

Человек и Лекарство – Казахстан

**Научно-практический
специализированный
тематический журнал**

**Практические
рекомендации
по ведению пациентов
с нетяжелой
внебольничной
пневмонией**

**Актуальные
вопросы диагностики,
обследования и лечения
больных с COVID-19–
ассоциированной
пневмонией в различных
странах и континентах**

**Хроническая
обструктивная болезнь
легких: причины
из детства**

**Идиопатический легочный
фиброз: обновленные
международные
клинические
рекомендации**



№ 2 (145), 2021

**Пульмонология
Аллергология**



ЦЕФАЛОСПОРИН II - ПОКОЛЕНИЯ
МЕГАСЕФ®
ЦЕФУРОКСИМ АКСЕТИЛ / ЦЕФУРОКСИМ НАТРИЯ



Торговое название: Мегасеф® 250; Мегасеф® 750; Мегасеф® 250, Мегасеф® 500. **Способ применения и дозы, курс лечения 5-10 дней:** Мегасеф® 250, 750 предназначен для внутримышечного или внутривенного введения. Взрослые и дети весом ≥ 40 кг: от 750 мг до 1,5г каждые 8 часов; Дети весом < 40 кг: от 30 до 100 мг/кг/день вводимые в виде 2 или 3 разделенных доз. Таблетки Мегасеф® 250, 500: Рекомендованная доза для взрослых и детей массой тела ≥ 40 кг составляет по 250-500 мг 2 раза в день. Рекомендованная доза для детей старше 6 лет с массой тела < 40 составляет по 125-250 мг (10-15мг/кг) 2 раза в день. **Побочные действия:** Побочные реакции встречаются очень редко и имеют преходящий характер. Часто: нейтропения, эозинофилия, транзиторное повышение печеночных ферментов, реакции в месте инъекции. Нечасто: лейкопения, снижение концентрации гемоглобина, ложноположительный тест Кумбса, кожная сыпь, крапивница, зуд, расстройство желудочно-кишечного тракта, транзиторное повышение уровня билирубина. Редко: повышенный рост грибов рода Candida, тромбоцитопения, лихорадка лекарственной этиологии. Очень редко: гемолитическая анемия. **Противопоказания:** гиперчувствительность к активному компоненту препарата или другим цефалоспориновым антибиотикам; пациенты с известной гиперчувствительностью к цефалоспориновым антибиотикам; тяжелая гиперчувствительность к любому другому типу бета-лактамов антибактериальных веществ; для таблеток Мегасеф® 250-детский возраст до 6 лет; **Лекарственные взаимодействия:** Необходимо быть осторожным при одновременном применении Цефуроским с комбинированными пероральными контрацептивами, варфарином, с петлевыми диуретиками, с пробеницидом. Фармацевтически несовместим с аминогликозидами, раствором натрия гидрокарбоната. **Особые указания:** С осторожностью следует назначать препарат пациентам с анафилактической реакцией на пенициллины и другие бета-лактамы антибиотики в анамнезе. При одновременном приеме с аминогликозидами и диуретиками повышается риск возникновения нефротоксических эффектов. При лечении менингита препаратом Мегасеф® 250; 750 у некоторых детей отмечалось снижение слуха легкой и средней степени тяжести, при этом в цереброспинальной жидкости определялись положительные культуры Haemophilus influenzae через 18-36 часов терапии. Если у пациента наблюдается продолжительная или значительная диарея, спазмы в области живота, лечение должно быть отменено немедленно. Пациент должен быть направлен на дальнейшее обследование. **Беременность.** Данные об использовании цефуроскима у беременных женщин ограничены. Исследования на животных показали отсутствие репродуктивной токсичности. Мегасеф® следует назначать беременным женщинам, только если польза от применения перевешивает риск. Было доказано, что цефуроским проникает через плаценту и достигает терапевтических уровней в околоплодной жидкости и пуповинной крови после внутримышечного или внутривенного введения препарата матери. **Период лактации.** Цефуроским выделяется в материнское молоко в небольших количествах. Не ожидается появление побочных реакций при приеме терапевтических доз, хотя нельзя исключить риск диареи и грибковых инфекций слизистых оболочек. Необходимо принять решение в отношении прекращения грудного кормления или прекращения / воздержания от терапии цефуроскимом, принимая во внимание пользу грудного вскармливания для ребенка и пользу терапии для женщины. **Условия отпуска из аптек:** По рецепту.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:

- Инфекции верхних дыхательных путей и лор-органов
- Инфекции нижних дыхательных путей
- Инфекции мочеполовой системы
- Инфекции кожи и мягких тканей



Мегасеф® 250 №1 РК/ЛГ-5N019811 27.07.2018г.-27.07.2023г.
Мегасеф® 750 №1 РК/ЛГ-5N019812 27.07.2018г.-27.07.2023г.
Мегасеф® 250 №10 РК/ЛГ-5N019222 12.06.2017г.-06.06.2022г.
Мегасеф® 500 №10 РК/ЛГ-5N019223 12.06.2017г.-06.06.2022г.

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ И ПРИМЕНЕНИЕМ СЛЕДУЕТ ВНИМАТЕЛЬНО ПРОЧИТАТЬ ИНСТРУКЦИЮ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ! САМОЛЕЧЕНИЕ МОЖЕТ БЫТЬ ВРЕДНЫМ ДЛЯ ВАШЕГО ЗДОРОВЬЯ

Человек и Лекарство – Казахстан

Научно-практический
специализированный
тематический журнал для врачей

№ 2 (145), 2021

Пульмонология. Аллергология

Учредитель:

ОО «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

Редационный совет:

Анохина Г.А. (Киев)
Абсеитова С.Р. (Нур-Султан)
Бекбосынова М.С. (Нур-Султан)
Базарбекова Р.Б. (Алматы)
Бектаева Р.Р. (Нур-Султан)
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. (Нур-Султан)
Жангабылов А.К. (Алматы)
Жанузак М.А. (Алматы)
Каменова С.У. (Алматы)
Кайшибаева Г.С. (Алматы)
Мукатова И.Ю. (Нур-Султан)
Кузденбаева Р.С. (Алматы)
Кулмагамбетов И.Р. (Алматы)
Лепесова М.М. (Алматы)
Локшин В.Н. (Алматы)
Мамедов М.Н. (Москва)
Нургужаев Е.С. (Алматы)
Пичхадзе Г.М. (Алматы)
Рахметова В.С. (Нур-Султан)
Сейтбаев А.Н. (Алматы)
Сейсембеков Т.З. (Нур-Султан)
Тогизбаев Г.А. (Алматы)
Тохтарова Н.Н. (Нур-Султан)
Табеева Г.Р. (Москва)

Выпускающий редактор:

к.м.н. Тебеннова Гульмира

Журналисты:

Владимирская Валентина,
Петрова Оксана

Технический редактор:

Канахина Оксана

Выпускающий дизайнер:

Тарадай Татьяна

Фотографы:

Судаков Николай, Новиков Алексей

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

При использовании материалов ссылка
на источник обязательна.

Ответственность за достоверность
информации несут авторы и
рекламодатели.

Полученные от авторов научные статьи
не рецензируются и не возвращаются.
Редакция может не разделять мнения
авторов и консультантов.

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

Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных материалов.

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

По вопросам распространения
обращаться в редакцию.

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

Журнал не для продаж.

Отпечатано в типографии
«Print House Gerona»
г. Алматы, ул. Сагпаева, 30а/3

Уважаемые читатели!

Перед вами номер журнала «Человек и Лекарство – Казахстан», который посвящен такой области медицины, как пульмонология и аллергология.

Заболевания легких занимают пятое место среди причин смерти и отмечается их неуклонный рост. По данным ВОЗ, в мире болезнями легких страдает приблизительно 600 млн. человек.

Раздел журнала посвящен следующим темам: «Актуальные вопросы диагностики, обследования и лечения больных с COVID-19-ассоциированной пневмонией в различных странах и континентах» и «Актуальные вопросы диагностики и лечения хронического бронхита и пневмонии, как часто встречающиеся заболевания человека, особенно в период пандемии COVID-2019».

Большой интерес у практических врачей вызовут «Практические рекомендации по ведению пациентов с нетяжелой внебольничной пневмонией».

Сезон аллергии на подходе и эта тема остается очень актуальной. Поэтому статья по эффективности современных антигистаминных препаратов при лечении хронической крапивницы нашла свое место в клубе аллерголога.

Хотим обратить ваше внимание на статью по идиопатическому легочному фиброзу профессора Мукатовой Ирины Юрьевны.

На страницах издания опубликованы работы ведущих клиницистов Казахстана и СНГ, в которых представлены новейшие достижения в профилактике, диагностике, лечении и фармакотерапии заболеваний бронхо-легочной системы и аллергических заболеваний.

Желаем вам, уважаемые коллеги, приятного и познавательного чтения!

С уважением, Дуйсеева Гульмира



СОДЕРЖАНИЕ

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Практические рекомендации по ведению пациентов с нетяжелой внебольничной пневмонией. <i>А.А. Зайцев, А.И. Синопальников</i>	6
Идиопатический легочный фиброз: обновленные международные клинические рекомендации. <i>И.Ю. Мукатова</i>	14

ИНТЕРВЬЮ. КОММЕНТАРИИ

Интервью с заведующим кафедрой патологии Российской медицинской академии непрерывного постдипломного образования, профессором А.И. Синопальниковым	28
--	----

АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

Актуальные вопросы диагностики, обследования и лечения больных с COVID-19-ассоциированной пневмонией в различных странах и континентах. <i>В.В. Салухов, М.А. Харитонов, Е.В. Крюков, Т.В. Степанова, А.В. Николаев, Ю.В. Рудаков, А.Б. Богомолов, А.А. Чугунов</i>	35
Влияние сроков начала терапии острой респираторной вирусной инфекции и гриппа на динамику клинических симптомов и исход заболевания (результаты когортного международного наблюдательного исследования FLU-EE). <i>И.Г. Ситников, В.Х. Фазылов, Е.В. Силина, С.Б. Шевченко, Н.А. Малышев, Г.А. Еганян, Л.Г. Гроппа, Б.М. Корсантия</i>	43
Современная фармакотерапия в лечении внебольничной пневмонии. <i>В.В.Скворцов, А.Н.Горбач, Е.М.Скворцова, А.В.Тумаренко</i>	52
Случай поздней диагностики инородного тела бронха у ребенка. <i>Е.А. Речкина, О.Н. Кравцова, Н.В. Промская, Н.С. Опанасенко, А.В. Терешкович, О.И. Шпак, Л.И. Леванда</i>	56

ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Клиническая эффективность препарата Энисамия йодид в комплексном лечении ОРВИ. <i>Ш.А. Кулжанова, Г.А. Нурахметова, М.Е. Конкаева, З.К. Смагулова</i>	62
Хроническая обструктивная болезнь легких: причины из детства. <i>Е.А. Речкина</i>	69

НОВОСТИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Клиническая эффективность и безопасность противовирусного препарата Ингавирин в комплексном лечении больных с обострением бронхиальной астмы, ассоциированным с ОРВИ. <i>А.Я. Дзюблик, С.С. Симонов, В.А. Ячник</i>	77
Актуальные вопросы современного подхода к обследованию беременных и кормящих матерей с коронавирусной болезнью (COVID-19), защиты персонала и младенцев с позиции американского центра по контролю и профилактике заболеваний. <i>Я.Л. Геращенко</i>	86

КЛУБ ПУЛЬМОНОЛОГОВ. КРАПИВНИЦА: НОВОЕ В ЛЕЧЕНИИ

Эффективность современных антигистаминных препаратов при лечении хронической крапивницы. <i>В.В. Скворцов, У.А. Халилова, Е.М. Скворцова</i>	90
--	----

НОВОСТИ.....	97
--------------	----



Резистол – тройная защита для всей семьи

Резистол. Раствор для приема внутрь.

Состав: активное вещество: 1 г раствора содержит пеларгонии корней экстракт жидкий (*Pelargonii radix extractum liquidum*) (экстрагенты: этанол 40 % (об./об.), этанол 10 % (об./об.)) (1:8-10) 800 мг; вспомогательное вещество: глицерин (85 %) – 200 мг.

Фармакологические свойства: стимуляция неспецифических защитных механизмов, антимикробная активность, антиоксидантные свойства.

Показания: Острые и хронические инфекции дыхательных путей и носоглотки (брон-

хит, синусит, тонзиллярная ангина, ринофарингит).

Способ применения и дозы: Взрослые: по 30 капель 3 раза в день. Дети от 12 до 18 лет: по 22 капли 4 раза в день. Дети от 6 до 12 лет: по 20 капель 3 раза в день. Дети от 1 года до 6 лет: по 10 капель 3 раза в день. В 1 г раствора содержится 20 капель. Раствор следует принимать с небольшим количеством воды утром, днем и вечером. Курс лечения 7 – 10 дней.

Побочные реакции: желудочно-кишечные расстройства (в том числе боль в

желудке, изжога, тошнота, диарея); повышение показателей функции печени.

Противопоказания: гиперчувствительность к какому-либо ингредиенту препарата, тяжелые заболевания печени или почек, беременность и период лактации, возраст до 1 года, лица, страдающие алкоголизмом, эпилепсия.

Перед применением необходимо ознакомиться с инструкцией.

Отпускается без рецепта врача.

Практические рекомендации по ведению пациентов с нетяжелой внебольничной пневмонией



А.А. Зайцев¹, А.И. Синопальников²

¹ ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко», Москва, Россия

² ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

Внебольничная пневмония (ВП) является одной из актуальных проблем современной медицины, что обусловлено высокой заболеваемостью и смертностью, связанными с этой патологией. Так, ежегодная заболеваемость ВП в России составляет 390–400 случаев на 100 тыс. населения, а смертность – 17–18 случаев на 100 тыс. [1]. По данным ВОЗ, пневмония и грипп занимают 3–е место среди ведущих причин смерти, унося более 3 млн жизней ежегодно. Известно, что у пациентов молодого и среднего возраста без сопутствующих заболеваний летальность в среднем составляет 1–3%, а у больных пожилого возраста с сопутствующими заболеваниями летальность достигает 15–58% [1, 2]. Важными факторами неблагоприятного исхода при пневмонии являются позднее обращение за медицинской помощью, неверная оценка состояния пациента и прогноза течения заболевания, а также неадекватная стартовая антибактериальная терапия.

Возбудители внебольничной пневмонии

Основным возбудителем пневмонии является *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*), вызывающий до 30–50% случаев заболевания. *Haemophilus influenzae* в амбулаторной практике встречается в 8–10% случаев (как правило, у курильщиков, больных хроническим бронхитом, хронической обструктивной болезнью легких [ХОБЛ]). Известно, что 8–30% случаев нетяжелой ВП обусловлены *Chlamydomphila pneumoniae* (*C. pneumoniae*) и *Mycoplasma pneumoniae* (*M. pneumoniae*), в 3–5% обнаруживаются *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) и *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) [1, 3–6]. При тяжелом течении ВП существует вероятность выявления *Legionella pneumophila*, но в России, как правило, это единичные (спорадические) случаи. В очень редких случаях пневмонию во внебольничных условиях может вызывать *Pseudomonas aeruginosa* (у

пациентов с муковисцидозом, бронхоэктатической болезнью, иммунодефицитами). У 50% взрослых пациентов, страдающих ВП, выявляют 2 и более возбудителей, наиболее частым является сочетание пневмококковой инфекции с микоплазменной или хламидийной инфекцией, а также респираторными вирусами (в данном контексте, на наш взгляд, речь идет о выявлении вируса, а не его вкладе в возникновение пневмонии, т. е. бактериальная пневмония развивается на фоне острой респираторной вирусной инфекции), что утяжеляет течение заболевания. Следует отметить, что выделение из мокроты *Streptococcus viridans*, *Staphylococcus epidermidis* и других коагулазонегативных стафилококков, а также *Enterococcus spp.*, *Neisseria spp.*, *Candida spp.*, как правило, свидетельствует о контаминации материала микрофлорой верхних отделов дыхательных путей, поскольку для данных микроорганизмов не характерна способность вызывать бронхолегочное воспаление.

Поражение легких («первичная вирусная пневмония») может быть обусловлено респираторными вирусами (гриппа, коронавирусом COVID-19, респираторно-синцитиальным вирусом, метапневмовирусом человека, бокавирусом человека и др.). Необходимо отметить, что в данной ситуации термин «пневмония» не отражает в полной мере морфологию и клинко-рентгенологические признаки патологического процесса, наблюдающегося при вирусном поражении легких. На наш взгляд, более правильным является термин «вирусный пневмонит» [7]. На практике в такой ситуации очень важно установить этиологию заболевания (предположить на основании характерных клинко-рентгенологических критериев), сформировать правильный диагноз (например: грипп А, тяжелое течение, осложненный острым респираторным дистресс-синдромом [ОРДС], острой дыхательной недостаточностью [ОДН]) и осуществить правильное ведение больного (респираторная поддерж-

ка, противовирусная терапия и др.) [7].

Рост актуальности тяжелых поражений легких в рамках вирусной инфекции в основном обусловлен пандемическим вирусом гриппа А/Н1N1, способным вызывать первичное поражение ткани легких с развитием ОРДС и быстро прогрессирующей ОДН [7]. Выделяют первично вирусное поражение легких, развивающееся в результате непосредственного вирусного поражения легких, и вторичную бактериальную пневмонию (вирусно-бактериальную), которая может сочетаться с первичным вирусным поражением легких или являться самостоятельным поздним осложнением гриппа [7]. Другим клиническим сценарием поражения нижних отделов респираторного тракта в рамках вирусной инфекции является развитие бронхоолита с последующим присоединением бактериальной инфекции (пневмонии).

До настоящего времени как в международных рекомендациях по ведению пациентов с ВП [1, 3–5], так и в отдельных публикациях [7, 8] отмечается тот факт, что именно вирусы гриппа наиболее часто вызывают первичное вирусное поражение легких, тогда как другие респираторные вирусы реже вызывают первичное вирусное поражение. В этой связи стоит заметить, что выявление методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) аденовируса или другого возбудителя в носоглоточном мазке или ином биологическом материале у больного с очевидной клинико-рентгенологической картиной пневмонии не свидетельствует о его доказанной роли в возникновении заболевания. Конечно, течение бактериальной пневмонии на фоне ОРВИ приводит к ухудшению клинического состояния, усугубляя проявления инфекционно-токсического синдрома (гипертермия и др.), но выявление методом ПЦР аденовируса или иных респираторных вирусов, не обладающих тропностью к эпителию нижних дыхательных путей, не является доказанной причиной поражения именно респираторных отделов легких. Это важно, т. к. порой неверная интерпретация лабораторных данных может привести к неоправданной эскалации фармакотерапии.

Вне всякого сомнения, вклад вирусной инфекции в этиологию поражения легких в будущем будет только расширяться [9], но большинство авторов прогнозируют, что это будет происходить именно за счет метапневмовирусов, коронавируса, вируса парагриппа и респираторно-синцитиального вируса, исходно обладающих тропностью к эпителию нижних отделов дыхательных путей.

В данном контексте стоит упомянуть о новой коронавирусной инфекции – COVID-19, вспышка которой началась в середине декабря 2019 г. в Китае, в городе Ухане, и распространилась на многие города Китая, Юго-Восточную Азию, а также по всему миру [10]. По данным на начало марта 2020 г., количество заболевших в мире достигло более 100 тыс. человек, а число умерших приближается к 3 тыс. Основным источником коронавирусной инфекции является больной человек, в т. ч. находящийся в инкубационном периоде заболевания. Инфекция передается воздушно-капельным (при кашле, чихании, разговоре), воздушно-пылевым и контактным путями. Факторы передачи – воздух, пищевые продукты и предметы обихода, загрязненные вирусом COVID-19.

Инкубационный период – от 2 до 14 сут. Из клинических проявлений наиболее часто регистрируются головные боли (8%), кровохарканье (5%), диарея (3%), тошнота, рвота, сердцебиение. Данные симптомы в дебюте инфекции могут наблюдаться без повышения температуры тела. Одышка, как правило, наблюдается на 6–8-е сут от момента заражения. Гипоксемия (снижение SpO₂ менее 88%) развивается более чем у 30% пациентов. Средний возраст больных в провинции Ухань составил около 41 года, наиболее тяжелые формы развивались у пациентов пожилого возраста (60 и более лет) и страдающих комор-

бидной патологией. Наиболее часто у больных COVID-2019 были отмечены следующие сопутствующие заболевания: сахарный диабет – у 20%, артериальная гипертензия – у 15%, другие сердечно-сосудистые заболевания – у 15%. Практически у всех пациентов с тяжелым течением заболевания развивается прогрессирующая ОДН, обусловленная развитием ОРДС [10].

Диагностика внебольничной пневмонии

В последние годы на страницах международных рекомендаций особое место в диагностике пневмонии занимает определение биологических маркеров воспалительного ответа. Например, российскими экспертами в настоящее время рекомендуется исследование уровня С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови у всех госпитализированных больных с ВП [11], поскольку СРБ коррелирует с тяжестью течения ВП, распространенностью воспалительной инфильтрации и прогнозом при данном заболевании [12, 13]. Отсутствие существенного снижения уровня СРБ на фоне проведения антимикробной терапии у госпитализированных пациентов с ВП служит предиктором более высокой летальности.

Ценным с практической точки зрения является исследование уровня СРБ у пациентов с неопределенным диагнозом ВП, например при отсутствии воспалительной инфильтрации легочной ткани у пациентов с характерным анамнезом, жалобами и локальными симптомами, свидетельствующими в пользу легочной консолидации. При уровне СРБ в сыворотке крови >100 мг/л его специфичность в подтверждении диагноза превышает 90%, тогда как при концентрации СРБ в сыворотке крови <20 мг/л диагноз пневмонии маловероятен [1, 5, 11, 13]. Не было показано значимых преимуществ количественного исследования другого биомаркера воспаления при ВП – прокальцитонина – по сравнению с СРБ. С учетом высокой стоимости

и ограниченной доступности определения уровня прокальцитонина в РФ его рутинное использование не рекомендуется [1].

Таким образом, согласно современным рекомендациям в определении СРБ нуждаются все пациенты с подозрением на ВП, при невозможности выполнения им рентгенологического исследования, и все пациенты, госпитализированные по поводу ВП в стационар. Помимо вышеизложенного с практической точки зрения определение СРБ позволит проводить дифференциальную диагностику с альтернативными процессами и, что весьма важно, применять биомаркер-контролируемую терапию, которая обладает рядом несомненных преимуществ (снижение длительности применения антибиотиков, меньшее количество нежелательных явлений) [11].

Известно, что подавляющее число больных (80%) с нетяжелой ВП могут наблюдаться амбулаторно. Для того чтобы принять правильное решение о госпитализации или амбулаторном ведении пациента, целесообразно использовать инструменты прогноза. В амбулаторно-поликлинических учреждениях рекомендуется использовать прогностические шкалы CURB-65 или CRB-65 (рис. 1) [1].

На этапе приемного отделения для определения показаний к госпитализации в ОРИТ рекомендуется использовать критерии Американского общества инфекционных болезней / Американского торакального общества (The Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society, IDSA/ATS) [3] или шкалу SMART-COP/SMRT-CO (табл. 1) [14]. Существует модифицированный вариант шкалы, не подразумевающий определения таких параметров, как сывороточный уровень альбумина, напряжение кислорода в артериальной крови (PaO₂) и pH артериальной крови. Риск возникновения потребности в проведении искусственной вентиляции легких или назначении вазопрес-

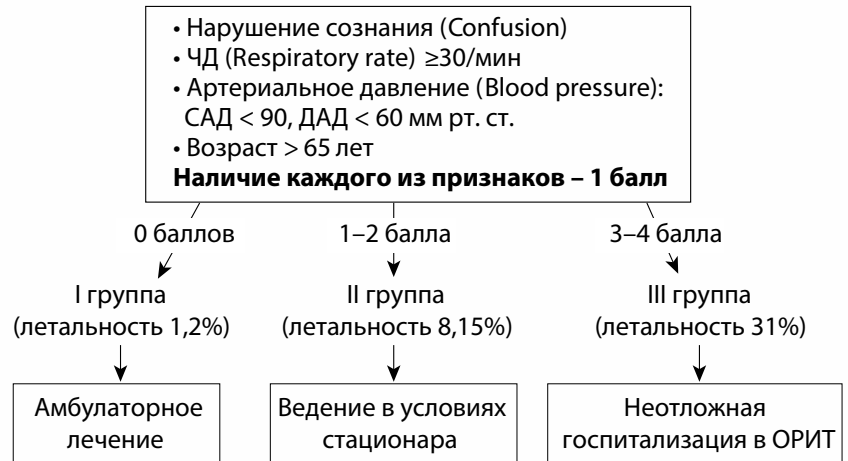


Рисунок 1. Использование шкалы CRB-65 для выбора места лечения при ВП [1, 13]

Таблица 1. Шкала SMART-COP/SMRT-CO [14]

Значения показателя		Баллов
S	Систолическое АД <90 мм рт. ст.	2
M	Мультилобарная инфильтрация на рентгенограмме органов грудной клетки	1
A	Содержание альбумина в плазме крови < 3,5 г/дл*	1
R	ЧДД 25 в минуту в возрасте 50 лет и 30/мин в возрасте >50 лет	1
T	ЧСС 125 в минуту	1
C	Нарушение сознания	1
O	Оксигенация: PaO ₂ * <70 мм рт. ст. или SpO ₂ <94%, или PaO ₂ /FiO ₂ <333 в возрасте <50 лет; PaO ₂ * <60 мм рт. ст. или SpO ₂ <90%, или PaO ₂ /FiO ₂ <250 в возрасте >50 лет	2
P	pH* артериальной крови <7,35	2
Общее количество баллов		

Примечание. SpO₂ – насыщение капиллярной крови кислородом; PaO₂ – напряжение кислорода в артериальной крови; FiO₂ – фракция кислорода во вдыхаемой газовой смеси.

*Не оцениваются по шкале SMRT-CO.

соров является высоким при наличии 3 и более баллов по шкале SMART-CO. Результаты исследования прогностической ценности шкалы SMART-CO у молодых пациентов свидетельствуют о высокой информационной значимости данного инструмента при определении показаний для госпитализации в ОРИТ [14, 15].

Интерпретация SMART-COP: 0–2 балла – низкий риск потребности в респираторной поддержке и

вазопрессорах; 3–4 балла – средний риск (1 из 8); 5–6 баллов – высокий риск (1 из 3), лечение в условиях ОРИТ, 7 баллов и более – очень высокий риск (2 из 3).

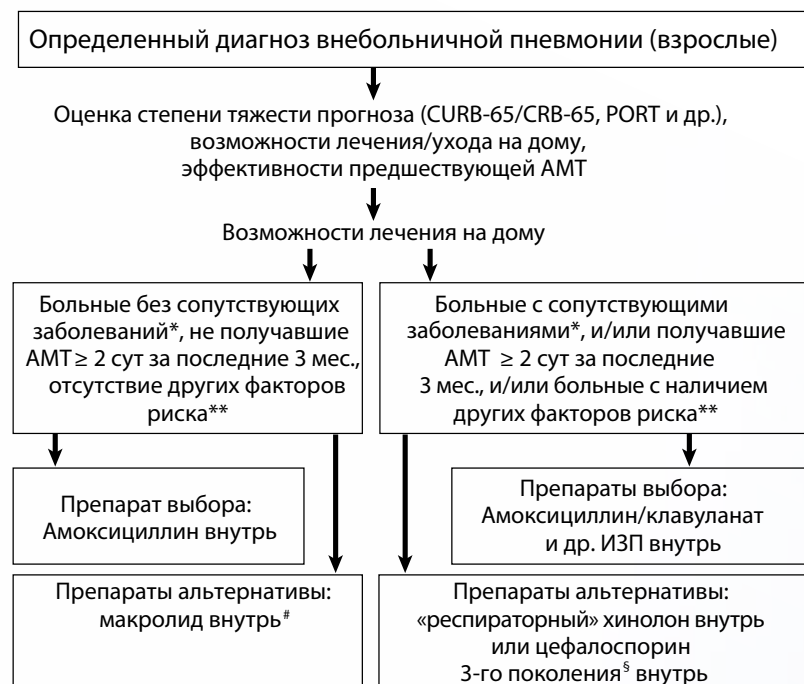
Интерпретация SMRT-CO: 0–1 балл – низкий риск потребности в респираторной поддержке и вазопрессорах (1 из 20); 2 балла – средний риск (1 из 10); 3 балла – высокий риск (1 из 6), лечение в условиях ОРИТ, 4 и более баллов – очень высокий риск (1 из 3).

Алгоритмы антимикробной химиотерапии внебольничной пневмонии

Планируя тактику антимикробной химиотерапии ВП, необходимо учитывать клинико-эпидемиологическую ситуацию (т. е. сделать предположение о вероятных возбудителях заболевания, оценить риск встречи с резистентными штаммами микроорганизмов: предшествующий прием антибиотиков, сопутствующие заболевания), региональную ситуацию по антибиотикорезистентности, оценить безопасность приема препарата в конкретной клинической ситуации, комплаентность больного.

В России в последние годы наблюдается рост устойчивости пневмококка к макролидным антибиотикам (25–30%) и значительное повышение числа штаммов со сниженной чувствительностью к β -лактамам, в т. ч. к цефалоспорином 3-го поколения (20%). Однако *S. pneumoniae*, включая пенициллинорезистентные штаммы, сохраняют чувствительность к цефтаролину, линезолиду и респираторным фторхинолонам [1, 16].

Выбор препаратов для стартовой терапии осуществляется эмпирически с учетом факторов, определяющих спектр потенциальных возбудителей и профиль антибиотикорезистентности (предшествующая антибиотикотерапия, наличие сопутствующих заболеваний). С практической точки зрения рекомендуется разделить пациентов с нетяжелой пневмонией на две группы: первая – больные без хронических сопутствующих заболеваний и факторов риска инфицирования полирезистентными возбудителями, вторая – больные, получавшие системные антибиотики ≥ 2 дней в течение последних 3 мес. и/или имеющие другие факторы риска (рис. 2) [1]. Для пациентов первой группы препаратом выбора является амоксициллин, альтернативой – макролиды. Известно, что аминопенициллины не перекрывают весь спектр возбудителей ВП (например, не действуют на *M. pneumoniae* и *S. pneumoniae*),



АМТ – антимикробная химиотерапия; ИЗП – ингибиторозащищенные аминопенициллины (амоксициллин/клавуланат, амоксициллин/сульбактам, ампициллин/сульбактам).

*Хроническая обструктивная болезнь легких, хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет, хроническая болезнь почек, цирроз печени, алкоголизм, наркомания, истощение.

**Пребывание в доме престарелых или других учреждениях длительного ухода, наличие госпитализаций по любому поводу в течение >2 сут в предшествующие 90 дней, внутривенное введение лекарственных препаратов, проведение сеансов гемодиализа или лечения ран в домашних условиях в предшествующие 30 дней.

#В регионах с высоким ($>25\%$) уровнем устойчивости *S. pneumoniae* (оценивается по эритромицину) следует рассмотреть возможность применения респираторного хинолона.

§ Цефдиторен.

Рисунок 2. Алгоритм выбора эмпирической терапии нетяжелой ВП (амбулаторные пациенты) [1]

однако, по данным проведенных исследований, они не уступают по клинической эффективности макролидам и «респираторным» хинолонам [17]. Рекомендуемый в настоящее время режим дозирования амоксициллина – по 0,5 или 1 г (предпочтительно) внутрь каждые 8 ч, а при риске инфицирования полирезистентными пневмококками – по 1 г внутрь каждые 8 ч [1].

В связи с высоким уровнем резистентности *S. pneumoniae* к макролидам их назначение оправдано только при невозможности применять аминопенициллины (индивидуальная непереносимость, аллергические реакции немедленного типа на β -лактамы в анамнезе), а также в случае инфици-

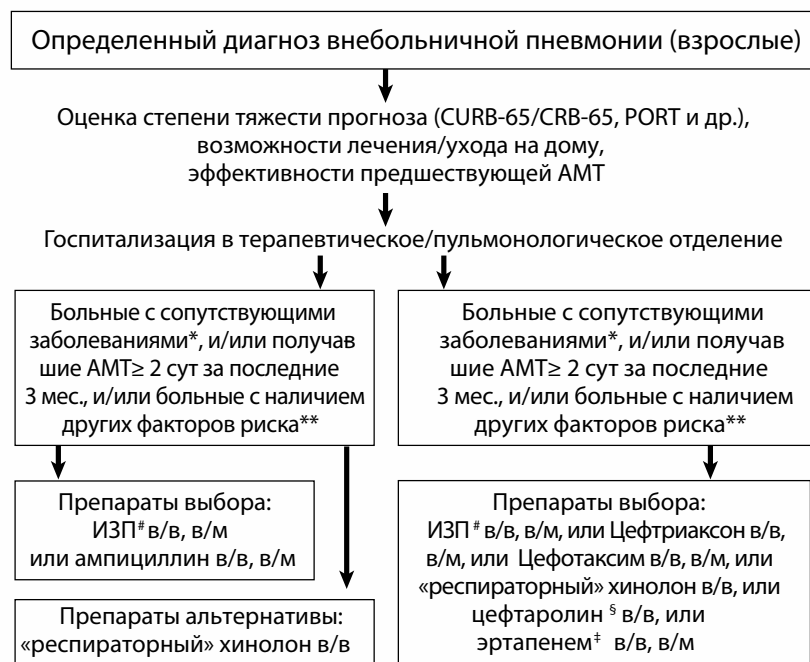
цирования *M. pneumoniae* или *S. pneumoniae*.

При наличии факторов риска антибиотиками выбора являются ингибиторозащищенные аминопенициллины (амоксициллин/клавуланат и др.), альтернативными – «респираторные» фторхинолоны и цефдиторен. Такой выбор обусловлен тем, что у данной категории пациентов увеличивается вероятность этиологической роли грамотрицательных бактерий, в т. ч. антибиотикорезистентных (продукция β -лактамаз). Поэтому применение у данной категории больных защищенных аминопенициллинов является наиболее востребованным. В ряде клинических ситуаций амоксициллин/клавуланат является

препаратом выбора. У пациентов, которые страдают алкоголизмом, в развитии заболевания играют важную роль грамотрицательные микроорганизмы (*K. pneumoniae*), что предполагает стартовое назначение амоксициллина/клавуланата. Развитие пневмонии у пожилых, в т. ч. на фоне нарушений моторики желудочно-кишечного тракта, также предполагает приоритетное назначение амоксициллина/клавуланата. Его применение также рекомендовано больным с ВП, развивающейся на фоне эпидемии гриппа и других вирусных инфекций вследствие повышения роли полирезистентных пневмококков и стафилококковой инфекции. Амоксициллин/клавуланат является приоритетным препаратом для лечения пневмонии у лиц, которые проживают в домах престарелых [18–19]. В настоящее время эксперты предлагают включить в перечень пациентов, которым показано назначение в качестве стартовой терапии амоксициллина/клавуланата, тех, кто имеет контакт с детьми, посещающими дошкольные учреждения, поскольку в данном случае увеличивается риск инфицирования лекарственно-устойчивыми и β-лактамазпродуцирующими возбудителями [20].

Альтернативой применению ингибиторозащищенных аминопенициллинов является применение «респираторных» фторхинолонов (левофлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин) или цефдиторена. В настоящее время при нетяжелой ВП проведение комбинированной терапии – β-лактам + макролид – не рекомендуется.

Госпитализированных пациентов с нетяжелой ВП также предлагается разделить на две группы: первая – без факторов риска инфицирования полирезистентными возбудителями, вторая – с факторами риска инфицирования полирезистентными возбудителями. Антибиотиками выбора у пациентов без факторов риска являются ингибиторозащищенные аминопенициллины (амоксициллин/клавуланат и др.), у отдельной группы пациентов с хорошим прогнозом



АМТ – антимикробная химиотерапия; ИЗП – ингибиторозащищенные аминопенициллины (амоксициллин/клавуланат, амоксициллин/сульбактам, ампициллин/сульбактам).

*Хроническая обструктивная болезнь легких, хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет, хроническая болезнь почек, цирроз печени, алкоголизм, наркомания, истощение.

**Пребывание в доме престарелых или других учреждениях длительного ухода, наличие госпитализаций по любому поводу в течение >2 сут в предшествующие 90 дней, внутривенное введение лекарственных препаратов, проведение сеансов гемодиализа или лечения ран в домашних условиях в предшествующие 30 дней.

#ИЗП – ингибиторозащитные аминопенициллины (амоксициллин/клавуланат, амоксициллин/сульбактам, амициллин/сульбактам).

§Предпочтителен при высокой распространенности пенициллинорезистентных пневмококков в регионе или индивидуальных факторов риска инфицирования ими

†Пациенты из учреждений длительного ухода; пациенты с наличием фактора риска аспирации; пациенты пожилого и старческого возраста с множественной сопутствующей патологией.

Рисунок 3. Алгоритм выбора эмпирической антимикробной терапии нетяжелой ВП (госпитализированные пациенты) [1]

возможно применение ампициллина (необходимо отметить, что данный препарат необходимо вводить 4 р./сут), как альтернативная терапия применяются «респираторные» фторхинолоны (их применение у данной категории целесообразно в случае лекарственной непереносимости β-лактамов) (рис. 3) [1].

У пациентов с сопутствующими заболеваниями и другими факторами риска инфицирования резистентными микроорганизмами препаратами выбора являются ингибиторозащищенные аминопенициллины (амоксициллин/клавуланат и др.), цефалоспорины 3-го

поколения, «респираторные» фторхинолоны, у отдельных категорий пациентов могут применяться цеftarолин и эртапенем. Рутинное назначение комбинации β-лактам + макролид *per os* при нетяжелой ВП в стационаре исходя из современных данных нецелесообразно [1].

Цеftarолин рекомендовано использовать при наличии индивидуальных факторов риска инфицирования резистентными штаммами пневмококка. На наш взгляд, его применение также оправдано при пневмонии, развившейся на фоне гриппозной инфекции (высокий риск инфицирования *S. aureus*). У пациентов с множественной со-

путствующей патологией и неблагоприятным прогнозом, а также при наличии факторов риска аспирации возможно назначение эртапенема.

При ведении госпитализированных больных целесообразно использовать ступенчатую терапию [21], предполагающую последовательное назначение антибиотиков: вначале препараты вводят парентерально, в дальнейшем (через 2–3 сут), при стабилизации состояния пациента, осуществляется переход на таблетированные формы препарата. В этом отношении применение амоксициллина/клавуланата является оптимальным вариантом (наличие двух лекарственных форм), обеспечивающим необходимую преемственность лечения.

Первоначальная оценка эффективности антибактериальной терапии должна проводиться через 48–72 ч после начала лечения. Основные критерии эффективности: снижение температуры тела и выраженности интоксикации. При сохранении высокой лихорадки и интоксикации, прогрессировании симптомов заболевания или развитии осложнений антибиотикотерапия считается неэффективной. В этом случае необходимо в первую очередь оценить целесообразность госпитализации и при ее отсутствии пересмотреть тактику лечения, проанализировав анамнестические, эпидемиологические и клиничко-рентгенологические данные, что позволит уточнить этиологию заболевания, провести при необходимости дообследование больного для уточнения диагноза или выявления возможных ослож-

нений ВП. У госпитализированных больных при наличии показаний к модификации терапии целесообразно не только проанализировать вышеуказанные данные, но и, при необходимости, спланировать дополнительное обследование (повторное рентгенологическое исследование или КТ, УЗИ плевральных полостей, фибробронхоскопия, ЭхоКГ, осмотр ЛОР-специалистом и пр.) и проанализировать результаты доступных к этому моменту микробиологических исследований. Только после этого можно принять решение о модификации режима антимикробной терапии.

Неоправданное изменение режимов антимикробной терапии (через 24 ч от ее начала) не сопровождается положительными эффектами, а ведет лишь к формированию антибиотикорезистентных штаммов и нежелательным явлениям. Для оценки эффективности терапии определяется СРБ на 3–4-й день от начала лечения. Повышение концентрации СРБ или снижение менее чем на 50% через 72–96 ч от начала антибактериальной терапии свидетельствует о неэффективности терапии и плохом прогнозе [22].

В случае нетяжелой ВП антибактериальная терапия может быть завершена при достижении стойкой нормализации температуры тела в течение 3 сут и при наличии положительной динамики других симптомов. При таком подходе длительность лечения составляет 7–10 дней. Если имеются клинические и/или эпидемиологические данные о микоплазменной или хламидийной этиологии ВП,

то продолжительность терапии (макролиды, «респираторные» фторхинолоны) должна составлять 14 дней. Сохранение отдельных клинических и лабораторных симптомов и признаков ВП (стойкий субфебрилитет до 37,5 °С, кашель, хрипы при аускультации, сохраняющаяся слабость, потливость, остаточные изменения на рентгенограмме) не является абсолютным показанием к продолжению антибактериальной терапии или ее модификации [1].

Заключение

Таким образом, эмпирическая антимикробная терапия нетяжелой ВП в амбулаторных условиях проводится согласно следующему алгоритму:

- амоксициллин – стартовый препарат у пациентов с нетяжелым течением инфекции без факторов риска инфекции, вызванной антибиотикорезистентными возбудителями;
- амоксициллина/клавуланат – стартовый препарат у пациентов с факторами риска инфекции, вызванной антибиотикорезистентными возбудителями; альтернатива – цефдиторен, «респираторные» фторхинолоны.

Для проведения эмпирической антимикробной терапии нетяжелой ВП в стационаре амоксициллин/клавуланат является препаратом первой линии; альтернативой служат «респираторные» фторхинолоны, цефалоспорины 3-го поколения, цефтаролин и эртапенем у отдельных категорий пациентов. ■

Список литературы:

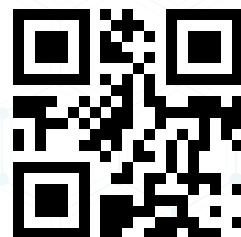
1. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. и др. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению внебольничной пневмонии у взрослых (2018). (Электронный ресурс). URL: <http://www.antibiotic.ru/index.php?article=2817>. (Дата обращения: 08.03.2020). [Chuchalin A.G., Sinopalnikov A.I., Kozlov R.S. et al. Draft clinical guidelines for the diagnosis and treatment of community-acquired pneumonia in adults (2018). (Electronic resource). URL: <http://www.antibiotic.ru/index.php?article=2817>. (Date of access: 08.03.2020).
2. Ewig S., Birkner N., Strauss R. et al. New perspectives on community-acquired pneumonia in 388 406 patients. Results from a nationwide mandatory performance measurement programme in healthcare quality. *Thorax*. 2009;64(12):1062–1069. DOI: 10.1136/thx.2008.109785.
3. Mandell L., Wunderink R., Anzueto A. et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. *Clin Infect Dis*. 2007;44(2):27–72.
4. Welte T., Torres A., Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. *Thorax*. 2012;67(1):71–79. DOI: 10.1136/thx.2009.129502.

5. Woodhead M., Blasi F., Ewig S. et al. New guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17(6):1–59. DOI: 10.1111/j.1469–0691.2011.03672.x.
6. Титова О.Н., Суховская О.А., Куликов В.Д. Табакокурение и внебольничная пневмония. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2019;9(1):34–37. [Titova O.N., Sukhovskaya O.A., Kulikov V.D. Tobacco and community-acquired pneumonia. *RMJ. Medical Review.* 2019;9(1):34–37 (in Russ.).]
7. Зайцев А.А., Щеголев А.В. Диагностика и лечение тяжелых поражений легких при гриппе А (H1N1/09): практические рекомендации. *Военно-медицинский журнал.* 2016;337(3):39–46. [Zaitsev A.A., Shchegolev A.V. Diagnosis and treatment of severe lung lesions in influenza A (H1N1/09): practical recommendations. *Military Medical J.* 2016;337(3):39–46 (in Russ.).]
8. Quah J., Jiang B., Tan P. et al. Impact of microbial Aetiology on mortality in severe community-acquired pneumonia. *BMC Infect Dis.* 2018;18(1):451. DOI: 10.1186/s12879–018–3366–4.
9. Зайцев А.А., Тропик А.В., Лукашкин Р.В. и др. Лечение острых респираторных инфекций у военнослужащих. *Военно-медицинский журнал.* 2007;328(11):15–19. [Zaitsev A.A., Tropik A.V., Lukashkin R.V. et al. Treatment of acute respiratory infections in military personnel. *Military Medical J.* 2007;328(11):15–19 (in Russ.).]
10. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (2019-nCoV)». М.; 2020. (Электронный ресурс). URL: https://static-2.rosminzdrav.ru/system/attachments/attachements/000/049/302/original/%D0%92%D1%80%D0%B5%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B5_%D0%9C%D0%A0_2019-nCov_%2829.01.2020_-_9%291-3.pdf?1580370334 (дата обращения: 20.03.2020). [Temporary guidelines “Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (2019-nCoV)”. М.; 2020. (Electronic resource). URL: https://static-2.rosminzdrav.ru/system/attachments/attachements/000/049/302/original/%D0%92%D1%80%D0%B5%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B5_%D0%9C%D0%A0_2019-nCov_%2829.01.2020_-_9%291-3.pdf?1580370334 (access date: 03.20.2020) (in Russ.).]
11. Nseir W., Farah R., Mograbi J. et al. Impact of serum C-reactive protein measurements in the first 2 days on the 30-day mortality in hospitalized patients with severe community-acquired pneumonia: a cohort study. *J Crit Care.* 2013;28:291–295. DOI: 10.1016/j.jcrc.2012.09.012.
12. Зайцев А.А., Овчинников Ю.В., Кондратьева Т.В. Биологические маркеры воспаления при внебольничной пневмонии. *Consilium Medicum.* 2014;16(11):36–41. [Zaitsev A.A., Ovchinnikov Yu.V., Kondratyeva T.V. Biological markers of inflammation in community-acquired pneumonia. *Consilium Medicum.* 2014;16(11):36–41 (in Russ.).]
13. Lim W.S., van der Eerden M.M., Laing R. et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax.* 2003;58:377–382. DOI: 10.1136/thorax.58.5.377.
14. Charles P., Wolfe R., Whitby M. et al. SMART-COP: a tool for predicting the need for intensive respiratory or vasopressor support in community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2008;47:375–384. DOI: 10.1086/589754.
15. Зайцев А.А., Овчинников Ю.В., Чернов С.А., Кондратьева Т.В. Применение шкал оценки тяжести состояния больных внебольничной пневмонией у пациентов молодого возраста. *Военно-медицинский журнал.* 2014;335(3):31–38. [Zaitsev A.A., Ovchinnikov Yu.V., Chernov S.A., Kondratyeva T.V. The use of scales for assessing the severity of patients with community-acquired pneumonia in young patients. *Military Medical Journal.* 2014;335(3):31–38 (in Russ.).]
16. Визель А.А., Визель И.Ю. Антибактериальная терапия респираторных инфекций сегодня: остались ли надежды? *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2019;9(1):29–33. [Vizel A.A., Vizel I. Yu. Modern antibacterial therapy of respiratory infections: is there any hope? *RMJ. Medical Review.* 2019;9(1):29–33 (in Russ.).]
17. Maimon N., Normaneerjumsers C., Marras T.K. Antibacterial class is not obviously important in outpatient pneumonia: a meta-analysis. *Eur Respir J.* 2008;31(5):1068–1076. DOI: 10.1183/09031936.00109007.
18. Mylotte J. Nursing home-acquired pneumonia: update on treatment options. *Drugs Aging* 2006;23:377–390. DOI: 10.2165/00002512–200623050–00002.
19. Синопальников А.И., Андреева И.В., Стецюк О.У. Пневмонии в домах престарелых: современный взгляд на проблему. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2007;9(1):4–19. [Sinopalnikov A.I., Andreeva I.V., Stetsyuk O.U. Pneumonia in nursing homes: a modern view of the problem. *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy.* 2007;9(1):4–19 (in Russ.).]
20. Резолюция экспертного совета «Принципы рациональной антибиотикотерапии респираторных инфекций у детей. Сохраним антибиотики для будущих поколений». *Педиатрия (Прил. к журн. Consilium Medicum).* 2018;3:10–14. [Resolution of the Expert Council “Principles of rational antibiotic therapy of respiratory infections in children. Preserving antibiotics for future generations”. *Pediatrics (Suppl. to Journal of Consilium Medicum).* 2018;3:10–14 (in Russ.).]
21. Синопальников А.И., Зайцев А.А. Клиническая эффективность и безопасность ступенчатой монотерапии азитромицином у пациентов с внебольничной пневмонией в условиях стационара. *Фарматека.* 2006;16:66–72. [Sinopalnikov A.I., Zaitsev A.A. Clinical efficacy and safety of stepwise monotherapy with azithromycin in patients with community-acquired pneumonia in a hospital setting. *Farmateka.* 2006;16:66–72 (in Russ.).]
22. Nseir W., Farah R., Mograbi J. et al. Impact of serum C-reactive protein measurements in the first 2 days on the 30-day mortality in hospitalized patients with severe community-acquired pneumonia: a cohort study. *J Crit Care.* 2013;28:291–295. DOI: 10.1016/j.jcrc.2012.09.012.

Оригинальная статья опубликована на сайте РМЖ (Русский медицинский журнал): https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelynykh_putey/Prakticheskie_rekomendacii_po_vedeniyu_pacientov_s_netyagheloy_vnebolynichnoy_pnevmoniey/#ixzz6mIANKpOi

Человек и Лекарство – Казахстан

Научно-практический
специализированный
тематический журнал для врачей



ТЕМАТИЧЕСКИЕ ИЗДАНИЯ
ДЛЯ ПРОФЕССИОНАЛОВ В МЕДИЦИНЕ



- КАРДИОЛОГИЯ. РЕВМАТОЛОГИЯ
- ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ. ГЕПАТОЛОГИЯ
- НЕВРОЛОГИЯ. ПСИХИАТРИЯ
- ЭНДОКРИНОЛОГИЯ. ТИРЕОДОЛОГИЯ
- ПУЛЬМОНОЛОГИЯ. АЛЛЕРГОЛОГИЯ
- УРОЛОГИЯ
- ПЕДИАТРИЯ
- ГИНЕКОЛОГИЯ

Журнал зарегистрирован
в Министерстве связи и информации РК.
Свидетельство № 14418-Ж от 24.06.2014 г.
Зарегистрированный тираж: 4000 экз.
Территория распространения: Республика Казахстан

Тел: +7 727 327 72 45 Моб: +7 701 724 08 18
E-mail: masters.trade@mail.ru

Подписка бесплатно на сайте:
www.chil.kz

Идиопатический легочный фиброз: обновленные международные клинические рекомендации



И.Ю. Мукатова

НАО «Медицинский университет Астана», Нур-Султан, Казахстан

Определение идиопатического легочного фиброза

Идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) – особая форма прогрессирующего хронического интерстициального заболевания легких, характеризующегося необратимым снижением легочной функции, ассоциированного с рентгенологическими признаками и гистологическим паттерном обычной интерстициальной пневмонии и фатальным прогнозом [1-3].

Эпидемиология ИЛФ

ИЛФ – одна из наиболее распространенных форм идиопатической интерстициальной пневмонии (ИИП), составляет до 17–37% в структуре интерстициальных заболеваний легких (ИЗЛ) [4, 5].

ИЗЛ – гетерогенная группа патологий, объединены наличием рентгенологически выявляемой двусторонней диссеминации. Известно более 200 заболеваний с признаками ИЗЛ, что составляет до 20% всех патологий легких. Почти половина ИЗЛ неясной этиологии. Характерная особенность ИЗЛ – более высокий уровень летальности, чем при других бронхолегочных заболеваниях, что объясняется недостаточными знаниями врачей данных патологий, сложностями дифференциальной диагностики из-за отсутствия характерных патогномич-

ных признаков большинства ИЗЛ, сохраняющейся недостаточной технической оснащенностью лечебных организаций.

Частота ИЛФ в последние десятилетия возрастает во всех странах, хотя и различна с учетом имеющихся регистров и в разных исследованиях. Так, исследование Великобритании выявило 7,4 случая ИЛФ на 100 тыс. населения в год [6]. Распространенность в Чехии составляет 6,5–12,1 на 100 тыс. населения; в Финляндии – 16–18; в Норвегии – 23,4 на 100 тыс. [7] По данным исследования в New Mexico (1997–2005), показана заболеваемость 7 (у женщин) и 11 (у мужчин) случаев на 100 тыс. населения [8]. В США распространенность ИЛФ составляет 14,0–27,9 и 42,7–63,0 случаев на 100 тыс. при использовании различных статистических подходов, включая пол, возраст и другие показатели [7]. В России распространенность ИЛФ составила 9–11 случаев на 100 тыс. населения [9]. Большинство исследований свидетельствуют, что распространенность и заболеваемость ИЛФ больше в возрастной категории 60 лет и старше, чаще у мужчин.

Разработка клинических руководств

Первые международные клинические рекомендации по диагностике и менеджменту ИЛФ опубликованы в 2000 г. совмест-

но Американским торакальным (*American Thoracic Society – ATS*) и Европейским респираторным (*European Respiratory Society – ERS*) обществами [1], в которых ИЛФ определен как особая форма хронической прогрессирующей фиброзирующей интерстициальной пневмонии неизвестной этиологии, встречающаяся преимущественно у пожилых и ограничивающаяся легкими [1]. В 2011 г. клиническое руководство по диагностике и лечению ИЛФ было дополнено исследованиями Японского респираторного (*Japanese Respiratory Society – JRS*) и Латиноамериканского торакального (*Latin American Thoracic Society – ALAT*) обществ [2], в котором определены диагностические критерии ИЛФ на основе рентгенологических и гистологических исследований.

Основу обновленных рекомендаций (ATS/ERS/JRS/ALAT) 2018 г. составляют результаты ревизии рекомендаций 2011 г., они разработаны в помощь практическим врачам, направлены на улучшение диагностики ИЛФ с учетом рекомендованного подхода, а также индивидуальных особенностей пациента, включая выбор объема диагностических и лечебных процедур [3].

Потенциальные факторы риска развития ИЛФ

Факторы риска (ФР) не являются причиной развития самого за-

болевания, до настоящего времени этиология ИЛФ не ясна. Определенные ФР рассматриваются как факторы, усугубляющие течение ИЛФ. Все ФР можно разделить на внешнесредовые и генетические, взаимосвязанные между собой при развитии ИЛФ.

Заболеваемость ИЛФ увеличивается с возрастом, обычно у людей старше 60 лет, проявляется постепенно прогрессирующей одышкой [8, 10]. В возрасте младше 50 лет ИЛФ встречается редко, обычно у таких пациентов в последующем возникают симптомы системного заболевания соединительной ткани (СЗСТ) [11]; либо это случаи семейного анамнеза ИЛФ [12]. У мужчин ИЛФ выявляется чаще, чем у женщин. Многие пациенты – бывшие курильщики с длительным стажем курения. Табачный дым – один из наиболее частых ФР с доказанной достоверной связью с развитием ИЛФ [13, 14]. Наряду с курением, повышенный риск развития ИЛФ ассоциирован с ингаляционным воздействием органической и неорганической пыли в условиях производств и непрофессиональной среды, таких как металлическая, каменная, древесная пыль; воздействие органической пыли растительного или животного происхождения [14].

Факторами риска ИЛФ рассматриваются такие как гастроэзофагеальный рефлюкс [15, 16]. Хронические вирусные инфекции, в частности, вирус Эпштейна–Барр [17, 18], герпесвирус [19] и вирус гепатита С [20, 21] рассматриваются рядом авторов как ФР развития ИЛФ. Однако применение иммуносупрессивной терапии у этой категории пациентов позволяет рассматривать вирусную инфекцию как вероятное осложнение ИЛФ. В связи с чем, однозначно оценить роль вирусной инфекции как ФР развития ИЛФ пока не представляется возможным [2, 3].

Исследование семейных случаев ИЛФ показало значимость генетических факторов при ИЛФ. У части пациентов (до 30%) имеются генетические предрасполагающие факторы [22-23], хотя они могут быть и при других ИЗЛ [24-25].

Клинические особенности ИЛФ

Основными жалобами у пациентов с ИЛФ являются прогрессирующая одышка, сухой кашель. Могут наблюдаться дискомфорт в грудной клетке, общие симптомы, такие как утомляемость, слабость, снижение массы тела. Такие симптомы, как кровохарканье, лихорадка не характерны для ИЛФ.

Одышка – самый характерный симптом, нарастает по мере прогрессирования заболевания: исходно возникает при значительной или умеренной физической нагрузке, в последующем приводит к невозможности обслуживать себя, говорить [1, 2, 31]. В большинстве случаев к моменту установления диагноза анамнез заболевания составляет до 1–3 лет, пациенты успевают адаптироваться к одышке, уменьшая свою активность, снижая темпы ходьбы, переходя к более пассивному образу жизни.

Практически у всех пациентов с ИЛФ при аускультации легких выслушивается характерная инспираторная крепитация в заднебазальных отделах, которую описывают как хрипы «Velcro» или шум «треска целлофана». Крепитация выслушивается на высоте вдоха, в конце инспираторного периода; на ранних стадиях она высокая по частоте, негромкая (fine crackles), в более позднем периоде заболевания – грубая, достаточно громкая (coarse crackles) [31-32].

При прогрессировании заболевания появляются клинические признаки дыхательной недостаточности, легочной гипертензии, легочного сердца: диффузный цианоз, тахикардия, усиление II тона над легочной артерией, набухание шейных вен, периферические отеки [1, 2].

Более половины пациентов имеют изменения концевых фаланг пальцев рук в виде «барабанных палочек» и «часовых стекол».

Однако указанные проявления не являются специфичными, могут наблюдаться и при других ИЗЛ, в связи с чем, наличие только клинических симптомов недостаточно для установления диагноза ИЛФ [1-3].

Осложнения и коморбидные состояния при ИЛФ

ИЛФ – это заболевание второй половины жизни, к этому возрасту у многих пациентов формируются различные другие патологические состояния. Не всегда возможно четко разграничить осложнения ИЛФ и коморбидные (сопутствующие) заболевания, вместе они существенно влияют на течение основной патологии [1-3].

Наиболее частыми осложнениями ИЛФ являются вторичная легочная гипертензия (ЛГ), легочное сердце [1-3]. ЛГ встречается по разным данным от 20 до 84 %. Однако необходимо исключить и другие причины ЛГ, в частности тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), сердечная недостаточность. Сама ЛГ приводит к усилению одышки, снижению толерантности к физической нагрузке. ЛГ при ИЛФ ассоциирована с более высокой летальностью, наихудший прогноз наблюдается при комбинации ИЛФ, эмфиземы легких и ЛГ [1-3, 24].

У пациентов с ИЛФ нередко выявляются рак легкого, эмфизема, обструктивное апноэ сна, ишемическая болезнь сердца (ИБС) [24-30].

ИЛФ рассматривается как фактор риска развития рака легкого. Существуют гипотезы, объясняющие взаимосвязь рака легких и ИЛФ: схожесть патогенетических механизмов и общие медиаторы развития ИЛФ и рака легких; ИЛФ как непосредственная причина рака; терапия ИЛФ способствует развитию рака легких [34]. Общим как для ИЛФ, так и рака легких является положительный эффект применения таргетных препаратов, таких как нинтеданиб. Но в то же время лечение рака легких сопряжено с определенными сложностями, противоопухолевые препараты, лучевая терапия, хирургическое вмешательство могут утяжелять течение ИЛФ и способствовать развитию обострений ИЛФ и острому повреждению легких [35–37].

Комбинация ИЛФ и эмфиземы – отдельный синдром сочетания легочного фиброза и эмфизе-

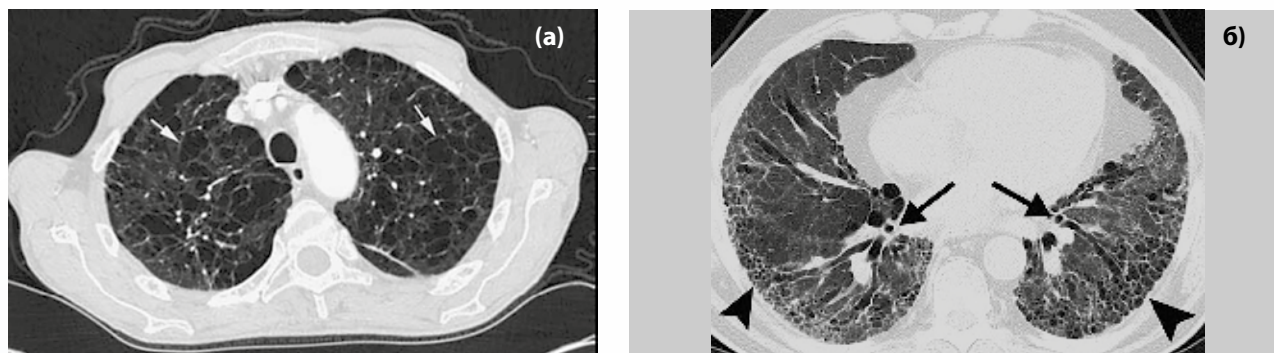


Рисунок 1. Компьютерная томограмма органов грудной клетки при КЛФЭ: а – эмфизема в верхних отделах; б – фиброз с формированием «сотового» легкого в нижних долях (www.radiomed.ru)

мы. Курение – фактор риска как развития ИЛФ, так и эмфиземы, поэтому в одном и том же легком могут развиваться оба патологических процесса [38]. Частота эмфиземы при ИЛФ составляет от 30% до 55% [39, 32]. Часть пациентов с ИЛФ и выраженной одышкой имеют неизменные легочные объемы, но значительно сниженную диффузионную способность легких (DLco), рентгенологически в таких случаях выявляется центрилобулярная и парасептальная эмфизема верхних долей с фиброзом нижних долей легких [32]. Этот синдром называется комбинация легочного фиброза и эмфиземы – КЛФЭ (Combined Pulmonary Fibrosis and Emphysema – CPFE) [32]. Пациенты с КЛФЭ имеют худший прогноз по выживаемости в сравнении

с пациентами с классическим ИЛФ [39]. Нет единых стандартов по ведению пациентов с КЛФЭ, одним из важных является отказ от курения [38].

Синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) практически всегда недооценивается как коморбидное состояние при ИЛФ. Проведенные исследования свидетельствуют, что СОАС диагностируется в 58–88% при ИЛФ, причем более 68% – среднетяжелые, тяжелые формы [40, 41]. Тяжелый СОАС у пациентов с ИЛФ часто ассоциирован с ИБС [41]. Отсутствие коррекции СОАС приводит к развитию легочной гипертензии (ЛГ), которая в свою очередь утяжеляет течение ИЛФ и ухудшает прогноз [42, 43].

При наличии ИЛФ имеется более высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и ве-

нозных тромбозов, чем при других патологиях легких. Сердечно-сосудистые заболевания стали непосредственной причиной смерти в 21% случаев [44]. При ИЛФ гораздо чаще развиваются ИБС, фибрилляция предсердий, острое нарушение мозгового кровообращения [45].

Суммированные данные по наиболее значимым коморбидным заболеваниям приведены в таблице 1 [24-27].

Диагностика ИЛФ

Основным инструментальным методом для диагностики ИЛФ является компьютерная томография высокого разрешения (КТВР). Своевременная диагностика ИЛФ зависит от качества изображений легочной ткани при объемном сканировании грудной клетки. Этот

Таблица 1. Наиболее часто встречающиеся коморбидные состояния при ИЛФ

Коморбидное состояние	Частота, %	Взаимное влияние
ХОБЛ, эмфизема легких	8–34	Может усиливать риск смерти и формировать ЛГ
Рак легких	3–22	Усиливает риск смерти. Хирургическое лечение, химиотерапия увеличивают риск обострений
Обструктивное апноэ сна	58–88	Усиливает риск смерти
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	30–80	Антацидные средства могут тормозить прогрессирование заболевания
Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы	40–53	Перед трансплантацией легких необходима хирургическая коррекция
ИБС	4–68	Усиливает риск смерти
ЛГ	3–84	Усиливает риск смерти
Гипотиреозидизм	13–28	Усиливает риск смерти
Сахарный диабет 2-го типа	10–33	Не установлено
Депрессия	12–49	Не установлено
Тревожное состояние	10	Не установлено
Венозные тромбозы/ легочная эмболия	2–3	Лечение антикоагулянтами может усиливать риск смерти

Таблица 2. Технические требования к проведению компьютерно-томографического исследования высокого разрешения

Рекомендованный протокол сканирования	Преимущества обновленных рекомендаций
1. Нативное исследование (без использования контраста)	
<p>2. Объемное сканирование с:</p> <ul style="list-style-type: none"> • субмиллиметровой коллимацией • минимальным временем ротации • максимальным индексом pitch <p>потенциалом и током рентгеновской трубки, соответствующими телосложению пациента:</p> <ul style="list-style-type: none"> • обычно 120 кВт и 9 240 мас • низкий потенциал сканера (например, 100 кВт) с коррекцией для больных с низкой массой тела • использованием доступных методов во избежание неоправданной лучевой нагрузки на пациента (например, регулировка тока рентгеновской трубки) 	<p>А. Сканирование захватывает весь объем легких (по сравнению с анализом 10%-го объема легких при пошаговом сканировании) Отсутствие риска пропустить «нежные» инфильтративные изменения Возможность мультипланарной реформации изображений, полезной при анализе паттерна ИЗЛ и преобладающего распространения изменений в легких Возможность постпроцессинговой обработки данных для оптимизации выявления участков слабоинтенсивного уплотнения легочной ткани (проекция минимальной интенсивности) и микроузловой инфильтрации (проекция максимальной интенсивности) Возможность выявления дополнительных патологических изменений (например, случайное выявление узелка или очагового уплотнения на фоне легочного фиброза, которые могут соответствовать раку легкого) Оптимально для оценки прогрессирования или улучшения в процессе наблюдения за больным</p> <p>В. Значительное улучшение временного разрешения и скорости сканирования Неподвижные изображения С. Наличие многочисленных способов снижения дозы</p>
<p>3. Реконструкция тонких срезов КТ-изображений ($\leq 1,5$ мм): – непрерывные или перекрывающиеся Применение алгоритма с высоким пространственным разрешением При возможности использование алгоритма с итеративной реконструкцией (если нет, то использование фильтрованной обратной проекции)</p>	
<p>4. Положение тела пациента и число сканирований:</p> <ul style="list-style-type: none"> • лежа на спине: на вдохе (спиральное) • лежа на спине: на выдохе (может быть спиральным или пошаговым) • лежа на животе: только сканирование на вдохе (может быть спиральным или пошаговым) • выборочное сканирование • инспираторные изображения, полученные на высоте вдоха 	<p>А. Экспираторное сканирование предназначено для выявления «воздушных ловушек» В. Изображения, выполненные в положении пациента лежа на животе, позволяют анализировать периферические отделы легких и дифференцировать уплотнения легочной ткани, обусловленные эффектом гравитации, которые могут быть ошибочно приняты за патологическую легочную инфильтрацию или имитировать заболевание (например, «псевдосоты», если сочетаются с парасептальной эмфиземой) С. Недостаточно глубокий вдох повышает плотность легочной ткани (что не следует интерпретировать как симптом «матового стекла»), что может имитировать патологическую инфильтрацию или маскировать тонкие патологические изменения</p>
<p>5. Рекомендованные дозы излучения для объемного инспираторного сканирования, мЗв: 1–3 (сниженная доза) < 1 (избегать сверхнизких доз КТ) (сильная рекомендация)</p>	<p>А. Значительное снижение дозы облучения по сравнению с пошаговым сканированием</p>

режим заменил пошаговое компьютерно-томографическое (КТ) исследование. Применение именно этого режима сканирования позволяет выявить даже незначительные очаги, оценить их распределение на поперечных срезах и мультипланарных реформациях. В таблице 2 суммированы необходимые технические требования для выполнения КТВР-исследования при ИЛФ [3].

Используется самая тонкая коллимация, максимальное разрешение, минимальное время ротации, которые обеспечат получение неподвижных изображений [3, 46–50].

Рекомендуется применять несколько этапов сканирования:

- I этап – положение лежа на спине с задержкой дыхания на высоте вдоха (спиральное сканирование);

- II этап – положение лежа на спине с охватом всей грудной клетки при задержке дыхания в конце глубокого выдоха (спиральное или пошаговое сканирование) [49, 50];
- III этап – устранение позиционно-индуцированных искажений в пораженном легком, полученных во время I этапа [51]. Этот этап сканирова-

ния может быть спиральным или пошаговым, может быть ограничен нижними долями легких. Оно может быть системным или выборочным, в зависимости от опыта интерпретации результата.

Пациента необходимо инструктировать о необходимых дыхательных маневрах, предпочтительны голосовые команды рентгенолога, а не автоматизированные инструкции [52].

Паттерн обычной интерстициальной пневмонии при КТВР

Наиболее характерные КТ-признаки ОИП – «сотовое легкое» и тракционные бронхо- и бронхиолоэктазы, обычно сопровождаются ретикулярными изменениями и реже признаками «матового стекла» [53].

Характерное расположение тракционных бронхо- и бронхиолоэктазов при паттерне ОИП по

периферии, субплеврально, часто одновременно с «сотовым легким» [54–57]. «Матовое стекло» – вуалеобразное увеличение плотности легочной ткани с сохраненным бронхиальным и сосудистым рисунком [53]. Изолированное «матовое стекло» не характерно для ОИП, а наличие этого признака может свидетельствовать о высокой вероятности обострения ИЛФ [57, 58, 59]. «Матовое стекло», выявляемое на фоне ретикулярных изменений, свидетельствует о фиброзе при ИЛФ. Наличие тракционных бронхо- и бронхиолоэктазов помогает отличить эти паттерны [57].

Паттерны КТВР

Выделяют 4 типа КТ-симптомов: паттерн ОИП, паттерн вероятной ОИП, неопределенный и альтернативный диагнозы.

Диагностически значимым КТ-паттерном при ИЛФ является **паттерн обычной интерстициальной**

пневмонии (ОИП), наличие «сотового легкого» при котором необходимо для установки диагноза ИЛФ. Симптом «сотового легкого» может быть как с периферическими тракционными бронхо- и бронхиолоэктазами, так и без таковых. Для паттерна ОИП типична субплевральная локализация изменений с преобладанием в базальных отделах, но возможно вовлечение в процесс и верхних долей. Все изменения обычно распределены равномерно в краниокаудальном направлении [61, 62], реже в 25 % случаев наблюдается ассиметричное поражение [62]. При ОИП может наблюдаться лимфаденопатия средостения [63], возможно наличие «матового стекла», но не как превалирующий признак, обычно локализуется в участках ретикулярных изменений.

Наличие специфических паттернов ОИП при КТВР значительно облегчает диагностику ИЛФ. В таблице 3 отражены предложения экс-

Таблица 3. Компьютерно-томографические паттерны [3, 64]

	КТ-картина типичной ОИП	КТ-картина вероятной ОИП	Неопределенный паттерн ОИП (сомнительная)	Альтернативный диагноз, не соответствующий ИЛФ
Распределение	Преобладание в базальных и субплевральных отделах (реже диффузно); распределение обычно гетерогенное*	Преобладание в базальных и субплевральных отделах; распределение обычно гетерогенное	Вариабельное или диффузное	Преобладание в верхних и средних отделах; перибронховаскулярные изменения с интактными субплевральными отделами/с малым субплевральным пространением
Характерные признаки	«Сотовое легкое», ретикулярные изменения с периферическими тракционными бронхоэктазами и бронхиолоэктазами либо без таковых**. Отсутствии признаков альтернативного диагноза	Ретикулярные изменения с периферическими тракционными бронхо-бронхиолоэктазами*. Отсутствует «сотовое легкое». Может определяться незначительно выраженный симптом «матового стекла»	Слабовыраженные ретикулярные изменения; может быть слабовыраженный симптом «матового стекла». КТ-признаки и/или распределение легочного фиброза без каких-либо особенностей, позволяющих заподозрить ОИП «истинно неопределенный»	Любые из перечисленных: - преобладание консолидации, - распространенное «матовое стекло», - выраженное мозаичное повышение плотности легочной ткани, - множественные микроузелки, центрилобулярные узелки, - кисты - плевральные утолщения (возможен асбестоз) - дилатация пищевода (возможно СЗСТ) - эрозии дистальных отделов ключиц (возможен ревматоидный артрит) - распространенное увеличение лимфатических узлов - плевральный выпот, утолщение плевры (возможно СЗСТ, лекарственное поражение)

Примечание: КТ – компьютерная томография; СЗСТ – системное заболевание соединительной ткани; ОИП – обычная интерстициальная пневмония; * – варианты распределения патологических изменений: в отдельных случаях – диффузное, может быть ассиметричное; ** – суммация КТ-симптомов: слабовыраженный симптом «матового стекла», ретикулярный паттерн, оссификация легких.

пертов Флейшнеровского общества (Fleishner Society) по совершенствованию КТ-критериев диагностики ИЛФ [3, 64].

Паттерн вероятной ОИП

Согласно рекомендациям 2011 г., паттерн КТВР, включающий субплевральные, преимущественно базально расположенные ретикулярные изменения без «сотового легкого», расценивался как возможная ОИП. В последующих исследованиях было показано, что у части пациентов с периферическими тракционными бронхо- или бронхиолоэктазами даже без признаков «сотового легкого» при соответствующей клинической ситуации с высокой вероятностью будет выявлен морфологический паттерн ОИП при биопсии [61, 65-67]. Таким образом, наличие субплевральных, преимущественно базальных ретикулярных изменений с тракционными бронхо- или бронхиолоэктазами следует рассматривать как вероятную ОИП. Как и при паттерне ОИП, при вероятной ОИП может выявляться «матовое стекло», не являясь доминирующим признаком.

Неопределенный диагноз ОИП

В ряде случаев (до 30%) морфологический паттерн ОИП/ИЛФ может проявляться нетипичными КТ-данными [66]. При выявлении фиброза, не соответствующего ОИП/вероятной ОИП и невозможностью определить альтернативный диагноз, используется термин «неопределенный паттерн», куда относят ситуации с ограниченными изменениями по типу «матового стекла», ретикулярными изменениями без четких признаков фиброза. Это может быть ранняя стадия ОИП или вероятная ОИП, целесообразно провести КТВР на вдохе на животе.

Альтернативный диагноз

При наличии фиброза легочной ткани может возникать подозрение на ИЛФ, но дополнительные КТ-изменения свидетельствуют об альтернативном процессе. Например, фиброзирование корней легких при саркоидозе, наличие «матового

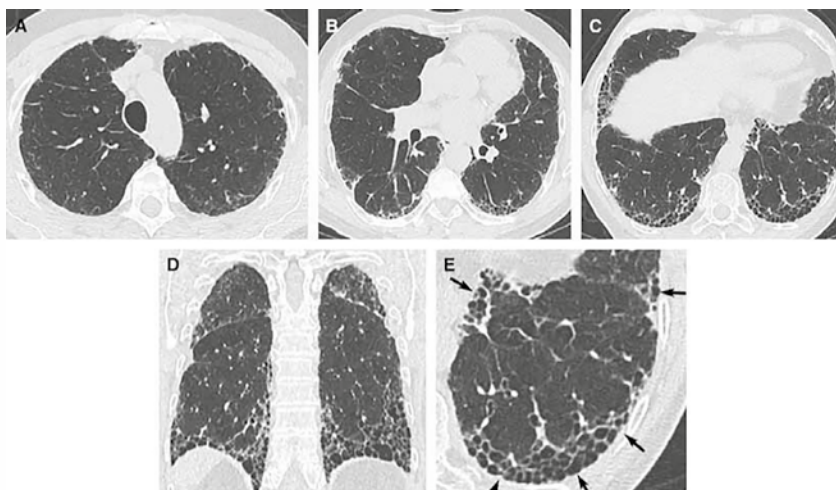


Рисунок 2. КТВР: паттерн ОИП. Поперечные КТ срезы (А–С) и коронарная реконструкция (D): «сотовое легкое», преимущественно в субплевральных и базальных отделах, слабовыраженное «матовое стекло». E – в увеличенном изображении нижней доли левого легкого: типичное «сотовое легкое» (стрелки)

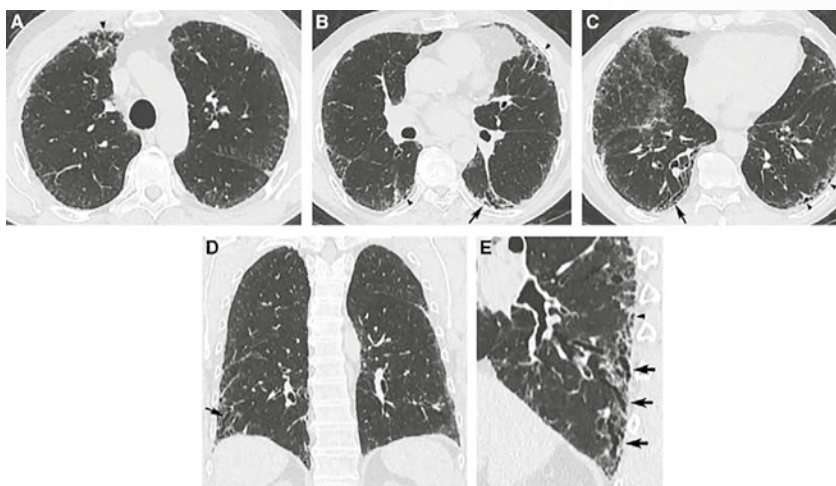


Рисунок 3. Паттерн вероятной ОИП: А–С – поперечные КТ-срезы; D – коронарный; E – увеличенный сагиттальный срез нижней доли: ретикулярные изменения с периферическими бронхиолоэктазами, преимущественно субплеврально, базально (стрелки), «матовое стекло» в субплевральных отделах обоих легких, отсутствие «сотового легкого». Диагноз ОИП подтвержден гистологически

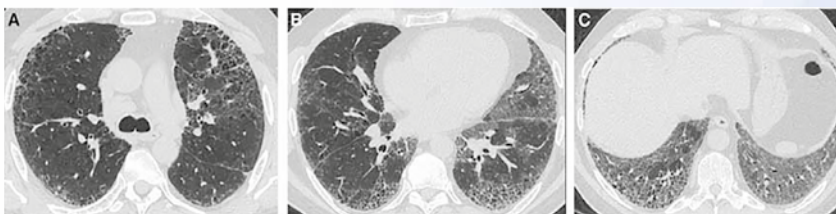


Рисунок 4. Неопределенная ОИП: инфильтрация легочной ткани по типу «матового стекла» разной интенсивности в сочетании с «сотовым легким»; асимметричное распределение

стекла» без вовлечения субплевральных зон при неспецифической интерстициальной пневмонии и др. В таких ситуациях необходим дополнительный анализ имеющихся патологических изменений для поиска альтернативного заболевания.

КТВР при обострении ИЛФ

При обострении ИЛФ на КТВР появляются двусторонние изменения по типу «матового стекла» с консолидацией (или без таковой) на фоне фиброза. Если нет предыдущих исследований, то диагноз ИЛФ



Рисунок 5. КТ, не соответствующее ОИП/ИЛФ: А, В – на вдохе: распространенные инфильтративные изменения, без вовлечения базальных отделов; С – на выдохе, «воздушные ловушки». Больше данных за хронический гиперчувствительный пневмонит

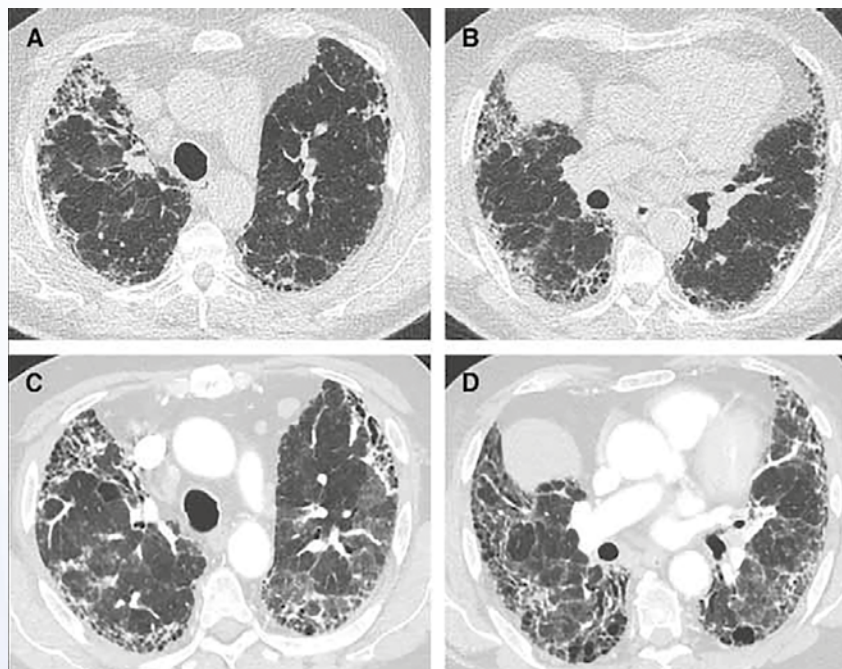


Рисунок 6. Обострение ИЛФ: новые уплотнения по типу «матового стекла» с обеих сторон на фоне ОИП-паттерна

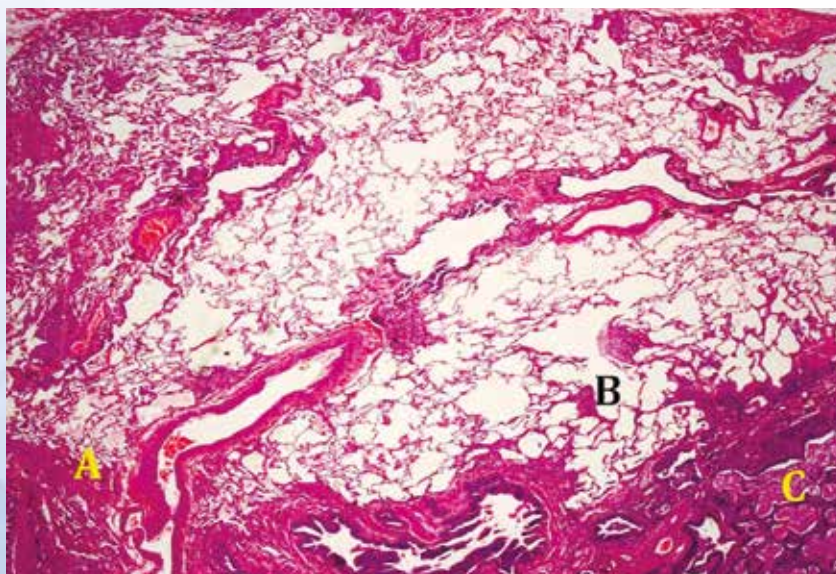


Рисунок 7. ОИП-паттерн при биопсии: периферический фиброз (А) с фиброэластическими фокусами (В) и зонами «сотового легкого» (С) (from Arch Bronconeumol. 2013; 49: 343-53)

с периодом обострения устанавливается на основании специфических клинических симптомов и «матового стекла» на фоне характерного КТ-паттерна ОИП.

Хирургическая биопсия легких (ХБЛ)

Проводится для уточнения морфологического паттерна ОИП и подтверждения диагноза ИЛФ. Если у пациента имеются риски ухудшения состояния при проведении открытой торакотомии, может быть применена видеоассистированная торакоскопическая ХБЛ. При наличии выраженной дыхательной недостаточности или тяжелых сопутствующих заболеваний осложнения ХБЛ могут превышать преимущества морфологического подтверждения диагноза ИЛФ. В связи с этим, решение о проведении ХБЛ зависит от конкретной клинической ситуации. При ХБЛ обязательно берется несколько биоптатов из разных долей, так как наряду с ОИП-паттерном могут быть и признаки других заболеваний. Хирургическая биопсия легкого не требуется в некоторых случаях семейного фиброза. Пока нет четких рекомендаций «за» или «против» проведения трансбронхиальной биопсии и/или криобиопсии легких; хотя в некоторых клинических ситуациях (например, саркоидоз) их применение может быть информативно [3].

Патоморфологический паттерн ОИП

Характерным морфологическим признаком и основным диагностическим критерием ОИП [3, 85] является наличие плотного фиброза, нарушение архитектоники легких, формирование «сотового легкого», чередование с зонами сохраненной легочной паренхимы. Локализация патологических изменений – субплевральные, парасептальные зоны. Может быть незначительная воспалительная реакция легочной ткани в виде инфильтрации лимфоцитами и плазматическими клетками интерстиция; гиперплазия альвеолоцитов 2-го типа и эпителия бронхиол. В участках фиброза выявляются фиброэластические фокусы – скопление

Таблица 4. Особенности морфологических паттернов

ОИП	Вероятная ОИП	Неопределенная ОИП	Альтернативный диагноз
Плотный фиброз с нарушением архитектоники легочной ткани («соты»)	Присутствуют некоторые гистологические признаки, приведенные в левом столбце, но их выраженность не позволяет поставить бесспорный диагноз ОИП/ИЛФ	Фиброз с нарушениями архитектоники легочной ткани или без таковых с признаками, не соответствующими ОИП или с признаками ОИП, имеющей другую причину*	Признаки другого морфологического паттерна ИИП (например, отсутствие фибробластических фокусов или рыхлый фиброз) во всех биоптатах
Преимущественно субплевральное и / или парасептальное распределение фиброза	и		
Очаговый фиброз паренхимы легкого	Отсутствуют признаки, свидетельствующие об альтернативном заболевании	Присутствуют некоторые гистологические признаки, приведенные в левом столбце, но вместе с другими признаками, свидетельствующими об альтернативном заболевании**	Морфологические признаки свидетельствуют о другом заболевании (например, гиперчувствительный пневмонит, лангергансоклеточный гистиоцитоз, саркоидоз, лимфангиолейомиоматоз)
Фибробластические фокусы	Или		
Отсутствие признаков, свидетельствующих об альтернативном заболевании	Только «сотое легкое»		

Примечание: ИИП – идиопатическая интерстициальная пневмония; ИЛФ – идиопатический легочный фиброз; ОИП – обычная интерстициальная пневмония; * – гранулемы, гиалиновые мембраны (кроме обострения ИЛФ, которое может быть дебютом заболевания), значительные перибронхиальные изменения, зоны интерстициального воспаления без сопутствующего фиброза, выраженный хронический фиброзный плеврит, организующаяся пневмония. Такие признаки могут быть неявными и трудноразличимыми для неопытного глаза, часто требуется целенаправленный поиск; ** – признаки, подозрительные в отношении альтернативного диагноза: воспалительный клеточный инфильтрат, не связанный с зонами «сотого легкого», выраженная гиперплазия лимфатических узлов, в т.ч. с вторичными герминативными центрами, и отчетливое перибронхиальное распределение изменений, включая распространенную перибронхиолярную метаплазию.

фибробластов и миофибробластов. Морфологический диагноз ОИП считается подтвержденным, если имеются все признаки, однако диагноз ОИП может быть установлен даже при отсутствии «сотого легкого», если имеются все остальные признаки [3, 64]:

- выраженный фиброз/нарушение архитектоники +/- сотое легкое преимущественно субплевральной/парасептальной локализации;
- очаги фиброза в паренхиме легких;
- наличие фибробластических фокусов;
- отсутствие признаков, не согласующихся с диагнозом ОИП.

Согласно обновленным рекомендациям, морфологические паттерны рекомендуется подразделять на ОИП, вероятную ОИП, неопределенную ОИП и альтернативный диагноз (табл. 4). Такая терминология идентична терминологии при описании КТ-паттерна и упрощает многопрофильное обсуждение при установке диагноза [3, 64].

Лабораторные тесты

В диагностике ИЛФ не имеют самостоятельного значения. Менее чем у половины пациентов может наблюдаться повышение скорости оседания эритроцитов и уровня общей лактатдегидрогеназы; редко – умеренное повышение титров ревматоидного и антинуклеарного факторов [68]. При исследовании газов артериальной крови выявляются признаки гипоксемии, в поздних стадиях может быть гиперкапния. При наличии ЛГ и правожелудочковой недостаточности может повышаться уровень натрийуретического пропептида (Pro-BNP).

В последнее десятилетие были идентифицированы возможные потенциальные биомаркеры, характерные для ИЛФ, такие как матричные металлопротеиназы (ММП)-1 и ММП-7, хемокин ССL-18, протеин сурфактанта А, хитиназа-подобный протеин YKL-40, свободно циркулирующую ДНК, периостин и остеопонтин [69-70]. Фактор Krebs von den Lungen 6 (KL-6) – муциновый высокомолекулярный гликопротеин, который экспрессируется в ос-

новном на пневмоцитах 2-го типа и эпителиальных клетках респираторных бронхиол. Сывороточный уровень KL-6 расценивается как маркер повреждения альвеолярных эпителиальных клеток и предлагался к использованию оценки тяжести ИЗЛ, в том числе ИЛФ [71, 72]. Однако проведенные в последующем исследования позволили экспертам Рабочей группы отклонить измерение сывороточных биомаркеров как возможность дифференциальной диагностики ИЛФ и других ИЗЛ из-за высокой частоты ложноположительных и ложноотрицательных результатов [3]. Согласно обновленным рекомендациям, рекомендовано не применять уровень сывороточных биомаркеров ММП-7, SPD, ССL-18 и KL-6 в диагностике ИЛФ (сильная рекомендация).

Диагностические критерии ИЛФ

Заболевание развивается в основном у лиц старшей возрастной категории, ограничивается поражением легочной ткани, характерным рентгенологическим и морфологи-

Таблица 5. Диагностика идиопатического легочного фиброза на основании компьютерно-томографического и морфологического паттернов

Подозрение на ИЛФ		Морфологические паттерны			
		ОИП	Вероятная ОИП	Неопределенная ОИП	Альтернативный Дз
КТ-паттерн	ОИП	ИЛФ	ИЛФ	ИЛФ	не ИЛФ dx
	Вероятная ОИП	ИЛФ	ИЛФ	ИЛФ (вероятный)**	не ИЛФ dx
	Неопределенная ОИП	ИЛФ	ИЛФ (вероятный)**	Неопределенный Дз***	не ИЛФ dx
	Альтернативный Дз	ИЛФ (вероятный)**/ не ИЛФ dx	не ИЛФ dx	не ИЛФ dx	не ИЛФ dx

Примечание: ИЛФ – идиопатический легочный фиброз; ОИП – обычная интерстициальная пневмония; dx – уточнение диагноза; * – клиническое подозрение на ИЛФ: бессимптомный/клинически значимый паттерн двустороннего легочного фиброза неясной этиологии на КТ, двусторонняя инспираторная крепитация в базальных отделах+возраст >60 лет (аналогичные симптомы м.б. у больных 40-60 лет, особенно с риском семейного легочного фиброза); ** – диагноз ИЛФ вероятен при наличии любого из признаков: умеренно-значительно выраженные тракционные бронхо- и бронхиолоэктазы (≥ 2 долей) или слабовыраженные (≥ 4 долей, включая язычковый сегмент как отдельная доля) у мужчин >50 лет или женщин >60 лет; обширные (> 30%) ретикулярные изменения при КТВР, возраст >70 лет; увеличение нейтрофилов и/или отсутствие лимфоцитоза в бронхоальвеолярном лаваже; диагноз ИЛФ подтвержден при многопрофильном обсуждении; *** – неопределенный диагноз ИЛФ (когда ИЛФ маловероятен при отсутствии качественной биопсии; при наличии качественной биопсии диагноз м.б. пересмотрен после многопрофильного обсуждения и/или дополнительных консультаций).

ческим паттерном обычной интерстициальной пневмонии (ОИП). ИЛФ необходимо подозревать у всех взрослых пациентов с необъяснимой постоянной одышкой при физической нагрузке, непродуктивным кашлем, наличием двусторонней крепитации в базальных отделах легких, появлением пальцев рук по типу «барабанных палочек», если отсутствуют врожденные заболевания и других возможные поражения.

При установлении диагноза ИЛФ требуется наличие таких признаков, как:

- исключение других известных причин ИЗЛ (бытовые, профессиональные внешние воздействия, СЗСТ, лекарственно-индуцированные поражения и др.) в сочетании с одним из следующих критериев:
- наличие КТ-паттерна ОИП (табл. 4);
- специфическое сочетание (табл. 5) КТ-паттернов (табл. 3) и морфологических паттернов (табл. 4) при наличии биопсии легочной ткани. Предложенный подход основывается на клинических рекомендациях

2018 и 2011 гг. [8], улучшает диагностику ИЛФ, суммарно отражен в табл. 5, аналогичен алгоритму рекомендаций Флейшнеровского общества [64].

При подозрении на ИЛФ сначала необходимо исключить все известные и потенциальные причины ИЗЛ (бытовые и профессиональные, заболевания соединительной ткани, лекарственно-ассоциированные). Если конкретный диагноз не подтверждается, возможные причины ИЗЛ отсутствуют, то имеющиеся клинические и КТ-данные выносятся на многопрофильное обсуждение для подтверждения/исключения диагноза ИЛФ (рис. 8) [73]. ИЛФ достоверно диагностируется при сочетании КТ- и морфологических паттернов.

В обновленных клинических рекомендациях по диагностике ИЛФ приведено детальное разъяснение других диагностических методов при постановке диагноза ИЛФ и проведении дифференциальной диагностики с другими ИЗЛ. Рассматривается возможность использования различных методов в зависимости от КТ-паттерна (табл. 6).

Различные другие лабораторные и инструментальные исследования

не имеют диагностической значимости для постановки диагноза ИЛФ, но могут использоваться для определения функциональных параметров, оценки прогрессирования заболевания, диагностики осложнений и др. [1-3].

Легочные функциональные тесты для диагностики вентиляционных нарушений, прогнозирования и мониторинга течения заболевания: спирометрия, измерение диффузионной способности легких для монооксида углерода (СО), газовый анализ артериальной крови, шаговый тест.

Функциональные исследования сердечно-сосудистой системы, включая ЭХО-кардиографию с оценкой наличия легочной гипертензии, легочного сердца.

Особенности течения ИЛФ

Пациенты с ИЛФ имеют плохой прогноз, средняя выживаемость составляет от двух до трех лет с момента постановки диагноза [27-28].

ИЛФ может протекать как стабильное, медленно прогрессирующее заболевание; у части пациентов наблюдается достаточно быстрое прогрессирование, а у некоторых развиваются эпизоды острого сни-

жения легочной функции, определяемые как «острое обострение» ИЛФ. Обострение ИЛФ определяется как необъяснимое нарастание одышки в течение 30 дней и новые двусторонние изменения по типу «матового стекла» с консолидацией (или без таковой) на фоне ОИП-паттерна [76]. Причины возникающего ухудшения не должны быть связаны с другими причинами: респираторная инфекция, пневмоторакс, тромбоэмболия легочной артерии и др. До настоящего времени четкие причины развития обострения ИЛФ, их профилактика и лечение остаются предметом активного исследования [75, 76].

Терапия ИЛФ

Исследования по механизмам развития и улучшение понимания патогенеза ИЛФ позволило радикально изменить подходы к медикаментозной терапии заболевания [77].

Ранее в качестве основных рассматривались препараты преимущественно с противовоспалительной активностью: глюкокортикостероиды и цитостатики. В настоящее время предпочтение отдается антифибротическим препаратам [77]. Исследование PANTHER-IPF показало, что «тройная терапия» (преднизолон, азатиоприна и N-ацетилцистеина – NAC,) в отличие от ожидаемого эффекта сопровождалась повышенным риском летального исхода, госпитализации и серьезных побочных эффектов [2, 78]. То есть терапевтическая стратегия, направленная на воспалительные механизмы патологического процесса, оказалась полностью неэффективной при ИЛФ [77]. Была разработана обоснованная рекомендация – «тройная терапия» не должна назначаться при ИЛФ [4, 78].

Антифибротические препараты. Совершенствование знаний по механизмам развития легочного фиброза дало основание расширить возможности применения именно группы препаратов с антифибротическими и антипролиферативными свойствами. Доказанной антифибротической

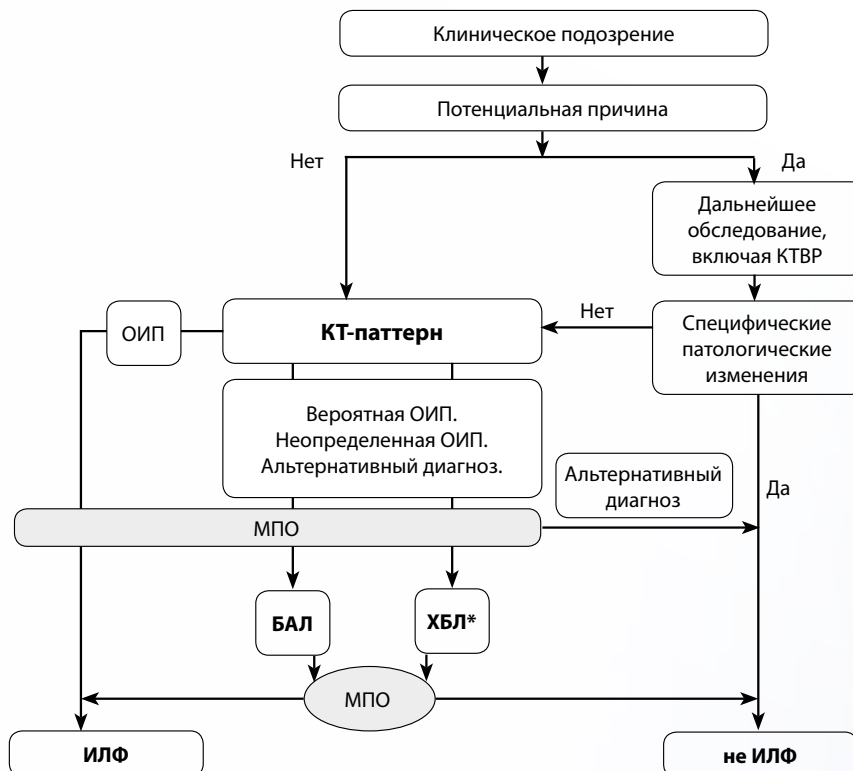


Рисунок 8. Алгоритм диагностики ИЛФ

Примечание: МПО – многопрофильное обсуждение; ОИП – обычная интерстициальная пневмония; БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж; ХБЛ – хирургическая биопсия легкого, ИЛФ – идиопатический легочный фиброз, КТВР – компьютерная томография высокого разрешения; КТ – компьютерная томография; * – хирургическая биопсия легких не показана при высоком риске интра- или послеоперационных осложнений (например, при тяжелой гипоксемии и/или тяжелой легочной гипертензии, при снижении DLco >25 % долж. [74]).

Таблица 6. Рекомендации по использованию диагностических методов в зависимости от КТ-паттерна, 2018 г. [3]

	КТВР-паттерны	
	ОИП, вероятная ОИП, неопределенная ОИП или альтернативный диагноз	КТ-паттерн ОИП
БАЛ, клеточный анализ	Да (условно)	Нет
Хирургическая биопсия легких	Да (условно)	Нет
Трансбронхиальная биопсия легких	Нет	Нет
Криобиопсия легких	Нет	Нет
Изучение истории применения лекарств и факторов окружающей среды	Тщательное изучение ранее принимаемых лекарств; факторов окружающей среды (домашние, профессиональные, места, часто посещаемые пациентом), для исключения иных ИЗЛ	
Серологическое тестирование для исключения заболеваний соединительной ткани	Обязательное стандартное тестирование для исключения системных заболеваний соединительной ткани как причины ИЗЛ	
Мультидисциплинарное обсуждение	Мультидисциплинарное обсуждение рекомендуется	
Сывороточные биомаркеры	Не рекомендуется для диагностики ИЛФ	

активностью при ИЛФ обладают нинтеданиб и пирфенидон.

Пирфенидон – первый антифибротический препарат – был одобрен для лечения ИЛФ в 2008 г. в Японии, позже, в 2011 г. – в Европе, там же был получен и первый опыт использования пирфенидона в реальной клинической практике [79]. В США пирфенидон и нинтеданиб были одобрены для лечения ИЛФ в 2014 г. [80,81].

Пирфенидон – синтетическая непептидная молекула, препарат с плейотропными эффектами, с антифибротическими, противовоспалительными и антиоксидантными свойствами и способностью блокировать синтез коллагена, индуцированный TGF- β [57]. Исследование ASCEND подтвердило положительное влияние пирфенидона на прогрессирование ИЛФ [58]. Зафиксировано достоверное замедление скорости снижения ФЖЕЛ в сравнении с плацебо. По результатам исследований ASCEND и CAPACITY пирфенидон достоверно снижал риск летальности в течение 1 года на 48% по сравнению с плацебо (ОР 0,52). При приеме пирфенидона часто развивались желудочно-кишечные, кожные побочные эффекты.

Нинтеданиб – внутриклеточный ингибитор тирозинкиназ, блокирует рецепторы различных факторов роста: фактор роста фибробластов (FGF), сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), тромбоцитарный фактор роста (PDGF). Нинтеданиб взаимодействует с АТФ-связывающим участком рецепторов, что ведет к блокированию внутриклеточной передачи сигналов; торможению пролиферации, миграции и трансформации фибробластов; замедлению образования ЭЦМ [82]. В клинических исследованиях INPULSIS-1 и INPULSIS-2 показана эффективность и безопасность применения нинтеданиба в дозе 150 мг 2 раза в день в течение 52 нед при ИЛФ [83]. Скорость снижения форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) была ниже в группе нинтеданиба, чем плацебо. Это дало основание заключить, что нинтеданиб замедляет прогрессирование ИЛФ. Результаты

обобщенного анализа исследований TOMORROW и INPULSIS показали также, что терапия нинтеданибом достоверно снижает риск обострений на 47%, риск смерти на 30% от всех причин, в том числе от респираторных – на 38% [84]. Наиболее частый побочный эффект – диарея – до 60% случаев, что не требует прекращения приема препарата.

N-ацетилцистеин

Известно, что в процессах повреждения и фиброобразования в легочной ткани при ИЛФ имеет значение дисбаланс в системе оксиданты/антиоксиданты [87]. В связи с чем, при ИЛФ достаточно часто назначалась терапия NAC – предшественник естественного экстрацеллюлярного антиоксиданта – глутатиона [87]. В исследовании PANTHER-IPF сравнивалась эффективность терапии NAC и плацебо [88], однако достоверных различий по основным конечным точкам (DLco, ФЖЕЛ, обострения ИЛФ, частота госпитализаций, летальность) в сравнении с плацебо не было получено. Это позволило сделать вывод, что NAC не способствует замедлению скорости снижения ФЖЕЛ. Но терапия NAC была высокоэффективна при ИЛФ с ТТ-генотипом TOLLIP [89]. Однако данные результаты требуют дальнейшего подтверждения.

Антирефлюксная терапия

Гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР), как известно, встречается у большинства пациентов с ИЛФ [90]. Хроническая трахеобронхиальная микроаспирация желудочного секрета способствует прогрессированию ИЛФ [91]. Проведенные исследования показали, что антирефлюксная терапия ассоциировалась с менее выраженным фиброзом легочной ткани, меньшей скоростью падения ФЖЕЛ и DLco, меньшей частотой обострений и более длительной выживаемостью при ИЛФ [92, 93]. Однако в случае наличия грыжи пищеводного отверстия диафрагмы только хирургическое вмешательство способно обеспечить полный контроль над

ГЭР [94, 95]. Необходимо отметить, что даже у пациентов с тяжелыми нарушениями легочной функции возможно проведение таких операций без высокого риска интра- и послеоперационных осложнений [96].

Заключение

ИЛФ является наиболее частым заболеванием среди ИЗЛ, встречается преимущественно в пожилом и среднем возрасте. Обновленные международные рекомендации по диагностике и ведению пациентов с ИЛФ – это результат ревизии рекомендаций 2011 г., применение которых в реальной клинической практике имело определенные сложности. Рекомендации 2018 г. направлены на улучшение диагностики ИЛФ с учетом унифицированного подхода, и важным аспектом – учетом индивидуальных особенностей пациента, включая выбор объема диагностических и лечебных мероприятий [3]. Однако и они также не являются конечной точкой, в них определено много вопросов, ответы на которые будут получены в процессе дальнейших исследований [3].

Проведенные в последние годы исследования изменили и существенно дополнили представления о патогенезе ИЛФ, показав, что патологический процесс при ИЛФ – следствие aberrантного репаративного механизма, который возникает после первичного повреждения эпителия легких. Этим объясняется отсутствие эффекта противовоспалительной терапии (глюкокортикоиды, иммуносупрессанты). Преобладание легочного фиброза – как специфичного паттерна при ИЛФ позволило рекомендовать препараты с антифибротической и антипролиферативной активностью в качестве основных медикаментозных подходов к терапии. Данные препараты доказали свою эффективность и безопасность. Среди препаратов данного ряда наибольшую перспективу сегодня имеют нинтеданиб и пирфенидон, которые вошли во все международные рекомендации по лечению ИЛФ, включая клинический протокол Республики Казахстан. ■

Список литературы:

1. American Thoracic Society (ATS) and the European Respiratory Society (ERS). Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus state-ment. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161 (2, Pt 1): 646–664. DOI: 10.1164/ajrcm.161.2.ats3-00.
2. Raghu G., Collard H.R., Egan J. et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis; evidence-based guidelines for diagnosis and man-agement. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183 (6): 788–824. DOI: 10.1164/rccm.2009-040GL.
3. Raghu G., Remy-Jardin M., Myers J.L. et al. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: An Official ATS/ERS/ JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2018; 198 (5): e44–e68. DOI: 10.1164/rccm.201807-1255ST.
4. Thomeer M., Demedts M., Vandeurzen K. et al. Registration of interstitial lung diseases by 20 centres of respiratory medicine in Flanders. *Acta Clin. Belg.* 2001; 56 (3): 163–172. DOI: 10.1179/acb.2001.026.
5. Tinelli C., De Silvestri A., Richeldi L., Oggioni T. The Italian register for diffuse infiltrative lung disorders (RIPID): a four-year report. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2005; 22 (Suppl. 1): S4–8.
6. Navaratnam V., Fleming K.M., West J. et al. The rising incidence of idiopathic pulmonary fibrosis in the UK. *Thorax.* 2011; 66 (6): 462–467. DOI: 10.1136/thx.2010.148031.
7. Nalysnyk L., CidRuzafa J., Rotella P. et al. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis: review of the literature. *Eur. Respir. Rev.* 2012; 21: 355–361
8. Raghu G., Weycker D., Edelsberg J. et al. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 174: 810–816
9. Richeldi L., Rubin A.S., Avdeev S. et al. Idiopathic pulmonary fibrosis in BRIC countries: the cases of Brazil, Russia, India, and China. *BMC Medicine.* 2015; 13: 237. DOI: 10.1186/s12916-015-0495-0.
10. Raghu G., Chen S.Y., Yeh W.S. et al. Idiopathic pulmonary fibrosis in US Medicare beneficiaries aged 65 years and older: incidence, prevalence, and survival, 2001–11. *Lancet Respir. Med.* 2014; 2 (7): 566–572. DOI: 10.1016/S2213-2600(14)70101-8.
11. Nadrous H.F., Myers J.L., Decker P.A., Ryu J.H. Idiopathic pulmonary fibrosis in patients younger than 50 ears. *Mayo Clin. Proc.* 2005; 80 (1): 37–40. DOI: 10.1016/S0025-6196(11)62955-8.
12. Armanios M. Telomerase and idiopathic pulmonary fibrosis. *Mutat. Res.* 2012; 730 (1): 52–58. DOI: 10.1016/j.mrfmmm.2011.10.013.
13. Behr J., Kreuter M., Hoepfer M.M. et al. Management of patients with idiopathic pulmonary fibrosis in clinical practice: the INSIGHTS-IPF registry. *Eur. Respir. J.* 2015; 46 (1): 186–196. DOI: 10.1183/09031936.00217614.
14. Taskar V.S., Coultas D.B. Is idiopathic pulmonary fibrosis an environmental disease. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2006; 3: 293–298
15. Raghu G., Freudenberg T.D., Yang S. et al. High prevalence of abnormal acid gastro-oesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2006; 27 (1): 136–142. DOI: 10.1183/09031936.06.00037005.
16. Raghu G., Meyer K.C. Silent gastro-oesophageal reflux and microaspiration in IPF: mounting evidence for anti-reflux therapy? *Eur. Respir. J.* 2012; 39 (2): 242–245. DOI: 10.1183/09031936.00211311.
17. Tsukamoto K., Hayakawa H., Sato A. et al. Involvement of Epstein-Barr virus latent membrane protein 1 in disease progression in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax.* 2000; 55 (11): 958–961. DOI: 10.1136/tho-rax.55.11.958.
18. Kelly B.G., Lok S.S., Hasleton P.S. et al. A rearranged form of Epstein-Barr virus DNA is associated with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166 (4): 510–513. DOI: 10.1164/rccm.2103058
19. Tang Y.W., Johnson J.E., Browning P.J. et al. Herpesvirus DNA is consistently detected in lungs of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *J. Clin. Microbiol.* 2003; 41 (6): 2633–2640. DOI: 10.1128/jcm.41.6.2633-2640.2003.
20. Miyake Y., Sasaki S., Yokoyama T. et al. Occupational and environmental factors and idiopathic pulmonary fibrosis in Japan. *Ann. Occup. Hyg.* 2005; 49 (3): 259–265. DOI: 10.1093/annhyg/meh090.
21. Arase Y., Ikeda K., Tsubota A. et al. Usefulness of serum KL-6 for early diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis in patients with hepatitis C virus. *Hepatol. Res.* 2003; 27 (2): 89–94.
22. Fingerlin T.E., Murphy E., Zhang W. et al. Genome-wide association study identifies multiple susceptibility loci for pulmonary fibrosis. *Nat. Genet.* 2013; 45 (6): 613–620. DOI: 10.1038/ng.2609.
23. Allen R.J., Porte J., Braybrooke R. et al. Genetic variants associated with susceptibility to idiopathic pulmonary fibrosis in people of European ancestry: a genome-wide association study. *Lancet Respir. Med.* 2017; 5 (11): 869–880. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30387-9.
24. Borie R., Tabéze L., Thabut G. et al. Prevalence and characteristics of TERT and TERC mutations in suspected genetic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2016; 48 (6): 1721–1731. DOI: 10.1183/13993003.02115-2015.
25. Ley B., Newton C.A., Arnould I. et al. The MUC5B promoter polymorphism and telomere length in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis: an observational cohortcontrol study. *Lancet Respir. Med.* 2017; 5 (8): 639–647. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30216-3.
26. Raghu G., Amatto V.C., Behr J., Stowasser S. Comorbidities in idiopathic pulmonary fibrosis patients: a systematic literature review. *Eur. Respir. J.* 2015; 46 (4): 1113–1130. DOI: 10.1183/13993003.02316-2014
27. Parry E.M., Alder J.K., Qi X. et al. Syndrome complex of bone marrow failure and pulmonary fibrosis predicts germline defects in telomerase. *Blood.* 2011; 117 (21): 5607–5611. DOI: 10.1182/blood-2010-11-322149.
28. Gorgy A.I., Jonassaint N.L., Stanley S.E. et al. Hepatopulmonary syndrome is a frequent cause of dysp-nea in the short telomere disorders. *Chest.* 2015; 148 (4): 1019–1026. DOI: 10.1378/chest.15-0825.
29. Oldham JM, Collard HR. Comorbid Conditions in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Recognition and Management. *Front Med (Lau-sanne).* 2017;4:123. doi: 10.3389/fmed.2017.00123
30. Flaherty KR, Toews GB, Travis WD et al. Clinical significance of histological classification of idiopathic interstitial pneumonia. // *Eur Respir J.* 2002;19(2):275.
31. Ryu J.H., Moua T., Daniels C.E. et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: evolving concepts. *Mayo. Clin. Proc.* 2014; 89: 1130–1142

32. Cottin V, Nunes H, Brillet P.Y. et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *Eur. Respir. J.* 2005; 26: 586–593.
33. Lettieri C.J., Nathan S.D., Barnett S.D., Ahmad S., Shorr A.F. Prevalence and outcomes of pulmonary arterial hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2006; 129(3): 746–752.
34. Daniels C.E., Jett J.R. Does interstitial lung disease predispose to lung cancer? *Curr Opin Pulm Med* 2005; 11(5): 431–437.
35. Shintani Y., Ohta M., Iwasaki T., Ikeda N., Tomita E., Kawahara K., Ohno Y. Predictive factors for postoperative acute exacerbation of interstitial pneumonia combined with lung cancer. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 58(4): 182–185
36. Takeda A., Enomoto T., Sanuki N., Nakajima T., Takeda T., Sayama K., Kunieda E. Acute exacerbation of subclinical idiopathic pulmonary fibrosis triggered by hypofractionated stereotactic body radiotherapy in a patient with primary lung cancer and slightly focal honeycombing. *Radiat Med* 2008; 26(8): 504–507.
37. Isobe K., Hata Y., Sakamoto S., Takai Y., Shibuya K., Homma S. Clinical characteristics of acute respiratory deterioration in pulmonary fibrosis associated with lung cancer following anti-cancer therapy. *Respirology* 2010; 15(1): 88–92.
38. Papaioannou A.I., Kostikas K., Manali E.D., Papadaki G., Roussou A., Kolilekas L., Borie R., Bouros D., Papiris S.A. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: the many aspects of a cohabitation contract. *Respir Med* 2016; 117: 14–26.
39. Mejia M., Carrillo G., Rojas-Serrano J., Estrada A., Suárez T., Alonso D., Barrientos E., Gaxiola M., Navarro C., Selman M. Idiopathic pulmonary fibrosis and emphysema: decreased survival associated with severe pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2009; 136(1): 10–15.
40. Gille T, Didier M, Boubaya M, et al. Obstructive sleep apnoea and related comorbidities in incident idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 2017;49(6). doi: 10.1183/13993003.01934-2016
41. Kolilekas L, Manali E, Vlami KA, et al. Sleep oxygen desaturation predicts survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *J Clin Sleep Med.* 2013;9(6):593-601. doi: 10.5664/jcsm.2758
42. Song JW, Song JK, Kim DS. Echocardiography and brain natriuretic peptide as prognostic indicators in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med.* 2009;103(2):180-6. doi: 10.1016/j.rmed.2008.11.012
43. Mermigkis C, Bouloukaki I, Antoniou K, et al. Obstructive sleep apnea should be treated in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Sleep Breath.* 2015;19(1):385-91. doi: 10.1007/s11325-014-1033-6
44. Daniels C.E., Yi E.S., Ryu J.H. Autopsy findings in 42 consecutive patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2008; 32(1): 170–174.
45. Hubbard R.B., Smith C., Le Jeune I., Gribbin J., Fogarty A.W. The association between idiopathic pulmonary fibrosis and vascular disease: a population-based study. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178(12): 1257–1261.
46. Braun F.M., Johnson T.R., Sommer W.H. et al. Chest CT using spectral filtration: radiation dose, image quality, and spectrum of clinical utility. *Eur. Radiol.* 2015; 25 (6): 1598–1606. DOI: 10.1007/s00330-014-3559-1.
47. Pontana F, Billard A.S., Duhamel A. et al. Effect of iterative reconstruction on the detection of systemic sclerosis-related interstitial lung diseases: clinical experience in 55 patients. *Radiology.* 2016; 279 (1): 297–305. DOI: 10.1148/radiol.2015150849
48. de Margerie-Mellon C., de Bazelaire C., Montlahuc C. et al. Reducing Radiation Dose at Chest CT: Comparison among model-based type iterative reconstruction, hybrid iterative reconstruction and filtered back projection. *Acad. Radiol.* 2016; 23 (10): 1246–1254. DOI: 10.1016/j.acra. 2016.05.019
49. Miller W.T. Jr, Chatzkel J, Hewitt M.G. Expiratory air trapping on thoracic computed tomography: a diagnostic subclassification. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2014; 11 (6): 874–881. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201311-390OC.
50. Tokura S., Okuma T., Akira M. et al. Utility of expiratory thin-section CT for fibrotic interstitial pneumonia. *Acta Radiol.* 2014; 55 (9): 1050–1055. DOI: 10.1177/02841851 13512300.
51. Kim M., Lee S.M., Song J.W. et al. Added value of prone CT in the assessment of honeycombing and classification of usual interstitial pneumonia pattern. *Eur. J. Radiol.* 2017; 91: 66–70. DOI: 10.1016/j.ejrad.2017.03.018.
52. Bankier A.A., O'Donnell C.R., Boiselle P.M. Quality initiatives. Respiratory instructions for CT examinations of the lungs: a hands-on guide. *Radiographics.* 2008; 28 (4): 919–931. DOI: 10.1148/rg.284085035.
53. Hansell D.M., Bankier A.A., MacMahon H. et al. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology.* 2008; 246 (3): 697–722. DOI: 10.1148/radiol. 2462070712.
54. Walsh S.L., Sverzellati N., Devaraj A. et al. Chronic hypersensitivity pneumonitis: high resolution computed tomography patterns and pulmonary function indices as prognostic determinants. *Eur. Radiol.* 2012; 22 (8): 1672–1679. DOI: 10.1007/s00330-012-2427-0.
55. Walsh S.L., Sverzellati N., Devaraj A. et al. Connective tissue disease related fibrotic lung disease: high resolution computed tomographic and pulmonary function indices as prognostic determinants. *Thorax.* 2014; 69 (3): 216–222. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2013-203843.
56. Edey A.J., Devaraj A.A., Barker R.P. et al. Fibrotic idiopathic interstitial pneumonias: HRCT findings that predict mortality. *Eur. Radiol.* 2011; 21 (8): 1586–1593. DOI: 10.1007/s00330-011-2098-2.
57. Remy-Jardin M., Giraud F., Remy J. et al. Importance of ground-glass attenuation in chronic diffuse infiltrative lung disease: pathologic-CT correlation. *Radiology.* 1993; 189 (3): 693–698. DOI: 10.1148/radiology.189.3.8234692.
58. Akira M., Kozuka T., Yamamoto S., Sakatani M. Computed tomography findings in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 178 (4): 372–378. DOI: 10.1164/rccm.200709-1365OC.
59. Collard H.R., Moore B.B., Flaherty K.R. et al. Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 176 (7): 636–643. DOI: 10.1164/rccm.200703-463PP
60. Hunninghake G.W., Lynch D.A., Galvin J.R. et al. Radiologic findings are strongly associated with a pathologic diagnosis of usual interstitial pneumonia. *Chest.* 2003; 124 (4): 1215–1223. DOI: 10.1378/chest.124.4.1215.
61. Gruden J.F., Panse P.M., Leslie K.O. et al. UIP diagnosed at surgical lung biopsy, 2000–2009: HRCT patterns and proposed classification system. *Am. J. Roentgenol.* 2013; 200 (5): W458-467. DOI: 10.2214/AJR.12.9437.
62. Tcherakian C., Cottin V., Brillet P.Y. et al. Progression of idiopathic pulmonary fibrosis: lessons from asymmetrical disease. *Thorax.* 2011; 66 (3): 226–231. DOI: 10.1136/thx. 2010.137190.

63. Souza C.A., Müller N.L., Lee K.S. et al. Idiopathic interstitial pneumonias: prevalence of mediastinal lymph node enlargement in 206 patients. *Am. J. Roentgenol.* 2006; 186 (4): 995–999. DOI: 10.2214/AJR.04.1663.
64. Lynch DA, et al. Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society White Paper. *Lancet Respir Med.* 2018 Feb;6(2):138-53. doi: 10.1016/s2213-2600(17)30433-2
65. Salisbury M.L., Xia M., Murray S. et al. Predictors of idiopathic pulmonary fibrosis in absence of radiologic honey-combing: a cross sectional analysis in ILD patients under-going lung tissue sampling. *Respir. Med.* 2016; 118: 88–95. DOI: 10.1016/j.rmed.2016.07.016.
66. Brownell R., Moua T., Henry T.S. et al. The use of pretest probability increases the value of high-resolution CT in diagnosing usual interstitial pneumonia. *Thorax.* 2017; 72 (5): 424–429. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2016-209671.
67. Raghu G., Wells A.U., Nicholson A.G. et al. Effect of nintedanib in subgroups of idiopathic pulmonary fibrosis by diagnostic criteria. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017; 195 (1): 78–85. DOI: 10.1164/rccm.201602-0402OC.
68. Johnston IDA, Prescott RJ, Chalmers JC, et al. British Thoracic Society study of cryptogenic fibrosing alveolitis: current presentation and initial management. *Thorax* 1997; 52: 38-44
69. Zhang Y, Kaminski N. Biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2012; 18:441–6.
70. Vij R, Noth I. Peripheral blood biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis. *Transl Res* 2012; 159: 218–27.
71. Tzouvelekas A, Kouliatsis G, Anevlaivis S, Bourous D. Serum biomarkers in interstitial lung diseases. *Respir Res* 2005; 6: 78.
72. Prasse A, Müller-Quernheim J. Non-invasive biomarkers in pulmonary fibrosis. *Respirology* 2009; 14: 788–95.
73. Flaherty K.R., King T.E. Jr, Raghu G. et al. Idiopathic interstitial pneumonia: what is the effect of a multidisciplinary approach to diagnosis? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170 (8): 904–910. DOI: 10.1164/rccm.200402-147OC.
74. Hutchinson J.P., Fogarty A.W., McKeever T.M., Hubbard R.B. In-hospital mortality after surgical lung biopsy for interstitial lung disease in the United States: 2000 to 2011. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016; 193 (10): 1161–1167. DOI: 10.1164/rccm.201508-1632OC
75. Collard HR, Moore BB, Flaherty KR, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176(7):636-43.
76. Collard H.R., Ryerson C.J., Corte T.J. et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. An international working group report. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016; 194 (3): 265–275. DOI: 10.1164/rccm.201604-0801CI
77. Spagnolo P, Wells AU, Collard HR. Pharmacological treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: an update. *Drug Discovery Today* 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.drudis.2015.01.001>
78. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2012; 366: 1968–77.
79. Ogura T., Azuma A., Inoue Y., Taniguchi H., Chida K., Bando M., Niimi Y., Kakutani S., Suga M., Sugiyama Y., Kudoh S., Nukiwa T. All-case postmarketing surveillance of 1371 patients treated with pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Investig* 2015; 53(5): 232–241.
80. King T.E. Jr, Bradford W.Z., Castro-Bernardini S., Fagan E.A., Glaspole I., Glassberg M.K., Gorina E., Hopkins P.M., Kardatzke D., Lancaster L., Lederer D.J., Nathan S.D., Pereira C.A., Sahn S.A., Sussman R., Swigris J.J., Noble P.W.; ASCEND Study Group. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 370(22): 2083–2092.
81. Richeldi L., du Bois R.M., Raghu G., Azuma A., Brown K.K., Costabel U., Cottin V., Flaherty K.R., Hansell D.M., Inoue Y., Kim D.S., Kolb M., Nicholson A.G., Noble P.W., Selman M., Taniguchi H., Brun M., Le Maulf F, Girard M., Stowasser S., Schlenker-Herzeg R., Disse B., Collard H.R.; INPULSIS Trial Investigators. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic
82. Richeldi L, Costabel U, Selman M et al. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2011; 365: 1079–87.
83. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 370: 2071–82.
84. Richeldi L, Cottin V, du Bois RM et al. Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: Combined evidence from the TOMORROW and INPULSIS® trials. *Respir Med* 2016; 113: 74–9.
85. Oku H, Shimizu T, Kawabata T et al. Antifibrotic action of pirfenidone and prednisolone: different effects on pulmonary cytokines and growth factors in bleomycin-induced murine pulmonary fibrosis. *Eur J Pharmacol* 2008; 590: 400–8.
86. King TE, Bradford WZ, Castro-Bernardini S et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 370: 2083–92.
87. Demedts M, Behr J, Buhl R et al. High-dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2229–42.
88. Martinez FJ, de Andrade JA, Anstrom KJ et al and Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network. Randomized trial of N-acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 370: 2093–101.
89. Oldham JM, Ma S-F, Martinez FJ et al. TOLLIP, MUC5B, and the Response to N-Acetylcysteine among Individuals with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192: 1475–82.
90. Tobin RW, Pope CE, Pellegrini CA et al. Increased prevalence of gastroesophageal reflux in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1804–8.
91. Lee JS, Collard HR, Raghu G et al. Does chronic microaspiration cause idiopathic pulmonary fibrosis? *Am J Med* 2010; 123: 304–11.
92. Lee JS, Ryu JH, Elicker BM et al. Gastroesophageal reflux therapy is associated with longer survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 1390–4.
93. Lee JS, Collard HR, Anstrom KJ et al. Anti-acid treatment and disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis: an analysis of data from three randomised controlled trials. *Lancet Respir Med* 2013; 1: 369–76.
94. Raghu G, Meyer KC. Silent gastro-oesophageal reflux and microaspiration in IPF: mounting evidence for anti-reflux therapy? *Eur Respir J* 2012; 39: 242–5.
95. Dallemagne B, Weerts J, Markiewicz S et al. Clinical results of laparoscopic fundoplication at ten years after surgery. *Surg Endosc* 2006; 20: 159–65.
96. Raghu G, Morrow E, Collins BF et al. Laparoscopic anti-reflux surgery for idiopathic pulmonary fibrosis at a single centre. *Eur Respir J* 2016; 48: 826–32.

Интервью с заведующим кафедрой патологии Российской медицинской академии непрерывного постдипломного образования, профессором А.И. Синопальниковым

Повод, который заставил нас обратиться к проф. А.И. Синопальникову в рамках этого интервью, достаточно знаковый, особенно с тех пор, как стали актуальными утвержденные ВОЗ инициативы, именуемые «Всемирной неделей за правильное применение антибиотиков».

Инициатива ВОЗ родилась относительно недавно, но уже стала весьма популярной. Целью инициативы является попытка привить современному врачу навыки рационального использования этого уникального класса лекарственных средств, дабы обеспечить наибольшую эффективность антибактериальной терапии с одной стороны и с другой стороны, насколько это возможно, уменьшить риски развития лекарственной устойчивости ключевых возбудителей инфекционных заболеваний современного человека в отношении того или иного антимикробного препарата.



В канун Всемирной инициативы ВОЗ, при поддержке крупнейшей фармацевтической компании в Казахстане «SANTO», которая обеспечивает Казахстан большим объемом антибиотиков, мы публикуем интервью на эту не проходящую и являющуюся всегда злободневной тему. Тем более сейчас, когда весь мир охвачен пандемией Covid-19, и мы видим массу примеров нерационального использования антибиотиков.

– Что такое антибиотики? Для чего нужны антимикробные препараты? В каких случаях можно обойтись без них? Какая существует опасность при бесконтрольном и частом употреблении антимикробных препаратов?

– Начну с самых общих замечаний, безусловно, вам хорошо в своем большинстве известных. Антибиотики – это лекарственные средства, избирательно угнетающие жизнедеятельность

микробов. Здесь следует заметить, что под избирательностью действия мы понимаем активность только в отношении микроорганизмов при сохранении жизнеспособности клеток организма хозяина и действие при этом не на все, а на определенные виды микробов.

Так, например, фузидиевая кислота обладает действием в отношении стафилококков, включая метициллинрезистентные штаммы этого возбудителя, но при этом никакого действия не оказывая на пневмококки или В-гемолитические стрептококки группы А или *Streptococcus pyogenes*. С избирательностью тесно связано и понятие о широте спектра активности антибактериальных препаратов. Однако с позиции сегодняшнего дня деление антибиотиков на препараты широкого и узкого спектра действия и сегодня подвергается критике. Прежде всего из-за того, что у нас отсутствуют достаточно определенные критерии такого рода разделения.

Ошибочным является представление, что препараты широкого спектра активности «более надежные», «более сильные», а применение антибиотиков с узким спектром действия в меньшей степени способствует повышению степени антибиотикорезистентности. При этом не учитывается приобретенная резистентность, вследствие чего, к примеру, тетрациклины, которые в первые годы были активны в отношении большинства клинически значимых микроорганизмов, в настоящее время потеряли значительную часть своего спектра активности именно из-за развития приобретенной резистентности у пневмококков, стафилококков, гонококков, энтеробактерий. Цефалоспорины III поколения, весьма популярные в современной клинике, обычно рассматриваются как препараты широкого спектра действия. Однако они не действуют на метициллинрезистентные золотистые стафилококки, они не активны в отношении большинства анаэробов, не активны в от-

ношении энтерококков, листерий, так называемых «атипичных» или «внутриклеточных возбудителей».

Более целесообразно рассматривать антибиотики с точки зрения клинической эффективности при инфекциях определенной органной локализации, так как клинические доказательства эффективности, полученные в ходе хорошо организованных контролируемых исследований, имеют, несомненно, более важное значение, чем условно навешиваемые нами ярлыки на тот или иной тип антибиотиков, будь то широкий или узкий спектр действия каждого из них по отдельности. Традиционно антибиотики также делятся на природные (собственно антибиотики, например, пенициллины), полусинтетические, которые по сути являют собой продукты модификации природных молекул, например, амоксициллин или цефазолин, и синтетические, например, сульфаниламиды, нитрофураны и т.д. В настоящее время, впрочем, такое деление потеряло актуальность, так как ряд природных антибиотиков получают путем синтеза, например, хлорамфеникол, а некоторые препараты, называемые антибиотиками, например, фторхинолоны, по факту являются синтетическими соединениями.

Следует отличать антибиотики от антисептиков. Близкие, но не идентичные понятия, которые, я имею в виду антисептики, действуют на микроорганизмы неизбежно и применяются для их уничтожения в живых тканях, и дезинфектанты – вещества, предназначенные для неизбежного уничтожения микроорганизмов вне живого организма. Будь то предметы ухода, некие принадлежности и т.д., и т.п.

Не будет преувеличением сказать, что антибиотики представляют собой самую многочисленную группу лекарственных средств из известных нам. Для примера могу сказать, что в Российской Федерации в настоящее время используются 30 различных групп антибиотиков, а число препаратов, здесь мы

не учитываем, конечно, дженерики, приближается к двумстам.

Все антибиотики, несмотря на различие химической структуры и механизма действия, обладают рядом уникальных качеств. Во-первых, уникальность антибиотиков заключается в том, что в отличие от большинства других лекарственных средств, их мишень-рецептор находится не в тканях человека, а в клетке микроорганизма. Будь то мембрана микроба, либо это синтез белков, столь необходимых для жизнедеятельности микроорганизма, либо ряд других механизмов, с которыми связывается антимикробная деятельность того или иного препарата.

Во-вторых, активность антибиотиков не является постоянной, и, к сожалению, в этом смысле антибиотики отличаются от абсолютного большинства других лекарственных препаратов. Она снижается со временем и обусловлена формированием той самой лекарственной устойчивости или резистентности, против которой мы пытаемся активно выступать, активно противодействовать ее формированию, но нередко при этом нерациональное использование антибиотиков оказывается едва ли не самым мощным драйвером или самым мощным стимулом к селекции и последующему распространению лекарственно устойчивых возбудителей.

Но при этом надо прекрасно понимать, что какими бы ни были наши усилия, направленные на предотвращение селекции антибиотикорезистентности, в полной степени предотвратить ее развитие оказывается невозможным.

Ну, и в-третьих, антибиотикорезистентные микроорганизмы представляют собой опасность не только для пациентов, но и для многих других людей, даже разделенных временем и пространством. Поэтому борьба с антибиотикорезистентностью в настоящее время приобрела по сути планетарный масштаб.

Хорошо известно разделение антибиотиков, как и других лекар-

ственных препаратов, на группы и классы. Такое деление имеет большое значение с точки зрения понимания спектра активности, фармакокинетических особенностей, характера нежелательных лекарственных реакций и т.д. Однако неверно рассматривать все препараты, входящие в одну группу, классы или поколения, как взаимозаменяемые.

Между препаратами одного поколения и отличающимися только на одну молекулу могут быть существенные различия. Я полагаю, эти различия вам хорошо известны. Например, среди цефалоспоринов III поколения клинически значимой активностью в отношении синегнойной палочки обладают только цефтазидим и цефоперазон. Поэтому даже при получении данных *in vitro* о чувствительности синегнойной палочки к цефотаксиму и цефтриаксону эти препараты не следует применять для лечения данной инфекции, так как результаты клинических исследований свидетельствуют о высокой частоте неэффективности подобного терапевтического подхода.

Другим примером является различие фармакокинетики антибактериальных препаратов. Цефалоспорины I поколения, в частности цефазолин, нельзя применять в лечении бактериального менингита вследствие плохой проницаемости этой молекулы через гематоэнцефалический барьер.

О выделении бактерицидных и бактериостатических антибиотиков. Я думаю, это большинству из нас хорошо запомнилось при обучении в медицинском вузе, имеет основное практическое значение при лечении тяжелых инфекций, особенно у пациентов с нарушенным иммунитетом, когда обязательно следует назначать бактерицидные препараты.

Из фармакокинетических характеристик наиболее важным при выборе препарата является, конечно, период полувыведения и биодоступность. Последние характеристики, конечно, важны для препаратов, применяемых внутрь.

Таким образом, несмотря на общие черты, о чем я сказал в самом начале, которые объединяют антибактериальные препараты, при их назначении следует учитывать особенности каждого лекарственного препарата, результаты их клинического применения, полученные в ходе хорошо организованных контролируемых клинических исследований.

Исходя из сказанного, ответ на второй вопрос этого блока может быть достаточно кратким. Антибиотики нужны для лечения бактериальных инфекций. Если мы, это уже попытка ответить на следующий вопрос из этого блока, имеем в виду остро возникшее инфекционное заболевание, то наиболее распространенные из них это вирусные респираторные инфекции верхних и нижних дыхательных путей, что не предполагает назначение антибиотиков.

Во-первых, ни один из имеющихся в арсенале современного врача антибактериальных препаратов, что кстати следует из их названия, не обладает клинически значимой противовирусной активностью. Во-вторых, минимальной и клинически малозначимой является способность антибиотиков предотвращать развитие бактериальной ко- или суперинфекций при первично вирусной этиологии инфекционного процесса.

Так, например, для предотвращения одного случая мастоидита необходимо назначить антибиотики больным с острым средним отитом не менее чем в 5 тыс. случаях. Или другой пример: для предотвращения случая бактериальных осложнений потребуются назначить антибиотики 4 тысячам больных острым бронхитом. И здесь речь идет не только о возрастающем экономическом бремени, но и о документированных рисках развития предсказуемых нежелательных лекарственных реакций и угрозе развития вторичной лекарственной устойчивости потенциально патогенных микроорганизмов к антибиотикам.

К сожалению, примеров обоснованных случаев антибиотиче-

ской агрессии огромное количество, так как в частности в США, несмотря на популяризацию рационального использования антибиотиков, частота назначения АБ при остром бронхите более 75 %, и у больных COVID-19, у которых частота присоединения бактериальной ко-инфекции составляет не более 10 % от числа госпитализированных больных, при этом частота назначения АБ составляет 90-100 %. Следует повторить, что необоснованное назначение АБ является основным двигателем распространения АБ-резистентных микроорганизмов.

– С чем связано бесконтрольное и необоснованное применение АБ?

– Одна из причин: удовлетворить желание пациента получить наиболее действенное лекарственное вещество, которое максимально быстро окажет помощь больному. Стоит принимать во внимание также стремительно меняющиеся социально-экономические реалии нашего общества: когда работоспособное население боится потерять работу и как следствие применяют антибиотики при ОРВИ, вместо того чтобы дождаться спонтанного выздоровления. При этом врач, назначая АБ при ОРВИ, понимает бесполезность, но таким способом «отделяется» от пациента, чем в течение долгого времени объяснять пациенту, почему АБ не показаны.

Подобная стереотипная реакция врача прививается в сознании больного и при развитии в будущем сходной симптоматики респираторной инфекции он будет обоснованно ожидать соответствующее назначение снова и снова. В РФ официальный запрет безрецептурного отпуска размывается о либеральную позицию первостольников, в результате чего отпускается АБ.

– Какие антибиотики чаще всего принимаются не по рецепту?

– Если мы говорим о лекарственных формах, то это антибиотики для приема внутрь. Если гово-

рить о классах: аминопеницилины (амоксиклав), макролиды (азитромицин, кларитромицин). Репутация макролидов поддерживается как антибиотиков с минимальным числом нежелательных лекарственных реакций, в случае азитромицина удобный прием 1 раз в сутки и непродолжительный курс (3-5 дней).

– Как давно и в лечении каких заболеваний применяется азитромицин?

– История насчитывает несколько десятилетий: в 1981 г. группа Слободана Докича путем включения атома азота в 14-членное лактамное кольцо эритромицин между 9 и 10 атомом азота получила АБ азитромицин. Он был отнесен к группе полусинтетических 15-членных макролидов или азалидов с учетом того, что атом азота присутствует в тетрациклической структуре в молекуле азитромицина. В этой группе азитромицин единственный ее представитель.

В 1988 г. он был выведен на мировой фармрынок и под названием «Сумамед» появился в СССР. В настоящее время азитромицин наиболее часто используется при лечении внебольничной инфекции верхних дыхательных путей, урогенитальных инфекций, отдельных инфекций у людей со СПИДом. Особенность фармакинетики азитромицина позволяет применять его 1 раз в день, что приводит к высокой комплаентности лечения.

При респираторных и кожных инфекциях лечебный эффект достигается при назначении 3- и 5-дневного курса. Способность азитромицина создавать высокие концентрации в тканях и секретах репродуктивных органов, и высокая активность против основных возбудителей урогенитальных инфекций позволяет назначать препарат однократно.

Используется также азитромицин при боррелиозе, при орогенитальных инфекциях, у больных со СПИДом для профилактики диссеминированных оппортунистических инфекций, вызываемых

внутриклеточным комплексом *Micobacterium avium*.

Основным показанием для назначения макролидов все-таки являются инфекции верхних и нижних отделов дыхательных путей. В последнее время стали принимать во внимание противовоспалительный эффект макролидов: влияние на синтез провоспалительных цитокинов, влияние на формирование токсических кислородных радикалов. В этой связи его применение в качестве средства профилактики обострения рекомендуется у больных с муковисцидозом, диффузным панbronхиолитом. Частично рекомендован как средство профилактики при хроническом бронхите и ХОБЛ, и сегодня этот подход канонизирован в документе «Глобальная инициатива по ведению обструктивной болезни легких».

Сегодня, уже перешагнув рубеж 30-летнего безопасного и успешного клинического применения, азитромицин справедливо занимает одно из ведущих мест в современных схемах антимикробной химиотерапии внебольничных инфекций верхних и нижних отделов дыхательных путей. Выявленные ранее неизвестные противовоспалительные свойства открывают новые возможности практического использования азитромицина.

– Какие возможны негативные влияния азитромицина на работу сердца и как это проявляется?

– Одним из наиболее серьезных проявлений кардиотоксичности лекарственных средств (не только азитромицина) является удлинение интервала QT и как следствие развитие аритмий (пируэтная желудочковая тахикардия). Эта нежелательная лекарственная реакция (НЛР) может развиваться не только на фоне приема кардиологических препаратов (некоторые антиаритмики и бета-блокаторы), но также и при приеме других групп, в частности некоторых антибиотиков. Чаще других упоминаются фторхинолоны, макролиды (прежде всего

эритромицин и кларитромицин), противогрибковые препараты (флуконазол).

FDA за 5 лет (2004-2008) было зарегистрировано 307 случаев желудочковой тахикардии на фоне приема антибиотиков, наиболее часто при использовании левофлоксацина, флуконазола, моксифлоксацина, вориконозола.

Применение азитромицина может приводить к удлинению интервала QT, но по сравнению с другими группами антимикробных препаратов риск развития кардиологических осложнений ниже. Необходимо помнить, что почти все случаи удлинения интервала QT возникали на фоне множественных факторов риска развития кардиотоксичности: неблагоприятные лекарственные взаимодействия с препаратами, удлиняющими QT (гидроксихлорохин), женский пол, пожилой возраст, серьезная патология сердечно-сосудистой системы, генетическая предрасположенность, гипокалиемия. В связи с этим, чтобы предотвратить развитие кардиотоксичности у пациентов с факторами риска, необходим тщательный подход к дозированию макролидов, проведение ЭКГ-мониторинга, избежание назначения макролидов с препаратами, удлиняющими интервал QT.

Для стандартизации оценки вероятности удлинения интервала QT оптимальным считается использование шкалы Тисдейла, учитывающей возраст, женский пол, прием петлевых диуретиков, гипокалиемия, исходное удлинение интервала QT, ОИМ, сепсис, прием ЛС, удлиняющих интервал QT и т.д.

– Применяется ли азитромицин в лечении COVID-19?

– В 2002 году во время SARS-инфекции применялась комбинация азитромицина с хлорохином/гидроксихлорохином. Данная комбинация рассматривалась поначалу практически во всех рекомендациях по лечению COVID-19.

Сегодня предложение по использованию данной комбинации для лечения подтвержденных

или предполагаемых диагнозов COVID-19 без признаков бактериальной инфекции наряду с другими направлениями противовирусной терапии можно встретить на страницах 9-й версии рекомендаций по профилактике и лечению COVID-19 Министерства здравоохранения РФ.

Ныне действующая версия рекомендаций была рассчитана на иммуномодулирующее действие макролидов и основана на результатах ранних публикаций, включающих в себя небольшое число клинических наблюдений.

Последующие исследования не подтвердили, что комбинация азитромицин + гидроксихлорохин или хлорохин обладает терапевтическим преимуществом по сравнению с плацебо. Одновременно возрастал риск НЛР со стороны сердца, заключающийся в удлинении интервала QT.

На сегодняшний день, в том числе в последних версиях рекомендаций национальных институтов здоровья США, указывается, что не рекомендуется употреблять хлорохин или гидроксихлорохин с азитромицином или без него для лечения COVID-19 у госпитализированных пациентов.

Также не рекомендуется употреблять хлорохин или гидроксихлорохин с азитромицином или без него для лечения COVID-19 у амбулаторных пациентов, за исключением выполняемых по одобренному протоколу клинических исследований.

Не рекомендуется применять высокие дозы гидроксихлорохина по 600 мг 2 раза в день в течение 10 дней для лечения больных COVID-19.

– По каким симптомам можно распознать COVID-19?

– Строго специфических симптомов COVID-19 в дебюте заболевания по сравнению с другими вирусными респираторными инфекциями нет. Заподозрить COVID-19 в дебюте можно, если фигурирует anosmia и/или извращение вкуса.

К особенностям COVID-19 следует отнести сухой надсадный кашель, а на фоне повторных пароксизмов у некоторых пациентов следует отметить появление или усугубление снижения сатурации по данным пульсоксиметрии.

Одним из вариантов течения COVID-19 является бессимптомное течение (25-28 % от общего числа инфицированных). Под бессимптомным течением понимается получение положительного ПЦР с РНК коронавируса, при этом отсутствует симптоматика, стойкая нормальная температура тела, рентген без особенностей.

Следующим вариантом течения является гриппоподобный вариант течения: положительная ПЦР, респираторные, гастроинтестинальные симптомы, при КТ легочная ткань интактная.

Следующий пневмониеподобный вариант течения: положительная ПЦР, симптомы поражения нижних дыхательных путей (сухой кашель, одышка), на КТ паттерн поражения легочной ткани в виде синдрома матового стекла, паттерн булыжной мостовой, паттерн консолидации легочной ткани.

В исходе нередко остаются стойкие изменения, которые многие ошибочно называли фиброзом легочной ткани. На сегодняшний день такие изменения называются COVID-19-ассоциированная организуемая пневмония. Возмож-

но, этот термин в последующем подвергнется модификации или будет вовсе исключен из нашего лексикона.

В зависимости от того, как протекает процесс, выделяют:

- тяжелый вариант течения: ЧДД более 30 в минуту, сатурация 93 % и менее,
- критический вариант: возникает необходимость механической вентиляции, течение осложняется шоком или полиорганной недостаточностью.

– Какое место занимают макролиды, в частности азитромицин, в лечении COVID-19?

– В недавно опубликованном обращении к врачебному сообществу РФ главный внештатный специалист МЗ РФ по клинической микробиологии и антимикробной резистентности, член-корреспондент РАН, профессор Р.С. Козлов подчеркивает: «У пациентов с COVID-19 использование макролидов оправданно только при обоснованном подозрении на развитие тяжелой внебольничной бактериальной пневмонии на фоне вирусной инфекции. При этом макролиды применяются в комбинации с антипневмококковыми бета-лактамами». Мне кажется, что это очень важное послание, направленное

на ограничение в ныне существующей практике необоснованно частого назначения антибиотиков, в том числе азитромицина.

Данное обращение способно воспрепятствовать селекции распространения макролидрезистентных потенциально патогенных микроорганизмов и сохранить этот уникальный антибиотик для нас и последующих поколений.

Это очень важный посыл, так как рано или поздно все заканчивается, закончится и то плохое, что мы справедливо вкладываем в понятие пандемии COVID-19. Наверное, мы не заживем той жизнью, которой жили до пандемии, но в любом случае у нас будет жизнь, которая будет отмечена теми же проблемами, которые были ранее: внебольничная пневмония, внебольничные инфекции верхних и нижних дыхательных путей и т.д., для лечения которых потребуются высокоэффективные и безопасные антибиотики.

Безусловно, азитромицин вполне удовлетворяет этим характеристикам, и вот для того, чтобы его репутация не была омрачена избыточным, зачастую бездумным назначением в рамках текущей пандемии COVID, нужно снова и снова перечитывать это послание. Я думаю, оно в равной степени актуально не только для российских врачей, но и для наших казахстанских коллег. ■

УТВЕРЖДЕНА

Приказом председателя РГУ «Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан» №РК-ЛС-№018529 от 07.08.2019

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ Азитро®

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ Азитромицин

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, ДОЗИРОВКА

Таблетки, покрытые оболочкой, 500 мг

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Противоинфекционные препараты для системного использования. Антибактериальные препараты для системного применения. Макролиды, линкозамиды и стрептограммы. Макролиды. Азитромицин. Код АТХ J01FA10

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Азитро® показан к применению у взрослых, пожилых и детей с массой тела >45 кг.

- инфекции верхних дыхательных путей, включая фарингит/тонзиллит, синусит, средний отит
- инфекции нижних дыхательных путей, включая бронхит, внебольничную пневмонию
- инфекции кожи и мягких тканей
- бактериальные обострения хронической обструктивной болезни легких
- внебольничная пневмония вызванная *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae* или *Chlamydia pneumoniae* у пациентов, для которых уместна пероральная терапия.
- неосложненные инфекции половых органов, вызванных хламидиями и гонококками

ПЕРЕЧЕНЬ СВЕДЕНИЙ, НЕОБХОДИМЫХ ДО НАЧАЛА ПРИМЕНЕНИЯ

Противопоказания

- гиперчувствительность к действующему веществу азитромицину, эритромицину, группе макролидов/кетolidов или к вспомогательным веществам
- совместный прием с алкалоидами (дигидроэрготамин, эрготамин)
- тяжелые нарушения функции печени
- тяжелые нарушения функции почек
- беременность и период лактации
- дети с массой тела менее 45 кг

Необходимые меры предосторожности при применении

Гиперчувствительность Как и в случае с эритромицином и другими макролидами, сообщалось о редких серьезных аллергических реакциях, в том числе отеке Квинке и анафилаксии (в редких случаях со смертельным исходом), лекарственной реакции с эозинофилией, тяжелой кожной реакции, включая острый генерализованный экзантематозный пустулез (AGEP) экфолиативный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз (в редких случаях со смертельным исходом) и системными симптомами (DRESS-синдром). Некоторые из этих реакций на азитромицин ведут к развитию рецидивирующих симптомов и требуют более длительного периода наблюдения и лечения.

Гепатотоксичность Печень является основным органом для выведения азитромицина, поэтому азитромицин следует с осторожностью назначать пациентам с выраженным заблаговременным печени. Сообщались случаи молниеносного гепатита, потенциально ведущего к опасной для жизни печеночной недостаточности. У некоторых пациентов, возможно, имелись существующие заболевания печени или они принимали другие гепатотоксические лекарственные средства.

В случае появления признаков и симптомов дисфункции печени, таких как быстро развивающаяся астения, сопровождающаяся с желтухой, изменением цвета мочи, склонностью к кровотечениям или печеночной энцефалопатией, немедленно провести функциональные пробы печени, анализы. При развитии дисфункции печени необходимо прекратить прием азитромицина.

Производные алкалоидов спорыньи У пациентов, получающих производные эрготамина, появление эрготизма спровоцировано одновременным приемом некоторых макролидных антибиотиков. Нет

данных относительно возможности взаимодействия между спорыньей и азитромицином. Тем не менее, из-за теоретической возможности развития эрготизма, азитромицин и производные спорыньи принимаются раздельно.

Нарушение кровообращения

Пролонгированная сердечная реполяризация и удлинение интервала QT, ведущие к риску развития сердечной аритмии и двунаправленной тахикардии, отмечались при лечении с другими макролидами, включая азитромицин. Следующие состояния повышают риск развития желудочковых аритмий (в том числе двунаправленной тахикардии), которые могут привести к остановке сердца, вследствие чего азитромицин следует применять с осторожностью у пациентов с текущими проаритмогенными состояниями (особенно женщины и пожилые пациенты), например:

- с врожденным или документально подтвержденным удлинением интервала QT
- больные, которые в настоящее время проходят лечение с другими активными веществами, известными как удлиняющие интервал QT, например, антиаритмические средства класса IA (хинидин и прокаинамид) и класса III (дофетилид, амиодарон и соталол), цизаприд и терфенадин; антипсихотические средства, такие как пимозид; антидепрессанты, такие как циталопрам; и фторхинолоны, такие как моксифлоксацин и левофлоксацин
- нарушением электролитного баланса, особенно в случаях гипокалиемии и гипомagneмией
- клинически значимой брадикардией, сердечной аритмией или тяжелой сердечной недостаточностью.

Суперинфекции Как и при приеме любых антибиотиков, рекомендуется наблюдение за признаками суперинфекции, вызванной резистентными микроорганизмами, включая грибы.

Clostridium difficile-ассоциированная диарея Диарея, вызванная *Clostridium difficile*, сообщалась во всех случаях использования антибактериальных агентов, включая азитромицин, и может варьироваться по степени тяжести от легкой диареи до смертельного колита. Лечение антибактериальными средствами изменяет нормальную флору кишечника, что ведет к чрезмерному росту *C. difficile*.

C. difficile производит токсины A и B, которые способствуют развитию диареи, ассоциированной с *C. difficile* (CDAD). Штамм, производящий гипертонксин *C. difficile* приводит к повышенной заболеваемости и смертности, так как эти инфекции могут быть резистентными к антибактериальной терапии и могут потребовать проведение колэктомии. CDAD должен учитываться у всех больных, которые жалуются на диарею после использования антибиотиков. Необходим тщательный анамнез, так как CDAD может развиваться через два месяца после введения антибактериальных агентов.

Стрептококковые инфекции

Пенициллин, как правило, является препаратом выбора при лечении ларингита/тонзиллита, вызванных *Streptococcus pyogenes* и используется в качестве профилактики в острой ревматической лихорадке. Азитромицин, как правило, эффективен против стрептококкового фарингита, но нет информации, касательно его эффективности для предотвращения острой ревматической лихорадки.

Почечная недостаточность У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (СКФ <10 мл / мин) наблюдалось 33% увеличение системного воздействия азитромицина.

Печеночная недостаточность Печень является основным органом для выведения азитромицина, поэтому азитромицин следует с осторожностью назначать пациентам с выраженным заблаговременным печени. Сообщались случаи молниеносного гепатита, потенциально ведущего к опасной для жизни печеночной недостаточности.

У некоторых пациентов, возможно, имелись существующие заболевания печени или они принимали другие гепатотоксические лекарственные средства.

В случае появления признаков и симптомов дисфункции печени, таких как быстро развивающаяся астения, связанная с желтухой, темная моча, склонность к кровотечениям или печеночной энцефалопатией, немедленно провести функциональные пробы печени, анализы. При развитии дисфункции печени необходимо остановить прием азитромицина.

Миастения гравис

Обострение симптомов миастении и новое начало синдрома миастении были зарегистрированы у пациентов, получающих азитромицин.

Взаимодействия с другими лекарственными препаратами

Антациды: при изучении влияния одновременного применения антацидов на фармакокинетику азитромицина не отмечали изменений биодоступности, хотя максимальная концентрация азитромицина в плазме крови снижалась на 25%. Пациентам не следует одновременно принимать азитромицин и антациды.

Цетиризин: у здоровых добровольцев, совместный прием 5-дневного курса азитромицина с цетиризином 20 мг в равновесном состоянии не привело к фармакокинетическому взаимодействию и значимому изменению в интервале QT.

Диданозин (дидезоксинозин): совместный прием 1200 мг/сут азитромицина 400 мг/сут диданозина у ВИЧ-положительных больных, не влияет на равновесное состояние фармакокинетики диданозина по сравнению с плацебо.

Дигоксин (субстраты P-gp): одновременное применение макролидных антибиотиков, в том числе азитромицина, с субстратами P-гликопротеина, такими как дигоксин приводит к увеличению сывороточных уровней субстратов P-гликопротеина. Поэтому при одновременном применении азитромицина и субстратов P-гликопротеина, таких как дигоксин, следует помнить о возможности повышения концентраций субстратов P-гликопротеина в сыворотке.

Зидовудин: при однократном применении 1000 мг и многократном применении 1200 мг или 600 мг азитромицина выявлено незначительное влияние на плазменную фармакокинетику или выведение с мочой зидовудина или его глюкуронидных метаболитов. Однако прием азитромицина повышал концентрацию фосфорилированного зидовудина (клинически активного метаболита) в мононуклеарах периферической крови. Остается неопределенной клиническая значимость данных показателей, но возможно они могут пригодиться пациентам.

Азитромицин не взаимодействует с системой цитохрома P450 печени. Он не участвует в фармакокинетическом лекарственном взаимодействии, как эритромицин и другие макролиды.

Азитромицин не индуцирует или инактивирует цитохром P450 с помощью комплекса цитохром-метаболит.

Производные эрготамина: из-за теоретической возможности развития эрготизма, одновременное использование азитромицина с производными спорыньи не рекомендуется.

Фармакокинетические исследования были проведены с азитромицином и следующими препаратами с известным цитохром P450-опосредованным метаболизмом.

Аторвастатин: совместное введение аторвастатина (10 мг ежедневно) и азитромицина (500 мг ежедневно) не изменило концентрацию аторвастатина в плазме крови (на основе анализа HMG CoA-редуктазы). Тем не менее, зарегистрированы постмаркетинговые случаи рабдомиолиза у пациентов, получающих азитромицин со статинами. Карбамазепин: в исследовании фармакокинетического взаимодействия азитромицина на здоровых добровольцев, препарат не оказал значительного влияния на уровень карбамазепина в плазме крови или на его активные метаболиты.

Циметидин: изменение фармакокинетики азитромицина не отмечалось в фармакокинетическом исследовании, изучающем действие разовой дозы циметидина, принятой за 2 часа до азитромицина, на фармакокинетику азитромицина.

Пероральные кумариновые антикоагулянты: в фармакокинетических исследованиях взаимодействия азитромицин не меняет антикоагулянтный эффект однократной дозы 15 мг варфарина, введенной здоровым добровольцам. В постмаркетинговый период получены сообщения об усилении антикоагулянтного действия совместного приема азитромицина и пероральных кумариновых антикоагулянтов. Хотя причинно-следственная связь не установлена, следует учитывать частоту мониторинга протромбинового времени, при назначении азитромицина больным, получающим пероральные антикоагулянты, типа кумарина.

Циклоспорин: в фармакокинетическом исследовании у здоровых добровольцев, которые в течение 3 дней перорально получали 500 мг/день азитромицина, а затем однократно перорально 10 мг/кг циклоспорина, C_{max} и AUC_{0-5} циклоспорина оказались значительно повышенными. Следовательно, следует проявлять осторожность, прежде чем рассматривать одновременное введение этих препаратов. Если совместное введение этих препаратов необходимо, следует контролировать уровни циклоспо-

рина и соответствующим образом скорректировать дозу. Эфаверин: совместный прием однократной дозы азитромицина 600 мг и 400 мг эфаверина в день в течение 7 дней не приводит к клинически значимым фармакокинетическим взаимодействиям.

Флуконазол: совместный прием однократной дозы 1200 мг азитромицина не изменяет фармакокинетику однократной дозы 800 мг флуконазола. Общее воздействие и период полувыведения азитромицина не изменялись при совместном введении с флуконазолом, однако, наблюдалось клинически незначительное снижение C_{max} (18%) азитромицина.

Индинавир: совместный прием однократной дозы 1200 мг азитромицина не оказал статистически значимого воздействия на фармакокинетику индинавира, вводимого в дозировке 800 мг три раза в день в течение 5 дней.

Метилпреднизолон: В исследовании фармакокинетического взаимодействия у здоровых волонтеров азитромицин не проявил значительного влияния на фармакокинетику метилпреднизолона.

Мидазолам: у здоровых добровольцев совместное введение с азитромицином 500 мг/сут в течение 3 дней не вызывает клинически значимых изменений в фармакокинетике и фармакодинамике однократной дозы 15 мг мидазолама.

Нелфинавир: совместное введение азитромицина (1200 мг) и нелфинавира в равновесном состоянии (750 мг три раза в день) привело к увеличению концентрации азитромицина. Клинически значимых побочных эффектов не наблюдалось и коррекции дозы не требуется.

Рифабутин: одновременное применение азитромицина и рифабутина не повлияло на концентрацию этих препаратов в плазме крови.

Нейтропению выявляли при одновременном применении азитромицина и рифабутина. Хотя нейтропения была связана с применением рифабутина, причинная связь с одновременным приемом азитромицина не была установлена. Силденафил: у нормальных здоровых мужчин-добровольцев не получено доказательств влияния азитромицина (500 мг ежедневно в течение 3 дней) на AUC и C_{max} силденафила или его основного циркулирующего метаболита.

Терфенадин: в фармакокинетических исследованиях не сообщалось о взаимодействии между азитромицином и терфенадином. В некоторых случаях невозможно полностью исключить вероятность взаимодействия. Тем не менее, не было получено конкретных доказательств того, что такое взаимодействие имело место.

Теофиллин: не получено доказательств клинически значимого фармакокинетического взаимодействия между азитромицином и теофиллином при их одновременном применении здоровыми волонтерами.

Триазолам: у 14 здоровых добровольцев совместное введение азитромицина 500 мг на 1 день и 250 мг на 2 день с 0,125 мг триазолама на 2 день не оказало существенного влияния на любую из фармакокинетических переменных для триазолама, по сравнению с совместным введением триазолама и плацебо.

Триметоприм/сульфаметоксазол: совместная связь в водно-триметоприма/сульфаметоксазола DS (160 мг / 800 мг) в течение 7 дней с азитромицином 1200 мг на 7 день не оказало существенного влияния на максимальную концентрацию, общее воздействие или выведение триметоприма или сульфаметоксазола. Концентрации азитромицина в сыворотке были похожи на таковые, наблюдаемые в других исследованиях.

СПЕЦИАЛЬНЫЕ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ

Во время беременности или лактации

Адекватные данные о применении азитромицина у беременных отсутствуют. В исследованиях репродуктивной токсичности на животных тератогенного вредного воздействия азитромицина на плод не выявлено, однако препарат проникал через плаценту. Безопасность применения азитромицина во время беременности не подтверждена, поэтому в этот период азитромицин назначают только в том случае, если предполагаемая польза превышает риск.

Сообщалось, что азитромицин проникает в грудное молоко, но соответствующих и должным образом контролируемых клинических исследований, которые давали бы возможность охарактеризовать фармакокинетику экскреции азитромицина в грудное молоко, не проводилось. Применение азитромицина в период кормления грудью возможно только в случаях, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для ребенка.

Исследование фертильности проводили на крысах; показатель беременности снижался после введения азитромицина. Релевантность этих данных относительно человека неизвестна.

Особенности влияния препарата на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Данных о влиянии азитромицина на способность пациента управлять машиной или потенциально опасными механизмами нет.

В связи с возможностью возникновения таких нежелательных эффектов, как головокружение и судороги, следует соблюдать осторожность при управлении автотранспортом и занятиях с опасными механизмами.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

Режим дозирования

Детям с массой тела >45 кг и взрослым, включая пожилых: Суточная доза составляет 500 мг в день, в один прием, в течение 3 дней (общая доза 1500мг). При неосложненных инфекциях половых органов, вызванных хламидиями, назначают однократно 1000 мг в сутки. Для восприимчивых гонококков рекомендуемая доза азитромицина составляет 1000 мг или 2000 мг в комбинации с 250 мг или 500 мг цефтриаксона, в соответствии с практическими рекомендациями для лечения.

Особые группы пациентов

Пациенты с печеночной недостаточностью

Поскольку азитромицин метаболизируется в печени и выводится с желчью, препарат не следует назначать пациентам, страдающим тяжелыми заболеваниями печени. Пациенты с почечной недостаточностью

Для пациентов с легкой и умеренной почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации 10 - 80 мл/мин) коррективы дозы не требуется. Следует проявлять осторожность при назначении азитромицин пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (СКФ <10 мл/мин).

Метод и путь введения

Азитро® следует принимать за час до еды или через 2 ч после еды. Препарат принимают 1 раз в сутки.

Длительность лечения

Не применимо

Меры, которые необходимо принять в случае передозировки

Симптомы: временная потеря слуха, сильная тошнота, рвота и диарея.

Лечение: общая симптоматическая и поддерживающая терапия, при необходимости активированный уголь.

Меры, необходимые при пропуске одной или нескольких доз лекарственного препарата

Не применимо

Указание на наличие риска симптомов отмены

Не применимо

Рекомендации по обращению за консультацией к медицинскому работнику для разъяснения способа применения лекарственного препарата

Обратитесь к врачу или фармацевту за советом прежде, чем применять лекарственный препарат.

Описание нежелательных реакций, которые проявляются при стандартном применении лекарственного препарата и меры, которые следует принять в этом случае

Очень часто ($\geq 1/10$)

- диарея, боль в животе, тошнота, метеоризм

Часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)

- головокружение, головная боль, извращение вкуса, парестезии
- нарушение зрения
- рвота, диспепсия, анорексия
- зуд, сыпь
- артралгия, усталость
- снижение количества лимфоцитов, повышение количества эозинофилов, снижение содержания бикарбоната в сыворотке крови

Нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$)

- кандидоз (включая оральный), вагинальные инфекции
- лейкопения, нейтропения, эозинофилия
- ангионевротический отек, гиперчувствительность
- нервозность
- гипестезия, бессонница, сонливость
- нарушение слуха, вплоть до глухоты, шум в ушах
- сердцебиение
- запор, гастрит, гастроэнтерит, гиперсекреция слюнных желез
- гепатит
- реакция фоточувствительности, крапивница, синдром Стивенса-Джонсона
- отек, астеня, недомогание, боль в груди
- повышение уровня аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, повышение билирубина, мочевины и креатинина в крови, аномальный уровень калия в крови
- остеоартрит, миалгия, боль в спине, боль в шее
- дисурия, боль в области почки
- метроррагия, поражение яичек

Редко ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$)

- ажитация
- вертиго
- аномальная печеночная функция

Очень редко ($< 1/10\ 000$)

- лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром)

Неизвестно

- псевдомембранозный колит
- тромбоцитопения, гемолитическая анемия

- анафилактическая реакция
- агрессия, тревога
- обмороки, судороги, психомоторная гиперактивность, аносмия, агевзия, парасомния, миастения
- двунаправленная (пируэтная) тахикардия, аритмия, включая желудочковую тахикардию, удлинение QT интервала на электрокардиограмме
- артериальная гипотензия
- сухость, изменение цвета языка
- печеночная недостаточность (в редких случаях с летальным исходом), молниеносный гепатит, некроз печени, холестатическая желтуха
- токсический эпидермальный некролиз, мультиформная эритема
- острая почечная недостаточность, интерстициальный нефрит

При возникновении нежелательных лекарственных реакций обращаться к медицинскому работнику, фармацевтическому работнику или напрямую в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан <http://www.ndda.kz>

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СВЕДЕНИЯ

Состав лекарственного препарата

Одна таблетка содержит

активное вещество – азитромицина дигидрат 524.0 мг (в пересчете на азитромицин) 500.0 мг вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, повидон, натрия крахмала гликолят, кремния диоксид коллоидный, кальция стеарат

состав оболочки: гипромеллоза, титана диоксид (Е 171), триацетин, масло вазелиновое.

Описание внешнего вида, запаха, вкуса

Таблетки, покрытые оболочкой, овальной формы, двояковыпуклые, белого или белого с сероватым оттенком цвета, на одной стороне имеется риска.

ФОРМА ВЫПУСКА И УПАКОВКА

По 3 таблетки помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой. По 1 контурной упаковке вместе с утвержденной инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках помещают в пачку из картона. Допускается информация из инструкции по применению на казахском и русском языках наносить на пачку. Пачки с лекарственным препаратом помещают в коробки из картона.

СРОК ХРАНЕНИЯ

3 года. Не применять по истечении срока годности!

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Хранить в сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте!

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

По рецепту

СВЕДЕНИЯ О ПРОИЗВОДИТЕЛЕ

АО «Химфарм», Республика Казахстан, г. Шымкент, ул. Рашидова, 81
Номер телефона +7 7252 (610151)
Номер автоответчика +7 7252 (561342)
Адрес электронной почты complaints@santo.kz

Держатель регистрационного удостоверения
АО «Химфарм», Республика Казахстан, г. Шымкент, ул. Рашидова, 81
Номер телефона +7 7252 (610151)
Номер автоответчика +7 7252 (561342)
Адрес электронной почты complaints@santo.kz

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

АО «Химфарм», Республика Казахстан, г. Шымкент, ул. Рашидова, 81
Номер телефона +7 7252 (610150)
Адрес электронной почты phv@santo.kz; infomed@santo.kz

Актуальные вопросы диагностики, обследования и лечения больных с COVID-19-ассоциированной пневмонией в различных странах и континентах



В.В. Салухов, М.А. Харитонов, Е.В. Крюков, Т.В. Степанова,
А.В. Николаев, Ю.В. Рудаков, А.Б. Богомолов, А.А. Чугунов,
Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Отсутствие эффективных этиотропных методов лечения и профилактики новой коронавирусной инфекции (COVID-19), ставшей причиной пандемии в 2020 г., определяет актуальность обзора исследований препаратов этиотропной и патогенетической терапии. У большинства пациентов диагностируется пневмония, особенно тяжело протекает заболевание у лиц с сопутствующими хроническими заболеваниями, развития летального исхода, а также предупреждения перехода на использование механической вентиляции легких. Описаны исследования вакцин от новой коронавирусной инфекции, разработанные в Российской Федерации, США, Германии и Великобритании, которые показали наибольшую эффективность (более 90%) в предотвращении COVID-19. Всемирная организация здравоохранения инициировала международное клиническое исследование SOLIDARITY, согласно результатам которого все препараты, участвовавшие в испытаниях, незначительно влияют или вообще не влияют на общую смертность, наступление потребности в вентиляции легких и на сроки пребывания в больнице госпитализированных пациентов. На данный момент эффективность в отношении тяжелой и критической формы COVID-19 доказали только системные глюкокортикостероиды. Таким образом, эффективных этиотропных препаратов для лечения COVID-19 не разработано, однако ведутся активные поиски данных средств и разработка вакцин для профилактики заболеваемости коронавирусной инфекцией.

Ключевые слова: SARS-COV-2, COVID-19, пневмония, вакцинопрофилактика, этиотропная терапия, клинические исследования, противовирусные средства, глюкокортикостероиды

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Салухов В.В., Харитонов М.А., Крюков Е.В., Степанова Т.В., Николаев А.В., Рудаков Ю.В., Богомолов А.Б., Чугунов А.А. Актуальные вопросы диагностики, обследования и лечения больных с COVID-19-ассоциированной пневмонией в различных странах и континентах. Медицинский совет. 2020;(21):96-102. doi: 10.21518/2079-701X-2020-21-96-102

Topical issues of diagnostics, examination and treatment of patients with COVID-19-associated pneumonia in different countries and continents

Vladimir V. Salukhov, Mikhail A. Kharitonov, Evgeniy V. Kryukov, Tatyana V. Stepanova, Andrey V. Nikolaev, Yuri V. Rudakov, Alexey B. Bogomolov, Alexander A. Chugunov, e-mail: alexandrchugun@yandex.ru
Kirov Military Medical Academy; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia

Abstract. The lack of effective etiotropic methods of treatment and prevention of the new coronavirus infection (COVID-19), which caused the pandemic in 2020, determines the relevance of the review of researches of medicines for etiotropic and pathogenetic therapy. Most patients are diagnosed with pneumonia, the disease is especially difficult in people with concomitant chronic diseases, since COVID-19 leads to their decompensation, which can lead to death. To assess risk factors for mortality, scientists are developing programs to transfer the patient to appropriate treatment in a timely manner. This article analyzes the clinical efficacy of various agents for etiotropic and pathogenetic treatment of a new coronavirus infection based on data from international researches. Etiotropic medicines used at the beginning of the pandemic did not show their effectiveness in reducing the duration of treatment, the development of death, and preventing the transition to the use of mechanical ventilation. There are

described researches of vaccines against a new coronavirus infection, developed in the Russian Federation, the USA, Germany and the UK, which showed the greatest efficiency (more than 90%) in preventing COVID-19. The World Health Organization initiated the international clinical research SOLIDARITY, according to which all medicines participating in the trials have little or no effect on overall mortality, the onset of ventilation requirements and the length of hospital stay in hospitalized patients. Now, only systemic glucocorticosteroids have proven effective against severe and critical forms of COVID-19. Thus, effective etiotropic drugs for the treatment of COVID-19 have not been developing, however, an active search for these funds and the development of vaccines to prevent the incidence of coronavirus infection are underway.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, pneumonia, vaccine prophylaxis, etiotropic therapy, clinical research, antiviral medicine, glucocorticosteroids

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Введение

За последние двадцать лет в мире возникли три вспышки инфекционных заболеваний, вызванных коронавирусами: SARS-CoV (2002–2004 гг.), ставший причиной развития тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС), MERS-CoV – ближневосточный респираторный синдром (2012 г. – по настоящее время) и SARS-CoV-2 (2019 г.)¹ [1]. Коронавирусная инфекция (COVID-19), вызвавшая пандемию в 2020 г., обусловлена РНК-вирусом SARS-CoV-2 семейства *Coronaviridae*, который имеет на 79% идентичный геном с SARS-CoV. В связи с высокой патогенностью этот вирус отнесен ко второй группе патогенности.

Российская Федерация по числу зараженных находится на 5-м месте в мире, уступая США, Индии, Бразилии и Франции². В связи с высоким уровнем смертности и отсутствием специфического и эффективного лечения COVID-19 вызвал серьезную озабоченность всего медицинского сообщества. Всемирная организация здравоохранения 11 марта 2020 г. объявила пандемию новой коронавирусной инфекции.

По данным различных авторов, описывающих клиническую картину COVID-19, у большинства госпитализированных пациентов диагностируется пневмония. Инкубационный период заболевания оценивается в 4 дня (межквартильный диапазон: от 2 до 7 дней) [2]. Некоторые исследования показывают более широкий диапазон инкубационного периода – до 14 дней. В дебюте заболевания у пациентов чаще всего возникают следующие

симптомы: лихорадка (77–98%), кашель (46–82%), миалгия или утомляемость (11–69%) и одышка (3–55%) [3, 4].

Клинические формы инфекции и факторы риска неблагоприятного течения

Выделяют следующие степени тяжести клинических проявлений COVID-19:

- 1) легкую: у пациентов клинические симптомы отсутствуют либо не выражены, на рентген и КТ-изображениях нет признаков пневмонии;
- 2) среднетяжелую: у пациентов имеются клиничко-рентгенологические признаки пневмонии без дыхательной недостаточности;
- 3) тяжелую: у пациентов имеются клиничко-рентгенологические признаки острого респираторного дистресс-синдрома (пневмонии с острой дыхательной недостаточностью)
- 4) критическую: наличие сепсиса, септического (инфекционно-токсического) шока; ДВС- синдрома, тромбозов и тромбоэмболии.

COVID-19 – системное заболевание, которое в первую очередь поражает эндотелий сосудов. У части пациентов с COVID-19, особенно при отсутствии квалифицированного и индивидуального лечения, может развиваться полиорганная недостаточность, даже у лиц в возрасте моложе 60 лет, не имеющих сопутствующей патологии [5]. COVID-19 опасен тем, что приводит к декомпенсации сопутствующих хрониче-

ских заболеваний пациентов.

В связи с этим специалисты всего мира разрабатывают программы для оценки факторов риска летального исхода при коронавирусной инфекции. Так, в Великобритании была создана платформа OpenSAFELY для оценки предикторов смертности, основанная на медицинских данных 17 млн пациентов и 10,9 тыс. летальных исходов, связанных с COVID-19. В ходе исследования были выявлены следующие факторы, связанные с тяжестью заболевания и смертностью: возраст старше 60 лет, мужской пол, ожирение, сахарный диабет, тяжелая степень бронхиальной астмы, заболевания дыхательных путей, хроническая сердечная недостаточность, заболевания печени, почек, инсульт, деменция и другие неврологические заболевания, хроническая болезнь почек, аутоиммунные заболевания (ревматоидный артрит, волчанка или псориаз) и прочие иммунодепрессивные состояния [6], что согласуется с результатами исследований, проведенных во многих странах мира [7–12].

Госпитализированные пациенты с COVID-19 наиболее часто имели лейкопению (25%) и лимфопению (63%), повышенные уровни аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы (37%) в крови. У большинства пациентов на момент поступления в стационар прокальцитонин был в пределах референтных значений (<0,1 нг/мл), однако у части пациентов в случае присоединения бактериальной флоры регистрируется повышение его уровня в крови [3]. Вторичная бактериаль-

¹ ВОЗ EMRO. Ситуация с MERS, январь 2020 г. MERS-CoV. Эпидемические и пандемические заболевания. Available at: www.emro.who.int/pandemic-epidemic-diseases/mers-cov/merssituation-update-january-2020.html.

² WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. Режим доступа: covid19.who.int.

ная инфекция диагностировалась у пациентов с нозокомиальной пневмонией или бактериемией, что подтверждалось положительным бактериологическим исследованием материалов, взятых из нижних дыхательных путей (мокрота, бронхоальвеолярный лаваж) или образцов крови, полученных ≥ 48 ч от момента поступления в стационар.

Современные подходы к терапии

Имеющиеся на сегодня сведения о результатах терапии всеми препаратами не позволяют сделать однозначный вывод об их эффективности или неэффективности лечения пациентов с COVID-19, в связи с чем их применение допустимо по решению врачебной комиссии в установленном порядке, в случае если потенциальная польза для пациента превысит риск их применения³.

В Китайской Народной Республике после выявления первых заболевших COVID-19 для лечения использовали следующие группы препаратов: большинству пациентов внутривенно вводили антибиотики, а 36% получали терапию осельтамивиром; системные глюкокортикоиды (ГК) применялись в 18% случаев, причем доля пациентов с тяжелым течением составила 44%, а пациентов с легкой и средней степенью тяжести заболевания – 13% соответственно; кислородная терапия была назначена 41%. Механическая вентиляция была инициирована у большого числа пациентов с тяжелым течением заболевания: неинвазивная вентиляция (32,4%), инвазивная вентиляция (14,5%). ЭКМО выполнялась 0,5% пациентам с тяжелым течением COVID-19. Средняя продолжительность госпитализации составила 12,0 дня (в среднем 12,8). Во время госпитализации у большинства пациентов диагностирована пневмония (91,1%), затем следуют ОРДС (3,4%) и шок (1,1%) [2].

В России лечение COVID-19 проводится в соответствии с меж-

дународными рекомендациями и локальными правовыми актами [13]. В качестве этиотропной терапии могут применяться фавипиравир, ремдесивир, умифеновир, гидроксихлорохин, азитромицин (в сочетании с гидроксихлорохином), интерферон-альфа⁴.

По данным реестра клинических исследований ClinicalTrials.gov, 29 исследований было направлено на изучение эффективности применения фавипиравира при COVID-19. В РФ было проведено открытое рандомизированное многоцентровое клиническое исследование по оценке эффективности и безопасности применения этого препарата у 168 пациентов с COVID-19 легкой и среднетяжелой формы в возрасте от 18 до 60 лет. Пациенты были рандомизированы на две группы: первая получала фавипиравир по 1 800 мг 2 раза в день в 1-й день, далее со 2-го по 10-й день по 800 мг 2 раза в день; вторая – стандартную терапию: умифеновир + интраназальный интерферон альфа-2b или гидроксихлорохин до 10 дней. При анализе полученных результатов было выявлено, что применение фавипиравира сокращало медиану времени нахождения пациентов в стационаре на 4 дня. Клиническое улучшение на 7-е сут. у пациентов, принимавших фавипиравир, наступало в 1,5 раза чаще (52,7%) по сравнению с группой, получавшей стандартную терапию (35,7%). Таким образом, применение фавипиравира у пациентов с COVID-19 легкого и среднетяжелого течения доказало свою эффективность [14]. В России данный препарат выпускается под торговыми названиями Арепливир и Коронавир.

Изначально для лечения COVID-19 во всем мире применялись противомалярийные препараты – хлорохин и гидроксихлорохин ввиду показанной *in vitro* их противовирусной активности против SARS-CoV-2. В рамках контролируемого открытого исследования по оценке терапии COVID-19 (RECOVERY) была доказана неэф-

фективность данных препаратов в отношении снижения риска смертности и использования инвазивной вентиляции легких [15].

Ремдесивир – это ингибитор РНК-полимеразы, обладающий мощной противовирусной активностью *in vitro* в отношении SARS-CoV и MERS-CoV, что указывает на его возможную эффективность в отношении COVID-19. Ранее он использовался для лечения заболевания, вызванного вирусом Эбола. В США проведено двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование внутривенного использования ремдесивира у взрослых, которые были госпитализированы с COVID-19 и имели доказательства поражения нижних дыхательных путей. Пациенты были распределены для приема ремдесивира (ударная доза 200 мг в 1-й день, затем 100 мг ежедневно в течение 9 дней) или плацебо на срок до 10 дней. Препарат показал свою эффективность в отношении COVID-19, а именно в сокращении сроков выздоровления (10 и 15 дней соответственно), а также в снижении необходимости респираторной поддержки у лиц с дыхательной недостаточностью либо уменьшении сроков использования ИВЛ или экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) [16].

Всемирная организация здравоохранения инициировала международное клиническое исследование SOLIDARITY по изучению эффективности препаратов для лечения COVID-19, в котором принимает участие более 12 000 пациентов. В рамках исследования выполняется сравнение четырех вариантов лечения со стандартной схемой для оценки их относительной эффективности в отношении новой коронавирусной инфекции по трем важным критериям исхода заболевания у больных COVID-19: смертности, потребности в искусственной вентиляции легких и продолжительности госпитализации. В исследование включены гидроксихлорохин,

³ Временные методические рекомендации от 26.10.2020 «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 9». Режим доступа: <https://base.garant.ru/74810808>.

⁴ Там же.

лопинавир/ритонавир, интерферон бета-1а и ремдесивир. В ходе изучения из испытания были исключены гидроксихлорохин и лопинавир/ритонавир в связи с их неэффективностью, доказанной в других рандомизированных клинических исследованиях (РКИ).

Помимо SOLIDARITY, исследование эффективности ремдесивира проводилось в таких РКИ, как BIEGEL (США, Европа, Азия), Spinner (SIMPLE MODERATE) (США, Европа, Азия) и Wang (Китай).

20 ноября 2020 г. ВОЗ выдала рекомендацию против использования ремдесивира у госпитализированных больных с COVID-19 независимо от тяжести заболевания после публикации в октябре текущего года предварительных результатов РКИ SOLIDARITY [15]. Согласно представленным результатам все препараты, участвовавшие в испытаниях, незначительно влияют или вообще не влияют на общую смертность, наступление потребности в вентиляции легких и на сроки пребывания в больнице госпитализированных пациентов. На данный момент эффективность в отношении тяжелой и критической формы COVID-19 доказали только системные ГК⁵.

Таким образом, поиск эффективного препарата, обладающего прямой противовирусной активностью, является актуальнейшей задачей всего научного сообщества.

РКИ RECOVERY, проведенное в течение весны – лета 2020 г., является одним из крупнейших в мире испытаний средств лечения коронавируса. Данное РКИ тестирует ряд потенциальных методов лечения. В группу дексаметазона вошли 2 104 участника, которые получали препарат в дозе от низкой до умеренной (в среднем 6 мг в день в течение 10 дней), вместе с тем проводили сравнение с результатами лечения 4 321 пациентов, которые получали стандартную терапию при коронавирусной инфекции без приме-

нения ГК. Было обнаружено, что у пациентов на искусственной вентиляции легких дексаметазон снижает смертность на треть, а у пациентов, которые получали только кислородную терапию, – на одну пятую. Влияния дексаметазона на смертность пациентов, которые не нуждались в дыхательной поддержке, не установлено [17].

В результате этого исследования в Великобритании низкие дозы дексаметазона рекомендованы для лечения COVID-19 у госпитализированных взрослых, получающих кислородную терапию, неинвазивную или инвазивную вентиляцию либо экстракорпоральную мембранную оксигенацию. В России применение системных ГК (таблетки дексаметазон 6 мг/сут, или преднизолон 45 мг/сут, или метилпреднизолон 36 мг/сут, или эквивалентные парентеральные дозы в течение 5–10 дней) рекомендовано для лечения пациентов с уровнем насыщенности крови кислородом (сатурация) – SpO₂ менее 93% в покое при дыхании комнатным воздухом или со среднетяжелым течением COVID-19 в случае наличия поражения легких более 50% по данным КТ (КТ-3, 4) в сочетании с двумя и более признаками: 93% > SpO₂ < 97%; СРБ > 40 мг/л; лихорадка ≥ 38 °С в течение 5 дней. Одноцентровое ретроспективное когортное исследование, выполненное в Испании (группа ГК – 396; контрольная – 67), продемонстрировало, что применение системных ГК в среднем на 10-й день после появления первых симптомов заболевания снизило смертность у пациентов с тяжелым течением COVID-19 на 41%. При этом уровни внутрибольничной смертности не различались у пациентов, получающих ГК по схеме «метилпреднизолон в дозе 1 мг/кг/сут» и пульс-терапию (метилпреднизолон в средней дозе 250 мг/сут 3 дня с постепенной отменой). Однако у пациентов, получающих системные ГК по схеме пульс-терапии, риск

возникновения побочных эффектов был значимо выше [18].

Таким образом, еще предстоит выяснить в РКИ: оптимальное время для введения; подгруппу пациентов с наилучшим соотношением «риск – польза», а также подходящую дозировку и продолжительность терапии системными ГК в различных популяциях больных с COVID-19.

Согласно рекомендациям ВОЗ возможно применение плазмы от доноров-реконвалесцентов (лиц с подтвержденным случаем COVID-19 в стадии выздоровления) – антиковидной плазмы. Эффективность антиковидной плазмы изучена в многочисленных исследованиях и используется во многих странах мира, что прописано в национальных руководствах по лечению COVID-19 [19–22].

По данным временных методических рекомендаций, применение антиковидной плазмы оптимально в период от 3 до 7 дней с момента появления клинических симптомов заболевания у пациентов с положительным результатом на РНК SARS-CoV-2, находящихся в тяжелом состоянии, с проявлениями ОРДС, а также при длительности заболевания более 21 дня при неэффективности проводимого лечения⁶.

В связи с тропностью SARS-CoV-2 к эндотелию сосудов и нарушению свертывающей системы крови COVID-19 проявляется коагулопатиями и синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром). Для профилактики нарушений системы гемостаза всем госпитализированным пациентам назначаются низкомолекулярные гепарины на весь период госпитализации. При риске тромбоэмболических осложнений возможно продление применения прямых антикоагулянтов после выписки.

В ходе всего периода лечения необходимо проводить следующие скрининговые исследования: определение в крови уровня D-димера, протромбинового времени, АЧТВ,

⁵ WHO. Therapeutics and COVID-19: living guideline, 2020. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/therapeutics-and-covid-19-living-guideline>.

⁶ Временные методические рекомендации от 26.10.2020 «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 9». Режим доступа: <https://base.garant.ru/74810808>.

фибриногена и количества тромбоцитов. По данным N. Tang, применение низкомолекулярного гепарина у пациентов с тяжелым течением COVID-19 и сепсисиндуцированной коагулопатией (SIC) или повышенным значением D-димера улучшает прогноз и снижает 28-дневную летальность [23].

Новые потенциальные методы лечения COVID-19 в настоящее время исследуются в рамках нескольких испытаний по всему миру. Из них тоцилизумаб недавно продемонстрировал эффективность у пациентов с тяжелой пневмонией COVID-19. У пациентов с COVID-19 активируется большое количество Т-лимфоцитов и мононуклеарных макрофагов, производящих цитокины, такие как интерлейкин-6 (ИЛ-6), которые связываются с рецептором ИЛ-6 на клетках-мишенях, вызывая цитокиновый шторм и тяжелые воспалительные реакции в легких и других тканях и органах. Тоцилизумаб, как рекомбинантное моноклональное антитело против человеческого рецептора интерлейкина-6 (ИЛ-6), связывается с рецептором ИЛ-6, тем самым предотвращает связывание самого ИЛ-6 с его рецептором и блокирует иммунное повреждение клеток-мишеней.

Опыт применения тоцилизумаба показывает, что в первый день после его введения исчезает лихорадка, а затем в течение нескольких дней уменьшается степень дыхательной недостаточности. В течение 5 дней после однократного приема тоцилизумаба 75% пациентов снизили потребление кислорода, а одному пациенту не потребовалась кислородная терапия. КТ грудной клетки демонстрирует, что уплотнение легочной ткани по типу «матового стекла» разрешалось у 90,5% пациентов, получающих антицитокиновую терапию. При этом аномально высокий уровень С-реактивного белка в крови значительно снижался у 84,2% пациентов [24].

Есть мнение, что рибавирин может быть эффективен для лечения коронавирусной инфекции из-за

его широкого спектра ингибирования РНК-вирусов. Недавно выполненное исследование на 115 пациентах с тяжелой COVID-19 (группа рибавирина – 44 пациента; контрольная – 71) показало, что внутривенная терапия рибавирином не связана с улучшением времени отрицательной конверсии для теста SARS-CoV2 или снижением уровня смертности. Однако эти результаты должны быть проверены в рандомизированных контролируемых клинических исследованиях. Эффект применения рибавирина у пациентов с легкой формой инфекции SARS-CoV-2 также требует дальнейшего изучения [25].

Антибактериальная терапия продолжает занимать важное место в рекомендациях Руководства Американского торакального общества и Общества инфекционных заболеваний Америки по лечению взрослых с внебольничной пневмонией (ВП), потому что до пандемии COVID-19 бактериальные причины ВП были связаны с самой высокой смертностью, а эмпирическая антибактериальная терапия доказала свою эффективность и спасала жизни.

Бактериальные патогены, вызывающие ВП, часто колонизируют верхние дыхательные пути и оппортунистически инфицируют легкие во время респираторного заболевания. Следовательно, один и тот же спектр патогенов, включая *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Chlamydia pneumoniae* и *Staphylococcus aureus*, следует учитывать у пациентов с пневмонией, связанной с COVID-19. Для стационарных пациентов с низким риском (как правило, находящихся на общих медицинских этажах) в руководстве рекомендуется использовать β-лактамы (например, ампициллин-сульбактам, цефтриаксон или цефотаксим), а также макролиды (азитромицин или кларитромицин) или доксициклин в качестве комбинированной терапии или респираторный фторхинолон (левофлоксацин или моксифлокса-

цин) в качестве монотерапии.

Для стационарных пациентов с высоким риском (обычно находящихся в отделении интенсивной терапии) в руководстве рекомендуется использовать β-лактамы + макролиды или β-лактамы + фторхинолоны. Этичный сдвиг ≥ 6%, гнойная мокрота, повышение прокальцитонина ≥ 0,5 нг/мл [26, 27].

Внутривенный иммуноглобулин (ВВИГ) эффективно использовался в качестве дополнительного лекарственного средства при лечении тяжелой пневмонии, вызванной гриппом, но существуют разногласия относительно целесообразности его применения при COVID-19-пневмонии. В ретроспективном исследовании, выполненном в Китае, изучена эффективность применения ВВИГ у 58 пациентов с тяжелым или критическим течением COVID-19. Согласно результатам исследования использование ВВИГ в течение 48 ч после госпитализации не только снизило частоту использования различных методов ИВЛ, но и значительно сократило продолжительность пребывания пациентов в стационаре и в отделении интенсивной терапии, что привело к снижению смертности [28].

Временные рекомендации ВОЗ рекомендуют выполнять экстракорпоральную мембранную оксигенацию (ЭКМО) пациентам с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС), связанным с COVID-19⁷.

Вакцинопрофилактика

Перспективным является исследование по разработке вакцины от новой коронавирусной инфекции, проводимое во многих странах мира. Российская Федерация первой объявила о создании двухкомпонентной вакцины Gam-COVID-Vac Луо (Спутник V), разработанной в Национальном исследовательском центре эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н.Ф. Гамалеи. В состав вакцины входят вектор рекомбинантного аденовируса типа 26 (rAd26) и вектор ре-

⁷ Временные методические рекомендации от 26.10.2020 «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 9». Режим доступа: <https://base.garant.ru/74810808>.

комбинантного аденовируса типа 5 (rAd5), несущие ген SARS-CoV-2. В ходе первых промежуточных анализов данных эффективность данного препарата оценивается в 92% [29]. Вакцина получила свидетельство о регистрации от Министерства здравоохранения России 11 августа 2020 г. и может использоваться для вакцинации населения в России. Пострегистрационные клинические исследования вакцины Спутник V с привлечением более 40 тыс. человек были запущены в России и Беларуси 25 августа 2020 г. К исследованиям также присоединились ряд стран, среди которых ОАЭ, Индия, Венесуэла, Египет и Бразилия⁸.

Помимо отечественной вакцины, двумя фармацевтическими гигантами BioNTech SE (Германия) и Pfizer (США) были разработаны две вакцины на основе мРНК: BNT162b1 и BNT162b2. Во время проведения вакцинации добровольцев препаратом BNT162b1 были выявлены нежелательные системные реакции, в связи с чем дальнейшее

исследование данного препарата было прекращено [30]. В первом промежуточном анализе эффективности вакцина BNT162b2 на 9 ноября 2020 г. оказалась более чем на 90% эффективна в предотвращении COVID-19 у участников без доказательств предшествующей инфекции SARS-CoV-2. Клиническое исследование 3-й фазы BNT162b2 началось 27 июля, и на сегодняшний день в нем приняли участие 43 538 участников, из которых 38 955 получили вторую дозу вакцины-кандидата по состоянию на 8 ноября 2020 г.

В Великобритании под руководством Оксфордского университета проводится слепое рандомизированное контролируемое испытание в пяти исследовательских центрах вакцины с вектором аденовируса шимпанзе (ChAdOx1 nCoV-19), экспрессирующей спайковый белок SARS-CoV-2. Согласно данным, препарат имеет высокую реактогенность, в связи с чем дополнительно некоторым испытуемым назначался парацетамол⁹.

Заключение

Таким образом, при обилии разработок и исследований, направленных на выбор лекарственных препаратов и создание оптимальной схемы лечения и профилактики новой коронавирусной инфекции, идеальных препаратов и их комбинаций до сих пор не найдено. Более того, практика одновременного применения препаратов с различными механизмами действия, не имеющих соответствующих показаний к назначению при новой коронавирусной инфекции, затрудняет оценку их эффективности и нежелательных явлений вследствие возникающих сложных межлекарственных взаимодействий. Однако мы надеемся, что поисковая работа, которую ведут исследователи всего мира, позволит как можно скорее найти окончательное решение о выборе оптимальной стратегии лечения этого опасного и контагиозного заболевания. ■

⁸ Клинические испытания. Официальный сайт вакцины против COVID-19 Sputnik V. Режим доступа: <https://sputnikvaccine.com/rus/about-vaccine/clinical-trials>.

⁹ ISRCTN – ISRCTN89951424: A phase III study to investigate a vaccine against COVID-19. Available at: <http://www.isrctn.com/ISRCTN89951424>.

Список литературы:

1. Veselova E.I., Russkikh A.E., Kaminskiy G.D., Lovacheva O.V., Samoylova A.G., Vasilyeva I.A. Novel coronavirus infection. *Tuberkulez i bolezni legkikh = Tuberculosis and Lung Diseases*. 2020;98(4): 6–14. (In Russ.) doi: 10.21292/2075-1230-2020-98-4-6-14.
2. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., Liang W.H., Ou C.Q., He J.X. et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382 (18):1708–1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
3. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
4. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061–1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585.
5. Marini J.J., Gattinoni L. Management of COVID-19 Respiratory distress. *JAMA*. 2020;323(22):2329–2330. doi: 10.1001/jama.2020.6825.
6. Williamson E.J., Walker A.J., Bhaskaran K., Bacon S., Bates C., Morton C.E. et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*. 2020;584(7821):430–436. doi: 10.1038/s41586-020-2521-4.
7. Цинзерлинг В.А., Вашукова М.А., Васильева М.В., Исаков А.Н., Луговская Н.А., Наркевич Т.А. и др. Вопросы патоморфогенеза новой коронавирусной инфекции (COVID-19). *Журнал инфектологии*. 2020;12(2):5–11. doi: 10.22625/2072-6732-2020-12-2-5-11. Zinserling V.A., Vashukova M.A., Vasilyeva M.V., Isakov A.N., Lugovskaya N.A., Narkevich T.A. et al. Issues of pathology of a new coronavirus infection CoVID-19. *Zhurnal infektologii = Journal Infectology*. 2020;12(2):5–11. (In Russ.) doi: 10.22625/2072-6732-2020-12-2-5-11.
8. Mikami T., Miyashita H., Yamada T., Harrington T.M., Steinberg D., Dunn A. et al. Risk factors for mortality in patients with COVID-19 in New York City. *J Gen Intern Med*. 2020;1–10. doi: 10.1007/s11606-020-05983-z.
9. Soares R.C.M., Mattos L.R., Raposo L.M. Risk factors for hospitalization and mortality due to COVID-19 in Espírito Santo State, Brazil. *Am J Trop Med Hyg*. 2020;103(3):1184–1190. doi: 10.4269/ajtmh.20-0483.
10. Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a report of 72 314 cases from the Chinese center for disease control and prevention. *JAMA*. 2020; 323(13):1239–1242. doi: 10.1001/jama.2020.2648.
11. Yadaw A.S., Li Y., Bose S., Iyengar R., Bunyavanich S., Pandey G. Clinical features of COVID-19 mortality: development and

- validation of a clinical prediction model. *Lancet Digit Health*. 2020;2(10):516–525. doi: 10.1016/S2589-7500(20)30217-X.
12. Yang J., Zheng Y., Gou X., Pu K., Chen Z., Guo Q. et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-Cov-2: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2020; 94:91–95. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.017.
 13. Pan H., Peto R., Henaó-Restrepo A.M., Preziosi M.P., Sathiyamoorthy V., Abdool Karim Q. et al. Repurposed antiviral drugs for COVID-19 – Interim WHO Solidarity trial results. *N Engl J Med*. 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2023184.
 14. Балькова Л.А., Грановская М.В., Заславская К.Я., Симакина Е.Н., Агафьина А.С., Иванова А.Ю. и др. Новые возможности направленной противовирусной терапии COVID-19: результаты многоцентрового клинического исследования эффективности и безопасности применения препарата Арепливир. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2020;9(3):16–29. doi: 10.33029/2305-3496-2020-9-3-16-29. Balykova L.A., Granovskaya M.V., Zaslavskaya K.Ya., Simakina E.N., Agafina A.S., Ivanova A.Yu. et al. New possibilities for targeted antiviral therapy for COVID-19. Results of a multicenter clinical study of the efficacy and safety of using the drug Areplivir. *Infektsionnyye bolezni: novosti, mneniya, obu cheniye = Infectious Diseases: News, Opinions, Training*. 2020; 9(3):16–29. (In Russ.) doi: 10.33029/2305-3496-2020-9-3-16-29.
 15. Horby P., Mafham M., Linsell L., Bell J.L., Staplin N., Emberson J.R. et al. Effect of Hydroxychloroquine in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020; 383(21):2030–2040. doi: 10.1056/NEJMoa2022926.
 16. Beigel J.H., Tomashek K.M., Dodd L.E., Mehta A.K., Zingman B.S., Kalil A.C. et al. Remdesivir for the treatment of Covid-19 – final report. *N Engl J Med*. 2020; 383(19):1813–1826. doi: 10.1056/NEJMoa2007764.
 17. Ledford H. Coronavirus breakthrough: dexamethasone is first drug shown to save lives. *Nature*. 2020;582(7813):469. doi: 10.1038/d41586-020-01824-5.
 18. Fernández-Cruz A., Ruiz-Antorán B., Muñoz-Gómez A., Sancho-López A., Mills-Sánchez P., Centeno-Soto G.A. et al. A retrospective controlled cohort study of the impact of glucocorticoid treatment in SARS-CoV-2 infection mortality. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020;64(9):e01168–e01620. doi: 10.1128/AAC.01168-20.
 19. Chen L., Xiong J., Bao L., Shi Y. Convalescent plasma as a potential therapy for COVID-19. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(4):398–400. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30141-9.
 20. Liu S.T., Lin H.M., Baine I., Wajnberg A., Gumprecht J.P., Rahman F. et al. Convalescent plasma treatment of severe COVID-19: a propensity score-matched control study. *Nat Med*. 2020;26(11):1708–1713. doi: 10.1038/s41591-020-1088-9.
 21. Salazar E., Christensen P.A., Graviss E.A., Nguyen D.T., Castillo B., Chen J. et al. Treatment of coronavirus disease 2019 patients with convalescent plasma reveals a signal of significantly decreased mortality. *Am J Pathol*. 2020;190(11):2290–2303. doi: 10.1016/j.ajpath.2020.08.001.
 22. Ye M., Fu D., Ren Y., Wang F., Wang D., Zhang F. et al. Treatment with convalescent plasma for COVID-19 patients in Wuhan, China. *J Med Virol*. 2020;92(10):1890–1901. doi: 10.1002/jmv.25882.
 23. Tang N., Bai H., Chen X., Gong J., Li D., Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost*. 2020;18(5):1094–1099. doi: 10.1111/jth.14817.
 24. Xu X., Han M., Li T., Sun W., Wang D., Fu B. et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Nat Acad Sci USA*. 2020;117(20):10970–10975. doi: 10.1073/pnas.2005615117.
 25. Tong S., Su Y., Yu Y., Wu C., Chen J., Wang S., Jiang J. Ribavirin therapy for severe COVID-19: a retrospective cohort study. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;56(3):106–114. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106114.
 26. Metlay J.P., Waterer G.W., Long A.C., Anzueto A., Brozek J., Crothers K. et al. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. An official clinical practice guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(7):45–67. doi: 10.1164/rccm.201908-1581ST.
 27. Metlay J.P., Waterer G.W. Treatment of community-acquired pneumonia during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. *Ann Intern Med*. 2020;173(4):304–305. doi: 10.7326/M20-2189
 28. Xie Y., Cao S., Dong H., Li Q., Chen E., Zhang W. et al. Effect of regular intravenous immunoglobulin therapy on prognosis of severe pneumonia in patients with COVID-19. *J Infect*. 2020;81(2):318–356. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.044.
 29. Logunov D.Y., Dolzhikova I.V., Zubkova O.V., Tukhvatullin A.I., Shcheblyakov D.V., Dzharullaeva A.S. et al. Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. *Lancet*. 2020;396(10255):887–897. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31866-3.
 30. Walsh E.E., Frenck R., Falsey A.R., Kitchin N., Absalon J., Gurtman A. et al. RNA-based COVID-19 vaccine BNT162b2 selected for a pivotal efficacy study. Preprint. medRxiv. 2020;2020.08.17.20176651. doi: 10.1101/2020.08.17.20176651

Информация об авторах:

Салухов Владимир Владимирович, д.м.н., начальник 1-й кафедры и клиники (терапии усовершенствования врачей), Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: 0000-0003-1851-0941; SPIN-код: 4531-6011; e-mail: vlasaluk@yandex.ru

Харитонов Михаил Анатольевич, д.м.н., профессор 1-й кафедры и клиники (терапии усовершенствования врачей), Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: 0000-0002-6521-7986; SPIN-код: 7678-2278; e-mail: micjul11@yandex.ru

Крюков Евгений Владимирович, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, начальник, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: 0000-0002-8396-1936; e-mail: evgeniy.md@mail.ru

Степанова Татьяна Валерьевна, курсант 6-го курса факультета подготовки врачей (для Сухопутных, Ракетных и Воздушно-десантных войск), Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева,

д. 6; ORCID: 0000-0001-7177-2575; SPIN-код: 3580-0596; e-mail: stepanovatatyana1998@gmail.com

Николаев Андрей Владимирович, к.м.н., старший преподаватель 1-й кафедры и клиники (терапии усовершенствования врачей), Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: 0000-0003-3209-3742; SPIN-код: 5622-1765; e-mail: nikolaevpulmdoc@mail.ru

Рудаков Юрий Викторович, к.м.н., преподаватель 1-й кафедры и клиники (терапии усовершенствования врачей), Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: 0000-0001-7914-6173; SPIN-код: 5864-3853; e-mail: rudakov_yura@mail.ru

Богомолов Алексей Борисович, к.м.н., преподаватель 1-й кафедры и клиники (терапии усовершенствования врачей), Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: 0000-0002-6110-1097; SPIN-код: 4175-2774; e-mail: bg-ab@mail.ru

Чугунов Александр Алексеевич, адъюнкт при 1-й кафедре (терапии усовершенствования врачей), Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: 0000-0002-2532-6133; SPIN-код: 3839-7619; e-mail: alexandrchugun@yandex.ru

Information about the authors:

Vladimir V. Salukhov, Dr. of Sci. (Med.), Head at the 1st Department of Internal Medicine Postgraduate Training, Kirov Military Medical Academy; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; ORCID: 0000-0003-1851-0941; e-mail: vlasaluk@yandex.ru

Mikhail A. Kharitonov, Dr. of Sci. (Med.), Professor at the 1st Department of Internal Medicine Postgraduate Training, Kirov Military Medical

Academy; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; ORCID: 0000-0002-6521-7986; e-mail: micjul11@yandex.ru

Evgeniy V. Kryukov, Corresponding Member RAS, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Chief, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; ORCID: 0000-0002-8396-1936; e-mail: evgeniy.md@mail.ru

Tatyana V. Stepanova, Cadet of the medical training (for Land, Missile, and Airborne Forces), Kirov Military Medical Academy; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; ORCID: 0000-0001-7177-2575; e-mail: olga-dantseva2012@yandex.ru

Andrey V. Nikolaev, Cand. of Sci. (Med.), Senior Lecturer at the 1st Department of Internal Medicine Postgraduate Training, Kirov Military Medical

Academy; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; ORCID: 0000-0003-3209-3742; e-mail: nikolaevpulmdoc@mail.ru

Yuri V. Rudakov, Cand. of Sci. (Med.), Lecturer at the 1st Department of Internal Medicine Postgraduate Training, Kirov Military Medical Academy; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; ORCID: 0000-0001-7914-6173; e-mail: rudakov_yura@mail.ru

Alexey B. Bogomolov, Cand. of Sci. (Med.), Lecturer at the 1st Department of Internal Medicine Postgraduate Training, Kirov Military Medical Academy; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; ORCID: 0000-0002-6110-1097; e-mail: bg-ab@mail.ru

Alexander A. Chugunov, Adjunct at the 1st Department of Internal Medicine Postgraduate Training, Kirov Military Medical Academy; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; ORCID: 0000-0002-2532-6133; e-mail: alexandrchugun@yandex.ru

Влияние сроков начала терапии острой респираторной вирусной инфекции и гриппа на динамику клинических симптомов и исход заболевания (результаты когортного международного наблюдательного исследования FLU–EE)

И.Г. Ситников¹, В.Х. Фазылов², Е.В. Силина³, С.Б. Шевченко³, Н.А. Малышев⁴,
Г.А. Еганян⁵, Л.Г. Гроппа⁶, Б.М. Корсантия⁷

¹ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль;

²ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань;

³ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
Минздрава России, Москва;

⁴ФГБОУ ВО «Московский государственный медико–стоматологический университет
им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва;

⁵Ереванский государственный медицинский университет им. Мхитара Гераци, Ереван, Республика Армения;

⁶Государственный университет медицины и фармации им. Николае Тестемициану, Кишинев, Республика Молдова;

⁷Институт медицинской биотехнологии им. Вл. Бахуташвили Тбилисского государственного медицинского университета, Тбилиси, Грузия.

Цель. Оценка влияния сроков начала противовирусной терапии при острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) и гриппе на динамику клинических симптомов и исход заболевания.

Материал и методы. В международное открытое проспективное наблюдательное исследование включено 18 946 пациентов в возрасте от 18 до 93 лет с клинически установленным диагнозом ОРВИ или гриппа. Часть пациентов (группа сравнения) получала симптоматическое лечение без использования противовирусных средств, другая группа (основная) в составе комплексного лечения получала в качестве этиотропной терапии противовирусный препарат кагоцел. В динамике осуществляли подробную оценку клинических симптомов, наличия бактериальных осложнений, частоты и эффективности назначенной лекарственной, в том числе антибактериальной, терапии, а также безопасности проводимого лечения.

Результаты. За медицинской помощью практически четверть (23,2%) пациентов с ОРВИ и гриппом обращаются не в первые 24–48 ч, а на 3–и сутки заболевания и позже. В клинической картине ОРВИ один из наиболее часто встречающихся симптомов в первые 24–48 ч от начала заболевания – гипертермия, которая при отсутствии адекватного лечения через 72 ч и позже сменяется нарастанием других симптомов: интоксикации и кашля, тяжесть которого коррелирует с развитием бактериальных осложнений, чаще всего диагностируемых на 5–е сутки. Назначение индуктора интерферонов кагоцела приводит к более быстрому, чем в группе сравнения, восстановлению нормальной температуры тела вне зависимости от сроков назначения препарата (как при раннем, так и при позднем назначении). Терапия, включающая кагоцел, сопровождается более значимым регрессом клинических симптомов заболевания уже на 2–3–и сутки лечения, сокращением частоты бактериальных осложнений с 13 до 7,9%. Частота случаев полного выздоровления к визиту 3 в группе сравнения составила 70,8%, в основной группе – 77,9%. Показана нецелесообразность проведения профилактической антибиотикотерапии при ОРВИ и гриппе (частота полного выздоровления снизилась на 6%), а также неоднозначность роли антибиотиков (при наличии осложнений и их применении полное восстановление было в 57,7% случаев, а при отказе от них – в 77,4%).

Заключение. Отсутствие противовирусного лечения при различных ОРВИ является ошибочной тактикой и способствует затяжному течению заболевания, развитию осложнений. Чем раньше начата противовирусная терапия, тем легче протекает заболевание, реже возникают осложнения, раньше наступает выздоровление. На когортной выборке показана эффективность назначения индуктора интерферонов как при раннем (24–72 ч от начала заболевания), так и при позднем (через 72 ч и позже) начале лечения.

Ключевые слова: острая респираторная вирусная инфекция; грипп; гипертермия; противовирусная терапия; индуктор интерферонов; кагоцел; осложнения; антибиотики.

Для цитирования: Ситников И.Г., Фазылов В.Х., Силина Е.В., Шевченко С.Б., Малышев Н.А., Еганыан Г.А., Гроппа Л.Г., Корсантия Б.М. Влияние сроков начала терапии острой респираторной вирусной инфекции и гриппа на динамику клинических симптомов и исход заболевания (результаты когортного международного наблюдательного исследования FLU-EE). *Клин. мед.* 2017; 95 (7): 634–641. DOI <http://dx.doi.org/10.18821/0023-2149-2017-95-7-634-641>

Для корреспонденции: Силина Екатерина Владимировна – д.м.н, проф. кафедры патологии человека; e-mail: silinaekaterina@mail.ru

Sitnikov I.G.¹, Fazylov V.H.², Silina E.V.³, Shevchenko S.B.³, Malyshev N.A.⁴, Yeganyan G.A.⁵, Groppa L.G.⁶, Korsantia B.M.⁷

The influence of ARVI and influenza treatment start time on the dynamics of clinical symptoms and outcomes of the diseases (the results of the international cohort observational study FLU-EE)

¹Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia;

²Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 119991, Moscow, Russia;

⁴A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

⁵M. Heratsi Yerevan State Medical University, Armenia;

⁶Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Moldova;

⁷Bakhtashvili Institute of Medical Biotechnology, Tbilisi State Medical University, Georgia

Objective – assessment of the influence of the start time of antiviral therapy of acute respiratory viral infection (ARVI) and influenza on dynamics of clinical symptoms and outcome of the disease.

Material and methods. The data on 18,946 patients aged 18 to 93 years with previously established clinical diagnosis of ARVI or influenza were obtained and analyzed in the framework of an international multicenter open prospective observational study. The patients were divided into 2 groups: those in the control group received symptomatic treatment without the use of antiviral drugs and patients of group 1 (main group) were given the antiviral drug Kagocel as a component of combined therapy. The clinical symptoms, bacterial complications, efficacy and safety of prescribed therapy (including antibiotics) were assessed.

Results. About a quarter of patients (23.2%) with ARVI and influenza did not seek professional medical help with in the first 24-48 hours after onset of the disease and started treatment on the 3rd day or later. The most common symptom of ARVI or influenza in the first 24-48 hours was hyperthermia that was followed during the next 72 hours or more (in the absence of adequate treatment) by other symptoms, such as coughing the severity of which correlated with the development of bacterial complications most often diagnosed on day 5. Administration of interferon inducer Kagocel resulted in faster normalization of body temperature than in the control group regardless of the time of onset of drug administration (both at early and late treatment start time). Therapy with Kagocel led to significant regression of the clinical symptoms of the disease as early as days 2 and 3 with the reduction of the frequency of bacterial complications from 13% to 7.9%. The frequency of complete recovery by the 3rd visit was 70.8% in the control group and 77.9% in the main group. The study demonstrated the inexpediency of prophylactic antibiotic treatment for ARVI and influenza (complete recovery rate decreased by 6%) as well as the ambiguity of positive antibiotic effects on the outcome of complications (complete recovery only in 57.7% cases vs 77, 4% in the absence of antibiotics).

Conclusion. The absence of antiviral treatment for ARVI and influenza is a wrong strategy leading to prolongation of the disease and increased frequency of complications. The earlier the antiviral treatment starts, the milder the symptom, the lower aggravation rate, and the earlier complete recovery. It was shown on a large cohort of patients that administration of antiviral drug Kagocel is effective in case of both the early (24-72-hours after the onset of the disease) and late (72 hours and later) beginning of the treatment.

Keywords: acute respiratory viral infection; influenza; hyperthermia; antiviral therapy; Kagocel; antibiotics; complications.

For citation: Sitnikov I.G., Fazylov V.H., Silina E.V., Shevchenko S.B., Malyshev N.A., Yeganyan G.A., Groppa L.G., Korsantia B.M. The influence of ARVI and influenza treatment start time on the dynamics of clinical symptoms and outcomes of the diseases (the results of the international cohort observational study FLU-EE). *Klin. med.* 2017; 95 (7): 634–641. DOI <http://dx.doi.org/10.18821k0023-2149-2017-95-7-634-641>

For correspondence: Ekaterina V. Silina – MD, PhD, DSc, prof., Dpt. Human Pathology; e-mail: silinaekaterina@mail.ru

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Актуальность проблемы острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) обусловлена повсеместной их распространенностью, полиэтиологичностью, высокой контагиозностью и как следствие чрезвычайно высокими показателями заболеваемости. На долю гриппа и других ОРВИ приходится до 70% всех инфекционных заболеваний [1]. Заболеваемость ОРВИ и гриппом наиболее часто отмеча-

ется у детей, тем не менее у людей старше 18 лет симптомы ОРВИ могут возникать до 5 раз в год [2]. Осложнения ОРВИ могут послужить причиной летального исхода. Наибольшую опасность из более чем 200 различных возбудителей ОРВИ представляет вирус гриппа, смертность от которого в мире ежегодно составляет до 250 000 случаев [3-5].

Тактика лечения ОРВИ зависит от тяжести инфекционного процес-

са, формы заболевания, наличия осложнений и анамнеза больного. Основу терапии ОРВИ составляет патогенетическое и симптоматическое лечение. Этиотропная противовирусная терапия в настоящее время разработана исключительно против вирусов гриппа. Это ингибиторы активности ионных каналов вируса, формируемых белком М2 (производные адамантана – амантадин и ремантадин),

и ингибиторы нейраминидазы (осельтамивир и занамивир) [6].

Среди универсальных противовирусных средств выделяют препараты интерферона (природные интерфероны – человеческий лейкоцитарный интерферон, рекомбинантные препараты интерферонов – виферон, генферон, роферон, реаферон, липоферон), а также индукторы интерферонов (кагоцел, циклоферон, тилорон).

Интерфероны являются первой линией защиты клеток от вирусов, начиная функционировать раньше других факторов иммунитета. Их противовирусная активность связана с блокированием синтеза РНК/ДНК вирусов, а также белков их оболочки. В основе иммуномодулирующего эффекта интерферонов лежит их способность регулировать взаимодействие иммунных клеток путем регуляции экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости типа I на клеточных мембранах. Также обнаружена возможность прямой активации иммунокомпетентных клеток интерферонами. Интерфероны способствуют изменению топографии мембран клеток, препятствуя фиксации вируса и проникновению его в клетку [7, 8].

Более современными, чем препараты интерферонов, являются индукторы интерферонов, которые имеют близкие механизмы действия и спектр активности, однако отличаются некоторыми преимуществами. Они реже вызывают аллергические реакции, не способствуют образованию антител к интерферонам и вызывают пролонгированную продукцию интерферонов в организме, достаточную для развития адекватного иммунного ответа [9]. Образование эндогенных интерферонов при применении индукторов интерферонов более физиологично, чем введение экзогенных интерферонов, подавляющее выработку интерферонов организмом по механизму обратной связи [9-12]. Кроме того, индукторы интерферонов стимулируют противовоспалительную активность нейтрофилов и гене-

рацию активных форм кислорода, повышая бактерицидные свойства крови и эффективность антибиотикотерапии.

Одним из таких индукторов интерферонов является лекарственный препарат кагоцел. Показано, что кагоцел повышает продукцию интерферонов в Т- и В-лимфоцитах, макрофагах, гранулоцитах, фибробластах, эндотелиальных клетках, участвующих в ответе организма на внедрение вируса. В клинических исследованиях продемонстрированы безопасность кагоцела, отсутствие побочных реакций, токсического действия, подавления клеточного или гуморального иммунитета при применении препарата [11]. Показано, что профилактическое применение кагоцела снижает частоту развития симптомов ОРВИ, а при приеме в первые 3 суток заболевания препарат уменьшает тяжесть симптомов, частоту развития бронхообструкции и продолжительность инфекции. Уменьшается продолжительность курса антибиотикотерапии в случае развития бактериальных осложнений ОРВИ [13, 14].

С целью изучения течения клинической картины ОРВИ и гриппа в рутинной амбулаторной практике с оценкой эффективности и безопасности применяемой противовирусной терапии проведено международное исследование FLU-EE «Лечение ОРВИ и гриппа в рутинной клинической практике» [14, 15]. Указанная работа является одним из этапов этого когортного исследования, цель которого – оценка эффективности применения индуктора интерферонов при лечении ОРВИ и гриппа в обычной клинической практике в зависимости от разных сроков начала терапии после появления первых симптомов заболевания.

Задачи настоящего исследования: 1) провести анализ клинической картины ОРВИ и гриппа у пациентов, обратившихся за медицинской помощью в разные сроки заболевания; 2) по данным визита 2, происходящего в разные сроки от дебюта заболевания, подробно

изучить ежесуточную динамику клинической картины гриппа и ОРВИ; 3) установить частоту бактериальных осложнений ОРВИ и гриппа, а также частоту назначения системных антибиотиков, в том числе при разных сроках начала лечения; 4) оценить влияние индуктора интерферонов на динамику клинических симптомов ОРВИ и гриппа, а также на развитие бактериальных осложнений и частоту назначения системных антибиотиков, в том числе при раннем и позднем обращении за медицинской помощью; 5) провести сравнительный анализ исхода заболевания к визиту 3 в зависимости от наличия осложнений, антибиотикотерапии и противовирусного лечения.

Материал и методы

В открытое наблюдательное когортное исследование включено 18 946 пациентов в возрасте от 18 до 93 лет (средний возраст $42,7 \pm 15,1$ года, медиана 40 лет) с установленным клинически диагнозом ОРВИ и гриппа. В число пациентов вошли 10 861 (57,3%) женщина и 8 085 (42,7%) мужчин, проходивших амбулаторное лечение в рамках рутинной практики в 262 лечебно-профилактических учреждениях России, Молдовы, Армении и Грузии.

При первом обращении (визит 1) повышение температуры тела регистрировали у 98,0% пациентов, слабость – у 95,4%, головную боль – у 79,9%, раздражение задней стенки глотки (зуд в горле) – у 79,6%, ринит – у 77,5%, боль в мышцах и/или суставах – у 76,9%, озноб – у 70,9%, кашель – у 58,6%. Склерит и/или конъюнктивит при включении в исследование регистрировали у 29,1% пациентов. Средняя температура тела популяции пациентов при визите 1 составила $37,85 \pm 0,50$ °C (медиана 37,8 °C при межквартильном интервале 37,5/38,1 °C, максимум 40,1 °C).

В 1-2-е сутки с момента появления симптомов гриппа и ОРВИ обратились (раннее обращение, согласно протоколу исследования) за квалифицированной медицинской

помощью 14 555 (76,8%) пациентов, в том числе зарегистрировано 7 437 (39,3%) случаев обращения в 1-е сутки. На 3-7-е сутки (позднее обращение) обратился 4 391 (23,2%) пациент.

В ходе исследования больные были разделены на группы в зависимости от назначенной противовирусной терапии. Одна группа пациентов получала только симптоматическую терапию (группа сравнения, n = 1 680), другая группа в составе комплексного лечения получала препарат кагоцел (n = 17 266) в соответствии с инструкцией (основная группа). Группы были сопоставимы по полу, возрасту, тяжести заболевания и срокам обращения за медицинской помощью.

Заболевшие выполнили 3 визита к врачу, в среднем визит 2 происходил через 3 сут после визита 1 (межквартильный интервал 3/4), визит 3 – через 6 сут (межквартильный интервал 5/8). В настоящей работе подробно проанализирована динамика клинической картины гриппа и ОРВИ при визите 2, происходящем на 3-11-е сутки от дебюта заболевания. При каждом посещении осуществлялась оценка состояния пациентов с регистрацией клинических симптомов в трех качественных вариантах (1 – отсутствие симптомов, 2 – выраженность симптомов средней степени, 3 – выраженность симптомов тяжелой степени), выполнялась оценка назначенной в динамике лекарственной терапии, а также оценка осложнений, требующих назначения системных антибиотиков.

Статистическая обработка результатов исследования проведена с использованием программы SPSS с применением стандартных параметрических и непараметрических критериев оценки статистической значимости. Различия считались достоверными при $p < 0,05$. Описательная статистика качественных параметров представлена в виде частот, количественных – медиана (Me), среднее \pm стандартное отклонение, а также нижний и верх-

ний квартили в случае, когда параметр имел далекую от нормального функцию распределения. Нормальным считалось распределение, при котором критерий Колмогорова-Смирнова превышал 0,05. Для сравнения двух независимых непараметрических выборок использовали критерий Манна-Уитни, для множественного сравнения – критерий Краскела-Уоллиса. Для сравнения двух зависимых непараметрических выборок использовали критерий Уилкоксона, для множественного сравнения – критерий Фридмана. Количественные данные с нормальным распределением оценивали с помощью теста Стьюдента, а также теста Ньюмана-Кейлса для множественных сравнений. Качественные переменные сравнивались с помощью критерия χ^2 Пирсона (анализ таблиц сопряженности).

Результаты

Анализ клинической картины ОРВИ и гриппа у пациентов, обратившихся за медицинской помощью в разные сроки, установил, что раньше всех за медицинской помощью обращались больные с высокой температурой тела (рис. 1). Пациентов с температурой тела 39 °С и выше в 1-е сутки от начала заболевания было в 2,2 раза больше, чем на 2-е сутки, и в 4 раза больше, чем при позднем обращении – на 3-7-е сутки (4,9% против 2,2% на 2-е сутки, 1,2% на

3-и сутки, 1,4% позже 3-х суток; $p < 0,001$; критерий Краскела-Уоллиса). Высокой (38-38,9 °С) температура тела была у 28,0% пациентов в 1-е сутки заболевания, доля пациентов с гипертермией постепенно снижалась до 25,5% к 4-7-м суткам болезни. Пропорционально срокам заболевания повышалась и доля пациентов с фебрильной температурой тела (от 64,7 до 70,5%).

В то же время тяжесть проявления других регистрируемых и анализируемых клинических симптомов была более выраженной при позднем обращении (рис. 2). Так, при обращении к врачу на 3-7-е сутки заболевания тяжелая степень такого симптома, как слабость, регистрировалась в 1,12 раза чаще, чем при раннем обращении ($p < 0,01$), тяжелая степень озноба – в 1,12 раза чаще ($p < 0,05$), тяжелая степень головной боли – в 1,10 раза чаще ($p < 0,001$), тяжелая степень зуда в горле – в 1,21 раза чаще ($p < 0,01$). Максимальное различие достигнуто по такому симптому, как кашель, который был тяжелым у 7,2% пациентов, обратившихся к врачу в 1-2-е сутки от момента возникновения клинической картины ОРВИ и гриппа, а при позднем обращении – у 11,1%, что в 1,54 раза больше ($p < 0,001$).

Иное разделение показало, что у больных, обратившихся к врачу в 1-е сутки заболевания, в боль-

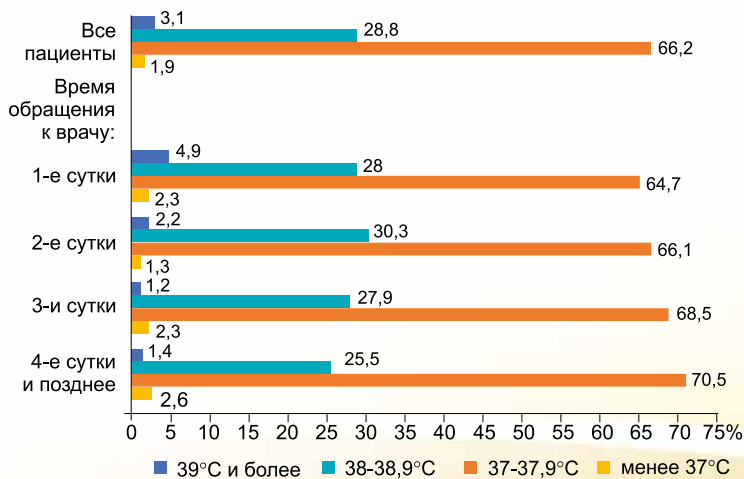


Рисунок 1. Температура тела при 1-м визите у пациентов на 1, 2, 3 и 4-7-е сутки заболевания ($p < 0,001$; χ^2)

шей степени выражена гипертермия, на 2-3-и сутки – озноб, слабость, боль в мышцах/суставах, головная боль, зуд в горле, склерит/конъюнктивит, ринит, на 4-7-е сутки – кашель.

Анализ основных симптомов ОРВИ и гриппа при визите 2 в зависимости от сроков после начала заболевания показал повышение частоты симптомов респираторной инфекции на 5-е сутки заболевания, что может быть связано с присоединением бактериальных осложнений именно в эти сроки на фоне ослабленного иммунитета и декомпенсации адаптационных механизмов. В группе сравнения частота выявляемости кашля возросла с 46% (на 4-е сутки) до 57,6% (на 5-е сутки; $p < 0,05$), гипертермии – с 76,8 до 81,1% на фоне отчетливой тенденции к росту таких симптомов интоксикации, как озноб (с 20,4 до 22,4%) и боль в мышцах и/или суставах (с 30,4 до 35,4%). Полученные данные могут служить основанием для повышенного внимания к пациентам, особенно из групп высокого риска, с проведением расширенного лабораторного анализа крови с целью своевременного выявления иммунодефицитных состояний и принятия соответствующих мер профилактики.

В ходе исследования установлено, что назначение кагоцела сопровождалось значительным регрессом всех изучаемых симптомов уже на 4-е сутки после их появления, т.е. через 2-3 сут приема препарата. По некоторым симптомам (гипертермия, головная боль и слабость) разница между группами отмечалась, начиная с 3-х суток. Головная боль на 3, 4, 5, 6-7-е сутки в группе сравнения выявлялась чаще в 1,29, 1,41, 1,53 и 1,58 раза соответственно ($p < 0,001$). Частота жалоб на озноб была сопоставимой на 3-и сутки, но в дальнейшем пациенты из группы сравнения чаще предъявляли жалобы на озноб: в 2,58 раза – на 4 сутки, в 1,56 раза – на 5-е сутки, в 3,01 раза – на 6-7-е сутки ($p < 0,001$). Боль в

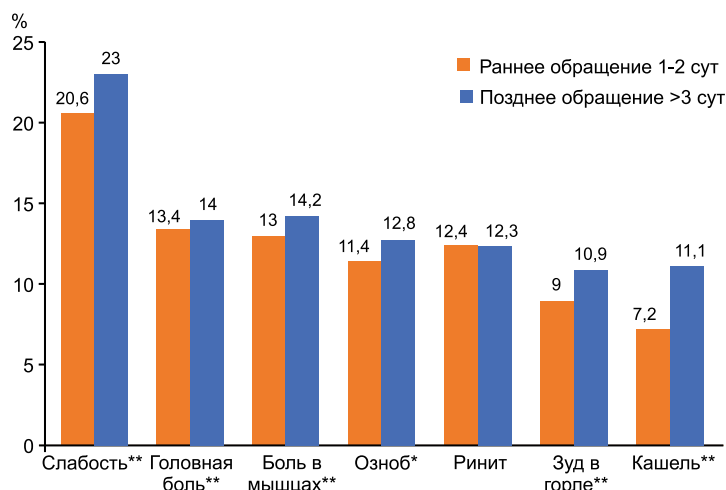


Рисунок 2. Частота выявления клинических симптомов тяжелой степени и их отсутствие у пациентов с ОРВИ и гриппом при раннем (в 1-2-е сутки) и позднем (на 3-и сутки и позже) обращении к врачу после появления первых симптомов заболевания

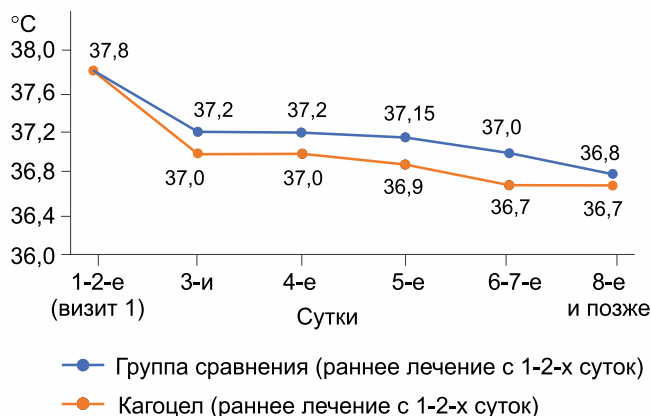


Рисунок 3. Динамика температуры тела в исследуемых группах при раннем обращении за медицинской помощью

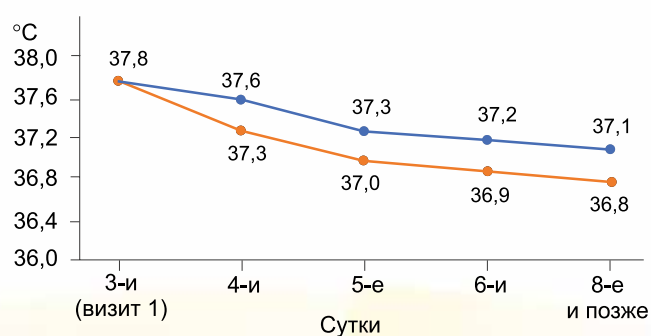


Рисунок 4. Динамика температуры тела в исследуемых группах при позднем обращении за медицинской помощью

Таблица 1. Показатели гипертермии ($\geq 37^\circ\text{C}$), выявляемые при визите 2, в зависимости от терапии и сроков от начала заболевания

Пациенты	3-и сутки	4-е сутки	5-е сутки	6-е сутки	7-е сутки
Группа сравнения, n (%)	312 (81,7)	477 (76,8)	393 (81,1)	114 (71,4)	36 (63,2)
Основная группа, n (%)	2 021 (55,6)	2 833 (51,6)	2 287 (51,5)	795 (37,3)	298 (33,1)
p (χ^2)	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$

мышцах в группе сравнения на 4, 5 и 6-7-е сутки регистрировалась чаще в 1,34, 1,43 и 2,11 раза соответственно ($p < 0,001$), слабость – в 1,20, 1,19 и 1,34 раза соответственно ($p < 0,001$), а склерит и/или конъюнктивит – в 1,53, 1,42 и 2,37 раза соответственно ($p < 0,01$). Кашель как наиболее яркий симптом бронхолегочного бактериального осложнения в группе сравнения встречался значительно чаще, чем в основной группе: на 3-и сутки – в 1,33 раза ($p < 0,001$), на 5-е сутки – в 1,20 раза ($p < 0,01$), на 6-7-е сутки – в 1,28 раза ($p < 0,001$).

Основной симптом гриппа и ОРВИ – гипертермия – в группе сравнения выявлялся достоверно чаще на 3-7-е сутки медицинского осмотра при визите 2 ($p < 0,001$): в 1,45 раза – на 3-и сутки, в 1,49 раза – на 4-е сутки, в 1,57 раза – на 5-е сутки, в 1,91 раза – на 6 и 7-е сутки (табл. 1).

Включение кагоцела в состав терапии ОРВИ и гриппа приводило к более быстрому, чем в группе сравнения, восстановлению нормальной температуры тела как при раннем, так и при позднем обращении за медицинской помощью (рис. 3, 4).

При раннем начале лечения средняя (медиана) температура тела в группе кагоцела на 3-и сутки регрессировала до 37,0 °C и не изменилась на 4-й день заболевания; на 5-е сутки она составила 36,9 °C, а на 6-7-е сутки – 36,7 °C. В группе сравнения температура тела в среднем (медиана) составила 37,2 °C на 3-5-е сутки, что в среднем на 0,2 °C выше, чем в основной группе. Нормализация температуры тела у большинства больных из группы сравнения даже при раннем начале лечения наступила лишь на 7-е сутки заболевания и позже. Следовательно, раннее применение индуктора интерферонов позволило в среднем на 2-3 сут уменьшить сроки гипертермии и другие клинические симптомы ОРВИ и гриппа.

При позднем начале лечения на 4-е сутки заболевания в группе сравнения средний показатель температуры тела составил 37,6 °C,

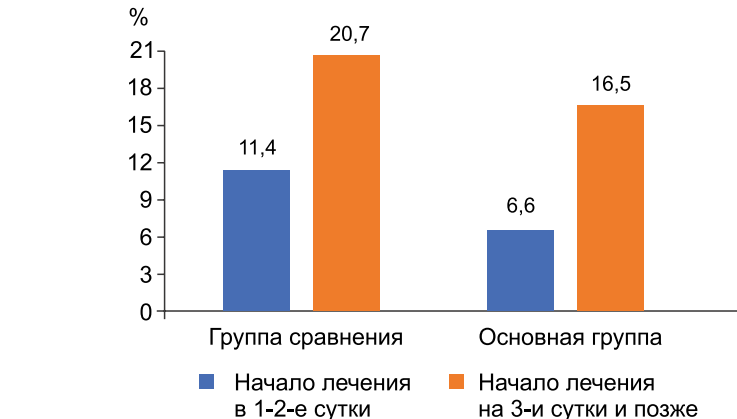


Рисунок 5. Частота назначения системных антибиотиков в исследуемых группах в зависимости от сроков обращения за медицинской помощью ($p < 0,05$)

а в основной группе – 37,3 °C ($p < 0,05$).

В дальнейшем разница в 0,3 °C сохранялась на 5-е сутки и позже ($p < 0,05$), средняя температура тела ниже 37 °C регистрировалась в основной группе на 6-7-е сутки (на 1–2 сут позже, чем при раннем начале лечения), однако в группе сравнения данные визита 2 не показали нормотермию даже на 8-е сутки и позже. Это свидетельствует в пользу использования индукторов интерферонов даже при позднем обращении к врачу: применение интерферонов предотвращает осложнения и ускоряет выздоровление при осложненном течении.

Врачи-исследователи зарегистрировали требующие назначения антибиотиков осложнения в 7,9% случаев в основной группе ($n = 1\ 361$) и в 13,0% случаев в группе сравнения ($n = 219$), что достоверно ($p < 0,001$) в 1,65 раза больше. Системные антибиотики были назначены в 1,51 раза чаще в группе сравнения (13,4%; $n = 225$), чем в основной группе (8,9%; $n = 1\ 539$; $p < 0,001$), в преобладающем большинстве случаев указанные назначения были выполнены при визите 2.

Результаты исследования подтвердили, что позднее обращение за квалифицированной медицинской помощью и соответственно позднее начало адекватного лечения существенно повышает риск присоединения бактериальных респираторных осложнений. При ран-

нем начале терапии (в 1-2-е сутки заболевания) частота назначения антибиотиков для системного использования составила 6,6% в группе пациентов, получавших кагоцел (873/13 237), и 11,4% (150/1 318) в группе сравнения, что достоверно ($p < 0,001$) в 1,73 раза больше.

При позднем начале лечения (на 3-7-е сутки) в основной группе частота назначения антибактериальных препаратов повысилась до 16,5% (666/4 029), а в группе сравнения – до 20,7% (75/362), т.е. была в 1,26 раза выше ($p < 0,05$; рис. 5). В итоге частота случаев полного выздоровления к конечной точке исследования (3-му визиту) в группе сравнения составила 70,8% ($n = 1\ 190$), а в основной группе – 77,9% ($n = 13\ 445$), что достоверно ($p < 0,001$), т.е. была в 1,10 раза выше.

Частота случаев полного выздоровления на фоне приема кагоцела достоверно повысилась не только среди пациентов, не имеющих осложнений гриппа и ОРВИ и не получавших системные антибиотики (с 76,2 до 79,2%; $p < 0,01$), но и среди пациентов, имеющих бактериальные осложнения и не получавших системные антибиотики (с 50 до 80,6%; в 1,61 раза; $p < 0,05$). Наиболее значительно повысилась частота случаев полного восстановления среди пациентов, у которых были выявлены бактериальные осложнения ОРВИ и гриппа и которым были назначены соответствующие антибиотики (с 34,8 до 61,5%, в 1,77 раза; $p < 0,001$).

Таблица 2. Исход ОРВИ и гриппа к моменту проведения визита 3 ($n = 18\ 946$)

Показатель	Выздоровление	Группа сравнения	Основная группа	Всего
Без осложнений и антибиотикотерапии ($n = 17\ 067$; $p = 0,003^*$), n (%)	Да	1 099 (76,2)	12 382 (79,2)	13 481 (79,0)
	Нет	344 (23,8)	3 242 (20,8)	3 586 (21,0)
Без осложнений, но с антибиотикотерапией ($n = 299$; $p = 0,554$), n (%)	Да	13 (72,2)	206 (73,3)	219 (73,2)
	Нет	5 (27,8)	75 (26,7)	80 (26,8)
Осложнения и антибиотикотерапия ($n = 1\ 465$; $p < 0,001^*$), n (%)	Да	72 (34,8)	774 (61,5)	846 (57,7)
	Нет	135 (65,2)	484 (38,5)	619 (42,3)
Осложнения без антибиотикотерапии ($n = 115$; $p = 0,027^*$), n (%)	Да	6 (50,0)	83 (80,6)	89 (77,4)
	Нет	6 (50,0)	20 (19,4)	26 (22,6)

Обращает на себя внимание снижение частоты случаев восстановления при назначении антибиотиков больным, не имеющим клинических признаков бактериальных осложнений, причем это наблюдалось в обеих группах, т.е. вне зависимости от характера и объема проводимой терапии. Это лишний раз подтверждает нецелесообразность проведения профилактической антибиотикотерапии пациентам с разными формами ОРВИ и гриппа (табл. 2).

Кроме того, среди 115 пациентов обеих групп, не получавших системные антибиотики, но имеющих осложнения (показания для их применения), полностью выздоровели к конечной точке исследования 77,4%, т.е. достоверно ($p < 0,05$) в 1,34 раза больше, чем среди 1 465 (57,7%) пациентов, получавших антибиотики в связи с развитием бактериальных осложнений гриппа и ОРВИ.

Обсуждение

Таким образом, в ходе анализа полученных данных установлено, что наиболее часто встречающимся симптомом ОРВИ и гриппа, регистрируемым при визите 1 пациента к амбулаторному врачу, является гипертермия (частота проявления 98,0%) – средняя температура тела составила $37,85 \pm 0,50$ °С. Частыми симптомами также являются слабость – 95,4%, головная боль – 79,9%, зуд в горле – 79,6%, ринит – 77,5%, боль в мышцах и/или суставах – 76,9%, озноб – 70,9%, кашель – 58,6%, склерит и/или конъюнктивит – 29,1%. Выраженная гипертермия, яв-

ляющаяся лидирующим симптомом различных форм ОРВИ и гриппа в первые 24-48 ч, при отсутствии лечения или при самолечении через 72 ч и позже сменяется нарастанием частоты проявления и тяжести других признаков, включая симптомы интоксикации (головная боль, озноб, боль в мышцах и/или суставах и др.), астению (слабость), а также кашель, который коррелирует с развитием бактериальных осложнений, чаще всего диагностируемых на 5-е сутки, что требует назначения системных антибактериальных препаратов. Следовательно, отсутствие этиотропного противовирусного лечения при ОРВИ является ошибочной тактикой и способствует развитию осложнений.

Проведенное исследование с участием большого числа пациентов показало, что позднее обращение за квалифицированной медицинской помощью и начало адекватного лечения более чем на 80% повышает риск бактериальных респираторных осложнений. Это лишний раз подчеркивает необходимость принятия адекватных медицинских мер в максимально короткие сроки, а также пагубную роль самолечения при гриппе и ОРВИ.

Применение индуктора интерферонов кагоцела сопровождается значительным регрессом всех изучаемых симптомов заболевания уже через 2-3 сут лечения. Назначение кагоцела в составе комплексного лечения гриппа и ОРВИ приводило к более быстрому восстановлению нормальной температуры тела как при раннем, так и при позднем об-

ращении за медицинской помощью, причем в обоих случаях отмечалась нормотермия в среднем на 2-3 сут раньше, в том числе за счет сокращения частоты бактериальных осложнений в 1,65 раза (с 13 до 7,9%). В результате этого в 1,5 раза снижается потребность в назначении системных антибиотиков. Полученные данные позволяют говорить об эффективности препарата при различных ОРВИ, включая грипп, независимо от сроков заболевания.

Итоговый анализ исхода респираторных инфекций в зависимости от наличия осложнений, антибиотикотерапии и противовирусного лечения подтвердил, с одной стороны, эффективность назначения кагоцела, с другой – нецелесообразность проведения профилактической антибиотикотерапии при ОРВИ и гриппе (частота полного выздоровления к конечной точке исследования понизилась на 6%). Анализ случаев полного восстановления у пациентов, имеющих осложнения, поставил под сомнение однозначность положительной роли антибиотиков, поскольку при их применении полное восстановление наступило в 57,7% случаях, а при отказе от них – в 77,4%. Последнее свидетельствует в пользу неоднозначности проблемы назначения антибактериальных лекарственных средств при вирусных респираторных заболеваниях, а также о целесообразности проведения исследований, направленных на объективизацию терапии при гриппе и ОРВИ с учетом результатов анализа «затраты-эффективность». ■

Список литературы:

1. Чернышева О.Е. Применение рекомбинантного α -2b-интерферона в лечении острых респираторных вирусных заболеваний у детей. *Здоровье ребенка*. 2016; 6 (74): 69–73.
2. Eccles R. Understanding the symptoms of the common cold and influenza. *Lancet Infect. Dis.* 2005; 5 (11): 718–25.
3. Крамарев С.А. Лечение гриппа и острых респираторных вирусных инфекций у детей. *Рациональная фармакотерапия*. 2008;(3/2): 24–8.
4. ESWI (2013). The Third European Influenza Summit. Summit reports. May 2, 2013, Brussels. <http://www.flusummit.org>.
5. Богданова А.В., Самодова О.В., Рогушина Н.Л., Щепина И.В. Этиология респираторных вирусных инфекций нижних дыхательных путей у детей: современное состояние проблемы (литературный обзор). *Журнал инфектологии*. 2016; 8 (2): 5–9.
6. Сидорович О.И. Современные подходы к лечению и профилактике гриппа и ОРВИ у детей. *Медицинский совет, аллергология и иммунология*. 2014; 14: 14–7.
7. Ершов Ф.И., Киселев О.И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). М.; 2005.
8. Колобухина Л.В. Виферон в лечении острых респираторных вирусных инфекций. *РМЖ*. 2003; (5): 306.
9. Ершова И.Б., Косенко В.С., Осычнюк Л.М., Осипова Т.Ф., Мочалова А.А. Липосомные формы интерферонов в педиатрической практике при лечении ОРВИ у детей. *Здоровье ребенка*. 2009; 2 (17): 20–3.
10. Лыткина И.Н., Малышев Н.А. Профилактика и лечение гриппа и острых респираторных вирусных инфекций среди эпидемиологически значимых групп населения. *Лечащий врач*. 2010; (10): 66–9.
11. Малышев Н.А., Колобухина Л.В., Меркулова Л.Н., Ершов Ф.И. Современные подходы к повышению эффективности терапии и профилактики гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций. *Consilium medicum*. 2005; 7 (10): 831–5.
12. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов дыхания: руководство для практикующих врачей / Под ред. А.Г. Чучалина. М.; 2005.
13. Харламова Ф.С., Учайкин В.Ф., Кладова О.В. и др. Клиническая и профилактическая эффективность индуктора интерферона.
14. Фазылов В.Х., Ситников И.Г., Силина Е.В., Шевченко С.Б., Можина Л.Н., Замятина Л.Л., Еганян Г.А., Гроппа Л.Г., Корсантия Б.М. Лечение больных ОРВИ и гриппом в повседневной клинической практике (результаты многоцентрового международного наблюдательного исследования FLU-EE). *Терапевтический архив*. 2016; (11): 61–8.
15. Фазылов В.Х., Ситников И.Г., Малышев Н.А., Силина Е.В., Шевченко С.Б., Еганян Г.А., Корсантия Б.М., Гроппа Л.Г. Влияние противовирусной терапии на частоту развития бактериальных осложнений и назначения антибактериальных препаратов для системного использования у пациентов с ОРВИ и гриппом (результаты когортного международного наблюдательного исследования FLU-EE). *Антибиотики и химиотерапия*. 2016; 61 (1–12): 21–9.

Впервые опубликовано в журнале «Клиническая медицина», 2017; 95(7)

Кагоцел®

Для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ у взрослых и детей с трех лет!



Работает

ПРИ ГРИППЕ И ОРВИ!

Состав: Активное вещество: Кагоцел 12 мг. Вспомогательные вещества: крахмал картофельный 10 мг, кальций стеарат 0,65 мг, Лудипресс (состав: лактозы моногидрат, повидон (Коллидон 30), кросповидон (Коллидон CL)) до получения таблетки массой 100 мг.

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. САМОЛЕЧЕНИЕ МОЖЕТ БЫТЬ ВРЕДНЫМ ДЛЯ ВАШЕГО ЗДОРОВЬЯ.

Производитель:
ООО «НИАРМЕДИК ФАРМА», Россия, 249030, Калужская область,
г. Обнинск, ул. Королева, дом 4, офис 402; Тел./факс: +7 (495) 741-49-89.
Владелец регистрационного удостоверения:
ООО «НИАРМЕДИК ПЛЮС», Россия, 125252, г. Москва,
ул. Авиастроителя Микояна, дом 12; Тел./факс: +7 (495) 741-49-89.

Рег. уд. РК-ЛС-5№122075
Торговый представитель в Республике Казахстан:
ТОО «Казахская фармацевтическая компания «МЕД-СЕРВИС ПЛЮС»,
Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Мамаевой, дом 54;
Тел./факс: +7 (727) 323-21-92.
www.kagocel.ru

Современная фармакотерапия в лечении внебольничной пневмонии



В.В. Скворцов, А.Н. Горбач, Е.М. Скворцова, А.В. Тумаренко
ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ

В данной статье приведены основные сведения об этиологии, классификации и диагностике внебольничной пневмонии. Изложены основные подходы к лечению данного заболевания. Рассмотрено применение препарата мегасеф (цефуросим) как основного средства антибактериальной терапии.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, антибиотики, цефалоспорины.

Modern pharmacotherapy in the treatment of community-acquired pneumonia

V.V.Skvortsov, A.N.Gorbach, E.M.Skvortsova, A.V.Tumarenko

This article provides basic information about the etiology, classification and diagnosis of community-acquired pneumonia. The basic approaches to the treatment of this disease. The use of the drug Megasef (cefuroxime) as the main means of antibacterial therapy is considered

Keywords: community-acquired pneumonia, antibiotics, cephalosporins.

Пневмонии – группа острых инфекционных заболеваний различных по этиопатогенезу и морфологическим особенностям, характеризующихся очагово-инfiltrативным поражением респираторных отделов легких с обязательным наличием внутриальвеолярной экссудации. Клинический классификационный подход предусматривает подразделение пневмонии на внебольничную (ВП) и нозокомиальную (госпитальную). Внебольничной считают пневмонию, развившуюся вне стационара, либо диагностированную в первые двое суток с момента госпитализации [4,5].

Пневмонии обособлены от других очаговых воспалительных заболеваний легких неинфекционного происхождения, вызываемых физическими или химическими факторами, имеющих аллергическое или сосудистое происхождение (пневмонит, инфаркт легкого, эозинофильная пневмония и др.) [4].

ВП остается одной из основных причин смертности во всем мире. В поликлинической практике в настоящее время не принято определять этиологию пневмонии, по-прежнему существует множество недочетов в терапии пациентов с данным заболеванием. Анализ ошибок по ведению пациентов с внебольничной пневмонией позволяет выявить частое неумение дифференцировать типичную и атипичную пневмонию и осуществлять подбор и дозирование адекватного антибактериального препарата.

Клинические рекомендации по рациональной антибиотикотерапии опираются на данные о спектре основных этиологически значимых возбудителей инфекции, об эффективности антибиотиков и риске развития или распространения резистентности возбудителей, поэтому важно иметь представление об основных клинических проявлениях пнев-

монии, вызванной тем или иным возбудителем [4].

Этиология

Насчитывается более 100 микроорганизмов, являющихся потенциальными возбудителями ВП (бактерии, вирусы, грибы, простейшие). Большинство случаев заболевания ассоциируется с относительно небольшим кругом патогенов, к которым относят *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, респираторные вирусы (вирусы гриппа А и В, парагриппа, коронавирусы, аденовирусы, респираторный синцитиальный вирус и др.), энтеробактерии, *S. Aureus* и др. [4,5,7].

Streptococcus pneumoniae (пневмококк) является возбудителем ВП в 30-50% случаев. Атипичные микроорганизмы выступают в роли этиологических агентов реже – от 8 до 30% случаев (*Chlamydia pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *Legionella pneumophila*) [1,2,4].

В последние годы возросла частота заболеваемости вирусными пневмониями. Как правило, вирусная ВП носит выраженный сезонный характер. Различают первичную вирусную пневмонию, которая развивается в результате непосредственного вирусного поражения легких, и вторичную бактериальную пневмонию, которая может сочетаться с первичным вирусным поражением легких или быть самостоятельным поздним осложнением респираторной вирусной инфекции. В большинстве случаев ВП, вызываемые респираторными вирусами, характеризуются нетяжелым течением, однако у лиц пожилого и старческого возраста, при наличии сопутствующих сердечно-сосудистых, бронхолегочных, эндокринных заболеваний или иммунодефицитных состояний, они могут ассоциироваться с развитием тяжелых, угрожающих жизни осложнений. В частности, пневмония, вызываемая вирусом SARS-CoV-2, превалирующая в структуре респираторных вирусных инфекций нижних дыхательных путей в последние 2 года, имеет достаточно высокую частоту тяжелых форм [1,5,6,9].

Так как этиологический диагноз устанавливается редко – приблизительно в 5-10%, то наиболее частой рубрикой классификации диагноза остается J18 – пневмония без уточнения возбудителя [5].

Классификация

Имеется множество подходов к классифицированию пневмоний. Наибольшее распространение получила классификация, учитывающая условия, в которых развилась пневмония (ВП и госпитальная), а также особенности инфицирования легочной ткани и состояние иммунологической реактивности организма.

Внебольничная пневмония (по R.G.Wunderink, G.M.Mutlu, 2018) [4]:

Типичная ВП (у пациентов с отсутствием нарушений иммунитета):

- а. бактериальная;
- б. вирусная;
- в. грибковая;

- г. микобактериальная;
- д. паразитарная.

ВП у пациентов с выраженными нарушениями иммунитета:

- а. синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД);
- б. прочие заболевания/ патологические состояния.

Аспирационная пневмония/ абсцесс легкого.

Европейское респираторное общество (European Respiratory Society) предлагает классификацию внебольничных пневмоний с учетом, с одной стороны, этиологии, а с другой – тяжести течения болезни [5]:

- нетяжелая «пневмококковая» пневмония;
- нетяжелая атипичная пневмония;
- тяжелая пневмония вероятно пневмококковой этиологии;
- тяжелая пневмония неизвестной этиологии;
- аспирационная («анаэробная») пневмония.

По локализации ВП делятся на: односторонние (лево- и правосторонние), тотальные, долевы, сегментарные, субдольковые, центральные, прикорневые, двусторонние.

По течению выделяют [5]:

- Легкое течение ВП – симптомы интоксикации невыраженные, температура тела субфебрильная, отсутствуют дыхательная недостаточность (ДН) и гемодинамические нарушения, легочная инфильтрация в пределах 1 сегмента, лейкоциты $9,0-10,0 \times 10^9/\text{л}$.
- Среднетяжелое течение ВП: симптомы интоксикации умеренно выражены, повышение температуры тела до $38^\circ\text{C}-38,5^\circ\text{C}$, легочный инфильтрат в пределах 1-2 сегментов, ЧД до 22/мин, ЧСС до 100 уд/мин, осложнения отсутствуют.
- Тяжелое течение ВП: симптомы интоксикации выраженные, температура тела $<35,5^\circ\text{C}$ или $>38,5^\circ\text{C}$; ДН II-III ст. ($\text{SaO}_2 <92\%$, $\text{PaO}_2 <60$ мм рт.ст. и/или $\text{PaCO}_2 >50$ мм

рт.ст.), нарушения гемодинамики ($\text{AD} <90/60$ мм рт. ст, $\text{ЧСС} >100$ уд/мин), лейкопения $<4,0 \times 10^9/\text{л}$ или лейкоцитоз $20,0 \times 10^9/\text{л}$; инфильтрация более чем в одной доле; плевральный выпот, быстрое прогрессирование процесса (увеличение зоны инфильтрации на $\geq 50\%$ за 48 часов наблюдения), абсцедирование, мочевины $>7,0$ ммоль/л, осложнения: ДВС-синдром, сепсис, полиорганная недостаточность, нарушения сознания, обострение сопутствующих и/или фоновых заболеваний.

Диагностика

Диагноз ВП является определенным при наличии:

- Очаговой инфильтрации легочной ткани (рентгенологически подтвержденной);
- Минимум двух из клинических признаков:
 - острая лихорадка в начале заболевания ($t >38,0^\circ\text{C}$),
 - физические признаки (фокус крепитации и/или мелкопузырчатые хрипы, жесткое бронхиальное дыхание, укорочение перкуторного звука),
 - кашель с мокротой,
 - лейкоцитоз $>10 \times 10^9/\text{л}$ и/или палочкоядерный сдвиг ($>10\%$).

В настоящее время также встречаются рентген-негативные пневмонии. В этой ситуации врач предполагает, что у пациента имеется ВП, но при рентгенографии изменений нет. При клиническом подозрении на пневмонию целесообразно начать эмпирическую антибактериальную терапию и провести компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки, которая является более чувствительным методом диагностики ВП или (при невозможности проведения КТ) повторить рентгенографию органов грудной клетки через 24-48 часов [5].

Лечение

Для выбора тактики и места лечения пациента с ВП необходимо

оценить риск неблагоприятного исхода. Пациенты с низким риском летального исхода (как правило, молодые пациенты без сопутствующих заболеваний) могут получать терапию в амбулаторных условиях. Госпитализация необходима при тяжелом течении ВП, неэффективности проводимого лечения, пожилым пациентам с сопутствующими заболеваниями. Для определения риска неблагоприятного исхода разработаны различные шкалы (CURB-65/CRB-65, индекс тяжести пневмонии PSI (Pneumonia Severe Index), шкала PORT и др.) [5].

Основой успешного исхода терапии ВП является правильный подбор антибактериального препарата. Остальные средства, используемые в лечении ВП, имеют вспомогательное значение. В данной статье рассмотрим основные моменты антимикробной терапии ВП на примере препарата цефалоспоринового ряда [1,6,7].

Важно отметить, что несмотря на возросшую частоту вирусных ВП в структуре заболеваемости, инфекции дыхательных путей, вызываемые вирусами, не требуют назначения антибактериальных препаратов. Многочисленные научные исследования показывают, что назначение антибиотиков при вирусной инфекции, в частности пневмонии, не приводит к сокращению сроков лечения и числа осложнений. Использование данной группы лекарственных средств при вирусной ВП оправдано только в случае присоединения вторичной бактериальной инфекции [6,7].

В настоящее время в современной медицине одними из наиболее перспективных антибактериальных препаратов являются цефалоспорины, обладающие широким спектром действия, бактерицидным эффектом и разнообразием форм выпуска. Их также можно назвать ключевыми препаратами для лечения госпитализированных больных с внебольничной пневмонией [1,2,3].

Представителем цефалоспоринов II поколения, обладающим

наиболее оптимальными свойствами антибактериального препарата для лечения ВП, является Мегасеф® (Цефуросим).

Согласно утвержденному на территории ряда стран официальному тексту инструкции для медицинского применения, Мегасеф® (АО «Нобел Алматинская Фармацевтическая Фабрика») относится к фармакологической группе противомикробных препаратов для системного применения (бета-лактамы антибактериальные препараты), оказывает бактерицидное действие за счет ингибирования синтеза бактериальной клеточной стенки. Активное вещество препарата – цефуросим, – ацетилирует мембраносвязанные транспептидазы, нарушая перекрестную сшивку пептидогликанов, необходимую для обеспечения прочности и ригидности клеточной стенки [1-3,8].

Можно сказать, что среди цефалоспоринов II поколения молекула цефуросима является безусловным лидером, – при сходном антимикробном спектре с другими препаратами этого поколения цефуросим более активен в отношении *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *Haemophilus* spp. и др. Широкий спектр противомикробного действия позволяет успешно использовать Мегасеф® (Цефуросим) для эмпирической терапии [2].

Также одним из важных моментов является то, что применение препарата Мегасеф® (Цефуросим) дает возможность следовать принципу «ступенчатости» в антибактериальной терапии, сохраняя в резерве цефалоспорины III поколения (цефтриаксон) для более тяжелых инфекционных заболеваний, протекающих с осложнениями. Данные статистики говорят о том, что в Республике Казахстан препарат цефалоспоринового ряда III поколения цефтриаксон назначается в количестве 14 млн упаковок в год, в сравнении – цефуросим всего 1 млн. Последовательность в назначении поколений цефалоспоринов является более предпочти-

тельным и верным решением для снижения риска антибиотикорезистентности [1-3].

Фармакокинетические особенности Мегасеф® (Цефуросим) заключаются в том, что препарат поступает в желудочно-кишечный тракт в виде пролекарства, что снижает вероятность развития побочных гастроинтестинальных явлений, в том числе дисбиоза кишечника и антибиотик-ассоциированных диарей. Это делает очевидным преимущество Мегасеф® (Цефуросим) перед другими антибиотиками, во время курса терапии данным препаратом нет необходимости в приеме пробиотиков [3].

После попадания в ЖКТ цефуросима ацетил быстро (менее чем за 3 минуты) преобразуется в активный фрагмент – цефуросим. Пик сывороточной концентрации достигается через 2,1 часа после перорального приема 250 мг антибиотика во время еды. Выводится препарат в неизменном виде с мочой [3,8].

Показания к применению

Помимо инфекций верхних и нижних дыхательных путей показаниями к применению препарата Мегасеф® (Цефуросим) являются:

Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к цефуросиму микроорганизмами, в т.ч. абдоминальные и гинекологические инфекции, менингит, эндокардит, инфекции мочевыводящих путей, костей и суставов, кожи и мягких тканей, сепсис.

Профилактика послеоперационных инфекционных осложнений при операциях на органах брюшной полости и малого таза, сосудах, сердце, легких, пищевом тракте, при ортопедических операциях и др.

Противопоказания: гиперчувствительность к активному компоненту препарата или другим цефалоспориновым антибиотикам [8].

Форма выпуска и режим дозирования

Мегасеф® (Цефуросим) выпускается АО «Нобел Алматинская

Фармацевтическая Фабрика» в виде двух основных лекарственных форм – таблеток (250 мг и 500 мг, №10) и порошка для приготовления раствора для инъекций (флакон, 750 мг и 250 мг). Таблетки содержат активное вещество в виде цефуроксима аксетила, порошок – цефуроксима натрия.

Парентеральные формы препарата Мегасеф® (Цефуроксим) продаются в комплекте с растворителем – стерильной водой для инъекций (1 ампула, 6 мл или 2 мл).

Режим дозирования устанавливается индивидуально, с учетом тяжести течения внебольничной пневмонии и чувствительности возбудителя. В среднем длительность применения составляет 7 дней (от 5 до 10 дней) [8].

Способ введения антимикробного препарата при нетяжелых формах ВП – per os, при тяжелом течении используется схема «step-down»: сначала препарат вводят парентерально, позднее переходят к назначению пероральных форм этого же препарата. Например, лечение пневмонии начинается препаратом Мегасеф® (Цефуроксим) в/м 3-5 дней, далее продолжается прием цефуроксима аксетил (Мегасеф®) внутрь еще 5-7 дней. Применение одного и того же антибиотика, как для парентерального введения, так и для перорального приема, безусловно, является наиболее оптимальным,

так как сокращает дни пребывания в стационаре, приводит к значительной экономии средств и более удобно для пациента [3,5,8].

При приеме внутрь рекомендованная доза для взрослых и детей массой тела ≥ 40 кг составляет 250-500 мг 2 раза в день. При парентеральном введении – 750 мг каждые 8 часов (в/м или в/в). В одну область внутримышечной инъекции вводить за 1 раз не более 750 мг.

Режим дозирования тяжелых инфекций – 750 мг каждые 6 часов (внутривенно) или 1,5 г каждые 8 часов (внутривенно).

Цефуроксим выводится из организма в основном через почки. Следовательно, пациентам с выраженным нарушением функции почек рекомендуется снизить дозировку препарата Мегасеф® (Цефуроксим), чтобы компенсировать его более медленное выведение. В данном случае режим дозирования устанавливается с учетом значений клиренса креатинина [8].

Максимальная суточная доза для взрослых составляет 6 г.

Четкая продолжительность применения антибактериальных препаратов госпитализированными пациентами с ВП до настоящего времени не определена. Считается, что она может быть завершена в случаях [5]:

- если больной получал лечение более 5 дней;

■ в течение последних 48-72 ч нормализовалась температура тела;

■ у пациента клинически стабильное состояние.

Сохранение отдельных рентгенологических изменений (деформация или усиление легочного рисунка) или лабораторных данных (сохранение повышенной СОЭ) при отчетливом клиническом улучшении не являются основанием для продолжения антибиотикотерапии [5].

Реконвалесцентный период может сопровождаться сохранением субфебрильной температуры при отсутствии очага воспаления, что обусловлено астеновегетативными нарушениями. Полное клиническое и биологическое выздоровление после пневмонии может продолжаться до 6-12 месяцев.

В заключение можно сказать, что Мегасеф® (цефуроксим) демонстрирует высокую эффективность, удобство в применении и экономическую целесообразность. Учитывая то, что препарат представлен в двух формах, нет необходимости менять антибактериальное средство при ступенчатой терапии, а благодаря пролекарственной структуре препарата Мегасеф® (Цефуроксим) у пациентов не отмечалось развития гастроинтестинальных явлений и антибиотик-ассоциированных диарей.

Список литературы:

1. Ужегова Е.Б., Бедельбаева Г.Г., Камалова Б.Б., Ердаш Б.Е. Рациональная антибактериальная терапия инфекций дыхательных путей // Человек и Лекарство – Казахстан. – 2020. – № 11 (138). – С. 2-5.
2. Батырбаева Д.Ж., Алибаева Ж.С., Хамидов С., Жамбырбаев А., Батырханова Р.С. 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 // Человек и Лекарство – Казахстан. – 2019. – № 11(122). – С. 3-10.
3. Ахваткина Н.Б. Опыт применения препарата Мегасеф в условиях детской поликлиники // Медицина. – 2013. – №4. – С. 37-38
4. Пневмония у взрослых. Клинический протокол МЗ РК № 29 от «5» октября 2017 года
5. Поликлиническая терапия: учебник / коллектив авторов; под ред. И.И. Чукаевой, Б.Я. Барта. – Москва: КНОРУС. – 2017. – С. 85-98.
6. Шихнебиев Д.А. Современные подходы к антимикробной терапии внегоспитальных пневмоний. (обзор литературы) // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2014. – № 4. – С. 101-104.
7. Спичак Т.В. Лечение внебольничной пневмонии в амбулаторных условиях: учимся на ошибках // Медицинский совет. – 2019. - № 11. – С. 172-178.
8. Bjarnason A., Westin J., Lindh M., et al. Incidence, Etiology, and Outcomes of Community-Acquired Pneumonia: A Population-Based Study. Open Forum Infect Dis 2018;5(2):ofy010. doi:10.1093/ofid/ofy010.

УДК: 616.233-053.6-089

Случай поздней диагностики инородного тела бронха у ребенка



Е.А. Речкина, О.Н. Кравцова, Н.В. Промская, Н.С. Опанасенко, А.В. Терешкович, О.И. Шпак, Л.И. Леванда
 ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского» НАМНУ, г. Киев, Украина

Инородные тела дыхательных путей довольно частая и опасная проблема в педиатрии. По данным литературы, 70 % от всех случаев составляют инородные тела бронхов, чаще всего – правого (до 80 %). Диагностика основывается преимущественно на анамнестических данных и клинических проявлениях, характерных для того или иного вида обструкции. Рентгенологические исследования проводятся во всех случаях подозрения на инородное тело, но рентген-контрастными они бывают не более чем в 20 % случаев. То есть, если факт аспирации был забыт или не замечен, постановка диагноза затрудняется, особенно при инородных телах мелких бронхов, которые долгое время себя никак не проявляют. Клинические признаки уже появляются, когда в этом месте развивается хроническое воспаление с гнойным процессом, что приводит к появлению осложнений – бронхоэктазов, фиброза или легочного кровотечения. При этом лечение часто только оперативное. Для наглядности представляем клинический случай поздней диагностики инородного тела мелкого бронха у ребенка подросткового возраста. Его особенности: отсутствие анамнестических данных об аспирации, относительно взрослый возраст ребенка, рентген-неконтрастность инородного тела, нетипичное размещение, сохраненная вентиляция легких на поврежденном участке. Данный случай лишний раз подчеркивает необходимость настороженности педиатров относительно этой патологии у детей любого возраста. Единственным надежным методом ранней диагностики инородных тел дыхательных путей является трахеобронхоскопия.

Ключевые слова: *инородные тела бронхов, дети, клинический случай.*

A case of late diagnosis of a foreign body of the bronchus in a child

Rechkina Olena, Kravtsova Oksana, Promska Nataliia, Opanasenko Mykola, Tereshkovych Oleksandr, Shpak Oksana, Levanda Larisa
 State organization "National institute of phthisiology and pulmonology named after F.G. Yanovsky National academy of medical sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Abstract. Respiratory foreign bodies are a fairly common and dangerous problem in pediatrics. According to the literature 70 % of all cases are foreign bodies of the bronchi, most often – the right (up to 80 %). Diagnosis is based mainly on anamnestic data and clinical manifestations characteristic of a particular type of obstruction. X-ray examinations are performed in all cases of suspicion of a foreign body, but they are X-ray contrast in no more than 20 % of cases. That is, if the fact of aspiration was forgotten or unnoticed, the diagnosis is difficult, especially with foreign bodies of small bronchi, which for a long time do not manifest themselves. Clinical signs already appear when chronic inflammation with a purulent process develops in this place, which leads to complications – bronchiectasis, fibrosis or pulmonary hemorrhage. At the same time treatment is often only operative. For clarity, we present a clinical case of late diagnosis of a small bronchial foreign body in an adolescent child. Its features: lack of anamnestic data on aspiration, relatively adult age of the child, X-ray non-contrast of a foreign body, atypical placement, preserved lung ventilation in the damaged area. This case once again emphasizes the need for vigilance of pediatricians regarding this pathology in children of any age. The only reliable method of early diagnosis of airway foreign bodies is tracheobronchoscopy.

Keywords: *bronchial foreign bodies, children, clinical case.*

Инородные тела (ИТ) дыхательных путей достаточно частая и опасная проблема в педиатрии. Чаще всего (до 95–98% случаев) инородные тела дыхательных путей встречаются у детей в возрасте от 1,5 до 3 лет [1, 2], когда ребенок изучает мир, «пробуя» его на вкус, но иногда – и у подростков, и взрослых. Число больных с этой проблемой, а также количество бронхолегочных осложнений в результате поздней диагностики ИТ остаются достаточно высокими. Согласно данным литературы, неуклонно растет тенденция к увеличению общего количества аспирации инородных тел у детей в среднем на 3% [2].

По данным различных авторов, частота проникновения в различные отделы дыхательных путей такова: инородные тела в гортани – 12%, инородные тела в трахее – 18%, инородные тела в бронхах – 70% [1, 2]. Факторами, способствующими проникновению инородных тел в дыхательные пути, являются: плач, смех, разговор во время еды, внезапное возбуждение, сопровождающееся глубоким вдохом во время нахождения пищи или инородного тела во рту, а также различные неврологические заболевания (бульбарный паралич).

Как только инородное тело проходит через голосовую щель, наступает рефлекторный спазм. Голосовые складки плотно смыкаются, не позволяя постороннему телу быть выброшенным назад, несмотря на сильный кашель [3]. По локализации опасным местом является гортань и трахея. ИТ трахеи могут полностью перекрыть доступ воздуха. Если не оказать неотложную помощь, то смерть наступает за 1-2 минуты. ИТ главных и долевого бронхов также весьма опасны. В 80% случаев они попадают в правый бронх, являющийся почти прямым продолжением трахеи [1, 4].

ИТ мелких бронхов могут долго никак себя не проявлять. Но через некоторое время (иногда даже годы) в этом месте развивается хроническое воспаление с развитием гнойного процесса, что приводит к появлению бронхоэктазов,

фиброзу или легочному кровотечению. Все эти осложнения часто лечатся только оперативно.

Выделяют четыре типа бронхиальной обструкции:

- механизм шарового клапана – инородное тело плотно стоит при вдохе, но смещается при выдохе. Приводит к раннему развитию ателектаза легких на пораженной стороне;
- механизм стоп-клапана – набухшее инородное тело блокирует движение воздуха при вдохе и выдохе. Приводит к раннему ателектазу пораженной стороны легких;
- вентильный механизм – инородное тело пропускает воздух при вдыхании, но блокирует при выдохе. Приводит к развитию эмфиземы легкого на стороне пораженного бронха и смещению средостения в здоровую сторону («воздушная ловушка»);
- механизм проходного клапана – инородное тело фиксировано, но не блокирует прохождение воздуха. Это приводит к постепенному развитию ателектаза, но без заметного смещения средостения.

В клиническом течении заболевания, вызванного инородным телом бронха, можно выделить три периода: период острых респираторных нарушений, период скрытого течения и период осложнений.

Период острых респираторных нарушений начинается с момента попадания инородного тела в дыхательные пути и сопровождается бурными проявлениями. Характерный приступообразный, часто повторяющийся, очень болезненный для пострадавшего кашель, нередко переходит в рвоту, напоминая «коклюш», кашель усиливается ночью и при изменении положения тела.

Период скрытого течения наступает после перемещения инородного тела по дыхательным путям с последующей его фиксацией, выраженной в той или иной степени. При этом, чем дальше от глав-

ных бронхов располагается ИТ, тем менее выражены его симптомы [5]. Этот период характеризуется исчезновением внешних проявлений инородного тела. Дыхание стабилизируется, редкие приступы кашля могут быть расценены как симптомы ОРЗ.

Длительное пребывание ИТ вызывает образование бронхоэктазов и гнойных процессов легкого, что и определяет в дальнейшем клиническую картину периода осложнений.

Диагностика ИТ трахеи и бронхов основывается на анамнестических данных и клинических проявлениях, характерных для того или иного вида обструкции. Но, если факт аспирации был забыт или не замечен, а течение болезни стерто – диагноз может быть установлен только в периоде осложнений. Рентгенологические исследования проводятся во всех случаях подозрения на ИТ. Однако необходимо иметь в виду, что инородные тела могут быть рентген-контрастными не более чем в 20% случаев. В тех случаях, когда клинические проявления недостаточно ясны и диагноз остается сомнительным, единственным надежным методом является трахеобронхоскопия, которая служит как диагностическим, так и лечебным методом.

Клинический случай

Больной В., 12 лет, поступил в отделение детской пульмонологии ГУ «НИФП НАМНУ им. Ф.Г. Яновского» 30.05.2019 года с жалобами на частый малопродуктивный кашель, слабость, повышение температуры до 37,3.

Анамнез заболевания: заболел за несколько дней до обращения, начало подострое, с признаками катара верхних дыхательных путей, субфебрильной температурой; сначала лечился дома симптоматично – без улучшения, в ходе лечения присоединился кашель, после чего обратились к пульмонологу.

Из анамнеза: в 2016 г. (9 лет) отмечалось подряд 4 эпизода бронхообструктивного синдрома (БОС) за короткий период времени (март, апрель, май, июнь), которые лечи-

ли амбулаторно под наблюдением участкового педиатра. В июле 2016 г. с очередным обострением мальчик направлен на консультацию к пульмонологу, где, по данным клинорентгенологической картины, установлен диагноз «Негоспитальная очаговая пневмония верхней доли левого легкого, осложненная бронхообструктивным синдромом, ДН 0, СН 0». Обследование и лечение проходил стационарно: антибиотики, бронхолитики, муколитики, ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС). При выписке отнесен к группе риска по развитию бронхиальной астмы и на дальнейший амбулаторный этап рекомендуется пробная терапия монтелукастом в дозе 5 мг/сут. На этом фоне ребенок повторно обратился на консультацию к пульмонологу с БОС через 1,5 месяца. При спирометрии отмечены вентиляционные нарушения по обструктивному типу, возвратность бронхиальной обструкции при пробе с бронхолитиками 12%, что дало основание, учитывая аллергологический анамнез, наличие БОС в раннем возрасте и частоту БОС в текущем году, установить диагноз «Бронхиальная астма (БА), средней степени тяжести, неконтролируемая». Назначена базисная терапия: флутиказона пропионат 125 мкг x 2 р/д на 3 мес. с последующим контролем у пульмонолога. За указанный срок эпизодов БОС больше не отмечалось, доза ИГКС была снижена до 50 мкг x 2 р/д и продлена еще на 3 мес. На следующем визите отмечен полный контроль БА и отменена базисная терапия. В течение следующих пяти месяцев ребенок чувствовал себя хорошо, на контрольные консультации не приходил.

В мае 2017 г. (почти через год после первого визита) вновь обратились к пульмонологу с жалобами на повышение температуры до 37,1-37,3, сухой кашель. Физикальное обследование: при аускультации хрипов не отмечалось, перкуторно – притупление легочного звука у угла лопатки слева. Рентгенологически (19.05.2017): левосторонняя верхнедолевая пневмония.

Лечение проходил стационарно (антибиотикотерапия двумя препаратами, сначала парентерально, с последующим ступенчатым переходом на таблетированные формы, общий курс – 10 дней). По результатам лечения проведено МСКТ ОГК (01.06.2017): на серии КТ-срезов слева в нижней части S9, S10 определяются участки консолидации паренхимы с частичным бронхографическим эффектом в прилегающей легочной ткани участка гипопневматоза по типу «матового стекла» на фоне усиленного деформированного легочного рисунка. На других участках паренхимы прозрачная, без очагово-инфильтративных изменений. Вывод: КТ-признаки левосторонней нижнедолевой пневмонии (рис. 1).

Принимая это во внимание, антибиотикотерапия была восстановлена и продолжена еще на 10 дней (с заменой группы а/б), назначен рентген-контроль через месяц. Контроль МСКТ ОГК (03.07.2017):

на серии КТ-срезов слева в нижней части S9, S10 определяются участки локального фиброза с одиночными тракционными бронхоэктазами. На других участках паренхимы прозрачная, без очагово-инфильтративных изменений. КТ-признаки поствоспалительного фиброза слева в нижней доле со сложившимися бронхоэктазами. В сравнении с КТ-обследованием от 01.06.2017 г. положительная динамика (рис. 2).

Из дополнительных обследований ребенку назначена фиброbronхоскопия (ФБС), но, учитывая положительную рентген-динамику, мать от нее отказалась. Поэтому было рекомендовано динамическое наблюдение.

С июля 2017 г. (после выписки) по май 2019 г. (текущий момент обращения) на консультацию к пульмонологу не приходил. По словам мамы, за это время почти не болел, поэтому она не видела в этом необходимости.



Рисунок 1. МСКТ (01.06.2017 г.): КТ-признаки левосторонней нижнедолевой пневмонии

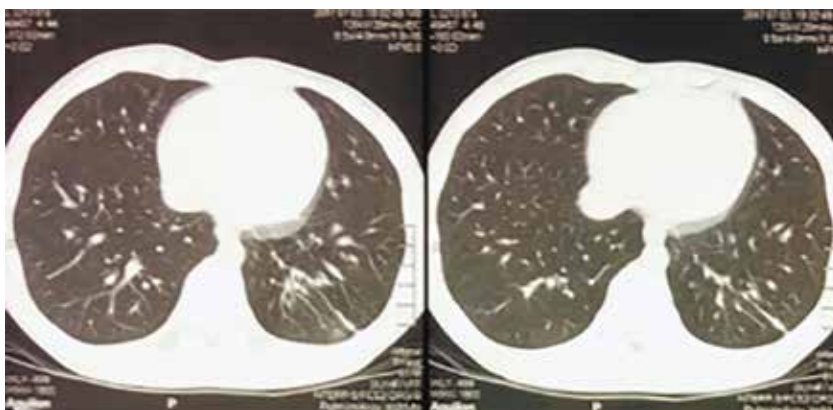


Рисунок 2. МСКТ (03.07.2017 г.): КТ-признаки поствоспалительного фиброза слева в нижней доле со сложившимися бронхоэктазами. В сравнении с КТ-обследованием от 01.06.2017 г. положительная динамика

Анамнез жизни: мальчик с двойни, родился недоношенным. До 3-х лет болел ОРЗ, без осложнений, 2-3 р/год; с 3-х до 6-ти лет – БОС на фоне ОРЗ, 3-4 р/год; с 6-ти до 8-ми лет только редкие ОРЗ. В 2016 г. (9 лет) частые БОС возобновились (что отражено в истории болезни). Тубконтакт не установлен. Пробы Манту: 2017 – 1-9 мм. Анамнез отягощен: отмечался атопический дерматит до 3-х лет; имеет место пищевая аллергия (на мед, сладости). На медикаменты аллергия не определялась. Семейный аллергологический анамнез не отягощен.

Обзор. Общее состояние средней степени тяжести. Частота дыхания 19-20 в 1 мин, насыщенность крови кислородом 96%, частота сердцебиения 76 ударов в 1 минуту. Мальчик астенического телосложения. Сознание ясное. Цвет кожи и слизистых бледно-розовый, их влажность и эластичность удовлетворительные. Подкожно-жировая клетчатка развита умеренно. Носовое дыхание свободное. Миндалины и передние небные дужки умеренно гиперемированы. Тоны сердца звучные, ритмичные. Грудная клетка симметрична. Перкуссия легких – притупление слева ниже угла лопатки. Аускультация легких – влажные среднепузырчатые хрипы слева в нижних отделах. Пальпация органов брюшной полости безболезненная. Синдром Пастернацкого отрицательный. Стул и мочеиспускание не нарушены.

Обследование: МСКТ ОГК (31.05.2019): КТ-признаки бронхопневмонии нижней доли левого легкого, осложненной формированием субсегментарного ателектаза, единичными бронхоэктазами нижней доли (рис. 3).

Общий анализ крови: лейкоциты – 6,3, гранулоциты – 46,3%, лимфоциты – 45,9%, средние клетки – 7,8%, эритроциты – 6,3, гемоглобин – 139, тромбоциты – 274, СОЭ – 6. СРБ – 0.

Биохимический анализ крови – показатели в пределах референтной нормы.

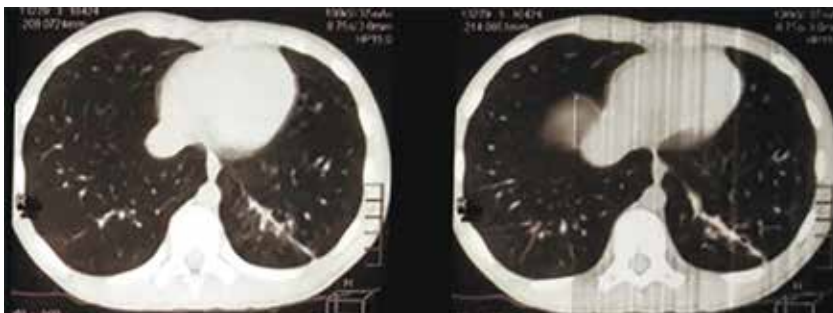


Рисунок 3. МСКТ ОГК (31.05.2019): КТ-признаки бронхопневмонии нижней доли левого легкого, осложненной формированием субсегментарного ателектаза, единичными бронхоэктазами нижней доли

Общий анализ мочи – показатели в пределах референтной нормы.

Установлен диагноз: Негоспитальная полисегментарная (S9, S10) пневмония нижней доли левого легкого, средней степени тяжести, осложненная субсегментарным ателектазом, ДН 0, СН 0.

Назначенная терапия: цефтриаксон по 1,0 x 2 р/д (10 дней) и тобрамицин по 60 мг 2 р/д (10 дней); муколитики.

По результатам лечения состояние ребенка удовлетворительное, аускультативные изменения не отмечены. Запланирована ФБС, что, по техническим причинам, было сделано с некоторой отсрочкой.

ФБС (22.07.2019): надгортанник и отростки черпаловидных хрящей подвижные, голосовые складки подвижны, без патологических изменений. Трахея и доступные осмотру бронхи правого легкого свободно проходимы, без патологических изменений. Слева устье В10 заполнено вязким гнойным секретом, после аспирации и промывания его просвета определяется отек слизистой оболочки и циркулярное пигментное пятно, на фоне которого визуализируется образование по передней стенке. Заключение: Проводить дифференциальную диагностику между специфическим процессом и инородным телом В10 левого легкого.

Ребенку дополнительно назначена противовоспалительная и муколитическая терапия на 7 дней и повторная ФБС (29.07.2019): трахея и бронхи правого легкого без патологических изменений. Слева в просвете В10 визуализируется инородное тело синего цвета в виде



Фото 1. ФБС: Слева в просвете В10 визуализируется инородное тело синего цвета в виде цилиндра, проксимальный конец которого открыт на уровне устья бронха. Заключение: инородное тело В10 левого легкого

цилиндра, проксимальный конец которого открыт на уровне устья бронха. Слизистая умеренно отечная, гиперемирована. При промывке раствором Лазолвана выделяется гнойный секрет. Заключение: инородное тело В10 левого легкого (фото 1). Левосторонний четко ограниченный бронхит II в. (В10).

МСКТ ОГК (30.07.2019): КТ-признаки поствоспалительного фиброза слева в нижней доле со сложившимися тракционными бронхоэктазами; очагово-инфильтративные изменения не определяются. По сравнению с КТ-обследованием от 03.07.2017 г. (Архив) положительная динамика

процесса: уменьшение зоны пневмофиброза (рис. 4).

30.07.2019 г. мальчик переведен в хирургическое отделение с диагнозом: «Инородное тело бронха (B10) левого легкого. Вторичные бронхоэктазы нижней доли левого легкого».

31.07.2019 г. прооперирован. Операция (31.07.2019 г.) – видеоассистирована (VATS), типична резекция нижней доли левого легкого. Протокол операции: под однолегочным интубационным наркозом, после обработки операционного поля введен торакопорт в левую плевральную полость. Проведена боковая миниторакотомия слева длиной 5 см. При ревизии – н/доля в области S10 плотная, цианотическая, в ней пальпируются бронхоэктазы. Пневмолиз. Разделена междолевая борозда. Поэтапно выделены, перевязаны, прошиты эндостеплером и пересечены артерии и вена до н/доли. Выделен н/ долевым бронх. На него сшивающий аппарат наложен под контролем ФБС, бронх пересечен. От в/доли отошли последовательным наложением эндостеплера. Н/доля удалена. Механическая френикотрипсия. Мобилизация легкого. Контроль гемо- и аэростаза. Два дренажа в плевральную полость. Асептическая наклейка. Аспирирован газ, в полости отрицательное давление. Дренаживание по Бюлау. Асептическая повязка. Результат операции – резекция нижней доли левого легкого.

Описание макропрепарата. Препарат содержит инородное тело (колпачок от ручки (фото 2)) в области S10, которое плотно фиксировано к окружающим тканям. Для удаления инородного тела пришлось рассекать стенку бронха.

Описание микропрепарата: лимфатические узлы в состоянии реактивных изменений в виде гиперплазии смешанного типа: фолликулярной и паракортикальной. Легочная ткань в состоянии гипотелектаза с участками мелких дистелектаз. Также наблюдаются расширенные бронхи (умеренные бронхоэктазы) с перибронхиальным пневмофиброзом и гиперпла-

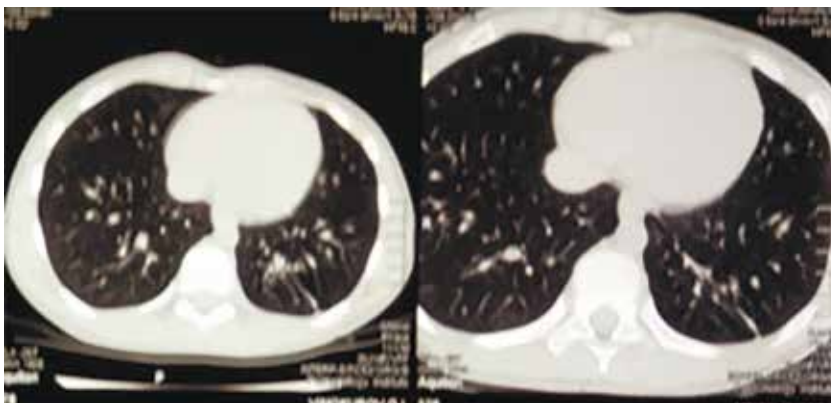


Рисунок 4. МСКТ ОГК (30.07.2019): КТ-признаки поствоспалительного фиброза слева в нижней доле со сложившимися тракционными бронхоэктазами; очагово-инфильтративные изменения не определяются. По сравнению с КТ-обследованием от 03.07.2017 г. (Архив) положительная динамика процесса: уменьшение зоны пневмофиброза

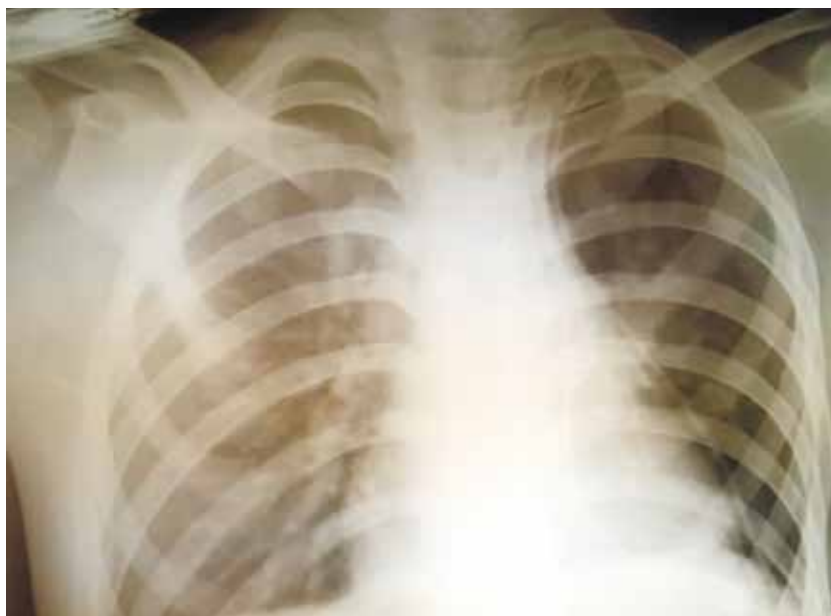


Рисунок 5. Послеоперационный рентген (31.07.2019) – слева состояние после типичной резекции н / доли, легкое расправлено, прозрачное, жидкость в плевральной полости не определяется. Пневматизация справа несколько снижена

зией собственных желез сегментарных бронхов. Склерозирование стенок крупных сосудов. Незначительные очаги эмфизематозных изменений. Патогистологический вывод: гипотелектаз (дистелектаз) доли легкого с реактивными изменениями, вероятно, вследствие инородного тела бронха.

Послеоперационный рентгенологический контроль (31.07.2019) – слева состояние после типичной резекции н/доли, легкое расправлено, прозрачное, жидкость в плевральной полости не определяется. Пневматизация справа несколько снижена (рис. 5).

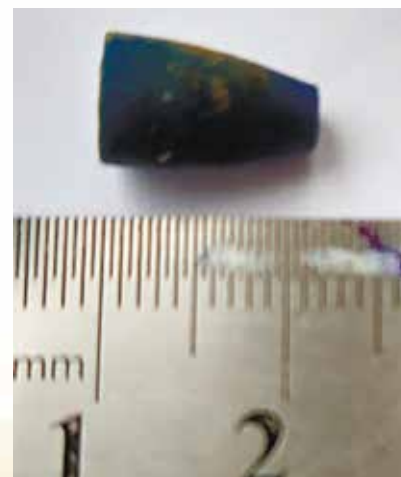


Фото 2. Инородное тело бронха (пластиковый колпачок от ручки)

Послеоперационный период прошел без осложнений. После реабилитации пациент выписан домой в удовлетворительном состоянии.

Момент аспирации остался не установленным – ребенок его не помнит.

Выводы

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует сложности диагностики инородного тела бронха, что обусловлено целым рядом факторов: 1) в период острых респираторных нарушений клиника маскировалась в виде ре-

цидивирующих бронхообструктивных синдромов; 2) ребенок был более старшего возраста, чем это обычно описывается в литературе по настороженности к инородным телам; не имел в анамнезе факта аспирации (он остался забытым или незамеченным), но имел скомпromетированный аллергологический анамнез; 3) характерно нетипичное размещение инородного тела (левый бронх). Наличие в ИТ проксимального и дистального отверстий, что позволяло легкому вентилироваться, а также его вклинения в бронх таким образом, что

полностью соответствовало конфигурации бронха. Все это способствовало большой продолжительности периода скрытого течения и отсрочке диагностики до периода осложнений.

Проведение фибробронхоскопии остается ведущим методом диагностики инородного тела бронхов, поэтому при необходимости врач должен убедить родителей в необходимости ее проведения, когда к этому есть показания.

Конфликт интересов. Не заявлен. ■

Список литературы

1. Унифицированный клинический протокол экстренной медицинской помощи «Обтурация дыхательных путей инородным телом». Приказ Министерства здравоохранения Украины от 15 января 2016 № 34 (в редакции приказа Министерства здравоохранения Украины от 15 июня 2019 № 1269). Блохин Б.М., Макрушин И.М. Инородные тела дыхательных путей у детей. Лечебное дело. 2007. № 3. С. 2-8. (на украинском языке).
2. Солдатов И.Б., Гофман В.Р. Оториноларингология. ЭЛБИ. 2000. С. 472. (на украинском языке).
3. Гребнев П.Н., Рокицкий М.Р., Михеев С.А., Фатыхов Ю.И., Рашитов Л.Ф., Мухаметзянов Р.М. Диагностические и лечебно-тактические программы при инородных телах у детей. Практическая медицина. 2002. №1. С. 25-28.
4. Заболотный Д.И., Митин Ю.В., Безшапочный С.Б., Деева Ю.В. Оториноларингология. Киев: Медицина. 2010. С. 471. (на украинском языке).

DOI: 10.31082/1728-452X-2020-211-215-216-5-6-стр-стр
УДК 616.40:615.7

Клиническая эффективность препарата Энисамия йодид в комплексном лечении ОРВИ



Ш.А. Кулжанова, Г.А. Нурахметова, М.Е. Конкаева, З.К. Смагулова,
НАО «Медицинский университет Астана», г. Нур-Султан

Список этиотропных препаратов, рекомендованных для лечения гриппа и других ОРВИ, не очень велик и требует достаточного обоснования для рациональной тактики их применения. В соответствии со стратегией ВОЗ по борьбе с гриппом и ОРВИ, необходимо продолжить исследования по изучению клинической эффективности противовирусных препаратов с комбинированным действием – этиотропным, патогенетическим и симптоматическим. Энисамия йодид является одним из таких препаратов этиотропной и патогенетической терапии ОРВИ.

Цель. Оценить клиническую эффективность препарата Энисамия йодида (Амизона) в комплексной терапии острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ).

Материал и методы. В рандомизированное исследование включены 40 пациентов, прошедших лечение в эпидемический сезон гриппа и ОРВИ. Пациенты основной группы получали Энисамия йодид наряду с симптоматической терапией, контрольная группа получала только симптоматическую терапию. Клиническую эффективность лечения оценивали по продолжительности основных клинических симптомов ОРВИ, доля больных, у которых отмечено развитие осложнений, требующих назначения антибиотиков. Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью программы SPSS 12.0.2 для Windows.

Результаты и обсуждение. Результаты рандомизированного исследования показали клиническую эффективность и безопасность Амизона (Энисамия йодида) в комплексном лечении ОРВИ различной этиологии по сравнению с применением только препаратов симптоматической терапии. Длительность лихорадки и основных клинических симптомов ОРВИ были статистически значительно меньше в основной группе по сравнению с контрольной. Соответственно, и доля пациентов, у которых температура тела нормализовалась на 2–3-й день лечения, статистически значимо была выше в группе больных, принимавших Энисамия йодид. Осложнения, требующие назначения антибиотиков, зарегистрированы только у пациентов контрольной группы. Также отмечена хорошая переносимость препарата и отсутствие побочных эффектов на фоне его применения.

Выводы. Полученные результаты подтвердили, что Энисамия йодид (Амизон) обладает хорошим клиническим эффектом при ОРВИ, снижает вероятность развития осложнений у пациентов. Высокая чувствительность различных респираторных вирусов к препарату позволяет применять его без этиологической расшифровки ОРВИ.

Ключевые слова: острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), грипп, Энисамия йодид (Амизон), противовирусная терапия, клиническая эффективность, безопасность.

ЖРВЖ кешенді емдеуге Энисамия йодид препаратының клиникалық тиімділігі

Ш.А. Құлжанова, Г.А. Нұрахметова, М.Е. Конкаева, З.К. Смагулова,

«Астана медициналық университеті» КеАҚ, Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан Республикасы

Тұмауды және басқа жедел респираторлық вирустық жұқпаларды емдеуге ұсынылатын этиотропты дәрілердің тізімі өте ұзақ емес және оларды қолданудың ұтымды тәсілі үшін толыққанды негіздеу қажет. БӘДҮ-ның тұмаумен және ЖРВЖ-мен күресу тәсіліне сәйкес, вирусқа қарсы препараттардың клиникалық тиімділігін этиотропты, патогенетикалық және симптоматикалық емдермен

бірлескен әсерінің тиімділігін зерттеу бойынша зерттеулерді жалғастыру қажет. Энисамия йодиді – ЖРВЖ этиотропты және патогенетикалық еміне арналған осындай дәрілердің бірі.

Мақсаты. Жедел респираторлы вирустық жұқпалардың (ЖРВЖ) кешенді еміндегі Энисамия йодидінің (Амизон) клиникалық тиімділігін бағалау

Материал және әдістері. Рандомизацияланған зерттеуге 2019 жылы тұмау мен ЖРВЖ эпидемиялық маусымы кезінде емделген 40 науқас алынды. Негізгі топтың науқастары симптоматикалық еммен бірге Энисамия йодидін қабылдады, бақылау тобы тек симптоматикалық емді алды. Емдеудің клиникалық тиімділігі ЖРВЖ негізгі клиникалық симптомдарының ұзақтығымен, антибиотиктерді қабылдауды қажет ететін асқынулар дамыған пациенттердің үлесімен бағаланды. Алынған деректерді статистикалық өңдеу Windows үшін SPSS 12.0.2 бағдарламасын қолдану арқылы жүзеге асырылды.

Нәтижелері және талқылауы. Рандомизирленген зерттеу нәтижелері Амизонның клиникалық тиімділігі мен қауіпсіздігін көрсетті (Энисамия йодиді) әртүрлі этиологиялыжедел респираторлы вирустық жұқпалардың кешенді емінде тек симптоматикалық ем препараттарын қолданумен салыстырғанда. Қызбаның ұзақтығы және ЖРВЖ-ның негізгі клиникалық симптомдары зерттелетін топта бақылау тобымен салыстырғанда статистикалық тұрғыдан 2 немесе одан көп есе аз болды. Тиісінше, емдеудің 2-3-ші күндерінде дене қызуы қалыпқа келген науқастардың үлесі Энисамия йодидін қабылдаған науқастар тобында статистикалық тұрғыдан айтарлықтай жоғары болды. Антибиотикті тағайындауды қажет ететін асқынулар тек бақылаудағы науқастарда байқалды. Сондай-ақ, препараттынауқастар жақсы көтерді және оны қолдану кезінде кері әсерлер болған жоқ.

Қорытынды. Алынған нәтижелер Энисамия йодидінің (Амизон) ЖРВЖ-да жақсы клиникалық әсер ететіндігін, науқастарда асқынулар даму ықтималдығын төмендететінін дәлелдеді. Әртүрлі респираторлық вирустардың препаратқа жоғары сезімталдығы оны ЖРВЖжоздырғышын анықтамай қолдануға мүмкіндік береді.

Негізгі сөздер: жедел респираторлық вирустық жұқпалар (ЖРВЖ), тұмау, Энисамия йодид (Амизон), вирусқа қарсы ем, клиникалық тиімділік, қауіпсіздік.

Clinical effectiveness of the preparation Enisamium iodide in the complex treatment of ARVI

S.A Kulzhanova, G.A. Nurakhmetova, M.E. Konkaeva, Z.K. Smagulova,

Astana Medical University, Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan

The list of etiotropic drugs recommended for the treatment of influenza and other acute respiratory viral infections is not very large and requires sufficient justification for rational tactics of their use. In accordance with the WHO strategy for combating influenza and SARS, it is necessary to continue research to study the clinical efficacy of antiviral drugs with a combined effect – etiotropic, pathogenetic and symptomatic. Enisamium iodide is one of such drugs for etiotropic and pathogenetic therapy of ARVI.

Aim. To evaluate the clinical efficacy of the drug enisamium iodide (amizone) in the complex therapy of acute respiratory viral infections (ARVI).

Material and methods. The randomized study included 40 patients who were treated during the epidemic season of influenza and ARVI 2019. Patients of the main group received enisamium iodide along with symptomatic therapy, the control group received only symptomatic therapy. The clinical efficacy of treatment was assessed by the duration of the main clinical symptoms of ARVI, the proportion of patients who developed complications requiring antibiotics. Statistical processing of the obtained data was carried out using the SPSS 12.0.2 software for Windows.

Results and discussion. The results of a randomized study showed the clinical efficacy and safety of amizone (enisamium iodide) in the complex treatment of acute respiratory viral infections of various etiologies, compared with the use of only symptomatic therapy drugs. The duration of fever and the main clinical symptoms of acute respiratory viral infections were statistically significantly less in the study group than in the control group. Accordingly, the proportion of patients whose body temperature returned to normal on days 2-3 of treatment was statistically significantly higher in the group of patients taking enisamium iodide. Complications requiring antibiotic prescription have been reported only in control patients. Also, the drug was well tolerated and there were no side effects during its use.

Conclusions. The results obtained confirmed that enisamium a iodide (amizon) has a good clinical effect in ARVI, reduces the likelihood of complications in patients. The high sensitivity of various respiratory viruses to the drug allows it to be used without etiological decoding of ARVI.

Keywords: acute respiratory viral infections (ARVI), influenza, enisamium iodide (amizone), antiviral therapy, clinical efficacy, safety.

Актуальность. Вопросы лечения и профилактики гриппа и других ОРВИ продолжают оставаться серьезной проблемой для практического здравоохранения, несмотря на длительную и серьезную их изучение. А в период пандемии коронавируса инфекции, когда нет этиотропных препаратов с доказанной их эффективностью при данной инфекции, изучение клинической эффективности препаратов с широким спектром действия в комплексном лечении ОРВИ, включающих и Covid-19, является наиболее актуальным.

Сходство клинических проявлений, связанных с локализацией

патологических изменений в респираторном тракте, отсутствие четких критериев дифференциальной диагностики, полиэтиологичность, более 200 различных РНК и ДНК содержащих респираторных вирусов, являющихся этиологическими агентами ОРВИ, трудности ранней их лабораторной расшифровки, чрезвычайная изменчивость антигенной структуры возбудителей, требуют применения этиотропных препаратов, эффективных в отношении различных возбудителей ОРВИ.

Проведение противовирусной терапии при гриппе и других ОРВИ реализуется узким спектром существующих химиопрепаратов, об-

ладающих избирательной активностью только против вирусов гриппа типа А и В, которые не могут быть эффективны в отношении других вирусов – возбудителей ОРВИ [1], предельностью сроков их эффективности (к примеру, осельтамивир активен по отношению к вирусу гриппа только в течение 48 часов от начала заболевания), развивающейся резистентностью к ним (ежегодно регистрируется 1-3 % резистентных к осельтамивиру изолятов вируса гриппа) [1, 2], ограниченными возрастными показаниями для использования, а также спектром побочных действий. Так, рядом авторов описаны нежелательные

явления со стороны центральной нервной системы, проявляющиеся галлюцинациями, судорогами и делирием [3, 4, 5].

В распоряжении клиницистов должны быть препараты, одинаково эффективные для лечения как гриппа, так и других ОРВИ, которые, наряду с противовирусным эффектом, могли бы существенно влиять на различные клинико-патогенетические синдромы инфекционных заболеваний [1]. Известно, что резистентность к инфекциям зависит от генетически детерминированной активности иммунокомпетентных клеток (ИКК) человека к выработке интерферона (ИФН). Развитие инфекционного процесса при острых респираторных инфекциях реализуется в случае имеющегося дефицита синтеза интерферона и других цитокинов, являющихся гуморальными продуктами ИКК [6, 7].

В последние годы изучение роли цитокинов, особенно ИФН, в патогенезе ОРВИ явилось основополагающим для осмысления причин тяжелого и осложненного течения этих заболеваний. В ходе эволюции вирусы (гриппа, аденовирус, РС-инфекции др.) выработали механизмы блокирования передачи сигналов с рецепторов INF α INF и β и оказывают тормозящее влияние на продукцию интерферонов инфицированными клетками, что приводит к распространению инфекции и усугублению тяжести заболевания. Выраженная недостаточность системы ИФН определяет тяжесть течения заболевания, его продолжительность и способствует развитию бронхолегочных и других осложнений.

Многочисленными исследованиями доказано, что респираторные вирусы подавляют функциональную активность различных звеньев иммунной системы. Развитие вторичной иммунологической недостаточности отягощает течение и исход респираторной инфекции, приводит к обострению хронических заболеваний, а также к возникновению вторичных бактериальных осложнений.

Одной из главных проблем лечения гриппа и других ОРВИ являет-

ся поиск оптимально эффективных и безопасных средств этиотропной, иммуномодулирующей терапии. Согласно предъявляемым требованиям, этиотропные препараты должны сочетать в себе свойства ингибитора вирусной репродукции и эффективного стимулятора иммунной защиты организма с целью устранения инертности специфического противовирусного иммунного ответа.

Глобальная стратегия Всемирной организации здравоохранения по борьбе с гриппом на 2019-2030 гг. подчеркивает необходимость разработки новых противовирусных лекарственных препаратов и проведения дальнейших исследований препаратов, относящихся к альтернативным путям терапии, включающих моноклональные антитела и иммуномодуляторы [8].

Поэтому, согласно определению эффективных противовирусных препаратов, чтобы соответствовать требованиям глобальной стратегии ВОЗ по борьбе с гриппом, препарат для лечения гриппа и ОРВИ должен обладать широким спектром действия (оказывать одновременно противовирусное, иммуномодулирующее и симптоматическое действие).

К современным препаратам, обладающим прямым противовирусным действием, относится Амизон (МНН – Энисамия йодид, производное изоникотиновой кислоты (N-метил-4-бензил карбамидопиридиния йодид)).

Механизм его противовирусного действия основан на влиянии на структуру и рецепторсвязывающие функции гемагглютинина респираторных вирусов, в т.ч. и вируса гриппа, обеспечивающие вирионам возможность прикрепления к клеткам-мишеням с последующей их репликацией [9, 10]. Амизон оказывает влияние на гемагглютинин вируса, не давая возможность вирусной частице (вириона) прикрепляться к клетке хозяина и оказывает непосредственное ингибирующее действие на процесс проникновения возбудителей ОРВИ через клеточную мембрану для дальнейшей

репликации (размножения, копирования) и обладает интерферогенными свойствами, способствует повышению концентрации эндогенных ИНФ- α и ИНФ- γ в плазме крови в 3-4 раза, повышает резистентность организма к вирусным инфекциям, снижает вероятность развития осложнений и их тяжесть [11-13].

В научных исследованиях последних лет установлено, что в патогенезе гриппа и ОРВИ играют роль цитокины и хемокины, высокий уровень которых является причиной воспаления, что обуславливает необходимость поиска препаратов, способных уменьшить воспалительно-ассоциированное повреждение дыхательных путей, наблюдаемое при гриппе и ОРВИ. Эффективность этих препаратов должна быть связана с их иммуномодулирующим и противовоспалительным действием [14].

Таким образом, противовирусное действие Амизона в сочетании с модуляцией иммунного ответа обеспечивают ингибирующее влияние на репликацию вирусов гриппа и ОРВИ и повышают резистентность организма к вирусным инфекциям. С другой стороны, противовоспалительная активность и антиоксидантные свойства препарата за счет ингибирования синтеза провоспалительных цитокинов, в частности ФНО- α , обеспечивают защиту респираторного тракта от избыточного повреждения, способствуя уменьшению общих и местных проявлений воспаления, вызванного инфекционным процессом [15].

В исследованиях также показано противовоспалительное, жаропонижающее и анальгезирующее действие Амизона (Энисамия йодида), что позволяет сократить общее число лекарственных средств, назначаемых одновременно, избежать полипрагмазии и снизить риск развития побочных реакций [11, 15]. Амизон не оказывает раздражающего действия на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта, поэтому этот препарат может применяться у пациентов с гастритами, язвой двенадцатиперстной кишки и т.д. Также не выявлено отрицательного влия-

ния Энисамия йодида в отношении костно-мозгового кровообращения и картины периферической крови [11].

Противовирусное действие Амизона, а именно значительное снижение титра вируса в верхних дыхательных путях при использовании препарата, показано в культуре клеток бронхиального эпителия человека и животных. В ходе проведенных исследований установлено, что Энисамия йодид дозозависимо снижает репликацию всех исследованных вирусов гриппа, в т.ч. гриппа H1N1, особенно в течение 8 ч после заражения, и эффективен против осельтамивир-резистентного вируса [10]. Высокая чувствительность различных респираторных вирусов к препарату позволяет применять его без этиологической расшифровки ОРВИ. Лечение рекомендуется начинать при появлении первых признаков заболевания [16, 17].

Полученные результаты свидетельствуют об эффективности Амизона и послужили поводом для дальнейшего изучения его клинической эффективности в комплексном лечении ОРВИ.

Цель исследования – оценить клиническую эффективность Энисамия йодида (Амизона) в комплексной терапии ОРВИ.

Материал и методы

Клиническая эффективность Амизона изучена у 40 пациентов с ОРВИ. Возраст пациентов составлял от 19 до 47 лет (мужчин – 52,5 %, женщин 47,5 %). У всех

больных наблюдались клинические признаки ОРВИ: повышение температуры тела выше 38,0 °С, как минимум одно из респираторных проявлений ОРВИ (насморк, заложенность носа, боль в горле, першение в горле, охриплость голоса, кашель), как минимум один из симптомов интоксикации (головная боль, боли в мышцах, ломота в теле, слабость, потливость, озноб). Длительность заболевания у больных с момента появления первых признаков заболевания до госпитализации в стационар составляла от 2 до 5 дней.

Больные были рандомизированы на 2 группы лечения: 20 пациентов (основная группа) получали Амизон (по 1 таблетке (250 мг) 3 раза в сутки в течение 5 дней) и симптоматическую терапию ОРВИ, 20 больных (контрольная группа) получали только симптоматическую терапию ОРВИ в соответствии с протоколом «Диагностика и лечение ОРВИ». Сравнимые группы больных существенно не различались по возрасту, полу и по основным клиническим проявлениям ОРВИ.

Оценку эффективности Амизона проводили на основании клинических критериев (длительности основных клинических признаков болезни на фоне лечения, при этом учитывались сроки нормализации температуры и исчезновения симптомов интоксикации, сроки обратного развития катаральных симптомов), частоты развития осложнений, требующих назначения антибиотиков.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью программы SPSS 12.0.2 для Windows.

Результаты исследования

Одним из критериев эффективности препарата Амизон было число пациентов с положительной клинической динамикой по истечении двух-трех суток с момента начала терапии. При этом учитывались лихорадка, как проявление интоксикационного синдрома, и гиперемия зева, как проявление катарального синдрома. Нормализация температуры тела и значительное уменьшение симптомов интоксикации на 2 день приема препарата Амизон отмечено у 6 пациентов (30 %), тогда как в группе сравнения только у 1 больного (5 %). К третьему дню приема препарата наблюдалась положительная динамика заболевания с нормализацией температуры тела и значительным уменьшением симптомов интоксикации у 12 пациентов, что составило 60 % от общего числа больных, получавших Амизон. Общее число больных, у которых отмечено значительное улучшение состояния на второй-третий день приема Амизона, составило 90 %. Тогда, как в контрольной группе их число не превышало 12 человек (60 %). Средняя продолжительность лихорадочного периода у больных составляла в 1-й группе 2,6 дня, во 2-й – 4,1 (p < 0,05).

Результаты сравнительной оценки клинической эффективности Амизона в комплексном лечении больных ОРВИ представлены в та-

Таблица 1. Продолжительность (в днях) клинических симптомов у больных ОРВИ, получавших Амизон и симптоматическую терапию (M ± m)

Клинический симптом	Основная группа (n = 20)	Контрольная группа (n=20)	P
Лихорадка	2,6 ± 0,2	4,1 ± 0,3	< 0,05
Головная боль	2,3 ± 0,2	4,1 ± 0,3	< 0,01
Кашель	4,8 ± 0,3	6,9 ± 0,3	< 0,05
Слабость	3,8 ± 0,2	6,9 ± 0,3	< 0,01
Снижение аппетита	3,1 ± 0,2	4,8 ± 0,2	< 0,05
Боли в горле	3,1 ± 0,2	4,8 ± 0,2	< 0,05
Ринит	4,1 ± 0,2	5,6 ± 0,2	< 0,05

Примечание. P – достоверность различий в показателях между группами основная/контрольная.

блице 1, из которой видно, что у больных, получавших Амизон, в сравнении с контрольной группой достоверно раньше подвергались регрессу такие основные симптомы, как лихорадка ($p < 0,05$), слабость ($p < 0,01$), головные боли ($p < 0,01$), снижение аппетита ($p < 0,05$), кашель ($p < 0,05$), боли в горле ($p < 0,05$) и признаки ринита ($p < 0,05$).

При оценке доли пациентов, которым потребовалось назначение антибактериальной терапии в связи с развившимися осложнениями, получены следующие данные: в основной группе ни у одного больного не были зарегистрированы осложнения, что не потребовало назначения дополнительной терапии. Тогда как в контрольной группе у 4 больных (20 %) потребовалось назначения антибактериальной и дополнительной патогенетической терапии в связи с развитием у 2 пациентов бронхита (10 %) и 2 больных пневмонии (10 %), что может свидетельствовать о недостаточной эффективности проводимой симптоматической терапии ОРВИ.

Следует отметить хорошую переносимость Амизона больными. Ни в одном случае не развились какие-либо побочные эффекты, в том числе и аллергические реакции на введение препарата, осложняющие течение инфекционного процесса. Также не отмечены нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта (изжога, горечь во рту, чувство жжения) и в показателях периферической крови, биохимии крови и общего анализа мочи в динамике наблюдения.

Обсуждение

По литературным данным, клиническая эффективность Энисамия йодида (Амизона) в комплексном лечении больных ОРВИ обусловлена его противовирусным, иммуномодулирующим, противовоспалительным действиями [1, 15, 16, 17]. Стимуляция Амизоном выработки ИФН I и II типов обеспечивает широкий спектр противовирусной активности. Особое значение имеет повышение продукции ИФН- γ , который, помимо противовирусной

активности, оказывает многообразное влияние на клетки иммунной системы, миеломоноцитарные клетки и рассматривается как ключевой цитокин, сопровождающий антигенную стимуляцию лимфоцитов. Воздействие препарата на иммунные реакции улучшает клиническое течение острого респираторного заболевания, ограничивает возможность развития осложнений. Противовоспалительная активность Амизона значительно уменьшает длительность лихорадочного периода, снижает выраженность и продолжительность катаральных явлений (ринита и кашля) и, как следствие, приводит к сокращению продолжительности приема дополнительных симптоматических средств. Сочетание в одном препарате нескольких спектров фармакологической активности (жаропонижающего, мембраностабилизирующего, анальгезирующего, аниоксидантного действия) позволяет избежать полипрагмазии и назначения пациентам с ОРВИ дополнительных средств патогенетической терапии.

Результаты рандомизированного исследования показали клиническую эффективность и безопасность Амизона (Энисамия йодида) в комплексном лечении ОРВИ различной этиологии по сравнению с применением только препаратов симптоматической терапии. Продолжительность лихорадки и основных клинических симптомов ОРВИ были статистически значимо меньше в основной группе по сравнению с контрольной группой. Соответственно, и доля пациентов, у которых температура тела нормализовалась на 2-3-й день лечения, статистически значимо была выше в группе больных, принимавших Энисамия йодид. Осложнения, требующие назначения антибиотиков, зарегистрированы только у пациентов контрольной группы. Также отмечена хорошая переносимость препарата и отсутствие побочных эффектов на фоне его применения.

Таким образом, препарат Энисамия йодид обладает хорошим клиническим эффектом, снижает

вероятность развития осложнений у пациентов. Высокая чувствительность различных респираторных вирусов к препарату позволяет применять его без этиологической расшифровки ОРВИ. Лечение рекомендуется начинать при появлении первых признаков заболевания.

Выводы

Данные, полученные в результате рандомизированного исследования, подтверждают, что Энисамия йодид (торговое наименование Амизон) является эффективным и безопасным противовирусным препаратом и может применяться в качестве этиотропного препарата в комплексном лечении ОРВИ.

Быстрый регресс лихорадки, симптомов интоксикации и катаральных явлений свидетельствуют о жаропонижающем, анальгезирующем, противовоспалительном эффекте Амизона, что позволяет уменьшить количество используемых симптоматических средств, что способствует приверженности пациентов лечению и снижению полипрагмазии и, соответственно, повышению качества жизни.

Использование препарата Энисамия йодида позволяет уменьшить, а в некоторых случаях полностью отказаться от применения симптоматической терапии при гриппе и ОРВИ и тем самым уменьшить затраты на лечение и снизить риск развития побочных действий терапии.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Авторы не получали гонорар за статью.

Вклад авторов

Кулжанова Ш.А. – организация и проведение исследования, набор материала, анализ литературы, обработка и анализ полученных данных, написание статьи,

Нурахметова Г.А. – набор клинического материала,

АМИЗОН®

**ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ В СОСТАВЕ
КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ВИРУСНЫХ,
ВИРУСНО-БАКТЕРИАЛЬНЫХ И
БАКТЕРИАЛЬНЫХ ПНЕВМОНИЙ И АНГИН**



**взрослые и
дети с 6 лет**



✓ **ПРОТИВОИНФЕКЦИОННЫЙ ПРЕПАРАТ**

✓ **ПРОТИВОВИРУСНОЕ И
ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ ДЕЙСТВИЕ**

Фармак®

Самолечение может быть вредным для Вашего здоровья

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ВНИМАТЕЛЬНО ИЗУЧИТЕ ИНСТРУКЦИЮ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

Конкаева М.Е. – поиск литературных источников, анализ полученных клинических результатов,

Смагулова З.К. – консультирование больных, подбор больных сравниваемых групп

Определение авторства. Все авторы статьи несут ответственность за достоверность и правильность предоставленных научных сведений в подаваемых рукописях. Согласно ICMJE (Международный Комитет Редакторов Медицинских Журналов) авторство должно определяться по четырем критериям:

– Существенный вклад в концепцию или планирование на-

учной работы либо получение, анализ и обработку сведений по данной работе;

– Составление чернового варианта научной работы либо внесение интеллектуально значимых исправлений в содержание работы;

– Окончательное утверждение публикуемой рукописи;

– Согласие автора принять ответственность за все аспекты работы, а также удостовериться, что все вопросы, связанные с точностью и целостностью работы, могут быть исследованы и урегулированы;

– Участники, которые не отвечают четырем вышеуказан-

ым критериям, не могут называть себя авторами, но они должны быть представлены как участники, внесшие вклад в данную рукопись, к примеру, за техническое редактирование, стилистику, редактирование перевода и т.д.

– первичная обработка материала, написание текста статьи;

– редактирование, одобрение окончательной версии статьи;

– свод, статистическая обработка материала, написание текста статьи.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. ■

Список литературы:

1. Пшеничная Н.Ю., Булгакова В.А., Волчкова Е.В. и др. Обзор текущих и перспективных направлений противовирусной терапии гриппа и острых респираторных вирусных инфекций в России // Терапевтический архив. – 2019. – Т. 91, № 11. – С. 105-9.
2. Spencer S., Nguyen H., Elal A.A. et al. Surveillance for Oseltamivir-Resistant Influenza A (H1N1) pdm09 Virus Infections During 2016–2017 and 2017–2018, United States // Open Forum Infectious Diseases. – 2018. – Vol. 5 (Suppl. 1). – P. S267-S268. DOI: 10.1093/ofid/ofy210.752
3. Kruker A.T., Krause M. Oseltamivir-induced delirium // Ther Umsch. – 2010 Dec. – Vol. 67 (12). – P. 613-5. DOI: 10.1024/0040-5930/a000106
4. Okamoto E. Is oseltamivir (Tamiflu) safe? Re-examining the Tamiflu ado from Japan // Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. – 2010 Feb. – Vol. 10 (1). – P. 17-24. DOI: 10.1586/erp.09.70
5. Ono H., Okamura M., Fukushima A. Similarity of Clinically Significant Neuropsychiatric Adverse Reactions Listed in Package Inserts between the Anti-Influenza Drugs Oseltamivir and Amantadine (Possibility Attributable to Common Pharmacological Effects // Yakugaku Zasshi. – 2018 Sep 1. – Vol. 138 (9). – P. 1201-15. DOI: 10.1248/yakushi.18-00022
6. Ершов Ф.И., Киселев О.И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 368 с.
7. Понежева Ж.Б., Купченко А.Н., Маннанова И.В., Горелов А.В. Интерфероны и противовирусный иммунитет // Эффективная фармакотерапия. – 2018. – № 1 (14). – С. 14-21
8. Global influenza strategy 2019-2030. Geneva: World Health Organization, 2019. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/311184/9789241515320-eng.pdf?ua=1> [Accessed 20.07.2019]
9. Casanova J.L., Abel L. The human model: a genetic dissection of immunity to infection in natural conditions // Nat. Rev. Immunol. – 2004. – Vol. 4 (1). – P. 55–66. DOI: 10.1038/nri1264
10. Boltz D., Peng X., Muzzio M. et al. Activity of enisamium, an isonicotinic acid derivative, against influenza viruses in differentiated normal human bronchial epithelial cells // Antivir Chem Chemother. – 2018. – No 26. – 2040206618811416. DOI: 10.1177/2040206618811416.
11. Фролов А.Ф., Фролов В.М., Бухтиарова Т.А., Даниленко В.Ф. Клинические аспекты применения Амизона // Украинский медицинский журнал. – 2004. – № 1 (39). – С. 69–74
12. Keynan Y., Card C.M., Mc Laren P.J. et al. The role of regulatory T-cells in chronic and acute viral infections // Clin. Infect. Dis. – 2008. – Vol. 46 (7). – P. 1046–1052. DOI: 10.1086/529379
13. Kawai T., Akira S. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors // Nat. Immunol. – 2010. – Vol. 11 (5). – P. 373–384. DOI: 10.1038/ni.1863
14. Ramos I., Fernandez-Sesma A. Modulating the innate immune response to influenza A virus: potential therapeutic use of anti-inflammatory drugs // Frontiers in immunology. – 2015. – No 6. – P. 361. DOI: 10.3389/fimmu.2015.00361
15. Исаков В.А., Охупкина Е.А., Евграфов В.Д. Эффективность Амизона в терапии и профилактике гриппа и ОРВИ // Медицинский форум. – 2015. – №1 (2). – С. 2-9
16. Мельникова Т.И., Деева Э.Г., Амосова И.В. и др. Клиническая эффективность Амизона в терапии гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций // Здоров'я України. – 2013. – No17. – С. 40–41
17. Паевская О.А., Зуевская С.Н., Никифоров В.В., Белая О.Ф., Колаева Н.В., Немилостива Е.А., Каншина Н.Н., Туркадзе К.А. Возможности этиотропной терапии в снижении рисков развития тяжелого или осложненного течения ОРВИ и гриппа // РМЖ. – 2019. – №1(II). – С. 77-80

Хроническая обструктивная болезнь легких: причины из детства



Е.А. Речкина,

д.м.н., старший научный сотрудник, зав. отделением детской пульмонологии и аллергологии ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского» НАМНУ, г. Киев, Украина

Хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) является важной социальной проблемой и одной из основных причин хронической заболеваемости и смертности среди взрослых во всем мире. Механизмы возникновения и развития этого заболевания полностью не изучены, и одной из причин, способствующих возникновению ХОЗЛ, являются хронические воспалительные заболевания легких, которые возникают в детском возрасте и продолжаются у подростков. На сегодняшний день в ряде исследований среди разных возрастных групп (от периода новорожденности до позднего среднего возраста) приведены важные доказательства того, что события раннего возраста, включая антенатальное влияние на развитие легких, повышают риск формирования и раннего развития ХОЗЛ.

В обзоре обобщены сведения об основных факторах риска развития ХОЗЛ, которые наблюдаются с детского возраста, их непосредственной взаимосвязи. Представлены современные данные о хронических бронхолегочных заболеваниях у детей (бронхолегочная дисплазия, облитерирующий бронхолит, бронхиальная астма, пневмонии), которые при отсутствии адекватного лечения и при влиянии факторов внешней среды могут привести к нарушению развития легких, снижению их функциональных возможностей, формированию структурных повреждений, что в дальнейшем способствует развитию ХОЗЛ у взрослых.

Анализ результатов опубликованных научных исследований позволил выявить ранние причины ХОЗЛ: воздействие табака в утробе матери, недоношенность и низкий вес при рождении, респираторные заболевания, в первую очередь астма и пневмония, в раннем детстве, что приводит к нарушению функции легких в детском возрасте, и тем самым, предрасполагают к последующему развитию ХОЗЛ.

Основной причиной развития ХОЗЛ остается курение. Представлены современные данные об уровне курения и вейпинге среди детей и подростков, его раннем начале и функциональных особенностях респираторной системы у них как основного фактора риска раннего формирования и развития ХОЗЛ.

Изучение причин формирования ХОЗЛ остается актуальной проблемой, углубление знаний про механизмы развития этого процесса дадут возможность для разработки современных методов прогнозирования развития хронического воспаления и проведения профилактики в разные возрастные периоды.

Ключевые слова: дети, хроническое обструктивное заболевание легких, факторы риска развития.

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is an important social issue and one of the leading causes of chronic morbidity and mortality among adults worldwide. The mechanisms of the onset and development of this disease have not been fully studied, and one of the reasons contributing to the onset of COPD is chronic inflammatory lung disease, which occurs in childhood and continues in adolescents. To date, a number of studies among different age groups (from the neonatal period to late middle age) provide important evidence that events of an early age, including antenatal effects on lung development, increase the risk of the formation and early development of COPD.

The review summarizes information about the main risk factors for developing COPD that has been observed since childhood, their direct relationship. Presented are modern data on chronic bronchopulmonary diseases in children (bronchopulmonary dysplasia, obliterating bronchiolitis, asthma, pneumonia), which, in the absence of adequate treatment and under the influence

of environmental factors, can lead to impaired lung development, decreased functional capacity, and the formation of structural damage, which further contributes to the development of COPD in adults.

An analysis of the results of published scientific studies revealed the early causes of COPD: tobacco exposure in the womb, prematurity and low birth weight, respiratory diseases, primarily asthma, and pneumonia, in early childhood, which leads to impaired lung function in childhood most predispose to the subsequent development of COPD.

The main reason for the development of COPD is smoking. Presented are modern data on the level of smoking and vaping among children and adolescents, its early onset and the functional characteristics of the respiratory system in them as the main risk factor for the early formation and development of COPD.

Studying the causes of the formation of COPD remains an urgent problem, deepening knowledge about the development mechanisms of this process will provide an opportunity for the development of modern methods for predicting the development of chronic inflammation and prophylaxis at different age periods.

Keywords: *children, chronic obstructive pulmonary disease, risk factors for development.*

В настоящее время хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) остается одной из ключевых проблем здравоохранения [1]. В медико-социальном и экономическом плане ХОЗЛ является одной из ведущих причин заболеваемости и смертности во всем мире. По данным Европейского респираторного общества прогнозируется рост смертности от ХОЗЛ до 2020 года, когда заболеваемость выйдет на 4 место после таких заболеваний, как ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярная патология, рак легких – такая тенденция характерна как для Восточной, так и для Западной Европы. ВОЗ прогнозирует, что к 2030 году ХОЗЛ станет третьей наиболее распространенной причиной смерти после инсульта и инфаркта миокарда, хотя в 2000 году ХОЗЛ было на 6-м месте [2, 3]. Неуклонный рост распространенности ХОЗЛ и его выявляемости среди лиц до 40 лет определяет интерес к изучению факторов риска развития данного заболевания в детском и молодом возрасте.

ХОЗЛ условно рассматривается как болезнь взрослых (старше 40 лет), как правило, курильщиков, которая связана с воспалением дыхательных путей и их структурными изменениями (ремоделированием). Для ХОЗЛ характерно хроническое ограничение воздушного потока, которое обусловлено сочетанным поражением мелких бронхов (обструктивный бронхит) и деструкцией паренхимы (эмфизема), относительный вклад каждой составляющей разный у разных пациентов (GOLD 2018, 2019).

Согласно глобальной стратегии диагностики, лечения и профилак-

тики ХОЗЛ (GOLD, 2018, 2019) основными факторами риска развития заболевания являются возраст (старше 35-40 лет) и курение (как активное, так и пассивное). При этом многие другие из факторов риска указывают на то, что причины формирования заболевания начинаются еще в детском возрасте [4-8].

Данные литературы ряда исследований среди разных возрастных групп от периода новорожденности до позднего среднего возраста приводят важные эпидемиологические доказательства того, что события раннего возраста, включая антенатальное влияние на развитие легких, программируют ребенка на повышение риска развития ХОЗЛ во взрослом возрасте, их непосредственную взаимосвязь. Именно это и обуславливает то, что во всем мире идет интенсивный поиск причин возникновения ХОЗЛ у взрослых и, особенно, выявление педиатрических предикторов его развития. Вышесказанное обуславливает актуальность проблемы и возникновение в современных научных публикациях дискуссии про хроническую обструктивную патологию легких как новую проблему пульмонологии детского возраста.

Согласно когортному исследованию, опубликованному в журнале «The Lancet Respiratory Medicine Journal», 3/4 хронических обструктивных заболеваний легких возникают от ненадлежащего функционирования дыхательных путей, начиная с детства. Это связано с экспозициями определенных факторов в детстве и усиливается факторами во взрослом возрасте. Первая важная особенность различной хронической обструктивной патологии

легких у детей заключается в том, что их клинические проявления и распространенность чаще встречаются в определенных возрастных группах. Второе состоит в том, что взаимодействия между генетической компонентой и влиянием факторов окружающей среды инициируют или обостряют их проявления [9].

Рассматривая факторы риска развития ХОЗЛ, которые встречаются преимущественно в детском возрасте и, возможно, приводят к развитию ХОЗЛ у молодых людей, в первую очередь следует обратить внимание на особенности роста и развития легких. Данный процесс зависит от многих факторов, воздействующих во время беременности, родов и в первые годы жизни ребенка. Были изучены [10] различные патогенетические факторы влияния в раннем детстве, приводящие к нарушению функционирования дыхательной системы в более позднем возрасте, включая особенности развития плода и новорожденного, преждевременные роды, ожирение матери, диету и курение, диету ребенка, экспозицию аллергенов и инфекции дыхательных путей, а также генетическую предрасположенность. Текущие исследования позволяют предположить, что взаимодействие между ранним влиянием факторов окружающей среды и генетическими, такими как изменения метилирования ДНК и уровня экспрессии РНК, может объяснить раннее развитие хронического обструктивного заболевания легких. Полученные данные подтверждают, что антенатальное поражение легких может быть фактором риска формирования ХОЗЛ у взрослых. При этом

авторы указывают на необходимость проведения дальнейших новых эпидемиологических исследований для выявления конкретных критических периодов и выяснения механизмов, которые лежат в основе развития ХОЗЛ в течение всей жизни.

Одной из современных и малоизученных проблем педиатрии является прогнозирование состояния здоровья детей с бронхолегочной дисплазией (БЛД), которая относится к хронической обструктивной патологии органов дыхания детского возраста, а также в настоящее время рассматривается как высоковероятный фактор риска развития ХОЗЛ у взрослых [11-14].

Внедрение современных перинатальных технологий, широкое использование методов агрессивной интенсивной терапии в лечении недоношенных новорожденных привело к существенному увеличению выживаемости детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела, имеющих диспластические изменения эпителия бронхиального дерева [11]. По мере улучшения выхаживания глубоко недоношенных детей частота БЛД увеличивается и встречается у 17 % детей, рожденных с массой тела больше 1500 г, у 41 % – с массой от 1000 до 1499 г, у 73 % детей, рожденных с массой меньше 1000 г.

БЛД – полиэтиологическое хроническое заболевание морфологически незрелых легких, которое развивается у новорожденных (чаще недоношенных) вследствие интенсивной терапии респираторного дистресс-синдрома и/или пневмонии с поражением бронхиол и паренхимы легких, развитием эмфиземы, фиброза и/или нарушением репликации альвеол. Персистирующее уменьшение размеров легких у недоношенных и патогистологические изменения, свойственные БЛД, обуславливают нарушения вентиляционной способности легких и клинические симптомы хронической дыхательной недостаточности и/или бронхиальной обструкции как в детском возрасте, так и часто у подростков и взрослых. Основными исходами БЛД являются: клиническое

выздоровление, хронический бронхит, интерстициальный пневмонит грудного ребенка, эмфизема легких, облитерирующий бронхолит, рецидивирующий бронхит, пневмофиброз, бронхоэктазы [12].

Опубликованы данные ряда исследований по изучению развития респираторных последствий БЛД у подростков и взрослых [13-18]. Wong P.M. и соавт. [13] было проведено наблюдение за группой взрослых пациентов, которые в анамнезе имели БЛД, у 10 % обследованных отмечены респираторные проблемы. По данным Howling S.J. и соавт. [14], отмечены респираторные симптомы у 3 из 5 взрослых с диагностированной в период новорожденности БЛД. В одном из первых исследований [15], посвященных изучению долговременных последствий БЛД, у 67 % взрослых с БЛД в периоде новорожденности обнаружены обструктивные изменения показателей ФВД, у 24 % регистрировалась необратимая обструкция бронхов. Кроме того, во многих исследованиях подчеркивается возможность развития более тяжелых и быстрых возрастных изменений ФВД у взрослых, особенно курящих, с БЛД в анамнезе.

В обзоре Бойцовой Е.В. и соавт. [16] на основании собственных и литературных данных приведены сведения о клинических, функциональных и структурных последствиях недоношенности и БЛД у детей дошкольного и школьного возраста, подростков и взрослых. Представленные данные свидетельствуют о длительном сохранении нарушений в виде эмфиземы, фиброза, утолщения стенок бронхов в старшем возрасте, а также структурных изменениях легочной ткани при проведении компьютерной томографии. Также в большинстве исследований, проведенных для определения исхода БЛД у детей, подростков и взрослых, установлено длительное сохранение нарушений функции дыхания и структурных изменений легочной ткани. Стойкие изменения в виде негетерогенной вентиляции, повышенной воздушности и эмфиземы в сочетании с локальными фиброзными изменениями обнаружены также

при КТ. Приводится обоснование отнесения пациентов с БЛД в анамнезе к группе риска раннего развития ХОЗЛ. Авторы на основе полученных данных рекомендуют при сборе анамнеза у молодых взрослых пациентов с ХОЗЛ обращать внимание на факт недоношенности и респираторные проблемы в период новорожденности. Курящие взрослые с БЛД в анамнезе или недоношенные должны подвергаться повторным функциональным исследованиям для установления у них более быстрого и в более раннем возрасте развития ХОЗЛ.

Однако на сегодняшний день в педиатрии диагноз БЛД устанавливается детям только в возрасте до 3 лет, а далее эти дети наблюдаются с различными диагнозами бронхолегочной патологии, что не позволяет провести четкого динамического катamnестического наблюдения за этими пациентами до взрослого возраста. И при этом пациент в возрасте 40-45 лет и старше вряд ли сможет ответить на вопрос: «Была ли у Вас бронхолегочная дисплазия в анамнезе? Проводилась ли искусственная вентиляция легких при рождении?»

Сравнение [17] физиопатологических характеристик БЛД у детей и ХОЗЛ у взрослых позволили наглядно продемонстрировать их схожесть. При обеих патологиях в легких выявляются патологические изменения в виде перибронхиальной гиперпластической инфильтрации, персистирующего интерстициального отека, фиксированной обструкции дыхательных путей. Проведенный в дальнейшем анализ патоморфологических изменений в легких 20 детей, умерших от «классической» БЛД, еще раз подтвердил сходство этих признаков с патоморфологическими признаками ХОЗЛ у взрослых: поражение мелких бронхов, эпителиальная метаплазия, умеренная гиперплазия гладкой мускулатуры, фиброз паренхимы, эмфизематоз, уплотнение межальвеолярной перегородки. Таким образом, лежащий в основе заболевания обструктивный синдром обусловлен стойкими морфологическими изменениями в стенке дыхательных пу-

тей, нарушением архитектоники легочной ткани и функциональными нарушениями, связанными с гиперреактивностью дыхательных путей. Это придает БЛД большое сходство с ХОЗЛ.

Полученные разными авторами данные позволяют сделать заключение [11], что стойкие нарушения бронхолегочной системы, выявленные у пациентов с БЛД или облитерирующим бронхоолитом в анамнезе, являются маркерами высокого риска развития ХОЗЛ и/или могут рассматриваться как отдельный фенотип ХОЗЛ (при сохранении воспалительного процесса в бронхолегочной системе и прогрессировании деструкции паренхимы легких).

По мнению Сиротина-Карповой М.С. [18], бронхолегочная дисплазия как современная педиатрическая проблема уже вышла за рамки неонатологии и педиатрии. Дети, которые родились с незрелыми легкими и подверглись влиянию длительной и жесткой оксигенотерапии, имеют высокий риск раннего развития ХОЗЛ. Диагноз ХОЗЛ может быть правомочен у подростков, имеющих в анамнезе бронхолегочную дисплазию, длительное суммарное воздействие факторов риска и клинические признаки необратимой или частично необратимой бронхиальной обструкции.

Следующая проблема, рассматриваемая в литературе как фактор высокого риска развития ХОЗЛ, – это бронхиальная астма, начавшаяся в детском возрасте. В продольном проспективном исследовании [6] 6-7-летних детей с бронхиальной астмой регулярно анализировали каждые 7 лет до исполнения ими 50-летнего возраста. В возрасте 50 лет субъекты были отнесены к следующим подгруппам: не астматики, ремиссия астмы, текущая астма и ХОЗЛ. Было установлено, что по сравнению с детьми без симптомов астмы в возрасте 7 лет дети с тяжелой астмой имели скорректированный риск развития ХОЗЛ в 32 раза выше (95 % ДИ от 3,4 до 269). В этой когорте 43 % пациентов группы ХОЗЛ никогда не курили. Авторы подчеркивают, что обеспечение всех

детей с бронхиальной астмой соответствующим лечением может быть жизненно важным для сохранения функции легких.

Опубликованы результаты [19] наблюдения за 2438 участниками с детства до 53 лет (исследование «Длительное здоровье», Австралия). Это одно из самых длительных исследований. Функция легких измерялась в возрасте 7, 13, 18, 45, 50 и 53 лет, а участники также фиксировали влияние различных факторов риска. Было выделено шесть различных патогенетических путей, описывающих, как меняется функция легких с возрастом. Три из этих путей были связаны с формированием ХОЗЛ: группа с функцией легких ниже средней в раннем возрасте и быстрым снижением показателей функции легких в более позднем возрасте, с постоянно низкой функцией легких и те, которые имеют функцию легких ниже средней. Сочетание этих трех путей было связано с установлением случаев ХОЗЛ примерно в 3/4 всех случаев, возникающих в возрасте 53 года (в целом 75,2 %). Для среднего и тяжелого течения ХОЗЛ все случаи возникли только из этих трех путей. Также эти три пути были связаны с детской астмой, частыми пневмониями, пассивным и активным курением. Важно отметить, что курение матерей и астма в детстве не только негативно повлияли на раннюю функцию легких, но и привели к более быстрому снижению функции легких у детей, если они все еще страдали от бронхиальной астмы или активно курили как взрослые.

В 3-11 % случаев манифестация ХОЗЛ происходит в более молодом возрасте у некурящих лиц. Высказывается предположение, что причинами развития хронической бронхолегочной патологии у данной группы пациентов служат патологические факторы, действующие в перинатальном периоде и в течение первых трех лет жизни и приводящие к нарушению роста и развития легких, такие как недоношенность и тяжелое течение инфекции нижних дыхательных путей (ИНДП) [22-25].

У всех участников исследования [22] с бронхолегочной патологией выявлена постбронходилатационная обструкция периферических дыхательных путей, признаки статической гиперинфляции и фиброзные изменения в легочной паренхиме. Хотя статистически значимых различий во влиянии недоношенности и инфекции нижних дыхательных путей на функцию респираторной системы не установлено, структурно-функциональные изменения в периферических дыхательных путях были более выражены в группе недоношенных. Выявлены статистически значимые положительные корреляции между гестационным возрастом и массой тела при рождении и параметрами, характеризующими функцию периферических дыхательных путей, а также между показателями статической гиперинфляции и выраженностью изменений в бронхах. Исследователи пришли к заключению, что при воздействии процессов, нарушающих рост и развитие легких, таких как недоношенность и тяжелая инфекция нижних дыхательных путей, перенесенная в раннем детстве, формируются структурно-функциональные изменения респираторной системы, которые способствуют развитию хронической обструктивной болезни легких. Таким образом, как в случае недоношенности в анамнезе, так и после перенесенной в раннем детстве ИНДП с возрастом пациенты склонны к формированию ХОЗЛ-подобного фенотипа, поскольку выявленные нарушения в бронхолегочной системе аналогичны таковым при ХОЗЛ. Данный факт убедительно доказывает вклад недоношенности и ИНДП в раннем детстве в развитие хронической бронхолегочной патологии.

Многочисленные исследования [23-24] обнаружили взаимосвязь между пневмонией в детском возрасте и снижением функции легких у взрослых, поставив вопрос о том, является ли пневмония, перенесенная в детстве, также фактором риска хронического обструктивного заболевания легких. В исследовании [25] рассматрива-

ется 10 192 курильщика в возрасте 45-80 лет, в том числе 854 субъекта, которые перенесли в детстве пневмонию. Проведенный анализ подтверждает связь между детской пневмонией, сниженной функцией легких во взрослой жизни и ХОЗЛ. Исследование уникально из-за более старшего возраста участников, объективного диагноза ХОЗЛ по результатам пост-бронходилататорной спирометрии и проведению анализа результатов компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК). Авторы обнаружили, что сочетание пневмонии в детском возрасте и курение во взрослой жизни связано с ХОЗЛ, повышенными респираторными симптомами и сниженной функцией легких. Это было подтверждено изменениями, выявленными при КТ-сканировании грудной клетки. Таким образом, наибольшая ассоциация с ХОЗЛ наблюдалась у тех, у кого была пневмония и астма в детстве.

С каждым годом увеличивается число публикаций, в которых акцентируется, что одной из причин, способствующих возникновению ХОЗЛ, являются хронические воспалительные заболевания легких, которые возникают в детском возрасте. Дукой Е.Д. и соавт. [17] определены новые диагностические критерии риска трансформации рецидивирующих бронхитов в хронические и ХОЗЛ взрослых с позиций нарушения дренажной и метаболической функций через ремоделинг бронхов.

Данные исследований, результаты которых позволяют предположить взаимосвязь и влияние на развитие ХОЗЛ у взрослых, посвящены изучению показателей функции внешнего дыхания, начиная с детского возраста до взрослого [5, 26 – 28].

Было доказано, что воздействие вредных раздражителей внутриутробно может оказывать долгосрочное воздействие на здоровье легких и влиять на максимально достигнутый уровень объема форсированного выдоха на 1 сек (ОФВ₁). Наиболее широко изученным среди

таких воздействий является курение матери [27].

Мета-анализ [28] 16 исследований с участием 69,365 пациентов (поиск информации проводился с использованием баз данных PubMed and EMBASE, 11. 2017 г.) позволил выявить различные ранние причины развития ХОЗЛ у взрослых. Исследования показали, что курение матери во время беременности, низкий вес при рождении, преждевременные роды и респираторные заболевания, в первую очередь астма и пневмония, в раннем детстве связаны с нарушением функции легких в более позднем возрасте у детей, и тем самым предрасполагают к последующему развитию ХОЗЛ. Причинно-следственная связь между факторами риска в раннем возрасте и хроническим заболеванием легких, представленная в настоящем обзоре, представляет собой пример огромных исследований последних лет и может дать врачам-пульмонологам представление о том, какие стратегии профилактики против ХОЗЛ должны проводиться. Ввиду большого объема исследований факторов риска хронического заболевания легких, который изменяет функцию легких на разных этапах жизни, цель настоящего обзора заключалась в том, чтобы представить обновленную информацию о текущих знаниях о перинатальных факторах и воздействиях на детей в качестве определяющих развитие хронического обструктивного заболевания легких во взрослой жизни.

Наблюдалась [16] изменения показателей, характеризующих проходимость дыхательных путей у пациентов в возрасте 8, 11 и старше 18 лет, родившихся недоношенными с БЛД и без БЛД в периоде новорожденности. При отсутствии БЛД скоростные показатели к 18 годам находилась в пределах нормы, хотя имелась тенденция к несколько более низким значениям по сравнению с нормой. У пациентов с БЛД в анамнезе отмечались достоверно более низкие показатели ОФВ₁, МОС₂₅₋₇₅, ОФВ₁/ФЖЕЛ по сравнению с группой без БЛД в любом возрасте, расцениваем

ые как признаки хронической обструктивной болезни легких.

Однако ключевым фактором риска развития ХОЗЛ на сегодня остается курение (активное и пассивное). При этом возраст начала курения, его длительность, количество и качество того, что курят могут быть прогностическими признаками течения ХОЗЛ. В настоящее время одной из самых больших проблем современной педиатрии является высокий уровень курения среди детей и раннее его начало [29-31]. Подтверждением этому являются следующие цифры: при проведении анкетирования 40 % детей в возрасте 10-14 лет ответили, что курили в течение последних 30 дней. А тех, кто курил 40 и более раз за свою жизнь, было 29 % (39 % юношей и 18 % девушек). Половина из них выкурили первую сигарету в возрасте до 10 лет, то есть к 35-40 годам стаж курения может составить 25-30 лет. Среди 10-14-летних курильщиков (5-8 класс): 60 % курят меньше одной сигареты в день, 38 % девушек и 31 % юношей выкуривают от 1 до 5 сигарет в день. Каждый пятый из числа 13-16-летних подростков, проживающих в Киеве, курит почти каждый день [29, 30].

По данным Министерства здравоохранения Украины [31] уже в 7-8 классе курят до 8-12 % школьников, а до 11 класса уже курят половина мальчиков и четверть девочек. А та часть детей, которые не курят, вынуждены вдыхать окружающий табачный дым (пассивное курение). При этом известно, что пассивное курение в 2-3 раза увеличивает респираторную заболеваемость, а именно обструктивные бронхиты.

Оценка статуса курения как фактора риска развития заболеваний проводилась [32, 33] авторами по индексу курящего человека (ИКЛ), который рассчитывался по формуле: количество выкуренных сигарет в сутки × на количество месяцев в году, в течение которых человек курил. Средний ИКЛ у подростков составил (133,0 ± 65,6). У 18,8 % подростков ИКЛ был более 140 и свидетельствовал по данным критерия оценки результатов теста об очень

высоком уровне риска развития ХОЗЛ, а у 13 % подростков с ИКЛ от 240 и выше продолжение курения неизбежно приведет к развитию ХОЗЛ. Таким образом, несмотря на незначительный стаж курения – $(3,0 \pm 2,1)$ года, у 31,8 % курящих подростков реальный риск развития ХОЗЛ очень высокий.

Результаты клинико-функциональных исследований у клинически здоровых и респираторно асимптомных подростков показали, что неспецифическая бронхиальная гиперчувствительность существует у 5 % обследованных. А именно гиперчувствительность бронхов является независимым прогностическим фактором быстрого снижения функции внешнего дыхания у больных ХОЗЛ, которые курят. Авторами [32, 33] рекомендуется включать спирометрию в перечень обязательных диагностических исследований при проведении диспансерного осмотра подростков, особенно курильщиков, что поможет проводить раннюю диагностику и формировать группу риска по развитию ХОЗЛ.

В 2017 г. в Украине была проведена третья волна Глобального анкетирования подростков по вопросам табакокурения [34]. Установлены тенденции распространенности курения подростков – снижение в 1,7 раза уровня распространенности табакокурения по сравнению с данными опроса 2011 г. При этом снижение происходит преимущественно за счет снижения распространенности курения обычных сигарет на фоне одновременного курения других (альтернативных) видов табачной продукции. Так, удельный вес подростков, курящих электронные сигареты, в 2 раза превышает удельный вес школьников, курящих обычные сигареты (18,4 % против 9,2 %), независимо от пола.

На сегодняшний день в мире продается уже более 500 марок девайсов, предназначенных для «парения», и почти 8000 видов жидкостей с никотином и без, пары которых вдыхают. Все большей актуальности набирают вейп-бары, в которых каждый день проходят соревнования по клаудчейсингу (состязание на

самое большое и красивое облако) и койлбилдингу (хвостовство друг перед другом красивыми и сложными приспособлениями). За период 2013–2014 гг. увлечение старшеклассников электронными сигаретами и паронгаляторами выросло в 3 раза, при этом увлечение вейпингом больше всего распространяется среди подростков. Согласно отчету [35] центра по контролю и профилактике заболеваний, в США в 2015 г. 3 миллиона учащихся средних и старших школ курили электронные устройства. В 2011 году 1,5 % американских школьников использовали подобные приборы, в 2015 году – 16 %, то есть всего за четыре года этот показатель увеличился почти в 11 раз!

По данным ВОЗ, в 2017 году 18,5 % школьников в возрасте 13–15 лет используют электронные сигареты. В 2018 г. вейпинг увеличился на 78 % среди учеников 9–12 классов и на 48 % среди учеников 6–8 классов [36, 37]. В декабре 2018 г. в США объявлена «эпидемия вейпинга» среди подростков: отмечается 10 % увеличение числа случаев среди молодежи в период между 2017 и 2018 годами, эквивалент дополнительно оценивается 1,3 миллиона подростков [38].

По данным опросов последних лет доля подростков, которые используют электронные сигареты, во Франции составляет 18,3 %, в Венгрии – 13,0 %, в Латвии – 9,1 %, в Финляндии – 10,0 %, в Польше – 8,2 %. В Великобритании уровень распространенности курения Е-сигарет составляет 7,8 %, что в 2 раза выше по сравнению с традиционными сигаретами (3 % курильщиков среди 15-летних подростков) [39–41].

Чем же так опасен вейпинг? Электронные сигареты представляют собой устройства, которые производят аэрозоль путем нагревания жидкости, содержащей различные химические вещества, включая никотин, ароматизаторы и другие добавки (например, пропелленты, растворители и масла). Пользователи вдыхают аэрозоль, включая любые добавки, в свои легкие. При этом аэрозоли, производимые электрон-

ными сигаретами, могут содержать вредные или потенциально вредные вещества, включая тяжелые металлы, такие как свинец, летучие органические соединения, ультрадисперсные частицы, вызывающие рак. Специалисты из Национальной лаборатории имени Лоуренса в Беркли определили, что жидкости для электронных устройств могут содержать 31 токсичное химическое вещество. Так акролеин раздражает слизистую оболочку глаз и дыхательных путей, вызывает слезотечение, обладает мутагенными свойствами; диацетил и формальдегид имеют токсические свойства, уровни которых увеличиваются в зависимости от температуры и типа устройства, влияют на ЦНС, окись пропилена и глицидол обладают канцерогенными свойствами. В итоге все это может провоцировать развитие облитерирующего бронхиолита, способствовать раннему формированию ХОЗЛ [41].

В США по состоянию на 27 августа 2019 года, 255 департаментов здравоохранения штата сообщили [42, 43] о 8 смертельных случаях и 215 возможных случаях тяжелых заболеваний легких, связанных с использованием электронных сигарет.

Таким образом, курение, и особенно вейпинг, являются неоспоримыми факторами высокого риска раннего формирования и развития ХОЗЛ у лиц более молодого возраста.

На сегодняшний день дискуссионным остается вопрос, как же правильно сформулировать диагноз, если пациент подросткового возраста при этом имеет все диагностические критерии установления диагноза ХОЗЛ: высокоспецифичные симптомы (кашель длительный, хронический; выделение вязкой мокроты; нарастающую одышку; свистящие хрипы в груди) в сочетании с анамнестическими сведениями (наличие факторов риска, например, длительное курение) на фоне нарастающих изменений показателей ФВД (нарастающее снижение $ОФВ_1$, соотношение $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 0,7$ после пробы с бронходилататором). Вопрос правильной постановки диа-

гноза такому пациенту остается открытым.

Возможно ли прогнозировать и предупредить развитие ХОЗЛ у взрослых начиная с детского возраста? Как уже указывалось выше, частые пневмонии, БЛД, облитерирующий бронхолит и/или рецидивирующий визинг в первые годы жизни составляют группу риска для ХОЗЛ в долгосрочной перспективе, и пациенты с указанными диагнозами должны наблюдаться и лечиться с целью профилактики развития нежелательных респираторных последствий. Правильное лечение и достижение контроля над течением бронхиальной астмы у детей позволяет достичь длительной ремиссии и также предотвратить развитие необратимых изменений в легких.

Кроме того, было проведено наблюдение за 2632 участниками от рождения до 24 лет с измерением функции легких [23], в котором авторы установили, что примерно у трех четвертей младенцев в возраст

те от 1 до 6 мес с плохой функцией легких ее показатели улучшились в течение всего детства, что свидетельствует о возможности увеличения показателей функции легких и потенциальном снижении риска развития ХОЗЛ в дальнейшей жизни. Исследования определили пути изменения функции легких в течение жизни, связанные с различными факторами риска и риском развития заболевания в дальнейшем. Авторы утверждают, что такое понимание важно для прогнозирования, профилактики и лечения обструктивных легочных заболеваний.

Усилия по снижению воздействия загрязнителей воздуха во время беременности и детства, а также по сохранению и расширению значительного сокращения курения, особенно вейпинга, среди подростков также могут в дальнейшем значительно снизить частоту развития ХОЗЛ.

Таким образом, знания особенностей течения хронических заболеваний легких, их возрастная эво-

люция актуальны и важны. Анализ современной литературы показал, что целый ряд заболеваний и влияние факторов внешней среды могут в определенной степени способствовать возникновению хронической обструктивной болезни легких в более раннем возрасте. При этом роль этих состояний в патогенезе ХОЗЛ заслуживает дальнейшего детального изучения. Понимание этапов патогенеза формирования хронического бронхолегочного процесса и его прогрессирования от ребенка до взрослого будет способствовать разработке неонатологами, педиатрами, семейными врачами, терапевтами и пульмонологами совместных и адекватных мероприятий по первичной профилактике развития хронического обструктивного заболевания легких. Тем самым бремя ХОЗЛ может быть остановлено!

Публикация подготовлена за средства государственного бюджета. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов. ■

Список литературы

1. Feschenko Y.I., Gavryshuk V.K., Dzublik O.Y., Mostovoy Y.M., Perceva T.O., Polyanska M.O., Yachnik A.I., Yashina L.O. (2019) Adaptovana klinichna nastanova: hronichne obstructivne zahvoruvannya legen' (Chast' 1). Ukrayinskyj pulmonologichnyj zhurnal. 2019, №2, p. 5-18.
2. Feschenko Y.I. (2013) Aktualnie voprosi hronicheskogo obstructivnogo zabolevaniya legkih Ukrayinskyj pulmonologichnyj zhurnal. 2013, №1, p.6-10.
3. World Health Report 2003. URL: http://www.who.int/whr/2003/en/whr03_en.pdf.
4. Omland O, Wurtz ET, Aasen TB, et al. (2014) Occupational chronic obstructive pulmonary disease: a systematic literature review. Scand J Work Environ Health. 2014, vol. 40, no 1, pp.19-35.
5. Kerkhof M, Boezen HM, Granell R, et al. (2014) Transient early wheeze and lung function in early childhood associated with chronic obstructive pulmonary disease genes. J Allergy Clin Immunol. 2014. Vol.133, no 1, pp. 68-76.
6. Tai A, Tran H, Roberts M, Clarke N, Wilson J, Robertson CF. The association between childhood asthma and adult chronic obstructive pulmonary disease. Thorax. 2014. Vol. 69, no 9, pp. 805-810. doi:10.1136/thoraxjnl-2013-20481
7. Johannessen A, Bakke PS, Hardie JA, Eagan TM. (2012) Association of exposure to environmental tobacco smoke in childhood with chronic obstructive pulmonary disease and respiratory symptoms in adults. Respirology. 2012. Vol.17, no 3, pp. 499-505.
8. Shirtcliffe P, Marsh S, Travers J, Weatherall M, Beasley R. (2012) Childhood asthma and GOLD-defined chronic obstructive pulmonary disease. Internal Med J. 2012, vol.42, no 1, pp. 83-88.
9. Jose Dirceu Ribeiroa, Gilberto Bueno Fischer J (2015) Chronic obstructive pulmonary diseases in children Pediatr (Rio J). 2015, vol. 91, no 6, Suppl 1, pp.11-25.
10. Duijts L, Reiss IK, Brusselle G, Jongste JC. (2014) Early origins of chronic obstructive lung diseases across the life course. Eur J Epidemiol. 2014, vol. 29, pp. 871-885.
11. Karnashkina M.A., Ovsyannikov Овсянников D. Y., Boycova E.V., Malyavin A. G. (2014) Hronicheskaya obstructivnaya bolesn legkih: vosmozniy ishod broncholegochnoy displasii. Klinicheskaya medicina sna. 2014, vol 90, no 2, pp. 10-16.
12. Gonchar M.O., Senatorova G.S., Logvinova O.L. (2017) Bronchogeneva dysplasiya u ditey: suchasna diagnostica, naslidki ta ih likuvanniya (update 2017). Zdoroviya ditini. 2017, vol. 12, no 7, pp. 803-811. DOI:10.22141/2224-0551.12.7.2017.116186.
13. Wong P.M., Lees A.N., French N. et al. (2008) Emphysema in yang adult survivors of moderatetosevere bronchopulmonary dysplasia. Eur. Respir. J. 2008, Vol. 32, pp. 321-328. DOI: 10.1183/09031936.00127107.
14. Howling S.J., Northway W.H. Jr, Hansell D.M. et al. (2000) Pulmonary sequelae of bronchopulmonary dysplasia sur vivors: highresolution CT findings. Am. J. Roentgenol. 2000, vol. 174 (5), pp. 1323-1326. DOI: 10.2214/ajr.174.5.1741323
15. Northway W. H., Rosan R.C., Porter D.Y. (1990) Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline membrane disease. Engl. J. Med. 1990, vol. 276, pp. 357-368.

16. Bojczova E.V., Titova O.N., Ovsyannikov D.Y., Bogdanova A.V. (2017) Respiratorniye posledstviya bronholegochnoy displasii u detey, podrostkov i vzroslih. Pulmonologiya. 2017, vol. 27, no 1, pp. 87–96.
17. Duka K.D., Ilchenko S.I., Ivanys S.G. (2013) Hronichny bronhit u ditey ta pidlitkiv – minule, suchasne ta maybutne. – Dnipropetrovsk, 2013. – 189 p.
18. Sirotina-Karpova M.S. (2017) Bronholegochnaya displasiya kak prichina formirovaniya hronicheskoy patologii organov dihaniya y detey (obzor literaturi) 2017. Vip. 63.
19. Dinh S Bui et al. (2018) Childhood predictors of lung function trajectories and future COPD risk: a prospective cohort study from the first to the sixth decade of life. The Lancet Respiratory Medicine, April 5, 2018 DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30100-0
20. Fernando D. Martinez (2016) Early-Life Origins of Chronic Obstructive Pulmonary Disease N Engl J Med 2016, vol. 375, pp. 871-878. DOI: 10.1056/NEJMra1603287
21. Svanes C., Sunyer J., Plana E., Dharmage S., Heinrich J., Jarvis D., de Marco R., Norbäck D., Raheerison C., Villani S., Wjst M., Svanes K., Antó J.M. (2010) Early life origins of chronic obstructive lung disease. Thorax. 2010. Vol. 65, no 1, pp. 14–20, <https://doi.org/10.1136/thx.2008.112136>.
22. Karnashkina M.A., Strutinskaya A.D., Ovsyannikov D.U. (2017) Nedonoshennost I perenesennaya v rannem vozraste infekciya niznih dihatelnih putey kak factory riska rasvitiya hronicheskoy obstructivnoy patologii u vzroslih. Klinicheskaya medicina 2017, vol. 9, no 1, pp. 129-134.
23. Childhood pneumonia increases risk for chronic obstructive pulmonary disease: the COPDGene study. doi: 10.1186 / s12931-015-0273-8
24. Edmond K, Scott S, Korczak V, Ward C, Sanderson C, Theodoratou E, et al. (2012) Long term sequelae from childhood pneumonia; systematic review and meta-analysis. PLoS ONE. 2012, vol.7, pp. 312-339.
25. Chan JY, Stern DA, Guerra S, Wright AL, Morgan WJ, Martinez FD. (2015) Pneumonia in childhood and impaired lung function in adults: a longitudinal study. Pediatrics. 2015. vol. 135, pp. 607-616.
26. Savran O., (2018) Early life insults as determinants of chronic obstructive pulmonary disease in adult life Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2018. Vol. 13, pp. 683–693 doi: 10.2147/COPD.S153555
27. Tennant P.W., Gibson G.J., Parker L., Pearce M.S. (2010) Childhood respiratory illness and lung function at ages 14 and 50 years: childhood respiratory illness and lung function. Chest 2010. Vol. 137, no 1, pp. 146–155. doi.org/10.1378/chest.09-0352.
28. Ronkainen E, Dunder T, Peltoniemi O, Kaukola T, Marttila R, Hallman M. (2015) New BPD predicts lung function at school age: follow-up study and meta-analysis. Pediatr Pulmonol. 2015. Vol.50, pp. 1090-1098.
29. Krasovskiy K.S. Grygorenko A.A., Andryeyeva T.I. (2013) Dynamika poshyrenosti tyutyunokurinnya sered ditey ta pidlitkiv v Ukraini. Ukrayina. Zdorov'ya naciyi. 2013, no 1(25), pp. 85-90.
30. Latina G.O. Vikovi osoblyvosti poshyrenosti tyutyunopalinnya sered uchniv 11–16 rokov zagalnoosvitnix navchal'nyx zakladiv (2012). Gigiyena naseleny`x miscz` . 2012, no 60, pp. 293-298.
31. Derzhavna sluzhba statystyky Ukrayiny (2016). Rezhym dostupu: http://ukrstat.gov.ua/druk/publicat/kat_u/2016/zb/03/Zb_snsz15pdf.zip
32. Fialkowska A. (2016) Epidemiologichni doslidzhennya poshyrenosti tyutyunopalinnya sered suchasnyx pidlitkiv. Zdrove rebenka. 2016. No 7(75), pp. 112-116.
33. Il'chenko S. I. (2014) Rol' spirometrychnogo monitoryngy ta vyznachennya rivnya nespecyfichnoyi bronchialnoyi chutlivosti v pervynniy profilaktyci XOZL sered pidlitkiv. Ukrayinskyj pulmonologichnyj zhurnal. 2014, no 3, pp. 68-70.
34. Pol'ka N.S., Dobryans'ka O.V. (2019) Novi zagrozy na shlyaxu podolannya tyutyunopalinnya pidlitkiv v Ukraini. Zdorov'e rebenka. 2019. Vol. 14, no 5.
35. Notes from the field: electronic cigarette use among middle and high school students – United States, 2011–2012. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2013 vol. 62, pp. 729-730.
36. Dongmei Li et al. (2019) Association of smoking and electronic cigarette use with wheezing and related respiratory symptoms in adults: cross-sectional results from the Population Assessment of Tobacco and Health (PATH) study, wave 2, Tobacco Control (2019). DOI: 10.1136/tobaccocontrol-2018-054694
37. Tobacco Use Among Middle and High School Students – United States, 2011–2015 Weekly / April 15, 2016 / 65(14), pp. 361–367.
38. Zainab Farzal, Martha F. Perry, Wendell G. Yarbrough, Adam J. Kimple (2019) The Adolescent Vaping Epidemic in the United States – How It Happened and Where We Go From Here. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. Published online August 22, 2019. doi:10.1001/jamaoto.2019.2410
39. Glantz S.A., Bareham D. (2018) E-cigarettes: use, effects on smoking, risks and policy implications. Annual Review of Public Health. 2018. vol. 39, pp. 215-235. doi: 10.1146/annurev-publhealth-040617-013757.
40. Electronic Cigarettes (E-cigarettes). DrugFacts. 2018. pp. 1-6. URL: <https://d14rmgtrwzf5a.cloudfront.net/sites/default/files/drugfacts-ecig.pdf>.
41. Grabowski N. Kurenje v raznyh stranah mira. URL: <https://medium.com/@nick.grabovvski/smoking-acc1efcc6478>.
42. Travis S. Henry, M.D. (2019) Imaging of Vaping-Associated Lung Disease The New England Journal of Medicine DOI: 10.1056/NEJMc1911995 Sep 2019
43. Schier JG et al (2019) Severe Pulmonary Disease Associated with Electronic-Cigarette-Product Use – Interim Guidance. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2019 Sep 13, vol. 68(36), pp. 787-790. doi: 10.15585/mmwr.mm6836e2.

Клиническая эффективность и безопасность противовирусного препарата Ингавирин в комплексном лечении больных с обострением бронхиальной астмы, ассоциированным с ОРВИ



А.Я. Дзюблик¹, д.м.н., профессор, С.С. Симонов², к.м.н., В.А. Ячник¹,

¹ ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины»

² Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика

Изучалась роль респираторных вирусов в возникновении инфекционного обострения бронхиальной астмы (БА). Вирусная природа обострения БА выявлена в 51,7 % случаев. Среди выявленных возбудителей преобладал риновирус – 55 %. Бокавирус выделен у 10,0 % пациентов, метапневмовирус – в 8,3 %, респираторно-синцитиальный вирус – у 6,7 %, вирус гриппа А и В – поровну у 5,0 % больных соответственно; коронавирус – у 3,4 %, аденовирус и вирус парагриппа – также поровну – у 3,3 % пациентов соответственно. Применение препарата Ингавирин в комплексном лечении больных с обострением БА, ассоциированным с острой респираторной вирусной инфекцией, позволило повысить эффективность терапии – сократился период лихорадки, уменьшились проявления интоксикации, снизилось число инфекционных осложнений на 15 %. Отмечена хорошая переносимость и безопасность препарата.

Ключевые слова: бронхиальная астма, инфекционное обострение, респираторные вирусы, лечение.

A. Ya Dzyublik, S.S. Simonov, V.A. Yachnik

Clinical efficacy and safety of antiviral drug Ingavirin in patients with asthma exacerbations caused by an acute respiratory viral infection (ARVI)

We examined a role of respiratory viruses in occurrence of asthma exacerbation associated with ARVI. Viruses were suggested as a cause of asthma exacerbations in 51.7 % of cases. In patients with confirmed viral infection, rhinovirus dominated (in 55 % of cases). Other respiratory viruses were found less frequently: bocavirus in 10.0 % of cases; metapneumovirus 8.3 %; respiratory syncytial virus in 6.7 %; influenza A and influenza B viruses in 5.0 % each; coronavirus in 3.4 %; adenovirus and parainfluenza virus in 3.3 % each. Administration of Ingavirin in patients with asthma exacerbation associated with ARVI increased the treatment effectiveness: fever period reduced, systemic manifestations decreased, number of bacterial complications decreased by 15 %. The drug was well tolerated and safe.

Key words: asthma, infection-related exacerbation, respiratory viruses, treatment.

Бронхиальная астма (БА) является одним из самых распространенных хронических заболеваний органов дыхания. Распространенность заболевания среди населения разных стран находится на уровне 1–18 %. Сегодня БА страдают около 300 млн человек, что наносит значительный материальный и социальный ущерб, который связан не только с затратами на лечение, но и с потерей трудоспособности и инвалидизацией населения. Число больных с диагнозом БА стремительно растет, удваиваясь каждые 15 лет, ежегодно заболевание уносит жизни > 250 тыс. человек [1].

По данным многочисленных клинических исследований, установлено, что тяжелое течение заболевания и значительное количество летальных случаев при БА прежде всего связаны с несвоевременной и неадекватной медицинской помощью во время обострения болезни.

Обострения БА представляют собой эпизоды прогрессирующей нарастающей одышки, кашля, свистящих хрипов, заложенности в грудной клетке или какой-либо комбинации перечисленных симптомов [1, 2].

Известно, что обострение болезни возникает вследствие контакта с факторами риска (инфекция, факто-

ры внешней среды, многочисленные поллютанты) и/или недостаточного базисного лечения. Однако в последние годы возникновение БА и ее обострение связывают со сложным взаимодействием генетической предрасположенности и факторов окружающей среды, особое значение уделяется респираторной инфекции, в частности вирусной, которая играет значительную роль в реализации воздействия окружающей среды на развитие БА и ее обострение [3, 4]. Связь между острой респираторной вирусной инфекцией (ОРВИ) и обострением БА установлена по результатам многих эпидемиологических

исследований. Ежегодно ОРВИ является причиной заболевания значительного числа людей [5, 6], что составляет $\leq 50\%$ всех острых случаев заболевания. Кроме того, каждый человек в течение 1 года несколько раз болеет ОРВИ, поэтому становятся понятными роль и значение ОРВИ в возникновении обострений БА. В частности, определяется прямая корреляция между сезонным подъемом уровня заболеваемости ОРВИ и частотой госпитализации в связи с обострением БА. Наиболее ярко это проявляется у детей, но также характерно и для взрослых [7]. Клинико-эпидемиологическими исследованиями подтверждено, что $\approx 80\text{--}85\%$ всех случаев обострения БА у детей и $60\text{--}75\%$ – у взрослых в качестве основных триггеров выступают респираторные вирусы [7, 8]. Указанные вирусы являются одними из основных факторов, способных косвенно вызывать обструкцию дыхательных путей [9–11].

В работе [4] указано, что причиной обострения БА у взрослых и детей старшего возраста чаще всего являются риновирусы ($\approx 80\%$ случаев), 15% – вирусы гриппа, 4% – энтеровирусы и метапневмовирусы, респираторный синцитиальный вирус – 2% случаев всех вирусиндуцированных обострений. Также причиной бронхообструкции могут быть аденовирусы, вирусы парагриппа 1–3-го типов, коронавирусы, энтеровирусы [4].

Вирусная инфекция не только вызывает обострение БА, но и значительно осложняет и пролонгирует его течение. У больных БА с симптомами ОРВИ наблюдаются более выраженные нарушения вентиляционной функции легких. Также обнаружена непосредственная связь между вирусной инфекцией и летальным исходом болезни вследствие ее обострения [5–9].

Отмечено, что наиболее часто у больных ОРВИ старшего возраста встречаются коронавирусы ($32,3\%$), риновирусы ($22,6\%$), вирусы парагриппа ($19,5\%$), гриппа ($9,7\%$), респираторный синцитиальный вирус человека ($8,6\%$), метапневмовирус ($4,2\%$) и бокавирус ($3,1\%$) (рис. 1) [12].

Восприимчивость к различным респираторным вирусам в определенной степени обусловлена возрастом пациента, что объясняет некоторые различия спектра этих этиопатогенов в разных возрастных группах. Так, по данным [13], вирусные возбудители у детей с обострением БА были выявлены в $72,5 \pm 3,8\%$ случаев. Наибольшую этиологическую значимость среди них имел бокавирус – у $35,1\%$ больных; значительно реже – респираторный синцитиальный вирус ($18,9\%$), метапневмовирус ($13,6\%$), риновирус ($10,8\%$), вирус парагриппа и аденовирус (по $8,1\%$), вирус гриппа А и В ($5,4\%$) (рис. 2).

Несмотря на доказанную роль вирусных агентов в развитии и обострении БА, вопросы диагности-

ки, лечения и профилактики вирус индуцированного обострения БА окончательно не решены [3, 5, 9]. В значительной степени это связано с большим количеством известных респираторных вирусов (> 200 видов), трудностями их верификации, особенностями патогенеза вирусной инфекции (внутриклеточная репликация вирусов и необходимость проведения адекватного этиотропного лечения, прежде всего в начале заболевания), ограниченным арсеналом противовирусных препаратов с доказанной клинической эффективностью в отношении респираторных возбудителей и т.п. [1–3]. Этими обстоятельствами объясняется и отсутствие информации в международных и национальных рекомендациях по вопросам диагностики

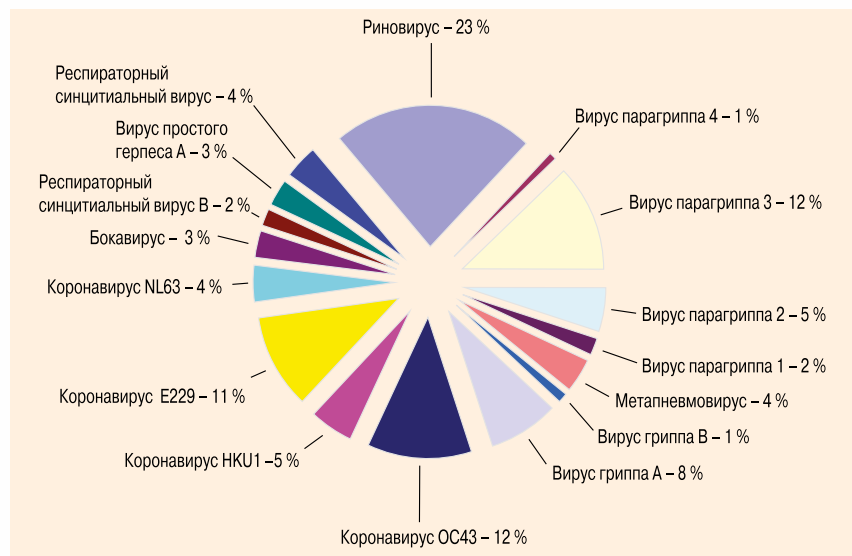


Рисунок 1. Частота встречаемости вирусных возбудителей у взрослых больных ОРВИ [12]

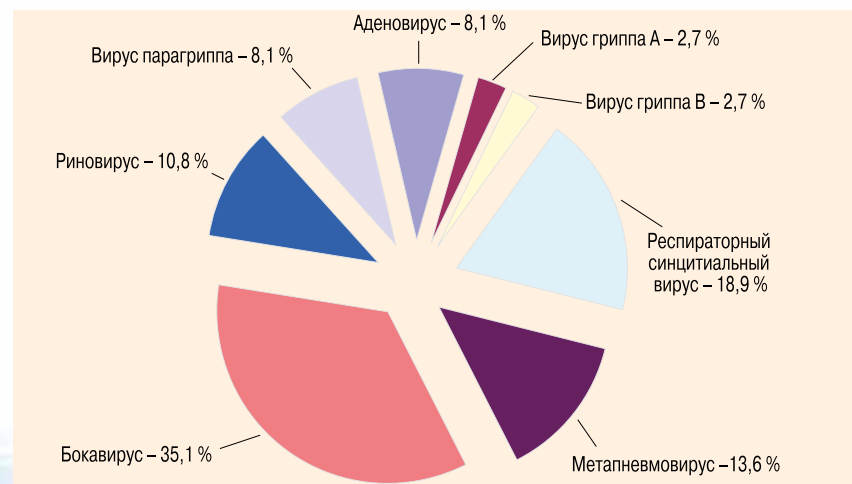


Рисунок 2. Спектр вирусных возбудителей у детей во время обострения БА [13]

и лечения вирус-индуцированного обострения БА [3, 5, 9, 10].

Согласно рекомендациям национальных и международных консенсусов, основой обоснованного лечения больных БА и ее обострения считается использование противовоспалительных препаратов (прежде всего ингаляционных глюкокортикостероидов – иГКС) в сочетании с бронхолитиками – ингаляционными β_2 -агонистами короткого или пролонгированного действия, теофиллинами, модификаторами лейкотриенов и т.п. [1, 2]. При этом объем лечебных мероприятий определяется только тяжестью течения БА и ее обострения без учета этиологических факторов. При наличии инфекционной этиологии обострения БА такой подход может снизить эффективность лечения и обусловить большую вероятность возникновения осложнений. Это требует поиска новых терапевтических решений вопроса лечения больных с вирусным обострением БА [9].

Современный подход к лечению больных с обострением БА, ассоциированным с ОРВИ, должен определяться особенностями влияния вирусной инфекции на организм пациента. С одной стороны, это супрессивное действие на иммунную систему, что способствует присоединению бактериальной флоры, с другой – снижение резистентности организма в целом. В связи с этим в комплексную терапию, наряду с усиленной базисной терапией БА согласно степени тяжести ее течения (адекватные дозы ГКС, бронхолитиков, отхаркивающих средств и т.п.), возможно, следует включать противовирусные, иммуномодулирующие препараты, а при наличии микст-инфекции – антибактериальные препараты (АБП) [1–4].

Несмотря на наличие новых высокоэффективных химиопрепаратов с доказанной противовирусной активностью, их эффективность и безопасность в лечении пациентов с инфекционным, в частности вирус-индуцированным обострением БА, остается неопределенной. Для оптимального их использования необходимы современные локальные

данные по спектру вирусных возбудителей и роли отдельных этиопатогенов в развитии обострения БА, определение особенностей, эффективности и безопасности противовирусных препаратов в комплексном лечении таких пациентов.

Целью данного исследования явилось установление частоты и спектра вирусных возбудителей при обострении БА и изучение эффективности и безопасности противовирусного препарата Ингавирин® в комплексном лечении таких больных.

Материалы и методы

По единому протоколу открытого проспективного сравнительного (в 2 параллельных группах) рандомизированного IV фазы исследования обследованы пациенты ($n = 167$) с инфекционным обострением БА. Обследование проводилось при условии подписания добровольного информированного согласия с целями и объемом запланированных обследований. У всех больных с установленным диагнозом БА в последние 3 мес. были отмечены клинические проявления ОРВИ и проведена адекватная базисная терапия. Сроки проведения исследования – январь 2011 – декабрь 2013 г. Из исследования были исключены больные с тяжелой декомпенсированной или нестабильной соматической патологией, угрожающей жизни или ухудшающей прогноз заболевания; с осложненным течением основного заболевания в виде бактериальной инфекции дыхательных путей (пневмония), которое определялось клинически и/или лабораторно; принимавшие в начале наблюдения любые противовирусные препараты (в т.ч. препараты или индукторы интерферона – IFN) и/или АБП и имеющие в анамнезе аллергическую реакцию на исследуемый препарат, а также пациенты, у которых с момента появления первых признаков обострения БА прошло > 10 суток. Согласно приведенным критериям в исследование включены больные ($n = 167$) с обострением БА: 86 (51,5 %) мужчин и 81 (48,5 %) женщина в возрасте 19–76 лет (средний возраст –

40,2 \pm 2,0 года), которые обследовались и лечились в амбулаторных или стационарных условиях в ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины» (Киев).

Оценка общего состояния и клинико-инструментальных признаков обострения БА проводилась в начале наблюдения (1-й визит), через 2–3 дня (2-й визит), на 7–10-й (3-й визит) и 20–22-й день (4-й визит).

На 1-м визите и последующих этапах наблюдения всем пациентам выполнялось исследование функции внешнего дыхания, при наличии клинически значимых нарушений – клинический анализ крови, мочи, биохимическое исследование крови, а также рентгенологическое обследование и электрокардиография.

Для выявления основных вирусных агентов инфекционного обострения БА всем больным проводилось вирусологическое исследование биологического материала (мазки со слизистой носовой полости). Материал отбирался в наиболее ранние сроки, не позднее 2 суток от начала заболевания. Исследование материала проводилось на кафедре вирусологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика при участии заведующей кафедрой И.В. Дзюблик.

Для определения частоты встречаемости вирусных этиопатогенов и установления их спектра был разработан алгоритм лабораторной диагностики, который заключался в использовании современных экспресс-тестов, основанных на специфическом взаимодействии антигенов и антител на хроматографической мембране после нанесения на нее исследуемого образца (иммунохроматографический анализ – ИХА) в сочетании с молекулярно-биологической диагностикой (полимеразная цепная реакция – ПЦР) (рис. 3).

Для экспресс-диагностики гриппа А и В, аденовируса и респираторного синцитиального вируса использовались быстрые тесты Cito Test Influenza A & B (Фармаско, Украина) и Certest RSV-Adenoespbliser

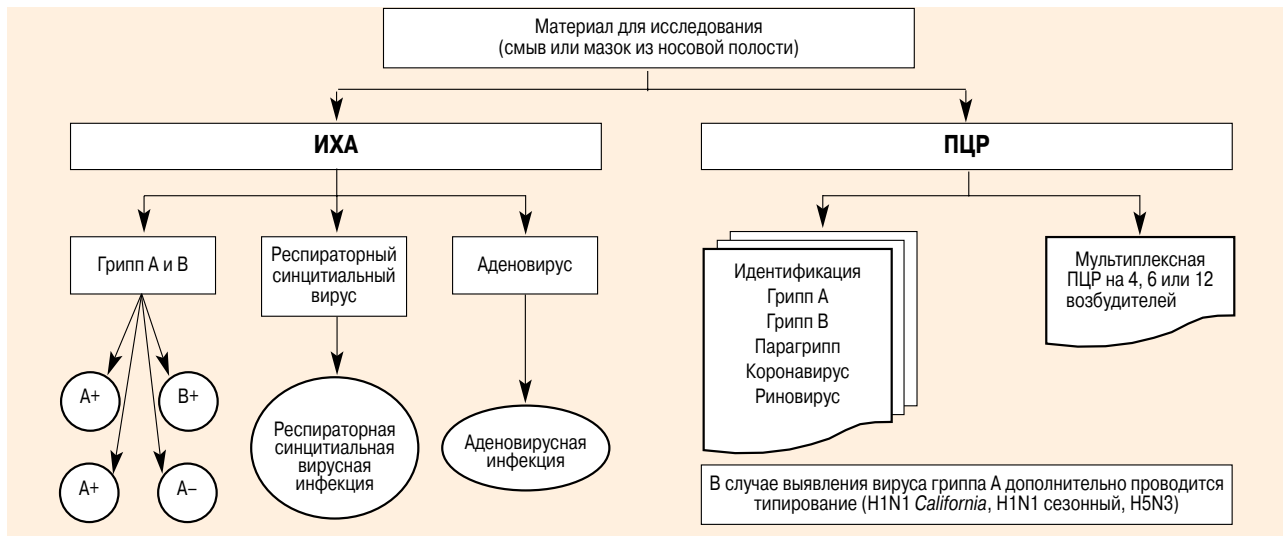


Рисунок 3. Алгоритм лабораторной диагностики вирусных возбудителей у больных с вирус-индуцированным обострением БА

Test (SerTest, Испания). В качестве материала для исследования использовался мазок со слизистой носовой полости пациента.

Для изучения спектра вирусных возбудителей применялись различные модификации ПЦР, в т. ч. с гибридационной идентификацией продуктов амплификации, мультиплексная ПЦР, а также ПЦР в режиме реального времени (PCR-FRT). Мультиплексная, мультипраймерная ПЦР – реакция, в которой одновременно используется > 1 пары олигонуклеотидных праймеров, что приводит к коампликации нескольких ДНК-матриц. Данный метод был выбран в целях экономии времени проведения диагностики (для экспресс-идентификации) и скрининга сразу по нескольким вирусным возбудителям: в 1 пробирке проводится и детектируется в режиме реального времени 2–6 независимых реакций [14, 15].

Экстракция ДНК/РНК из исследуемого биологического материала и обратная транскрипция проводилась при помощи набора реагентов РИБО-преп АмплиСенс®, ОРВИ-скрин-FL (ФБУН ЦНИИЭ, Российская Федерация). Для анализа и интерпретации результатов использовался прибор QIAGEN Rotor-Gene Q для PCR-FRT (Германия).

В исследовании использовались системы на основе мультиплексной ПЦР в режиме реального времени для идентификации респиратор-

но-синцитиального вируса, метапневмовируса, вирусов парагриппа 1–4-го типов, коронавирусов, риновирусов, аденовирусов групп В, С, Е и бокавируса.

Медикаментозная терапия больных (n = 66) с обострением БА (1-я группа) проводилась в соответствии с рекомендациями, приведенными в Приказе от 19.03.07 № 128 МОЗ Украины, основу которой составили противовоспалительные препараты (ингаляционные и системные ГКС) в сочетании с бронхолитиками (β2-агонисты и холинолитики короткого или длительного действия), ксантины, муколитики, мукорегуляторы. В зависимости от степени тяжести обострения и ответа на лечение определялись объем терапевтических мероприятий, путь введения препаратов (ингаляционный, пероральный или парентеральный) и режим проведения лечения (амбулаторный, стационарный).

Пациентам 2-й группы (n = 63) дополнительно к основной схеме лечения был назначен противовирусный препарат системного действия – имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты – Ингавирин (ОАО «Валента Фарм», Россия) перорально в дозе 90 мг 1 раз в сутки. Длительность противовирусной терапии составила 5 дней, во всех случаях она была эмпирической (до получения результатов вирусологического исследования).

Клиническая эффективность те-

рапии определялась по результатам анализа комплекса клинико-функциональных и лабораторных показателей с учетом критериев, приведенных в Европейском руководстве, по клинической оценке, антимикробных лекарственных средств. Клинически эффективным лечение считалось в случае полного исчезновения у больного по завершении исследования симптомов и функциональных признаков обострения заболевания (выздоровление) или значительного уменьшения их выраженности (улучшение).

Безопасность терапии оценивалась по частоте возникновения нежелательных явлений, их тяжести и появлению клинически значимых изменений лабораторных показателей. Нежелательным считалось любое неблагоприятное явление (в т.ч. клинически значимое отклонение лабораторных показателей), возникшее у пациента во время проведения клинического исследования, независимо от связи с приемом исследуемого препарата.

Результаты и обсуждение

Интермиттирующая БА диагностирована у 15,6 % пациентов, персистирующая – у 84,4 % (легкое течение – у 23,4 % больных, средней тяжести – у 66,5 %, тяжелое – у 10,2 %). По данным АСТ-теста (Asthma Control Test), во время исследования отмечено преобладание пациентов с частично контроли-

руемым (62,9 %) или неконтролируемым (20,9 %) течением БА в начале данного обострения. Полный контроль течения БА отмечен только у 16,2 % пациентов. По клинико-функциональным и инструментальным признакам тяжести обострения болезни легкая степень текущего обострения диагностирована у 36,5 % больных, средняя – у 58,7 %, тяжелая – у 4,8 %.

По данным вирусологического обследования, у 60 (51,7 ± 4,6 %) из 116 взрослых пациентов идентифицированы вирусные возбудители. С помощью ПЦР идентифицированы 60 штаммов вирусов. Методом ИХА (быстрые тесты Influenza virus A + B, RS-virus + Adenovirus) обнаружено 11 штаммов. Наибольшую этиологическую значимость среди вирусных возбудителей инфекционного обострения БА имел риновирус – в 55,0 % случаев. Значительно реже выявлялся бокавирус – в 10,0 % случаев, метапневмовирус – в 8,3 %, респираторный синцитиальный вирус – в 6,7 %, вирус гриппа А и В – в 5,0 % случаев соответственно,

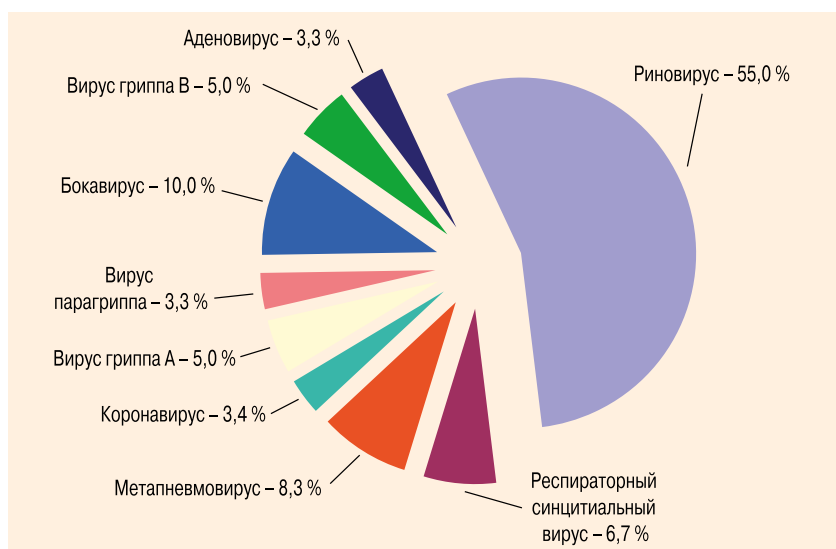


Рисунок 4. Частота встречаемости вирусных возбудителей у больных с обострением БА

коронавирус – в 3,4 %, аденовирус и вирус парагриппа – в 3,3 % случаев соответственно (табл. 1, рис. 4).

У больных с обострением БА вирусные возбудители выявлялись преимущественно в зимне-весенний период: в декабре-феврале – у 32,7 % обследованных, в марте – у 45,5 %, что в целом совпа-

дало с сезонностью заболевания ОРВИ, обусловленными этими возбудителями.

Частота выявления вирусных возбудителей существенно зависела от срока обследования больных.

В первые 3 дня обострения частота выявления вирусных возбу-

Таблица 1. Частота идентификации вирусных этиопатогенов у больных при обострении БА по данным методов мультиплексной ПЦР и ИХА

Вирус	Количество идентифицированных штаммов		Распространенность, %	
	мультиплексная ПЦР	ИХА	среди больных, n = 116	среди выделенных вирусов, n = 60
Аденовирус	2	2	1,7 ± 1,2	3,3 ± 2,3
Бокавирус	6	–	5,2 ± 2,1	10,0 ± 3,9
Риновирус:	33	–	28,5 ± 4,2	55,0 ± 6,4
1	–	–	–	–
2	–	–	–	–
3	–	–	–	–
4	1	–	0,9 ± 0,9	1,7 ± 1,7
Респираторный синцитиальный вирус	4	3	3,5 ± 1,7	6,7 ± 3,2
Метапневмовирус	5	–	4,3 ± 1,9	8,3 ± 3,6
Коронавирус:	2	–	1,7 ± 1,2	3,4 ± 2,3
WL-63229E	1	–	0,9 ± 0,9	1,7 ± 1,7
НКИ-10С-42	1	–	0,9 ± 0,9	1,7 ± 1,7
Вирус гриппа:				
А	3	3	2,6 ± 1,5	5,0 ± 2,8
В	3	3	2,6 ± 1,5	5,0 ± 2,8
Вирус парагриппа:	2	–	1,7 ± 1,2	3,3 ± 2,3
1	–	–	–	–
2	–	–	–	–
3	2	–	1,7 ± 1,2	3,3 ± 2,3
Всего	60	11	51,7 ± 4,6	100,0

Таблица 2. Частота выявления вирусных возбудителей обострения БА в зависимости от срока обследования пациентов

Время обследования пациентов от начала обострения БА, дни	Обследованные пациенты с обострением БА, n = 116	Пациенты, у которых выявлен вирусный возбудитель, n = 60	Частота выявления вирусных возбудителей, %
1–3-й	73	47	64,4 ± 5,6*
4–7-й	32	13	40,6 ± 8,7*
≥ 8	11	0	0

Примечание: * – достоверные различия между показателями в группах наблюдения (p < 0,05).

дителей составила 64,4 ± 5,6 %, что достоверно (p < 0,05) больше позитивных результатов вирусологического исследования на 4–7-е сутки обострения – 40,6 ± 8,7 %, на 8-е сутки и позже вирусные возбудители не были обнаружены (табл. 2).

По результатам оценки общего состояния и клинико-инструментальных признаков обострения БА в начале наблюдения (1-й визит) достоверных различий не отмечено (p < 0,05), что свидетельствует о сопоставимости обеих групп исследования (табл. 3).

В процессе лечения (2-й и 3-й визиты) обращала на себя внимание более быстрая динамика исчезновения клинических проявлений интоксикации и катаральных симптомов у больных 2-й группы по сравнению с пациентами 1-й:

достоверное (p < 0,05) уменьшение числа больных с лихорадкой (77,3 ± 5,2 % и 87,3 ± 4,2 % соответственно), мышечной болью (0 % и 1,5 ± 1,5 % соответственно), светобоязнью (0 % и 1,5 ± 1,5 % соответственно), гиперемией слизистых оболочек и конъюнктивы, затрудненным носовым дыханием, кашлем и т.п. В то же время достоверного уменьшения проявлений бронхообструкции в обеих группах не отмечено – при аускультации сухие хрипы (диффузные или одиночные при форсированном выдохе) выслушивались у 28,8 % больных 1-й группы и у 20,6 % – 2-й.

В результате анализа клинико-функциональных показателей в конце наблюдения (4-й визит) показано, что проводимая терапия способствовала достижению по-

ложительных результатов в обеих группах сравнения: у всех больных 1-й и 2-й групп достоверно (p < 0,05) улучшилось общее состояние и повысился уровень физической активности, уменьшились клинические признаки бронхообструкции (отсутствие аускультативных проявлений бронхообструкции отмечено у 66,7 % больных 1-й и у 82,5 % – 2-й группы); сократилась частота дневных и/или ночных симптомов с 2,3 ± 0,1 до 0,1 ± 0,5 эпизода в сутки у пациентов 1-й группы и с 1,9 ± 0,2 до 0,1 ± 0,6 – 2-й; потребность в скоромощных препаратах – с 3,3 ± 0,2 до 0,3 ± 0,5 раза в сутки – у пациентов 1-й группы и с 3,3 ± 0,2 до 0,2 ± 0,7 раза – 2-й. Средняя продолжительность катарального и интоксикационного синдромов, длительность обостре-

Таблица 3. Клиническая характеристика пациентов с инфекционным обострением БА до начала лечения (1-й визит)

Показатель	Частота встречаемости в группах, %	
	1-я, n = 66	2-я, n = 63
Общее состояние:		
удовлетворительное	56,1 ± 6,1	39,7 ± 6,2
средней тяжести	43,9 ± 6,1	60,3 ± 6,2
тяжелое	0	0
Сознание:		
не нарушено	92,4 ± 3,3	98,4 ± 1,6
возбужденное	7,6 ± 3,3	1,6 ± 1,6
спутанное	0	0
Одышка:		
отсутствует	51,5 ± 6,2	46,0 ± 6,3
при обычной физической нагрузке	19,7 ± 4,9	34,9 ± 6,0
при незначительной физической нагрузке	25,8 ± 5,4	15,9 ± 4,6
в состоянии покоя	3,0 ± 2,1	3,2 ± 2,2
Кашель:		
отсутствует	0	0
незначительный	22,7 ± 5,2	30,2 ± 5,8
умеренно выраженный	54,5 ± 6,1	55,6 ± 6,3
сильный	22,7 ± 5,2	14,3 ± 4,4

Количество мокроты, мл:		
отсутствует	33,3 ± 5,8	28,6 ± 5,7
< 30	45,5 ± 6,1	47,6 ± 6,3
30–50	21,2 ± 5,0	23,8 ± 5,4
50–100	0	0
> 100	0	0
Характер мокроты:		
отсутствует	33,3 ± 5,8	36,5 ± 6,1
слизистая	45,5 ± 6,1	39,7 ± 6,2
слизисто-гнойная	16,7 ± 4,6	22,2 ± 5,2
гнойная	4,5 ± 2,6	1,6 ± 1,6
с примесью крови	0	0
Обильное потоотделение	54,5 ± 6,1	68,3 ± 5,9
Слабость	54,5 ± 6,1	46,0 ± 6,3
Светобоязнь	42,4 ± 6,1	38,1 ± 6,1
Суставные и мышечные боли	45,5 ± 6,1	41,3 ± 6,2
Головная боль	57,6 ± 6,1	68,3 ± 5,9
Гиперемия мягкого неба и задней стенки зева	87,9 ± 4,0	90,5 ± 3,7
Гиперемия конъюнктивы	80,3 ± 4,9	82,5 ± 4,8
Затрудненное носовое дыхание	87,9 ± 4,0	82,5 ± 4,8
Участие в дыхании вспомогательной мускулатуры:		
отсутствует	81,8 ± 4,7	90,5 ± 3,7
присутствует	18,2 ± 4,7	9,5 ± 3,7
парадоксальные движения	0	0
Аускультативные данные:		
единичные хрипы		
на форсированном выдохе	12,1 ± 4,0	11,1 ± 4,0
диффузные сухие хрипы	78,8 ± 5,0	84,1 ± 4,6
влажные хрипы	9,1 ± 3,5	4,8 ± 2,7
хрипов нет	0	0
Температура тела, °С:		
< 37	21,2 ± 5,0	15,9 ± 4,6
37–38	63,6 ± 5,9	76,2 ± 5,4
Частота дыхания в минуту:		
< 20	40,9 ± 6,1	34,9 ± 6,0
20–24	53,0 ± 6,1	60,3 ± 6,2
25–30	6,1 ± 2,9	4,8 ± 2,7
> 30	0	0
Артериальное давление, мм рт. ст.:		
нормотония	69,7 ± 5,7	66,7 ± 5,9
гипертензия (> 150 / 90)	24,2 ± 5,3	27,0 ± 5,6
гипотензия (< 100 / 60)	6,1 ± 2,9	6,3 ± 3,1
Частота сердечных сокращений в минуту:		
60–90	78,8 ± 5,0	87,3 ± 4,2
тахикардия (> 100)	21,2 ± 5,0	12,7 ± 4,2
брадикардия (< 60)	0	0
Ограничение активности	95,5 ± 2,6	93,7 ± 3,1
Дневные симптомы, в сутки	2,6 ± 0,2	2,8 ± 0,2
Ночные симптомы и/или пробуждения по поводу БА, в сутки	2,3 ± 0,1	1,9 ± 0,2
Использование бронхолитиков при необходимости, в сутки	3,5 ± 0,3	3,3 ± 0,2
Сатурация крови, %	96,1 ± 0,2	95,8 ± 0,2

Примечание: достоверных различий между группами наблюдения не выявлено (p < 0,05).

ния БА была достоверно короче ($p < 0,05$) в группе пациентов, получавших в составе комплексной терапии Ингавирин (рис. 5).

Обострение БА полностью купировано у $80,0 \pm 5,4$ % больных 1-й группы и у $85,4 \pm 5,5$ % – 2-й; улучшение достигнуто в $20,0 \pm 5,4$ и $14,6 \pm 5,5$ % случаев соответственно.

На фоне проводимой терапии клинические признаки бактериального осложнения (появление гнойной мокроты и увеличение ее количества на фоне сохраняющейся лихорадки), подтвержденные лабораторными данными, развились у $20,0 \pm 5,4$ % больных 1-й группы и $4,9 \pm 3,4$ % – 2-й, что требовало назначения АБП и продления срока лечения (рис. 6).

Преждевременного прекращения лечения вследствие плохого комплаенса и развития побочных реакций, в т.ч. токсико-аллергических, у больных 2-й группы не отмечено. Таким образом, в результате обследования пациентов с инфекционным обострением БА вирусные агенты выявлены у 51,7 %, что подтверждает ведущую роль этих этиопатогенов в развитии обострения БА. У пациентов с выявленным вирусным возбудителем отмечено преобладание риновируса (55 %).

Заключение

Результаты применения Ингавирина в составе комплексного лечения больных с вирус-ассоциированным обострением БА свидетельствуют об эффективности и безопасности препарата. Терапевтическая эффективность заключалась в достоверном сокращении (в среднем на 1–2 дня) периода лихорадки, уменьшении проявлений и продолжительности симптомов интоксикации, катаральных симптомов, а также снижении частоты развития бактериальных осложнений на 15 %.

Ингавирин является новым противовирусным препаратом, эффективным в отношении вирусов гриппа типа А (А/Н₁Н₁, в т.ч. А (Н₁Н₁) pdm09, А/Н₃Н₂, А/Н₅Н₁), типа В, аденовирусной инфекции, парагриппа, респираторно-синцитиальной инфекции. Проведенные эксперимен-

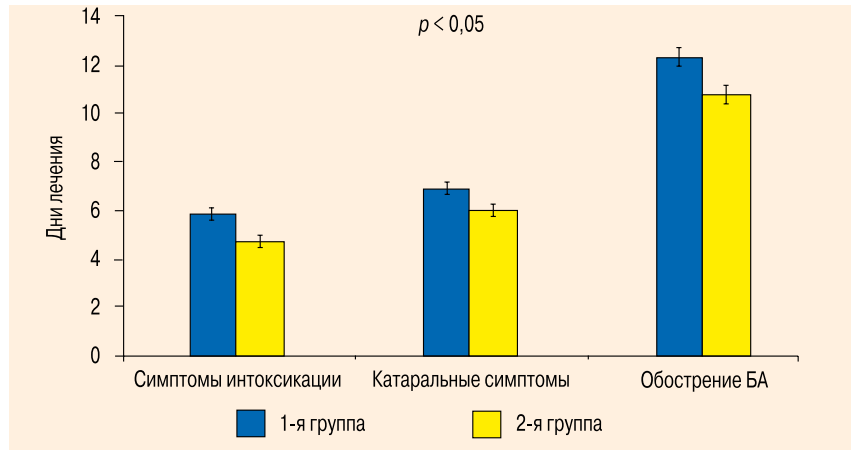


Рисунок 5. Средняя продолжительность катарального, интоксикационного синдромов и длительность обострения БА

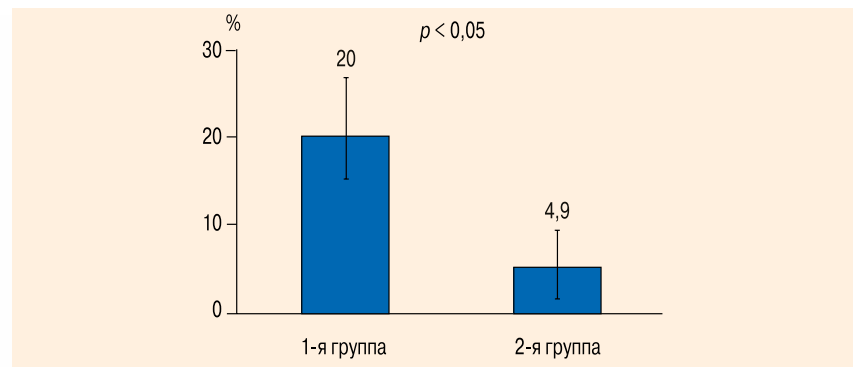


Рисунок 6. Частота возникновения бактериальных осложнений у пациентов групп сравнения

тальные токсикологические исследования свидетельствуют о низком уровне токсичности и высоком профиле безопасности препарата (LD50 превышает терапевтическую дозу в $> 3\ 000$ раз). Препарат не обладает мутагенными, иммунотоксическими, аллергизирующими и канцерогенными свойствами, не оказывает местно-раздражающего действия. Ингавирин не влияет на репродуктивную функцию, не оказывает эмбриотоксического и тератогенного действия. Препарат не метаболизируется и выводится из организма в неизменном виде кишечником (77,0 %) и почками (23,0 %).

Терапевтическая эффективность и безопасность препарата показана в ряде клинических исследований [16]. Ингавирин имеет уникальный механизм действия, а именно: усиливает чувствительность клеток к внешним сигналам за счет увеличения синтеза интерфероновых клеточных рецепторов

(IFN AR1, IFN AR2). Пораженные вирусом клетки в присутствии Ингавирина индуцируют противовирусный статус (активация Stat-1, pPKR и MxA белка) и, предположительно, становятся мишенями для лимфоцитов и иммунокомпетентных клеток, которые, активируясь, ускоряют клиренс вирусной инфекции [17]. Способность Ингавирина эффективно восстанавливать врожденный иммунный ответ выборочно в инфицированных вирусом клетках объясняет клиническую эффективность. ■



Список литературы:

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2012) [Электронный ресурс]. Режим доступа: [http:// www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)
2. Наказ МОЗ України № 128 від 19.03.07 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Ппульмонологія». Київ: ТОВ «Велес»; 2007.
3. Dulek D.E., Peebles R.S. Viruses and asthma. *Biochim. Biophys. Acta* 2011; 2: 1–10.
4. Murray C.S., Simpson A., Custovic A. Allergens, Viruses, and asthma exacerbations. *Proc. Am. Soc. Thorac.* 2004; 1 (2): 99–104.
5. Papadopoulos N.G., Psarras S., Manoussakis E., Saxoni-Papageorgiou P. The role of respiratory viruses in the origin and exacerbations of asthma. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2003; 3 (1): 39–44.
6. Dimopoulos G., Lerikou M., Tsiodras S. et al. Viral epidemiology of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2012; 25 (1): 12–18.
7. Yamaya M. Virus Infection_induced bronchial asthma exacerbation. *Pulm. Med.* 2012; 2012: 834826. Doi: 10.1155/2012/834826.
8. Kurai D., Saraya T., Ishii H., Takizawa H. Virusinduced exacerbations in asthma and COPD. *Front. Microbiol.* 2013; 4: 293.
9. Busse W.W., Lemanske R.F. Jr., Gern J.E. Role of viral respiratory infections in asthma and asthma exacerbations. *Lancet* 2010; 376 (9743): 826–834.
10. Мачарадзе Д.Ш. Вирусы и астма: больше вопросов, чем ответов. *Лечащий врач* 2009; 10: 15–21.
11. Guilbert T.W., Denlinger L.C. Role of infection in the development and exacerbation of asthma. *Expert. Rev. Respir. Med.* 2010; 4 (1): 71–83.
12. Garbino J., Soccia P.M., Aubert J.D. et al. Respiratory viruses in bronchoalveolar lavage: a hospital based cohort study in adults. *Thorax* 2009; 64 (5): 399–404.
13. Охотникова Е.Н., Дзюблик И.В., Руденко С.Н. Острые респираторные вирусные инфекции у детей и их роль в развитии вирусиндуцированной бронхиальной астмы. *Педиатрия. Восточная Европа.* 2013; 3 (03): 118–127.
14. Никонова А.А., Файзулов Е.Б., Оксанич А.С. и др. Выявление респираторных вирусов человека в биологических образцах методом мультиплексной ПЦР. *Актуал. вопр. эпидемиол. инфекц. бол.* 2006; 8: 737–741.
15. Дзюблик И.В., Горovenko Н.Г. Полімеразна ланцюгова реакція в лабораторній діагностиці інфекційних хвороб: Навчально-методичний посібник. Київ: НМАПО; 2012.
16. Колобухина Л.В., Меркулова Л.Н., Григорян С.С. и др. Эффективность и безопасность препарата Ингавирин® в лечении гриппа и других ОРВИ у взрослых. *Consilium Medicum* 2009; 11: 1–6.
17. Egorov A. A novel antiviral drug Ingavirin® restores the cellular antiviral response in influenza A virusinfected cells and enhances viral clearance in ferrets. *Options for the control of influenza (VIII).* Cape Town, 2013. Abs. 612.

Информация об авторах

Дзюблик Александр Ярославович – д. м. н., профессор, зав. отделением технологий лечения неспецифических заболеваний легких ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г.Яновского НАМН Украины»; тел.: (38 044) 27085358561; e85mail: Treat@pulmon.kiev.ua

Симонов Сергей Сергеевич – к. м. н., доцент кафедры фтизиатрии и пульмонологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л.Шупика; тел.: (38 044) 27085358561; e85mail: ssimonov54@mail.ru

Ячник Виталий Анатольевич – младший научный сотрудник отделения технологий лечения неспецифических заболеваний легких, ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г.Яновского НАМН Украины»; тел.: (38 044) 27085358550; e85mail: Vitalii@pulmon.kiev.ua

Впервые опубликовано в журнале «Пульмонология», № 6, 2013

Актуальные вопросы современного подхода к обследованию беременных и кормящих матерей с коронавирусной болезнью (COVID-19), защиты персонала и младенцев с позиции американского центра по контролю и профилактике заболеваний



Я.Л. Геращенко^{1,2}

¹ Международный медицинский центр «Согаз», Санкт-Петербург

² Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения Женская консультация №22, Санкт-Петербург

Актуальные вопросы современного подхода к обследованию беременных и кормящих матерей с коронавирусной болезнью (COVID-19), защиты персонала и младенцев с позиции американского центра по контролю и профилактике заболеваний.

Введение

В настоящее время коронавирусная болезнь (COVID-19) распространяется по планете. Растет число заболевших и умерших. Разные страны в содружестве пытаются найти универсальные меры, позволяющие остановить пандемию. У всех имеются свои национальные особенности и подходы. Соединенные Штаты Америки к 27 марта 2020 года вышли на первое место по количеству подтвержденных случаев коронавирусной инфекции (COVID-19). Поэтому научные публикации специалистов из США должны быть детально изучены для использования в Российских реалиях.

Материалы и методы

18 февраля 2020 г. центр по контролю и профилактике заболеваний США и Национальный центр иммунизации и респираторных заболеваний (NCIRD), отдел вирусных заболеваний опубликовали рекомендации по профилактике и борьбе с коронавирусной болезнью (COVID-19) в стационарных акушерских учреждениях [1]. 17 марта 2020 г. опубликованы рекомендации, отражающие особенности распространения коронавирусной инфекции у беременных и кормящих женщин [2]. В настоящей публика-

ции проанализированы данные документов.

Результаты

COVID-19 - это новая вирусная инфекция и мы все еще изучаем способ ее распространения, степень тяжести болезни, которую она вызывает.

Поскольку родильные отделения и отделения по уходу за новорожденными различаются по конфигурации, каждое учреждение должно учитывать свои соответствующие потребности в пространстве и персонале для предотвращения передачи вируса, вызывающего COVID-19. Эти соображения включают в себя надлежащую изоляцию беременных пациенток, у которых подтвердился COVID-19 или находящихся в стадии обследования; базовое обучение и переподготовку всего медицинского персонала в этих подразделениях для обеспечения правильного соблюдения методов инфекционного контроля и использования средств индивидуальной защиты (СИЗ); достаточные и соответствующие расходные материалы СИЗ, расположенные во всех пунктах оказания медицинской помощи; а также процессы защиты новорожденных от риска развития COVID-19.

Эти рекомендации основаны на имеющихся на сегодняшний день

данных о передаче вируса, вызывающего COVID-19, и знаниях о других вирусах, вызывающих тяжелые респираторные заболевания, включая грипп, коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома SARS-CoV или ближневосточный респираторный синдром (Middle Eastern Respiratory Syndrome, MERS-CoV). Описанные ниже подходы являются актуальными до тех пор, пока не появятся дополнительные данные для уточнения рекомендаций по профилактике передачи инфекции от человека к человеку в стационарных акушерских учреждениях.

Рекомендации на догоспитальном этапе

Беременные пациентки, с подтвержденным COVID-19 или следующие, должны уведомить акушерское отделение до прибытия, чтобы учреждение могло сделать соответствующие мероприятия для инфекционной защиты (например, определить наиболее подходящее помещение для родов, обеспечить правильное расположение средств профилактики и контроля инфекции и средств индивидуальной защиты, проинформировать весь медицинский персонал, который будет участвовать в уходе за пациенткой, о необходимости инфекционной за-

щиты) до прибытия пациентки.

Если беременная пациентка, с подтвержденным COVID-19 или находящаяся в стадии обследования, прибывает на транспорте скорой медицинской помощи, водитель должен связаться с приемным отделением неотложной помощи или медицинским учреждением и следовать ранее согласованным местным или региональным транспортным протоколам. Для получения дополнительной информации обратитесь к временному руководству специалистов экстренной медицинской помощи [3].

- Маски для лица являются приемлемой альтернативой до тех пор, пока не будет восстановлена цепочка поставок респираторов. Респираторы должны быть использованы для процедур, при которых генерируются респираторные аэрозоли, которые представляют наибольший риск для медицинским специалистам.
- Рекомендуется использовать средства защиты глаз, халат и перчатки.
- Если существует дефицит халатов, то использование халатов должно быть приоритетным для проведения процедур сопровождающихся выделением аэрозолей, мероприятий по уходу, где ожидаются брызги, а также мероприятий по уходу за пациентами, в которых есть риск возможности передачи патогенов на руки и одежду медицинских специалистов. Когда цепочка поставок будет восстановлена, специалисты экстренной медицинской помощи должны вернуться к использованию респираторов для контакта с пациентами с установленным или предполагаемым COVID-19.
- Дезинфицирующие средства описаны в обновленном руководстве по рекомендуемым дезинфицирующим средствам, зарегистрированным агентством по охране окружающей среды Соединенных Штатов Америки [4].

Медицинские работники должны своевременно уведомлять персонал инфекционного контроля в своем учреждении о предполагаемом прибытии беременной пациентки, с подтвержденным COVID-19.

Во время госпитализации

Медицинские учреждения должны обеспечить рекомендуемые методы инфекционной защиты для госпитализированных беременных пациенток, у которых подтвердился COVID-19 или являющихся обследуемыми, соответствие временным рекомендациям по профилактике инфекции и контролю для пациентов с подтвержденной COVID-19 или лиц, находящихся под наблюдением по COVID-19 в медицинских учреждениях [3, 5].

Все медицинские учреждения, оказывающие акушерскую помощь, должны обеспечить условия, для обучения персонала и способности его осуществлять рекомендуемые мероприятия по инфекционной защите. Отдельные медицинские работники должны убедиться, что они понимают и могут придерживаться требований инфекционного контроля.

Медицинские учреждения должны следовать рекомендациям по инфекционному контролю в отношении управления доступом посетителей, включая лиц, оказывающих необходимую поддержку роженицам (например, супруг, партнер) [6].

Младенцы, рожденные от матерей с подтвержденным COVID-19, должны считаться контактными. Таким образом, младенцы должны быть изолированы в соответствии с руководством по профилактике и борьбе с инфекцией [6].

Контакт Матери и Ребенка

Неизвестно, подвергаются ли новорожденные с COVID-19 повышенному риску развития тяжелых осложнений. Вызывает беспокойство передача инфекции после рождения через контакт с респираторными выделениями. Для снижения риска передачи вируса, вызывающего COVID-19 от матери к ново-

рожденному, учреждения должны рассмотреть вопрос о временном отделении от ребенка (например, отдельные комнаты) матери, у которой подтвержден COVID-19 или же находящейся в процессе обследования, до тех пор, пока подозрения, основанные на возможности передачи вируса, не будут сняты, как описано в промежуточных рекомендациях по размещению госпитализированных пациентов с COVID-19 [7].

- Риски и преимущества временного отделения матери от ее ребенка должны обсуждаться с матерью командой медицинских работников.
- Для ребенка должна быть предусмотрена отдельная изолированная комната, пока он находится в статусе обследуемого. Медицинские учреждения должны рассмотреть возможность ограничения числа посетителей, за исключением здоровых родителей или опекунов. Посетители должны быть проинструктированы о необходимости ношения соответствующих СИЗ, включая халат, перчатки, маску для лица и средства защиты глаз. Если для ухода за новорожденным (например, пеленания, купания) и кормления присутствует другая здоровая семья или сотрудник, то они должны использовать соответствующие СИЗ. Для здоровых членов семьи соответствующий СИЗ включает в себя халат, перчатки, маску для лица и защиту глаз.

Решение о прекращении временного разлучения матери с ребенком должно приниматься в каждом конкретном случае в консультации с врачами-клиницистами, специалистами по профилактике и контролю инфекций, а также должностными лицами органов здравоохранения. При принятии решения следует учитывать тяжесть заболевания, признаки и симптомы заболевания, а также результаты лабораторных исследований на вирус, вызывающий COVID-19, SARS-CoV-2. Сообщения по прекращению времен-

ного отделения такие же, как и по прекращению мер предосторожности для госпитализированных пациентов с COVID-19 [7].

- Если соседство новорожденного с его больной матерью в одной больничной палате происходит в соответствии с пожеланиями матери или является неизбежным из-за ограниченных возможностей учреждения, персонал должен рассмотреть вопрос о принятии мер по снижению воздействия на новорожденного вируса, вызывающего COVID-19.
- Рассмотрите возможность использования технических средств контроля, таких как физические барьеры (например, занавес между матерью и новорожденным) и удержание новорожденного на расстоянии $\geq 1,8$ метров от больной матери.
- Если в комнате для ухода за новорожденным нет других здоровых взрослых, мать, с подтвержденной COVID-19 или являющаяся обследуемой, должна надевать маску для лица и соблюдать гигиену рук^A перед каждым кормлением или другим тесным контактом со своим новорожденным. Эта практика должна продолжаться, пока мать находится в медицинском учреждении.

Выписка из больницы

Выписка женщин после родов должна соответствовать промежуточным рекомендациям по правилам поведения госпитализированных пациентов с COVID-19 [7]. Для младенцев, которые еще ожидают результаты тестирования или отрицательным тестом на вирус, вызывающий COVID-19 при выписке из больницы, опекуны должны принять меры по снижению риска передачи инфекции, в том числе в соответствии с временным руководством по предотвращению распространения коронавирусной болезни 2019 года (COVID-19) в домах и жилых помещениях [8].

Будущим матерям

Каков риск беременным женщинам получить COVID-19? Легче ли беременным женщинам заболеть этой болезнью? Если они заразятся, будут ли они тяжелее переносить заболевание?

В настоящее время мы не знаем, имеют ли беременные женщины больше шансов заболеть от COVID-19, чем обычные люди, и подвержены ли они более тяжелому течению болезни. Для беременных женщин характерны определенные изменения, которые могут увеличить риск некоторых инфекций. С вирусами из того же семейства, что и COVID-19, и другими вирусными респираторными инфекциями, такими как грипп, беременные женщины имели более высокий риск развития осложнений. Беременным женщинам всегда важно защитить себя от болезней.

Как беременные женщины могут защитить себя от COVID-19?

Беременные женщины должны делать то же самое, что и остальные люди, чтобы избежать заражения. Вы можете помочь остановить распространение COVID-19, предприняв следующие действия:

- Прикройте свой рот при кашле (использование локтя-хорошая техника)
- Избегайте людей, которые больны
- Часто мойте руки с помощью мыла и воды или дезинфицирующего средства для рук на спиртовой основе [9]

Может ли COVID-19 вызвать проблемы во время беременности?

В настоящее время мы не знаем, будет ли COVID-19 вызывать проблемы во время беременности или влиять на здоровье ребенка после рождения.

Во время беременности или родов

Может ли COVID-19 передаваться от беременной женщины плоду или новорожденному?

Мы до сих пор не знаем, может ли беременная женщина с COVID-19 передать вирус, своему плоду или ребенку во время беременности или родов. Ни у одного ребенка,

рожденного от матерей с COVID-19, не было выявлено положительного теста на вирус COVID-19. В этих случаях, которых было немного, вирус не был обнаружен в образцах околоплодных вод или грудного молока.

Младенцы

Если беременная женщина страдает COVID-19 во время беременности, будет ли это вредить ребенку?

В настоящее время мы не знаем, существует ли какой-либо риск для новорожденного. Было отмечено небольшое число сообщений о проблемах с беременностью или родами (например, преждевременные роды) у детей, родившихся от матерей, у которых во время беременности был получен положительный результат теста на COVID-19. Однако неясно, были ли эти исходы связаны с материнской инфекцией.

Грудное вскармливание

В период временной разлуки матерей, намеревающихся кормить грудью, следует поощрять сцеживание грудного молока для установления и поддержания молочного запаса. Если это возможно, следует предусмотреть молокоотсос. Прежде чем сцеживать грудное молоко, матери должны строго соблюдать гигиену рук.^A После каждого сеанса сцеживания все предметы, контактирующие с грудным молоком, должны быть тщательно промыты, а весь прибор должен быть соответствующим образом продезинфицирован в соответствии с инструкциями производителя.

Если мать и новорожденный находятся совместно и мать хочет кормить грудью, она должна надевать маску и соблюдать гигиену рук перед каждым кормлением.

Временное руководство по грудному вскармливанию для матери, с подтвержденной COVID-19 или находящейся в периоде обследования

Это промежуточное руководство предназначено для женщин, у которых подтвердилось наличие COVID-19 или которые находятся в периоде обследования (persons-under-investigation PUI)

на COVID-19 и в настоящее время кормят грудью. Руководство основано на том, что в настоящее время известно о COVID-19 и передаче других вирусных респираторных инфекций. Центр по контролю и профилактике заболеваний США обновит данное руководство при необходимости по мере поступления дополнительной информации. Для руководства по грудному вскармливанию в непосредственном послеродовом периоде необходимо обратиться к промежуточным рекомендациям по профилактике инфекции и борьбе с коронавирусной болезнью 2019 года (COVID-19) в стационарных акушерских учреждениях [3].

Передача COVID-19 через грудное молоко

Многое неизвестно о том, как распространяется COVID-19. Считается, что распространение инфекции от человека к человеку происходит главным образом респираторным путем при кашле или чихании инфицированного человека, подобно тому, как распространяется грипп и другие респираторные патогены. В ограниченных исследованиях у женщин с COVID-19 и другой коронавирусной инфекцией, тяжелым острым респираторным синдромом, вирус не был обнаружен в грудном молоке; однако мы не знаем, могут ли ма-

тери с COVID-19 передавать вирус через грудное молоко.

За пределами непосредственного послеродового периода центр по контролю и профилактике заболеваний США рекомендует матери с гриппом продолжать грудное вскармливание или кормить ребенка сцеженным грудным молоком, принимая меры предосторожности, чтобы избежать распространения вируса на своего ребенка.

Выводы

В настоящее время нет данных о том, имеют ли беременные женщины больше шансов заболеть COVID-19, чем обычные люди, и являются ли они более склонными к тяжелым формам течения болезни. А также существует ли какой-либо риск для новорожденного заразиться от беременной женщины, у которой есть COVID-19. Мы не знаем, могут ли матери с COVID-19 передавать вирус через грудное молоко, однако вирус не был обнаружен в грудном молоке. Грудное молоко обеспечивает защиту от многих болезней и является лучшим источником питания для большинства младенцев. Есть редкие исключения, когда грудное вскармливание или кормление сцеженным грудным молоком не рекомендуется. Вопрос о том, начинать или продолжать грудное вскармливание или нет, должен решать-

ся матерью совместно с ее семьей и медицинскими работниками. Мать с подтвержденным COVID-19 а также в период обследования должна принять все возможные меры предосторожности, чтобы избежать заражение своего ребенка. Необходимо мыть руки перед прикосновением к ребенку и носить маску для лица, если это возможно, во время кормления грудью. Беременные пациентки должны уведомить акушерское отделение до прибытия, чтобы учреждение могло организовать соответствующие мероприятия для инфекционной защиты. Все медицинские учреждения, оказывающие акушерскую помощь, должны обеспечить условия, чтобы персонал имел необходимые средства защиты, был правильно обучен и способен осуществлять рекомендуемые противоинфекционные мероприятия.

Примечание: А – гигиена рук включает использование дезинфицирующего средства для рук на спиртовой основе, содержащего от 60% до 95% спирта до и после всех контактов с пациентом, контакта с потенциально инфекционным материалом, а также перед надеванием и после снятия СИЗ, включая перчатки. Гигиена рук также может быть выполнена путем мытья с мылом и водой в течение не менее 20 секунд. Если руки заметно загрязнены, используйте мыло и воду, прежде чем воспользоваться дезинфицирующим средством для рук на спиртовой основе. ■

Список литературы:

1. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/inpatient-obstetric-healthcare-guidance.html>
2. https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/pregnancy-breastfeeding.html?CDC_AA...
3. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/guidance-for-ems.html>
4. <https://www.epa.gov/pesticide-registration/selected-epa-registered-disinfectants>
5. <https://www.rmj.ru/articles/infektsiya/obzor-klinicheskikh-rekomendatsiy-po-vedeniyu-patsientov-s-po...>
6. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/infection-control/control-recommendations.html>
7. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/disposition-hospitalized-patients.html>
8. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/guidance-prevent-spread.html>
9. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prepare/prevention.html>

Оригинальная статья опубликована на сайте РМЖ (Русский медицинский журнал): https://www.rmj.ru/articles/infektsionnye_bolezni/aktualnye-voprosy-sovremennogo-podkhoda-k-obsledovaniyu-beremennykh-i-kormyashchikh-materey-s-koronavirusnoy-boleznyu-covid-19-zashchity-personala-i-mladentsev-s-pozitsii-amerikanskogo-tsentra-pokontrolyu-i-profilaktike-zabolevaniy/#ixzz6p0oDKsX1

Follow us: [rusmedjournal on Facebook](#)
www.rmj.ru

УДК 616.514-02

Эффективность современных антигистаминных препаратов при лечении хронической крапивницы



В.В. Скворцов, д.м.н., доцент, У.А. Халилова, Е.М. Скворцова
ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ

Крапивница (от лат. *urtica* – крапива) – группа заболеваний, характеризующихся развитием зудящих волдырей и/или ангиоотечков [1]. Состояния, при которых волдыри являются симптомом (кожные тесты, аутовоспалительные синдромы (заболевания, вызванные мутациями в протеин-кодирующих генах, играющих ведущую роль в регуляции воспалительного ответа), анафилаксия, наследственный ангиоотек и т. п.), не относятся к крапивнице.

Ключевые слова: крапивница, аллергический ринит, антигистаминные препараты, гистаминовые H1-рецепторы.

Efficacy of modern antihistamines in treatment of chronic urticaria

V.V.Skvortsov, U.A.Khalilova, Skvortsova E.M.

VSMU

Summary: this review focuses on clinical issues, approaches to the diagnosis and treatment of chronic urticaria.

Key words: *urticaria, allergic rhinitis, antihistamines, histamine H1 receptors.*

По данным эпидемиологических исследований известно, хроническая крапивница поражает до 1,8% взрослого и 0,1–3% детского населения. Распространенность острой крапивницы – 8–20%. Продолжительность заболевания у взрослых составляет 6–12 нед. у 52,8%, 3–6 мес. у 18,5%, 7–12 мес. у 9,4%, от 1 года до 5 лет – у 8,7% и более 5 лет – у 11,3% [3]. Взрослые болеют чаще детей, женщины чаще мужчин [4].

Крапивницу классифицируют по продолжительности течения, по типам и подтипам. У одного больного могут быть две и более разных форм крапивницы. Для острой крапивницы характерно развитие волдырей и/или ангиоотечков в период менее 6 нед. Физическая крапивница может протекать хронически, поэтому эти формы включены в классификацию хронической крапивницы. В течении разных форм крапивницы есть особенности, на-

пример, замедленная крапивница от давления представляет собой отек в месте давления, развивающийся через несколько часов после воздействия провоцирующего фактора. Иногда у пациентов с хронической крапивницей развиваются изолированные отеки без волдырей.

Патофизиология

Крапивница возникает вследствие высвобождения гистамина, брадикинина, калликреина и других вазоактивных веществ из мастоцитов и базофилов в верхних слоях дермы, что приводит к формированию внутрикожного отека вследствие дилатации капилляров и венул, а в некоторых случаях – из-за лейкоцитарной инфильтрации [2].

Этот процесс может быть опосредован как иммунными, так и неиммунными механизмами.

Иммуноопосредованная активация мастоцитов включает:

- реакции гиперчувствительности I типа, при которых связывающие аллерген IgE антитела взаимодействуют с высокоаффинными рецепторами клеточной мембраны мастоцитов и базофилов;
- аутоиммунные нарушения, при которых антитела к IgE рецептору перекрестно взаимодействуют с IgE рецепторами и вызывают дегрануляцию мастоцитов [5].

Неиммуноопосредованная активация мастоцитов включает:

- прямую неаллергическую активацию мастоцитов под действием определенных лекарственных веществ;
- индуцированное лекарственными препаратами ингибирование циклооксигеназы, что, в свою очередь, приводит к активации мастоцитов по механизмам, которые пока плохо изучены;



■ активацию под действием физических или эмоциональных стимулов; механизм, лежащий в основе этого явления, мало изучен, однако, вероятно, речь идет о высвобождении нейропептидов, которые взаимодействуют с мастоцитами [8].

Этиология

Крапивницу дифференцируют на острую (менее 6 недель) и хроническую (более 6 недель); острая крапивница встречается значительно чаще (70% случаев) хронической (30%).

Острая крапивница чаще всего является следствием реакций гиперчувствительности I типа.

Иногда может быть идентифицирован предполагаемый пусковой фактор (например, лекарственный препарат, прием определенной пищи, укусы насекомых, инфекция) [6].

Хроническая крапивница чаще всего является:

- идиопатической;
- аутоиммунным заболеванием.

Хроническая крапивница часто персистирует длительное время (месяцы, годы) и беспричинно исчезает [7].

Диагностика

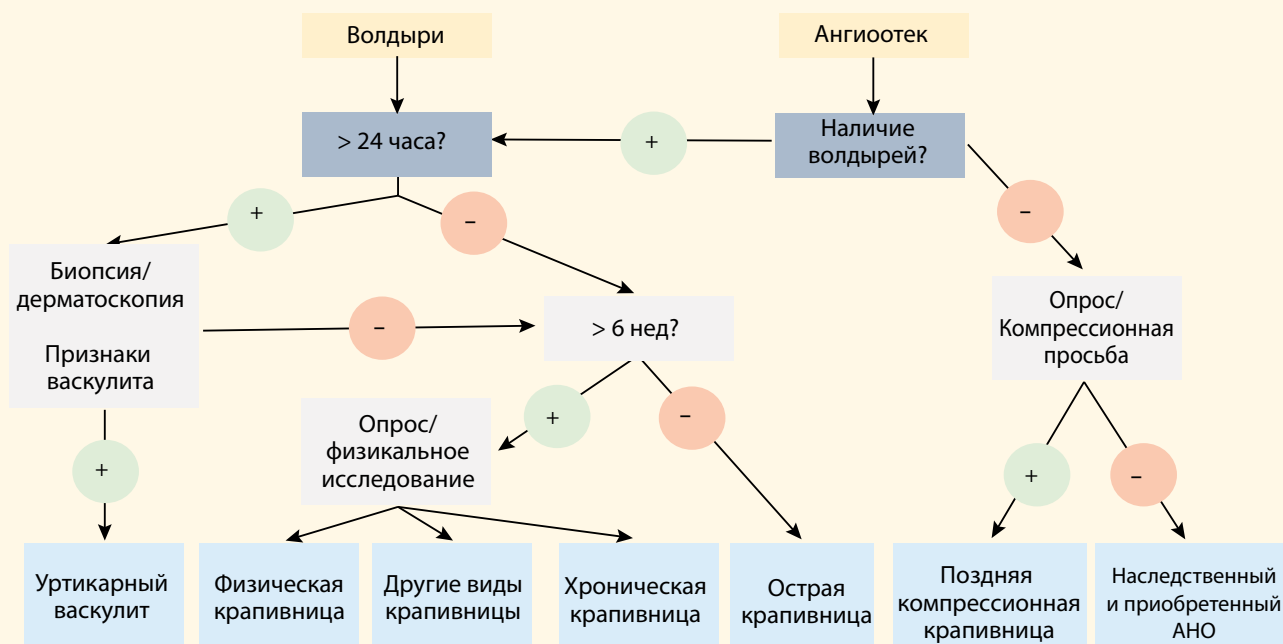
Диагностика крапивницы не требует лабораторного подтверждения (в отличие от диагностики причин крапивницы). Учитывая неоднородность крапивницы, обследование следует начинать с детального изучения анамнеза и физикального исследования, а также основных лабораторных методов, позволяющих исключить тяжелые системные заболевания. Расширенное диагностическое обследование, направленное на выяснение причины крапивницы, обосновано у пациентов с длительно сохраняющейся, тяжелой и/или персистирующей крапивницей [3]. Причиной крапивницы могут быть заболевания и состояния, ассоциированные с хронической крапивницей: аутоиммунный тиреоидит, вирусные инфекции (гепатит А и В), бактериальные инфекции (например, заболевания желудочно-кишечного тракта, вызванные *Helicobacter pylori*), паразитарные инвазии, неинфекционные хронические воспалительные процессы (гастрит, рефлюкс, эзофагит, холецистит), неспецифическая пищевая гиперчувствительность или атопия, аутоиммунные заболевания [2].

Анамнез

1. Описание вида, размера, локализации элементов, длительность сохранения элемента, наличие зуда, боли и т.д.
2. Наличие и/или отсутствие ангиоотеков и их локализация.
3. Начало и длительность эпизода крапивницы.
4. Эффективность лечения препаратами H1-антигистаминных рецепторов.
5. Связь появления элементов с временем суток, с менструальным циклом и т.д.
6. Связь обострения с приемом ряда лекарственных препаратов (аспирин, и/или НПВП, или ингибиторов АПФ и др.) [5].
7. Стресс.
8. Отягощенный семейный анамнез по наличию атопических заболеваний, крапивницы.
9. Физические стимулы обострения крапивницы.
10. Связь обострений с приемом пищи.
11. Профессиональные факторы, хобби.

Физикальное обследование

1. Диагностика крапивницы визуальная. Лабораторное подтверждение требуется только для выявления причины заболевания.



2. Волдырь при крапивнице имеет три характерных признака:
 - центральный отек разных размеров, почти всегда окруженный рефлекторной эритемой;
 - зуд, иногда ощущение жжения;
 - обратимость, волдырь исчезает бесследно в течение 1–24 ч.
3. Ангиоотек характеризуется следующими признаками [8]:
 - быстроразвивающийся отек глубоких слоев дермы, подкожной клетчатки и подслизистого слоя;
 - чувство распирания и болезненности чаще, чем зуд;
 - эритема может отсутствовать;
 - разрешение в период до 72 ч.
4. Резидуальная гиперпигментация, особенно на голенях, указывает на уртикарный васкулит, буллезные элементы заставляют думать о буллезном пемфигоиде и герпетиформном дерматите. Красновато-коричневые пятна, превращающиеся в волдыри после расчесывания, указывают на пигментную крапивницу. Пальпируемая пурпура на нижних конечностях часто сопровождается васкулитом.
5. Выявление клинических признаков атопии (бронхоспазм, ринит, конъюнктивит).
6. Измерение АД, ЧСС.
7. Измерение температуры тела.
8. Определение размеров периферических лимфатических узлов, печени, селезенки.
9. Аускультация легких, сердца.
10. Пальпаторное исследование брюшной полости.

Клинико-лабораторные исследования

Не рекомендуется проводить интенсивное скрининговое обследование всех пациентов с крапивницей для выявления причин заболевания [5].

Не рекомендуется проводить обследование в случае острой крапивницы, за исключением случаев

указания в анамнезе на провоцирующий фактор. В 95% случаев острая крапивница самостоятельно купируется в течение 2 недель и достаточно эффективно лечится антигистаминными препаратами (в тяжелых случаях может потребоваться применение ГКС).

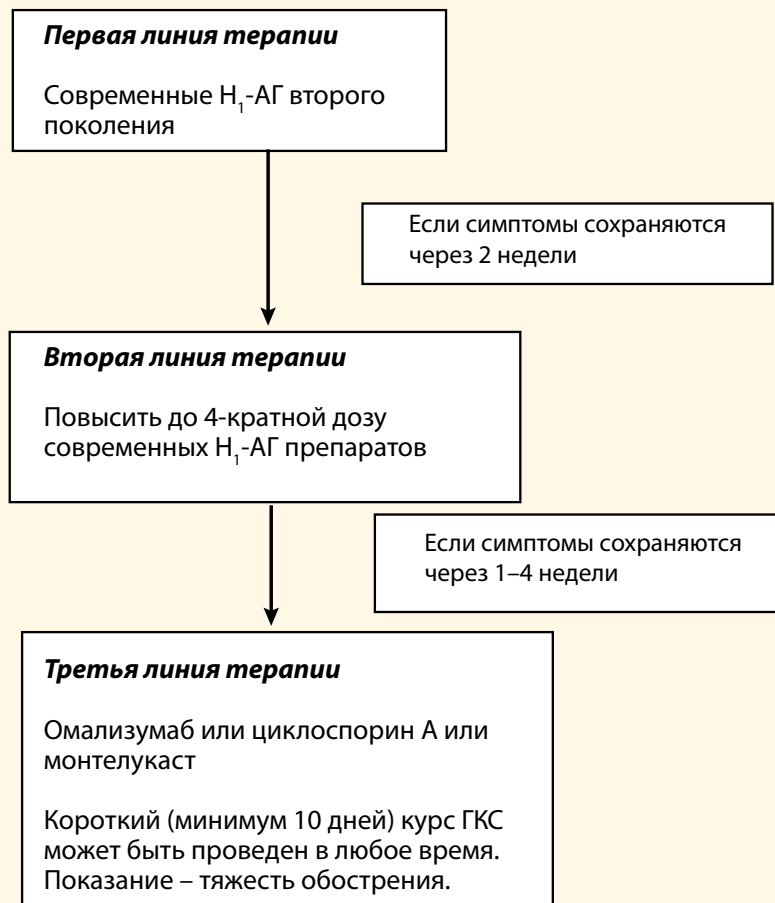
Обследование при хронической крапивнице показано для выявления причины заболевания. В случае хронической спонтанной крапивницы рекомендуется ограниченный спектр обязательного. Спектр диагностики, кроме рутинных методов обследования, диктуется клинической ситуацией и анамнезом пациента.

Принципы лечения

- элиминация и устранение причин и триггеров;
- симптоматическая терапия, направленная на снижение высвобождения медиаторов тучными клетками и реализацию эффектов этих медиаторов;
- индукция толерантности.

Алгоритм терапии

Антигистаминные препараты используются в клинической практике с 1950-х гг. для лечения разных видов крапивницы. В 1980-е гг. были внедрены антигистаминные препараты, или H1-блокаторы 2-го поколения. В настоящее время антигистаминные препараты разделяют на 3 поколения, различающиеся степенью селективности к H1-рецепторам, сродством к другим типам рецепторов, проникновением через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и наличием других нежелательных эффектов. Первое поколение представлено старыми препаратами, имеющими невысокую селективность действия к H1-рецепторам и обладающими выраженным седативным действием; 2-е поколение – неседативные препараты с более высокой селективностью и аффинностью к H1-рецепторам; 3-е поколение представлено метаболитами препаратов 2-го поколения: дезлоратадин, левоцетиризин, фексофенадин [9]. Согласно консенсусу CONGA, выделение 3-го поколения было вызвано описанием





отличительных характеристик: наличием противовоспалительного эффекта наряду с антиаллергическим действием; лучшим профилем польза/риск; отсутствием кардиотоксичности; отсутствием лекарственных взаимодействий (через активность цитохрома P450 и P-гликопротеина); отсутствием седативного эффекта; характером фармакологического взаимодействия с рецепторами [3]. Новые антигистаминные препараты 2-го и 3-го поколения обладают целым рядом дополнительных антиаллергических и противовоспалительных эффектов: оказывают мембраностабилизирующее действие на тучные клетки и базофилы; тормозят синтез медиаторов системного аллергического воспаления, в т. ч. хемокинов и цитокинов (лейкотриена C₄, простагландина D₂, интерлейкинов 3, 4, 8, 13, фактора некроза опухоли, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, хемокинов типа RANTES), тучными клетками и базофилами; ингибируют повышение проницаемости эпителиальных клеток; подавляют хемотаксис (процесс выхода лейкоцитов из сосудистого русла в поврежденную ткань) и активацию нейтрофилов, эозинофилов; ингибируют образование супероксидного радикала активированными полиморфноядерными нейтрофилами и экспрессию молекул адгезии P-, E-селектина и ICAM-1, а также индуцированное эозинофилами выделение ICAM-1 и других медиаторов воспаления; IgE-зависимое выделение гистамина, лейкотриена C₄, простагландина D₂. Механизмы дополнительного противовоспалительного и антиаллергического действия антигистаминных препаратов прямо не связаны с воздействием на H₁-рецепторы. Мембраностабилизирующее действие H₁-антигистаминов опосредуется прямым ингибирующим взаимодействием с мембранными кальциевыми каналами, а также уменьшением выхода ионов кальция из внутриклеточных депо. Механизм противовоспалительного эффекта антигистаминных препаратов связан с подавлением главного фактора транскрипции – гена

регулятора нуклеарного фактора-κB (NF-κB), который регулирует продукцию большинства провоспалительных цитокинов и активируется через H₁-рецепторы даже при отсутствии гистамина. Противовоспалительный эффект новых антигистаминных препаратов включает down-регуляцию высвобождения медиаторов воспаления, экспрессии цитокинов, клеточной адгезии, хемотаксиса и up-регуляцию иммунореактивности нейтрофилов и эпителиальных клеток. По выраженности эффекта подавления активности NF-κB препараты 2–3-го поколения располагаются в следующем порядке: дезлоратадин > цетиризин > лоратадин > фексофенадин [8].

Особенности препарата ФЕКСОФЕН-сановель (фексофенадин)

ФЕКСОФЕН-сановель 180 является специфическим антагонистом гистаминовых H₁-рецепторов. Фексофенадин является фармакологически активным метаболитом терфенадина.

ФЕКСОФЕН-сановель 180 в терапевтических дозах не обладает антихолинергической, антиадренергической или антидопаминергической активностью. Даже в высоких дозах ФЕКСОФЕН-сановель 180 не блокирует медленные калиевые каналы в миокардиоцитах, не обладает кардиотоксическим эффектом (продолгование QT-интервала, аритмии). ФЕКСОФЕН-сановель 180 не проходит через гематоэнцефалический барьер и, следовательно, не вызывает седативный эффект [9].

Фексофенадин является, в основном, неконкурентным блокатором H₁-рецепторов.

У сенсibilизированных антигеном добровольцев Фексофенадин после однократного приема в дозе 60 мг или 120 мг вызывал клинически выраженный антиаллергический эффект через 60 минут. В рандомизированном исследовании была обнаружена более высокая антиаллергическая активность у фексофенадина в дозе 120 мг по сравнению с лоратадином (кларитином) в дозе 10 мг. Фексофенадин не влияет на концентрацию

эритромицина и кетоконазола в плазме крови.

Изменения дозировки фексофенадина при его назначении в сочетании с эритромицином или кетоконазолом не требуется. В силу избирательного взаимодействия Фексофенадина с рецепторами и изменения химической структуры его предшественника терфенадина у Фексофенадина практически полностью отсутствуют побочные эффекты.

Антигистаминный эффект Фексофенадина (ФЕКСОФЕН-сановель) начинает проявляться в течение первого часа после приема, достигая максимума через 6 часов и продолжается в течение 24 часов.

После 28 дней приема подобного препарата (ФЕКСОФЕН-сановель) не наблюдалось привыкания [1].

Основными показаниями для назначения антигистаминных препаратов третьего поколения – ФЕКСОФЕН-сановель (Фексофенадин) являются те проявления аллергии, в развитии которых определенную роль играет гистамин.

Поэтому ФЕКСОФЕН-сановель (Фексофенадин) назначают взрослым и детям старше 12 лет при аллергическом рините и поллинозе в дозе 120 мг/сут однократно, при крапивнице – 180 мг/сут однократно. Детям 6–11 лет при аллергическом рините и поллинозе – по 30 мг 2 раза в сутки. У пациентов с хронической почечной недостаточностью – 30 мг однократно [9].

Таким образом, по новым рекомендациям ФЕКСОФЕН-сановель имеет уровень доказательности А:

- **эффективен.** Последнее поколение антигистаминных средств характеризуется быстрым снятием аллергических реакций,
- **практичен.** Не вызывает сонливости, отсутствует необходимость изменять дозу у лиц пожилого возраста,
- **безопасен.** Отсутствует взаимодействие с другими лекарственными препаратами, не возникает привыкания, не снижается его всасывание при приеме с пищей, выводится из организма в неизменном виде. ■

Список литературы:

1. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticarial. T. Zuberbier W. Aberer R. Asero et al. *Allergy*. 2018 Jul;73(7):1393-1414.
2. Chronic Urticaria Guidelines. Marla N Diakow, William D James, Jeannette Rachel Jakus et al. Jul 31, 2018.
3. Roxana-Silvia Bumbăcea, Cristina-Georgiana Deaconu, Elena Camelia Berghea. Management problems in severe chronic inducible urticaria: Two case reports. *Exp Ther Med*. 2019 Aug; 18(2): 960–963.
4. Melek Aslan Kayiran, Necmettin Akdeniz. Diagnosis and treatment of urticaria in primary care. *North Clin Istanb*. 2019; 6(1): 93–99.
5. Kaplan AP. Treatment of urticaria: a clinical and mechanistic approach. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2019 Aug;19(4):387-392.
6. Srivastava A, Mathur AD. Losartan Induced Acute Urticaria. *J Assoc Physicians India*. 2019 Apr;67(4):93.
7. Jacqueline Eghrari-Sabet, Ellen Sher, Abhishek Kavati et al. Real-world use of omalizumab in patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria in the United States. *Allergy Asthma Proc*. 2018 May-Jun; 39(3): 191–200.
8. Paulo Ricardo Criado, Celina Wakisaka Maruta, Alice de Oliveira de Avelar Alchorne, et al. Consensus on the diagnostic and therapeutic management of chronic spontaneous urticaria in adults - Brazilian Society of Dermatology. *An Bras Dermatol*. 2019 Mar-Apr; 94(2 Suppl 1): 56–66.
9. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению крапивницы. Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов. 2013, пересмотр 2019.

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства **ФЕКСОФЕН-сановель 180**

УТВЕРЖДЕНА

Приказом председателя
Комитета фармации
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
22 декабря 2017 г., № N012483

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ

ФЕКСОФЕН – сановель 180

МЕЖДУНАРОДНОЕ

НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ

Фексофенадин

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые оболочкой, 180 мг

СОСТАВ

Одна таблетка содержит

активное вещество – фексофенадина гидрохлорид 180 мг

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая РН101, натрия кроскармеллоза, крахмал прежелатинизированный, кремния диоксид коллоидный, поливинилпирролидон К-30, магния стеарат

состав оболочки: Опадрай Розовый II 31F24886 (лактозы моногидрат, гидроксипропилметилцеллюлоза (ГПМС 15сР), титана диоксид Е171, полиэтиленгликоль 4000 (ПЭГ), гипромеллоза 15 сР/железа (III) оксид красный Е172 (3:1))

ОПИСАНИЕ

Таблетки продолговатой формы, с двояковыпуклой поверхностью, покрытые оболочкой розового цвета

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Антигистаминные препараты системного действия. Антигистаминные препараты системного действия другие. Фексофенадин.
Код АТХ R06AX26

Фармакологические свойства

После приема внутрь фексофенадин быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и достигает максимальной концентрации в плазме крови (C_{max}) через 2.6 ч. Среднее значение максимальной концентрации (C_{max}) после приема дозы 120 мг 1 раз в сутки составляет приблизительно 427 нг/мл. При суточной дозе 180 мг средняя величина C_{max} приблизительно 494 нг/мл. Фармакокинетика фексофенадина при приеме внутрь в дозе 120 мг 2 раза/сут носит линейный характер. Доза фексофенадина в 240 мг,

принимаемая дважды в сутки, вызывает увеличение AUC (площади под кривой) стадии насыщения несколько больше пропорционального (8,8%).

Связывание с белками крови составляет 60 – 70 %. Примерно 5 % принятой дозы подвергается метаболизму.

Период полувыведения ($T_{1/2}$) в условиях равновесного состояния составляет примерно 14.4 ч. В старшей возрастной группе (старше 65 лет) показатели $T_{1/2}$ сопоставимы с таковыми у взрослых.

80 % и 11 % принятой дозы выводится с калом и мочой, соответственно.

ФЕКСОФЕН-сановель 180 является специфическим антагонистом гистаминовых H_1 -рецепторов. Фексофенадин является фармакологически активным метаболитом терфенадина.

ФЕКСОФЕН-сановель 180 в терапевтических дозах не обладает антихолинергической, антиадренергической или антидопаминергической активностью. Даже в высоких дозах ФЕКСОФЕН-сановель 180 не блокирует медленные калиевые каналы в миокардиоцитах, не обладает кардиотоксическим эффектом (продолгование QT-интервала, аритмии). ФЕКСОФЕН-сановель 180 не проходит через гематоэнцефалический барьер и, следовательно, не вызывает седативный эффект.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- облегчение симптомов, вызванных хронической идиопатической крапивницей у взрослых и детей старше 12 лет

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗИРОВКА

Рекомендуемая доза для взрослых и детей старше 12 лет составляет 180 мг 1 раз в день перед едой, запивая водой.

Продолжительность курса устанавливает лечащий врач.

Особые группы пациентов

Исследования в особых группах риска (пожилые пациенты или пациенты с нарушением функции почек или печени) показывают, что нет необходимости в коррекции дозы у таких пациентов.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ

Часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$)

- головная боль, сонливость, головокружение
- тошнота

Нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$)

- усталость

У взрослых больных, в постмаркетинговом периоде были зарегистрированы следующие нежелательные явления (частота неизвестна):

- реакции гиперчувствительности, проявляющиеся в виде ангионевротического отека,

чувство сдавления в груди, одышки, гиперемии и системной анафилактической реакции

- бессонница, повышенная раздражительность, нарушения сна или кошмары/страшные сновидения (паронирия)
- тахикардия, ощущение усиленного сердцебиения
- диарея
- сыпь, крапивница, зуд

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к фексофенадину или к любому из вспомогательных веществ
- детский возраст до 12 лет
- беременность и период лактации

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

ФЕКСОФЕН-сановель 180 не биотрансформируется в печени и поэтому не взаимодействует с другими препаратами, метаболизирующимися печенью.

Антациды могут влиять на биодоступность ФЕКСОФЕН-сановель 180. Рекомендуемый интервал времени между приемом ФЕКСОФЕН-сановель 180 и антацидов, содержащих гидроксид алюминия или магния, составляет 2 ч.

При одновременном приеме ФЕКСОФЕН-сановель 180 с эритромицином или кетоконазолом возможно увеличение концентрации фексофенадина в плазме в 2 – 3 раза. Воздействие на интервал QT не связано с этими изменениями; частота побочных реакций не увеличивается по сравнению с назначением каждого из этих веществ в отдельности. Вышеупомянутое повышение плазменного уровня фексофенадина, вероятно, вызвано улучшением абсорбции и снижением билиарной, либо желудочно-кишечной экскреции. Взаимодействия с омепразолом не наблюдаются.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Следует соблюдать осторожность при назначении ФЕКСОФЕН-сановель 180 больным пожилого возраста и больным с нарушением функции печени или почек из-за ограниченных данных о лечении таких больных. Больных с известным сердечно-сосудистым заболеванием (в прошлом или текущим) необходимо предупредить о том, что антигистаминовые препараты могут вызывать нежелательные реакции в виде тахикардии и ощущения усиленного сердцебиения (см. «Побочные действия»).

Применение в педиатрии

Эффективность и переносимость ФЕКСОФЕН-сановель 180 у детей младше 12 лет не изучались.

Особенности влияния лекарственного средства на способность к вождению транспортным средством или потенциально опасными механизмами

В связи фармакодинамическими особенностями ФЕКСОФЕН-сановель 180 не оказывает влияния на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами. Тем не менее, некоторым чувствительным больным с нестандартной реакцией на лекарственное средство, рекомендуется проверить индивидуальную реакцию перед тем, как приступить к работе, требующей концентрации внимания.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: головокружение, сонливость, усталость, сухость во рту.

Лечение: симптоматическая и поддерживающая терапия. Удаление фексофенадина гидрохлорида из крови с помощью гемодиализа неэффективно.

ФОРМА ВЫПУСКА И УПАКОВКА

По 10 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной/поливинилдихлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 1 или 2 контурной упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в пачку из картона.

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

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Фармако-индустриальная торговая компания «Сановель», Турция
34580 Силиври/Стамбул/Турция

ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Фармако-индустриальная торговая компания «Сановель», Турция

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

Филиал АО «Сановель Илач Санайи ве Тиджарет Аноним Ширкети»

Республика Казахстан, 050059

г. Алматы, ул. Хаджи Мукана, 26А

Телефон: 8 (727) 264 73 05, 8 701 014 1182

Факс: 8 (727) 262 00 12

эл.адрес: sanovel@mail.ru

За дополнительной информацией Вы можете обратиться в ТОО «Абботт Казахстан»,

050060, Республика Казахстан,

г. Алматы, ул.Ходжанова 92, офис 90.

Тел.: +7 727 2447544, факс: +7 727 2447644,

email: pv.kazakhstan@abbott.com

Пульмонологами даны рекомендации, как укрепить легочную систему и противостоять коронавирусу

Для того, чтобы укрепить легкие, и не допустить развития осложнений в случае заражения коронавирусной инфекцией медики рекомендуют применить очищающие легкие методы.

Применение методов очищения поможет освободить дыхательную систему, что особенно актуально в условиях пандемии, вызванной коронавирусной инфекцией. Установлено, что сухой и холодный воздух, способен ухудшить состояние легких, что приводит к нарушению в них кровообращения.

По мнению специалистов, вдыхание не очень горячего пара способствует улучшению дыхательной функции. Отлично зарекомендовал себя и зеленый чай. Наличие в его составе полифенолов способствует снижению воспалительных процессов в тканях легких. В издании Journal of Nutrition опубликованы результаты исследования, которые показали, что употребление двух чашек зеленого чая в день снижает риск развития хронической обструктивной болезни легких.

Отличные очищающие качества выявлены и в куркуме. Наличие в данной приправе противовоспалительных соединений также способствует укреплению легочной системы. Добавление в чай перечной мяты поможет очистить дыхательные пути от лишней слизи, и снизить процессы воспаления.

Не стал исключением и мед. Наличие мощных противовирусных и антибактериальных соединений помогает справиться с приступами кашля и проблемой сна у детей. По данным научной работы, материалы которой опубликовало издание JAMA Pediatrics, достаточно принять напиток из меда за 30 минут до сна. В то же время не стоит забывать о ежедневных умеренных физических нагрузках, которые благотворно влияют на функцию легких. Об этом напомнила Американская легочная ассоциация.

Влажный воздух в помещении снижает риск заражения вирусами

По данным американских специалистов из Политехнического университета Виргинии, на снижение риска распространения многих вирусов, в том числе и нового коронавируса, большое влияние оказывает влажность воздуха в помещении.

В ходе проведенных исследований было доказано, что влажный воздух оказывает на оболочку вирусных частиц разрушающее действие, приводящее к инаktivации патогена. К тому же более влажный воздух способствует облегчению дыхания, исключая возможность пересыхания дыхательных путей, снижая риск их микротравматизации и риск инфицирования. Эти данные подтвердил ряд экспериментов по сохранению жизнеспособности вируса во влажном воздухе помещений и более сухом. Оказалось, что вероятность передачи вирусных инфекций воздушно-капельным путем была гораздо выше в помещениях с сухим воздухом.

Ученые также отмечают, что переувлажнение воздуха может стать причиной роста грибков, вызывающих образование плесени. Этот момент следует особенно учитывать людям, склонным к аллергиям и астме.



Ароматические свечи могут вызвать развитие аллергии, астмы и даже рака, выяснили ученые

Украшением многих праздников стало применение свечей с различными ароматами. Оказалось, что вдыхание паров парафина с ароматизаторами может привести к различным проблемам с органами дыхания.

К таким выводам пришли исследователи из Университета штата Южная Каролина. Они утверждают, что ароматические свечи значительно увеличивают риски развития аллергических реакций, астмы и онкологических заболеваний.

Парафин, из которого изготавливают свечи, получен в результате переработки нефти, угля и сланцевого масла, которые в процессе горения выделяют токсические химические соединения, способствующие развитию рака.

Некоторые производители при изготовлении фитилей для свечек используют металл, на который наматывается хлопок. При горении происходит выделение токсической сажи, которая также небезопасна для легких человека.

Проведенный анализ копоти, образовавшейся на стенках колбы, при проведении исследования, показал наличие различных токсических веществ, включая кетоны и альдегиды.

Хотя абсолютных доказательств о том, что аромасвечи могут провоцировать развитие рака нет, ученые все же рекомендуют потребителям быть более внимательными, покупая такого рода свечи.



Перечислены способы укрепления легких до и после COVID-19

Более затяжное течение пневмонии, развившейся на фоне коронавирусной инфекции, приводит к разрушению мембран альвеол, стенок капилляров, образованию микротромбов, снижению поступления кислорода в организм. Для того, чтобы снизить вероятность развития таких явлений, и быстрее восстановить функцию легких после перенесенного заболевания, эксперты предложили воспользоваться следующими рекомендациями.

Ученые из Медицинского центра Бейвью Центра Джонса Хопкинса обращают внимание на такой важный аспект, как полноценное питание. Немаловажное значение имеет и достаточное потребление воды, необходимое для нужного объема крови и правильного функционирования слизистой дыхательной системы. Все вместе это поспособствует повышению сопротивляемости организма к патогену, предотвращая повреждение тканей.

О правильном питании и важности употребления витаминов говорится в сообщении директора НИИ пульмонологии А. Чучалина. Особенно важны для организма в период восстановления омега-3 жирные кислоты. По данным специалистов, это соединение помогает защитить эпителий. Употребление витамина В3 помогает избежать заполнения альвеол при пневмонии гиалуриновой кислотой, а витамин Д3 – участвует в сохранении активности иммунологической памяти Т-клеток. Для быстрого восстановления клеток эпителия нужен витамин А. Также важно поступление в организм в данный период левокарнитина, L-лизина и L-аргинина.

Особое внимание, по мнению экспертов из Медицинской школы Университета Вирджинии, должно уделяться физической активности. Именно физические упражнения способствуют выработке ЕсSOD – молекулы, нейтрализующие свободные радикалы, которые образуются во время окислительного стресса. А так как этот фермент вырабатывается во время выполнения физических упражнений в мышцах скелета, то становится понятной важность физической активности в процессе восстановления после перенесенной инфекции. К тому же во время таких занятий происходит дополнительное насыщение организма кислородом, что чрезвычайно важно для больных COVID-19.

Ну и несомненно, на время лечения и периода восстановления от болезни следует отказаться от вредных привычек и не забывать соблюдать меры личной гигиены: мыть руки, полоскать нос и полость рта, чистить зубы.

Источник: med-heal.ru

Кагоцел®

Для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ у взрослых и детей с трех лет!



Работает ПРИ ГРИППЕ И ОРВИ!

Состав: Активное вещество: Кагоцел 12 мг. Вспомогательные вещества: крахмал картофельный 10 мг, кальций стеарат 0,65 мг, Лудипресс (состав: лактозы моногидрат, повидон (Коллидон 30), кросповидон (Коллидон CL)) до получения таблетки массой 100 мг.

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. САМОЛЕЧЕНИЕ МОЖЕТ БЫТЬ ВРЕДНЫМ ДЛЯ ВАШЕГО ЗДОРОВЬЯ.

Производитель:
ООО «НИАРМЕДИК ФАРМА», Россия, 249030, Калужская область,
г. Обнинск, ул. Королева, дом 4, офис 402; Тел./факс: +7 (495) 741-49-89.
Владелец регистрационного удостоверения:
ООО «НИАРМЕДИК ПЛЮС», Россия, 125252, г. Москва,
ул. Авиаконструктора Микояна, дом 12; Тел./факс: +7 (495) 741-49-89.

Рег. уд. РК-ЛС-5№122075
Торговый представитель в Республике Казахстан:
ТОО «Казахская фармацевтическая компания «МЕД-СЕРВИС ПЛЮС»,
Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Мамаевой, дом 54;
Тел./факс: +7 (727) 323-21-92.
www.kagocel.ru

Ингавирин®

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА (ЛИСТОК-ВКЛАДЫШ)

УТВЕРЖДЕНА

Приказом Председателя

РГУ «Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг
Министерства здравоохранения Республики Казахстан»
от «27» 08 2020 г. №Н031712

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ

Ингавирин®

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ

Нет

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, ДОЗИРОВКА

Капсулы, 90 мг

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Противомикробные препараты для системного использования. Противовирусные препараты для системного применения. Противовирусные препараты прямого действия. Противовирусные препараты прочие.

Код АТХ J05AX

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Лечение и профилактика гриппа А и В и других острых респираторных вирусных инфекций (аденовирусная инфекция, парагрипп, респираторно-синцитиальная инфекция, риновирусная инфекция) у взрослых.

ПЕРЕЧЕНЬ СВЕДЕНИЙ, НЕОБХОДИМЫХ ДО НАЧАЛА ПРИМЕНЕНИЯ

Противопоказания

- гиперчувствительность к действующему веществу (веществам) или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1
- наследственная непереносимость галактозы, дефицит фермента Lapp (ЛАПП)-лактазы, мальабсорбция глюкозы-галактозы
- беременность
- период лактации
- детский и подростковый возраст до 18 лет

НЕОБХОДИМЫЕ МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ

Не рекомендуется одновременный прием других противовирусных препаратов без предварительной консультации врача.

Взаимодействия с другими лекарственными препаратами

Случаев взаимодействия Ингавирина® с другими лекарственными препаратами не описано.

Специальные предупреждения

Вспомогательные вещества

Ингавирин содержит лактозы моногидрат. Это следует принимать во внимание пациентам с наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом фермента Lapp (ЛАПП)-лактазы, мальабсорбцией глюкозы-галактозы.

Ингавирин содержит краситель азорубин Е 122, что может вызвать аллергические реакции.

Ингавирин содержит краситель пунцовый (понсо 4R) Е 124, что может вызвать аллергические реакции.

Во время беременности или лактации

По данным доклинических исследований препарат Ингавирин® не оказывает эмбриотоксического и тератогенного действия. Контролируемые исследования у беременных женщин не проводились, поэтому применение препарата у данной категории пациентов противопоказано.

Применение препарата во время лактации не изучалось, поэтому при необходимости применения препарата в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.

Особенности влияния препарата на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Не изучалось, однако, учитывая механизм и профиль побочных реакций, можно предположить, что препарат не оказывает влияния на способность управлять транспортными средствами, механизмами.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

Режим дозирования

Для лечения гриппа и острых респираторных вирусных инфекций назначают по 90 мг 1 раз в день. Для профилактики гриппа и острых респираторных вирусных инфекций после контакта с больными лицами назначают по 90 мг 1 раз в день.

Метод и путь введения

Внутрь, независимо от приема пищи.

Частота применения с указанием времени приема

Один раз в день, предпочтительно в одно и то же время. Независимо от приема пищи.

Прием препарата начинают с момента появления первых симптомов заболевания, желательно не позднее 2 суток от начала болезни.

Длительность лечения

Длительность лечения гриппа и острых респираторных вирусных инфекций - 5-7 дней (в зависимости от тяжести состояния).

Длительность применения для профилактики гриппа и острых респираторных вирусных инфекций после контакта с больными лицами - 7 дней.

Меры, которые необходимо принять в случае передозировки

О случаях передозировки препарата Ингавирин® до настоящего времени не сообщалось.

Меры, необходимые при пропуске одной или нескольких доз лекарственного препарата

В случае пропуска отдельных доз не следует принимать двойную дозу препарата.

Указание на наличие риска симптомов отмены

О случаях симптомов отмены до настоящего времени не сообщалось.

Обратитесь к врачу или фармацевту за советом прежде, чем принимать лекарственный препарат.

Описание нежелательных реакций, которые проявляются при стандартном применении ЛП и меры, которые следует принять в этом случае

Определение частоты побочных явлений проводится в соответствии со следующими критериями: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), неизвестно (невозможно оценить на основании имеющихся данных)

Редко

- аллергические реакции

При возникновении нежелательных лекарственных реакций обращаться к медицинскому работнику, фармацевтическому работнику или напрямую в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета контроля качества и безопасности товаров и услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан <http://www.ndda.kz>

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СВЕДЕНИЯ

Состав лекарственного препарата

Одна капсула содержит активное вещество – имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты (витаглутам) в пересчете на 100 % вещество, 90,0 мг

вспомогательные вещества - лактозы моногидрат, крахмал картофельный, кремния диоксид коллоидный (аэросил), магния стеарат

состав оболочки капсулы - титана диоксид Е 171, краситель хинолиновый желтый Е 104, краситель азорубин Е 122, краситель пунцовый (понсо 4R) Е 124, желатин

состав чернил для логотипа - шеллак, пропиленгликоль Е 1520, титана диоксид Е 171.



Описание внешнего вида, запаха, вкуса

Капсулы № 2 или № 3 красного цвета. На крышечке капсулы нанесен логотип белого цвета в виде кольца и буквы И внутри кольца. Содержимое капсул – гранулы и порошок белого или почти белого цвета; допускается образование конгломератов, легко рассыпающихся при легком надавливании.

ФОРМА ВЫПУСКА И УПАКОВКА

По 7 или 10 капсул в контурную ячейковую упаковку или в контурную ячейковую упаковку с перфорацией из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

Одну контурную ячейковую упаковку вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках помещают в пачку из картона для потребительской тары.

СРОК ХРАНЕНИЯ

3 года.

Не применять по истечении срока годности!

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Без рецепта

СВЕДЕНИЯ О ПРОИЗВОДИТЕЛЕ

АО «Валента Фарм», Российская Федерация
141101, Московская область, г. Щелково,
ул. Фабричная, д. 2.
Телефон: +7 (495) 933-48-62, факс +7 (495) 933-48-63
moscowoffice@valentapharm.com

Держатель регистрационного удостоверения

АО «Валента Фарм», Российская Федерация
141101, Россия, Московская область,
г. Щелково, ул. Фабричная, д. 2.
Телефон: +7 (495) 933-48-62,
факс +7 (495) 933-48-63
moscowoffice@valentapharm.com

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

ТОО «Валента Азия»
Республика Казахстан, 050009,
г. Алматы, Алмалинский район, проспект Абая,
дом № 151, офис № 1102
Тел./факс: +7 (727) 3341551 вн.4027
Моб. +7 771 779 79 37
asia@valentapharm.com