА у больного.

Изучение новых препаратов в терапии тяжелой БА у детей является перспективным направлением в повышении контроля заболевания. Так, хорошая эффективность и переносимость тиотропия Респимат® в комплексной терапии БА у пациентов старше 6 лет позволили экспертам GINA в редакции 2018–2019 года включить данный препарат в программу лечения тяжелой БА у детей и подростков. ■

Список литературы

1. Поликарпов А.В., Александрова Г.А., Голубева Н.А. Статистические материалы. Общая заболеваемость детского населения России (0–14 лет) в 2017 году. – Часть VI. – 2018 г. – 144 с. Доступен по ссылке: <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/>. Доступ от 20.04.2019.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Asthma in the US. Available from: <https://www.cdc.gov/vitalsigns/asthma/>. Accessed 2019 April 20.
3. Moonie S.A., Sterling D.A., Figgs L., and Castro M. Asthma status and severity affects missed school days. *J. Sch Health.* – 2006; 76: 18–24.
4. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Revised 2018. Available from: www.ginasthma.com. Accessed 2019 April 20.
5. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». 5-е изд., перераб. и доп. – М.: Оригинал-макет, 2017.
6. Федеральные клинические рекомендации. Бронхиальная астма у детей. 2017 год. Союз педиатров России. Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов. Доступно: <https://www.pediatr-russia.ru/>. Доступ 20.04.2019.
7. Guilbert T.W., Bacharier L.B., Fitzpatrick A.M. Severe asthma in children. *J. Allergy Clin Immunol Pract.* – 2014; 2 (5): 489–500.
8. Lang A., Carlsen K.H., Naaland G., Devulapalli C.S., Munthe-Kaas M., Mowinckel P., et al. Severe asthma in childhood: assessed in 10 year olds in a birth cohort study. *Allergy.* – 2008 Aug; 63 (8): 1054–60.
9. Клыкова Т.В., Терещенко Ф.М. Распространенность и клинико-аллергологические особенности тяжелой бронхиальной астмы у детей и подростков г. Казани. *Практическая медицина.* – 2009.
10. Арестова Н.Е. Распространенность и факторы риска формирования бронхиальной астмы у детей на примере Санкт-Петербурга и Ленинградской области. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – С.-Петербург, 2009. – 24 с.
11. Bellin M.H., Osteen P., Kub J., Bollinger M.E., Tsoukleris M., Chaikind L. et al. Stress and quality of life in urban caregivers of children with poorly controlled asthma: a longitudinal analysis. *J. Pediatr Health Care.* – 2015; 29: 536–546.
12. Godard P., Chanez P., Siraudin L., Nicoloyannis N., Duru G. Costs of asthma are correlated with severity: a 1-yr prospective study. *Eur Respir J.* – 2002 Jan; 19 (1): 61–7. Epub 2002/02/15. eng.
13. Centers for Disease Control and Prevention. Asthma in the US. Available from: <https://www.cdc.gov/vitalsigns/asthma/>.
14. Puig-Junoy J., Pascual-Argente N. Socioeconomic Costs of Asthma in the European Union, United States and Canada: A Systematic Review. *Rev Esp Salud Publica.* – 2017; 91.
15. Chung K.F., Wenzel S.E., Brozek J.L., et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J.* – 2014; 43: 343–373.
16. Global Initiative for Asthma. Difficult-to-treat and Severe Asthma in adolescent and adult patients. Diagnosis and Management. Pocket Guide for half professional. Available from: <https://ginasthma.org/gina-ebooks>. Accessed 2019 April 20.
17. Служебный доклад объединенной группы экспертов тяжелой бронхиальной астмы. Состав объединенной группы экспертов: Барановская Т.В., Белевский А.С., Восканян А.Г. и др. Доступен по ссылке <http://spulmo.ru/>.
18. Galant S.P., Morphew T., Amaro S., Liao O. Current asthma guidelines may not identify young children who have experienced significant morbidity. *Pediatrics.* – 2006 Apr; 117 (4): 1038–45.
19. Gelfand E.W., Kraft M. The importance and features of the distal airways in children and adults. *J. Allergy Clin Immunol.* – 2009 Dec; 124 (6 Suppl): S84–7.
20. Bush A., Hedlin G., Carlsen K.H., de Benedictis F., Lodrup-Carlsen K., Wilson N. Severe childhood asthma: a common international approach? *Lancet.* – 2008 Sep 20; 372 (9643): 1019–21. Epub 2008/09/23. eng.
21. Fitzpatrick A.M. Severe asthma in children: lessons learned and future directions. *J. Allergy Clin Immunol Pract.* – 2016; 4: 11–19.
22. Ramratnam S.K., Bacharier L.B., Guilbert T.W. Severe Asthma in Children. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice.* – 2017. – 5 (4). – P. 889–898.

23. Зайцева С.В. Оценка эффективности и возможности оптимизации терапии бронхиальной астмы у детей: дис. канд. мед. наук. РГМУ. – Москва, 2001. – 161 с.
24. Jenkins H.A., Cherniack R., Szeffler S.J., Covar R., Gelfand E.W., Spahn J.D. A comparison of the clinical characteristics of children and adults with severe asthma. *Chest*. – 2003; 124 (4): 1318–24.
25. Bacharier L.B., Strunk R.C., Mauger D., White D., Lemanske R.F. Jr, Sorkness C.A. Classifying asthma severity in children: mismatch between symptoms, medication use, and lung function. *Am J. Respir Crit Care Med*. – 2004 Aug 15; 170 (4): 426–32. Epub 2004/06/03. eng.
26. Spahn J.D., Cherniack R., Paull K., Gelfand E.W. Is forced expiratory volume in one second the best measure of severity in childhood asthma? *Am J. Respir Crit Care Med*. – 2004 Apr 1; 169 (7): 784–6. Epub 2004/02/03.
27. Hossny E., Rosario N., Lee B.W., et al. The use of inhaled corticosteroids in pediatric asthma: update. *World Allergy Organ J*. – 2016; 9: 26. Published 2016 Aug 12. doi: 10.1186/s40413-016-0117-0.
28. World Health Organisation (2003): Adherence to long-term therapy, evidence for action. Geneva: [Электрон. Ресурс]. Доступ <http://www.who.int2>.
29. Bender B., Milgrom H., Rand C.S., Ackerson L. Psychological factors associated with medication nonadherence in asthmatic children. *Journal of Asthma*. – 1998; 35 (4): 347–353.
30. Mosnaim G., Li H., Martin M., Richardson D., Belice P.J., Avery E., Ryan N., Bender B., Powell L. Factors associated with levels of adherence to inhaled corticosteroids in minority adolescents with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. – 2014 Feb; 112 (2): 116–20. doi: 10.1016/j.anaai.2013.11.021. Epub 2013 Dec 21.
31. Gamble J., Stevenson M., McClean E., Heaney L.G. The prevalence of nonadherence in difficult asthma. *Am J. Respir Crit Care Med*. – 2009 Nov 1; 180 (9): 817–22. doi: 10.1164/rccm.200902-0166OC. Epub 2009 Jul 30.
32. Krishnan Jerry A. et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. – 2004. – Vol. 170. – P. 1281–1285.
33. Williams L.K. et al. // *J. Allergy Clin. Immunol*. – 2004. – 114. – 1288–93.
34. Ильенкова Н.А., Черепанова И.В., Вохмина Т.А. Проблемы приверженности терапии у детей с бронхиальной астмой. *Педиатрическая фармакология*. – 2016. – Т. 13, №6. – С. 565–570.
35. Kohlboeck G., Koletzko S., Bauer C.-P., von Berg A., Berdel D., Krämer U. et al. Association of atopic and non-atopic asthma with emotional symptoms in school children. *Pediatr Allergy Immunol*. – 2013; 24: 230–236.
36. Goodwin R.D., Fergusson D.M., and Horwood L.J. Asthma and depressive and anxiety disorders among young persons in the community. *Psychol Med*. – 2004; 34: 1465–1474.
37. Feldman J.M., Steinberg D., Kutner H., Eisenberg N., Hottinger K., Sidora-Arcoleo K. et al. Perception of pulmonary function and asthma control: the differential role of child versus caregiver anxiety and depression. *J. Pediatr Psychol*. – 2013; 38: 1091–1100.
38. Easter G., Sharpe L., and Hunt C.J. Systematic review and meta-analysis of anxious and depressive symptoms in caregivers of children with asthma. *J. Pediatr Psychol*. – 2015; 40: 623–632.
39. Szabó A., Mezei G., Kovári E., and Cserháti E. Depressive symptoms amongst asthmatic children's caregivers. *Pediatr Allergy Immunol*. – 2010; 21: e667–e673.
40. Kean E.M., Kelsay K., Wamboldt F., and Wamboldt M.Z. Posttraumatic stress in adolescents with asthma and their parents. *J. Am Acad Child Adolesc Psychiatry*.
41. Booster G.D., Oland A.A., and Bender B.G. Psychosocial factors in severe pediatric asthma. *Immunol Allergy Clin North Am*. – 2016; 36: 449–460.
42. Муртазаева О.А. Патогенетические аспекты бронхиальной астмы тяжелого течения у детей. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. – 2012. – 24 с.
43. Chanez P., Bourdin A., Vachier I., Godard P., Bousquet J., Vignola A.M. Effects of inhaled corticosteroids on pathology in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. – 2004; 1: 184–90. doi: 10.1513/pats.200402-006MS.
44. Schwiebert L.M., Stellato C., Schleimer R.P. The epithelium as a target of glucocorticoid action in the treatment of asthma *Am J. Respir Crit Care Med*. – 1996; 154: S16–9. doi: 10.1164/ajrccm/154.2_Pt_2.S16.
45. Lemanske R.F. Jr, Mauger D.T., Sorkness C.A., Jackson D.J., Boehmer S.J., Martinez F.D., et al. Step-up therapy for children with uncontrolled asthma receiving inhaled corticosteroids. *N. Engl J. Med*. – 2010; 362: 975–85.
46. Рылеева И.В. Патогенетические основы эффективности аллергенспецифической иммунотерапии и иммунофармакотерапии атопической бронхиальной астмы у детей. Автореферат диссертации к.м.н. – Москва, 2004.
47. Княжеская Н.П. Влияние тиотропиума бромидом на состоянии пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и сопутствующей бронхиальной астмой. Справочник поликлинического врача. – 2008; 04: 34–37.
48. Fryer A.D., Jacoby D.B. // *Br. J. Pharmacol*. – 1991. – V. 102. – P. 267.
49. Fryer A.D., Jacoby D.B. // *Life Sci*. – 1993. – V. 52. – P. 529.
50. Шмелев Е.И. Тиотропий в лечении бронхиальной астмы. / Шмелев Е.И. // *Атмосфера. Пульмонология и аллергология*. – 2008. – №2. – С. 23–27.
51. Coulson F.R., Fryer A.D. Muscarinic acetylcholine receptors and airway diseases. *References Pharmacol Ther*. – 2003; 98 (1): 59–69.
52. Ненашева Н.М. Новые возможности лечения тяжелой бронхиальной астмы: от клинических исследований к портретам больных // *Российский аллергологический журнал*. – 2015. – №3. – С. 51–60.
53. O'Connor B.J. et al. // *Amer. J. Respir. Crit. Care Med*. – 1996. – V. 154. – P. 876.
54. Barnes P.J. // *Amer. J. Med*. – 2004. – V. 20. – P. 24S.
55. Haddad E.B., Mak J.C., Barnes P.J. Characterization of [3H] Ba 679 BR, a slowly dissociating muscarinic antagonist, in human lung: radioligand binding and autoradiographic mapping // *Mol. Pharmacol*. – 1994. – Vol. 45. – №5. – P. 899–907.
56. Restrepo R.D. Use of inhaled anticholinergic agents in obstructive airway disease. *Respir Care*. – 2007; 52 (7): 833–51.



57. Wollin L., Pieper M. Tiotropium bromide exerts anti-inflammatory activity in a cigarette smoke mouse model of COPD. *Pulm Pharmacol. Ther.* – 2010; 23: 345–54.
58. Brown S.M., Koarai A., Sturton R.G., Nicholson A.G., Barnes P.J., Donnelly L.E. A role for M (2) and M (3) muscarinic receptors in the contraction of rat and human small airways. *Eur. J. Pharmacol.* – 2013; 702: 109–15.
59. Holownia A., Mroz R.M., Skopinski T., Kolodziejczyk A., Chyczewska E., Braszko J.J. Tiotropium increases PPAR and decreases CREB in cells isolated from induced sputum of COPD patients. *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2013; 756: 9–14.
60. Суровенко Т.Н., Глушкова Е.Ф. Новые возможности терапии бронхиальной астмы у детей // *Медицинский совет.* – 2018. – №17. – С. 192–198.
61. Ненашева Н.М. Новые возможности достижения контроля астмы с помощью тиотропия бромид / Н.М. Ненашева // *Эффективная фармакология и оториноларингология.* – 2014. – №2 (29). – С. 4–14.
62. Tashkin D.P. Long acting anticholinergic use in chronic obstructive pulmonare disease efficacy and safety / D.P. Tashkin // *Curr. Pulm. Med.* – 2010. – Vol. 16. – P. 97–105.
63. Архипов В.В. Сочетание бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких / В.В. Архипов [и др.] // *Пульмонология.* – 2014. – №4. – С. 87–94.
64. Yohannes A. et al. // *Int. J. COPD.* – 2013. – V. 8. – P. 117.
65. Adams K.S., Lowe D.K. // *Ann. Pharmacother.* – 2013. – V. 47. – №1. – P. 117.
66. Kerstjens H.A., Disse B., Schröder-Babo W., et al. Tiotropium improves lung function in patients with severe uncontrolled asthma: A randomized controlled trial. *J. Allergy Clin Immunol.* – 2011; 128: 308–314.
67. Kerstjens H.A., Engel M., Dahl R. et al. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. *N. Engl J. Med.* – 2012; 367: 1198–1207.
68. Rodrigo G.J., Castro-Rodriguez J.A. What Is the Role of Tiotropium in Asthma? A Systematic Review With Meta-analysis CHEST. – Vol. 147, Issue 2. – P. 388–396.
69. Timmer W., Moroni-Zentgraf P., Cornelissen P., Unselde A., Pizzichini E., Buhl R. Once-daily tiotropium Respimat 5 mg is an efficacious 24-h bronchodilator in adults with symptomatic asthma. *Respir Med.* – 2015; 109: 329–38.
70. Paggiaro P., Halpin D.M., Buhl R., Engel M., Zubek V.B., Blahova Z., et al. The effect of tiotropium in symptomatic asthma despite low- to medium-dose inhaled corticosteroids: a randomized controlled trial. *J. Allergy Clin Immunol Pract.* – 2016; 4: 104–13.e2.
71. Hamelmann E., Bernstein J.A., Vandewalker M., Moroni-Zentgraf P., Verri D., Unselde A., et al. A randomised controlled trial of tiotropium in adolescents with severe symptomatic asthma. *Eur Respir J.* – 2017 Jan 11; 49 (1). pii: 1601100. doi: 10.1183/13993003.01100-2016. Print 2017 Jan. (PensieTina-asthma®-NCT01277523)
72. Hamelmann E., Bateman E.D., Vogelberg C., Szeffler S.J., Vandewalker M., Moroni-Zentgraf P., et al. Tiotropium add-on therapy in adolescents with moderate asthma: A 1-year randomized controlled trial. *J. Allergy Clin Immunol.* – 2016 Aug; 138 (2): 441–450. e8. doi: 10.1016/j.jaci.2016.01.011. Epub 2016 Mar 5. (RubaTina-asthma®-NCT01257230).
73. Szeffler S.J., Murphy K., Harper T. 3rd, Boner A., Laki I., Engel M., et al. A phase III randomized controlled trial of tiotropium add-on therapy in children with severe symptomatic asthma. *J. Allergy Clin Immunol.* – 2017 Feb 9. pii: S0091-6749(17)30218-X. doi: 10.1016/j.jaci.2017.01.014. [Epub ahead of print]. (Viva Tina-asthma®-NCT01634152).
74. Vogelberg C., Laki I., Schmidt O., E. Hamelmann et al. Safety and tolerability of oncedaily tiotropium Respimat® add-on therapy in children with moderate symptomatic asthma. *European Respiratory Journal.* – 2016; 48: PA4399. (CanoTinA-астма®-NCT01634139).
75. Геппе Н.А., Колосова Н.Г., Архипов В.В. и др. Применение тиотропия в базисной терапии бронхиальной астмы у детей. Заключение Совета экспертов Педиатрического респираторного общества. *Вопросы практической педиатрии.* – 2017; 12 (4): 77–84.
76. Pitcairn G., Reader S., Pavia D., Newman S. Deposition of corticosteroid aerosol in the human lung by Respimat Soft Mist inhaler compared to deposition by metered dose inhaler or by Turbuhaler dry powder inhaler. *J. Aerosol Med.* – 2005 Fall; 18 (3): 264–72.
77. Ram F.S. Spiriva (Respimat) increases mortality by 52% in patients with COPD: time to take action. *N.Z. Med. J.* – 2011; 124 (1337): 117–118.
78. Busse W.W., Morgan W.J., Gergen P.J., Mitchell H.E., Gern J.E., Liu A.H., et al. Randomized trial of omalizumab (anti-IgE) for asthma in inner-city children. *N. Engl J. Med.* – 2011 Mar 17; 364 (11): 1005–15. Epub 2011/03/18.
79. Wenzel S.E., Robinson C.B., Leonard J.M., Panettieri R.A. Jr. Nebulized dehydroepiandrosterone-3-sulfate improves asthma control in the moderate-to-severe asthma results of a 6-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Allergy Asthma Proc.* – 2010 Nov-Dec; 31 (6): 461–71. [PubMed] [Google Scholar].
80. Wenzel S.E., Wang L., Pirozzi G. Dupilumab in persistent asthma. *N. Engl J. Med.* – 2013 Sep 26; 369 (13): 1276. [PubMed] [Google Scholar].
81. Corren J., Lemanske R.F., Hanania N.A., Korenblat P.E., Parsey M.V., Arron J.R., et al. Lebrikizumab treatment in adults with asthma. *N. Engl J. Med.* – 2011 Sep 22; 365 (12): 1088–98. Epub 2011/08/05. eng. [PubMed] [Google Scholar].
82. Pavord I.D., Korn S., Howarth P., Bleecker E.R., Buhl R., Keene O.N., et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* – 2012 Aug 18; 380 (9842): 651–9. [PubMed] [Google Scholar].
83. Castro M., Mathur S., Hargreave F., Boulet L.P., Xie F., Young J., et al. Reslizumab for Poorly Controlled, Eosinophilic Asthma: A Randomized, Placebo-Controlled Study. *Am J. Respir Crit Care Med.* – 2011 Aug 18; Epub 2011/08/20. Eng. [PubMed] [Google Scholar].
84. Nair P., Pizzichini M.M., Kjarsgaard M., Inman M.D., Efthimiadis A., Pizzichini E., et al. Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. *N. Engl J. Med.* – 2009; 360 (10): 985–93. [PubMed] [Google Scholar].

DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-1-38-45
УДК 616.12-008.46-02:616.24-036.12

Хроническая сердечная недостаточность различного генеза у больных хронической обструктивной болезнью легких



Н.А. Кароли – д.м.н., профессор, А.В. Бородкин – аспирант,
А.П. Ребров – д.м.н., зав. кафедрой
ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет
имени В.И. Разумовского» Минздрава России, г. Саратов

Цель. Изучена частота встречаемости и клинические особенности хронической сердечной недостаточности (ХСН) различного генеза у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). **Материалы и методы.** Среди обследованных пациентов с ХОБЛ у 112 (36,2%) отмечены признаки недостаточности кровообращения. Больные с сочетанной патологией оказались старше, имели больший индекс массы тела, курили дольше и интенсивнее. Длительность одышки как одного из основных симптомов ХОБЛ также была несколько выше у пациентов с ХОБЛ и ХСН. **Результаты и обсуждение.** Выявлена взаимосвязь между выраженностью бронхообструкции и развитием ХСН. Различий между пациентами с различным генезом ХСН не отмечено. Артериальная гипертензия (АГ) встречалась одинаково часто у больных ХОБЛ при наличии и отсутствии ХСН. Длительность АГ была почти в 2 раза дольше у больных с недостаточностью кровообращения. **Заключение.** У больных ХОБЛ и ХСН фракция выброса левого желудочка (ЛЖ) достоверно ниже этого показателя у больных ХОБЛ без ХСН. У пациентов с ХСН ишемического генеза фракция выброса ЛЖ была достоверно ниже, чем у больных с ХСН неишемического генеза. Установлены снижение физической работоспособности (6-минутный шаговый тест) и более выраженная гипоксемия у пациентов с ХСН по сравнению с больными без таковой.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, хроническая сердечная недостаточность.

N.A. Karoli – MD, Professor, A.V. Borodkin – PhD student, A.P. Rebrov – MD, Professor, Head of Department V.I. Razumovskiy Saratov State Medical University, Healthcare Ministry of Russia, Saratov

Different origins of chronic heart failure in patients with chronic obstructive pulmonary disease

The aim of this study was to analyze prevalence, clinical course and pathogenesis of chronic heart failure (CHF) in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Methods.** The study involved 309 patients with COPD who underwent spirometry and Doppler echocardiography. Natriuretic peptide level was measured in blood. **Results.** One hundred and twelve (36,2%) patients had CHF. Patients with comorbidity were older, had higher body mass index, longer and more severe smoking history. Dyspnea as one of the main COPD symptoms existed for longer period in patients with COPD and CHF. CHF was related to severity of the airflow limitation. There was no difference between patients with different origin of CHF. The rate of hypertension was similar in COPD patients with and without CHF, but the duration of hypertension was almost twice as higher in patients with CHF. The left ventricular ejection fraction (LV EF) was significantly lower in COPD patients with CHF compared to those without CHF and was significantly lower in patients with ischaemic CHF compared to CHF of another origin. Also, COPD patients with CHF had significantly lower physical tolerance measured by 6-min. walk test and more severe hypoxemia. **Conclusion.** Prevalence of CHF in COPD patients is quite high. CHF is caused both by concomitant cardiovascular disease (coronary heart disease, hypertension, etc.) and actually by progressive chronic cor pulmonale. Unaffected LV EF is seen more often in COPD patients; however, decreased LV EF is associated with coronary heart disease. Development of CHF in COPD patients is also associated with such risk factors as smoking, severe bronchial obstruction, hypoxemia, and tachycardia.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, chronic heart failure.



Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – наиболее часто встречающиеся в клинической практике заболевания: среди американцев ХОБЛ страдают 14 млн., а ХСН – 5 млн. [1, 2]. ХОБЛ – болезнь 2-й половины жизни, развивается в большинстве случаев после 40 лет; как правило, к этому времени появляется сопутствующая патология. По данным различных исследований, в 62% наблюдений среди больных ХОБЛ старших возрастных групп выявляется ХСН. Распространенность ХСН в популяции составляет $\geq 1,8$ –2,0%, а среди лиц старше 65 лет возрастает до 6–10%, при этом декомпенсация становится самой частой причиной госпитализации больных пожилого возраста. В России ХОБЛ является одной из основных после артериальной гипертензии (АГ; 88%) и ишемической болезни сердца (ИБС; 59%) причин развития ХСН (13%) [3]. Таким образом, ХОБЛ в сочетании с ХСН составляют опасный «дуэт», требующий особого внимания.

ХСН при ХОБЛ может быть обусловлена как наличием сопутствующей кардиальной патологии (прежде всего ИБС), так и являться проявлением декомпенсации хронического легочного сердца (ХЛС). В ряде работ установлено, что наличие хронического обструктивного бронхита является независимым фактором риска ИБС наряду с возрастом, курением, уровнем холестерина, систолическим АД (САД) [4, 5]. Даже при небольшом снижении объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) в 2–3 раза увеличивается риск ИБС, инсульта, внезапной смерти независимо от наличия других факторов риска [6, 7]. Результаты нескольких проспективных исследований (*Honolulu Heart Program*, *CARDIA*, *Whitehall Study*, *Cardiovascular Health Study*, *Buffalo Health Study*, *Busselton Health Study* и т.д.) свидетельствуют, что $ОФВ_1$ является независимым предиктором заболеваемости и смерти от коронарных заболеваний, в т.ч. симптомов ХОБЛ [3, 7, 10]. В рабо-

те D.D. Sinetal (2005) показано, что $ОФВ_1$ верхней квартили у здоровых лиц в сравнении с $ОФВ_1$ нижней квартили риск сердечно-сосудистой смертности выше приблизительно на 75% независимо от пола. При наличии симптомов хронического бронхита увеличивается риск сердечно-сосудистой смерти примерно на 50%. При снижении $ОФВ_1$ на каждые 10% общая смертность повышается на 14%, а смертность от сердечно-сосудистых заболеваний – на 28%, риск нефатальных коронарных событий – на 20%. Заболеваемость ХОБЛ и ИБС прогрессивно нарастает с возрастом и в клинической практике после 40 лет наблюдается достаточно частое их сочетание.

ХЛС является одной из важных проблем современной медицины. По данным ряда работ, в 30–50% случаев ХОБЛ сопровождаются развитием легочной гипертензии (ЛГ) [9, 10]. Наличие ЛГ утяжеляет прогноз и является одним из основных факторов, определяющих выживаемость больных ХОБЛ. Отмечено, что прогноз жизни больных ХОБЛ становится неблагоприятным при стабилизации ЛГ и развитии недостаточности кровообращения.

Целью работы являлось изучение частоты встречаемости и клинических особенностей ХСН различного генеза у пациентов с ХОБЛ.

Материалы и методы

В соответствии с поставленной целью обследованы больные ХОБЛ ($n=309$) старше 40 лет с анамнезом курения ≥ 10 пачко-лет, находившиеся на лечении в ГУЗ «Областная клиническая больница» (Саратов) и подписавшие информированное согласие на участие в исследовании. Диагноз ХОБЛ устанавливался в соответствии с критериями GOLD. Критериями исключения являлись другие заболевания органов дыхания, острое нарушение коронарного кровообращения (инфаркт миокарда (ИМ), нестабильная стенокардия) за последние 6 мес. перед госпитализацией, мио-

кардиты и пороки сердца в анамнезе, хроническое употребление алкоголя. Пациенты подбирались методом случайной выборки.

Всем выполнялась спирометрия на аппарате MicroLab (Micro Medical Ltd., Великобритания). Ультразвуковое исследование сердца проводилось на аппарате Apogee'CX (Siui, Китай) с использованием датчика частотой 2,75 МГц с одновременной регистрацией двухмерной эхокардиограммы (ЭхоКГ) и доплер-ЭхоКГ в импульсном режиме.

Статистическая обработка производилась при помощи пакетов программ «Биостатистика» и Statistica. Среди методов обработки использовались простая статистика, t-критерий Стьюдента, критерий Манна-Уитни, частотный критерий Пирсона (χ^2), корреляционный анализ. Различия между изучаемыми параметрами признавались достоверными при $p < 0,05$.

Исследование одобрено Комитетом по этике ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Минздрава России.

Результаты и обсуждение

У 112 (36,2%) из 309 пациентов с ХОБЛ имелись признаки сердечной недостаточности. Наличие ХСН устанавливалось на основании жалоб, анамнеза, оценки клинического состояния, данных ЭхоКГ, определения уровня мозгового натрийуретического пептида в плазме крови в соответствии с Национальными рекомендациями Всероссийского научного общества кардиологов и Общества специалистов по сердечной недостаточности.

Пациенты с признаками ХСН были разделены на группы наличия и отсутствия в анамнезе ИМ. У больных 1-й группы ($n=37$) наиболее вероятно имелась т.н. ХСН ишемического генеза, в то время как во 2-й ($n=75$) – ХСН неишемического генеза. У всех пациентов с симптомами ХСН отмечены признаки недостаточности по боль-

шуму кругу кровообращения (отеки, асцит, застойные изменения печени), у 24 (21,4%) – признаки застойных изменений по малому кругу кровообращения (влажные хрипы в легких, плевральный выпот (n=1), характерные изменения при рентгенологическом исследовании). Ни один пациент не имел изолированных признаков левожелудочковой (ЛЖ) недостаточности. Как видно из данных, представленных в табл. 1, пациенты с сочетанной патологией были старше: в возрасте 65 лет и старше было 36 (18,3%) пациентов без ХСН и 38 (33,9%) больных с ХСН (p<0,01). Таким образом, ХСН диагностирована у 51,4% госпитализированных больных ХОБЛ в возрасте старше 65 лет. Пациенты с ХСН неишемического генеза были моложе, чем больные с ХСН и перенесенным ИМ (p<0,001). Моложе 60 лет (трудоспособный возраст) были 49,7% пациентов 2-й группы, в то время как в 1-й группе было лишь 32,4% пациентов аналогичного возраста.

У больных ХОБЛ и ХСН отмечен больший ИМТ, чем у пациентов без ХСН (p<0,001). По данному показателю пациенты с ХСН различного генеза не различались между собой.

Пациенты с сочетанной патологией курили дольше (p<0,01) и интенсивнее (p<0,001), чем больные ХОБЛ без ХСН. Различий между пациентами с разным генезом ХСН не отмечено. Длительность одышки, как одного из основных симптомов ХОБЛ, также была несколько больше у пациентов с ХОБЛ и ХСН (p>0,05).

У больных ХОБЛ и ХСН установлены более выраженные нарушения функции внешнего дыхания, чем пациентов без ХСН. Среди больных с сочетанной патологией в 1,5 раза чаще отмечалось тяжелое и крайне тяжелое течение ХОБЛ, чем среди пациентов с ХОБЛ без ХСН. Различий по выраженности бронхообструкции и тяжести ХОБЛ среди больных с разным генезом ХСН не отмечено. Полученные данные свидетельствуют о наличии

Таблица 1. Клиническая характеристика обследованных пациентов (M±σ)

Показатель	Больные без ХСН (n=197)	Больные с ХСН (n=112)	p
Возраст, годы	56,6±8,07	61,25±8,17	<0,001
ИМТ, кг/м ²	25,05±4,64	28,17±6,30	<0,001
Длительность курения	38,09±9,79	42,16±11,35	<0,01
Пачко-лет, усл. ед.	44,68±21,90	55,69±26,67	<0,001
Длительность кашля, годы	17,01±8,39	17,34±8,97	>0,05
Длительность одышки, годы	7,63±5,26	8,87±5,95	>0,05
Наличие АГ, n (%)	127 (62,9)	74 (65,5)	>0,05
Длительность АГ, годы	4,93±5,73	8,69±15,15	<0,01
Перенесенный ИМ, n (%)	14 (6,9)	37 (32,7)	<0,001
Стенокардия, n (%)	24 (11,9)	37 (32,7)	<0,001
САД, мм рт.ст.	138,97±21,59	133,18±22,20	<0,05
ДАД, мм рт.ст.	87,09±12,24	83,92±12,90	<0,05
Стадия ХОБЛ, n (%):			
I–II	72 (36,5)	19 (17,0)	<0,001
III–IV	125 (63,5)	93 (83,0)	<0,001
ЖЕЛ, %	67,26±19,15	59,35±18,4	<0,001
ФЖЕЛ, %	48,45±17,57	40,94±19,07	<0,001
ОФВ ₁ , %	45,16±17,04	34,80±17,42	<0,001
SaO ₂ , %	94,35±4,86	85,20±12,9	<0,001
ЧСС, в минуту	79,95±13,49	89,51±15,14	<0,001
6-МШТ, м	439,76±127,16	294,22±154,79	<0,001
ФВ ЛЖ, %	63,17±7,96	57,10±11,16	<0,001

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; ДАД – диастолическое АД; ЖЕЛ – жизненная емкость легких; ФЖЕЛ – форсированная ЖЕЛ; SaO₂ – сатурация кислородом артериальной крови; ЧСС – частота сердечных сокращений; 6-МШТ – 6-минутный шаговый тест; ФВ – фракция выброса.

взаимосвязи между выраженностью бронхообструкции и развитием ХСН.

АГ встречалась одинаково часто у больных ХОБЛ при наличии или отсутствии ХСН. Наличие АГ устанавливалось на основании как минимум трехкратной регистрации повышения АД ≥140/90 мм рт.ст. при казуальном измерении АД по методу Н.С. Короткова либо при употреблении пациентом антигипертензивных препаратов. Длительность АГ была почти в 2 раза больше у больных с ХСН (p<0,01). У пациентов с ХСН ишемического генеза АГ длилась в 2 раза дольше,

чем у больных ХСН неишемического генеза (p<0,001).

У пациентов без признаков декомпенсации сердечной недостаточности отмечены более высокие уровни САД и ДАД. Это подтверждает данные о том, что при развитии тяжелой дыхательной недостаточности, декомпенсации сердечной недостаточности у больных ХОБЛ, даже при АГ в анамнезе происходит снижение АД. САД <120 мм рт.ст. зарегистрировано у 14 больных с сердечной недостаточностью и у 10 пациентов без таковой (χ²=4,51; p<0,05). С другой стороны, эти данные могут отра-



Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов с ХСН ишемического и неишемического генеза (M±σ)

Показатель	Больные без ХСН (n=197)	Больные ХОБЛ с ХСН без ИМ (n=75)	Больные ХОБЛ с ХСН + ИМ (n=37)
Возраст, годы	56,6±8,07	60,15±8,11**	63,51±7,93****
Наличие АГ, n (%)	127 (62,9)	51 (67,1)	23 (62,2)
Длительность АГ, годы	4,93±5,73	6,25±15,89	13,95±12,18****
Перенесенный ИМ, %	14 (6,9)	0	100
Стенокардия, n (%)	24 (11,9)	19 (25) [#]	18 (48,6)****
ИМТ, кг/м ²	25,05±4,64	28,16±6,41**	28,19±6,17**
Длительность курения, годы	38,09±9,79	41,12±11,29 [#]	44,52±11,39**
Пачко-лет, усл. ед.	44,68±21,90	56,43±28,24**	54,14±23,39**
Длительность кашля, годы	17,01±8,39	18,85±9,12	14,09±7,81*
Длительность одышки, годы	7,63±5,26	9,0±5,65	8,60±6,59
САД, мм рт.ст.	138,97±21,59	133,96±23,40	131,19±19,23 [#]
ДАД, мм рт.ст.	87,09±12,24	85,09±12,65	80,95±13,38**
Стадия ХОБЛ, n (%):			
I-II	72 (36,5)	10 (13,3)***	6 (16,2) [#]
III-IV	125 (63,5)	65 (86,7)***	31 (83,8) [#]
ЖЕЛ, %	67,26±19,15	60,06±18,78**	57,64±18,34**
ФЖЕЛ, %	48,45±17,57	42,39±19,31 [#]	37,21±18,06***
ОФВ ₁ , %	45,16±17,04	35,92±16,08***	32,13±20,58***
СаО ₂ , %	94,35±4,86	86,58±12,18***	86,87±11,21***
ЧСС, в минуту	79,95±13,49	90,54±15,9***	87,17±13,27***
6-МШТ, м	439,76±127,16	310,11±159,08***	274,72±150,28***
ФВ ЛЖ, %	63,17±7,96	59,13±10,38***	53,04±11,68****

Примечание: достоверность между группами больных ХОБЛ с различным генезом ХСН: * – p<0,05, ** – p<0,01, *** – p<0,001. Достоверность различий с пациентами без ХСН: [#] – p<0,05, ** – p<0,01, *** – p<0,001.

жать большее внимание пациентов и врачей к контролю над АД при появлении симптомов ХСН, особенно при перенесенном ИМ. Так, у больных с перенесенным ИМ САД и ДАД было достоверно ниже, чем у пациентов без ХСН (p<0,05 и p<0,01 соответственно), а при ХСН неишемического генеза уровни АД были недостоверно ниже, чем при ХОБЛ без ХСН.

Установлены снижение физической работоспособности (6-МШТ) (p<0,001) и более выраженная гипоксемия (p<0,001) у пациентов с ХСН по сравнению с больными без таковой. Достоверных различий между пациентами с разным генезом ХСН не выявлено. Необходимо отметить повышение ЧСС у пациентов с ХОБЛ и ХСН по сравнению с больными ХОБЛ независимо от генеза ХСН (см. табл. 1–3).

ФВ ЛЖ является одним из ключевых показателей гемодинамики при ХСН и имеет большое прогностическое значение: чем ниже показатель ФВ, тем хуже прогноз. Установлено, что у пациентов с ХОБЛ и ХСН ФВ ЛЖ достоверно ниже таковой у больных без ХСН (p<0,001). У пациентов с ХСН ишемического генеза ФВ ЛЖ была достоверно ниже, чем у больных с таковой неишемического генеза (p<0,001). Традиционно в исследованиях, посвященных различным аспектам ХСН, принимали участие больные с низкой ФВ (обычно <35%), т.е. имевшие систолическую сердечную недостаточность. На сегодняшний день лишь для этих больных определены виды лечения, при которых прогноз улучшается. Систолическая дисфункция ЛЖ (ФВ <35%) отмечалась у 5 пациентов с

ХОБЛ и ХСН, у 3 из них имелся ИМ в анамнезе. ФВ <45% (используется в ряде исследований как показатель сниженной ФВ) имела у 19 (17%) больных: у 1 пациента без клинических признаков ХСН, у 9 – с ХСН ишемического (p<0,001 с группой без признаков ХСН) и у 9 – неишемического генеза (p<0,001 с группой без признаков ХСН).

Больные с промежуточными значениями ФВ (от 35 до 50%) относятся к т.н. серой зоне и их рекомендуется рассматривать как имеющих незначительную систолическую дисфункцию [11]. Таких пациентов в обследуемой группе было 27: 6 – без признаков ХСН, 10 – с ХСН неишемического (p<0,01 с группой без признаков ХСН) и 11 – с ХСН ишемического генеза (p<0,001 с группой без признаков ХСН).

Нормальная ФВ (>50%) выявлена у 95,9% пациентов без ХСН и у 76,8% больных с ХСН ($p < 0,001$): у 63 (84%) – с ХСН неишемического генеза и у 23 (62,2%) – с ХСН ишемического генеза ($p < 0,05$ соответственно).

ХСН у пациентов с ХОБЛ может иметь различный генез. Основными причинами развития ХСН в России являются АГ (88%) и ИБС (59%). Для более подробного изучения особенностей ХСН выделены группы пациентов без анамнеза АГ, ИБС (стабильной и нестабильной), мерцательной аритмии (табл. 3). Как видно из представленных данных, в отличие от результатов предыдущего анализа пациенты с наличием и отсутствием ХСН были сопоставимы по возрасту, ИМТ. У всех больных ХСН имелись проявления недостаточности кровообращения по большому кругу, в то время как признаки застоя по малому кругу отсутствовали. У пациентов с ХСН также отмечены большие длительность и интенсивность курения. У пациентов с ХСН отмечены более выраженное снижение $ОФВ_1$ ($p < 0,05$) и тяжесть ХОБЛ, чем у больных без признаков ХСН. Так, у 85% пациентов с ХСН установлена ХОБЛ III–IV стадии ($p < 0,05$ с группой больных без ХСН). Также у пациентов с сочетанной патологией отмечены признаки более выраженной дыхательной недостаточности (снижение SaO_2), чем у больных без ХСН ($p < 0,001$). Толерантность к физической нагрузке у больных с ХОБЛ и ХСН была ниже, чем у пациентов без ХСН ($p < 0,001$). У пациентов с ХСН и ХОБЛ отмечается склонность к тахикардии по сравнению с пациентами без признаков ХСН ($p < 0,001$).

ФВ ЛЖ у больных обеих групп достоверно не различалась. Необходимо отметить, что у всех пациентов с ХСН ФВ ЛЖ была >50%. В то же время у больных ХСН отмечено достоверное повышение САД в легочной артерии по сравнению с аналогичным показателем у пациентов с ХОБЛ без ХСН ($p < 0,001$).

Клиницисты на различных этапах оказания медицинской помо-

Таблица 3. Клиническая характеристика обследованных ($M \pm \sigma$)

Показатель	Больные без ХСН (n=62)	Больные с ХСН (n=20)	P
Возраст, годы	55,05±8,64	58,75±9,01	>0,05
ИМТ, кг/м ²	23,60±3,65	25,82±5,81	>0,05
Длительность курения	36,80±9,84	40,47±11,04	>0,05
Пачко-лет, усл. ед.	42,67±18,78	58,68±27,25	<0,01
Длительность кашля, годы	16,52±7,74	20,75±9,46	<0,05
Длительность одышки, годы	7,61±5,17	8,43±4,49	>0,05
САД, мм рт.ст.	125,20±9,95	117,8±11,14	<0,01
ДАД, мм рт.ст.	79,45±5,91	75,56±7,84	<0,05
Стадия ХОБЛ, n (%):			
I–II	31 (50)	3 (15,0)	<0,05
III–IV	31 (50)	17 (85,0)	<0,05
ЖЕЛ, %	68,49±20,02	61,90±28,39	>0,05
ФЖЕЛ, %	50,62±18,76	47,45±28,89	>0,05
ОФВ ₁ , %	48,13±17,91	35,82±21,32	<0,05
SaO ₂ , %	95,18±3,08	80,00±14,23	<0,001
ЧСС, в минуту	79,40±13,83	91,41±16,84	<0,001
6-МШТ, м	441,90±117,2	178,10±70,00	<0,001
ФВ ЛЖ, %	63,69±4,81	62,17±5,76	>0,05
Систолическое давление в легочной артерии, мм рт.ст.	39,24±7,54	58,03±18,21	<0,001

щи часто встречаются с пожилыми пациентами, предъявляющими жалобу на одышку. Основными причинами одышки у пациентов старшей возрастной группы являются ХОБЛ и ХСН. До 2003 г. считалось, что ХСН при ХОБЛ встречается нечасто, а если имеется ХСН, то она преимущественно связана с правожелудочковой недостаточностью вследствие развития ХЛС [12]. Такие взгляды базировались на результатах небольшого числа исследований, опубликованных до 1970 г., выборка пациентов в которых была представлена преимущественно молодыми пациентами с тяжелым ХОБЛ без ИБС. В этих исследованиях систолическая дисфункция ЛЖ была отмечена лишь в 0–16% случаев. В 1975–1984 гг. были опубликованы данные 5 исследований, в которых отмечена частота ХСН у пациентов с ХОБЛ 10–46% [12]. Однако взгляд на ХСН как на редко встречающееся состояние при ХОБЛ сохранялся до опубликования в 2003 г. результа-

тов исследования P.A. McCullough et al., в котором частота недиагностированной ХСН составляла 21% у пациентов с ХОБЛ и бронхиальной астмой (n=417), обратившихся за экстренной помощью в связи с одышкой [13]. В 2005 г. эти данные были подтверждены в исследовании [14] у пациентов со стабильной ХОБЛ. В дальнейшем в нескольких исследованиях продемонстрирована значимость сочетания респираторной и сердечно-сосудистой патологии.

ХСН имеется у 36,2% больных ХОБЛ, госпитализированных в пульмонологическое отделение, что соответствует данным литературы о выявляемости ХСН у больных ХОБЛ [14, 15]. У пациентов с ХСН преимущественно отмечают признаки недостаточности по большому кругу кровообращения, и лишь у 21,4% – признаки застоя по малому кругу кровообращения. Такие данные могут быть обусловлены тем, что обследуемые находились на лечении в пульмологиче-



ском отделении. Весьма вероятно, что больные с преимущественными признаками недостаточности ЛЖ госпитализируются в кардиологическое отделение.

ФВ <45% выявлена у 19 (17%) больных ХОБЛ и ХСН, что отличается от данных, полученных в классическом исследовании (n=405) F.H. Rutten et al. (2005) [14]. Установлено наличие систолической дисфункции у 50,6% больных ХОБЛ и ХСН. Возможной причиной расхождения данных может быть то, что в исследовании F.H. Rutten et al. все пациенты с ХОБЛ были в возрасте 65 лет и старше, в то время как в представленном в настоящей статье исследовании больные данной возрастной группы составляли лишь 23,9%: 18,3% – среди пациентов без ХСН и 33,9% – среди пациентов с ХСН. В работе F.H. Rutten et al. у 38% больных с ХОБЛ и ХСН отмечены проявления ИБС, в исследовании, обсуждаемом в настоящей статье, таких больных было 33%. При этом у 24% пациентов с ХОБЛ и ХСН ишемического генеза отмечена ФВ ЛЖ <45%. Именно поэтому F.H. Rutten et al. сделан вывод о том, что ИБС является наиболее явной возможной причиной систолической дисфункции, тогда как гипертония, гипертрофия ЛЖ и аритмия были частой причиной диастолической дисфункции.

В то же время полученные данные о частоте выявления систолической дисфункции ЛЖ у пациентов с ХОБЛ совпадают с результатами исследования REPENSAR [16] (n=218; возраст старше 60 лет). Отмечена также взаимосвязь между нарушением систолической функции ЛЖ и наличием сопутствующей ИБС.

В последние годы стало очевидным, что даже при тяжелой декомпенсации кровообращения у больных ХСН сократительная способность миокарда может быть практически нормальной. Около 50% всех случаев сердечной недостаточности объясняется именно диастолической дисфункцией ЛЖ. До сих пор обсуждается генез появления клинических призна-

ков сердечной недостаточности по большому кругу у пациентов с ХЛС. Долгие годы центральная роль в развитии правожелудочковой сердечной недостаточности отводилась снижению сократительной способности миокарда правого желудочка из-за развития ЛГ. По данным настоящего исследования, нормальная фракция изгнания ЛЖ (>50%) выявлена у 76,8% больных ХСН (p<0,001); у 63 (84%) пациентов с ХСН неишемического генеза и у 23 (62,2%) – ишемического генеза (p<0,05 соответственно). Полученные данные у пациентов с ишемической ХСН в целом соответствуют данным о выявлении ХСН у пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ. В обсервационных популяционных исследованиях, например, в российском исследовании ЭПОХА-О-ХСН среди всех пациентов с сердечной недостаточностью, верифицированной по Фрамингемским критериям, у 56,8% отмечена ФВ ЛЖ >50% [3]. В то же время в группе неишемической ХСН удельный вес пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ был значительно выше. Необходимо отметить, что у всех пациентов в группе ХСН без ИБС и АГ ФВ ЛЖ была сохранена.

В исследовании F.H. Rutten et al. (2005) не выявлено ни одного случая ХСН, обусловленной ХЛС, в то время как по данным настоящей работы как минимум 17,9% больных могут иметь ХСН, обусловленную декомпенсацией ХЛС. Вероятные механизмы развития ХСН неишемического генеза представлены на рисунке.

Отмечено значимое влияние на формирование ХСН таких факторов, как курение, выраженность бронхообструктивных нарушений, гипоксемия. Развивающаяся при ХОБЛ гипоксия и ее компенсаторные механизмы (эритроцитоз, тахикардия) способствуют повышению потребности миокарда в кислороде в условиях недостаточной оксигенации крови и ухудшения микроциркуляции. Длительная работа сердца в подобных условиях приводит к развитию мио-

кардиодистрофии, сопровождающейся снижением сократительной функции миокарда. Гипоксия тканей при ХСН является не только результирующим звеном патогенеза, но и фактором, имеющим непосредственное провоцирующее действие на остальные ведущие его компоненты – снижение насосной способности сердца, преднагрузку, постнагрузку и ритм сердца. Гипоксия является сложным мультикомпонентным, многоступенчатым процессом. Прямые первичные эффекты гипоксии направлены на мишени, локализованные на самых различных уровнях: организменном, системном, клеточном и субклеточном. На субклеточном уровне гипоксия инициирует развитие апоптоза, что также ведет к усугублению течения ХСН.

Сосудистый ответ на гипоксию включает комплекс межклеточных взаимоотношений, которые определяются рядом факторов, в т.ч. цитокинами, факторами роста, биологическими мессенджерами. Гипоксия вызывает утолщение интимы за счет гипертрофии и гиперплазии эндотелия и субэндотелиальных слоев. Гипертрофия эндотелиальных клеток связана с повышением количества и размеров клеточных органелл, включая рибосомы, эндоплазматическую сеть, аппарат Гольджи. Структурные изменения эндотелиальных клеток не могут не сопровождаться нарушением его функциональной активности. Известно, что эндотелий легких метаболизирует вазоактивные вещества (ангиотензин I, эндотелин-1, брадикинин, адениннуклеотиды, биогенные амины, простагландины E, F, арахидоновую кислоту). В ответ на гипоксию возможно продуцирование эндотелием суживающих субстанций и/или снижение образования вазодилатирующих веществ, повышение проницаемости сосудистой стенки, нарушение ее антитромбогенной активности. При длительной гипоксии у больных ХОБЛ эндотелиальные функции релаксации существенно снижаются, что служит причиной сужения сосудов легких

и возникновения ЛГ. На нарушение эндотелиальных функций релаксации у больных ХОБЛ и их взаимосвязи с гипоксией указано рядом авторов [17]. Гипоксия также влияет на синтез эндотелинов, стимулируя экспрессию гена эндотелина-1, продукцию эндотелина-1 и его рецепторов типа А в эндотелиальных и гладкомышечных клетках. В исследованиях *in vitro* показано, что, хотя общая активность ангиотензинпревращающего фермента на фоне хронической гипоксии снижена, локальная экспрессия ангиотензинпревращающего фермента в мелких легочных сосудах и правом желудочке повышена [18].

Хорошо известна роль курения в патогенезе атеросклероза и ИБС. Несмотря на многочисленные доказательства связи курения сигарет с ХОБЛ и сердечно-сосудистой патологией, точные компоненты сигаретного дыма и механизмы, посредством которых они оказывают свое действие при этих состояниях, не были полностью определены. Ограниченная информация, полученная в ряде исследований, позволяет предположить наличие общих путей их развития, поскольку влияние сигаретного дыма способствует вос-

палению, окислительному стрессу и эндотелиальной дисфункции при этих состояниях. Влияние на функцию эндотелиальных клеток может быть особенно важным, т.к. есть информация, указывающая на то, что табакокурение может ослаблять ангиогенез эндотелиальных клеток легочной артерии при ХОБЛ и вести к повреждению клеток и ремоделированию при сердечно-сосудистом заболевании. Сигаретный дым, являющийся основным этиологическим фактором ХОБЛ, ассоциируется с 50%-ным повышением риска развития ХСН [15].

Необходимо отметить повышение ЧСС у пациентов с ХОБЛ и ХСН по сравнению с больными ХОБЛ независимо от генеза ХСН. Повышение ЧСС, наряду с повышением инотропной функции миокарда и его гипертрофией, является одним из кардиальных механизмов компенсации кровообращения в условиях несостоятельности насосной функции сердца. Эпидемиологические и клинические исследования, проведенные в различных регионах, показали, что увеличение ЧСС в состоянии покоя является независимым маркером риска возникновения сердечно-сосудистых

заболеваний и смерти. При этом обратная зависимость между сердечным ритмом в покое и продолжительностью жизни наблюдается как у здоровых лиц независимо от пола и возраста, так и у пациентов с ИБС, ХСН.

В масштабном исследовании BEAUTIFUL показано, что высокая ЧСС в покое является маркером риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных ИБС и дисфункцией ЛЖ (ФВ <40%). Через 2 года наблюдения среди пациентов с более высокими исходными показателями ЧСС в покое (>70 в минуту) частота сердечно-сосудистых осложнений была значительно выше, чем у лиц с ЧСС <70 в минуту: сердечно-сосудистой смерти – на 34% (p=0,0041), госпитализации по поводу сердечной недостаточности – на 53% [19]. В исследовании SHIFT в контрольной группе больных ХСН показано, что при повышении ЧСС в начале наблюдения на 1 сокращение в минуту увеличивается риск развития осложнений (комбинированной конечной точки – сердечно-сосудистой смерти и госпитализации, связанной с ухудшением ХСН): через 2 года наблюдения – на 3%, а при повышении на 5 ударов в минуту – на 16% [20].

Заключение

Частота выявления ХСН у пациентов, госпитализированных по поводу ХОБЛ, достаточно высока (36,2%). Развитие ХСН у больных ХОБЛ обусловлено как наличием сопутствующей патологии (ИБС, АГ), так и непосредственным прогрессированием ХЛС. В структуре ХСН при ХОБЛ преобладает сердечная недостаточность с сохраненной ФВ, в то время как снижение ФВ ассоциировано с наличием ИБС. Значимое влияние на формирование ХСН оказывают такие факторы, как курение, выраженность бронхообструктивных нарушений, гипоксемия, увеличение ЧСС.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье. ■

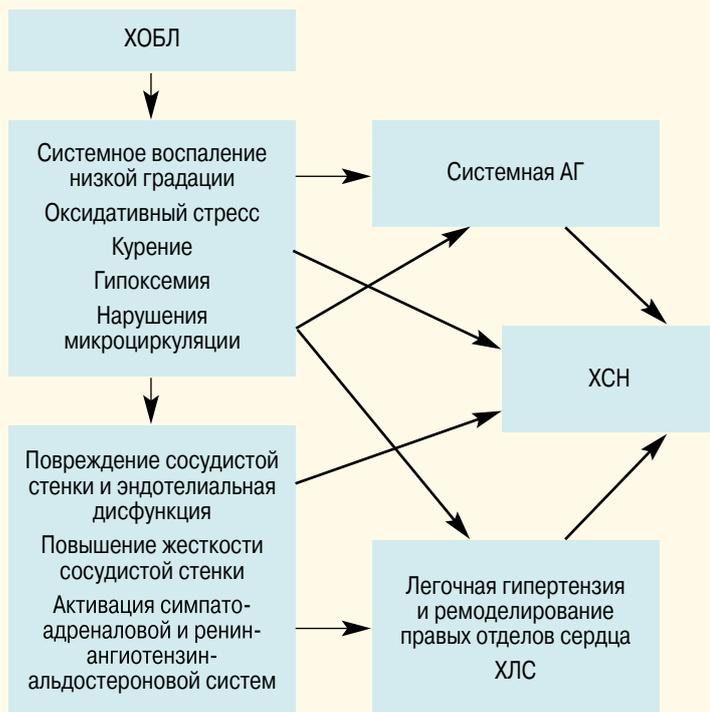


Рисунок. Возможные механизмы формирования ХСН неишемического генеза у больных ХОБЛ



Список литературы

1. Barnes P.J. Chronic obstructive pulmonary disease. N. Engl. J. Med. – 2000; 343: 269–280.
2. Jessup M., Brozena S. Medical progress: heart failure. N. Engl. J. Med. – 2003; 348: 2007–2018.
3. Higgins M., Keller J.B., Wagenknecht L.E. et al. Pulmonary function and cardiovascular risk factor relationship in black and in white young men and women. The CARDIA Study. Chest. – 1991; 99: 315–322.
4. Jousilahti P., Vartiainen E., Tuomilehto J., Puska P. Symptoms of chronic bronchitis and the risk of coronary disease. Lancet. – 1996; 348: 567–572.
5. Cook D.G., Shaper A.G. Breathlessness, lung function and the risk of heart attack. Eur. Heart J. – 1988; 9: 1215–1222.
6. Hole D.J., Watt G.C.M., Davey-Smith G. et al. Impaired lung function and mortality risk in men and women: findings from the Renfrew and Paisley prospective population study. Br. Med. J. – 1996; 313: 711–715.
7. Shunemann H.J., Dorn J., Grant B.J. et al. Pulmonary function is a long-term predictor of mortality in the general population. Chest. – 2000; 118: 656–664.
8. Knuiiman M.W., James A.L., Divitinin M.L. et al. Lung function, respiratory symptoms, and mortality: results from the Busselton Health Study. Ann. Epidemiol. – 1999; 9: 297–306.
9. Сильвестров В.П., Суоров Ю.А., Семин С.Н. Хроническое легочное сердце: механизмы формирования и прогрессирования. Терапевтический архив. – 1991; 3: 103–108.
10. Weitzenblum E., Hirth C., Ducolone A. et al. Prognosis value of pulmonary artery pressure in chronic obstructive pulmonary disease. Thorax. – 1981; 36: 752–758.
11. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (4-й пересмотр). Сердечная недостаточность. – 2013; 81: 1–94.
12. Rutten F.H., Cramer M.J., Lammers J.W. et al. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: An ignored combination? Eur. J. Heart Fail. – 2006; 8 (7): 706–711.
13. McCullough P.A., Hollander J.E., Nowak R.M. et al. Uncovering heart failure in patients with a history of pulmonary disease: rationale for the early use of B-type natriuretic peptide in the emergency department. Acad. Emerg. Med. – 2003; 10 (3): 198–204.
14. Rutten F.H., Cramer M.J., Grobbee D.E. et al. Unrecognised heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. Eur. Heart J. – 2005; 26: 1887–1894.
15. Hawkins N.M., Petrie M.C., Jhund P.S. et al. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic pitfalls and epidemiology. Eur. J. Heart Fail. – 2009; 11 (2): 130–139.
16. Macchia A., Rodriguez Moncalvo J.J., Kleinert M. et al. Unrecognised ventricular dysfunction in COPD. Eur. Respir. J. – 2012; 39 (1): 51–58.
17. Barbera J.A., Peinado V., Santos S. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. Eur. Respir. J. – 2003; 21: 892–905.
18. Morrell N.W., Danilov S.M., Satyan K.B. et al. Right ventricular angiotensin converting enzyme activity and expression is increased during hypoxic pulmonary hypertension. Cardiovasc. Res. – 1997; 34: 393.
19. Swedberg K. Pure heart rate reduction: further perspectives in heart failure. Eur. Heart J. – 2007; 9 (Suppl. F): 20–24.
20. Swedberg K., Komajda M., Ichael Bohm M. et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. Lancet. – 2010; 376, Issue 9744: 875–885.

Макролиды и их значение в лечении внебольничных пневмоний различной этиологии



И.В. Лещенко – д.м.н., профессор, Э.Д. Бобылева – д.м.н.
Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Екатеринбург

Успех антибиотикотерапии зависит от правильно выбранного антибиотика, своевременности его назначения, состояния макроорганизма (пациент) и микроорганизма (резистентность бактериального патогена к лекарственному препарату), биодоступности и биоэквивалентности. Последнее относится к генерическим препаратам, столь широко представленным на отечественном фармакологическом рынке.

Ключевые слова: внебольничные пневмонии, антибактериальная терапия, макролиды.

Макролидные антибиотики занимают одно из ведущих мест в антибактериальной терапии внебольничных пневмоний (ВП) различной этиологии. По фармакокинетическим характеристикам макролиды относятся к тканевым антибиотикам. К особенностям фармакокинетики наиболее часто назначаемых при лечении ВП антибиотиков (бета-лактамов и макролидов) относится способность макролидов к большей концентрации в очаге инфекции, чем в плазме крови (табл. 1) [1].

Одним из широко представленных на фармакологическом рынке макролидных антибиотиков является азитромицин.

Доказано, что азитромицин может действовать не только бактериостатически, как и другие макролиды, но и, в отличие от антибиотиков этого класса, бактерицидно. Бактерицидный эффект достигается благодаря способности азитромицина создавать очень большие внутриклеточные концентрации на многие патогены, находящиеся внутри клеток [2]. Уже в первые сутки приема азитромицин создает концентрации в оча-

ге инфекции, преимущественно в альвеолярных макрофагах, многократно превышающие минимальную подавляющую концентрацию (МПК) (рис. 1, 2) [3].

Особенностью азитромицина является способность создавать не только высокие концентрации в очаге инфекции, но и обеспечивать концентрацию препарата, в несколько раз превышающую МПК после 3-дневного приема в течение 7 дней, что практически соответствует 10-дневной антибактериальной терапии [4].

Азитромицин проявляет постантибиотический эффект и постантибиотический суб-МПК, т.е. влияние на микроорганизмы после воздействия субингибирующих концентраций антибиотика не только против *Streptococcus pneumoniae*, но и в отношении *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae*, *Legionella pneumophila*. Азитромицин является единственным макролидом с природной активностью в отношении *Haemophilus Influenzae*, а по продолжительности постантибиотического эффекта у *Haemophilus Influenzae* и *Legionella pneumophila* он превос-

ходит кларитромицин [5].

Известно, что азитромицин и другие макролиды обладают иммуномодулирующим и противовоспалительным действием [6]. Уникальность азитромицина не только как антибиотика, обладающего антибактериальным, но и иммуномодулирующим свойством, может быть связана с особым строением молекулы. По химическому строению азитромицин является 15-членным макролидом, и его коренное отличие от «классических» 14-членных макролидов состоит в том, что в состав его молекулы входит атом азота. В эксперименте на здоровых добровольцах, которые принимали азитромицин в дозе 500 мг/сут. в течение 3 дней, было продемонстрировано двухфазное иммуномодулирующее действие препарата [7]. Ранний иммуномодулирующий эффект азитромицина проявляется в усилении естественного иммунного ответа организма на инфекцию, поздний (отсроченный) противовоспалительный эффект антибиотика способствует разрешению воспаления. Макролиды, и в частности азитромицин, повышают активность Т-киллеров. Они



накапливаются в нейтрофилах, моноцитах и макрофагах, усиливают их миграцию в очаг воспаления, повышают фагоцитарную активность, стимулируют секрецию интерлейкинов IL-1, IL-2, IL-4. Кроме того, азитромицин ускоряет апоптоз нейтрофилов после ликвидации патогена. С противовоспалительным действием макролидов связано уменьшение гиперреактивности дыхательных путей, как правило сопровождающей бронхолегочные инфекции [6, 8]. Механизмы иммуномодулирующего действия азитромицина отражены на рисунке 3.

Важным условием при выборе антибиотика является ожидаемая частота и тяжесть нежелательных явлений. Азитромицин, как и вообще макролиды, относится к наименее токсичным антибиотикам [9]. Чаше других нежелательных явлений при его применении наблюдаются нежелательные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта (<12%). Они обычно легко выражены и, как правило, не требуют отмены препарата. При парентеральном применении азитромицина отмечаются болезненность в месте венопункции и постинфузионный флебит, которые регистрируют в 6,5 и 3% случаев соответственно [10]. Существенно реже встречаются нежелательные явления, требующие отмены препарата (<3%): сыпь, упорная диарея, тошнота и рвота, лабораторные признаки цитолиза и холестаза, боли в животе и сонливость. Крайне редко наблюдаются и аллергические реакции [9]. Характерной чертой аллергических проявлений при применении азитромицина является возобновление аллергических реакций в отдаленные сроки после прекращения симптоматической терапии, что требует 3–4-недельного наблюдения за больным. Несколько чаще непереносимость макролидов наблюдается при назначении антибиотиков в высоких дозах. Однако даже при внутривенном введении 4,0 г раствора азитромицина частота болей в животе и тошноты не превышает 0,5%.

Таблица 1. Фармакокинетика бета-лактамов и макролидов

Бета-лактамы	Макролиды
Сывороточная концентрация = концентрации в очаге инфекции	Концентрация в очаге инфекции больше, чем концентрация в плазме крови
Возможность экстраполировать <i>in vivo</i> результаты минимальной подавляющей концентрации, полученные <i>in vitro</i>	Трудно экстраполировать <i>in vivo</i> результаты минимальной подавляющей концентрации, полученные <i>in vitro</i>

Эффективность АБТ определяется способностью антибиотика создавать высокие концентрации в очаге инфекции



Freeman et al. Antimicrob Agents Chemother 1994; 38: 2449-51

Рисунок 1. Минимальная подавляющая концентрация азитромицина

Азитромицин создает наиболее высокие концентрации в очаге инфекции

Уже в первые сутки азитромицин создает концентрации в очаге инфекции, многократно превышающие МПК

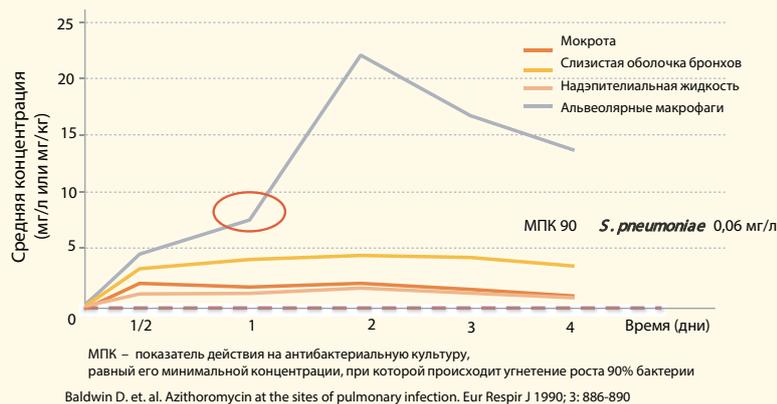


Рисунок 2. Концентрация азитромицина в очаге инфекции

Одной из важных сторон безопасности антибиотиков является определение их кардиотоксичности, связанной с влиянием на проводящую систему сердца. Результаты проведенных исследований убедительно свидетельствуют о сердечно-сосудистой безопасности макролидов. Частота развития

жизнеугрожающих аритмий при их применении чрезвычайно низка и не превышает 1 случай на 100 тыс. назначений [11]. В эксперименте (Poluzzi E. et al.) и в исследовании Н. Svanstrom et al. выявлено, что среди макролидов азитромицин оказывает наименьший аритмогенный потенциал [12, 13].

Что касается гепатотоксичности, то по сравнению с многими антибиотиками азитромицин отличается наименьшей частотой гепатотоксических реакций, в т.ч. и по сравнению с другими макролидами (рис. 4) [14, 15].

В этой связи распространяемые мифы о гепато- и кардиотоксичности макролидов (азитромицин) недопустимы, т.к. это может привести к избыточному потреблению оставшихся классов антибиотиков и росту устойчивости микроорганизмов [16].

Согласно национальным и международным рекомендациям по ВП азитромицин применяется для лечения нетяжелой ВП как в качестве монотерапии (1-я группа больных ВП), так и в качестве комбинированной антибактериальной терапии (АБТ) (2-я группа) [17, 18].

Показаниями для назначения макролидов при нетяжелом течении ВП являются:

- подозрение на «атипичную» этиологию заболевания (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella spp.*);
- аллергия на б-лактамы;
- отсутствие эффекта при лечении б-лактамами.

На основании национальных рекомендаций по внебольничной пневмонии у взрослых нами разработан алгоритм ведения больных с ВП в амбулаторных условиях, представленный в таблицах 2 и 3 [19].

Комбинированная антибактериальная терапия ВП, включающая макролиды, применяется при нетяжелом течении ВП у больных с сопутствующей патологией или при указании больными на прием за последние 3 мес. антибактериальных препаратов ≥ 2 дней. Наиболее частое применение макролиды находят у больных с ВП, требующих госпитализации, в т.ч. в отделение реанимации и интенсивной терапии [17, 18]. В этом аспекте макролиды следует рассматривать не только в качестве средства «прикрытия» от внутриклеточных возбудителей, но и как антибиотик с потенцированием эффекта

Азитромицин – безопасный макролид для печени^{1,2}

Ко-амоксиклав	Тетрациклин	Пенициллин	Макролиды	СУМАМЕА
$\leq 2 : 10\ 000$	$\leq 2 : 100\ 000$	$\leq 4 : 100\ 000$	$\leq 4 : 100\ 000$	$\leq 0,06 : 100\ 000$

Частота гепатотоксических реакций антибактериальных препаратов различных групп ^{1,2}

Азитромицин

- ✓ Минимальный метаболизм в печени
- ✓ Минимальный риск лекарственных взаимодействий
- ✓ Минимальная курсовая доза

1. Синопальников А.И. и соавт. Безопасность макролидных антибиотиков: критический анализ. Клиническая медицина. 2012;3:23-30.
2. Andrade R.J., Tulkens P.M. J Antimicrob Chemother 2011; 66(7):1431.

Рисунок 3. Механизмы иммуномодулирующего действия азитромицина



Рисунок 4. Сравнительная оценка гепатотоксичности различных антибактериальных препаратов

в отношении пневмококка [20]. В таблице 4 представлены схемы антибактериальной терапии ВП у госпитализированных пациентов различной тяжести [17, 18].

На практике наиболее частой комбинацией является сочетание цефалоспоринов III поколения и макролидов, причем назначение комбинации этих двух классов антибиотиков должно быть в качестве стартовой терапии, только в этом случае достоверно сокращается длительность госпитализации [21]. Отвечая на вопрос: «Какому макролиду отдать предпочтение при сочетании с цефалоспорином III поко-

ления?», мы приводим результаты перспективного сравнительного исследования, в котором показано преимущество сочетанной терапии цефтриаксона и азитромицина по сравнению с лечением цефтриаксоном и кларитромицином (рис. 5) [22].

О значении макролидов в лечении больных тяжелой пневмонией свидетельствуют результаты систематического обзора 28 наблюдательных исследований около 10 тыс. больных с тяжелой ВП, в котором было показано, что использование макролидов в комбинации с бета-лактамами антибиотиками в сравнении с монотерапией привело к снижению



Таблица 2. Больные с нетяжелой пневмонией без сопутствующих заболеваний, не принимавшие последние 3 мес. антибактериальные препараты (1-я группа)

Частота посещений участкового врача	Наименование исследований (частота)	Наименование АБП (все антибиотики назначаются внутрь)
<p>4 раза</p> <p>1-й – при обращении к врачу – постановка диагноза (клинически), определение тяжести состояния больного и показаний для амбулаторного лечения, назначение анализа крови и рентгенологического исследования органов грудной клетки.</p> <p>2-й – через 3–4 суток антибактериальной терапии: клиническая оценка эффективности лечения (улучшение самочувствия, снижение или нормализация температуры), оценка рентгенологических данных и анализа крови.</p> <p>3-й – через 7–10 дней антибактериальной терапии для решения вопроса об отмене антибиотиков или продолжении лечения (антибиотики продолжают в течение 3 суток после нормализации температуры тела).</p> <p>4-й – через 14–16 суток от начала лечения для решения вопроса о трудоспособности больного</p>	<p>1. Общий анализ крови 2 раза.</p> <p>2. Рентгенография (крупнокадровая ФГ*) грудной клетки в 2 проекциях 2 раза.</p> <p>Исследования проводятся на 1–3-й и на 14–16-й день заболевания со дня обращения больного к врачу</p>	<p>Препараты выбора (назначается один антибиотик):</p> <p>Амоксициллин 500–1000 мг 3 раза/сут.</p> <p>Азитромицин 500 мг 1 раз/сут. (курсовая доза 1,5 г)</p> <p>Кларитромицин СР 1000 мг 1 раз/сут.</p> <p>Кларитромицин 500 мг 2 раза/сут.</p>

* ФГ здесь и в таблице 3 флюорография.

Таблица 3. Больные с нетяжелой пневмонией с сопутствующими заболеваниями и/или принимавшие за последние 3 мес. антибактериальные препараты ≥ 2 дней (2-я группа)

Частота посещений участкового врача	Наименование исследований (частота)	Наименование лекарственных препаратов (все препараты назначаются внутрь)
<p>4–5 раз</p> <p>1-й – при обращении к врачу – постановка диагноза (клинически), определение тяжести состояния больного и показаний для амбулаторного лечения, назначение анализа крови и рентгенологического исследования органов грудной клетки.</p> <p>2-й – через 3–4 суток антибактериальной терапии.</p> <p>3-й – через 7–10 дней антибактериальной терапии для решения вопроса об отмене антибиотиков или продолжении лечения.</p> <p>4-й – через 14–16 суток от начала лечения для решения вопроса о трудоспособности больного.</p> <p>5-й – по показаниям (если пациент не закончил лечение): через 17–20 суток от начала лечения для решения вопроса о трудоспособности больного</p>	<p>1. Общий анализ крови 2 раза.</p> <p>2. Рентгенография (крупнокадровая ФГ) грудной клетки в 2 проекциях 2 раза.</p> <p>Исследования проводятся на 1–3-й и на 14–18-й день заболевания со дня обращения больного к врачу</p>	<p>Амоксициллин/клавуланат 625 мг 3 раза/сут. или 1000 мг 2 раза/сут. \pm макролид внутрь</p> <p>Амоксициллин/сульбактам 1000 мг 3 раза/сут. или 2000 мг 2 раза/сут. \pm макролид внутрь</p> <p>Левифлоксацин 500 мг/сут.</p> <p>Моксифлоксацин 400 мг/сут.</p> <p>Гемифлоксацин 400 мг/сут.</p>

смертности ($p=0,02$) [23]. Заслуживает внимания сравнительная оценка показателей смертности у больных тяжелой ВП, получавших бета-лактамы в сочетании с макролидами и бета-лактамы в сочетании с респираторными фторхинолонами (РФХ). Оказалось, что значительной разницы между данными схемами антибактериальных препаратов не было обнаружено (20%-ный бета-лактамы + макролид

и 23%-ный бета-лактамы + РФХ; отношение шансов (ОШ) 0,83, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,67–1,03, $p=0,09$).

Подчеркивая значение макролидов, и в частности азитромицина, в лечении больных пневмонией, необходимо отметить значение данного антибиотика при легионеллезной пневмонии (болезнь легионеров). Эпидемическая вспышка легионеллеза была заре-

гистрирована в г. Верхняя Пышма Свердловской области в июле-августе 2007 г. [24]. Этиологический диагноз легионеллезной пневмонии установлен у 61 человека, из них у 15 больных (9,1%) течение заболевания определялось как нетяжелое (без синдрома системной воспалительной реакции) и у 46 (90,9%) – тяжелое, в соответствии с рекомендациями Американского общества инфекционных болез-

ней/Американского торакального общества (Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society – IDSA/ATS) [25]. Летальность составила 6,6%.

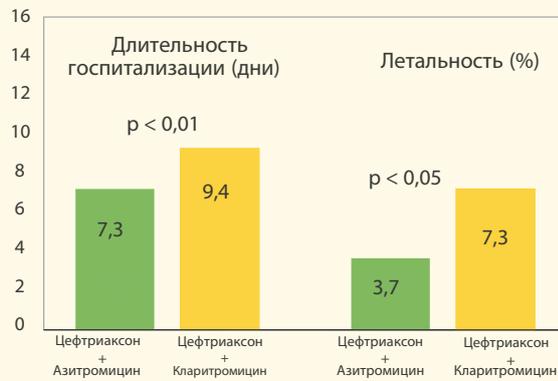
Одним из препаратов выбора при болезни легионеров являлся азитромицин. Антибиотик назначался в качестве монотерапии в течение 10 дней по 500 мг однократно при нетяжелом проявлении легионеллезной инфекции внутрь в 10 случаях из 15 (66,7%) и 17 больным из 46 (37,0%) с тяжелым течением легионеллезной пневмонии по принципу ступенчатой терапии.

В результате лечения азитромицином достигнута положительная клинико-лабораторная и рентгенологическая динамика у больных легионеллезной пневмонией тяжелого течения. Умерших больных среди пролеченных азитромицином не было.

Обращало внимание достоверное увеличение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспаратаминотрансферазы (АСТ) в периферической крови после антибиотикотерапии нестандартно дли-

Влияние включения макролидов в схему терапии на длительность госпитализации и летальность пожилых больных с пневмонией

Проспективное сравнительное исследование (603 больных с ВП > 65 лет)



Sanchez et al. Clin Infect Dis 2003; 36: 1239-45

Рисунок 5. Сравнительная оценка различных макролидов в комбинированной терапии больных ВП старше 65 лет

тельного курса азитромицином у больных с тяжелым течением легионеллезной ВП без сопутствующих заболеваний печени [26]. Полученные результаты коррелируют с данными литературы, свидетельствующими о преходящем повышении трансаминаз как побочном действии антибиотиков [27–29]. Синдром цитолиза гепатоцитов носил пре-

ходящий характер без признаков печеночной недостаточности, что подтвердилось нормализацией уровня трансаминаз через 12 мес. после выписки больных из стационара. Сравнительная оценка показателей АСТ и АЛТ в динамике у больных легионеллезной пневмонией тяжелого течения, пролеченных азитромицином, представлена в таблице 5.

Таблица 4. Антибактериальная терапия внебольничной пневмонии у госпитализированных пациентов

Группа	Наиболее частые возбудители	Рекомендованные режимы терапии
Пневмония нетяжелого течения ¹	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenza</i> <i>C. pneumoniae</i> <i>S. aureus</i> <i>Enterobacteriaceae</i>	Ампициллин в/в, в/м ± макролид внутрь ² Амоксициллин/клавуланат в/в ± макролид внутрь ² Амоксициллин/сульбактам в/в, в/м ± макролид внутрь ² Цефотаксим в/в, в/м ± макролид внутрь ² Цефтриаксон в/в, в/м ± макролид внутрь ² Эртапенем в/в, в/м ± макролид внутрь ² или Респираторный фторхинолон (левофлоксацин, моксифлоксацин) в/в или внутрь
Пневмония тяжелого течения ³	<i>S. pneumoniae</i> <i>Legionella spp.</i> <i>S. aureus</i> <i>Enterobacteriaceae</i>	Амоксициллин/клавуланат в/в + макролид в/в Цефотаксим в/в + макролид в/в Цефтриаксон в/в + макролид в/в Эртапенем в/в + макролид в/в или Респираторный фторхинолон (левофлоксацин, моксифлоксацин) в/в + цефотаксим, цефтриаксон в/в

Примечание.

¹ Предпочтительна ступенчатая терапия. При стабильном состоянии пациента допускается сразу назначение препаратов внутрь.
² Следует отдавать предпочтение наиболее изученным при ВП макролидам с улучшенными фармакокинетическими свойствами (азитромицин, кларитромицин).
³ При наличии факторов риска *P. aeruginosa*-инфекции (бронхоэктазы, прием системных глюкокортикоидов, терапия антибиотиками широкого спектра действия более 7 дней в течение последнего месяца, истощение организма) препаратами выбора являются цефтазидим, цефепим, цефоперазон/сульбактам, тикарциллин/клавуланат, пиперациллин/тазобактам, карбапенемы (меропенем, имипенем) + ципрофлоксацин или + аминогликозиды II–III поколения (гентамицин, тобрамицин, амикацин).



Таблица 5. Сравнительная оценка показателей АСТ и АЛТ в динамике у больных легионеллезной пневмонией тяжелого течения, пролеченных азитромицином, М (95% ДИ)¹

Показатель	При госпитализации (1) n=28	После окончания лечения (2) n=22	Через 12 мес. (3) n=17	p ¹⁻²	p ²⁻³
АСТ ² , МЕ/л	26,5 (17,3–35,6)	79,0 (53,2–104,7)	22,8 (18,93–26,71)	0,0007	0,0000
АЛТ ³ , МЕ/л	36,6 (22,0–51,2)	75,8 (48,2–103,5)	26,4 (20,0–32,9)	0,01	0,0001

Примечание. ¹ М (95% ДИ) – М – среднее значение (95% доверительный интервал); ² АСТ – аспартатаминотрансфераза; ³ АЛТ – аланинаминотрансфераза.

При подозрении на аспирацию целесообразно использовать в качестве монотерапии амоксициллин/клавуланат или цефоперазон/сульбактам, или тикарциллин/клавуланат, или пиперациллин/тазобактам, или моксифлоксацин или в качестве комбинированной терапии цефалоспорины III поколения (цефтриаксон, цефотаксим) + метронидазол.

Еще одним подтверждением необходимости применения азитромицина являются полученные нами результаты при лечении боль-

ных тяжелой пневмонией в период эпидемической вспышки гриппа А (H1N1) pdm09. Из 250 больных, находившихся под наблюдением, 104 (41,6%) лечились одновременно назначаемой комбинацией цефалоспоринов III поколения и азитромицином [30]. У большинства из них (64 пациента) диагностирована тяжелая пневмония на фоне гриппа А (H1N1) pdm09. Парентеральное применение цефалоспоринов III поколения и азитромицина в дозе 500 мг в течение 3–5 дней с последующим назначением ингибиторозаци-

щенных пенициллинов обеспечило регресс клинических симптомов и рентгенологических изменений со стороны органов дыхания через 16,3 дня 95% ДИ (15,2–17,3).

Таким образом, в настоящее время макролидам принадлежит одно из ведущих мест в антибактериальной терапии внебольничной пневмонии независимо от их этиологической принадлежности и тяжести заболевания, а азитромицин является одним из основных представителей этого класса антибиотиков. ■

Список литературы

- Gordon E.M., Blumer J.L. Pharmacokinetics and pharmacodynamics: azithromycin concentrates in tissues. *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2004; 23 (suppl 2): S102–S107.
- Odenholt-Tornqvist I., Lowdin E., Cars O. Postantibiotic effects and postantibiotic sub-MIC effects of roxithromycin, clarithromycin, and azithromycin on respiratory tract pathogens. *Antimicrob. Agents. Chemother.* – 1995; 39: 221–226.
- Baldwin D.R., Wise R., Andrews J.M. et al. Azithromycin concentrations at the sites of pulmonary infection. *Eur. Respir. J.* – 1990; 3: 886–890.
- Lode H. Azithromycin in the Treatment of Community-Acquired Pneumonia in Adults. Cambridge Medical Publications. – 2002. 24.
- Fang G.D., Stout J.E., Yu V.L. Comparison of intracellular postantibiotic effect of azithromycin and clarithromycin vs. erythromycin against *Legionella pneumophila* serogroup 1. In: The 36th International Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, New Orleans. – 1996. abstr. A91.
- Лукьянов С.В. Клиническая фармакология макролидов. *Consilium medicum.* – 2004; 10: 769–773.
- Culi O., Erakovi V., Cepelak I. et al. Azithromycin modulates neutrophil function and circulating inflammatory mediators in healthy human subjects. *Eur. J. Pharmacol.* – 2002; 450 (3): 277–89.
- Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Макролиды в современной клинической практике. website@antibiotic.ru.
- Стецюк О.У., Андреева И.В., Колосов А.В., Козлов Р.С. Безопасность и переносимость антибиотиков в амбулаторной практике. *КМАХ.* – 2011; 13. 1: 67–84.
- Plouffe J., Schwartz D., Kolokathis A. et al. Clinical efficacy of intravenous followed by oral azithromycin monotherapy in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. The Azithromycin Intravenous Clinical Trials Group. *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2000; 44 (7): 1796–802.
- Mosholder A.D., Alexander J.J., Smith H. et al. Cardiovascular risks with azithromycin and other antibacterial drugs. *N. Engl. J. Med.* – 2013; 368: 1665–1668.
- Poluzzi E., Raschi E., Motola D. et al. Antimicrobials and the risk of torsades de pointes: the contribution from data mining of the US FDA Adverse Event Reporting System. *Drug. Saf.* – 2010; 33 (4): 303–314.
- Svanstrom H., Pasternak B., Hviid A. Use of Azithromycin and Death from Cardiovascular Causes. *N. Engl. J. Med.* – 2013; 368: 1704–1712.
- Синопальников А.И., Андреева И.В., Стецюк О.У. Безопасность макролидных антибиотиков: критический анализ. *Клиническая медицина.* – 2012; 3: 23–30.
- Andrade R.J., Tulkens P.M. Hepatic safety of antibiotics used in primary care. *J. Antimicrob. Chemother.* – 2011; 66 (7): 1431–1446.
- Козлов Р.С. и соавт. Резолюция Саммита специалистов по антимикробной терапии. *Consilium Medicum.* – 2014; 16 (11): 33–36.

17. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С., Тюрин И.Е., Рачина С.А. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Пособие для врачей. – М., 2010. – 82 с.
18. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections/Guest Editor: Didier Raoult. The official publication of the European Respiratory Society and European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Clin Microbiol Infect. – 2011; 17 (Suppl. 6): 1–24.
19. Лещенко И.В., Бобылева З.Д., Трифанова Н.М. и др. Клинико-организационный алгоритм ведения больных с внебольничной пневмонией. Методические рекомендации. Под общей ред. А.Г. Чучалина. 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ООО «Эликон-Дизайн», 2012. – 70 с.
20. Girard D., Finegan S.M., Dunne M.W. et al. Enhanced efficacy of single-dose versus multidose azithromycin regimens in preclinical infection models. J. Antimicrob. Chemoter. – 2005; 56 (2): 65–71.
21. Stahl J.E., Barza M., DesJardin J. et al. Effects of macrolides as part of initial empiric therapy on length of stay in patients hospitalized with CAP. Arch. Intern. Med. – 1999; 159: 2576–2580.
22. Sanchez F., Mensa J., Martinez J.A. et al. Is azithromycin the first-choice macrolide for treatment of community-acquired pneumonia? Clin. Infect. Dis. – 2003; 36: 1239–1245.
23. Sligl W.I., Asadi L., Eurich D.T. et al. Macrolides and Mortality in Critically Ill Patients With Community-Acquired Pneumonia: A Systematic Review and Meta-Analysis. Critical Care Medicine. – 2014; 42 (2): 420–432.
24. Михайлова Д.О., Лещенко И.В., Бобылева З.Д. и соавт. Первая вспышка легионеллезной инфекции в Свердловской области. Алгоритм диагностики и лечения. Уральский медицинский журнал. – 2007; 8: 4–10.
25. Бобылева З.Д., Лещенко И.В., Винокурова А.Н. Сравнительный анализ клинико-лабораторных и рентгенологических данных у пациентов с легионеллезной и нелегионеллезной пневмонией в период эпидемической вспышки легионеллеза в Свердловской области. Пульмонология. – 2009; 6: 45–52.
26. Бобылева З.Д., Лещенко И.В. Особенности клинического течения и отдаленные результаты легионеллезной пневмонии в период эпидемической вспышки легионеллеза в Свердловской области. Клиническая медицина. – 2010; 4: 72–77.
27. Шерлок Ш. Заболевания печени и желчных путей (пер. с англ.). – М., 1999; 386–423.
28. DeLeve LD. Mechanisms of drug-induced liver disease. N. Clin. N. Amer. – 1995; 24: 787–810.
29. Schiano T.D. Drug-induced and toxic liver disease. Schiano T.D., Black M. In: Friedman L.S., Keefe E.B., Maddrey W.C. (ed.). Handbook of Liver Disease. Churchill. Livingstone. – 1998; 103–123.
30. Лещенко И.В., Кривоногов А.В. Особенности течения пневмонии при пандемическом гриппе А/Н1N1/09. Пульмонология. – 2011; 6: 62–68.

Как иммунная система распознает возбудителя туберкулеза

По протеинам, расположенным на его клеточной мембране.

Туберкулез – чрезвычайно опасная инфекционная патология, от которой каждые 18 с. в мире умирает один заболевший. В ходе новой работы ученые Университета Монаша (Monash Universities), Австралия, и Гарвардского университета (Harvard University), США, впервые на молекулярном уровне изучали процессы распознавания возбудителя туберкулеза клетками иммунной системы и механизмы, приводящие к развитию иммунного ответа. Результаты работы опубликованы в журнале «Nature Communications».

Туберкулез – мультисистемное заболевание, для которого характерно широкое разнообразие клинических проявлений и манифестаций. Известно, что *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) – возбудителем туберкулеза – инфицировано 1/3 жителей планеты. Заболевание ежегодно становится причиной смерти для ≥1,5 млн. человек. Во многих странах мира распространенность туберкулеза продолжает неуклонно расти, причем все чаще специалисты наблюдают развитие заболеваний, вызванных штаммами, отличающимися резистентностью к антибиотикам. Данное исследование сфокусировано на получении базового понимания биомедицинского вопроса, касающегося реагирования иммунной системы на возбудителя туберкулеза.

Автор работы доктор Джейми Россджон (Jamie Rossjohn) отметил, что основной причиной недос-

татка знаний о *M. tuberculosis*, отмечаемого в настоящее время, является сложность самой бактерии. В ходе исследования ученые выявили, что ключевым фактором, определяющим высокую патогенность микроорганизма, является его клеточная стенка, которая не только защищает его от неблагоприятных воздействий (таких как медикаментозное), но и влияет на активность иммунного ответа инфицированного организма. В то же время исследователи отметили, что клеточная мембрана, состоящая из нескольких липидных слоев и являющаяся потенциальной мишенью для Т-лимфоцитов, может быть и ахиллесовой пятой *M. tuberculosis*, поскольку она имеет важное значение для ее выживания и роста. Исследователи определили, что антигенные рецепторы альфа/бета Т-лимфоцитов распознают CD1b-протеины, которые расположены на мембране микобактерий, причем данный механизм является высокоспецифичным.

Ученые надеются, что полученные результаты станут первым шагом в разработке новых методов диагностики и терапии заболевания. Они отметили, что с учетом широкой распространенности заболевания можно с уверенностью утверждать, что любые улучшения в подходах выявления инфекции, лечения или вакцинации имеют большое значение.

Gras S., Rhijn I., Shahine A. et al. (2016) T cell receptor recognition of CD1b presenting a mycobacterial glycolipid. *Nature Communications*, Oct. 27 [Epub. ahead of print].

Monash University (2016) How our immune system targets TB: First structures of the human immune system recognizing tuberculosis (TB). *ScienceDaily*, Dec. 7 (<http://www.sciencedaily.com/releases/2016/12/161207093024.htm>).

Ю.С. Котикович

Редакция «Украинского медицинского журнала».
Ссылка www.umj.com.ua

Фармакотерапия туберкулеза и риск реинфицирования

Исследование взаимосвязи между риском реинфицирования и изменениями кишечного микробиома.

Актуальная терапия туберкулеза: оценка эффективности

Современные методы терапии туберкулеза позволяют эффективно контролировать рост числа *M. tuberculosis*, однако действие каждого из известных препаратов сопряжено с развитием выраженных побочных эффектов и не предотвращает повторного заражения. Поэтому вопросы о причинах, по которым иммунная система организма человека не способна поддерживать стойкую резистентность к микобактериям туберкулеза, несмотря на длительную противотуберкулезную терапию, по-прежнему актуальны. В недавнем экспериментальном исследовании на

лабораторных животных продемонстрировано, что терапия наиболее широко применяемыми противотуберкулезными препаратами, такими как рифампицин, изониазид или пиразинамид, значительно изменяла состав кишечного микробиома, таким образом, повышая восприимчивость к инфицированию микобактериями туберкулеза. Основные положения работы, представленной учеными Научно-исследовательского института при Центре здоровья Университета МакГилл (Research Institute of the McGill University Health Centre), Канада, опубликованы в издании «*Mucosal Immunology*» 19 февраля 2019 г.

Влияние противотуберкулезных препаратов на микробиом и альвеолярные макрофаги

Состав кишечного микробиома имеет решающее значение в поддержании здорового функционирования организма в целом. Ранее представлены доказательства тому, что длительное применение антибиотиков нарушает естественный баланс микробиома, что, в свою очередь, формирует предпосылки дисрегуляции функций иммунной системы. Однако все

еще оставались неясными взаимодействия между профилем кишечного микробиома и особенностями инфицирования *M. tuberculosis*.

В поисках ответа на поставленный вопрос исследователи кафедры патологии Университета МакГилл предприняли экспериментальный проект, в рамках которого лабораторным животным в течение 8 нед. вводили три, из наиболее часто применяемых противотуберкулезных препарата – изониазид, рифампицин и пипразинамид. В целом продемонстрировано, что применение каждого из трех препаратов значительно изменяло состав кишечного микробиома животных.

По результатам оценки состояния животных установлено, что введение лабораторным мышам на этапе, предшествовавшем инфицированию микро-

вание оси «кишечный микробиом – альвеолярные макрофаги».

Перспектива альтернативных стратегий терапии

В целом, по мнению исследователей, полученные данные, указывают на то, что дисбиоз как результат терапевтического действия противотуберкулезных препаратов, назначаемых миллионам пациентов во всем мире, в итоге может служить основной причиной неблагоприятного влияния на функциональную активность альвеолярных макрофагов в отношении *M. tuberculosis*. Разработанная ранее и до настоящего времени столь актуальная противотуберкулезная терапия показала свою эффективность в борьбе с эпидемией туберкулеза в мире за счет



бактериями туберкулеза, изониазида и пипразинамида, в отличие от рифампицина, инициировало рост бактериальной нагрузки в организме животных. Однако указанный эффект нивелировался при внесении материала микрофлоры животных контрольной группы, не получавших противотуберкулезных препаратов перед инфицированием бактериальной культурой.

В обсуждении результатов авторы отметили, что механистически восприимчивость мышей, которым превентивно вводили изониазид и пипразинамид, может быть обусловлена нарушением метаболизма альвеолярных макрофагов и, соответственно, дефектами их бактерицидной активности. Комментируя результаты проведенного исследования, ученые подчеркнули необходимость проведения дополнительных исследований, которые позволили бы уточнить особенности влияния изменений микробиома на альвеолярные макрофаги, поскольку именно эти клетки играют ключевую роль в контроле ранних этапов инфицирования микобактериями туберкулеза. Кроме того, исследователи указали на необходимость выяснения молекулярных путей, определяющих функциониро-

вания заболеваемости и смертности. Однако новые данные обеспечивают основу для поиска альтернативных терапевтических стратегий, учитывающих взаимодействия функциональной оси кишечного микробиома и альвеолярных макрофагов при инфицировании *M. tuberculosis*.

Перспективы исследований авторы видят в проведении клинических наблюдений пациентов, которым назначают указанные препараты, с тем, чтобы оценить вероятные изменения микробиома кишечника по окончании курса терапии и в отдаленный период. Основная же идея альтернативных стратегий лечения, по словам авторов, могла бы заключаться в том, чтобы контролировать изменения в микробиоме в сочетании с лекарственными средствами, которые проявляют антибактериальную активность в отношении *M. tuberculosis*.

Khan N., Mendonca L., Dhariwal A. et al. (2019) Intestinal dysbiosis compromises alveolar macrophage immunity to *Mycobacterium tuberculosis*. *Mucosal Immunol.*, Feb. 19. DOI: 10.1038/s41385-019-0147-3.

McGill University (2019) Anti-TB drugs can increase risk of TB reinfection: Treatment leads to changes in gut bacteria, compromising immunity. *ScienceDaily*, Mar. 22.

Н.А. Савельева-Кулик

Редакция «Украинского медицинского журнала».

Ссылка www.umj.com.ua

Восприимчивость к туберкулезу обусловлена специфическими генами,

которые определяют функциональное состояние дендритных клеток.

В ходе крупного исследования по изучению влияния генетических факторов на восприимчивость к туберкулезу ученые из Великобритании установили новые биологические механизмы, с помощью которых инфекции удается уклоняться от воздействия иммунной системы. Исследователи полагают, что полученные результаты, опубликованные в журнале «Nature Genetics», станут основой для создания новой вакцины против одного из наиболее социально опасных заболеваний.

Известно, что туберкулез может поражать любую систему человеческого организма, однако наиболее часто его очаг развивается в легких. Согласно данным, предоставленным специалистами Всемирной организации здравоохранения, в 2013 г. в мире насчитывали около 9 млн. человек, больных туберкулезом, из них умерших – 1,5 млн. Более 95% смертей от данного инфекционного заболевания регистрируют в странах со средним и ниже среднего уровнями дохода. По данным Организации Объединенных Наций, латентная форма туберкулеза, при которой возбудитель присутствует в организме, но симптомы заболевания не развиваются, возникает практически у трети населения планеты. При этом активная форма заболевания развивается у каждого 10-го пациента.

Целью исследования, проведенного учеными из Кембриджского университета (University of Cambridge), Великобритания, под руководством доктора Сергея Неженцева (Sergey Nejentsev), стало изучение гипотезы о том, что индивидуальные отличия в структуре ДНК могут оказывать существенное влияние как на риск инфицирования возбудителем туберкулеза, так и на вероятность перехода латентной формы заболевания в активную. С целью определения генов, способных влиять на восприимчивость к туберкулезу, исследователи сравнили геномы, полученные в ходе полногеномного секвенирования от 5500 инфицированных пациентов и 5600 здоровых людей. Проанализировав 7,6 млн. генетических вариантов различий в последовательности ДНК, ученые пришли к выводу, что ген ASAP1, расположенный в 8-й хромосоме, влияет на восприимчивость человека к возбудителю туберкулеза. Известно, что ген ASAP1 кодирует белок, который в значительном количестве представлен в дендритных клетках – виде клеток иммунной системы, которые играют важную роль в иницировании иммунного ответа при внедрении возбудителя.

Ученые определили, что у людей, инфицированных возбудителем туберкулеза, ген ASAP1 экспрессируется в меньшем количестве и, соответственно, белка, влияющего на силу иммунного ответа, синтезируется меньше, чем у здоровых лиц. Кроме того, они отметили, что существует два варианта гена ASAP1, и лишь один из них обладает максимально выраженными протективными свойствами против туберкулезной инфекции. Отмечено, что вариант, который представляет более слабые защитные возможности, ассоциирован с более выраженным снижением экспрессии генов после перенесенной инфекции, и наоборот. Исследователи выявили, что ASAP1 влияет на способность дендритных кле-



ток к движению. При ослабленной экспрессии гена клетки теряют возможность активной миграции по направлению к выявленному патогену. Этот факт объясняет данные предыдущих работ о замедленной миграции дендритных клеток у пациентов с туберкулезом.

Туберкулез в настоящее время остается глобальной проблемой здравоохранения в мире. Постоянно возникающие антибиотикорезистентные штаммы возбудителя отражают необходимость поиска и разработки принципиально новых методов профилактики.

Curtis J., Luo Y., Zenner H.L. et al. (2015) Susceptibility to tuberculosis is associated with variants in the ASAP1 gene encoding a regulator of dendritic cell migration. *Nature Genetics*, 17 March [Epub ahead of print].

Paddock C. (2015) TB's ability to evade immune system becomes clearer in large study. *Medical News Today*, 17 March (<http://www.medicalnewstoday.com/articles/290954.php>).

Ю.С. Котикович

Редакция «Украинского медицинского журнала»
Ссылка www.umj.com.ua

Курение повышает восприимчивость к туберкулезу

вследствие нарушения работы макрофагов.

Риск инфицирования туберкулезом значительно повышен у курящих людей, а также у тех, кому постоянно приходится дышать воздухом, содержащим большое количество продуктов горения – к такому выводу в ходе нового исследования, результаты которого опубликованы в журнале «Cell», пришли ученые Кембриджского университета (University of Cambridge), Великобритания. Они отметили, что причина выявленной взаимосвязи состоит в том, что вдыхание запыленного воздуха нарушает работу иммунных клеток, в частности макрофагов, и препятствует их эффективной борьбе с патогенными микроорганизмами.



Туберкулез – инфекционное заболевание, вызываемое *Mycobacterium tuberculosis*, путь передачи – воздушно-капельный. Чаще всего патологический процесс развивается в легких, хотя может распространяться и на другие органы и системы. При отсутствии своевременного лечения заболевание может привести к смерти пациента. Первой линией обороны иммунной системы против туберкулеза являются макрофаги. Эти иммунные клетки поглощают возбудителя и разрушают его с помощью ферментов, содержащихся в их лизосомах. В большинстве случаев данный процесс является эффективным и инфицирования удается избежать, однако при определенных условиях микобактерии не распознаются макрофагами или же не разрушаются внутри иммунных клеток, тем самым распространяясь в организме. Как установлено в ходе предыдущих исследований, макрофаги, содержащие возбудитель туберкулеза, организуются в кластеры, называемые туберкулезными

гранулемами. На данном этапе иммунные клетки еще могут эффективно противостоять возбудителю, однако если их активность будет недостаточно высока, микобактерии будут использовать образовавшуюся гранулему для распространения от клетки к клетке.

В ходе данной работы ученые изучали процессы, происходящие внутри макрофагов при их взаимодействии с возбудителем туберкулеза. Объектом исследования стали рыбы Данио Рерио, хорошо подходящие для этой роли вследствие своей прозрачности. Ученые выясняли, какие же генетические варианты рыбы будут увеличивать ее восприимчивость к туберкулезу, и отметили, что таким вариантом является состояние, характеризующееся дефицитом макрофагов. У таких рыб в лизосомах макрофагов накапливались нерасщепленные патогенные бактерии, что нарушало способность иммунных клеток к рециркуляции, миграции и поглощению поврежденных клеток. Во второй части исследования ученые определили, что аналогичным образом нарушает функционирование макрофагов и засорение окружающей среды небиологическими материалами. В случае с рыбами Данио в роли такого материала выступали крошечные пластиковые шарики. Накапливаясь внутри макрофагов, они ухудшали ответ последних на присутствие бактериальных возбудителей.

Автор работы доктор Лалита Рамакришнан (Lalita Ramakrishnan) пояснила, что макрофаги, которые теряют способность расщеплять чужеродные агенты, увеличивались в размере, медленнее передвигались и не проявляли иммунной активности в отношении других материалов. Это может стать проблемой при заражении туберкулезом, поскольку на этапе формирования гранулемы медленные и неактивные макрофаги не смогут адекватно противостоять развитию инфекции. В результате макрофаги, которые уже находятся внутри туберкулезной гранулемы, теряют структуру и создают благоприятную среду для роста и распространения инфекции.

В заключительной части работы ученые изучили макрофаги, локализующиеся в легких курильщиков. Они установили, что большинство их лизосом содержит нерасщепленные небиологические компоненты, имеющиеся в табачном дыме, что может препятствовать бактерицидной активности макрофагов в отношении *Mycobacterium tuberculosis*. Ученые отметили, что отказ от курения постепенно снижает восприимчивость к туберкулезу, поскольку пораженные макрофаги заменяются новыми активными клетками.

Berg R.D., Levitte S., O'Sullivan M.P. et al. (2016) Lysosomal disorders drive susceptibility to tuberculosis by compromising macrophage migration. *Cell*, March 24 [Epub ahead of print].

Paddock C. (2016) Smokers at higher risk of TB because of «clogged-up immune cells». *Medical News Today*, March 29 (<http://www.medicalnewstoday.com/articles/308379.php>).

Ю.С. Котикович

Редакция «Украинского медицинского журнала».

Ссылка www.umj.com.ua

Казахстанский Альянс Медицинских Организаций
Государственный медицинский университет г. Семей
Медицинское объединение профессионального роста
Профессиональная ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов РК

III РЕСПУБЛИКАНСКИЙ КОНГРЕСС

«Рациональная антибиотикотерапия в клинической практике»



Антибиотико-
резистентность —
глобальная угроза
человечеству.
Что мы можем
сделать?

22 ноября
2019 г.
г. Уральск

Областная филармония
им. Г. Курмангалиева,
ул. Карева, 47



29 ноября
2019 г.
г. Семей
ГМУ, ул. Абая
Кунанбаева, 103

Конгресс-оператор:



ЛАЗОЛВАН® МНН Амброксол

Раствор для приема внутрь и ингаляций 15 мг/2 мл

☑ Для детей с рождения

☑ Не содержит алкоголя, сахара и дополнительных ароматизаторов



1-2-3 Кашлю не место в груди!



Показания к применению

Секретолитическая терапия острых и хронических бронхолегочных заболеваний, характеризующихся нарушением секреции и затрудненным отхождением мокроты

Способ применения и дозы

Прием внутрь

Взрослые и дети старше 12 лет: первые 2-3 дня 4 мл раствора

3 раза в сутки, далее по 2 мл раствора 3 раза в сутки;

Дети от 6 до 12 лет: 2 мл 2-3 раза в сутки;

Дети от 2 до 5 лет: 1 мл 3 раза в сутки;

Дети до 2 лет: 1 мл 2 раза в сутки.

Ингаляционно

Взрослые и дети старше 6 лет: 1-2 ингаляции по 2-3 мл ежедневно

Дети до 6 лет: 1-2 ингаляции по 1-2 мл ежедневно

Побочные действия

тошнота, снижение чувствительности в полости рта и глотке

Противопоказания

- повышенная чувствительность к активному веществу или к любому из вспомогательных компонентов препарата
- тяжелая степень печеночной и почечной недостаточности
- редкие наследственные заболевания, несовместимые с компонентами препарата

Условия отпуска из аптек

Без рецепта

Производитель

Институт де Ангели С.Р.Л., Лок. Прулли, 103/С, 50066 Реггелло (Фл), Италия

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

ТОО «Санofi-авентис Казахстан»
Республика Казахстан, 050013, Алматы, пр-т Н.Назарбаева, 187 Б

телефон: +7(727) 244-50-96

факс: +7 (727) 258-25-96

e-mail: Kazakhstan.Pharmacovigilance@sanofi.com,

quality.info@sanofi.com

Перед применением ознакомьтесь с инструкцией.

PK-ЛС-5№016719 от 19.11.2015г. до 19.11.2020г.

SAKZ.MUCO.19.02.0017

SANOFI

