

# Человек и Лекарство – Казахстан

**Научно-практический  
специализированный  
тематический журнал**

**Клинический протокол  
медицинского вмешательства.  
Пневмококковая вакцинация  
у взрослых**

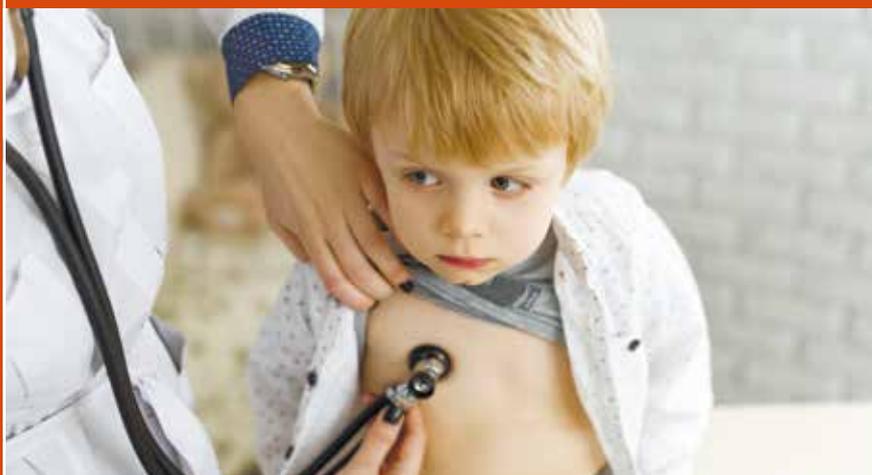
**Легочно-сердечная  
гемодинамика у больных ХОБЛ  
и муковисцидозом по данным  
эходопплеркардиографии**

**Современные молекулярно-  
генетические технологии  
в диагностике вирусных  
заболеваний**

**Микробиота бронхиального  
дерева у детей с бронхиальной  
астмой: сегодня и 20 лет назад**

**Одышка в практике  
терапевта: развитие пареза  
диафрагмы у больного  
бронхиальной астмой**

**Клинико-рентгенологические  
проявления микобактериоза  
у больных с хроническими  
заболеваниями легких**



**№ 2 | 4 (162 | 164), 2022**

**Пульмонология  
Аллергология  
Педиатрия**

ПРОЕКТ НАЦИОНАЛЬНОГО МАСШТАБА

МЕГАСЕФ



NOBEL

МЫ ЗА ЗАЩИТУ  
АНТИБАКТЕРИАЛЬНОГО  
РЕЗЕРВА  
СТРАНЫ

**МЕГАСЕФ®**

ЦЕФУРОКСИМ АКСЕТИЛ / ЦЕФУРОКСИМ НАТРИЙ

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

Главный редактор:  
к.м.н. Дуйсева Гульмира

Редакционный совет:  
Анохина Г.А. (Киев)  
Абсеитова С.Р. (Нур-Султан)  
Бекбосынова М.С. (Астана)  
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)  
Жанузаков М.А. (Алматы)  
Каменова С.У. (Алматы)  
Кайшибаева Г.С. (Алматы)  
Кузденбаева Р.С. (Алматы)  
Кулмагамбетов И.Р. (Алматы)  
Лепесова М.М. (Алматы)  
Локшин В.Н. (Алматы)  
Мамедов М.Н. (Москва)  
Мукатова И.Ю. (Нур-Султан)  
Нургузаев Е.С. (Алматы)  
Пичхадзе Г.М. (Алматы)  
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. Тебенова 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:  
50016 Республика Казахстан  
г. Алматы, ул. Кунаева, 21Б  
БЦ «Сэт», офис 31А  
тел: +7 (727) 327-72-45  
e-mail: masters.trade@mail.ru

Журнал не для продаж.

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

# Человек и Лекарство –

Научно-практический  
специализированный  
тематический журнал для врачей

# Казахстан

№ 2 | 4 (162 | 164), 2022

Пульмонология. Аллергология. Педиатрия

Уважаемые читатели!

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

На первых страницах представлен Клинический протокол медицинского вмешательства. Пневмококковая вакцинация у взрослых.

Проблема устойчивости к противомикробным препаратам (УПП) представляет собой глобальную угрозу для здоровья и развития. ВОЗ назвала проблему УПП одной из 10 стоящих перед человечеством глобальных угроз здоровью населения. Чрезмерное и неправильное использование антибактериальных препаратов приводит к развитию резистентности.

В рубрике «Актуальная тема» обсуждаются проблемы развития антибиотикорезистентности в Казахстане.

Обзор посвящен взаимосвязи показателей качества жизни и клинических характеристик при болезни Крона у детей. А в разделе «Новости доказательной медицины» представлена оценка эффективности различных схем терапии у детей с ежемесячными инфекциями органов респираторного тракта на фоне реактивации герпесвирусных инфекций (ГВИ), в т. ч. сочетанных форм.

Для практических врачей большой интерес вызовут статьи «Одышка в практике терапевта: развитие пареза диафрагмы у больного бронхиальной астмой», «Редкий вариант гранулематозного поражения легких: полостной саркоидоз (клинические наблюдения)». В статье продемонстрированы возможности диагностики интерстициальных гранулематозов легких с использованием современных высокотехнологичных методов клинической, инструментальной, функциональной диагностики, мультидисциплинарного подхода в менеджменте саркоидоза легких.

На сегодняшний день существует множество методик лечения болезней легких и дыхательных путей. Поэтому мы постарались подобрать ряд статей, в которых охвачены наиболее острые проблемы оказания помощи пациентам, страдающим заболеваниями органов дыхания, обсуждены проблемы новейших технологий и фармакологического обеспечения современной респираторной медицины и терапии социально значимых заболеваний. Желаем вам приятного и познавательного чтения!

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

С уважением, Дуйсева Гульмира



# СОДЕРЖАНИЕ

## КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Клинический протокол медицинского вмешательства. Пневмококковая вакцинация у взрослых.....	6
---	---

## АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

Актуальные проблемы развития антибиотикорезистентности в Казахстане. <i>Ж.Д. Карамурзаев</i> .....	12
Рациональная антибиотикотерапия обструктивных заболеваний органов дыхания в современных условиях: проблемы и решения. <i>Э.В. Супрун</i> .....	16
Значение респираторной поддержки в формировании бронхолегочной дисплазии у глубоко недоношенных детей с функционирующим артериальным протоком. <i>О.Б. Бахметьева, А.В. Николенко, А.Н. Биянов, М.А. Пермякова, М.А. Мамунц</i> .....	28

## ОБЗОРЫ

Талиглуцераза альфа: результаты оценки безопасности и эффективности по данным шести клинических исследований у взрослых и детей с болезнью Гоше. <i>Ari Zimran, Michael Wajnrajch, Betina Hernandez и Gregory M. Pastores</i> .....	32
Изучение взаимосвязи показателей качества жизни и клинических характеристик при болезни Крона у детей. <i>А.Р. Тагирова, И.В. Сичинава, М.И. Ивардава</i> .....	44

## НОВОСТИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Современные молекулярно-генетические технологии в диагностике вирусных заболеваний. <i>К.Ш. Арнаудова, А.Л. Ясеняевская, Г.А. Ростопшилки, М.А. Самотруева, О.А. Башкина</i> .....	50
Опыт применения препарата инозин пранобекс у детей с рецидивирующими респираторными инфекциями. <i>Е.В. Мелехина, А.Д. Музыка, Ж.Б. Понежева, А.В. Горелов</i> .....	56
Микробиота бронхиального дерева у детей с бронхиальной астмой: сегодня и 20 лет назад. <i>И.А. Фёдоров, О.Г. Рыбакова, Е.А. Горева</i> .....	65

## ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Редкий вариант гранулематозного поражения легких: полостной саркоидоз (клинические наблюдения). <i>Р.А. Бакенова, М.М. Тусупбекова, М.А. Есенгельдинова, К.М. Бакиева, Н.Я. Утешева, А.П. Дунь</i> .....	70
Одышка в практике терапевта: развитие пареза диафрагмы у больного бронхиальной астмой. <i>Н.В. Шарова, Д.В. Черкашин, Р.Г. Макиев, В.Н. Горюцкий, А.В. Потехина, И.Е. Сухорослова</i> .....	78
Биоаналоги при ревматических заболеваниях у детей: достижения и особенности. <i>Э.В. Супрун</i> .....	83
Клинико-рентгенологические проявления микобактериоза у больных с хроническими заболеваниями легких. <i>А.П. Саргсян, Н.Н. Макарьяни, Л.Н. Лепеха, Л.Н. Черноусова</i> .....	87
Чувствительная кожа: разнообразие клинических проявлений и способы коррекции. <i>М.В. Тымчишина, М.А. Королева</i> .....	94

## КЛУБ ПУЛЬМОНОЛОГОВ: НОВОЕ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ

Эффективность нинтеданиба у пациента с идиопатическим легочным фиброзом: клиническое наблюдение. <i>Ф.М. Турдалы</i> .....	100
Особенности течения тяжелой внебольничной пневмонии у лиц пожилого возраста (Клинический случай). <i>Г.С. Есназарова, К.А. Зординова, Г.М. Гуламова, И. Кемелова Ж. Казиева, Ж. Хаирова, Б. Аскарлова, С.Мишра, А. Аскарбекова</i> .....	106
Клиническая эффективность и безопасность применения имидазолилэтанамида пентандиовой кислоты у пациентов в возрасте 3–6 лет с гриппом и другими острыми респираторными вирусными инфекциями по результатам двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого многоцентрового исследования. <i>Н.А. Генте, Е.Г. Кондюрина, Н.Г. Колосова, Е.А. Яблокова</i> .....	110
Особенности нарушений легочно-сердечной гемодинамики у больных муковисцидозом. <i>О.Н. Титова, Н.А. Кузубова, А.Л. Александров, В.Е. Перлей, А.Ю. Гичкин</i> .....	120

НОВОСТИ .....	125
---------------	-----

Супрадин®  
КИДС

ИММУНО

Активирует  
иммунитет  
и позволяет  
не заболеть

ЖЕЛЕЗО

B12

B1

E

D

B6

C

B3

A

ЦИНК

B2

B9



Ваш ребенок самый лучший

Супрадин® Иммуно

Свидетельство о государственной регистрации № RU 77.99.11.003.E.000633.03.19 от 11.03.2019. Область применения: Для реализации населению в качестве биологически активной добавки к пище – дополнительного источника витаминов А, D, E, C, B1, B2, B6, B12, фолиевой кислоты, ниацина, цинка, железа. Рекомендации по применению: Детям старше 3 лет по 2 жевательные таблетки в день во время еды, детям старше 7 лет по 3 жевательные таблетки в день во время еды. Продолжительность приема – 1-2 месяца. Противопоказания: Индивидуальная непереносимость компонентов. Нарушение углеводного обмена, сахарный диабет, избыточная масса тела. Перед применением необходимо проконсультироваться с врачом-педиатром, детям до 14 лет принимать БАД по согласованию и под наблюдением врача-педиатра. Особые указания по применению у беременных и кормящих грудью женщин в листе – вкладыше/этикетке отсутствуют. Изготовитель (производитель): Ф. Хундiker + Ко АГ, Хайнрихсштрассе 18, CH-6953, Дитikon, Швейцария. Упаковано: Амафарн ГмбХ, Д-66539 Оксенвальд 3, Нозенкирхен, Германия для Байер Консьюмер Кар АГ, 4052 Бетель, Петер Мериян Штрассе 94, Швейцария. Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции (товара) и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью БАД: ТОО «Байер КАЗ» - Ул. Тимирязева, 42, бизнес-центр «Экспо-Сити», пав. 15, 050057 Алматы, Республика Казахстан. Тел.: +7 701 715 78 46 – круглосуточно; Тел.: +7 727 258 80 40 (106) – в рабочее время; Факс: +7 727 244 70 01; e-mail: kz.claims@bayer.com

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ



Перед применением необходимо проконсультироваться с врачом. Самолечение может быть вредным для здоровья.

LMR-CH-20210419-63

# Клинический протокол медицинского вмешательства. Пневмококковая вакцинация у взрослых

Одобен  
Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг  
Министерства здравоохранения Республики Казахстан  
от «5» марта 2020 года. Протокол № 86

## 1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ:

### 1.1 Код(ы) МКБ-10:

МКБ-10	
Код	Название
A 40.3	Септицемия, вызванная <i>Streptococcus pneumoniae</i>
B95.3	<i>Streptococcus pneumoniae</i> как причина болезней, классифицированных в других рубриках
G00.1	Пневмококковый менингит
J13	Пневмония, вызванная <i>Streptococcus pneumoniae</i>
M00.1	Пневмококковый артрит и полиартрит

Таблица 1. Коды МКБ-10 для процедуры вмешательства (подробно расписаны в разделе 2.3 Показания к вмешательству):

МКБ-10	
Код	Название
A5-A19	Туберкулез
B20-B24	ВИЧ
C00-D48	Новообразования
D50-D89	Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм
E00-E90	Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ
G10-G99	Болезни нервной системы
I00-I99	Болезни системы кровообращения
J40-J84	Болезни органов дыхания
K20-31, K50-64, K70-77	Болезни органов пищеварения
S20.2, S20.3-S20.8	Ушиб, травмы грудной клетки
E84.0-E84.9	Кистозный фиброз (Муковисцидоз)
G70.0-G70.9	Миастении
Q32.0-32.4, Q33.0-33.9, Q34.9	Бронхо-легочные аномалии
G12.0-G12.9	Спинальные мышечные атрофии
M00-M99	Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани
N00-N99	Болезни мочеполовой системы

### 1.2 Дата разработки протокола: 2019 год.

### 1.3 Сокращения, используемые в протоколе:

АБП	– антибактериальные препараты
АБТ	– антибактериальная терапия
БА	– бронхиальная астма
ВИЧ	– вирус иммунодефицита человека
ВОЗ	– Всемирная организация здравоохранения
ВП	– вакцинопрофилактика
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
иПИ	– инвазивные пневмококковые инфекции
ПИ	– пневмококковые инфекции
ПКВ-13	– 13-валентная пневмококковая конъюгированная вакцина
ПКВ-7	– 7-валентная пневмококковая конъюгированная вакцина
ППВ-23	– 23-валентная пневмококковая полисахаридная вакцина
РКИ	– рандомизированное контролируемое исследование
рСКФ	– расчетная скорость клубочковой фильтрации
СД	– сахарный диабет
ХОБЛ	– хроническая обструктивная болезнь легких
СС ( <i>clonal-complexes</i> )	– клональные комплексы
GPPs ( <i>Good Practice Points</i> )	– индикаторы доброкачественной практики
Ig	– иммуноглобулин

### 1.4 Шкала уровня доказательности:

Таблица 2. Уровни достоверности доказательств.

Сила	Критерии достоверности рекомендаций
I	Большие двойные слепые плацебо-контролируемые исследования, а также данные, полученные при метаанализе и/или систематическом обзоре нескольких РКИ
II	Небольшие РКИ, при которых статистические данные получены на небольшом числе больных
III	Нерандомизированные клинические исследования с участием ограниченного числа пациентов
IV	Выработка группой экспертов консенсуса по определенной проблеме

Таблица 3. Уровни убедительности рекомендаций.

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

**1.5 Пользователи протокола:** терапевты, врачи общей практики, инфекционисты, пульмонологи, кардиологи, кардиохирурги, торакальные хирурги, хирурги, неврологи, эндокринологи, иммунологи, аллергологи, онкологи.

**1.6 Категория пациентов:** взрослые.

**1.7 Определение [1, 2, 12-х14, 17, 24]: Пневмококковая инфекция** – группа повсеместно распространенных антропонозных болезней, обусловленных наличием передаваемых воздушно-капельным путем бактерий *S. pneumoniae*, способных проникать в обычно стерильные среды организма человека, вызывая серьезную патологию с высокой летальностью.

**1.8 Классификация** [1-10, 13, 14, 16, 17, 18-24, 26, 36, 37]:

Различают 2 формы ПИ [1-3, 13, 14, 17, 18, 24]:

- инвазивные (иПИ) (менингит, пневмония с бактериемией, септицемия, септический артрит, остеомиелит, перикардит, эндокардит);
- неинвазивные (пневмония без бактериемии, острый средний отит, синусит и т. п.).

Основным средством сдерживания распространения ПИ остается вакцинопрофилактика.

Применение пневмококковых конъюгированных вакцин (ПКВ) позволило выявить фундаментальные изменения в составе серотипов пневмококка в регионах с массовой вакцинацией [4, 5, 18–24].

Нет данных о взаимозаменяемости 10- и 13-валентной пневмококковых вакцин [1-7]. Большинство стран мира (более 100 из 130 стран, включивших вакцинацию от пневмококковой инфекции в НПИ) использует 13-валентную пневмококковую конъюгированную вакцину с учетом ее более широкого покрытия серотипов и высокой иммуногенности [6, 7, 9].

Типы и механизмы действия вакцин для профилактики пневмококковой инфекции.

У взрослых применяются полисахаридная 23-валентная (ППВ-23) и полисахаридная конъюгированная адсорбированная 13-валентная (ПКВ-13).

**Полисахаридные вакцины (ППВ)** содержат высокоочищенные капсульные полисахариды в качестве антигенов, активируют В-лимфоциты, запуская клональную экспансию В-лимфоцитов и продукцию иммуноглобулинов (Ig) М и G. Основу действия ППВ составляет Т-независимый иммунный ответ, формируемый через 10–15 дней и сохраняющийся  $\geq 5$  лет после однократной вакцинации. ППВ-23 содержит капсульные полисахариды 23 серотипов пневмококков. Возможно использование у лиц старше 2 лет, требуется ревакцинация [8-10, 14, 16, 19, 20, 26, 36, 37].

**Конъюгированные вакцины (ПКВ).** В основе действия лежит Т-зависимый ответ с высокой иммуногенной активностью. Происходит переключение классов антител с IgM- и IgG2 на IgG1-типы, связанные с бактерицидной активностью сыворотки. Вакцина ПКВ-13 имеет наибольший спектр серотипов в отношении инвазивных пневмококковых инфекций [1-9, 16, 19, 26, 36, 37]. Применяется у детей старше 2 мес. жизни и взрослых. Пациентам, ранее иммунизированным ППВ-23, по показаниям следует вводить ПКВ-13, но не ранее чем через 1 год после последней дозы ППВ-23.

## 2. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ [1-9, 11-13, 14, 17-19, 20-26, 28, 31, 33-39]:

**2.1 Цель проведения процедуры/вмешательства:** *Streptococcus pneumoniae* имеет ведущую роль в структуре инфекций дыхательных путей, а также бактериемии, менингита и пневмонии [1-3, 13, 14, 17, 18, 24].

Главное направление в борьбе с ПИ – управление инфекцией, профилактика путем вакцинации, что уменьшает затраты на лечение и снижает смертность.

**2.2 Показания к процедуре/вмешательству:**

**Специфическая вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции** [1, 2, 21]. Вакцинация против ПИ всех взрослых лиц, достигших возраста 50 лет, и пациентов групп риска (в т.ч. ВИЧ-инфицированных) является обязательным мероприятием с включением в клинические рекомендации, протоколы медицинской помощи по терапии, кардиологии, неврологии, онкологии, онкогематологии, нефрологии, пульмонологии, аллергологии, иммунологии, эндокринологии и трансплантологии [1, 2, 21].

**Группы риска по развитию пневмококковой инфекции у взрослых.** Вакцинация

пневмококковой вакциной рекомендуется лицам с высоким риском развития ИПИ: иммунокомпетентные и иммунокомпрометируемые.

**Иммунокомпетентные пациенты [8, 21–26, 33–35]:**

- с хроническими бронхолегочными заболеваниями (ХОБЛ, БА, бронхоэктазии, гипоплазии и др.), особенно с частыми рецидивами респираторной инфекции;
- с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ИБС, сердечная недостаточность, кардиомиопатия, хроническая сердечная недостаточность и др.);
- с хроническими заболеваниями печени (включая цирроз);
- с СД и ожирением;
- направляемые и находящиеся в специальных условиях пребывания: организованные коллективы (военнослужащие, призывники, лица, работающие вахтовым методом, пребывающие в местах заключения, социальных учреждениях, домах инвалидов, домах сестринского ухода, интернатах и т.д.);
- страдающие алкоголизмом;
- курильщики;
- работники вредных для дыхательной системы производств (с повышенным пылеобразованием, мукомольные и т.п.), сварщики;
- медицинские работники;
- в возрасте 65 лет и старше;
- реконвалесценты острого среднего отита, менингита, пневмонии.

**Иммунокомпрометируемые пациенты [21–26, 33]:**

- с врожденными и приобретенными иммунодефицитами (в т.ч. ВИЧ-инфекцией и ятрогенными иммунодефицитами);
- получающие иммуносупрессивную терапию, включающую иммунобиологические препараты, системные глюкокортикостероиды, противоопухолевые препараты;
- страдающие нефротическим синдромом, хронической почечной недостаточностью, при которой требуется диализ;
- с кохлеарными имплантами (или подлежащие кохлеарной имплантации);
- с подтеканием спинномозговой жидкости;
- страдающие гемобластозами, получающие иммуносупрессивную терапию;
- с врожденной или приобретенной (анатомической или функциональной) аспленией;
- страдающие гемоглобинопатиями (в т.ч. серповидноклеточной анемией);
- состоящие в листе ожидания на трансплантацию органов или после таковой.

**Вакцинация лиц, причисленных к группам риска [1, 2, 21, 33].**

Иммунизация против ИПИ проводится в течение всего года. Возможно проведение этой вакцинации одновременно с противовирусной иммунизацией [1, 2, 21, 33].

Иммунизация против ИПИ проводится лицам любого возраста из групп риска.

- У иммунокомпрометируемых пациентов любого возраста первоначально рекомендуется однократная вакцинация ПКВ-13, а затем (не ранее чем через 8 нед) – ППВ-23, через 5 лет повторное введение ППВ-23 [8,21–26, 33–35] (УД – А, I).
- Если пациенты с указанными факторами риска ранее получали ППВ-23, не ранее чем через 1 год с момента последней вакцинации ППВ-23 рекомендуется однократное введение конъюгированной вакцины ПКВ-13 с последующей ревакцинацией ППВ-23 не ранее, чем через 5 лет от предшествующего введения ППВ-23 [8, 21–26, 33–35] (УД – А, I).
- Вакцинация взрослых ВИЧ-инфицированных пациентов проводится независимо от уровня CD4-клеток [8,21–25,33] (УД – А, I).
- При планировании хирургического вмешательства или курса химиотерапии вакцинацию ПКВ-13 рекомендуется проводить не позднее чем за 2 нед. до предполагаемого вмешательства. Если вакцинация не проведена до назначения иммуносупрессивной терапии или хирургического вмешательства, рекомендуется последовательная вакцинация ПКВ-13 (через 3–6 мес. после окончания терапии) и ППВ-23 (не ранее чем через 8 нед. после ПКВ-13) [9, 19, 33] (УД – А, I).
- Пациентам после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток рекомендуется серия иммунизации, состоящая из 4 доз ПКВ-13. Первая серия иммунизации состоит из введения 3 доз вакцины с интервалом 1 мес.: 1-я доза вводится с 3-го по 6-й месяц после трансплантации. Ревакцинирующую дозу вводят через 12 мес.; при отсутствии хронического синдрома отторжения трансплантата вводится 1-я доза ППВ-23, а при наличии этого синдрома – 4-я доза ПКВ-13 [34] (УД – А, I).
- Призывникам и медицинским работникам, не имеющим иммунокомпрометирующих состояний, рекомендуется вводить однократно ПКВ-13 или 1 дозу ППВ-23 [14, 24, 26] (УД – В, II).
- Лицам 18–64 лет, не имеющим иммунокомпрометирующих состояний, являющимся курильщиками табака, пользователями электронных сигарет, вейпов и т.п., страдающим алкоголизмом, рекомендуется вводить однократно ПКВ-13 или 1 дозу ППВ-23 [21–24] (УД – В, II).
- Лицам 18–64 лет, не имеющим иммунокомпрометирующих состояний, но работающим в контакте с вредными для дыхательной системы профессиональными факторами (повышенное пылеобразование, мукомольные и т.п.), сварщикам, медицинским работникам, а также находящимся в организованных коллективах и специальных условиях (работа вахтовым методом, пребывание в местах заключения, социальных учреждениях) требуется последовательная вакцинация ПКВ-13, далее – ППВ-23 с интервалом  $\geq 1$  года [21–26, 31] (УД – В, II).

- Лицам 18–64 лет, не имеющим иммунокомпрометирующих состояний (реконвалесцентам острого среднего отита, менингита, пневмонии), требуется однократная вакцинация ПКВ-13 [14] (УД – В, II).
- Лицам 18–64 лет, не имеющим иммунокомпрометирующих состояний (в т.ч. привитым ПКВ >1 года назад), за 1–2 мес. до призыва на военную службу или при помещении их в специальные условия содержания рекомендуется однократная вакцинация ПКВ-13 или введение 1 дозы ППВ-23 [14] (УД – В, II).
- Лицам 18–64 лет, страдающим хроническими заболеваниями легких (ХОБЛ, БА, эмфизема), сердца (ИБС, кардиомиопатия, сердечная недостаточность), печени (в т.ч. циррозом), почек, СД, рекомендуется вводить 1 дозу ПКВ-13, затем, не ранее чем через 1 год – 1 дозу ППВ-23 [21–24, 36–39] (УД – В, II).
- Лицам в возрасте 65 лет и старше рекомендуется вводить 1 дозу ПКВ-13, затем (не ранее чем через 1 год) – 1 дозу ППВ-23 [14, 21–24, 36–39] (УД – А, I).
- Лица, получившие ППВ-23 в возрасте до 65 лет по любым показаниям, в возрасте 65 лет или позднее должны получить 1 дозу ПКВ-13 с последующей ревакцинацией ППВ-23 не ранее чем через 5 лет от предшествующего введения ППВ-23 [14, 21–24, 36–39] (УД – А, I).

#### 2.4 Противопоказания к процедуре/вмешательству:

##### Противопоказания к проведению вакцинации:

- выраженные тяжелые системные реакции на предыдущее введение вакцины (анафилактические реакции);
- гиперчувствительность к любому компоненту вакцины;
- острые инфекционные заболевания или обострение хронического процесса (основного заболевания).

Вакцинацию можно проводить через 1–2 нед. после достижения ремиссии или выздоровления от острого инфекционного заболевания.

Перенесенная ранее ПИ не является противопоказанием к проведению иммунизации.

##### Поствакцинальные реакции.

Частота серьезных нежелательных явлений, зарегистрированных в течение 1 мес. после введения вакцины, составила <2 %. При применении обеих вакцин значимых различий не наблюдалось.

Наиболее часто (около 20 % случаев всех нежелательных явлений) в поствакцинальном периоде введения ПКВ возникают следующие реакции: лихорадка, редко превышающая 39 °С, возбудимость, снижение аппетита и расстройство сна, а также местные реакции в виде отека, гиперемии, болезненности, уплотнения в месте введения вакцины. Значительная доля этих реакций развивается в первые 48 ч после вакцинации и купируется самостоятельно или при использовании жаропонижающих и антигистаминных препаратов.

При проведении вакцинации ППВ возможно развитие поствакцинальных реакций различной степени

выраженности в течение первых 3 суток, среди которых чаще всего отмечаются местные реакции в виде болезненности, покраснения, уплотнения или припухлости в месте инъекции. Редко: тяжелые местные реакции типа феномена Артюса у лиц, ранее переболевших ПИ и имеющих вследствие этого высокий уровень специфических антител. Умеренное повышение температуры тела может сохраняться до 3 суток после вакцинации. В редких случаях возможно развитие других общих реакций: аденопатий, артралгии, сыпи и аллергических реакций (крапивница, отек Квинке, анафилактическая реакция) [2, 14].

После введения вакцины, так же, как и при применении всех инъекционных вакцин, следует быть готовыми к оказанию соответствующей медицинской помощи и наблюдения в случае развития анафилактической реакции.

#### 2.5 Перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий:

##### Особенности вакцинации лиц с хроническими заболеваниями

- Прививки проводятся под наблюдением врача кабинета иммунопрофилактики. После вакцинации пациент должен находиться под наблюдением ≥30 мин.
- Вакцинация осуществляется на фоне противорецидивной (базисной) терапии. Прививки проводятся через 2–4 нед. после стабилизации процесса или начала ремиссии при достижении стабильных клинических симптомов и целевых показателей гемодинамики. Исключения составляют осложненный инфаркт миокарда или его рецидив (через 28 дней), хроническая сердечная недостаточность (через 7 дней после окончания титрации диуретиков при стабильной массе тела пациента), дилатационная кардиомиопатия (после стабилизации гемодинамики в течение 4 нед.).

При проведении вакцинации у детей и взрослых с поражением нервной системы, особенно с фебрильными судорогами в анамнезе, рекомендуется измерение температуры после вакцинации 3–4 раза в сутки первые 3 дня, по показаниям – жаропонижающие средства [2,14].

- У пациентов с СД вакцинация против ПИ проводится при отсутствии жалоб на жажду, полиурию, снижение аппетита, при уровне сахара натощак ≤10–12 ммоль/л, суточной глюкозурии ≤10–20 мг, отсутствии кетоновых тел в моче. Вакцина вводится глубоко внутримышечно в места, свободные от липодистрофий. При вакцинации коррекции дозы сахароснижающих препаратов или препаратов инсулина не требуется.
- При заболеваниях почек вакцинация проводится в период клинико-лабораторной ремиссии у пациентов, расчетная скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) у которых составляет 30–59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (pСКФ категории С3) и <30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (pСКФ категории С4–С5). Пациенты, получающие заме-

стительную терапию гемодиализом или перитонеальным диализом, прививаются в день, свободный от этих процедур.

- При планировании назначения иммуносупрессивных препаратов вакцинация должна быть проведена за 4–6 нед. до начала иммуносупрессивной терапии или через 3–6 мес. по окончании лучевой или химиотерапии.
- У пациентов с ВИЧ-инфекцией вакцинация проводится в период ремиссии хронических заболеваний (через 2–4 нед.) с CD4 Т-лимфоцитов  $\geq 200$  клеток/ $\text{мм}^3$ .

#### Особенности вакцинации лиц с аллергическими заболеваниями [14, 19, 26, 33]:

- Вакцинация осуществляется под наблюдением врача кабинета иммунопрофилактики. После вакцинации пациент должен находиться под наблюдением  $\geq 30$  мин.
- Строгое соблюдение диеты с исключением продуктов, на которые ранее отмечались аллергические реакции, «облигатных» аллергенов (шоколад, мед, орехи, рыба, цитрусовые, клубника, продукты с красителями и консервантами), а также строгое поддержание гипоаллергенного быта за 1 нед. до вакцинации и в течение 2 нед. после нее.
- Вакцинация выполняется через 2–6 нед. после достижения стабилизации процесса, контроля над заболеванием или начала ремиссии. Проводится базисная терапия аллергического заболевания, на фоне которой достигнут контроль.
- Антигистаминные препараты назначаются в течение 1–2 нед. до вакцинации и 4–5 дней после нее.
- Кожное тестирование с аллергенами может быть проведено за 1–1,5 нед. до и через 1 мес. после вакцинации.
- Курс аллерген-специфической иммунотерапии можно начинать через 2 нед. после вакцинации.

#### 2.6 Требования к проведению процедуры/вмешательства:

У взрослых ВП ПИ относится к **плановой форме оказания медицинской помощи**. У взрослых пациентов, причисленных к группам риска, включая иммунокомпрометированных лиц, ВП ПИ имеет **неотложный характер**. Отсрочка начала ВП или нарушение сроков ее проведения приводит к увеличению риска возникновения осложнений, утяжеляет прогноз на успешное купирование инфекции у конкретного больного, а в ряде случаев при генерализации инфекционного процесса может привести к летальному исходу.

Мероприятия по ВП осуществляются в амбулаторных условиях: у взрослых лиц, причисленных к группам риска, в т.ч. иммунокомпрометированных, может проводиться в стационарных условиях.

**2.7 Индикаторы эффективности процедуры [3-7, 11-13, 20, 24, 25, 28, 36, 38]:** Выделяется эпидемиологическая, экономическая и социальная эффективность ВП [3-7, 11-13, 20, 24, 25, 28, 36, 38].

**Эпидемиологическая** эффективность ВП определяется по степени ее влияния на эпидемический процесс и проявляется в снижении заболеваемости и профилактике возникновения новых случаев инфекции среди населения. Оценивается **потенциальная и фактическая** эффективность.

Потенциальная эффективность ВП оценивается по двум основным показателям: индексу эффективности и коэффициенту эффективности, или показателю защищенности.

*Индекс эффективности ВП* – отношение показателей заболеваемости в группе привитых и непривитых данным препаратом. Показывает, во сколько раз заболеваемость привитых лиц ниже, чем непривитых.

Коэффициент эффективности характеризует удельный вес лиц из числа привитых, защиту которых от инфекции обеспечила именно вакцинация данным препаратом. Коэффициент эффективности является наиболее предпочтительным показателем, поскольку показывает только эффект вакцинации, без влияния других профилактических факторов, которые могут иметь место в контрольной и опытной группах.

Фактическая эпидемиологическая эффективность ВП определяется по реально достигнутому снижению и предупреждению заболеваемости в результате проведения ВП конкретным препаратом по конкретной схеме.

Фактическая эпидемиологическая эффективность ВП оценивается в период ее массового применения. Оценка фактической эффективности ВП, представляет собой постоянно проводимый анализ при осуществлении эпидемиологического надзора за инфекцией, является компонентом оперативного и ретроспективного эпидемиологических анализов.

Потенциальная эпидемиологическая эффективность ВП зависит от иммуногенности вакцины, а также от выбора тактики вакцинации и схемы прививок.

Фактическая эпидемиологическая эффективность, оцениваемая в условиях реального практического здравоохранения при массовой ВП ниже потенциальной эффективности. Фактическая эффективность определяется качеством применяемого препарата, качеством организации и проведения мероприятия. Чем больше различия между потенциальной и фактической эффективностью, тем больше причин усомниться в качестве средства и мероприятия и усилить контроль над ВП. Различия в эффективности могут быть обусловлены и другими причинами, например, изменением эпидемиологической обстановки, эволюцией эпидемического процесса инфекции, при которых требуются изменения тактики вакцинации.

Свидетельством эпидемиологической эффективности вакцинации служит регистрируемое в различных регионах мира снижение заболеваемости ПИ в целом и отдельными инфекциями, прежде всего ИПИ [1,3-7, 11-13, 20, 24, 25, 28, 36, 38].

### 3. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОТОКОЛА:

#### 3.1 Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:

- 1) Мукатова Ирина Юрьевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры кардиологии, внутренних болезней и медико-социальной экспертизы НАО «Медицинский университет Астана».
- 2) Токсарина Асия Ербулатовна – магистр медицины, ассистент кафедры пульмонологии и фтизиатрии НАО «Медицинский университет Астана».
- 3) Пак Алексей Михайлович – кандидат медицинских наук, консультант-пульмонолог АО «Национальный научный медицинский центр».
- 4) Латыпова Наталья Александровна – доктор медицинских наук, заведующая кафедрой семейной и доказательной медицины НАО «Медицинский университет Астана».

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

#### 3.3 Рецензенты:

- 1) Ковзель Елена Федоровна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделом аллергологии, пульмонологии и орфанных заболеваний КФ «УМС» «Республиканский Диагностический Центр».

#### 3.4 Указание условий пересмотра протокола: пересмотр протокола через 5 лет и/или наличие новых методов диагностики/лечения с более высоким уровнем доказательности.

#### 3.5 Список использованной литературы:

- 1) Calix JJ, Dagan R, Pelton SI, Porat N, Nahm MH. Differential occurrence of *Streptococcus pneumoniae* serotype 11E between asymptomatic carriage and invasive pneumococcal disease isolates reflects a unique model of pathogen microevolution. *Clin Infect Dis.* 2012;54(6): 794–799.
- 2) Calix JJ, Nahm MH. A new pneumococcal serotype, 11E, has a variably inactivated wjE gene. *J Infect Dis.* 2010;202(1):29–38
- 3) WHO. <http://www.gavialliance.org/about/gavis-business-model/making-vaccines-affordable/>. 2014 [cited 2014 08.06.2014]
- 4) Wkly Epidemiol Rec Pneumococcal conjugated vaccine for childhood immunization - WHO position paper, W.E. Rec, Editor. 2007, World Health Organization: WHO website. p. 93-104.
- 5) Wkly Epidemiol Rec. 2012. p. 129-144.
- 6) Карибаева И.К. Медико-социальная и фармакоэкономическая эффективность конъюгированной пневмококковой вакцины в профилактике пневмококковой инфекции у детей до 5 лет. Диссерт. на соиск.уч.ст. PhD. РК. Алматы. 2015 г. 123с.
- 7) Оценка клинической эффективности иммунизации детей против пневмококковой инфекции в Казахстане. Отчет МЗ СР РК и РГП на ПХВ «РЦРЗ». N 111 от 20.11.2016. Астана, 2016 г.
- 8) Pollard A.J., Perrett K.P., Beverley P.C. Maintaining protection against invasive bacteria with protein-polysaccharide conjugate vaccines. *Nat. Rev. Immunol.* 2009; 9 (3): 213–220. DOI: 10.1038/nri2494.
- 9) Caplan A., Fett N., Rosenbach M. et al. Prevention and management of glucocorticoid-induced side effects: A comprehensive review. *Infectious complications and vaccination recom-*

ommendations. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2017; 76 (2): 191–198. DOI:10.1016/j.jaad.2016.02.1240.

- 10) Siegrist C.A., Aspinall R. B-cell responses to vaccination at the extremes of age. *Nat. Rev. Immunol.* 2009; 9 (3): 185–194. DOI:10.1038/nri2508.
- 11) Huijts S.M., van Werkhoven C.H., Bolkenbaas M. et al. Post-hoc analysis of a randomized controlled trial: Diabetes mellitus modifies the efficacy of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in elderly. *Vaccine.* 2017; 35 (34): 4444–4449. DOI:10.1016/j.vaccine.2017.01.071.
- 12) Shea K.M., Edelsberg J., Weycker D. et al. Rates of pneumococcal disease in adults with chronic medical conditions. *OpenForum Infect. Dis.* 2014;1(1):ofu024. DOI:10.1093/ofid/ofu024.
- 13) Luján M., Burgos J., Gallego M. et al. Effects of immunocompromise and comorbidities on pneumococcal serotypes causing invasive respiratory infection in adults: implications for vaccine strategies. *Clin. Infect. Dis.* 2013; 57 (12): 1722–1730. DOI:10.1093/cid/cit640.
- 14) Костинов М.П., Чучалин А.Г., ред. Руководство по клинической иммунологии в респираторной медицине. 2-е изд., доп. Москва: МДВ; 2018.
- 15) Koch D.H., Moon K.T., Kim J.Y. et al. The risk of hospitalization for infectious pneumonia in mineral dust exposed industries. *Occup. Environ. Med.* 2011;68(2):116–119. DOI: 10.1136/oem.2009.051334.
- 16) Coggon D., Harris E.C., Cox V., Palmer K.T. Pneumococcal vaccination for welders. *Thorax.* 2015; 70 (2): 198–199. DOI:10.1136/thoraxjnl-2014-206129.
- 17) Лобзин Ю.В., Сидоренко С.В., Харит С.М. и др. Серотипы *Streptococcus pneumoniae*, вызывающие ведущие клинические формы пневмококковых инфекций. *Журнал инфектологии.* 2013; 5 (4):35–41.
- 18) Белошицкий Г.В., Королева И.С., Миронов К.О. Фенотипическая и генотипическая характеристика штаммов пневмококков, выделенных от больных пневмококковым менингитом // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2011;13(3):261–266.
- 19) Siegrist C.A. Vaccine immunology. In: Plotkin S.A., Orenstein W.A., Offit P.A., eds. *Vaccines. The 6<sup>th</sup> Edition.* Philadelphia: Elsevier-Saunders; 2013.
- 20) Bonten M.J.M., Huijts S.M., Bolkenbaas M. et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *N.Eng. J.Med.* 2015;372:1114–1125. DOI: 10.1056/NEJMoa1408544.
- 21) Falkenhorst G., Remschmidt C., Harder T. et al. [Background paper to the updated pneumococcal vaccination recommendation for older adults in Germany]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2016; 59 (12): 1623–1657. DOI: 10.1007/s00103-016-2466-9 (in German).
- 22) Gonzalez-Romo F, Picazo J.J, Rojas A.G. et al. [Consensus document on pneumococcal vaccination in adults at risk by age and underlying clinical conditions. 2017 Update]. *Rev. Esp. Quimioter.* 2017; 30 (2): 142–168. Available at: <http://www.seq.es/seq/0214-3429/30/2/gonzalez15feb2017.pdf> (in Spanish).
- 23) Australian Government Department of Health. *Australian Immunisation Handbook. The National Immunisation Program.* Available at: <http://www.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/Content/national-immunisation-program-schedule>
- 24) Center for Disease Control and Prevention. *Pneumococcal Diseases. Pneumococcal Vaccination.* Available at: <https://www.cdc.gov/pneumococcal/vaccination.html>

Полный список литературы находится в редакции

[www.rcrz.kz](http://www.rcrz.kz)

# Актуальные проблемы развития антибиотикорезистентности в Казахстане

Ж.Д. Карамурзаев,  
 медицинский консультант, АО «Нобел Алматинская Фармацевтическая Фабрика»

**Проблема устойчивости к противомикробным препаратам (УПП) представляет собой глобальную угрозу для здоровья и развития. ВОЗ назвала проблему УПП одной из 10 стоящих перед человечеством глобальных угроз здоровью населения. Основным фактором появления лекарственно устойчивых патогенов является неправильное и избыточное применение противомикробных препаратов. Проблема УПП порождает значительные экономические убытки. Помимо смерти и инвалидности, затяжное течение болезней приводит к удлинению сроков госпитализации, требует дорогостоящих лекарственных препаратов и создает финансовые затруднения для лиц, столкнувшихся с этой проблемой. Отсутствие эффективных противомикробных препаратов может создать повышенную угрозу успехам современной медицины в лечении инфекций, в том числе при выполнении сложных хирургических операций и проведении химиотерапии онкологических заболеваний.**

Современная эра антибиотиков началась с открытия пенициллина Александром Флемингом в 1928 году. С тех пор антибактериальные препараты изменили современную медицину и спасли миллионы жизней. Антибактериальные препараты впервые были назначены для лечения серьезных инфекций в 1940-х годах. Пенициллин успешно применяли для лечения бактериальных инфекции во время Второй мировой войны. Однако вскоре устойчивость к противомикробным препаратам становится серьезной клинической проблемой, уже к 1950-м годам многие достижения предыдущего десятилетия оказались под угрозой. Поэтому начинается разработка и внедрение новых противомикробных препаратов. Первый случай метициллин-резистентного золотистого стафилококка (MRSA) был выявлен в том же десятилетии, в Великобритании в 1962 г.

Чрезмерное и неправильное использование антибактериальных препаратов приводит к развитию резистентности. Эпидемиологические исследования демонстрируют прямую связь между потреблением антибактериальных препаратов и появлением и распространением резистентных штаммов бактерий. У бактерий гены могут быть унаследованы от родительской бактерии или приобретены от окружающих бактерий на мобильных генетических элементах, таких как плазмиды. Этот горизонтальный перенос генов может

привести к передаче устойчивости к антибактериальным препаратам между различными видами бактерий. Резистентность также может возникать спонтанно в результате мутации. Антибактериальные препараты устраняют чувствительных к лекарствам конкурентов, оставляя устойчивые бактерии для размножения в результате естественного отбора. Несмотря на предостережения относительно чрезмерного использования таких препаратов, во всем мире назначают избыточное количество антибиотиков.

Неправильно назначенные антибактериальные препараты имеют сомнительную терапевтическую пользу и подвергают пациентов потенциальным осложнениям антибиотикотерапии. Во многих аптеках антибактериальные препараты доступны без рецепта. Несоблюдение правил отпуска рецептурных препаратов приводит к тому, что

антибактериальные препараты легкодоступны, что способствует их чрезмерному использованию без рекомендации врачей.

В Республике Казахстан огромное количество назначаемых антибактериальных препаратов указывает на то, что необходимо проделать большую работу, чтобы рационализировать использование этих лекарственных средств. Анализ отчета данных IQVIA по продажам противомикробных препаратов через розничные аптеки показал, что среди всех групп антибиотиков лидерами являются цефалоспорины.

На примере антибактериальных препаратов цефалоспоринового ряда можно наблюдать что:

- Не соблюдается последовательность «от слабого к сильному» в рамках назначений цефалоспоринов.
- При выборе цефалоспоринов наблюдается большой «провал»

Таблица 1. **Топ 10 антибактериальных препаратов для инъекционного применения в Республике Казахстан в 2021** (по данным IQVIA)

№	Молекула	Количество проданных упаковок
1	ЦЕФТРИАКСОН	16 608 045
2	ЦЕФАЗОЛИН	14 680 348
3	МЕТРОНИДАЗОЛ	4 945 203
4	АМПИЦИЛЛИН	2 612 407
5	ЦЕФУРОКСИМ	1 368 799
6	ПЕНИЦИЛЛИН G	990 298
7	ЛЕВОФЛОКСАЦИН	585 784
8	ОФЛОКСАЦИН	387 004
9	ЦИПРОФЛОКСАЦИН	380 640
10	ЦЕФТАЗИДИМ	372 982

Таблица 2. **Топ-3** назначаемых антибиотика по регионам РК 2021 год [11]

№	Регионы	Топ-1	Топ-2	Топ-3
1	Алматы	ЦЕФТРИАКСОН	ЦЕФАЗОЛИН	МЕТРОНИДАЗОЛ
2	Шымкент	ЦЕФАЗОЛИН	ЦЕФТРИАКСОН	АМПИЦИЛЛИН
3	Восточно-Каз. обл.	ЦЕФТРИАКСОН	ЦЕФАЗОЛИН	АЗИТРОМИЦИН
4	Карагандинская обл.	ЦЕФТРИАКСОН	ЦЕФАЗОЛИН	ЦИПРОФЛОКСАЦИН
5	Мангистауская обл.	ЦЕФАЗОЛИН	АМПИЦИЛЛИН	ЦЕФТРИАКСОН
6	Актюбинская обл.	ЦЕФАЗОЛИН	ЦЕФТРИАКСОН	АМПИЦИЛЛИН
7	Жамбылская обл.	ЦЕФАЗОЛИН	ЦЕФТРИАКСОН	АМПИЦИЛЛИН
8	Алматинская обл.	ЦЕФТРИАКСОН	ЦЕФАЗОЛИН	МЕТРОНИДАЗОЛ
9	Нур-Султан	ЦЕФТРИАКСОН	ЦЕФАЗОЛИН	АМПИЦИЛЛИН
10	Западно-Каз. обл.	ЦЕФТРИАКСОН	ЦЕФАЗОЛИН	АМПИЦИЛЛИН
11	Атырауская обл.	ЦЕФАЗОЛИН	ЦЕФТРИАКСОН	АМПИЦИЛЛИН
12	Костанайская обл.	ЦЕФТРИАКСОН	ЦЕФАЗОЛИН	АЗИТРОМИЦИН
13	Кызылординская обл.	ЦЕФАЗОЛИН	АМПИЦИЛЛИН	ЦЕФТРИАКСОН
	Акмолинская обл.	ЦЕФТРИАКСОН	ЦЕФАЗОЛИН	АМПИЦИЛЛИН
15	Павлодарская обл.	ЦЕФТРИАКСОН	ЦЕФАЗОЛИН	АЗИТРОМИЦИН
16	Северо-Каз. обл.	ЦЕФТРИАКСОН	ЦЕФАЗОЛИН	АЗИТРОМИЦИН
17	Туркестанская обл.	ЦЕФАЗОЛИН	ЦЕФТРИАКСОН	МЕТРОНИДАЗОЛ

2 поколения между выбором 1 и 3 поколений.

- И такая последовательность прослеживается во всех регионах Республики Казахстан.

За последние 5 лет назначение цефтриаксона в амбулаторной практике увеличилось на 35%! (см. рис.)

Какова же причина «провала» 2-го поколения цефалоспоринов при выборе антибактериальных препаратов?

Анализируя мнения врачей и провизоров розничных аптек, а также рынок антибиотиков, мы пришли к выводу, что причинами такого «провала» возможно являются:

- Всеобщий «дефицит» информации о наличии и эффективности цефалоспоринов 2 поколения (как альтернатива 1 поколению) в сознании врачей.
- Необоснованная «привычка» назначать 3 поколение цефалоспоринов.
- Увеличение потребности в более сильном антибиотике из-за неудовлетворительного клинического эффекта от 1 поколения цефалоспоринов.
- Неурегулированность отпуска антибиотиков из аптек, большое количество случаев самозакупа.
- «Внушающий эффект» рекомендации провизоров, фармацевтов.
- «Чрезмерная страховка» врачей от случаев антибактериальной те-

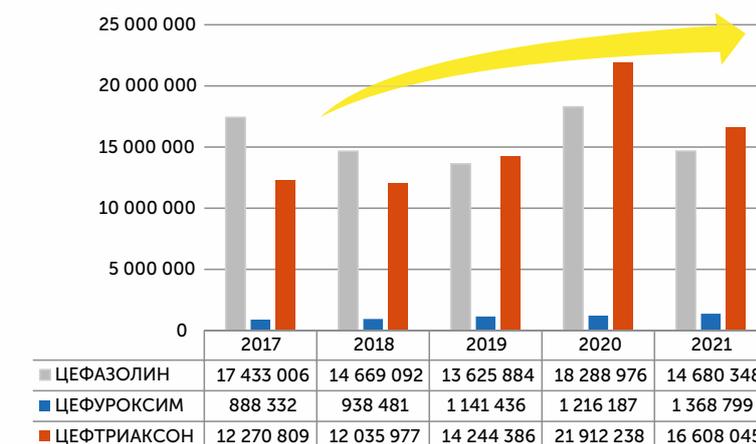


Рисунок. Тенденция амбулаторных назначений ТОП-3 инъекционных цефалоспоринов в РК за последние 5 лет

рапии с недостаточным клиническим эффектом.

- Несоблюдении протоколов антибактериальной терапии.

Цефтриаксон является самым назначаемым антибактериальным препаратом в Республике Казахстан. Избыточное и неправильное применение в амбулаторной практике препарата, рекомендованного к применению при госпитальных инфекциях, в конечном итоге может привести к развитию резистентности штаммов к цефтриаксону. Развитие устойчивости к цефтриаксону увеличит расходы и без того перегруженной системы здравоохранения. Когда варианты лечения основными антибиотиками неэффективны или недоступны,

медицинские работники могут быть вынуждены использовать антибиотики, которые токсичны для пациента и зачастую дороже. Даже при наличии эффективных методов лечения данные показывают, что в большинстве случаев пациентам с резистентными инфекциями требуется значительно более длительное пребывание в больнице, частое обращения в лечебно-профилактические учреждения и более длительный период восстановления, проявляющееся в длительной нетрудоспособности человека.

Разработка фармацевтической промышленностью новых антибиотиков застопорилась из-за экономических, нормативных и многих других препятствий. На сегодняшний день

единичные фармацевтические компании работают над созданием новых антибиотиков. Из 18 крупнейших производителей антибактериальных препаратов 15 отказались от разработки новых молекул [10]. Исследования антибиотиков, проводимые в академических кругах, были сокращены в результате сокращения финансирования из-за экономического кризиса. Поэтому нельзя надеяться на новые антибактериальные препараты в борьбе с устойчивой микрофлорой. Единственным выходом из сложившейся ситуации на сегодняшний день является изменение отношения к выбору и применению имеющихся противомикробных препаратов.

«Нобел Алматинская Фармацевтическая Фабрика», являясь одним из ведущих отечественных производителей лекарственных средств в Казахстане, вносит свой вклад в решение проблем развития резистентности. С 2018 года запущен проект национального масштаба «МАРС – Мы за защиту Антибактериального Резерва Страны», цель и идея данных мероприятий направлены на разъяснение рационального применения антибиотиков в амбулаторной практике врача и сохранение антибактериального резерва страны.

Во всех городах РК проводятся конференции, семинары и круглые столы с участием ведущих спикеров, ВОП-врачей, педиатров, терапевтов, пульмонологов и других специальностей.

Компания «Нобел Алматинская Фармацевтическая Фабрика» видит одним из путей решения проблемы антибиотикорезистентности уменьшение применения антибактериаль-

ного препарата цефтриаксон, имеющего направление в основном при лечении госпитальных инфекции, но фактически, к сожалению, широко используется в амбулаторной практике. Альтернативой цефтриаксону может быть цефуроксим, антибактериальный препарат широкого спектра действия, который является представителем 2 поколения цефалоспоринового ряда.

Можно сказать, что в своем поколении молекула цефуроксим является безусловным лидером, – при сходном антимикробном спектре с другими препаратами второго поколения цефуроксим более активен в отношении *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Haemophilus spp.* и др. Широкий спектр противомикробного действия позволяет успешно использовать цефуроксим для эмпирической антибактериальной терапии при следующих заболеваниях:

- **инфекции дыхательных путей:** острый и хронический бронхит, бактериальная пневмония;
- **инфекции уха, горла, носа:** синусит, тонзиллит, фарингит, острый средний отит;
- **инфекции мочевыделительной системы:** острый и хронический пиелонефрит, цистит, уретрит.

Цефуроксим выпускается в виде трех основных лекарственных форм – таблеток, суспензии и порошка для приготовления раствора для инъекций. Таблетки и суспензия содержат активное вещество в виде цефуроксим аксетила, порошок – цефуроксим натриевую соль. Фармакокинетические особенности цефуроксим аксетила заключаются в том, что препарат по-

ступает в желудочно-кишечный тракт в виде пролекарства, что снижает вероятность развития нежелательных гастроинтестинальных явлений, в том числе дисбиоза кишечника и антибиотик-ассоциированной диареи. Это делает очевидным преимущество цефуроксим аксетила перед другими антибиотиками, так как во время курса терапии данным препаратом нет необходимости в приеме пробиотиков.

Также одним из важных моментов является то, что применение препарата цефуроксим дает возможность следовать принципу «ступенчатости» в антибактериальной терапии, сохраняя в резерве цефтриаксон для более тяжелых инфекционных заболеваний, протекающих с осложнениями.

**Проект МАРС также направлен на решение следующих вопросов:**

- необоснованное назначение антибактериальных средств;
- выбор антибактериального препарата;
- выбор режима дозирования антибактериального препарата;
- длительность антибактериальной терапии.

Сформировавшаяся тенденция по назначению антибиотиков в Республике Казахстан создает большую угрозу истощения антибактериального резерва. Если условно сравнить сегодняшний резерв страны и его будущее, можно представить, что мы делаем его более похожим на МАРС – на высохшую, песчаную и безжизненную планету. Вот, что нас ждет, если не менять ситуацию с назначением антибиотиков, если не принимать меры по оптимизации выбора антибиотиков уже сегодня!

**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. [https://www.vidal.by/poisk\\_preparatov/megasef.html](https://www.vidal.by/poisk_preparatov/megasef.html) (дата обращения 14.02.2021)
9. 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.
10. The Antibiotic Resistance Crisis Part 1: Causes and Threats C. Lee Ventola, MS
11. По анализу данных IQVIA.

ПРОЕКТ НАЦИОНАЛЬНОГО МАСШТАБА

МЕГАРЕЗ



NOBEL

МЫ ЗА ЗАЩИТУ  
АНТИБАКТЕРИАЛЬНОГО  
РЕЗЕРВА  
СТРАНЫ

**МЕГАСЕФ®**

ЦЕФУРОКСИМ АКСЕТИЛ / ЦЕФУРОКСИМ НАТРИЯ

# Рациональная антибиотикотерапия обструктивных заболеваний органов дыхания в современных условиях: проблемы и решения



Э.В. Супрун – д.м.н., профессор  
Кафедра общей фармации и безопасности лекарств Института повышения квалификации специалистов фармации, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

*Все сущее на небе и на земле дышит.  
Дыхание – это нить, связывающая все мироздание  
воедино.*

Морихэй Уэсиба

**В соответствии с современными представлениями, синдром бронхиальной обструкции – это клинический симптомокомплекс, ведущим признаком которого является экспираторная одышка, возникающая вследствие ограничения воздушного потока в бронхиальном дереве, преимущественно на выдохе, обусловленного бронхоспазмом, отеком слизистой оболочки бронхов и дискринией. Под последним термином понимается повышенная продукция патологического бронхиального секрета с измененными свойствами (в первую очередь – повышенной вязкости), нарушающего мукоцилиарный клиренс и закупоривающего просвет бронхов [1].**

Синдром бронхиальной обструкции в подавляющем большинстве случаев является результатом дегенеративно-дистрофических изменений и/или воспалительного процесса в слизистой оболочке бронхиального дерева, чаще – его дистальных отделов, вследствие разнообразных причин экзо- и эндогенного происхождения. Бронхиальная обструкция может быть проявлением острого заболевания – острого бронхита и пневмонии [1]. Однако чаще всего она является основным клиническим синдромом хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), которая объединяет группу некоторых хронических заболеваний органов дыхания, включающих хронический обструктивный бронхит (ХОБ),

эмфизему легких (ЭЛ) и бронхиальную астму (БА) тяжелого течения. В США и Великобритании в понятие ХОБЛ включаются также облитерирующий бронхиолит, бронхоэктатическая болезнь и муковисцидоз [2].

Основным признаком, объединяющим различные заболевания в группу ХОБЛ, является прогрессирующая необратимая бронхиальная обструкция с нарастающими явлениями хронической дыхательной недостаточности. Заболевание протекает с эпизодами обострений и развитием внегочечных осложнений, которые вносят значительный вклад в клиническую картину и прогноз. В 2017 г. распространенность ХОБЛ во всем мире была оценена в 3,92%, а вклад ХОБЛ в структуру причин летальных исходов – в 4,72% [3].

Считается, что в патогенезе ХОБЛ ведущую роль играют воспаление, нарушение баланса в системе протеаз и антипротеаз, а также оксидативный стресс. В соответствии с главенствующей воспалительной теорией возникновения и развития заболевания, ХОБЛ – это хроническое преимущественно

нейтрофильное воспаление, которое вызывает структурные изменения и сужение мелких бронхов [4].

Основными факторами развития ХОБЛ являются курение, воздействие поллютантов (диоксид серы, диоксид азота), профессиональные вредности (кадмий, кремний), некоторые генетические факторы (дефицит альфа-1-антитрипсина). Среди возможных инфекционных факторов риска ХОБЛ указывается лишь на аденовирусную инфекцию. При всем многообразии причин обострений ХОБЛ существенную роль приобретает инфекционный фактор, удельный вес которого, по данным разных авторов, составляет до 50-60% от всех других причин частоты и выраженности обострений заболевания, а также темпов прогрессирования ХОБЛ [2]. В связи с этим обоснованно выделять так называемые инфекционные обострения ХОБЛ, требующие соответствующего терапевтического подхода. Инфекционное обострение ХОБЛ может быть определено как эпизод респираторной декомпенсации, не связанной с объективно документированными другими причинами

Список сокращений  
БА – бронхиальная астма  
ИВЛ – искусственная вентиляция легких  
ИСМП – инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи  
НП – нозокомиальная пневмония  
ХОБ – хронический обструктивный бронхит  
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких  
ЭЛ – эмфизема легких

ми и прежде всего с пневмонией. К данным, подтверждающим роль инфекции при обострениях, относятся обнаружение большого количества бактерий и нейтрофилов в мокроте больных, иммунологический ответ в виде повышения титров антител в крови на эти микроорганизмы, повышение содержания воспалительных медиаторов в гнойной мокроте. Однако связь между бактериальной инфекцией и наличием симптоматики не всегда может быть однозначной с учетом высокой частоты спонтанных ремиссий, которые наблюдаются в тех случаях, когда процесс ограничивается только бронхиальной слизистой. Основными бактериальными патогенами у больных с обострением ХОБЛ являются *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *S. pneumoniae* [2].

Особое место в возникновении инфекционных обострений ХОБЛ занимает вирусная инфекция. Вирусная инфекция у больных ХОБЛ может приобретать патогенетическое значение в развитии бактериальных инфекций. Имеются данные о том, что вирусы оказывают повреждающее действие на различные звенья системы местной защиты легких, в частности на мукоцилиарный клиренс, клеточное звено (макрофаги, лимфоциты, нейтрофилы) и гуморальное звено (иммуноглобулины, лизоцим, лактоферрин). Возникающие дефекты в системе местной защиты способствуют колонизации бактерий на слизистой, что является одним из факторов развития бронхолегочной бактериальной инфекции [2]. Таким образом, имеющиеся данные позволяют считать, что вирусная инфекция может предрасполагать к развитию бактериальной бронхолегочной инфекции у больных ХОБЛ. Микробная колонизация слизистой бронхиального дерева вызывает, с одной стороны, воспалительную реакцию с высвобождением целого ряда воспалительных медиаторов, притоком нейтрофилов и секрецией ими эластазы и токсических кислородных радикалов, которые в свою очередь стимулируют продукцию слизи и по-

вреждение эпителиальных клеток. При наличии поврежденной слизистой происходит адгезия микроорганизмов к новым относительно интактным участкам слизистой бронхиального дерева, что способствует распространению и прогрессированию процесса. Некоторые микроорганизмы, в частности *H. influenzae*, являющаяся наиболее типичным патогеном, выделяемым у больных ХОБЛ, продуцирует различные субстанции, оказывающие повреждающее действие на некоторые звенья местной защиты легких. К таким эффектам относятся: снижение мукоцилиарного клиренса; повышенная продукция слизи; локальное разрушение иммуноглобулинов; угнетение фагоцитарной активности нейтрофилов и альвеолярных макрофагов; повреждение трахеобронхиального эпителия; синтез гистамина и других провоспалительных медиаторов. Все перечисленные эффекты повышают микробную колонизацию респираторных слизистых, что в сочетании с мукоцилиарной недостаточностью, угнетением клеточного и гуморального звена местной защиты легких благоприятствует развитию инфекционно-воспалительного процесса. Таким образом, инфекционные агенты, в частности *H. influenzae*, сами по себе способны формировать и поддерживать порочный круг хронической легочной патологии (vicious circle hypothesis) [2].

#### **COVID-2019: некоторые клинические аспекты**

Коронавирусы – это большое семейство одноцепочных оболочечных РНК-содержащих вирусов [5], получивших свое название из-за выростов на своей оболочке, стремящихся в различные стороны и напоминающих корону. Коронавирусы вызывают широкий спектр патологических процессов у различных представителей животного мира, в том числе – у человека. Специфичным признаком коронавирусных инфекций является поражение верхних дыхательных путей, реже – желудочно-кишечно-

го тракта. Наиболее опасными для человека в настоящее время считаются три штамма, которые могут вызвать тяжелый респираторный синдром: SARS-CoV (в конце 2002 года вызвал эпидемию острого респираторного синдрома), MERS-CoV (в 2012 году вызвал всплеск тяжелой респираторной инфекции, получившей название «Ближневосточный респираторный синдром»), и SARS-CoV-2 (вызывает интерстициальную пневмонию и острый респираторный дистресс-синдром) [5, 6]. Коронавирусная инфекция, вызванная новым штаммом коронавируса SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2), получила название COVID-19 (COrona Virus Disease 2019, коронавирусная болезнь 2019 г.) [6].

COVID-19 – это острое респираторное заболевание с первичным поражением верхних и нижних дыхательных путей разной степени выраженности от бессимптомного носительства до клинически тяжелой формы вирусной пневмонии с развитием острой дыхательной недостаточности (ОДН), острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) [7].

Входными воротами возбудителя SARS-CoV-2 является эпителий верхних дыхательных путей и эпителиоциты желудка и кишечника. Начальный этап заражения – проникновение SARS-CoV-2 в клетки-мишени, имеющие рецепторы ACE2, которые представлены на клетках дыхательного тракта, почек, пищевода, мочевого пузыря, подвздошной кишки, сердца, центральной нервной системы. Однако основной и быстро достижимой мишенью являются альвеолярные клетки II типа (AT2) легких, что и определяет частое возникновения и развитие пневмонии у инфицированных пациентов. Также обсуждается роль CD147 в инвазии клеток SARS-CoV-2 [6].

Патогенез коронавирусной инфекции начинается с колонизации и разрушения коронавирусами эпителиоцитов верхних дыхательных путей. Морфологическим суб-

стратом инфекции COVID-2019 является диффузное альвеолярное повреждение. Вирус вызывает повышение проницаемости клеточных мембран и усиленный транспорт жидкости, богатой альбумином, в интерстициальную ткань легкого и просвет альвеол – развивается интерстициальный и альвеолярный отек. При этом разрушается сурфактант, что ведет к коллапсу альвеол, в результате резкого нарушения газообмена развивается ОРДС. ОРДС очень часто подтверждается при смертельных случаях инфицирования человека SARS-CoV-2 [8].

Показано, что генетическая восприимчивость и воспалительные цитокины ассоциированы с ОРДС. Более 40 генов, особенно ACE2, IL10, TNF и VEGF, тесно связаны с развитием ОРДС. Продemonстрировано, что повышенные уровни интерлейкина-6 (IL-6), IL-8 в крови связаны с неблагоприятным исходом ОРДС. Показано, что быстрая репликация вируса и повреждение клеток, вызванная вирусом, down-регуляция ACE2 и нарастание антител ответственны за агрессивное неконтролируемое воспаление легких, вызванное SARS-CoV-2. Начало быстрой репликации вируса может привести к массовой гибели эпителиальных и эндотелиальных клеток, вызывая сверхизбыточную продукцию провоспалительных цитокинов и хемокинов. Данные исследований показывают, что при SARS-CoV-2-инфекции увеличиваются маркеры воспаления, начиная от С-реактивного белка IL-6, интерферона гамма (IFN $\gamma$ ) и до фактора некроза опухоли альфа (TNF $\alpha$ ), чему, как предполагается, способствует устойчивый воспалительный ответ и «цитокиновый шторм» [8].

Несмотря на тропизм к легочной ткани, вирус SARS-CoV-2 атакует разные органы/системы организма человека, приводя к развитию сердечно-сосудистых, коагулопатических, почечных, гастроинтестинальных, печеночных, метаболических, двигательных, нейрокогнитивных и психических

расстройств, т.е. полиорганной недостаточности. Течение COVID-19 ухудшается при коморбидной патологии. По данным международного регистра АКТИВ SARS-CoV-2 (Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2), у госпитализированных больных (n=919) с двумя и более сопутствующими хроническими заболеваниями летальность увеличивалась в 9,5 раза, а рост летальности наблюдается в любой возрастной группе больных [9].

### Пандемия COVID-19 и ХОБЛ

К середине декабря 2021 г. в мире было зарегистрировано свыше 275 млн. случаев новой коронавирусной инфекции (COVID-19), и, учитывая высокую распространенность ХОБЛ в популяции, можно предположить, что значимое число больных ХОБЛ перенесли эту инфекцию. В дебюте пандемии COVID-19 преобладали обоснованные опасения о потенциальной повышенной опасности инфекции для пациентов с ХОБЛ. Вероятность инфицирования COVID-19 зависит не только от особенностей иммунитета, но реализуется и при взаимодействии многих факторов: варианта штамма вируса, типа контакта с инфицированным, а также плотностью рецепторов, являющихся входными воротами в клетки-мишени для вируса, и, вероятно, многими другими обстоятельствами [10].

Более тяжело COVID-19 протекает в группах риска: у лиц старше 60 лет и при наличии таких коморбидных состояний, как гипертония и другие заболевания сердечно-сосудистой системы, сахарный диабет, хронические заболевания дыхательных путей (ХОБЛ, бронхиальная астма, интерстициальные заболевания). Как было показано во многих работах, важную проблему представляет возникновение COVID-19 у больных хронической обструктивной болезнью легких [11, 12], которой сегодня страдает во всем мире более 250 млн. человек и еще у многих пациентов

ХОБЛ остается не диагностированным. Существенным является и то, что COVID-19 и ХОБЛ имеют много общих респираторных и системных проявлений [12].

От половины до 2/3 обострений ХОБЛ провоцируются респираторными вирусными инфекциями. Курение табака, ХОБЛ и прием ИГКС сопряжены с нарушениями иммунитета и предполагают подверженность пациентов вирусным заболеваниям [13].

Ведущим механизмом передачи SARS-CoV-2 является воздушно-капельный путь, что приводит к попаданию вируса в дыхательные пути. Ученые выяснили, что новый коронавирус SARS-CoV-2 проникает в клетку, пользуясь тем же «ключом», что и вирус SARS-CoV (атипичной пневмонии): связывается с рецепторами к ангиотензинпревращающему ферменту 2 (АПФ2), который экспрессируется на эпителии слизистых оболочек воздухоносных путей и некоторых других органов, и участвует в регуляции кровообращения. Эта связь и служит «воротами» для проникновения вируса в клетку. Проникновению инфекции способствуют клеточные протеазы – трансмембранная сериновая протеаза TMPRSS2, сериновая протеаза, фурин и рН-чувствительная эндосомная протеаза CTSL [12,14]. Именно под влиянием трансмембранных сериновых протеаз эпителиальных клеток происходит активация шиповидного отростка, что облегчает слияние вируса с рецептором АПФ-2. После этого вирус проникает в клетку, освобождается там от оболочек и осуществляет размножение своего генома. Этот этап называется репликацией. Далее образовавшиеся новые геномные структуры соединяются с белковыми оболочками, синтезируемыми на рибосомах, образуя многочисленное потомство вирионов, которые покидают клетку, вызывая ее гибель. Весь жизненный цикл SARS-CoV-2 называется репродукцией и продолжается он в среднем около 10 часов [12].

Установлено, что рецепторы к АПФ2 содержатся в больших количествах в слизистой оболочке верхних дыхательных путей и легких, тонкой кишке, яичках, почках, сердце, щитовидной железе, жировой ткани [15]. Именно поэтому в группу риска тяжелого течения COVID-19 попадают люди, у которых выше экспрессия АПФ2 в тканях: с сахарным диабетом (СД), заболеваниями сердечно-сосудистой системы (ССЗ), ХОБЛ.

Итак, важной особенностью ХОБЛ является то, что в дыхательных путях у этих пациентов обнаруживают повышенный уровень экспрессии рецепторов АПФ-2. Причем, как было показано в работах J. Leung и соавторов [16], а также M. Jacobs и соавторов [17], чем тяжелее протекает ХОБЛ, тем большее количество этих рецепторов присутствует в респираторном тракте. Увеличение экспрессии АПФ-2 и активности сериновых протеаз в эпителиальных клетках повышает восприимчивость больных ХОБЛ к инфекции, вызванной SARS-CoV-2, и/или приводит к более тяжелому течению COVID-19.

В исследовании, выполненном F. Wu и соавторами [18], были проанализированы различия течения и терапии коронавирусной болезни у 50 больных с ХОБЛ и 998 больных, у которых ХОБЛ отсутствовал. Авторами было установлено, что у пациентов первой группы было отмечено тяжелое и крайне тяжелое течение COVID-19 и достоверно чаще возникали септический шок, ОРДС, острые поражения почек, а также бактериальная и грибковая суперинфекции. При этом продолжительность пребывания в стационаре также была достоверно выше в первой группе. Все эти особенности сказались и на частоте смертельных исходов – они достоверно чаще наблюдались в группе больных с ХОБЛ.

Таким образом, ХОБЛ не является частой коморбидной патологией при COVID-19, но утяжеляет течение и увеличивает риск неблагоприятного исхода коронавирусной инфекции, которая, в свою очередь, утяжеляет состояние больных ХОБЛ.

### Антибактериальная терапия ХОБЛ в условиях пандемии COVID-19

Тактика ведения больных ХОБЛ имеет существенные различия в зависимости от фазы заболевания, т.е. от наличия или отсутствия признаков обострения. Эта особенность подчеркивается в Глобальной инициативе по обструктивной болезни легких (GOLD) – документе, подготовленном экспертами ВОЗ по проблеме ХОБЛ и озвученном на конгрессе Европейского респираторного общества в 2000 г. Если в лечении больных ХОБЛ вне обострения акцент делается на поддерживающей терапии (ингаляционные бронхолитики по потребности или постоянно, муколитики при явлениях мукостаза), реабилитационных мероприятиях (ЛФК, выработка рационального паттерна дыхания, отказ от курения), профилактике обострений (вакцинация), то купирование обострений ХОБЛ требует более активной терапии [2].

С учетом возрастания значения **инфекционных факторов при обострениях** ХОБЛ верификация и своевременное купирование бронхолегочной инфекции с помощью антибактериальной терапии приобретает особую актуальность. Основные рекомендации по ведению больных ХОБЛ даются в GOLD с позиций доказательной медицины с указанием уровня доказательности, что пока отсутствует в Федеральной программе по ХОБЛ [2, 19]. При этом выделяется 4 уровня доказательности. Уровень А – наивысшая категория доказательности, основанной на результатах контролируемых рандомизированных исследований с большим числом наблюдений. Уровень В – более низкий уровень доказательности, основанной на данных контролируемых рандомизированных исследований, но с меньшим числом наблюдений. Уровень С – еще более низкий уровень доказательности (нерандомизированные исследования). Уровень D – самый низкий уровень доказательности, отражающей мнение экспертов, бази-

рующееся на клиническом опыте [2, 3]. Если оценивать роль инфекции в обострениях ХОБЛ и пользу антибактериальной терапии при инфекционных обострениях с позиций доказательной медицины, то в GOLD эти положения изложены в следующей редакции: причины многих обострений ХОБЛ остаются нераспознанными. Инфекция при этом, вероятно, играет важную роль (уровень доказательности “В”); лечение антибиотиками обострений ХОБЛ бывает успешным при наличии клинических признаков инфекции воздухоносных путей: увеличение количества и изменение цвета мокроты и/или лихорадка (уровень доказательности “В”). Таким образом, этиологическая роль инфекционного фактора в развитии обострений ХОБЛ и польза антибактериальной терапии при верифицированной инфекционной природе обострения имеет достаточно высокий уровень доказательности, базирующейся на контролируемых рандомизированных исследованиях, хотя и с недостаточным количеством наблюдений [2].

Основная цель антибактериальной терапии при обострениях ХОБЛ заключается в эрадикации возбудителя (возбудителей), этиологически ассоциированного с обострением заболевания. Эта позиция является существенной как в понимании роли персистирующей бронхолегочной инфекции в развитии обострений ХОБЛ, так и в тактике рациональной антибактериальной терапии. Имеющиеся данные позволяют считать, что при недостаточно активной (адекватной) антибактериальной терапии, когда результаты оцениваются только на основании клинической эффективности без учета степени эрадикации микроорганизмов, частота обострений ХОБЛ выше, а сроки между обострениями сокращаются [2].

Вместе с тем тяжелобольные пациенты с вирусными инфекциями подвержены повышенному риску развития вторичных бактериальных инфекций, которые требуют назначения антибактериальной

терапии, а при неблагоприятных условиях могут привести к летальному исходу [20]. Частота **бактериальных коинфекций** среди пациентов с COVID-19 составляет 14% в отделениях интенсивной терапии (95% доверительный интервал 5-26) и только 4% в отделениях иных типов (95% доверительный интервал 1-9%). [21] Наиболее распространенным инфекционным осложнением у пациентов в критических состояниях остается нозокомиальная пневмония (НП), по поводу которой назначают более половины всех антибиотиков в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Летальность пациентов с НП, по разным оценкам, составляет от 20 до 60% [22]. Риск развития НП при проведении инвазивной респираторной поддержки увеличивается в 6-20 раз. Заболеваемость НП на фоне искусственной вентиляции легких (НПИВЛ) не имеет отчетливой тенденции к снижению и превышает в Европе 18 случаев на 1000 дней респираторной поддержки [23].

В этиологической структуре нозокомиальных пневмоний у детей и взрослых все большую долю занимают мультирезистентные (multidrug resistant – MDR) респираторно-тропные патогены. Распространенность патогенных MDR-бактерий в течение последнего десятилетия экспоненциально увеличивается, и их причинно-значимость ассоциирована с высоким риском осложненного течения и летального исхода острых респираторных заболеваний. Наиболее часто встречаемыми MDR-возбудителями НП являются: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Enterobacteriaceae* и *Acinetobacter species*. Самыми частыми из грамположительных возбудителей нозокомиальных пневмоний являются метициллин-резистентные бактерии *Staphylococcus aureus* (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* – MRSA), а из грамотрицательных патогенов – MDR-

бактерии *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* и *Enterobacteriaceae* [24].

Выбор антибактериального препарата при обострении ХОБЛ или развитии вторичных бактериальных инфекций должен базироваться на нескольких положениях, которые в настоящее время следует считать общепринятыми: клиническая ситуация; активность антибактериального препарата против основных (наиболее вероятных в данной ситуации) возбудителей инфекционного обострения ХОБЛ; учет вероятности антибиотикорезистентности в данной ситуации; фармакокинетика препарата (проникновение в мокроту и бронхиальный секрет); отсутствие взаимодействия с другими медикаментами; оптимальный режим дозирования; минимальные побочные эффекты; стоимостные показатели [2].

Особую сложность в подборе адекватной АБТ вызывает **антибиотикорезистентность** значимых в данной клинической ситуации микроорганизмов. Проблема антибиотикорезистентности нарастает с каждым годом. По прогнозам, к 2050 г. в мире смертность от инфекционных заболеваний, не поддающихся антибиотикотерапии, составит 10 млн. человек в год и выйдет на одно из первых мест, наравне с сердечно-сосудистыми и онкологическими заболеваниями [25]. Нарастание устойчивости возбудителей инфекционных заболеваний к антибактериальным препаратам отнесено Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) к глобальным угрозам человечеству. В 2017 г. по просьбе членов – участников ВОЗ был разработан список наиболее опасных патогенов и внесены изменения в Примерный перечень основных лекарственных средств (WHO Model List of Essential Medicines), касающиеся использования антибактериальных препаратов [25].

Список 12 видов бактерий, устойчивых к действию антибиотиков, впервые был опубликован в феврале 2017 г. «Приоритетные

патогены» должны стать мишенью для научных исследований и разработок в области создания новых антибиотиков. У этих бактерий есть способность вырабатывать все новые механизмы резистентности и на генетическом уровне передавать их другим бактериям. Представленные в списке ВОЗ бактерии разделены на три группы по уровню потребности в создании новых антибиотиков: крайне приоритетные, высокоприоритетные и среднеприоритетные. К крайне приоритетной группе относятся бактерии с множественной лекарственной устойчивостью, представляющие особенно серьезную опасность для госпитализированных пациентов, которым требуется применение инвазивных технологий (искусственная вентиляция легких, центральные венозные катетеры). В эту группу входят неферментирующие микроорганизмы (*Acinetobacter*, *Pseudomonas*) и различные виды семейства *Enterobacteriales* (*Klebsiella*, *E. coli*, *Serratia* и *Proteus*), устойчивые к цефалоспорином III поколения и карбапенемам и вызывающие тяжелые и часто смертельные инфекции, такие как инфекции кровотока и пневмония [25].

Понимание **множественной лекарственной устойчивости** позволит восстановить эффективность терапии инфекционных заболеваний, а также увеличить продолжительность жизни антибиотиков при одновременном сведении к минимуму риска развития резистентности к ним. Механизмы лекарственной устойчивости позволяют бактериям выживать или даже активно расти в присутствии данного противомикробного агента либо нескольких лекарственных средств, что делает их недоступными при лечении инфекции у пациентов. Основные механизмы антибиотикорезистентности включают инактивацию, модификацию мишени, нарушение проницаемости и активное выведение. Наиболее изученным в настоящий момент является процесс ферментативной инактивации, классическим примером которой служит продукция

разнообразных β-лактамаз, гидролизующих β-лактамное кольцо [26].

Основными свойствами β-лактамаз являются:

1) субстратная специфичность (способность к преимущественному гидролизу β-лактамов определенных групп – пенициллинов, цефалоспоринов, монобактамов, карбапенемов);

2) чувствительность к действию ингибиторов;

3) локализация кодирующих генов (хромосомная или плазмидная) и характер их экспрессии (конститутивный или индуцибельный) [27].

По структуре первичной аминокислотной последовательности β-лактамазы разделяют на четыре молекулярных класса – А, В, С и D. Ферменты классов А, С и D являются гидролазами серинового типа, ферменты класса В – металлодержащими гидролазами, в активном центре которых содержатся один или два атома цинка [28].

**Пенициллиназы.** Включают в основном плазмидные пенициллиназы грамположительных микроорганизмов *Staphylococcus* spp. и *Bacillus* spp. Стафилококковые β-лактамазы эффективно разрушают природные и полусинтетические пенициллины (кроме оксациллина), подавляются ингибиторами — клавулановой кислотой, сульбактамом и тазобактамом [29].

**β-лактамазы широкого спектра.** Классы А, D. Сериновые β-лактамазы исторически характеризовались как высокоспециализированные к пенициллинам или цефалоспорином. Эти ферменты включают варианты сериновых β-лактамаз TEM (названных в честь пациента Temoniра, от которого выделены), SHV (сульфгидрильная переменная типа 1), CTX-M (активна в отношении цефотаксима и впервые изолирована в Мюнхене). Плазмидные β-лактамазы TEM-1, TEM-2 и SHV-1 наиболее распространены среди штаммов *E. coli*, *Proteus mirabilis* и *K. pneumoniae*. Предпочтительными субстратами для ферментов

данной группы являются пенициллины (ампициллин, амоксициллин, тикарциллин и карбенициллин), поэтому TEM-1, TEM-2 и SHV-1 часто описывают как пенициллиназы широкого спектра [29].

**Оксациллиназы** OXA-1–OXA-10 (PSE-2) и OXA-11 наиболее эффективно расщепляют оксациллин. Их активность слабо подавляется ингибиторами, и они могут вызывать устойчивость энтеробактерий к амоксициллину/клавулановой кислоте. OXA характерны для неферментирующих микроорганизмов [29].

**Бета-лактамазы расширенного спектра** (БЛРС, extended-spectrum beta-lactamase — ESBL). Внедрение в начале 80-х гг. прошлого века в широкую клиническую практику цефалоспоринов III поколения (цефотаксима, цефтазидима), которые эффективно подавляют штаммы, продуцирующие классические плазмидные пенициллиназы, в течение короткого периода привело к появлению и широкому распространению производных TEM и SHV, способных эффективно связывать и разрушать оксиминоаминоазилолил-β-лактамы. В настоящее время во всем мире обнаружено более 200 типов БЛРС, и они эволюционировали из типов TEM, SHV и CTX-M с помощью точечных мутаций для гидролиза цефалоспоринов с расширенным спектром. БЛРС гидролизуют цефтриаксон, цефтазидим, цефотаксим и монобактамные препараты, такие как азтреонам, но не гидролизуют цефамицины и карбапенемы. Кроме того, БЛРС типа OXA обладают устойчивостью к оксациллину. В отличие от TEM и SHV ESBL, OXA не ингибируются клавулановой кислотой или тазобактамом. Патогенные бактерии способны продуцировать множественные БЛРС и представляют собой большую терапевтическую проблему. По данным многих авторов, встречаемость БЛРС у госпитальных штаммов *K. pneumoniae* составляет в различных странах от 7 до 75%. В России в отдельных стационарах частота выявления этих

ферментов у *K. pneumoniae* достигает 90% [26, 29].

**AmpC β-лактамазы.** Класс С. Локализованы на хромосомах и распространены среди Enterobacterales и у отдельных неферментирующих грамотрицательных микроорганизмов (*Pseudomonas aeruginosa*). Влияние их на фенотип резистентности различных видов бактерий определяется характером экспрессии соответствующих генов (ampC). В отсутствие антибиотика цефалоспоринолазы вырабатываются в следовых количествах, однако многие β-лактамы способны вызывать функциональную дерепрессию генов ampC и быстрое увеличение синтеза ферментов. Чувствительность «индуцибельных» штаммов к тем или иным антибиотикам зависит от способности антибиотиков усиливать экспрессию ampC. Ампициллин и цефалоспорины I поколения, являясь сильными индукторами, быстро разрушаются под действием цефалоспоринолаз и поэтому не обладают активностью в отношении перечисленных видов бактерий. Приобретенная резистентность к этим препаратам обычно развивается вследствие мутаций в локусе ampD, приводящих к постоянной гиперпродукции хромосомных цефалоспоринолаз. Цефалоспорины II–III поколения более устойчивы к действию цефалоспоринолаз, потому что не вызывают индукцию, но вследствие высокой лабильности тоже не всегда проявляют активность. Карбапенемы и цефалоспорины IV поколения вследствие своей стабильности остаются эффективными в отношении как «индуцибельных», так и гиперпродуцирующих штаммов и являются препаратами выбора при лечении инфекций, вызванных подобными микроорганизмами. AmpC β-лактамазы не ингибируются клавулановой кислотой или тазобактамом, но ингибируются авибактамом [29].

**Карбапенемазы.** Появление Enterobacterales, продуцирующих карбапенемазы (CPE), представляет собой критическую угрозу для здоровья населения. Существует

множество различных типов карбапенемаз, каждый из которых обладает различными спектрами резистентности. Наличие карбапенемаз обеспечивает большую устойчивость к большинству β-лактамовых антибиотиков, включая пенициллины, цефалоспорины и азтреонам. Способностью гидролизовать карбапенемы обладают отдельные представители разных молекулярных классов β-лактамаз, однако наиболее распространенными и клинически важными в настоящее время являются сериновые карбапенемазы KPC (*Klebsiella pneumoniae carbapenemase*) (класс А), металло-β-лактамазы (IMP, VIM, NDM) (класс В) и отдельные OXA ферменты (класс D) подгруппы: OXA-48 у энтеробактерий, OXA-23, OXA-40, OXA-51, OXA58 у *Acinetobacter spp* [29].

- Класс А. KPC-2-22 эффективно гидролизует карбапенемы, а также цефалоспорины расширенного спектра и азтреонам и устойчива к ингибиторам β-лактамаз – клавулановой кислоте, тазобактаму и сульбактаму; ингибирующей активностью в отношении KPC из доступных ингибиторов обладает только авибактам. Ген KPC, blaKPC, расположен на трансмиссивной плазмиде, которая также содержит резистентные детерминанты для нескольких других антимикробных классов. Изоляты часто устойчивы ко всем агентам, обычно используемым для грамотрицательных бактерий, за исключением гентамицина или амикацина, для которых существует переменная чувствительность. Сообщалось о резистентности к полимиксинам (колистину и полимиксину В) и тигециклину для этих микроорганизмов. Эндемичны для США, Греции, Италии, Израиля и Китая [29].
- Класс В. По содержанию Zn в активном центре получил название металло-β-лактамазы (МБЛ). NDM-1, IMP-1, VIM-1 встречаются у штаммов *P. aeruginosa*, *A. baumannii* и членов

семейства *Enterobacteriales*. Эти карбапенемазы гидролизуют пенициллины, цефалоспорины и карбапенемы, однако они не обладают способностью гидролизовать азтреонам. Ферменты данного типа ингибируются соединениями, хелатирующими цинк, например, этилендиаминтетрауксусной кислотой. Янтарные кислоты являются мощными ингибиторами плазмидной МБЛ-β-лактамазы IMP-1. Индуцибельные хромосомно-кодируемые МБЛ описаны у *S. maltophilia*, *Aeromonas spp.*, *Burkholderia cepacia* и *Bacteroides fragilis*. У отдельных штаммов *S. marcescens*, *P. aeruginosa* и *B. fragilis* были выявлены Zn<sup>2+</sup>-зависимые карбапенемазы, гены которых имеют плазмидную локализацию. Для МБЛ NDM-1 характерна высокая скорость глобального распространения. NDM располагается на плазмиде, в связи с чем возможен быстрый внутри- и межвидовой перенос [29].

- Класс D. OXA-48 характерны для *Enterobacteriales*, другие типы OXA идентифицированы в клинических изолятах *Acinetobacter*. Слабо гидролизуют карбапенемы и слабо ингибируются клавуланатом. OXA-48 ингибируется авибактамом. Известно более 400 ферментов. Гиперпродукция OXA-48 является ведущим механизмом резистентности энтеробактерий к карбапенемам в Российской Федерации [29].

Установлено, что инфицирование полирезистентными возбудителями независимо связано с неэффективностью стартовой антимикробной терапии, поскольку назначаемые в рутинной практике препараты не преодолевают устойчивость микроорганизмов [22]. В настоящее время частота выработки БЛРС нозокомиальными возбудителями в РФ достигла такого уровня, что рассматривать незащищенные цефалоспорины в качестве препаратов для стартовой эмпирической

терапии НП у подавляющего большинства пациентов не представляется возможным. Это касается и фторхинолонов, к которым продуценты БЛРС обычно также устойчивы. Наиболее серьезные опасения вызывает снижение чувствительности энтеробактерий-возбудителей нозокомиальных инфекций нижних дыхательных путей к карбапенемам. Выделяют три основных механизма нечувствительности грамотрицательных возбудителей к β-лактамам, в том числе к карбапенемам: ферментная инактивация, снижение проницаемости наружной мембраны за счет модификации пориновых каналов и активное выведение препарата из клетки (эффлюкс). Установлено, что устойчивость вследствие дефектов пориновых каналов нестабильна и не передается горизонтально, а дефектные штаммы имеют сниженную способность к выживанию и размножению. Важно, что нечувствительные к карбапенемам за счет дефектов пориновых каналов штаммы обычно чувствительны к антибиотикам других классов [22].

Так, *Klebsiella pneumoniae* является значимым возбудителем инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП), и выделяется при бактериальных коинфекциях на фоне COVID-19 в 9–16% случаев [21]. Избыточное назначение антибиотиков может способствовать селекции карбапенем-резистентных штаммов *K. pneumoniae* и колонизации ими госпитализированных пациентов. Распространение устойчивых к карбапенемам штаммов привело к росту назначения полимиксинов, до настоящего времени остающихся препаратами «последнего резерва». Показано, что использование колистина является независимым фактором риска возникновения резистентности к нему у грамотрицательных бактерий в клинических условиях. Сформированная у *K. pneumoniae* резистентность к колистину с МПК антибиотика, значительно превышающими его клинически достижимые концентрации, не преодолевалась *in vitro* при добавлении ФК/ФД

концентраций меропенема, амикацина, фосфомицина, левофлоксацина. Из новых антибиотиков только цефтазидим/авибактам демонстрировал хорошую эффективность, поскольку все включенные в исследование штаммы являлись продуцентами сериновых карбапенемаз. Выявленная устойчивость к ингибитор-защищенным карбапенемам (меропенем/ваборбактам, имипенем/релебактам), очевидно, также связана с типом продуцируемых карбапенемаз – указанные антибиотики эффективны главным образом в отношении КРС-продуцирующих штаммов [21].

*Pseudomonas aeruginosa* обладает способностью развития резистентности ко всем имеющимся в клинической практике АМП, причем устойчивость может формироваться и в процессе лечения, особенно при монотерапии. Чувствительность псевдомонад-возбудителей нозокомиальных инфекций нижних дыхательных путей, выделенных в Российской Федерации, к меропенему в последние годы не превышает 30%, пиперациллину/тазобактаму и ципрофлоксацину – 40%, цефепиму и амикацину – 50% [22]. Наиболее часто продуцируемые нозокомиальными штаммами псевдомонад карбапенемазы VIM, а также IMP-карбапенемазы, по химической структуре относятся к металло-β-лактамазам (МБЛ) (молекулярный класс В), карбапенемазы GES-5 являются сериновыми β-лактамазами класса А. Необходимо отметить, что синегнойная палочка весьма часто демонстрирует устойчивость к карбапенемам за счет не связанных с продукцией β-лактамаз механизмов, т.е. активного эффлюкса и нарушения проницаемости клеточной мембраны. Так, лишь 13 из 38 выделенных нами в 2015—2018 гг. штаммов *P. aeruginosa* продуцировали VIM-2 металло-β-лактамазу, а у 18 изолятов продукция каких-либо β-лактамаз не обнаружена [22].

Практически все нечувствительные к карбапенемам ацинетобактерии вырабатывают карбапенемазы. Синтез оксациллиназы OXA-51 без выраженной карбапенемазной ак-

тивности является видовым признаком *A. baumannii*. Устойчивость к карбапенемам наиболее часто обусловлена продукцией сериновых карбапенемаз класса D OXA-23 и OXA-24/40 (44,4 и 54,9% выделенных в Российской Федерации штаммов соответственно). Единственный грамположительный возбудитель, играющий заметную роль при НП, – *S. aureus*, демонстрирует нечувствительность к оксациллину в 30% случаев и более [22].

В настоящее время исследуется возможность и эффективность различных антибактериальных средств и их сочетаний с известными и новыми ингибиторами β-лактамаз: аминогликозидов (арбекацина сульфата, плазомицина), карбапенемов (биапинема), липогликопептидов (телаванцина), макролидов (солитромицина), оксазолидинонов (тедизолида, радезолида), плевромугилинов (лефамугилина), тертациклинов (омадациклина, эравациклина), хинолонов (аварофлоксацина, делафлоксацина, ласкуфлоксацина, немоноксацина, забофлоксацина) – при проведении этиологической терапии нозокомиальных пневмоний. Особое место в этом бактерицидном ряду занимают новые антибактериальные препараты цефалоспоринового ряда: цефтобипрол медокарил, цеftarолин фосамил, цефалоспорины сидерофоры (цефидерокол, LCB10-0200), сочетания цефалоспоринов и ингибиторов β-лактамаз (цефтазидим/авибактам, цефтолозан/тазобактам) [30].

Определение и дифференциация карбапенемаз становятся особенно актуальными в связи с появлением новых антибактериальных препаратов – комбинаций β-лактамов с ингибиторами β-лактамаз, обладающих принципиально иной активностью. Первым противомикробным препаратом, одобренным Food and Drug Administration (FDA) для лечения устойчивых к карбапенемам Enterobacterales, является **цефтазидим/авибактам** [29].

Авибактам – это первый ингибитор β-лактамаз нового химического класса диазабициклооктанов. В отличие от «традиционных» ин-

гибиторов, таких как клавулановая кислота, сульбактам и тазобактам, авибактам имеет не-β-лактамную структуру и не подвергается гидролизу β-лактамазами (несуицидальный механизм ингибирования), что позволяет одной молекуле авибактама инактивировать несколько молекул ферментов [29].

Преимуществами авибактама в сравнении с ингибиторами β-лактамаз предыдущего поколения являются также длительный период полувыведения, малый размер молекулы и молекулярный вес, ее полярность и способность связывания с активными каталитическими центрами ферментов [29]. Авибактам ингибирует бета-лактамазы классов А и С по классификации Амблера, а также некоторые ферменты класса D, в том числе бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС), карбапенемазы КРС, OXA-48 и ферменты AmpC. Авибактам не ингибирует ферменты класса В (металло-бета-лактамазы) и не способен ингибировать многие ферменты класса D [31].

В Республике Казахстан цефтазидим/авибактам показан для лечения следующих инфекций у взрослых и детей в возрасте от 3 месяцев и старше: осложненные интраабдоминальные инфекции брюшной полости (оИАИ); осложненные инфекции мочевыводящих путей (оИМП), включая пиелонефрит; внутрибольничная пневмония (ВБП), в том числе пневмония, связанная с искусственной вентиляцией легких (ВАП). Лечение взрослых пациентов с бактериемией, связанной или предположительно связанной с любой из вышеперечисленных инфекций. Препарат также показан для лечения инфекций, вызванных аэробными грамотрицательными микроорганизмами у взрослых пациентов и детей в возрасте от 3 месяцев и старше с ограниченными вариантами терапии [31].

Цефтазидим – цефалоспарин III поколения. Механизм действия следующий: ингибирует синтез бактериальных пептидогликанов клеточной стенки после связывания с пенициллинсвязывающими белка-

ми (ПСБ), что приводит к лизису и смерти бактериальных клеток. [31].

Спектр действия препарата «цефтазидим+авибактам»: грамотрицательные бактерии: *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Citrobacter koseri*, *Enterobacter aerogenes*, *Morganella morganii*, *Providencia rettgeri*, *Proteus vulgaris* [31].

Сравнительные данные об активности цефтазидима/авибактама и других АМП в отношении выделенных в Российской Федерации энтеробактерий-продуцентов карбапенемаз приведены в табл. 1 [22].

Представленные данные свидетельствуют о том, что активность цефтазидима/авибактама в отношении карбапенемазопroduцирующих *Enterobacterales* превосходит активность других антибиотиков. Установлено, что чувствительность

*P. aeruginosa* к цефтазидиму/авибактаму выше, чем к другим антибиотикам, за исключением колистина, однако применение последнего препарата сопряжено с высоким риском острого повреждения почек [22]. Для повышения эффективности терапии инфекций, вызванных *P. aeruginosa*, может быть рекомендовано определение типа карбапенемаз и определение чувствительности к цефтазидиму/авибактаму в каждом конкретном случае [22].

Цефтазидим/авибактам вводят внутривенно в режиме 2-часовой инфузии – 2 г цефтазидима и 500 мг авибактама каждые 8 ч. Важно, что цефтазидим и авибактам не вступают во взаимодействие друг с другом. Не обнаружен ни синергизм, ни антагонизм цефтазидима и авибактама с метронидазолом, тобрамицином, левофлоксацином, ванкомицином, линезолидом, колистином и тигециклином, что позволяет использовать цефтази-

дим-авибактам в режиме комбинированной терапии [22].

Основные фармакокинетические параметры цефтазидима и авибактама представлены в табл. 2 [22].

И цефтазидим, и авибактам проникают в бронхоальвеолярную жидкость человека в одинаковой степени с концентрациями около 30% от таковых в плазме. Профили зависимости концентрации от времени для ХБЛ и плазмы крови сходны [31].

У пожилых пациентов, а также при заболеваниях почек с клиренсом креатинина >50 мл/мин коррекция дозы цефтазидима/авибактама не требуется. При более выраженном снижении клиренса креатинина дозу цефтазидима/авибактама пропорционально уменьшают (табл. 3) [31].

Цефтазидим и авибактам выводятся при гемодиализе. В дни гемодиализа препарат следует

Таблица 1. Чувствительность энтеробактерий-продуцентов карбапенемаз, выделенных в Российской Федерации в 2013–2018 гг. к наиболее активным антимикробным препаратам

Препарат	Число исследованных штаммов, n	Доля штаммов по категориям, %		
		S	I	R
Цефтазидим/авибактам	385	78,4	—	21,6
Колистин	130	77,7	—	22,3
Тигециклин	446	67,3	20,9	11,8
Амикацин	447	52,6	2,9	44,5
Имипенем	441	39,5	24,3	36,2
Меропенем	447	38,5	16,5	45,0
Дорипенем	400	32,0	11,5	56,5
Фосфомицин	447	31,5	—	68,5
Гентамицин	447	27,5	0,7	71,8

Таблица 2. Фармакокинетика цефтазидима и авибактама

Параметр	Цефтазидим 2 г каждые 8 ч	Авибактам 500 мг каждые 8 ч
Объем распределения, л	17	22
Время полувыведения, ч	2,7	2,7
Связывание с белком, %	21	8
Проникновение в альвеолярную жидкость, %	21	25—35

Таблица 3. Коррекция дозы цефтазидима/авибактама у пациентов со сниженной функцией почек

Клиренс креатинина, мл/мин	Доза, мг	Частота введения
31-50	1000/250	Каждые 8 ч
16-30	750/187,5	Каждые 12 ч
6-15	750/187,5	Каждые 24 ч
Терминальная почечная недостаточность, гемодиализ	750/187,5	Каждые 48 ч

вводить после завершения гемодиализа [31].

В семи клинических исследованиях фазы II и фазы III терапию препаратом получили 2024 взрослых пациента. Наиболее часто у более чем 5% пациентов, получавших препарат, появились такие нежелательные реакции, как положительная прямая проба Кумбса, тошнота и диарея. Тошнота и диарея обычно были легкой или умеренной степени [31].

Препарат назначается внутривенно детям от 3 месяцев до 18 лет в зависимости от возраста и веса пациента: с клиренсом креатинина (КК) $>50$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup>\* каждые 8 часов детям от 3 до 6 месяцев в дозе 40/10 мг/кг и детям от 6 месяцев до 18 лет в дозе 50/12,5 мг/кг до максимума (2000/500 мг). Продолжительность инфузии составляет 2 часа [31]. Цефтазидим-авибактам был одобрен Food and Drug Administration (FDA) в США и European Medicines Agency (EMA) в ЕС для лечения нозокомиальной пневмонии [30].

Antoni Torres и соавт. [32] на основании результатов III фазы рандомизированного контролируемого испытания REPROVE (ClinicalTrials.gov Идентификатор: NCT01808092) показали, что терапия нозокомиальной пневмонии цефтазидимом/авибактамом не уступает по эффективности лечению меропенемом. Аналогичные результаты приведены в проспективном многоцентровом обсервационном исследовании D. van Duin и соавт. [33] относительно колистина.

Следовательно, цефтазидим/авибактам является потенциальной альтернативой карбапенемам у пациентов с НП, включая НПНВЛ, и может быть рассмотрен как средство для эмпирической терапии в учреждениях с высокой распространенностью (более 20-25%) инфекций, вызванных продуцирующими БЛРС или сериновые карбапенемазы грамотрицательными бактериями [22].

**Цефтаролин фосамил** (Ceftaroline fosamil) представляет собой цефалоспорин пятого поколения, который обладает широким

спектром действия как *in vitro*, так и *in vivo* против грамположительных и грамотрицательных бактерий [30, 34]. Цефтаролин фосамил является пролекарством, которое быстро метаболизируется фосфатазой до биоактивного цефтаролина, а последний гидролизует до неактивного метаболита цефтаролина М-1. Цефтаролин связывается с протеинами РВР1-4-бактерий. Данный цефалоспорин обладает высоким аффинитетом к РВР2а, который ассоциирован с резистентностью к метициллину у бактерий *Staphylococcus aureus*. Цефтаролин также обладает активностью в отношении устойчивых к пенициллину бактерий *Streptococcus pneumoniae* благодаря связывающей близости с РВР2х [30]. В кровеносном русле только около 20% цефтаролина находится в связанном состоянии. Цефтаролин и его метаболиты выводятся главным образом почками, что требует коррекции дозы для пациентов с нарушениями функции почек (с клиренсом креатинина  $\leq 50$  мл/мин) [35].

Цефтаролин фосамил – цефалоспорин, обладающий активностью против MRSA, одобренный для применения у детей [36]. Спектр антибактериальной активности цефтаролина в целом аналогичен таковому цефтриаксона. Цефтаролин обладает высокой бактерицидной активностью против бактерий MSSA и MRSA и в 4 раза более активен, чем цефтриаксон [30]. Согласно данным Richard A. Alm и соавт. [37], только 4 из 8037 исследованных европейских изолятов MRSA обладали резистентностью к действию цефтаролина (МПК $>2$  мг/л). Первый устойчивый к действию цефтаролина изолят *Staphylococcus aureus* был зарегистрирован в 2014 г. в США. В основе резистентности бактерий к цефтаролину лежали мутации гена Pbp2a *Staphylococcus aureus* [30].

К действию цефтаролина чувствительны 99,9% бактерий *Streptococcus pneumoniae* (МПК $50/90=0,008/0,12$  мг/л); 99,8% изолятов *Haemophilus influenzae* (МПК $50/90=0,008/0,03$  мг/л); *Moraxella catarrhalis* (МПК $50/90=0,06/0,25$  мг/л). На про-

тяжении последних лет цефтаролин без существенных изменений сохраняет выраженную бактерицидную активность против бактерий *Streptococcus pneumoniae* ( $>99,9\%$ ) [30]. Цефтаролин фосамил назначается внутривенно взрослым при нормальной функции почек (клиренс креатинина (КК) $>50$  мл/мин) в стандартной дозе по 600 мг каждые 12 часов, а в высокой дозе (ОИКМТ, доказано или предположительно вызванные *S. aureus* с МПК = 2 мг/л или 4 мг/л для цефтаролина) – каждые 8 часов. Продолжительность введения препарата составляет предпочтительно 60 минут. Рекомендуемая длительность лечения составляет 5-14 дней для осложненных инфекций кожи и мягких тканей и 5-7 дней для внебольничной пневмонии. [36].

Giovanni Sotgiu и соавт. [38] на основании метаанализа показали, что цефтаролин фосамил обладает высокой эффективностью, безопасностью при лечении пневмоний и характеризуется хорошей переносимостью пациентами. Цефтаролина фосамил показан для лечения следующих инфекций у новорожденных, младенцев, детей, подростков и взрослых: осложненные инфекции кожи и мягких тканей (ОИКМТ) и внебольничная пневмония (ВП) [36]. Цефтаролин является эффективным антибактериальным средством, предназначенным для лечения инфекционных заболеваний, вызванных бактериями MRSA и резистентных к действию пенициллина *Streptococcus pneumoniae*, в том числе и у детей [39].

В период пандемии COVID-19 значительное влияние на смертность пациентов оказывают не только непосредственно SARS-CoV-2, но и вторичные инфекции различных локализаций. В ведении пациентов с обструктивными заболеваниями органов дыхания важен мультидисциплинарный подход, настороженность клиницистов в отношении коинфекций. Коморбидная патология (ожирение, сахарный диабет 2 типа с декомпенсацией показателей углеводного обмена), длительная катетеризация мочевых путей, продолжительная госпитализация, в том числе

Таблица 4. Дозирование цефтаролина фосамила у детей с нормальной функцией почек (клиренс креатинина (КК)>50 мл/мин)

Показания	Возрастная группа	Дозировка (мг/инфузия)	Длительность инфузии (минуты)/частота
Стандартная доза <sup>а</sup>	Подростки в возрасте от 12 лет до < 18 лет с массой тела ≥ 33 кг	600 мг	5–60 <sup>б</sup> /каждые 12 часов
Осложненные инфекции кожи и мягких тканей (оИКМТ) Внебольничная пневмония (ВП)	Подростки в возрасте от 12 лет до < 18 лет с массой тела < 33 кг и дети в возрасте от ≥ 2 лет до < 12 лет	12 мг/кг до максимальной дозы 400 мг	5–60 <sup>б</sup> /каждые 8 часов
	Младенцы в возрасте от ≥ 2 месяцев до < 2 лет	8 мг/кг	5–60 <sup>б</sup> /каждые 8 часов
Высокая доза <sup>б</sup> оИКМТ, доказано или предположительно вызванные <i>S. aureus</i> с МПК = 2 мг/л или 4 мг/л для цефтаролина <sup>в</sup>	Новорожденные с рождения до < 2 месяцев <sup>б</sup>	6 мг/кг	60/каждые 8 часов
	Дети и подростки в возрасте от ≥ 2 лет до < 18 лет	12 мг/кг до максимальной дозы 600 мг	120/каждые 8 часов
	Младенцы в возрасте от ≥ 2 месяцев до < 2 лет	10 мг/кг	120/каждые 8 часов

<sup>а</sup> Для пациентов с клиренсом креатинина, превышающим нормальные значения, получающих стандартную дозу препарата, может быть предпочтительнее длительность инфузии 60 минут.

<sup>б</sup> Рекомендации по длительности инфузии менее 60 минут и применению высоких доз основаны только на результатах фармакокинетических и фармакодинамических анализов.

<sup>в</sup> Для лечения инфекций, вызванных *S. aureus*, для которого МПК цефтаролина составляет ≤ 1 мг/л, рекомендуется стандартная доза препарата.

в отделение интенсивной терапии, иммуносупрессия создали условия для инфицирования пациентов экстремально резистентными штаммами возбудителей, демонстрирующих микробиологическую и клиническую резистентность ко всем исследованным классам антибактериальных препаратов, в том числе к карбапенемам, аминогликозидам и полимиксидам. На фоне распространяющейся антибиотикорезистентности основных возбудителей ИСМП использование неэффективных антибиотиков у таких пациентов может стать важным фактором дополнительной селекции штаммов с экстремальной и полной устойчи-

востью. С другой стороны, в последние годы отмечена устойчивая тенденция к снижению числа появляющихся на рынке новых антибактериальных препаратов, преодолевающих антибиотикорезистентность. Для решения проблемы лечения в стационаре инфекций, вызванных мультиполирезистентными бактериями, а также наиболее проблемными патогенами в ОРИТ, большой интерес представляет активность комбинации препаратов цефалоспоринов и ингибиторов β-лактамаз (цефтазидима/авибактам) в отношении БЛРС-продуцирующих и карбапенем-резистентных энтеробактерий и синегнойной палочки,

обладающий лучшей выживаемостью в сравнении с комбинированной АБТ. При лечении инфекций, вызванных MRSA и резистентными к действию пенициллина бактериями *Streptococcus pneumoniae*, препаратом выбора для этиологического лечения из антибиотиков цефалоспоринового ряда уже с рождения можно считать цефтаролин фосамил, обладающий наиболее высокой антипневмококковой активностью, благоприятным профилем безопасности у пациентов с сопутствующей патологией (ССЗ, СД, ХБП, ожирение, ХОБЛ и др.) и низким риском индуцирования резистентности.

### Список литературы

1. Ильницкий Р.И. Синдром бронхиальной обструкции: дифференциально-диагностическое значение и клинические подходы// Украинский пульмонологичний журнал. 2005. №3. С. 60-67.
2. Дворецкий Л.И. Инфекция и хроническая обструктивная болезнь легких. Consilium Medicum. 2001. Т. 3. №12. 587-595.
3. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for prevention, diagnosis, and management of COPD. 2022 report. Available from: <https://goldcopd.org/2022-gold-reports-2/> Accessed 2021 Dec 26.
4. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2014 г.). Пер. с англ. под ред. Белевского А.С. М.: Российское республиканское общество; 2015.
5. Zhang X.Y., Huang H.J., Zhuang D.L. et al. Biological, clinical and epidemiological features of COVID-19, SARS and MERS and AutoDock simulation of ACE2 // Infect Dis Poverty. 2020. 9(1). P99. doi: 10.1186/s40249-020-00691-6.
6. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации: Версия 6 (28.04.2020). М., 2020: 165.
7. Brugliera L., Spina A., Castellazzi P. et al. Rehabilitation of COVID-19 patients. J Rehabil Med. 2020;52(4):jrm00046. doi:10.2340/16501977-2678.
8. Каштанова Е.В., Шахтшнейдер Е.В., Кручинина М.В., Логвиненко И.И., Стрюкова Е.В., Рагино Ю.И. Биохимические, молекуляр-

- но-генетические и клинические аспекты COVID-2019. Бюллетень сибирской медицины. 2021. 20 (1), 147-157.
9. Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г. и др. Международный регистр “Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 (АКТИВ SARS-CoV-2)”: анализ 1000 пациентов. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4165.
  10. Бродская О.Н. Пандемия COVID-19 и хроническая обструктивная болезнь легких: аспекты взаимного влияния. Астма и аллергия. 2021. (2), 9-14.
  11. Garcia-Pachona E., Zamora-Molina L., Soler-Sempere M.J. et al. Asthma and COPD in hospitalized COVID-19 patients. *Archivos de Bronconeumologia*. 2020;56(9):604–606.
  12. Дзюблик А.А. Ведение пациентов с ХОЗЛ в условиях пандемии COVID-19. Украинский пульмонологический журнал, 2020 № 4, 6-9.
  13. Olloquequi J. COVID-19 susceptibility in chronic obstructive pulmonary disease. *European Journal of Clinical Investigation* 2020 Oct;50(10):e13382.
  14. Ziegler C.G.K., Allon S.J., Nyquist S.K. SARS-CoV-2 receptor ACE2 is an interferon-stimulated gene in human airway epithelial cells and is detected in specific cell subsets across tissues. *Cell*. 2020. -181(5). P.1016-1035.
  15. Li M.Y., Li L., Zhang Y., Wang X.S. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *Infect. Dis. Poverty*. 2020; 9(1): 45
  16. Leung J Niikura M Yang C. et al. COVID-19 and COPD. *Eur Respir J*. 2020;56(2):2002108.
  17. Jacobs M., Van Eeckhoutte H.P., Wijnant S.R.A. et al. Increased expression of ACE2, the SARS-CoV-2 entry receptor, in alveolar and bronchial epithelium of smokers and COPD subjects. *Eur Respir J*. 2020;56:2002378.
  18. Wu F, Zhou Y, Wang Z. et al. Clinical characteristics of COVID-19 infection in chronic obstructive pulmonary disease: a multicenter, retrospective, observational study. *J Thorac Dis*. 2020;12(5):1811–1823.
  19. Айсанов З.Р., Кокосов А.Н., Овчаренко С.И., Хмелькова Н.Г., Цой А.Н., Чучалин А.Г., Шмелев Е.И. Хронические обструктивные болезни легких. Федеральная программа. Рус. мед. журн., 2001, 1: 9-33.
  20. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020; 395 (10 229): 1054–62.
  21. Тапальский Д.В., Карпова Е.В., Акуленок О.М. и др. Антибиотикорезистентность KLEBSIELLA PNEUMONIAE на фоне пандемии COVID-19: опыт многопрофильного стационара. Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение. 2021. 10 (3 (38)), 15-22.
  22. Белоцерковский Б.З., Проценко Д.Н., Гельфанд Е.Б. Антибактериальная терапия нозокомиальной пневмонии в эпоху роста резистентности к карбапенемам. *Анестезиология и реаниматология*, 2018. 63 (5), 22-35.
  23. Koulenti D, Tsigou E., Rello J. Nosocomial pneumonia in 27 ICUs in Europe: perspectives from the EU-VAP/CAP study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2017;36:1999-2006.
  24. Abaturov A.E., Kryuchko T.A. [Present and future etiological therapy of bacterial pneumonia. 2. Antibacterial therapy of hospital pneumonia]. *Child's health*, 2017. vol. 4 (12), pp. 77–83.
  25. Ефименко Т.А., Терехова Л.П., Ефременкова О.В. Современное состояние проблемы антибиотикорезистентности патогенных бактерий. *Антибиотики и химиотерапия*. 2019. Т. 64, №. 5–6. С. 64–68.
  26. Kumar S, Varela M.F. Molecular mechanisms of bacterial resistance to antimicrobial agents. In: Méndez-Vilas A., ed. *Microbial Pathogens and Strategies for Combating Them: Science, Technology and Education*. Formatex Research Center: Badajoz (Spain); 2013: 522–34.
  27. Эйдельштейн М.В. β-лактамазы аэробных грамотрицательных бактерий: характеристика, основные принципы классификации, современные методы выявления и типирования. *КМАХ*. 2001. 3 (3): 223–42.
  28. Jeon J.H., Lee J.H., Lee J.J. et al. Structural Basis for CarbapenemHydrolyzing Mechanisms of Carbapenemases Conferring Antibiotic Resistance. *Int. J. Mol. Sci*. 2015; 16: 9654–92.
  29. Петрова Н.В., Замятин М.Н. Механизмы антибиотикорезистентности: ферментативная инактивация. *Клиническая патофизиология*. 2018. 1: 3-9.
  30. Абатуров А.Е. Новые препараты цефалоспоринов, рекомендуемые для лечения нозокомиальных пневмоний. *Педиатрия. Восточная Европа*. 2019. Т. 7 (№ 1). С. 151-164.
  31. Общая характеристика лекарственного препарата. ЗАВИЦЕФТА® (Zavicefta®).
  32. Torres A., Zhong N., Pacht J. et al. Ceftazidime-avibactam versus meropenem in nosocomial pneumonia, including ventilator-associated pneumonia (REPROVE): a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2018. Mar; vol. 18(3), pp. 285–295.
  33. Van Duin D., Lok J.J., Earley M. et al. Colistin vs. Ceftazidime-avibactam in the Treatment of Infections due to Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae. *ECCMID 2016 April 10 (Amsterdam, the Netherlands)*.
  34. Biek D., Critchley I.A., Riccobene T.A., Thye D.A. Ceftaroline fosamil: a novel broad-spectrum cephalosporin with expanded anti-Gram-positive activity. *J Antimicrob Chemother*. 2010. Nov, vol. 65, Suppl 4:iv9–16.
  35. Yim J., Molloy L.M., Newland J.G. et al. Use of Ceftaroline Fosamil in Children: Review of Current Knowledge and its Application. *Infect Dis Ther*. 2017. Mar; vol. 6(1), pp. 57–67.
  36. Общая характеристика лекарственного препарата. ЗИНФОРО® (Zinforo®).
  37. Alm R.A., McLaughlin R.E., Kos V.N. et al. Analysis of Staphylococcus aureus clinical isolates with reduced susceptibility to ceftaroline: an epidemiological and structural perspective. *J Antimicrob Chemother*. 2014. Aug; vol. 69(8), pp. 2065–75.
  38. Sotgiu G., Aliberti S., Gramegna A. et al. Efficacy and effectiveness of Ceftaroline Fosamil in patients with pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Respir Res*. 2018. Oct 23; vol. 19(1), pp. 205.
  39. Corey A., So T.Y. Current Clinical Trials on the Use of Ceftaroline in the Pediatric Population. *Clin Drug Investig*. Jul., 2017. vol. 37(7), pp. 625–634.

Статья подготовлена при поддержке Филиала компании Pfizer Export B.V. в Республике Казахстан, г. Алматы, пр. Н. Назарбаева, д. 100/4. PfizerKazakhstan@pfizer.com

Номер GCMA: PP-ZVA-KAZ-0004

DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-10-31-34

# Значение респираторной поддержки в формировании бронхолегочной дисплазии у глубоко недоношенных детей с функционирующим артериальным протоком



О.Б. Бахметьева<sup>1,2</sup>, А.В. Николенко<sup>1</sup>, А.Н. Биянов<sup>1</sup>, М.А. Пермякова<sup>2</sup>, М.А. Мамунц<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Пермь  
<sup>2</sup>ГБУЗ ПК «Пермская краевая клиническая больница»; Россия, г. Пермь

**Цель обзора:** проанализировать имеющуюся информацию о возможном влиянии респираторной поддержки на формирование бронхолегочной дисплазии (БЛД) у глубоко недоношенных детей с функционирующим артериальным протоком.

**Основные положения.** В последнее десятилетие проблема недоношенных детей в связи с внедрением в РФ новых критериев живорождения стала более актуальной. Наиболее частым осложнением недоношенности является БЛД, что связано с морфофункциональной незрелостью глубоко недоношенного ребенка. БЛД страдают около 20 % новорожденных с гестационным возрастом (ГВ) менее 30 недель и массой тела менее 1500 г, более 40 % новорожденных с ГВ менее 28 недель. Среди детей с экстремально низкой массой тела (500–999 г) при рождении БЛД развивается у 35–80 %, при очень низкой массе тела (1000–1499 г) – у 7–30 %. Одной из значимых проблем, усугубляющих состояние недоношенных детей, также является функционирование гемодинамически значимого открытого артериального протока (ОАП), частота встречаемости которого находится в обратной зависимости от ГВ.

**Заключение.** Проведенные исследования демонстрируют взаимосвязь между наличием ОАП и развитием БЛД. Требуется уточнения влияние искусственной вентиляции легких на гемодинамическую значимость ОАП и формирование БЛД.

**Ключевые слова:** недоношенные дети, бронхолегочная дисплазия, режимы респираторной поддержки, открытый артериальный проток.

Вклад авторов: Бахметьева О.Б. – сбор материала, написание текста статьи; – разработка концепции обзора; Биянов А.Н. – оформление статьи; Пермякова М.А. – сбор материала; Мамунц М.А. – утверждение статьи для публикации.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Бахметьева О.Б., Николенко А.В., Биянов А.Н., Пермякова М.А., Мамунц М.А. Значение респираторной поддержки в формировании бронхолегочной дисплазии у глубоко недоношенных детей с функционирующим артериальным протоком. Доктор.Ру. 2021; 20(10): 31–34. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-10-31-34

## The Role of Respiratory Support in Bronchopulmonary Dysplasia Development in Extremely Premature Children with Functional Ductus Arteriosus

O.B. Bakhmetieva<sup>1,2</sup>, A.V. Nikolenko<sup>1</sup>, A.N. Biyanov<sup>1</sup>, M.A. Permyakova<sup>2</sup>, M.A. Mamunts<sup>1</sup>

<sup>1</sup>E.A. Vagner Perm State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 26 Petropavlovskaya Str., Perm, Russian Federation 614990

<sup>2</sup>Perm Regional Clinical Hospital; 33 Marshal Zhukov Str., Perm, Russian Federation 614013

Abstract

Objective of the Review: To analyse the available information on the potential impact from respiratory support on bronchopulmonary dysplasia (BPD) development in extremely premature children with functional ductus arteriosus.

Key Points. In recent decade, the problem of premature children has become very acute as a result of introduction of the new live birth criteria. The most common complication of a premature birth is BPD because of the morphofunctional immaturity of an extremely premature child. BPD is diagnosed in approximately 20 % of newborns with the gestational age (GA) of less than 30 weeks and body weight of less than 1,500 g; and in over 40 % of newborns with GA of less than 28 weeks. Children with extremely low body weight (500–999 g) and low body weight (1,000–1,499 g) at birth have BPD in 35–80 %, and 7–30 % of cases, respectively. One problem aggravating the condition of premature children is a haemodynamically functional patent ductus arteriosus (PDA), the prevalence of which is in inverse relation to GA.

Conclusion. The studies demonstrate the correlation between PDA and BPD development. The impact of artificial pulmonary ventilation on the haemodynamical significance of PDA and BPD development needs further evaluation.

**Keywords:** premature children, bronchopulmonary dysplasia, respiratory support, patent ductus arteriosus  
Contributions: Bakhmetieva, O.B. – material collection, text of the article; Nikolenko, A.V. – review design; Biyanov, A.N. – text preparation; Permyakova, M.A. – material collection; Mamunts, M.A. – approval of the manuscript for publication.  
Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Bakhmetieva O.B., Nikolenko A.V., Biyanov A.N., Permyakova M.A., Mamunts M.A. The Role of Respiratory Support in Bronchopulmonary Dysplasia Development in Extremely Premature Children with Functional Ductus Arteriosus. Doctor.Ru. 2021; 20(10): 31–34. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-10-31-34

Актуальность проблемы недоношенных детей возрастает с каждым днем в связи с внедрением новых высоких технологий по оказанию помощи таким детям, а также накоплением опыта выхаживания младенцев с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ). Основная задача перинатальной медицины – не просто снизить младенческую смертность, но и улучшить здоровье плода и новорожденного. В РФ число преждевременных родов остается стабильным год от года (около 8 % от всех рожденных детей), удельный вес новорожденных с ЭНМТ составляет 0,2 %, с очень низкой массой тела (ОНМТ) – 0,8 %.

Осложнения, которые возникли в результате преждевременных родов, являются основной причиной смерти детей в возрасте до 5 лет. Следует отметить, что смертность недоношенных детей в 30–35 раз выше, чем доношенных<sup>1</sup>.

Наиболее частое осложнение недоношенности, которое диагностируется у 68 % новорожденных с гестационным возрастом (ГВ) менее 29 недель, – бронхолегочная дисплазия (БЛД), частота которой выросла за последние 20 лет и которая обуславливает высокую смертность у этой категории детей [1].

БЛД – хроническое диффузное заболевание недоношенных новорожденных в исходе респираторного дистресс-синдрома (РДС) и/или недоразвития легких, диагностируемое на основании кислородозависимости в возрасте 28 суток жизни и/или 36 недель постконцептуального возраста. БЛД опасна развитием осложнений (хронической и острой дыхательной недостаточности, белково-энергетической недостаточности, легочной гипертензии, легочного сердца), характеризуется регрессом клинических

проявлений по мере роста ребенка при персистенции морфологических изменений легочной ткани и нарушений ФВД [2].

Определение БЛД эволюционировало в течение многих лет, оно включает такие аспекты, как ГВ, общее время на дополнительном кислороде и использование nCPAP (nasal continuous positive airway pressure – назальное постоянное положительное давление в дыхательных путях) или вентиляции под положительным давлением (PPV – positive pressure ventilation) в дополнение к зависимости от кислорода в 36 недель постконцептуального возраста (ГВ плюс постнатальный возраст недоношенного ребенка в неделях с начала последнего менструального цикла матери) [3].

Одной из основных причин увеличения распространенности является повышенная выживаемость недоношенных новорожденных, особенно родившихся с ГВ 22–24 недели. Более 50 % таких младенцев имеют риск формирования БЛД, так как легкие в это время находятся на канальцевой стадии развития, имеют ограниченные дыхательные единицы, способные к газообмену. В 26–27 недель внутриутробного развития начинается массовое преобразование канальцев в мешочки (первичные альвеолы) с дифференцировкой альвеолоцитов и появлением сурфактанта [4]. На этом этапе риск появления БЛД составляет более 30 % [5]. Недоношенные дети, родившиеся в 28 недель внутриутробного развития и старше, имеют относительно низкий риск БЛД.

Патогенез БЛД у младенцев с ЭНМТ характеризуется многофакторностью, а вентиляция является компонентом, который потенциально может быть изменен [6].

У недоношенных детей с ЭНМТ при рождении очень распростра-

нен открытый артериальный проток (ОАП) [7]. Эпидемиологические исследования связывают наличие ОАП с развитием БЛД.

### **Влияние открытого артериального протока на формирование бронхолегочной дисплазии**

В основе негативного воздействия на легочную ткань лежит перегрузка малого круга кровообращения вследствие возврата к легким большого объема крови, который не попадает в большой круг кровообращения, в результате чего возникает интерстициальный отек. Низкое онкотическое давление плазмы и высокая проницаемость капилляров, характерные для недоношенных новорожденных, приводят к пропотеванию жидкости в просвет альвеол, инактивации сурфактанта и усугублению тяжести РДС. В первые 24–72 часа этот эффект нивелируется усилением лимфатического оттока от легких. Однако если проток остается открытым и далее, возникают значительные нарушения механики легких и прогрессивное ухудшение газообмена [8].

Реактивное воспаление и изменения в созревании легочной сосудистой системы могут дополнительно способствовать развитию БЛД [9, 10]. Постоянный шунт слева направо через ОАП, увеличивая скорость гидростатической фильтрации жидкости в интерстиций легких, усиливает интерстициальный отек, что ухудшает легочную механику и продлевает потребность в механической вентиляции [11].

Последние исследования показали, что наличие у новорожденных гемодинамически незначимого ОАП не повышает риск формирования у них БЛД, в отличие от гемодинамически значимого (ГЗ)

<sup>1</sup>ВОЗ Нью-Дели/Женева/Нью-Йорк. «Глобальная коалиция призывает улучшить уход за новорожденными и принять более эффективное законодательство в целях спасения младенцев, находящихся на грани смерти». Выпуск новостей. 13 декабря 2018 г.

ОАП [12, 13]. Так, риск развития БЛД увеличивается на 70 % для каждой дополнительной недели воздействия ГЗ ОАП [12].

Пока эти результаты не свидетельствуют о том, что ГЗ ОАП является причиной БЛД, но его наличие может быть полезным биомаркером для выявления детей с повышенным риском БЛД [14].

Известно, что младенцы, родившиеся с ГВ 22–27 недель, имеют высокий риск развития БЛД и длительного функционирования ОАП [5, 15], который часто становится гемодинамически значимым.

Таким образом, ГЗ ОАП чаще всего присутствует, когда недоношенный ребенок наиболее подвержен повреждению легких, приводящему к БЛД. С учетом совпадения по времени остается неясным, является ли ОАП истинным фактором риска БЛД или просто маркером клинического заболевания, связанного с возникновением БЛД [9].

### Респираторная поддержка

Респираторное лечение глубоко недоношенных новорожденных детей эволюционировало с течением времени [3]. Если ранее рекомендовалось начинать респираторную терапию с неинвазивной ИВЛ (маской), а метод nCPAP использовать уже после стабилизации сердечной деятельности и дыхания, то в настоящее время у недоношенных более предпочтительной считается стартовая терапия методом CPAP. Создание и поддержание непрерывного положительного давления в дыхательных путях является необходимым элементом ранней стабилизации состояния глубоко недоношенного ребенка как при спонтанном дыхании, так и при проведении ИВЛ. Постоянное положительное давление в дыхательных путях способствует созданию и поддержанию функциональной остаточной емкости легких, препятствует ателектазированию, снижает работу дыхания [16].

Несмотря на то что неинвазивная вентиляция все чаще используется для респираторной поддержки

у детей с ЭНМТ, инвазивная вентиляция остается основным режимом для этой популяции. Современные аппараты ИВЛ имеют возможность улучшить дыхательную поддержку у таких новорожденных за счет встроенного микропроцессора, синхронизируя дыхание ребенка с работой аппарата.

Высокочастотные вентиляторы с доставкой меньших дыхательных объемов должны были обеспечить снижение риска баротравмы и хронических заболеваний легких (ХЗЛ). Однако заболеваемость ХЗЛ не снизилась. Вопрос, касающийся стратегий эндотрахеальной искусственной вентиляции у детей с ЭНМТ, остается открытым и на сегодняшний день.

Считается, что продолжительность ИВЛ следует минимизировать, чтобы максимально снизить ее повреждающее действие на легкие [17]. Стратегия обеспечения синхронизированной ИВЛ с целевым дыхательным объемом представляется наиболее эффективной для предотвращения смертности и БЛД у новорожденных [18, 19].

Тем не менее, несмотря на улучшение технического оснащения, в среднем, по данным разных центров, БЛД развивается у 30 % новорожденных детей, нуждающихся в ИВЛ [20]. Воспалительный каскад в неонатальном легком, вызванный ИВЛ, приводит к увеличению проницаемости микрососудов и количества внутрилегочной жидкости [21]. Такое воспаление в сочетании с развивающимся фиброзом, который нарушает лимфоотток в легком, усугубляют проблему ОАП, подавляя способность фильтровать легочную жидкость. Этот процесс может привести к связанному с ОАП отеку легких через несколько дней после рождения [9].

Попытки коррекции данных нарушений предпринимаются в мировой практике постоянно. Так, в медицинском центре Бостона В.М. Levesque и соавт. провели исследование, основанное на «Колумбийском» опыте [22], включившее исключительное использование bCPAP (bubble continuous positive

airway pressure), строгие критерии интубации и экстубации, длительное bCPAP, чтобы избежать подачи дополнительного кислорода, тем самым способствуя росту легких. Они обнаружили, что при такой методике уменьшается необходимость в механической вентиляции и сохраняется возможность введения сурфактанта и дополнительного кислорода у детей, родившихся до 33 недель ГВ, без неблагоприятных последствий.

В результате все показатели статистически значимо улучшились, кроме возраста экстубации. Отмечено снижение частоты ХЗЛ у новорожденных с ГВ 28 недель и более: количество младенцев с ХЗЛ уменьшилось на 55,5 %.

Для детей с ГВ менее 28 недель недостаточно данных для подтверждения снижения частоты развития ХЗЛ. Меньше новорожденных нуждались в интубации в первые 72 часа жизни, увеличилась частота применения CPAP с сокращением продолжительности механической вентиляции.

Не выявлены различия в частоте возникновения пневмотораксов, ретинопатии любой степени тяжести или постнатального применения стероидов, при этом практически в 2 раза снизилась частота возникновения ОАП (с 60 % до 33 %) среди новорожденных с ГВ 28 недель и более [22].

Есть и другая точка зрения. Известно, что у недоношенных детей стратегии избегания ИВЛ, особенно в первую неделю после рождения, уменьшают заболеваемость БЛД [23, 24], однако эти стратегии не влияют на ОАП. В исследовании, сравнивающим NIPPV (nasal intermittent positive pressure ventilation – назальная синхронизированная прерывистая вентиляция с положительным давлением) и ИВЛ у детей с ГВ менее 32 недель, обнаружено значимое снижение частоты БЛД/летального исхода (52 % и 20 % в группах сопоставления соответственно), различий в показателях ОАП при этом не было [25].

R. Ramanathan и соавт. сообщают о снижении распространенности БЛД при применении у детей

NIPPV как метода респираторной поддержки при экстубации в первую неделю жизни, а также потребности в повторной интубации по сравнению с таковой при использовании назального СРАР (21 % против 39 %), при применении которого чаще возникали рецидивирующие апное, брадикардия, респираторный ацидоз, требовались повторная интубация и механическая вентиляция. Возможно, это обусловлено уменьшением инвазивной механической вентиляции в первые 7 дней после рождения в группе NIPPV (неинвазивной вентиляции) [26, 27].

В указанном исследовании между группами не было разницы в частоте выявления ОАП или оперативного лигирования. Таким образом, не просто наличие ОАП, который увеличивает риск развития БЛД, а формирование гемодинамической значимости артериального протока в сочетании с повреждением легких (влияние механической вентиляции, токсическое действие кислорода) в итоге приводят к БЛД [9].

Размер артериального протока является ключевым фактором при определении риска БЛД.

В большом популяционном исследовании P. Harkin и соавт. изучалась взаимосвязь оперативного или консервативного способов лечения ОАП с развитием тяжелой БЛД. Последнее наблюдалось как при медикаментозном, так и при хирургическом лечении ОАП. Наиболее выраженной связью была у детей, перенесших хирургическое лигирование ОАП после неудачной медикаментозной терапии. Длительное лево-правое шунтирование через ОАП, вызывающее отек легких, считается фактором риска развития БЛД.

В данном исследовании и РДС, и традиционная ИВЛ были связаны с повышенным риском ОАП, требующего терапии, независимо от ГВ при рождении. У детей, находящихся на высокочастотной осцилляторной ИВЛ, ГЗ ОАП, требующий лечения, возникал реже [28].

Напротив, исследование, проведенное T. Ulrich и соавт., не выявило связи между оперативным лигированием ОАП и БЛД [29]. Риски, связанные с лигированием, снижаются благодаря другим путям улучшения оказания неонатальной помощи. В частности, число хирургических лигирований, выполненных в Со-

единенных Штатах за последние несколько десятилетий, значительно уменьшилось [1]. Пока неизвестно, есть ли альтернативы хирургическому лечению, такие как эндоваскулярное закрытие, будет ли оно влиять на частоту или тяжесть ХЗЛ.

### Заключение

Проведенные исследования демонстрируют тесную связь между наличием открытого артериального протока (ОАП) и возникновением бронхолегочной дисплазии (БЛД). У ряда пациентов со сформировавшимся гемодинамически значимым ОАП ни фармакологические, ни хирургические методы не предотвратили развитие БЛД.

Требуется обсуждения тактика ведения детей с экстремально низкой массой тела с ОАП, находящихся на ИВЛ в первую неделю жизни.

Использование современных методов лечения ОАП сопряжено с высоким риском формирования БЛД [9]. Поэтому необходим поиск возможных путей снижения этого риска у недоношенных новорожденных.

*Список литературы находится в редакции*

Бахметьева Оксана Борисовна (автор для переписки) – аспирант кафедры педиатрии с курсом поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО «ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России; врач анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных и недоношенных детей Перинатального центра ГБУЗ ПК ПККБ. 614013, Россия, г. Пермь, ул. Маршала Жукова, д. 33. <http://orcid.org/0000-0003-2343-3602>. E-mail: oks\_rean@mail.ru

Николенко Андрей Валентинович – к.м.н, доцент, заведующий кафедрой анестезиологии, реанимации и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России. 614990, Россия, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26. eLIBRARY.RU SPIN: 5239-1390.

Биянов Алексей Николаевич – к.м.н, доцент кафедры педиатрии с курсом поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО «ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России. 614990, Россия, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26. eLIBRARY.RU SPIN: 9900-5410. <http://orcid.org/0000-0002-9314-3558>. E-mail: big-1279@yandex.ru

Пермякова Мария Алексеевна – заведующая отделением катамнеза ГБУЗ ПК ПККБ. 614013, Россия, г. Пермь, ул. Маршала Жукова, д. 33. <http://orcid.org/0000-0003-2228-1889>. E-mail: masha.permiakova@yandex.ru

Мамунц Мария Алексеевна – к.м.н, доцент кафедры педиатрии с курсом поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО «ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России. 614990, Россия, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26. eLIBRARY.RU SPIN: 2767-6700 <https://orcid.org/0000-0001-5326-6740>. E-mail: mamunc@mail.ru

*Впервые опубликовано в журнале «Доктор.Ру», № 10 (2021)*

<https://doi.org/10.1186/s13023-018-0776-8>

# Талиглуцераза альфа: результаты оценки безопасности и эффективности по данным шести клинических исследований у взрослых и детей с болезнью Гоше

Ari Zimran<sup>1\*</sup>, Michael Wajnrajch<sup>2</sup>, Betina Hernandez<sup>2</sup> и Gregory M. Pastores<sup>3</sup>

Талиглуцераза альфа – препарат для ферментной заместительной терапии (ФЗТ), одобренный в ряде стран для лечения взрослых и детей с болезнью Гоше (БГ) 1 типа и первый рекомбинантный белковый препарат, экспрессируемый растительными клетками, который был одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) для применения у человека. В настоящей статье представлены результаты шести ключевых клинических исследований талиглуцеразы альфа. В многоцентровое рандомизированное двойное слепое базовое исследование применения талиглуцеразы альфа для ФЗТ были включены 33 ранее не леченных взрослых пациента. Продолжительность исследования составила 9 месяцев. Целью исследования являлось сравнение двух доз препарата: пациенты были рандомизированы в параллельные группы для получения талиглуцеразы альфа в дозе 30 или 60 ЕД/кг. По окончании исследования пациенты, соответствующие критериям включения, продолжили участие в двух последовательных расширенных исследованиях. 17 взрослых ранее не леченных пациентов завершили 5-летнюю программу лечения талиглуцеразой альфа. В единственном многоцентровом двойном слепом исследовании ФЗТ продолжительностью 12 месяцев 11 ранее не леченных детей с БГ были рандомизированы в группы талиглуцеразы альфа 30 или 60 ЕД/кг; 9 участников завершили 3-летнюю программу лечения в рамках расширенного исследования. Также в отдельном исследовании длительностью 9 месяцев изучали влияние перехода с имиглуцеразы на талиглуцеразу альфа; в исследовании приняли участие 26 взрослых пациентов и 5 детей; у 10 взрослых пациентов общая продолжительность лечения талиглуцеразой альфа в рамках расширенного исследования составила 3 года; у 2 детей этот показатель был равен 2,75 года. Во всех исследованиях оценивали безопасность, а также параметры эффективности: размер селезенки, печени, количество тромбоцитов, уровень гемоглобина и биомаркеров. В настоящем обзоре представлены подробные данные за весь период исследований. Применение талиглуцеразы альфа хорошо переносилось; нежелательные явления характеризовались легкой/средней степенью тяжести и транзиторным течением. Лечение талиглуцеразой альфа сопровождалось улучшением (у ранее не леченных пациентов) или стабильностью (у пациентов, переведенных с имиглуцеразы) по висцеральным, гематологическим показателям и уровню биомаркеров. В совокупности полученные данные свидетельствуют в пользу применения препарата у взрослых и детей с БГ, ранее не получавших ФЗТ или получавших имиглуцеразу.

**Ключевые слова:** анемия, ферментная заместительная терапия, болезнь Гоше, имиглуцераза, гепатомегалия, пациенты детского возраста, спленомегалия, талиглуцераза альфа

\*Адрес для корреспонденции: [azimran@gmail.com](mailto:azimran@gmail.com)

1Gaucher Clinic, Shaare Zedek Medical Center, Hebrew University and Hadassah Medical School, 12 Bayit Street, P.O. Box 3235, 91031 Jerusalem, Israel  
Подробные сведения об авторах представлены в конце статьи.

© Коллектив авторов, 2018. Статья в открытом доступе. Статья распространяется на условиях Международной лицензии Creative Commons Attribution (с указанием авторства) 4.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), в соответствии с которыми разрешается неограниченное использование, распространение и воспроизведение материала на любом носителе, если указаны авторы и выходные данные оригинальной публикации, внесенные изменения и приведена ссылка на лицензию Creative Commons. Отказ от прав и передача в общественное пользование (Creative Commons Public Domain Dedication waiver) (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) относится к приведенным в этой статье данным, если не указано иное.

## Обоснование

Болезнь Гоше (БГ) – это редкая лизосомная болезнь накопления, наследуемая по аутосомно-рецессивному типу. БГ возникает вследствие мутации в гене, кодирующем β-глюкоцереброзидазу – лизосомный фермент, необходи-

мый для разрушения гликолипида глюкоцереброзида [1]. Мутации вызывают снижение активности β-глюкоцереброзидазы, что приводит к накоплению глюкоцереброзида в лизосомах макрофагов и образованию клеток Гоше. Накопление этих клеток в органах и

тканях вызывает мультисистемное повреждение, включая изменения в селезенке, печени, костях, снижение количества тромбоцитов и уровня гемоглобина [1].

Выделяют три основных типа БГ [2,3]: 1 тип (БГ 1 типа) – нейтронопатическая и наиболее рас-

пространенная форма заболевания, манифестирующая в любом возрасте – от младенческого до взрослого; 2 (острый; БГ 2 типа) и 3 (подострый; БГ 3 типа) типы относятся к нейронопатическим формам.

На протяжении более чем двух десятилетий основным методом лечения пациентов с БГ 1 типа остается ферментная заместительная терапия (ФЗТ) [2,4]; этот метод эффективно влиял на регресс висцеральных и гематологических проявлений заболевания [4]. В США и многих странах Европейского союза для лечения БГ 1 типа были одобрены три препарата: талиглуцераза альфа\*, велаглуцераза альфа и имиглуцераза. Все три препарата ФЗТ представляют собой рекомбинантные активные формы  $\beta$ -глюкоцереброзидазы; их назначают в виде внутривенных инфузий [5–8]. Для производства велаглуцеразы альфа и имиглуцеразы используют экспрессирующие системы клеток млекопитающих. Этот метод производства требует дополнительного этапа – гликозилирования в процессе производства для создания на поверхности молекулы препарата необходимого количества концевых маннозных групп для эффективного связывания и проникновения в клетки Гоше рекомбинантных ферментов. Такая модификация приводит к удорожанию препаратов и обуславливает необходимость дополнительного этапа производственного процесса [4,6,7,9–11]. Также есть риск возникновения дефицита экспрессирующих клеток млекопитающих, например, в результате вирусной контаминации биореактора, что привело к временной приостановке производства имиглуцеразы [12].

Талиглуцераза альфа – недавно одобренный препарат для ФЗТ у пациентов с БГ 1 типа – изначально была зарегистрирована FDA для лечения БГ 1 типа у взрослых [8]. Одобрение талиглуцеразы альфа для применения у взрослых основывалось на данных исследования I фазы у здоровых добровольцев и последовавших за ним двух иссле-

дований III фазы: одного – у взрослых ранее не леченных пациентов, и второго – у взрослых и детей с БГ 1 типа с ФЗТ в анамнезе; отказ от необходимости проведения исследования II фазы оговаривался в специальном исключении.

Талиглуцераза альфа зарегистрирована для применения у взрослых и детей с БГ 1 типа во многих странах, в том числе в США и Канаде, у взрослых пациентов в Панаме, а также для лечения гематологических проявлений у детей с БГ 3 типа в Канаде, Колумбии, Украине и на Тайване. Несмотря на положительную оценку соотношения «польза–риск», Европейское агентство по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) в 2012 г. выступило против выдачи регистрационного удостоверения препарату талиглуцераза альфа, поскольку в Евросоюзе эксклюзивный статус для лечения БГ 1 типа был предоставлен велаглуцеразе альфа [13].

Талиглуцераза альфа производится клетками корня моркови и является первым рекомбинантным белковым препаратом, экспрессируемым растительными клетками, который был одобрен FDA для применения у человека [14]. Платформа на основе растительных клеток для производства талиглуцеразы альфа использует масштабируемые одноразовые биореакторы и не содержит компонентов клеток млекопитающих [11]. Кроме того, процесс производства талиглуцеразы альфа не требует дополнительного этапа – гликозилирования для создания гликановых структур, необходимых для поглощения клетками Гоше [9,10]. В процессе производства талиглуцеразы альфа отсутствует риск контаминации клетками млекопитающих (то есть создана естественная система защиты против инфекций млекопитающих). Кроме того, процесс производства отличается возможностью его масштабирования, рентабельностью в связи с применением одноразовых биореакторов и отсутствием дополнительного этапа гликозилирова-

ния, необходимого для эффективного связывания с клетками Гоше и дальнейшего поглощения ими. Эти новые и уникальные характеристики производственного процесса обуславливают потенциальные преимущества препарата. Исследования показали сопоставимость ферментной активности талиглуцеразы альфа и ее поглощения макрофагами по сравнению с имиглуцеразой, что также свидетельствует о целесообразности применения талиглуцеразы альфа наряду с другими доступными методами лечения БГ [9–11]. В настоящем обзоре представлены результаты исследований талиглуцеразы альфа III фазы у взрослых и детей с БГ.

### Обзор клинических исследований талиглуцеразы альфа III фазы

В исследования талиглуцеразы альфа III фазы были включены взрослые пациенты  $\geq 18$  лет и дети в возрасте от 2 до  $<18$  лет (всего  $N = 73$ ), ранее либо не леченные (взрослые:  $n = 31$ ; дети:  $n = 11$ ), либо переведенные с имиглуцеразы на талиглуцеразу альфа (взрослые:  $n = 26$ ; дети:  $n = 5$ ). Диаграмма, иллюстрирующая программу исследований, представлена на рисунке, а распределение пациентов – в таблице 1. Подробные сведения о методологии и процессе отбора пациентов были описаны ранее [15–21]. Краткий обзор дизайна исследований, популяций пациентов, типов лечения и длительности исследований представлен в таблице 2 [15–21].

Первичные и вторичные конечные точки эффективности включали висцеральные (объем печени и селезенки), гематологические (уровень гемоглобина, количество тромбоцитов) показатели и уровень биомаркеров (активность хитотриозидазы и/или уровень хемокина CCL-18). К исследуемым конечным точкам эффективности у взрослых пациентов относились изменения минеральной плотности костей на основании данных двухэнергетической рентгеновской денситометрии

\*Препарат талиглуцераза альфа в странах Евросоюза не зарегистрирован.

Общая продолжительность лечения талиглуцеразой альфа (месяцы)

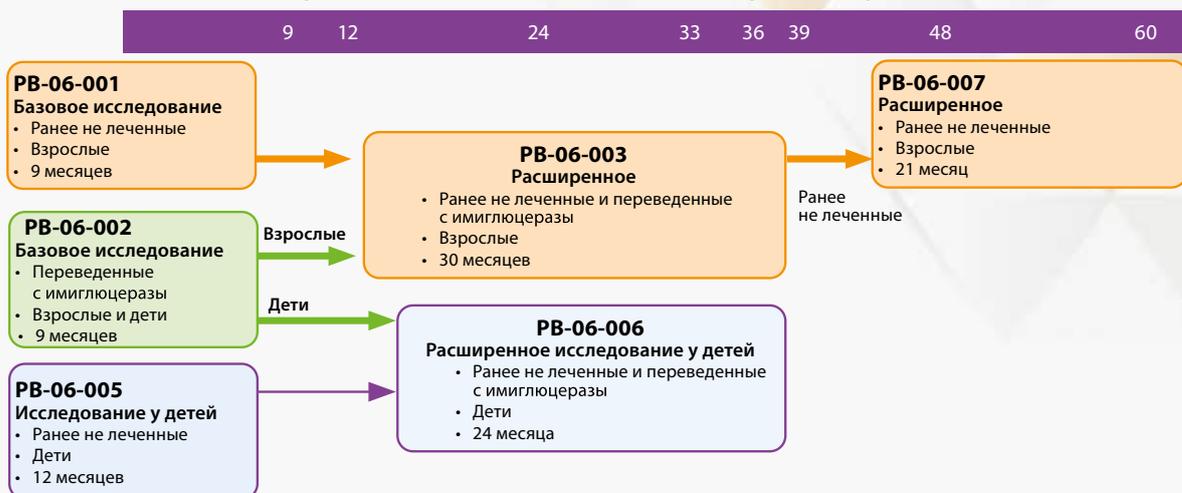


Рисунок. Клинические исследования талиглуцеразы альфа III фазы

и измерения фракции жировой ткани в костном мозге посредством МРТ в T1-взвешенном изображении (ВИ) [15,21]. У детей исследуемые конечные точки эффективности включали изменения роста,

веса, скорости роста, полового созревания и костного возраста по данным рентгенограмм левой кисти и запястья, а также частоту костных проявлений заболевания (включая костные кризы как одно из нежела-

тельных явлений [НЯ]).

Кроме того, у пациентов 5–18 лет анализировали качество жизни по данным заполненного родителем опросника оценки здоровья ребенка, состоящего из 28 вопросов

Таблица 1. Распределение пациентов в клинических исследованиях талиглуцеразы альфа

Популяция пациентов и исследование	Включенные	Завершившие программу исследования	Примечание
Взрослые пациенты, ранее не леченные			
RB-06-001 [15]	33	29	1 пациент отозвал согласие 3 пациента прекратили лечение
RB-06-003 [18]	26	23	3 пациента не были отобраны в RB-06-003 3 пациента прекратили лечение
RB-06-007 [21]	19	17	4 пациента не были отобраны в RB-06-007 2 пациента прекратили лечение
Взрослые пациенты, переведенные с имиглюцеразы			
RB-06-002 [16]	26	25	1 пациент прекратил лечение
RB-06-003 [19]	19	10	6 пациентов из RB-06-002 не были включены в RB-06-003, из них 5 человек продолжили лечение в рамках программы раннего доступа 1 пациент – нарушение режима лечения 4 пациента прекратили лечение 4 пациента получали лечение в течение 30–33 месяцев, но были переведены на коммерческий препарат до завершения исследования
Дети, ранее не леченные			
RB-06-005 [17]	11	11	
RB-06-006 [20]	10	9	1 пациент из RB-06-005 не был включен в RB-06-006 и продолжил лечение в рамках программы расширенного доступа 1 пациент выбыл из исследования в течение программы RB-06-006
Дети, переведенные с имиглюцеразы			
RB-06-002 [16]	5	5	
RB-06-006 [20]	5	4	2 пациента завершили 27-месячный курс и продолжили лечение в рамках программы расширенного доступа 2 пациента завершили 33-месячный курс лечения 1 пациент выбыл из-под наблюдения

<sup>a</sup>Подробные сведения о распределении всех пациентов представлены в оригинальных исследованиях. Данные по некоторым конечным точкам не были доступны по всем пациентам; причины этого изложены в оригинальных исследованиях.

Таблица 2. Обзор клинических исследований талиглуцеразы альфа

Исследование <sup>a</sup>	Дизайн	Популяция пациентов	№	Дозы талиглуцеразы альфа	Длительность (месяцы)	Ключевые результаты изучения эффективности	Ключевые результаты изучения безопасности
PВ-06-001 (NCT00376168) Zimran, 2011 [15]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Многоцентровое</li> <li>• Двойное слепое</li> <li>• Рандомизированное</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Взрослые ≥ 18 лет ранее не леченные</li> </ul>	31	Параллельные дозы 30 или 60 ЕД/кг	9	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Значительное улучшение висцеральных и гематологических показателей и снижение активности хитотриозидазы</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• НЯ, связанные с лечением, характеризовались легкой/средней степенью тяжести и транзиторным течением</li> <li>• Отсутствие СНЯ</li> </ul>
PВ-06-002 (NCT00712348) Pastores, 2014 [16]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Многоцентровое</li> <li>• Открытое</li> <li>• С переходом на другую терапию</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Взрослые (n = 26) и дети (n = 5) &gt; 2 лет</li> <li>• Ранее получали имиглуцеразу</li> </ul>	31	Доза, идентичная ранее вводимой дозе имиглуцеразы (9–60 ЕД/кг)	9	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Стабильность висцеральных, гематологических показателей и уровня биомаркеров</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• НЯ, связанные с лечением, характеризовались легкой/средней степенью тяжести и транзиторным течением</li> <li>• Отсутствие СНЯ, связанных с лечением</li> <li>• Отсутствие случаев прекращения терапии по причине НЯ, связанных с лечением</li> </ul>
PВ-06-003 (NCT0070593) Zimran, 2016 [18]; Pastores, 2016 [19]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Многоцентровое</li> <li>• Двойное слепое и открытое</li> <li>• Расширенное</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Взрослые из PВ-06-001 или PВ-06-002</li> <li>• Ранее не леченные (n = 26) или были переведены с имиглуцеразы (n = 19)</li> </ul>	45	Доза, аналогичная таковой в предшествующем исследовании	30	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Участники, ранее не леченные: длительное улучшение висцеральных показателей, уровня биомаркеров и количества тромбоцитов; достижение нормального уровня гемоглобина со стабилизацией показателей</li> <li>• Пациенты, переведенные с имиглуцеразы: стабильность или улучшение</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• НЯ, связанные с лечением, характеризовались легкой/средней степенью тяжести и транзиторным течением</li> <li>• Все СНЯ не были связаны с лечением</li> </ul>
PВ-06-005 (NCT01132690) Zimran, 2015 [17]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Многоцентровое</li> <li>• Двойное слепое</li> <li>• Рандомизированное</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Дети 2–&lt;18 лет</li> <li>• Ранее не леченные</li> </ul>	11	Параллельные дозы 30 или 60 ЕД/кг	12	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Клинически значимое улучшение висцеральных, гематологических показателей и уровня биомаркеров</li> <li>• Тенденция к улучшению исследований параметров роста и развития</li> <li>• Хорошая переносимость лечения</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Большинство НЯ характеризовались легкой/средней степенью тяжести, транзиторным течением и отсутствием взаимосвязи с лечением</li> <li>• Случаев летальных исходов зарегистрировано не было</li> <li>• Отсутствие случаев клинически значимых отклонений лабораторных показателей</li> </ul>
PВ-06-006 (NCT01411228) Zimran, 2016 [20]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Многоцентровое</li> <li>• Двойное слепое и открытое</li> <li>• Расширенное</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Дети из PВ-06-005 (ранее не леченные; N = 10)</li> <li>• Дети из PВ-06-002 (переведенные с имиглуцеразы; N = 5)</li> </ul>	15	Параллельные дозы 30 или 60 ЕД/кг на протяжении длительного периода. Дозы, идентичные дозам в PВ-06-002, на протяжении длительного периода	24	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Длительное улучшение (ранее не леченные) или стабильность (переведенные с имиглуцеразы) висцеральных, гематологических параметров и уровня биомаркеров</li> <li>• Длительное улучшение исследований показателей роста и развития</li> <li>• Хорошая переносимость лечения</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Все НЯ характеризовались легкой/средней степенью тяжести</li> <li>• Случаев летальных исходов зарегистрировано не было</li> <li>• Отсутствие случаев прекращения терапии в связи с НЯ</li> <li>• Отсутствие случаев клинически значимых отклонений лабораторных показателей</li> </ul>
PВ-06-007 (NCT01422187) Zimran, 2016 [21]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Многоцентровое</li> <li>• Открытое</li> <li>• Расширенное</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Исходно взрослые пациенты, ранее не леченные, из PВ-06-003</li> </ul>	19	Параллельные дозы 30 или 60 ЕД/кг на протяжении длительного периода	21	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Длительное улучшение висцеральных показателей, уровня биомаркеров и количества тромбоцитов; уровень гемоглобина оставался стабильным</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Большинство НЯ характеризовались легкой/средней степенью тяжести и отсутствием взаимосвязи с лечением</li> <li>• Большинство лабораторных показателей оставались в пределах нормальных значений</li> </ul>

<sup>a</sup>Исследование PВ-06-004 являлось открытым исследованием с расширенным доступом; результаты будут опубликованы отдельно.

<sup>b</sup>Число пациентов, получавших лечение; НЯ – нежелательные явления; СНЯ – серьезные нежелательные явления.

(28-item Child Health Questionnaire), а также оценивали половое созревание по Таннеру [17,20]. Параметры безопасности в клинических исследованиях включали НЯ, иммуногенность (то есть наличие антител IgG и IgE к талиглюцеразе альфа), оценку активности нейтрализующих антител *in vitro* и в культуре клеток, а также оценку реакций на инфузию (то есть гиперчувствительность) [15–17,19–21]. К дополнительным параметрам безопасности относились данные физикального осмо-

тра, показатели функции жизненно важных органов, клинико-лабораторные параметры, а также результаты электрокардиографии, эхокардиографии и исследования функции внешнего дыхания.

### Эффективность

Ключевые результаты по эффективности талиглюцеразы альфа, полученные в исследованиях III фазы, представлены в таблице 2 [15–21]; дополнительные параметры эффективности представлены в таблице

3 (пациенты, ранее не леченные) [15,17,18,20,21] и в таблице 4 (пациенты, переведенные на терапию талиглюцеразой альфа) [16,19,20].

### Взрослые пациенты с БГ, ранее не леченные

По окончании 9-месячного основного исследования РВ-06-001 все (взрослые, ранее не леченные) пациенты достигли первичной конечной точки – уменьшения размера селезенки (30 ЕД/кг: 26,9 %; 60 ЕД/кг: 38,0 %; в обоих случаях  $p < 0,0001$ ). Через 9 месяцев в груп-

Таблица 3. Показатели эффективности талиглюцеразы альфа у ранее не леченных пациентов

Показатель	Взрослые				Дети		
	РВ-06-001 [15] N = 32 <sup>a</sup>		РВ-06-003 [18] N = 26	РВ-06-007 [21] N = 19	РВ-06-005 [17] N = 11		РВ-06-006 [20] N = 10
	Исходно	Изменение через 9 месяцев по сравнению с исходными значениями <sup>b</sup>	Через 36 месяцев	Через 60 месяцев	Исходно	Через 12 месяцев	Через 36 месяцев
Размер селезенки, НО							
30 ЕД/кг	15 (n = 15)	-26,9 % (n = 15)	8,2 (n = 12)	6,6 (n = 7)	22,2 (n = 6)	14,0 (n = 6)	9,0 (n = 4)
60 ЕД/кг	17 (n = 16)	-38,0 % (n = 16)	5,6 (n = 11)	3,2 (n = 7)	29,4 (n = 5)	12,9 (n = 5)	6,6 (n = 3)
Размер печени, НО							
30 ЕД/кг	1,7 (n = 15)	-10,5 % (n = 14)	1,3 (n = 12)	1,2 (n = 7)	1,8 (n = 6)	1,5 (n = 6)	1,3 (n = 4)
60 ЕД/кг	1,6 (n = 16)	-11,1 % (n = 15)	1,1 (n = 11)	1,0 (n = 7)	2,2 (n = 5)	1,7 (n = 5)	1,5 (n = 3)
Гемоглобин, мг/дл							
30 ЕД/кг	12,2 (n = 15)	+1,6 (n = 14)	14,3 (n = 11)	14,1 (n = 7)	11,3 (n = 6)	12,7 (n = 6)	13,2 (n = 5)
60 ЕД/кг	11,4 (n = 16)	+2,2 (n = 15)	14,0 (n = 11)	13,9 (n = 8)	10,6 (n = 5)	12,2 (n = 5)	12,7 (n = 4)
Количество тромбоцитов, /мм <sup>3</sup>							
30 ЕД/кг	75 320 (n = 15)	+11 427 (n = 15)	94 683 (n = 12)	104 986 (n = 7)	162 667 (n = 6)	208 167 (n = 6)	220 020 (n = 5)
60 ЕД/кг	65 038 (n = 16)	+41 494 (n = 16)	147 727 (n = 11)	180 625 (n = 8)	99 600 (n = 5)	172 200 (n = 5)	243 750 (n = 4)
Хитотриозидаза, изменение в процентах по сравнению с исходными значениями <sup>c</sup>							
30 ЕД/кг	–	-47 % (n = 14)	-71,5 % (n = 12)	-83,1 % (n = 7)	–	-58,5 % (n = 6)	-72,7 (n = 5)
60 ЕД/кг	–	-58 % (n = 15)	-82,2 % (n = 10)	-93,4 % (n = 7)	–	-66,1 % (n = 4)	-84,4 (n = 3)
Уровень хемокина CCL-18, изменение в процентах по сравнению с исходными значениями <sup>b</sup>							
30 ЕД/кг	–	НД <sup>d</sup>	-58,1 % (n = 12)	-66,7 % (n = 7)	–	НД <sup>d</sup>	-67,7 % (n = 5)
60 ЕД/кг	–	НД <sup>d</sup>	-71,0 % (n = 11)	-83,3 % (n = 8)	–	НД <sup>d</sup>	-73,2 % (n = 4)

Показатели отражают средние значения.

<sup>a</sup>32 пациента были рандомизированы; 31 человек получал лечение.

<sup>b</sup>Абсолютные цифры через 9 месяцев не представлены; для размеров органов были представлены изменения в процентах по сравнению с исходными значениями, для гематологических показателей были представлены абсолютные значения изменений по сравнению с исходными показателями.

<sup>c</sup>Для определения изменений уровня биомаркеров по сравнению с исходными значениями исходные показатели на момент включения в оригинальное исследование (РВ-06-001 для взрослых пациентов; РВ-06-005 для детей) были введены повторно в каждой временной точке в связи с высокой вариабельностью метода анализа.

<sup>d</sup>Данные отдельных пациентов доступны в оригинальных публикациях по ссылкам.

НО (нормальный объем) – величина, кратная нормальным значениям, где нормальный размер селезенки равен 2 мл/кг × масса тела (кг), а нормальный размер печени – 25 мл/кг × масса тела (кг); НД – нет данных.

Таблица 4. Показатели эффективности талиглуцеразы альфа у пациентов, переведенных с имиглуцеразы

Показатель	Взрослые			Дети		
	РВ-06-002 [16] N = 26	РВ-06-003 [19] N = 10 Через 33 месяца, изменение по сравнению с исходными значениями в процентах <sup>a</sup>		РВ-06-002 [16] N = 5	РВ-06-006 [20] N = 5 Через 33 месяца, изменение по сравнению с исходными значениями в процентах <sup>a</sup>	
	Исходно	Через 9 месяцев		Исходно	Через 9 месяцев	
Размер селезенки, НО	5,5 (n = 20)	5,1 (n = 20)	-19,8 % (n = 7)	4,1 (n = 5)	3,3 (n = 5)	-5,3 % (n = 2)
Размер печени, НО	1,0 (n = 23)	0,9 (n = 23)	Без изменений (n = 8)	1,3 (n = 5)	1,2 (n = 5)	-8,8 % (n = 2)
Гемоглобин, мг/дл	13,5 (n = 25)	Стабильный (n = 25)	-1,0 % (n = 10)	13,5 (n = 5)	Стабильный (n = 5)	+3,3 % (n = 2)
Количество тромбоцитов, /мм <sup>3</sup>	160 447 (n = 25)	Стабильное (n = 25)	Номинальное (n = 10)	164 587 (n = 5)	Стабильное (n = 25)	+2,3 % (n = 2)
Хитотриозидаза, изменение по сравнению с исходными значениями в процентах <sup>b</sup>	-	-21,3 % (n = 23)	-51,5 % (n = 10)	-	-29,7 % (n = 5)	-97,1 % (n = 2)
Уровень хемокина ССL-18, изменение по сравнению с исходными значениями в процентах <sup>b</sup>	-	Снижение (n = 23)	-36,5 % (n = 10)	-	Снижение (n = 5)	-10,8 % (n = 2)

Показатели отражают средние значения.

Абсолютные значения через 33 месяца не представлены; представлены изменения в процентах по сравнению с исходными значениями.

<sup>a</sup>Для определения изменений уровня биомаркеров по сравнению с исходными значениями исходные показатели на момент включения в оригинальное исследование

<sup>b</sup>(РВ-06-002) были введены повторно в каждой временной точке в связи с высокой вариабельностью метода анализа.

НО (нормальный объем) – величина, кратная нормальным значениям, где нормальный размер селезенки равен 2 мл/кг x масса тела (кг), а нормальный размер печени – 25 мл/кг x масса тела (кг)

пах 30 и 60 ЕД/кг соответственно также было выявлено значимое уменьшение размера печени (10,5 %,  $p = 0,004$ , и 11,1 %,  $p < 0,0001$ ) и снижение активности хитотриозидазы (на 50 % в обеих группах,  $p < 0,0001$  и  $p = 0,0016$ ) по сравнению с исходными значениями и значимое увеличение уровня гемоглобина (1,6 г/дл,  $p = 0,001$ , и 2,2 г/дл,  $p < 0,0001$ ). В группе 60 ЕД/кг было отмечено значимое увеличение количества тромбоцитов (41 494/мм<sup>3</sup>,  $p = 0,0031$ ); в группе 30 ЕД/кг увеличение количества тромбоцитов составило 11 427/мм<sup>3</sup>, но не достигло предварительно установленного протоколом уровня статистической значимости  $\alpha$ , равного 0,025 [15].

За период с начала первичного исследования РВ-06-001 и по окончании расширенного исследования РВ-06-003 (общая продолжительность лечения 36 месяцев) в группах

талиглуцеразы альфа 30 и 60 ЕД/кг соответственно было выявлено уменьшение размера селезенки (50,1 и 64,6 %), размера печени (25,6 и 24,4 %), снижение активности хитотриозидазы (71,5 и 82,2 %) и уровня ССL-18 (58,1 и 71,0 %), а также увеличение уровня гемоглобина (16,0 и 35,8 %) и количества тромбоцитов (45,7 и 114,0 %) [20]. По окончании расширенного исследования РВ-06-007 у взрослых пациентов (общая продолжительность лечения 60 месяцев) в группах 30, 60 ЕД/кг и в группах с коррекцией дозы соответственно было зарегистрировано уменьшение размера селезенки (56,7, 57,9 и 61,0 %), печени (32,5, 23,3 и 30,4 %), активности хитотриозидазы (83,1, 93,4 и 87,9 %) и уровня ССL-18 (66,7, 83,3 и 78,9 %), а также увеличение уровня гемоглобина (2,1, 2,1 и 1,8 мг/дл) и количества тромбоцитов (31 871,

106 800 и 34 000/мм<sup>3</sup>) по сравнению с исходным исследованием РВ-06-001 [21]. В подгруппе пациентов исследования РВ-06-007 была выполнена оценка фракции жировой ткани в костном мозге, которая показала клинически значимое улучшение этой поисковой конечной точки [21].

#### **Взрослые пациенты с БГ, переведенные на талиглуцеразу альфа с другого вида терапии**

В целом у пациентов в исследовании РВ-06-002, ранее получавших имиглуцеразу и переведенных на терапию талиглуцеразой альфа в аналогичной дозе, параметры заболевания по окончании 9 месяцев лечения оставались стабильными. По сравнению с исходными значениями у них отмечалось уменьшение размера селезенки (7,6 %), печени (3,5 %), активности хитотриозидазы (21,3 %) и уровня ССL-

18 (данные не представлены) [16]. У одного взрослого пациента было зарегистрировано увеличение размера селезенки, а у одного ребенка – увеличение размера печени; эти изменения не были расценены как клинически значимые; ни у одного из этих участников не наблюдалось клинически значимого ухудшения других параметров эффективности. У одного пациента наблюдалась стойкая тромбоцитопения, но через 9 месяцев лечения у него наблюдалось улучшение этого показателя – увеличение количества тромбоцитов до  $170\,000/\text{мм}^3$ . У взрослых пациентов, ранее переведенных с имиглюцеразы в исследовании РВ-06-002 и включенных затем в расширенное исследование РВ-06-003 длительностью 36 месяцев, была достигнута клиническая стабилизация заболевания. У них отмечалось отсутствие изменений уровня гемоглобина, количества тромбоцитов и размера печени, а также уменьшение размера селезенки (19,8 %), активности хитотриозидазы (51,5 %) и снижение уровня ССL-18 (36,5 %) по сравнению с исходными показателями в первичном исследовании РВ-06-001 [19].

#### **Дети с БГ, ранее не леченные**

По окончании 12-месячного исследования у ранее не леченных детей (РВ-06-005) медиана изменения (увеличения) уровня гемоглобина (первичная конечная точка) составила 12,2 % в группе 30 ЕД/кг и 14,2 % в группе 60 ЕД/кг (среднее увеличение – 13,8 и 15,8 % соответственно) [17]. Через 12 месяцев терапии в группах 30 и 60 ЕД/кг абсолютный размер селезенки уменьшился на 28,6 и 41,1 %, размер печени – на 6,3 и 14,0 %, количество тромбоцитов увеличилось на 30,9 и 73,7 %, активность хитотриозидазы снизилась на 58,5 и 66,1 % соответственно по сравнению с исходными значениями [17]. Анализ поисковых конечных точек роста и развития также продемонстрировал тенденцию к улучшению этих параметров [17].

На момент окончания расширенного исследования у детей (РВ-06-006) общая продолжительность

лечения у пациентов, ранее участвовавших в исследовании РВ-06-005 (дети, ранее не леченные), составила 36 месяцев. В группах 30 и 60 ЕД/кг по сравнению с исходными значениями уменьшился средний размер селезенки (кратные 18,6 и 26,0 нормального объема [НО] соответственно), печени (0,8 НО и 0,9 НО), снизилась активность хитотриозидазы (72,7 и 84,4 %), а также увеличился уровень гемоглобина (2,0 и 2,3 г/дл) и количества тромбоцитов ( $38\,200/\text{мм}^3$  и  $138\,250/\text{мм}^3$ ). Уменьшение активности хитотриозидазы и уровня ССL-18 наблюдалось в течение всего 36-месячного периода лечения при наибольшей выраженности улучшения через 12 месяцев [20]. У ранее не леченных детей, включенных в исследование РВ-06-006, было зарегистрировано увеличение роста на 12,4 (30 ЕД/кг) и 19,2 % (60 ЕД/кг).

Скорость роста составила 5,5 (30 ЕД/кг) и 6,7 см/год (60 ЕД/кг). Увеличение массы тела составило 39,8 (30 ЕД/кг) и 35,0 % (60 ЕД/кг). В целом у 8 из 10 ранее не леченных детей отсутствовали изменения стадии полового созревания по Таннеру, в то время как у 1 ребенка было отмечено прогрессирование от 1-й стадии по Таннеру на момент включения в исследование до 3-й к окончанию исследования РВ-06-006, а еще у 1 участника – переход от 3-й к 4-й стадии через 18 месяцев. В течение 36 месяцев исследования костный возраст увеличился на 3,6 (30 ЕД/кг) и 4,6 года (60 ЕД/кг). Анализ качества жизни показал увеличение числа родителей/лиц, осуществляющих уход, которые оценили здоровье своих детей как «очень хорошее» через 36 месяцев по сравнению с началом исследования [20].

#### **Дети с БГ, переведенные с имиглюцеразы**

По окончании 9 месяцев лечения в исследовании РВ-06-002 все 5 детей – участников исследования оставались клинически стабильными после перевода с имиглюцеразы на талиглюцеразу альфа в равной дозе. Уровень гемоглобина и количества тромбоцитов оставались без

изменений при уменьшении размера селезенки (6,6 %), печени (исходно: 1,3 НО; через 9 месяцев: 1,2 НО) и активности хитотриозидазы (29,7 %) по сравнению с исходными значениями [16]. Дети, переведенные с имиглюцеразы в исследовании РВ-06-002 и продолжившие терапию талиглюцеразой в исследовании РВ-06-006, оставались клинически стабильными. От момента начала исследования и до истечения 33 месяцев показатели размера селезенки, печени, уровня гемоглобина, количества тромбоцитов, активности хитотриозидазы и уровня ССL-18 не менялись или демонстрировали тенденцию к улучшению [20]. По результатам анализа поисковых конечных точек роста и развития у детей, переведенных с имиглюцеразы, рост и масса тела увеличились на 5,0 и 18,2 % соответственно при увеличении скорости роста на 2,5 см/год [20]. Костный возраст увеличился на 2,3 года. Качество жизни у этой категории детей не оценивали [20].

#### **Безопасность и иммуногенность**

##### ***Взрослые пациенты, ранее не леченные и переведенные с имиглюцеразы***

В исследовании РВ-06-001 (взрослые пациенты, ранее не леченные) случаев серьезных НЯ зарегистрировано не было. К наиболее распространенным НЯ, связанным с лечением, относились головная боль и зуд. Два пациента прекратили участие в исследовании в связи с развитием реакции гиперчувствительности; у 2 других пациентов были выявлены ненейтрализующие антитела к талиглюцеразе альфа [15]. К наиболее распространенным НЯ в расширенном исследовании РВ-06-003 (взрослые пациенты, ранее не леченные) относились артралгия, головная боль, инфекции верхних дыхательных путей, боли в конечностях, назофарингит и артериальная гипертензия. Большинство (98,5 %) НЯ и все НЯ, связанные с лечением, характеризовались легкой или средней степенью тяжести и транзиторным течением. У 13 пациентов в ходе как минимум од-

ного визита после включения в исследование были выявлены антитела к талиглюцеразе альфа; среди них у 2 человек антитела носили нейтрализующий характер, однако их наличие не оказывало негативного влияния на эффективность лечения [18]. В исследовании РВ-06-003 [18] число пациентов с образованием антител IgG к талиглюцеразе альфа превышало аналогичные показатели предшествующих краткосрочных исследований [8,15]. Вероятно, этот феномен связан с модификацией метода исследования и повышением его чувствительности, что привело к увеличению положительных тестов. Модификации анализа были внесены для установления статистически обоснованных определений пороговых значений, соответствующих отраслевой практике.

В расширенном исследовании РВ-06-007 (взрослые пациенты, ранее не леченные) талиглюцераза альфа продемонстрировала хорошую переносимость. К наиболее распространенным НЯ относились назофарингит и артралгия. Ни одно из этих НЯ не было расценено как связанное с лечением или приведшее к прекращению участия в исследовании; 97,3 % НЯ носили характер легкой или средней степени тяжести. У 1 пациента с реакцией гиперчувствительности в исследовании РВ-06-003, который не получал премедикацию, эпизоды повторного развития этого НЯ в ходе РВ-06-007 отсутствовали. У 8 пациентов до включения в исследование РВ-06-007 были выявлены антитела к талиглюцеразе альфа. Из них у 5 человек наличие антител было выявлено и в исследовании РВ-06-007, однако эти пациенты не прекратили лечения. Новых НЯ, связанных с лечением, у них не наблюдалось. У 3 из 5 пациентов были выявлены нейтрализующие антитела [21].

В исследовании РВ-06-002 (взрослые пациенты, переведенные с другого вида лечения) к наиболее распространенным НЯ у взрослых пациентов относились реакции на инфузию и назофарингит. Ни одно из тяжелых или серьезных НЯ не было расценено как связанное с

лечением. Случаев прекращения лечения, обусловленных развитием НЯ, связанных с терапией, зарегистрировано не было. Все НЯ, обусловленные лечением, характеризовались легкой или средней степенью тяжести и транзиторным течением. У 3 пациентов в период исследования, включая этап скрининга, были выявлены антитела IgG к талиглюцеразе альфа. У 2 из этих пациентов анализ в культуре клеток не выявил нейтрализующих антител; ни у одного из этих участников не было зарегистрировано НЯ, связанного с лечением. У третьего пациента положительный тест на антитела был получен только в анализе *in vitro* [16]. В расширенном исследовании РВ-06-003 (взрослые пациенты, переведенные с имиглюцеразы) к наиболее распространенным НЯ относились назофарингит, лихорадка, артралгия, диарея, рвота, инфекции верхних дыхательных путей, кашель и костно-мышечные боли. Большинство НЯ и все НЯ, связанные с лечением, характеризовались легкой или средней степенью тяжести и транзиторным течением. Среди пациентов исследования РВ-06-003, переведенных с имиглюцеразы, у 4 человек были выявлены антитела IgG к талиглюцеразе альфа, включая 1 пациента, у которого были выявлены нейтрализующие антитела при отрицательном результате в культуре клеток [19].

#### ***Дети, ранее не леченные и переведенные с имиглюцеразы***

В исследовании РВ-06-005 (дети, ранее не леченные) большинство НЯ характеризовались легкой или средней степенью тяжести, транзиторным течением и отсутствием взаимосвязи с лечением. Ни одно НЯ не привело к прекращению участия в исследовании. Один случай серьезного НЯ, связанного с лечением (гастроэнтерит, потребовавший госпитализации для проведения регидратации), был зарегистрирован у ребенка, получившего первую инфузию талиглюцеразы альфа в дозе 60 ЕД/кг; эпизод удалось купировать через сутки. Ни у одного пациента в период исследования не было зарегистрировано случаев костного

криза, обусловленного БГ, или болей в костях, связанных с лечением. У 3 участников были выявлены антитела к талиглюцеразе альфа; у всех этих детей титр антител был низким, нейтрализующие антитела отсутствовали; у всех пациентов в исследовании отмечалось улучшение параметров БГ при отсутствии видимого влияния на эффективность и безопасность; все пациенты полностью выполнили программу исследования [17].

В исследовании РВ-06-002 (дети, переведенные с имиглюцеразы) все НЯ носили характер легкой или средней степени тяжести и не были связаны с лечением. Случаев тяжелых НЯ и прекращения лечения по причине НЯ, обусловленных лечением, у детей зарегистрировано не было. У 2 пациентов были выявлены антитела к талиглюцеразе альфа до начала лечения или вскоре после начала терапии, но не в более поздних временных точках; в обоих случаях анализ не показал наличия нейтрализующих антител [16].

В расширенном исследовании РВ-06-006, объединившем ранее не леченных детей из исследования РВ-06-005 и детей, переведенных с имиглюцеразы, из исследования РВ-06-002, все НЯ характеризовались легкой или средней степенью тяжести и не привели к изменению дозы талиглюцеразы альфа или прекращению лечения. К наиболее распространенным НЯ относились кашель, головная боль, инфекции верхних дыхательных путей, боли в животе, лихорадка Денге, диарея, лимфедема, назофарингит и боли в конечностях. Одно НЯ было расценено как возможно связанное с лечением (боль в месте инъекции 1-й степени тяжести у ранее не леченного пациента); эпизод удалось купировать в тот же день, и он был расценен как несерьезный. Одно серьезное НЯ (лихорадка Денге 2-й степени тяжести) диагностировали у ранее не леченного ребенка; пациент был госпитализирован, эпизод разрешился через 5 недель. Случаев костных кризов за период исследования не отмечалось. У одного ранее не леченного ребенка, у которого были выявлены

антитела IgG к талиглюцеразе альфа в исследовании РВ-06-005, антитела сохранялись и в период исследования РВ-06-006, причем анализ ферментативной активности свидетельствовал о наличии нейтрализующих антител; однако за 36 месяцев терапии талиглюцеразой альфа у ребенка наблюдалось уменьшение размеров печени и селезенки, повышение уровня гемоглобина, количества тромбоцитов, снижение активности хитотриозидазы и уровня SCL-18. Ни у одного из детей в исследовании РВ-06-006, переведенных с терапии имиглюцеразой, в ходе расширенного исследования не выявили антител IgG к талиглюцеразе альфа [20].

### Фармакокинетика

При исследовании фармакокинетики (ФК) талиглюцеразы альфа за основу были взяты данные 26 из 31 пациента в базовом исследовании РВ-06-001 (взрослые пациенты, ранее не леченные) и 10 из 15 участников исследования РВ-06-006 (дети, ранее не леченные или переведенные с имиглюцеразы) [22]. Данные ФК при введении однократной дозы у взрослых были получены в результате исследования проб крови, взятых последовательно в 1-й день, а параметры ФК на фоне введения многократных доз были основаны на результатах анализа крови, полученных на 38-й неделе [22]. Данные ФК при введении многократных доз у детей были основаны на результатах анализов, выполненных через 10–27 месяцев лечения.

У взрослых и детей применение дозы 60 ЕД/кг по сравнению с дозой 30 ЕД/кг сопровождалось увеличением экспозиции препарата (ее оценивали по величине максимальной концентрации в плазме, значениям площади под кривой «концентрация-время» от нуля до последней измеренной концентрации и от нуля до бесконечности). У взрослых и детей показатели среднего времени достижения максимальной концентрации в плазме и периода полувыведения талиглюцеразы альфа были сходными для обоих режимов дозирования препарата [22]. Через 38 недель у взрослых пациентов не от-

мечалось тенденции к накоплению или изменению ФК талиглюцеразы альфа после повторных инфузий на фоне любой дозы препарата [22]. Кроме того, экспозиция препарата в пересчете на дозу была одинаковой у взрослых и детей, что указывало на дозозависимый характер фармакокинетики у детей [22].

### Обсуждение

На фоне терапии талиглюцеразой альфа в шести клинических исследованиях III фазы у взрослых пациентов и детей, как ранее не леченных, так и переведенных с имиглюцеразы, наблюдалось клиническое и статистическое улучшение основных клинических признаков БГ I типа. В этих исследованиях талиглюцераза альфа характеризовалась хорошей переносимостью. У взрослых ранее не леченных пациентов отмечалось долгосрочное улучшение основных параметров БГ и уровня биомаркеров при благоприятном профиле переносимости и отсутствии новых сигналов безопасности в течение 5-летнего периода лечения в дозах 30 и 60 ЕД/кг [21]. У взрослых пациентов, переведенных с терапии имиглюцеразой, по истечении 3 лет лечения талиглюцеразой альфа была продемонстрирована стабилизация или улучшение течения заболевания [19]. У ранее не леченных детей терапия талиглюцеразой альфа продолжительностью до 3 лет ассоциировалась с улучшением по висцеральным и гематологическим показателям и уровню биомаркеров в течение длительного времени [20]. У детей, переведенных с терапии имиглюцеразой, в течение 33 месяцев лечения сохранялась клиническая стабильность этих показателей [20]. Для детей с БГ характерна задержка роста и полового созревания [23–28]; поисковый анализ роста и развития детей в клинических исследованиях талиглюцеразы альфа III фазы показал тенденцию к увеличению роста и массы тела, а также прогрессирование полового созревания при отсутствии костных кризов [20]. В базовом исследовании талиглюцеразы альфа у взрослых пациентов с БГ I типа, ранее не леченных (РВ-

06-001), первичной конечной точкой было уменьшение размера селезенки через 9 месяцев лечения по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) с использованием проверенного программного обеспечения автоматической сегментации в сочетании со стандартным протоколом МРТ [15,29]. Выбор этой первичной конечной точки был обусловлен, в частности, тем, что изменения размера селезенки точнее отражают ответ на специфическую терапию БГ, чем изменения гематологических показателей. Гематологические параметры обычно отвечают на специфическую терапию, однако на уровень гемоглобина и количество тромбоцитов могут влиять и другие состояния, выявленные или не выявленные при скрининге. Кроме того, хотя многие пациенты с БГ при отсутствии лечения страдают анемией, почти у всех ранее не леченных пациентов с клинически очевидными симптомами БГ выявляют спленомегалию [30,31]. В исследованиях у детей применение МРТ не могло быть методом первого выбора для оценки размера органа в связи с потенциальными сложностями: неспособностью ребенка не двигаться в течение длительного времени и/или необходимостью проведения седации.

Хотя в клинических исследованиях талиглюцеразы альфа регистрировали случаи образования антител к препарату, что характерно для терапии рекомбинантными белковыми препаратами [11], они не вызвали развития НЯ, не оказывали негативного влияния на эффективность терапии. Клиническая значимость наличия антител к препарату в отсутствие НЯ остается неясной. Кроме того, сравнивать частоту образования антител к талиглюцеразе альфа с частотой образования антител к другим препаратам для ФЗТ, применяемым для лечения БГ, или к другим рекомбинантным белковым препаратам следует с осторожностью, поскольку результаты анализа иммуногенности в значительной степени зависят и подвержены влиянию внешних и внутренних факторов, таких как чувствительность

и специфичность метода анализа, его методология (включая работу с образцами, а также время забора крови), прием сопутствующих препаратов и наличие сопутствующих заболеваний. В связи с этим сравнения данных исследований и препаратов могут привести к неверным выводам [8].

Как и другие исследования у пациентов с редкими заболеваниями, клинические исследования талиглуцеразы альфа у ранее не леченных пациентов с БГ были ограничены небольшим количеством пациентов.

### Выводы

Терапия талиглуцеразой альфа сопровождалась долгосрочным улучшением (у ранее не леченных пациентов) или стабилизацией (у пациентов, переведенных с имиглуцеразы) по висцеральным, гематологическим показателям и уровню биомаркеров. Талиглуцераза альфа – это единственный препарат для ФЗТ, который был проспективно изучен в детской популяции. Талиглуцераза альфа обладает хорошей переносимостью; НЯ обычно характеризуются легкой или средней степенью тяжести и транзиторным течением. В целом результаты исследований подтверждают применение талиглуцеразы альфа у взрослых и детей с БГ, ранее не получавших ФЗТ или переведенных с имиглуцеразы.

### Сокращения

CCL-18 (chemokine C-C motif ligand 18) – лиганд хемокина CCL-18; БГ – болезнь Гоше; МРТ – магнитно-резонансная томография; НО – нормальный объем; НЯ – нежелательные явления; ФЗТ – ферментная замести-

тельная терапия; ФК – фармакокинетика.

### Благодарности

Редакционная поддержка и помощь в составлении научно-медицинского текста была предоставлена Elizabeth Daro-Kaftan, PhD, Peloton Advantage, LLC, при финансовой поддержке Pfizer. В ноябре 2009 г. Pfizer и Protalix заключили соглашение с целью разработки и продвижения на рынок талиглуцеразы альфа.

### Финансирование

Исследования финансировала компания Protalix BioTherapeutics.

В ноябре 2009 г. Pfizer и Protalix заключили соглашение с целью разработки и продвижения на рынок талиглуцеразы альфа.

### Доступность данных и материалов

Данные, представленные в настоящей статье, были опубликованы ранее в цитируемых источниках. Положение об обмене данными неприменимо к настоящему материалу, поскольку для написания настоящей статьи не были сформированы новые базы данных.

Вклад авторов в работу над статьей

AZ, MW, ВН и GMP участвовали в интерпретации данных и редактировании рукописи. Все авторы прочли и одобрили окончательный вариант рукописи. Ни один из авторов не получил вознаграждения за работу над настоящей статьей.

### Этическое одобрение и согласие на участие

Исследования, представленные в настоящем обзоре, были разработаны и проведены согласно этическим принципам, содержащимся в правилах по проведению качественных клинических исследований в соот-

ветствии с Хельсинкской декларацией. Исследователи получили письменное информированное согласие от каждого пациента и/или его родителей или опекунов до начала исследования. Протоколы исследований и формы информированного согласия были проверены и одобрены для каждого исследования этическими комитетами/этическими комитетами каждого исследовательского центра.

### Согласие на публикацию

Неприменимо.

### Сведения о конфликте интересов

Ari Zimran являлся консультантом Protalix BioTherapeutics в период проведения исследований талиглуцеразы альфа и получил вознаграждения от Genzyme/Sanofi, Pfizer и Shire; Gaucher Clinic, место работы Ari Zimran в настоящее время, получает грант/поддержку исследований от Genzyme/Sanofi и Shire. Michael Wajnrajch и Betina Hernandez – сотрудники Pfizer Inc. Gregory M. Pastores получил грант/поддержку исследований от Actelion, Alexion, Amicus/ GSK, BioMarin, Genzyme/Sanofi, Protalix BioTherapeutics/Pfizer и Shire.

### Примечание издателя

Издательство Springer Nature заявляет о нейтралитете в случае судебных притязаний, связанных с опубликованными схемами и принадлежностью к учреждениям.

### Сведения об авторах

<sup>1</sup>Gaucher Clinic, Shaare Zedek Medical Center, Hebrew University and Hadassah Medical School, 12 Bayit Street, P.O. Box 3235, 91031 Иерусалим, Израиль. <sup>2</sup>Pfizer Inc, Нью-Йорк, Нью-Йорк, США. <sup>3</sup>University College Dublin and the National Centre for Inherited Metabolic Disorders, Mater Misericordiae University Hospital, Дублин, Ирландия.

### Список литературы:

- 1 Zimran A, Elstein D. Gaucher disease and related lysosomal storage diseases. In: Kaushansky K, Lichtman MA, Prchal JT, Levi MM, Press O, Burns L, et al., editors. Williams Hematology. 9th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2016. p. 1121–33.
- 2 Zimran A, Elstein D. Management of Gaucher disease: enzyme replacement therapy. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2014;12(Suppl 1):82–7.
- 3 Grabowski GA, Kolodny EH, Weinreb NJ, Rosenbloom BE, Prakash Cheng A, Kaplan P, et al. Gaucher disease: phenotypic and genetic variation. In: Valle D, Beaudet AL, Vogelstein B, Kinzler KW, Antonarakis SE, Ballabio A, et al., editors. *The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease.* New York: McGraw Hill Companies; 2010. p. 1–63.
- 4 Barton NW, Brady RO, Dambrosia JM, Di Bisceglie AM, Doppelt SH, Hill SC, et al. Replacement therapy for inherited enzyme deficiency—macrophage-targeted glucocerebrosidase for Gaucher's disease. *N Engl J Med.* 1991;324:1464–70.
- 5 Pastores GM. Velaglucerase alfa, a human recombinant glucocerebrosidase enzyme replacement therapy for type 1 Gaucher disease. *Curr Opin Investig Drugs.* 2010;11:472–8.
- 6 Cerezyme (imiglucerase for injection) [package insert]. Cambridge: Genzyme Corporation; 2011.
- 7 VPRIV (velaglucerase alfa for injection) [package insert]. Lexington: Shire Human Genetic Therapies, Inc.; 2015.

- 8 Elelyso (taliglucerase alfa) for injection [package insert]. New York: Pfizer Labs; 2016.
- 9 Shaaltiel Y, Bartfeld D, Hashmueli S, Baum G, Brill-Almon E, Galili G, et al. Production of glucocerebrosidase with terminal mannose glycans for enzyme replacement therapy of Gaucher's disease using a plant cell system. *Plant Biotechnol J*. 2007;5:579–90.
- 10 Tekoah Y, Tzaban S, Kizhner T, Hainrichson M, Gantman A, Golembo M, et al. Glycosylation and functionality of recombinant glucocerebro- sidase from various production systems. *Biosci Rep*. 2013;33:771– 81.
- 11 Grabowski G, Golembo M, Shaaltiel Y. Taliglucerase alfa: an enzyme replacement therapy using plant cell expression technology [abstract]. *Mol Genet Metab*. 2014;111:S49.
- 12 Hollak CE, vom Dahl S, Aerts JM, Belmatoug N, Bembi B, Cohen Y, et al. Force majeure: therapeutic measures in response to restricted supply of imiglucerase (Cerezyme) for patients with Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis*. 2010;44:41–7.
- 13 Refusal of the marketing authorisation for Elelyso (taliglucerase alfa) London, United Kingdom: European Medicine Agency; 2012 [November 22, 2012]. Available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Summary\\_of\\_opinion\\_-\\_Initial\\_authorisation/human/002250/WC500129076.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002250/WC500129076.pdf). Accessed June 20, 2017.
- 14 Fox JL. First plant-made biologic approved. *Nat Biotechnol*. 2012; 30:472.
- 15 Zimran A, Brill-Almon E, Chertkoff R, Petakov M, Blanco-Favela F, Terreros Munoz E, et al. Pivotal trial with plant cell-expressed recombinant glucocerebrosidase, taliglucerase alfa, a novel enzyme replacement therapy for Gaucher disease. *Blood*. 2011;118:5767– 73.
- 16 Pastores GM, Petakov M, Giraldo P, Rosenbaum H, Szer J, Deegan PB, et al. A phase 3, multicenter, open-label, switchover trial to assess the safety and efficacy of taliglucerase alfa, a plant cell expressed recombinant human glucocerebrosidase, in adult and pediatric patients with Gaucher disease previously treated with imiglucerase. *Blood Cells Mol Dis*. 2014;53:253–60.
- 17 Zimran A, Gonzalez-Rodriguez DE, Abrahamov A, Elstein D, Paz A, Brill-Almon E, et al. Safety and efficacy of two dose levels of taliglucerase alfa in pediatric patients with Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis*. 2015;54:9–16.
- 18 Zimran A, Duran G, Mehta A, Giraldo P, Rosenbaum H, Giona F, et al. Long-term efficacy and safety results of taliglucerase alfa up to 36 months in adult treatment-naive patients with Gaucher disease. *Am J Hematol*. 2016;91:656–60.
- 19 Pastores GM, Shankar SP, Petakov M, Giraldo P, Rosenbaum H, Amato DJ, et al. Enzyme replacement therapy with taliglucerase alfa: 36-month safety and efficacy results in adult patients with Gaucher disease previously treated with imiglucerase. *Am J Hematol*. 2016;91:661–5.
- 20 Zimran A, Gonzalez-Rodriguez DE, Abrahamov A, Cooper PA, Varughese S, Giraldo P, et al. Long-term safety and efficacy of taliglucerase alfa in pediatric Gaucher disease patients who were treatment-naive or previously treated with imiglucerase. *Blood Cells Mol Dis*. 2018;68:163-72.
- 21 Zimran A, Duran G, Giraldo P, Rosenbaum H, Giona F, Petakov M, et al. Long-term efficacy and safety results of taliglucerase alfa through 5years in adult treatment-naive patients with Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis*. 2016. [Epub ahead of print].
- 22 Abbas R, Park G, Damle B, Chertkoff R, Alon S. Pharmacokinetics of novel plant cell-expressed taliglucerase alfa in adult and pediatric patients with Gaucher disease. *PLoS One*. 2015;10:e0128986.
- 23 Zimran A, Kay A, Gelbart T, Garver P, Thurston D, Saven A, et al. Gaucher disease. Clinical, laboratory, radiologic, and genetic features of 53 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1992;71:337–53.
- 24 Zevin S, Abrahamov A, Hadas-Halpern I, Kannai R, Levy-Lahad E, Horowitz M, et al. Adult-type Gaucher disease in children: genetics, clinical features and enzyme replacement therapy. *Q J Med*. 1993;86:565–73.
- 25 Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, Kolodny EH, Mistry P, Pastores G, et al. Enzyme replacement therapy and monitoring for children with type 1 Gaucher disease: consensus recommendations. *J Pediatr*. 2004;144:112–20.
- 26 Grabowski GA, Andria G, Baldellou A, Campbell PE, Charrow J, Cohen IJ, et al. Pediatric non-neuronopathic Gaucher disease: presentation, diagnosis and assessment. Consensus statements. *Eur J Pediatr*. 2004;163:58–66.
- 27 Kaplan P, Andersson HC, Kacena KA, Yee JD. The clinical and demographic characteristics of nonneuronopathic Gaucher disease in 887 children at diagnosis. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2006;160:603–8.
- 28 Mistry PK, Weinreb NJ, Kaplan P, Cole JA, Gwosdow AR, Hangartner T. Osteopenia in Gaucher disease develops early in life: response to imiglucerase enzyme therapy in children, adolescents and adults. *Blood Cells Mol Dis*. 2011;46:66–72.
- 29 Bracoud L, Ahmad H, Brill-Almon E, Chertkoff R. Improving the accuracy of MRI spleen and liver volume measurements: a phase III Gaucher disease clinical trial setting as a model. *Blood Cells Mol Dis*. 2011;46:47–52.
- 30 de Fost M, Hollak CE, Groener JE, Aerts JM, Maas M, Poll LW, et al. Superior effects of high-dose enzyme replacement therapy in type 1 Gaucher disease on bone marrow involvement and chitotriosidase levels: a 2-center retrospective analysis. *Blood*. 2006;108:830–5.
- 31 Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, Kolodny EH, Mistry P, Pastores G, et al. The Gaucher registry: demographics and disease characteris- tics of 1698 patients with Gaucher disease. *Arch Intern Med*. 2000; 160:2835–43.

## КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО ПРЕПАРАТУ ЭЛИСО®

**Международное непатентованное название:** талиглюцераза альфа.

**Форма выпуска:** лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий 200 ЕД.

**Фармакотерапевтическая группа:** ферментное средство.

### Показания к применению

Талиглюцераза альфа для внутривенного введения представляет собой специфичный к глюкоцереброзидазе гидролитический лизосомальный фермент, который показан для длительной ферментозаместительной терапии (ФЗТ) у следующих пациентов: Взрослые и дети с подтвержденным диагнозом болезни Гоше I типа. Проявления болезни Гоше могут включать один или несколько следующих симптомов: спленомегалия, гепатомегалия, анемия, тромбоцитопения, костные заболевания. Дети в возрасте от 2 до 18 лет с висцеральными или гематологическими проявлениями болезни Гоше.

### Противопоказания

Аллергические реакции выраженной степени на талиглюцеразу альфа или любые вспомогательные вещества. Применение у пациентов с нарушением функции почек или печени (исследования не проводились). Применение у детей в возрасте младше 2 лет. Особые указания: терапия талиглюцеразой альфа должна проводиться под контролем врача, имеющего опыт лечения пациентов с болезнью Гоше. У пациентов отмечалось образование антител – иммуноглобулинов G (IgG) – к талиглюцеразе альфа. Возможно возникновение реакций гиперчувствительности, в том числе анафилаксии; в связи с этим при введении талиглюцеразы альфа должна быть доступна соответствующая медицинская помощь. При введении талиглюцеразы альфа отмечались инфузионные реакции (реакции, возникшие в течение 24 часов после инфузии) и аллергические реакции гиперчувствительности. При возник-

новении выраженной аллергической реакции рекомендуется немедленно прекратить инфузию талиглюцеразы альфа. Предварительная терапия антигистаминными препаратами и/или кортикостероидами может предотвратить последующие реакции. Возникновение аллергических реакций на талиглюцеразу альфа у пациентов с известной аллергией на морковь в настоящее время неизвестно и не изучалось в рамках клинических исследований; таким образом, при лечении таких пациентов необходимо соблюдать осторожность.

### Способ применения и дозы

Взрослые пациенты: начальная доза талиглюцеразы альфа у взрослых пациентов варьирует в диапазоне от 30 до 60 ед/кг массы тела, один раз в 2 недели, в зависимости от клинической оценки, проведенной лечащим врачом. Взрослые пациенты, в настоящее время получающие терапию имиглюцеразой по поводу болезни Гоше, могут перейти на терапию талиглюцеразой альфа. Пациентам, ранее получавшим имиглюцеразу в стабильной дозе, рекомендуется начинать терапию талиглюцеразой альфа в дозе, равной дозе имиглюцеразы в момент перехода с данного вида терапии на талиглюцеразу альфа.

Дети: начальная доза талиглюцеразы альфа у детей варьирует в диапазоне от 30 до 60 ед/кг массы тела, один раз в 2 недели, в зависимости от клинической оценки, проведенной лечащим врачом. Дети, в настоящее время получающие терапию имиглюцеразой по поводу болезни Гоше, могут перейти на терапию талиглюцеразой альфа. У пациентов, ранее получавших имиглюцеразу в стабильной дозе, рекомендуется начинать терапию талиглюцеразой альфа в дозе, равной дозе имиглюцеразы в момент перехода с данного вида терапии на талиглюцеразу альфа.

### Побочное действие

Наиболее серьезными нежелательными реакциями у участников клинических исследований являлись иммун-

ные реакции гиперчувствительности I типа.

Наиболее частыми нежелательными реакциями были реакции, опосредованные инфузией и возникающие в течение 24 часов после ее начала. Наиболее часто отмечавшиеся симптомы инфузионных реакций включали артралгию, головную боль, рвоту, гиперчувствительность, приливы, кожный зуд, боль в конечностях и легочную гипертензию. Другими инфузионными реакциями являлись диарея, дискомфорт в грудной клетке, ощущение жара, мышечные спазмы, тремор, раздражение горла, эритема и кожная сыпь. Безопасность талиглюцеразы альфа была установлена у детей в возрасте от 2 до 16 лет. Частота нежелательных реакций у детей и взрослых, как представляется, значительно не отличается, за исключением рвоты и боли в животе, которые чаще отмечались у детей.

Восстановленный раствор

Поскольку талиглюцераза альфа не содержит консервантов, препарат следует использовать немедленно после восстановления.

Срок годности: 2 года.

### Условия хранения

Хранить при температуре 2–8 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

### Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Перед применением препарата следует тщательно ознакомиться с Инструкцией по медицинскому применению препарата Элисо® ЛП-004410

Бесплатное распространение репринта статьи на территории Российской Федерации осуществлено при поддержке компании ООО «Пфайзер Инновации».

ООО «Пфайзер Инновации» Россия, 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С), этаж 22.

Тел.: +7 (495) 287 50 00.

Факс: +7 (495) 287 53 00.

PP-ELE-RUS-0006 05.03.2021

*Впервые опубликовано в журнале «Orphanet Journal of Rare Diseases», Zimran et al, (2018) 13:36  
Эта статья в открытом доступе, распространяемая на условиях лицензии Creative Commons CC BY*

# Изучение взаимосвязи показателей качества жизни и клинических характеристик при болезни Крона у детей



СЕЧЕНОВСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ  
НАУК О ЖИЗНИ

А.Р. Тагирова<sup>1</sup>, профессор И.В. Сичинава<sup>1</sup>, к.м.н. М.И. Ивардава<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России, Москва

<sup>2</sup>ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, Москва

**Введение:** на сегодняшний день механизмы, лежащие в основе взаимосвязи изменения качества жизни (КЖ) детей с болезнью Крона (БК) и параметров активности заболевания изучены недостаточно.

**Цель исследования:** оценить КЖ детей с БК в зависимости от клинического течения заболевания.

**Материал и методы:** проведено обследование 23 детей с БК (15 мальчиков и 8 девочек, средний возраст  $13,8 \pm 1,4$  года). Активность заболевания (индекс PCDAI) сопоставляли с результатами оценки КЖ детей по опроснику PedsQL 4.0 Generic Core Scales. Наблюдение проводили в течение года.

**Результаты исследования:** отмечено существенное снижение уровня КЖ по всем шкалам, что было характерно как для оценок, данных детьми (сумма баллов  $28,6 (22,3; 38,1)$ ), так и для оценок, данных их родителями (сумма баллов  $32,0 (27,2; 48,1)$ ), в то время как у здоровых детей сумма баллов должна составлять 100. В процессе лечения наблюдалось повышение уровня КЖ детей (до  $58,6 (41,0; 67,3)$  баллов,  $p < 0,001$  – по оценке детей и до  $60,3 (47,4; 71,2)$ ,  $p = 0,006$  – по оценке родителей) на фоне снижения активности патологического процесса (индекс PCDAI снизился с  $71,4 (54,7; 86,2)$  до  $28,1 (17,5; 40,4)$ ,  $p = 0,023$ ). Корреляционный анализ показал наличие статистически значимых отрицательных корреляций между показателями клинического течения БК (значение индекса PCDAI, длительность заболевания и наличие внекишечных проявлений) и значениями по шкалам опросника по оценке КЖ (физическая активность, настроение, обучение в школе).

**Выводы:** в ходе обследования детей с БК педиатр должен оценивать уровень КЖ, опрашивать родителей относительно физической активности, успеваемости и посещаемости школы детьми. Обязательным компонентом обследования и ведения детей с БК должен стать мониторинг уровня КЖ, связанного со здоровьем, поскольку для этой категории больных характерно значительное его снижение в сравнении со здоровыми сверстниками. Учет всех аспектов КЖ может способствовать повышению эффективности лечения детей с БК и улучшению исходов заболевания.

**Ключевые слова:** воспалительные заболевания кишечника, болезнь Крона, качество жизни, активность заболевания, внекишечные проявления, физическая активность.

Для цитирования: Тагирова А.Р., Сичинава И.В., Ивардава М.И. Изучение взаимосвязи показателей качества жизни и клинических характеристик при болезни Крона у детей. РМЖ. 2020;2:11–14.

## Association between the quality of life and clinical features of Crohn's disease

A.R. Tagirova<sup>1</sup>, I.V. Sichinava<sup>1</sup>, M.I. Ivardava<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Sechenov University, Moscow

<sup>2</sup>National Medical Research Center for Children's Health, Moscow

Background: currently, mechanisms underlying the association between the quality of life (QoL) of children with Crohn's disease and Crohn's disease activity index remain elusive. Aim: to assess QoL of children with Crohn's disease depending on its clinical course. Patients and Methods: 23 children with Crohn's disease (15 boys and 8 girls, mean age  $13,8 \pm 1,4$  years) were examined. Pediatric Crohn's disease activity index (PCDAI) was compared to QoL measured by PedsQL 4.0 Generic Core Scales. Follow-up was 1 year. Results: both parent-reported and child-reported QoL levels measured by all scales ( $28,6 [22,3; 38,1]$  and  $32,0 [27,2; 48,1]$ , respectively) were significantly lower as compared with healthy children (100). Child-reported QoL ( $58,6 [41,0; 67,3]$ ,  $p < 0,001$ ) and parent-reported QoL ( $60,3 [47,4; 71,2]$ ,  $p = 0,006$ ) were higher after the treatment as compared with baseline scores having been associated with reduced disease activity, i.e., PCDAI decreased from  $71,4 [54,7; 86,2]$  to  $28,1 [17,5; 40,4]$ ,  $p = 0,023$ ). Correlation analysis revealed significant negative correlations between the clinical course of Crohn's disease (i.e., PCDAI score, disease duration, and extraintestinal manifestations) and QoL scores (physical activity, mood, schooling).

Conclusions: when examining children with Crohn's disease, pediatrician should assess the quality of life and ask parents about physical activity of their children, school achievements and attendance. Health-related QoL monitoring is required when examining and managing children with Crohn's disease since they report on significantly reduced QoL as compared with healthy age-matched children. Concern for QoL of children with Crohn's disease improve treatment efficacy and outcomes.

**Keywords:** inflammatory bowel disorder, Crohn's disease, quality of life, disease activity, extraintestinal manifestations, physical activity.

## Введение

Болезнь Крона (БК) представляет собой идиопатическое хроническое воспалительное заболевание желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) с рецидивирующим ремиттирующим течением [1,2]. Несмотря на то, что этиология заболевания до настоящего времени не ясна, считается, что его развитию способствуют негативные факторы окружающей среды, модификация микробиоты кишечника и дисфункция иммунной системы слизистой оболочки ЖКТ при наличии генетической предрасположенности [3]. В последние десятилетия заболеваемость БК в развитых странах возросла, и это можно объяснить, по крайней мере частично, изменением привычек питания и малоподвижным образом жизни, что влияет на состав кишечной микробиоты [3, 4].

Достижения последних десятилетий в лечении воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) позволили значительно повысить эффективность и безопасность лечения больных, в т.ч. больных БК. Однако отсутствие точных методов прогнозирования и эффективной индивидуальной стратегии лечения ВЗК способствует интенсивному изучению генетических, иммунологических, микробиологических маркеров течения заболевания и взаимосвязи этих характеристик с уровнем качества жизни (КЖ) больных [1, 2, 5].

Результаты ряда наблюдательных исследований с участием взрослых пациентов с ВЗК, посвященных изучению исходов болезни, свидетельствуют о том, что молодой возраст дебюта заболевания ассоциирован с увеличенным риском неблагоприятных исходов, что, в свою очередь, подтверждает важность раннего начала лечебных мероприятий у детей, а также свидетельствует о необходимости учета врачами такого аспекта, как КЖ данной категории больных [6–8].

Выполнен ряд исследований по оценке КЖ пациентов с ВЗК, которые показали, что у большинства больных, в т.ч. больных БК, уровень большинства показателей КЖ ста-

тистически значимо ниже, чем в общей популяции [9–12].

Показано, что дети и подростки с ВЗК, в т.ч. с БК, физически менее развиты и активны по сравнению со здоровыми сверстниками [7, 8], для них характерны нарушение взаимоотношений в семье [8, 11], ограниченное участие в общественной деятельности, расстройства эмоционального спектра, проблемы в учебе, более частые пропуски занятий [7].

В то же время механизмы, лежащие в основе взаимосвязей изменений КЖ детей с БК и параметров активности заболевания до настоящего времени изучены недостаточно.

Цель исследования: оценить КЖ детей с БК в зависимости от клинического течения заболевания.

## Материал и методы

В 2017–2019 гг. на базе Университетской детской клинической больницы и кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России было проведено одноцентровое открытое проспективное нерандомизированное исследование, в ходе которого обследовали 23 ребенка с БК (15 мальчиков и 8 девочек, средний возраст  $13,8 \pm 1,4$  года).

Критерии включения в исследование:

- возраст 8–18 лет;
- диагноз БК, установленный по критериям Lennard-Jones;
- подписание родителями формы добровольного информированного согласия на участие ребенка в настоящем исследовании с выполнением всех врачебных предписаний.

Критерии невключения в исследование:

- достигнутая стойкая ремиссия основного заболевания на момент начала исследования;
- наличие сопутствующих заболеваний, которые могли бы повлиять на течение основного заболевания, исказить клиническую картину и результаты лабораторно-инструментальной диагностики;

- отсутствие возможности (по любым причинам) выполнять все врачебные предписания, в т.ч. невозможность присутствовать на запланированных визитах и выполнять все необходимые процедуры;

- отказ ребенка или его родителей от участия в настоящем исследовании и/или отказ родителей от подписания добровольного информированного согласия.

Для диагностики БК было проведено комплексное обследование, включавшее клинико-лабораторные и эндоскопическое исследования в соответствии с Клиническими рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению болезни Крона (далее – Клинические рекомендации) [13].

Активность заболевания оценивали с применением клинико-лабораторного индекса Pediatric Crohn's Disease Activity Index (PCDAI). При расчете этого показателя учитываются следующие факторы: абдоминальный болевой синдром, характеристики стула, общее самочувствие, вес (на основании предшествующих изменений за 4–6 мес. до оценки активности), рост, результаты пальпации живота, наличие перианального поражения и внекишечных проявлений (артрит, увеит, узловая эритема или гангренозная пиодермия). Выявленные внекишечные проявления включали: поражение суставов – 7 (30,74 %) случаев, первичный склерозирующий холангит – 2 (8,7 %) случая. Средняя длительность БК у детей составила 5,4 (2,7; 8,3) года.

Наряду с традиционным обследованием в процессе наблюдения осуществляли сравнительную оценку показателей КЖ детей с помощью опросника PedsQL 4.0 Generic Core Scales для возрастных групп 8–12 лет и 13–18 лет, шкалы которого предусматривают возможность оценить уровень КЖ ребенка по следующим показателям: физическая активность, настроение, общение, жизнь в школе. При этом КЖ оценивали самостоятельно как дети, так и родители. Параметры КЖ были оце-

нены в динамике и сопоставлены с уровнем активности, длительностью заболевания, а также наличием внекишечных проявлений болезни.

Все дети получали терапию в соответствии с Клиническими рекомендациями препаратами 5-аминосалициловой кислоты (месалазин), 50–60 мг/кг/сут. При необходимости терапию корректировали: добавляли кортикостероиды (преднизолон, гидрокортизон, будесонид) и цитостатики (азатиоприн, меркаптопурин). Контрольные визиты проводили через 6 и 12 мес.

Ограничения исследования. Ограниченный объем выборки пациентов обусловлен относительно низкой частотой обращений пациентов с БК в реальной клинической практике за период проведения исследования.

### Статистическая обработка результатов

Статистический анализ результатов исследования был выполнен с помощью пакетов программного обеспечения Statsoft Statistica 10 и Microsoft Excel 2016. Выбор основных характеристик и статистических критериев при их сравнении осуществляли после изучения распределения признака и его сравнения с распределением Гаусса по критерию Колмогорова-Смирнова. Поскольку выявленное распределение признаков отличалось от нормального, то для дальнейшей работы с полученными данными использовали непараметрические методы. Количественные данные были описаны в виде  $Me (Q_{25}; Q_{75})$ , где  $Me$  – медиана;  $Q_{25}$  и  $Q_{75}$  – нижний и верхний квартили. Качественные параметры были представлены в виде частот встречаемости признаков в процентах от общего числа пациентов. Сравнение значений количественных показателей в различные сроки наблюдения в исследуемых выборках проводили с использованием критерия Вилкоксона. Для анализа различий по качественным параметрам применяли критерий хи-квадрат. Поиск взаимосвязи характеристик КЖ с показателями активности заболевания проводили с

Таблица 1. Динамика жалоб детей с БК (n = 23) в процессе лечения

Жалоба	До начала наблюдения		Через 12 мес.	
	n	%	n	%
Общая слабость	16	69,6	10	43,5
Снижение памяти	7	30,4	4	17,4
Нарушения сна	9	39,1	6	26,1

Таблица 2. Динамика клинического индекса активности заболевания PCDAI у детей с БК (n = 23) в процессе лечения

Срок наблюдения	Индекс PCDAI, баллов
До начала лечения	71,4 (54,7; 86,2)
Через 6 мес.	53,7 (39,2; 68,1)*
Через 12 мес.	28,1 (17,5; 40,4)**

\*p = 0,038, \*\*p = 0,023 по сравнению с показателями, отмеченными до начала лечения.

Таблица 3. Исходная оценка КЖ у детей с БК (n = 23) по опроснику PedsQL 4.0 Generic Core Scales

Шкала опросника	Оценка детьми, баллов	Оценка родителями, баллов
Физическая активность	8,7 (6,4; 11,5)	9,8 (7,3; 13,4)
Настроение	7,4 (5,3; 9,2)	8,5 (6,7; 11,3)
Общение	4,5 (3,4; 6,6)	5,1 (4,2; 7,8)
Жизнь в школе	8,0 (6,3; 10,8)	8,6 (6,4; 13,0)
Общий показатель	28,6 (22,3; 38,1)	32,0 (27,2; 48,1)

Таблица 4. Динамика общего показателя по опроснику PedsQL 4.0 Generic Core Scales в процессе лечения детей с БК (n = 23)

Оценка по шкалам опросника	До начала лечения	Через 6 мес.	Через 12 мес.
Оценка детьми, баллов	28,6 (22,3; 38,1)	47,0 (35,3; 53,6)* (p = 0,008)	58,6 (41,0; 67,3)* (p < 0,001)
Оценка родителями, баллов	32,0 (27,2; 48,1)	53,2 (41,4; 61,8)* (p = 0,022)	60,3 (47,4; 71,2)* (p = 0,006)

\*Различия статистически значимы по сравнению с показателями, отмеченными до начала лечения.

Таблица 5. Взаимосвязь показателей КЖ (по опроснику PedsQL 4.0 Generic Core Scales) со значением индекса PCDAI длительностью БК и наличием внекишечных проявлений

Показатель КЖ	Индекс PCDAI	Длительность заболевания	Наличие внекишечных проявлений
Физическая активность	r = -0,412* (p = 0,011)	r = -0,386* (p < 0,001)	r = -0,342* (p = 0,021)
Настроение	r = -0,364* (p = 0,025)	r = -0,423* (p = 0,009)	r = -0,263 (p = 0,132)
Общение	r = -0,229 (p = 0,018)	r = -0,205 (p = 0,176)	r = -0,187 (p = 0,128)
Жизнь в школе	r = -0,344* (p = 0,003)	r = -0,218 (p = 0,212)	r = -0,431* (p = 0,005)
Общий показатель	r = -0,406* (p < 0,001)	r = -0,397* (p = 0,023)	r = -0,372* (p < 0,001)

\*Значение r свидетельствует об умеренной силе связи.

помощью корреляционного анализа с расчетом коэффициента корреляции Спирмена. Различия считались статистически значимыми при недо-

стижении показателем p порогового значения уровня статистической значимости нулевой гипотезы (альфа), равного 0,05.

## Результаты исследования

Частота жалоб у детей, включенных в исследование, приведена в таблице 1. Через 1 год после начала наблюдения было отмечено уменьшение частоты жалоб, однако выявленные различия не достигали статистической значимости ( $p > 0,05$ ).

Установлено, что активность БК у детей достоверно снизилась в процессе лечения (табл. 2).

Оценки КЖ детей при первичном обследовании приведены в таблице 3. Отмечено существенное снижение уровня КЖ по всем шкалам – и по оценкам детей, и по наблюдениям родителей (для здоровых детей общий показатель должен составлять 100 баллов).

Анализ динамики показателей КЖ детей с БК в процессе наблюдения свидетельствовал об их статистически значимом повышении по всем шкалам опросника PedsQL 4.0 Generic Core Scales. Динамика общего показателя представлена в таблице 4.

Выявленное повышение КЖ у обследуемых детей происходило на фоне снижения активности патологического процесса в ходе лечения. Это подтвердили и результаты поиска взаимосвязей показателей КЖ с характеристиками клинической активности БК, проведенного с помощью корреляционного анализа. Как видно из таблицы 5, значение индекса PCDAI имело статистически значимую обратную корреляцию умеренной силы со значениями всех шкал опросника, кроме шкалы «Общение». Результаты корреляционного анализа также свидетельствуют, что важнейшими клиническими характеристиками, влияющими на КЖ детей с БК, являются длительность заболевания и наличие внекишечных проявлений.

## Обсуждение результатов

Ремиттирующий характер БК и частые ее рецидивы у педиатрических больных оказывают значительное воздействие на КЖ, в частности, показано влияние болезни на физическую активность детей, настроение и жизнь в школе. Необходимо отметить, что влияние длительности заболевания и терапии на КЖ боль-

ных БК остается малоизученным. Несмотря на то, что в некоторых исследованиях взаимосвязь продемонстрировать не удалось [10], работы других авторов показали, что для пациентов, длительно страдающих ВЗК, характерен более низкий уровень КЖ [14, 15]. В то же время в нашем исследовании установлено, что в большей степени длительность заболевания у детей с БК статистически значимо отрицательно связана с показателями шкал «Физическая активность» и «Настроение», а также общим показателем опросника. С большинством шкал опросника PedsQL 4.0 Generic Core Scales имели обратные значимые связи такие характеристики активности заболевания, как индекс PCDAI и наличие внекишечных проявлений БК.

Некоторые авторы считают, что определение уровня КЖ у пациентов с ВЗК целесообразно использовать в качестве одного из направлений скрининга [8], при этом исследователи полагают, что существенное влияние на КЖ этих больных оказывает активность заболевания [10, 11]. По мнению Z. Ojeda и C.D. Cofré, понимание того, какие патогенетические и клинические факторы у больных с заболеваниями данной группы достоверно связаны с уровнем КЖ, позволит обосновать необходимость выполнения тех или иных лечебных мероприятий, что, в свою очередь, будет способствовать улучшению КЖ пациентов [8]. Подтверждением этого являются результаты недавнего исследования, проведенного M.R. Knisely et al., в рамках которого у больных БК оценивались взаимосвязи генетических характеристик, влияющих на выраженность воспалительных реакций, и показателей КЖ. Авторы дифференцировали оценки КЖ пациентов с БК в зависимости от их связи с функциональным полиморфизмом в генах цитокинов. В исследование было включено 39 пациентов с БК в возрасте 15–30 лет, проводился анализ генетических характеристик (18 функциональных полиморфизмов в 8 генах цитокинов). Выполнено сравнение показателей КЖ пациентов с различными

генотипами с использованием одно-стороннего дисперсионного анализа. Установлено, что пациенты с полиморфизмом интерлейкина (ИЛ)-1R2 rs4141134 отличались по оценке общего уровня активности заболевания ( $p = 0,004$ ) и выраженности системного воспаления ( $p = 0,011$ ), показателям шкалы эмоций ( $p = 0,038$ ) и шкалы социального функционирования ( $p = 0,025$ ). Пациенты с генотипом ИЛ-10 rs1878672 отличались по оценке уровня общей активности БК ( $p = 0,031$ ) и по показателям социального функционирования ( $p = 0,008$ ). При анализе КЖ пациентов с генотипом цитокина NFKB2 rs1056890 были выявлены различия по социальным шкалам ( $p = 0,041$ ), с генотипом фактора некроза опухоли альфа rs180062 – по шкалам общей активности заболевания ( $p = 0,001$ ) и социального функционирования ( $p = 0,045$ ), а также выраженности системного воспаления ( $p = 0,014$ ). Выявленные различия оценок КЖ в зависимости от функциональных генетических полиморфизмов в генах цитокинов позволили авторам предположить наличие потенциальных механизмов, лежащих в основе наблюдаемого изменения уровня КЖ у подростков и молодых людей с БК [16].

## Выводы

1. В ходе обследования детей с ВЗК педиатр должен оценивать наличие социально-психологических стрессовых факторов у каждого ребенка, опрашивать родителей об успеваемости и посещаемости школы детьми.

2. Обязательным компонентом обследования и ведения детей с ВЗК должен стать мониторинг уровня КЖ, связанного со здоровьем, поскольку для этой категории больных характерно значительное его снижение в сравнении со здоровыми сверстниками. Учет аспектов, связанных с КЖ детей с ВЗК, может способствовать ранней диагностике, повышению эффективности лечения и улучшению исходов заболевания.

*Список литературы находится в редакции*

*Впервые опубликовано в журнале «РМЖ», 2020;2:11–14*

# Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата (Листок-вкладыш)

УТВЕРЖДЕНА  
Приказом Председателя  
РГУ «Комитет медицинского и фармацевтического контроля  
Министерства здравоохранения  
Республики Казахстан»  
от 07.08.2019 г.  
№ РК-ЛС-5№018529

## 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 стрептограммины. Макролиды. Азитромицин.  
Код АТХ J01FA10

## Показания к применению

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

- бронхит синусит,
- внебольничная пневмония
- фарингит/тонзиллит
- средний отит
- инфекции кожи и мягких тканей
- неосложненные инфекции половых органов, вызванных *Chlamydia trachomatis* и *Neisseria gonorrhoeae*
- Предъявляемые терапевтические рекомендации, относительно надлежащего использования антибактериальных лекарственных препаратов, должны соблюдаться неукоснительно.

## Перечень сведений, необходимых до начала применения

### Противопоказания

- гиперчувствительность к действующему веществу азитромицину, эритромицину, группе макролидов/кетолитов 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) эксфолиативный 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 заболеванием 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.

### Удлинение интервала QT

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:

- 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 (дофетиллид, амиодарон и соталол), цизаприд и терфенадин; антипсихотические средства, такие как пимозид; антидепрессанты, такие как циталопрам; и фторхинолоны, такие как моксифлоксацин и левофлоксацин
- с нарушением электролитного баланса, особенно в случаях гипокальциемии и гипомagneмии
- с 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 гипертоксин *C. difficile* приводит к повышенной заболеваемости и смертности, так как эти инфекции могут быть резистентными к антимикробной 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 стрептококковой фарингита, но нет информации, касательно его эффективности для предотвращения острой ревматоидной 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 заболеванием 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 (дидезоксиинозин):** 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 и колицин (субстраты P-гликопротеина):** Одновременное применение макролидных антибиотиков, в том числе азитромицина, с субстратами P-гликопротеина, такими как дигоксин и колицин, приводит к повышению концентрации субстрата P-гликопротеина в сыворотке крови. Таким образом, при одновременном применении азитромицина и дигоксина, необходимо учитывать возможность повышения концентрации дигоксина в сыворотке крови.

**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 глюкоронидных 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 изменяло концентрацию аторвастатина в плазме крови (на основе анализа HMG CoA-редуктазы). Тем не менее, зарегистрированы постмаркетинговые случаи рабдомиолиза у пациентов, получающих азитромицин со статином.

**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 антикоагуляции после 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 циклоспорина и соответствующим образом скорректировать дозу.

**Эфавиренз:** совместный прием однократной дозы азитромицина 600 мг и 400 мг эфавиренза 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 фармакокинетики 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:** совместное введение 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 тератогенно 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.

Исследования 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 1500 мг). 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. (Для пациентов, страдающих аллергией на пенициллин и(или) цефалоспорины, перед назначением препаратов следует проконсультироваться с лечащим врачом.

#### Особые группы пациентов

##### Дети

Препарат Азитро® в таблетках не предназначен для пациентов с массой тела менее 45 кг.

##### 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.

##### 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 принимайте двойную дозу, чтобы восполнить забытую дозу.

##### Рекомендация 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

- диарея, боль в животе, тошнота, метеоризм

Часто

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

Нечасто

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

Редко

- возбуждение
- головокружение
- аномальная печеночная функция
- острый генерализованный экзантематозный пустулез (AGEP)
- лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром)

Неизвестно

- псевдомембранозный колит

- тромбоцитопения, гемолитическая анемия
- анафилактическая реакция
- агрессия, тревога
- обмороки, судороги, психомоторная гиперaktivность, аносмия, агевзия, паросмия, миастения gravis
- двунаправленная (пируэтная) тахикардия, аритмия, включая желудочковую тахикардию, удлинение QT интервала на электрокардиограмме
- артериальная гипотензия
- панкреатит, 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 лекарственных препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов

РПГ на ПВХ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан <http://www.ndda.kz>

### Дополнительные сведения

#### Состав лекарственного препарата

Одна таблетка содержит активное вещество – азитромицин 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 (E 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](mailto: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](mailto: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](mailto:phv@santo.kz); [infomed@santo.kz](mailto:infomed@santo.kz)

DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-7-497-502

## Современные молекулярно-генетические технологии в диагностике вирусных заболеваний



К.Ш. Арнаудова, А.Л. Ясенявская, Г.А. Ростовшилы, М.А. Самотруева, О.А. Башкина  
ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ» Минздрава России, Астрахань, Россия

Высокая контагиозность и стремительное распространение вирусных инфекций обуславливают важность своевременной постановки точного клинического диагноза заболевания. На сегодняшний день существует необходимость получать всесторонние знания о происхождении, путях распространения и эволюции возбудителей вирусных инфекций для дальнейшего прогнозирования и предупреждения заболеваний. Благодаря внедрению передовых молекулярно-генетических методов это стало возможным. С целью создания доступных, точных и быстрых методов для выявления вирусных патогенов лабораториями во всем мире успешно разрабатываются и производятся крайне необходимые тестовые наборы для скринингового выявления инфекции, т.к. именно бессимптомные случаи способствуют ее дальнейшему распространению. За последний год активная разработка диагностических наборов для выявления вируса SARS-CoV-2, являющегося возбудителем новой коронавирусной инфекции (COVID-19), способствовала совершенствованию молекулярно-генетических методов, особенно для тестирования в местах оказания помощи, при массовых и скрининговых исследованиях. Активно применяется метод ОТ-ПЦР при детекции вирусной РНК, тогда как другие исследования нуклеиновых кислот, такие как изотермическая ПЦР, анализы на гибридационных микрочипах, метагеномное секвенирование на основе ампликонов и передовые технологии, связанные с CRISPR, все еще находятся в стадии внедрения в практическое здравоохранение.

**Ключевые слова:** вирусы, диагностика, молекулярно-генетические методы, полимеразно-цепная реакция, РНК. Для цитирования: Арнаудова К.Ш., Ясенявская А.Л., Ростовшилы Г.А. и др. Современные молекулярно-генетические технологии в диагностике вирусных заболеваний. РМЖ. Медицинское обозрение. 2021;5(7):497–502. DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-7-497-502.

### State-of-the-art molecular genetic testing for the diagnosis of viral infections

K.Sh. Arnaudova, A.L. Yasenyavskaya, G.A. Rostoshvili, M.A. Samotrueva, O.A. Bashkina  
Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russian Federation

High contagiousness and rapid spread of viral infections highlight the importance of their timely clinical diagnosis. There is a current need to gain in-depth knowledge of viral agents' origin, routes, and evolution to predict and prevent viral diseases. The introduction of advanced molecular genetic testing made this possible. Laboratories worldwide develop and manufacture urgently needed test kits for rapidly detecting infections since asymptomatic cases favor further dissemination of these diseases. Over the last year, the active development of diagnostic kits for COVID-19 contributed to the improvement of molecular genetic testing, particularly for mass and screening testing. RT-PCR is widely applied to detect viral RNA. Meanwhile, other tests for nucleic acids, e.g., isothermal amplification, microarray hybridization, amplicon metagenome sequencing, and CRISPR, are now introduced into daily practice.

**Keywords:** viruses, diagnostics, molecular genetic testing, polymerase chain reaction, RNA. For citation: Arnaudova K.Sh., Yasenyavskaya A.L., Rostoshvili G.A. et al. State-of-the-art molecular genetic testing for the diagnosis of viral infections. Russian Medical Inquiry. 2021;5(7):497–502 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-7-497-502.

#### Введение

Начало XXI в. ознаменовалось появлением ряда потенциально опасных для человека вирусов [1], сопровождающихся высокой летальностью и являющихся глобальной проблемой для здравоохранения [2]. Так, за последние 20 лет выявлено 3 новых вируса, относя-

щихся к семейству коронавирусов, а именно вирусы тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV), ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV) и новая коронавирусная инфекция COVID-19 (SARS-CoV-2) [3].

Известно, что коронавирусы (CoV) – это одноцепочечные РНК-

содержащие вирусы, относящиеся к подсемейству Coronavirinae, семейству Coronaviridae, отряду Nidovirales [5]. CoV легко мутируют, что дает им возможность быстро адаптироваться к новым условиям [6]. Эволюция возбудителя была не только следствием филогении, но и результатом вза-

имодействия между вирусом и хозяином [7].

До эпидемии атипичной пневмонии было известно около 10 CoV с полными последовательностями генома, разделенные на три группы, но в 2011 г. Международным комитетом по таксономии вирусов группы переименовали в три рода: Alphacoronavirus, Betacoronavirus и Gammacoronavirus [8]. Филогенетический анализ генома SARS-CoV определил уникальное положение в роде  $\beta$ -коронавирусов, который впоследствии был помещен в подрод Sarbecovirus. Типичные представители  $\beta$ -коронавирусов (например, вирус гепатита мыши, CoV OC43 человека, CoV крупного рогатого скота) были классифицированы как Embecovirus. После эпидемии SARS было обнаружено беспрецедентное количество новых CoV [9, 10]. Это привело к описанию линии C Betacoronavirus, которая включает коронавирусы летучих мышей (Tylonycteris HKU4, Pipistrellus HKU5, Nyctalus HKU25) и вирус, вызывающий ближневосточный респираторный синдром CoV [11], а также линии D Betacoronavirus [12] и новый род Deltacoronavirus [13, 14]. Затем линия C и линия D Betacoronavirus были переименованы в подроды Merbecovirus и Nobecovirus.

На сегодняшний день установлено, что 7 видов CoV передаются от человека к человеку. Среди них HCoV-NL63, HCoV-OC43 и HCoV-229E, вызывающие заболевания верхних дыхательных путей [15–19]. С 1960-х годов были хорошо известны HCoV-OC43 и HCoV-229E. Впоследствии SARS-CoV, HCoV-NL63 и HCoV-NL63 детектировались в 2003, 2004 и 2005 г. соответственно [20–22]. MERS-CoV, выделенный в 2012 г., аналогичен SARS-CoV. Вирусы MERS-CoV и SARS-CoV поражают в большей степени нижние дыхательные пути и потенциально могут вызвать острый респираторный синдром.

В декабре 2019 г. в Китае выявлена новая коронавирусная инфекция у пациентов с пневмонией [20]. 7 января 2020 г. ВОЗ представила

данный коронавирус как 2019-nCoV, позднее вирус был переименован в SARS-CoV-2 [23]. Заболевание сопровождается поражением, прежде всего, легочной ткани и, как правило, у лиц пожилого возраста и с сопутствующими заболеваниями с тяжелым течением, что приводит к полиорганной недостаточности, острому респираторному дистресс-синдрому, поражению желудочно-кишечного тракта и пневмонии [24, 25]. По состоянию на январь 2021 г. количество заболевших COVID-19 по всему миру достигло 92,3 млн человек, летальных исходов – 1,97 млн. Количество проводимых тестов на выявление SARS-CoV-2 в России существенно возросло с начала 2020 г. На июнь 2021 г. проведено более 100 млн тестов на выявление новой коронавирусной инфекции [26].

#### **Диагностика вирусных заболеваний**

Высокая контагиозность и стремительное распространение вирусных инфекций обуславливают важность своевременной постановки точного клинического диагноза заболевания. На сегодняшний день существует необходимость получить данные о происхождении [27, 28], путях распространения [29] и эволюции возбудителей для дальнейшего прогнозирования и предупреждения заболевания [30, 31]. Благодаря внедрению передовых молекулярно-генетических методов это стало возможным [32]. С целью создания доступных, точных и быстрых методов для выявления SARS-CoV-2 лабораториями по всему миру успешно разрабатываются и производятся крайне необходимые тестовые наборы для скринингового выявления инфекции, т.к. именно бессимптомные случаи способствуют ее дальнейшему распространению.

Современные коммерчески доступные тесты на COVID-19 основаны на молекулярных анализах для обнаружения вирусной РНК SARS-CoV-2 с использованием методов полимеразной цепной реакции (ПЦР) и гибридизации нуклеиновых кислот.

Методы молекулярной диагностики, основным критерием эффективности которых является высокая чувствительность, позволяют избежать ложноотрицательных результатов и используются для постановки диагноза, а также для выявления бессимптомных форм и носительства SARS-CoV-2. Полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) считается «золотым стандартом» для идентификации вируса SARS-CoV-2 [33]. ОТ-ПЦР основана на способности амплифицировать небольшое количество генетического вирусного материала в образце. В качестве стандартного исследуемого материала используют мазки, взятые из верхних дыхательных путей. Кроме того, было проведено несколько исследований с использованием сыворотки крови, кала, слезной жидкости и слюны [34]. ОТ-ПЦР начинается с преобразования вирусной геномной РНК в ДНК с помощью РНК-зависимой ДНК-полимеразы (обратной транскриптазы). В этой реакции используются праймеры (синтетические олигонуклеотиды) для последовательностей ДНК, предназначенные для специфического распознавания комплементарных последовательностей в вирусном геноме РНК и обратной транскриптазы с целью создания короткой комплементарной ДНК-копии (кДНК) вирусной РНК. В ОТ-ПЦР амплификация ДНК отслеживается в реальном времени по мере развития реакции с использованием флуоресцентного красителя или ДНК-зонда, специфичного для последовательности, меченого флуоресцентной молекулой и молекулой гасителя [35]. ОТ-ПЦР проводится как одно- и как двухэтапная процедура. В одноэтапной ОТ-ПЦР в реальном времени используется одна пробирка, содержащая необходимые праймеры для проведения всей реакции ОТ-ПЦР. Двухэтапная ОТ-ПЦР в реальном времени включает более одной пробирки для проведения отдельных реакций обратной транскрипции и амплификации, но обеспечивает более высокую чувствительность и требует

меньшего исходного материала, чем одноэтапная процедура, а также позволяет хранить кДНК для количественной оценки нескольких мишеней. Несмотря на это, одноэтапная процедура является предпочтительным методом для обнаружения SARS-CoV-2 благодаря сокращению времени на лабораторное тестирование, что снижает вероятность ошибок при дозировании и контаминации на этапах ПЦР в реальном времени.

В большинстве молекулярных диагностических тестов используется технология ОТ-ПЦР в реальном времени, нацеленная на различные области генома SARS-CoV-2, включая области ORF1b или ORF8, а также нуклеокапсид (N), белок-шип (S), РНК-зависимую РНК-полимеразу (RdRP) или гены оболочки (E) [36].

Тесты ОТ-ПЦР постоянно совершенствуются и автоматизируются. Например, в тесте ePlex SARS-CoV-2, разработанном GenMark Diagnostics, Inc. [37], для обнаружения SARS-CoV-2 в мазках из носоглотки используется прибор ePlex. Каждый тестовый картридж содержит реагенты для магнитной твердофазной экстракции вирусной РНК, амплификации кДНК и детекции, сочетающие электроосмачивание и технологию GenMark eSensor. ДНК-мишень смешивается с сигнальными зондами, мечеными ферроценом, комплементарными конкретным мишеням. Целевая ДНК гибридизируется с сигнальным и захватывающим зондами, которые связаны с позолоченными электродами. Присутствие мишени определяется с помощью вольтамперометрии, которая генерирует определенные электрические сигналы от сигнального зонда.

Несмотря на широкое применение ОТ-ПЦР для детекции SARS-CoV-2, метод имеет ряд ограничений: длительность анализа, необходимость наличия дорогостоящего лабораторного оборудования и высококвалифицированного персонала. В связи с этим существует необходимость совершенствования этого метода и разработки других методов идентификации.

Одним из таких альтернативных методов является изотермическая амплификация нуклеиновых кислот. В отличие от метода ОТ-ПЦР, требующего многократных изменений температуры для каждого цикла с использованием сложного оборудования для термоциклирования [37], изотермическая амплификация проводится при постоянной температуре, таким образом, устраняется необходимость в термоциклере.

Изотермическая амплификация, опосредованная обратной транскрипцией (RT-LAMP), является быстрым и экономически выгодным методом для тестирования на SARS-CoV-2. Для RT-LAMP требуется набор из четырех праймеров, специфичных для целевого гена/области, что повышает чувствительность теста, и сочетает LAMP с этапом обратной транскрипции для обнаружения РНК. Продукт амплификации может быть обнаружен с помощью фотометрии, измерения мутности, вызванной осадком пирофосфата магния в растворе в качестве побочного продукта амплификации. За реакцией также можно следить в реальном времени путем измерения флуоресценции с использованием интеркалирующих красителей. Поскольку для диагностического тестирования RT-LAMP в реальном времени требуется только нагревание и визуальный осмотр, его простота и чувствительность делают его многообещающим методом для обнаружения вирусов.

Некоторые из доступных в настоящее время молекулярных анализов для обнаружения SARS-CoV-2 используют технологию RT-LAMP в реальном времени, например, тест ID NOW COVID-19 от Abbott Diagnostics. Этот тест можно проводить у постели больного, он является быстрым ( $\leq 13$  мин) и используется для обнаружения вирусной РНК SARS-CoV-2 в мазках из верхних дыхательных путей, но ограничен использованием только одного образца за цикл [38]. Тест RT-LAMP, разработанный Zhang et al. [39], основан на применении обратной транскриптазы (WarmStart

RTx от BioLabs) для преобразования вирусной РНК в кДНК, которая впоследствии амплифицируется ДНК-полимеразой (Bst2.0 Warmstart), для колориметрического обнаружения с помощью ДНК-связывающего красителя (SYTO-9, ThermoFisher). Фермент представляет собой уникальную *in silico* РНК-направленную ДНК-полимеразу, связанную с обратимо связанным аптамером, который ингибирует активность RTx при температуре ниже 40 °С. Было показано, что колориметрический LAMP эффективен при обнаружении вирусной РНК в клеточных лизатах на уровне примерно 480 копий РНК, обеспечивая альтернативу ОТ-ПЦР для быстрого и простого обнаружения РНК SARS-CoV-2.

#### Современные молекулярно-генетические тесты

К числу внедряемых в практику молекулярно-генетических методов относится опосредованная транскрипцией амплификация (ТМА), являющаяся запатентованной технологией изотермической амплификации с одной пробиркой. ТМА смоделирована на основе репликации ретровирусов, которую можно использовать для амплификации определенных участков РНК или ДНК, и имеет более высокую чувствительность, чем ОТ-ПЦР. В методе используют обратную транскриптазу и РНК-полимеразу T7. На основе данного метода разработана платформа Hologic Panther Fusion, на которой возможно проводить как ОТ-ПЦР, так и ТМА; она отличается высокой пропускной способностью (до 1000 тестов за 24 ч) и возможностью одновременного скрининга на другие распространенные респираторные вирусы, клинически схожие с COVID-19. На начальной стадии происходит гибридизация вирусной РНК-мишени со специфическим улавливающим зондом и дополнительным олигонуклеотидом, содержащим промоторный праймер T7, которые захватываются магнитными микрочастицами при воздействии магнитного поля. Затем захваченная

РНК-мишень, гибризованная с праймером промотора T7, подвергается обратной транскрипции в комплементарную кДНК. Активность РНКазы H обратной транскриптазы впоследствии приводит к разрушению цепи РНК-мишени из гибридного дуплекса РНК-кДНК, оставляя одноцепочечную кДНК, которая включает промотор T7. Дополнительный праймер используется для создания двухцепочечной ДНК, которая транскрибируется в РНК-ампликоны с помощью РНК-полимеразы T7. Эти новые ампликоны РНК затем повторно входят в процесс ТМА, что способствует экспоненциальной амплификации генерировать миллиарды ампликонов РНК менее чем за 1 ч.

Анализы на основе CRISPR (кластерные короткие палиндромные повторы с регулярными промежутками) также активно внедряются в диагностику вирусных заболеваний. CRISPR представляют собой семейство последовательностей нуклеиновых кислот, обнаруженных в прокариотических организмах. Эти последовательности могут быть распознаны и разрезаны набором бактериальных ферментов, называемых CRISPR-ассоциированными ферментами, примером которых являются Cas9, Cas12 и Cas13. Некоторые ферменты семейств Cas12 и Cas13 запрограммированы для нацеливания и разрезания вирусных последовательностей РНК [40]. На сегодняшний день две компании – Mammoth Biosciences и Sherlock Biosciences – независимо друг от друга изучают возможность использования методологии редактирования генов CRISPR для обнаружения SARS-CoV-2. Метод SHERLOCK, разработанный Sherlock Biosciences, использует Cas13, который способен разрезать последовательности репортерной РНК в ответ на активацию направляющей РНК, специфичной для SARS-CoV-2 [41]. Анализ DETECTR, разработанный Mammoth Biosciences, основан на расщеплении репортерной РНК с помощью Cas12a для специфического обнаружения вирусных последовательностей РНК генов E и N

с последующей изотермической амплификацией мишени, приводящей к визуальному считыванию с помощью флуорофора [42]. Эти основанные на CRISPR методы не требуют сложной аппаратуры, проводятся быстро (анализ занимает не более 1 ч) и являются экономически выгодными. Результаты могут визуализироваться с помощью бумажных полосок, не происходит снижения чувствительности и специфичности [43]. Альтернативный метод изотермической амплификации нуклеиновых кислот, известный как амплификация по типу катящегося кольца (RCA), привлек значительное внимание как метод обнаружения нуклеиновых кислот, поскольку в изотермических условиях происходит 109-кратное усиление сигнала каждого круга в течение 90 мин. RCA выгодна тем, что ее можно проводить с минимальным количеством реагентов, она позволяет избежать получения ложноположительных результатов, часто встречающихся в анализах на основе ПЦР [44].

Для быстрого обнаружения вирусных нуклеиновых кислот используют высокопроизводительные тесты на микрочипах, основанные на генерации кДНК из вирусной РНК с использованием обратной транскрипции и последующего мечения кДНК специфическими зондами. Меченые кДНК загружают в лунки лотков для микрочипов, содержащих твердофазные олигонуклеотиды, закрепленные на их поверхности [45]. Анализ на микроматрицах способствует выявлению мутаций, связанных с SARS-CoV, используется для обнаружения до 24 однонуклеотидных полиморфизмов (SNP), связанных с мутациями в гене spike (S) SARS-CoV, с 100 % точностью [45]. Способность обнаруживать различные появляющиеся штаммы SARS-CoV-2 может стать очень востребованной по мере развития пандемии COVID-19, а анализы на микроматрицах обеспечивают платформу для быстрого обнаружения новых штаммов в результате мутационной изменчивости. Одним из недостатков тестирования на микроматрицах была его

высокая стоимость, однако позднее был разработан более дешевый нефлуоресцентный тест, содержащий набор олигонуклеотидов с низкой плотностью, для обнаружения нескольких штаммов коронавируса [45]. Кроме того, портативная диагностическая платформа на основе микроматричного чипа использовалась и для идентификации нуклеиновых кислот, специфичных для коронавируса MERS, а также для вирусов гриппа и др. [46].

Наиболее прогрессивным методом идентификации вирусов является метагеномное секвенирование ампликонов. Диагностическое тестирование, основанное на секвенировании вирусного генома, – важный инструмент для определения скорости и степени мутационной изменчивости, связанной с SARS-CoV-2, и для выявления вновь появляющихся штаммов вируса с целью более эффективной разработки вакцины. Метод основан на двойном подходе, включающем использование секвенирования ампликонов в дополнение к метагеномному секвенированию. Метагеномное секвенирование используется в первую очередь для устранения фонового микробиома в образцах от инфицированных людей. Это позволяет быстро идентифицировать как вирус SARS-CoV-2, так и другие патогены, приводящие к развитию вторичных инфекций, влияющих на тяжесть протекания COVID-19. Секвенирование SARS-CoV-2 и других вирусов на основе ампликонов позволяет отслеживать молекулярную эпидемиологию и эволюцию возбудителей. Метагеномные подходы, такие как SISPA (не зависящая от последовательности амплификация с одним праймером), обеспечивают дополнительный анализ расхождения последовательностей. Этот двойной метод особенно актуален для SARS-CoV-2 при оценке скорости его мутации и обнаружении возможной рекомбинации с другими коронавирусами, что имеет значение для разработки вакцин и оценки эффективности противовирусной терапии.

В своем исследовании Moore et al. (2020) [47] использовали секвенирование на основе ампликона и метагеномного секвенирования MinION для быстрого (в течение 8 ч) секвенирования генома SARS-CoV-2 и другого микробиома в мазках из носоглотки, полученных от пациентов с COVID-19. При этом были определены 16 сайтов связывания праймеров из консервативных областей в геноме SARS-CoV-2 для последовательной амплификации фрагментов размером примерно 1000 пар нуклеотидов (п.н.) с перекрывающейся областью примерно 200 п.н.

Эти наборы праймеров затем использовали для создания 30 ампликонов из кДНК, которые впоследствии секвенировали с помощью MinION.

Компания Illumina, Inc. (NASDAQ: ILMN) разработала плат-

форму для метагеномного секвенирования нового поколения, позволяющую не только обнаруживать наличие нескольких штаммов коронавируса, но и всесторонне изучать другие патогенные организмы, присутствующие в образце. Исследование включает в себя подготовку образцов с помощью набора для истощения рРНК TruSeq Ribo-Zero Gold, подготовку библиотеки с использованием полной цепочечной РНК TruSeq, секвенирование с применением настольной системы секвенирования Illumina и окончательный анализ данных с помощью модуля LRM Resequencing или платформы IDbyDNA Explify.

### Заключение

За последний год активная разработка наборов для диагностики вирусных инфекций способствовала совершенствованию молеку-

лярно-генетических методов, особенно для тестирования в местах оказания помощи, при массовых и скрининговых исследованиях. Метод ОТ-ПЦР активно применяется во всем мире при детекции вирусной РНК, тогда как другие исследования нуклеиновых кислот, такие как изотермическая ПЦР, анализы на гибридационных микрочипах, метагеномическое секвенирование на основе ампликонов и передовые технологии, связанные с CRISPR, все еще находятся на стадии внедрения в клиническую практику. На сегодняшний день сверхбыстрые тест-наборы и тесты в местах оказания медицинской помощи являются основным направлением разработок, что ускорит постановку диагноза и, соответственно, обеспечит своевременное лечение, снизит процент вторичных инфекций и развития осложнений.

### Список литературы:

1. Long C., Xu H., Shen Q. et al. Diagnosis of the Coronavirus disease (COVID-19): rRT-PCR or CT? *Eur J Radiol.* 2020;126:108961. DOI: 10.1016/j.ejrad.2020.108961.
2. Vogels C.B.F., Brito A.F., Wylie A.L. et al. Analytical sensitivity and efficiency comparisons of SARS-CoV-2 RT-qPCR primer-probe sets. *Nat Microbiol.* 2020;5(10):1299–1305. DOI: 10.1038/s41564-020-0761-6.
3. Tian B., Gao F., Fock J. et al. Homogeneous circle-to-circle amplification for real-time optomagnetic detection of SARS-CoV-2 RdRp coding sequence. *Biosens Bioelectron.* 2020;165:112356. DOI: 10.1016/j.bios.2020.112356.
4. Ge C., Li M., Li M. et al. Au-decorated BN nanotube as a breathalyzer for potential medical applications. *J Mol Liq.* 2020;312:113454. DOI: 10.1016/j.molliq.2020.113454.
5. Payne S. Family Coronaviridae. *Viruses.* 2017;149–158. DOI: 10.1016/B978-0-12-803109-4.00017-9.
6. Longdon B., Brockhurst M.A., Russell C.A. et al. The evolution and genetics of virus host shifts. *PLoS Pathog.* 2014;10(11):e1004395. DOI: 10.1371/journal.ppat.1004395.
7. Graham R.L., Baric R.S. Recombination, reservoirs, and the modular spike: mechanisms of coronavirus cross-species transmission. *J Virol.* 2010;84(7):3134–3146. DOI: 10.1128/JVI.01394-09.
8. Lau S.K., Tsang A.K., Shakeel Ahmed S. et al. First genome sequences of buffalo coronavirus from water buffaloes in Bangladesh. *New Microbes New Infect.* 2016;11:54–56. DOI: 10.1016/j.nmni.2016.02.011.
9. Lau S.K., Woo P.C., Li K.S. et al. Discovery of a novel coronavirus, China Rattus coronavirus HKU24, from Norway rats supports the murine origin of Betacoronavirus 1 and has implications for the ancestor of Betacoronavirus lineage A. *J Virol.* 2015;89(6):3076–3092. DOI: 10.1128/JVI.02420-14.
10. Woo P.C., Lau S.K., Wernery U. et al. Novel betacoronavirus in dromedaries of the Middle East, 2013. *Emerg Infect Dis.* 2014;20(4):560–572. DOI: 10.3201/eid2004.131769.
11. Lau S.K., Zhang L., Luk H.K.H. et al. Receptor Usage of a Novel Bat Lineage C Betacoronavirus Reveals Evolution of Middle East Respiratory Syndrome-Related Coronavirus Spike Proteins for Human Dipeptidyl Peptidase 4 Binding. *J Infect Dis.* 2018;218(2):197–207. DOI: 10.1093/infdis/jiy018.
12. Lau S.K., Poon R.W., Wong B.H. et al. Coexistence of different genotypes in the same bat and serological characterization of Rousettus bat coronavirus HKU9 belonging to a novel Betacoronavirus subgroup. *J Virol.* 2010;84(21):11385–113894. DOI: 10.1128/JVI.01121-10.
13. Lau S.K.P., Wong E.Y.M., Tsang C.C. et al. Discovery and Sequence Analysis of Four Deltacoronaviruses from Birds in the Middle East Reveal Interspecies Jumping with Recombination as a Potential Mechanism for Avian-to-Avian and Avian-to-Mammalian Transmission. *J Virol.* 2018;92(15):e00265-18. DOI: 10.1128/JVI.00265-18.
14. Woo P.C., Lau S.K., Tsang C.C. et al. Coronavirus HKU15 in respiratory tract of pigs and first discovery of coronavirus quasispecies in 5'-untranslated region. *Emerg Microbes Infect.* 2017;6(6):e53. DOI: 10.1038/emi.2017.37.
15. Khan F., Ghaffar A., Khan N. et al. An Overview of Signal Processing Techniques for Remote Health Monitoring Using Impulse Radio UWB Transceiver. *Sensors (Basel).* 2020;20(9):2479. DOI: 10.3390/s20092479.
16. Bemtgen X., Krüger K., Supady A. et al. First Successful Treatment of Coronavirus Disease 2019 Induced Refractory Cardiogenic Plus Vasoplegic Shock by Combination of Percutaneous Ventricular Assist Device and Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Case Report. *ASAIO J.* 2020;66(6):607–609. DOI: 10.1097/MAT.0000000000001178.
17. Lv D.F., Ying Q.M., Weng Y.S. et al. Dynamic change process of target genes by RT-PCR testing of SARS-Cov-2 during the course of a Coronavirus Disease 2019 patient. *Clin Chim Acta.* 2020;506:172–175. DOI: 10.1016/j.cca.2020.03.032.

18. Xu Y.H., Dong J.H., An W.M. et al. Clinical and computed tomographic imaging features of novel coronavirus pneumonia caused by SARS-CoV-2. *J Infect.* 2020;80(4):394–400. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.02.017.
19. Seo G., Lee G., Kim M.J. et al. Rapid Detection of COVID-19 Causative Virus (SARS-CoV-2) in Human Nasopharyngeal Swab Specimens Using Field-Effect Transistor-Based Biosensor. *ACS Nano.* 2020;14(4):5135–5142. DOI: 10.1021/acsnano.0c02823.
20. Vogels C.B.F., Brito A.F., Wyllie A.L. et al. Analytical sensitivity and efficiency comparisons of SARS-CoV-2 RT-qPCR primer-probe sets. *Nat Microbiol.* 2020;5(10):1299–1305. DOI: 10.1038/s41564-020-0761-6.
21. Zhong Q., Li Z., Shen X. et al. CT imaging features of patients with different clinical types of coronavirus disease 2019 (COVID-19). 2020;49(1):198–202. DOI: 10.3785/j.issn.1008-9292.2020.03.05.
22. Pandey L.M. Design of engineered surfaces for prospective detection of SARS-CoV-2 using quartz crystal microbalance-based techniques. *Expert Rev Proteomics.* 2020;17(6):425–432. DOI: 10.1080/14789450.2020.1794831.
23. Bemtgen X., Krüger K., Supady A. et al. First Successful Treatment of Coronavirus Disease 2019 Induced Refractory Cardiogenic Plus Vasoplegic Shock by Combination of Percutaneous Ventricular Assist Device and Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Case Report. *ASAIO J.* 2020;66(6):607–609. DOI: 10.1097/MAT.0000000000001178.
24. Falzone L., Musso N., Gattuso G. et al. Sensitivity assessment of droplet digital PCR for SARS-CoV-2 detection. *Int J Mol Med.* 2020;46(3):957–964. DOI: 10.3892/ijmm.2020.4673.
25. Loforte A., Gliozzi G., Martin Suarez S. et al. Contributory Role of Positron Emission Tomography in a Left Ventricular Assist Device Recipient at the Time of COVID-19 Pandemic. *ASAIO J.* 2020;66(6):599–602. DOI: 10.1097/MAT.0000000000001176.
26. Оперативные данные «стопкоронавирус.рф». URL: <https://xn--80aesfpebagmflc0a.xn--p1ai/> (Электронный ресурс.) (дата обращения: 27.01.2021). [Operational data of “stopkoronavirus.rf”. (Electronic resource). URL: <https://xn--80aesfpebagmflc0a.xn--p1ai/> (access date: 27.01.2021) (in Russ.)].
27. Gao J., Tian Z., Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends.* 2020;14(1):72–73. DOI: 10.5582/bst.2020.01047.
28. Freire-Paspuel B., Vega-Mariño P., Velez A. et al. Analytical and clinical comparison of Viasure (CerTest Biotec) and 2019-nCoV CDC (IDT) RT-qPCR kits for SARS-CoV2 diagnosis. *Virology.* 2021;553:154–156. DOI: 10.1016/j.virol.2020.10.010.
29. Pokhrel P., Hu C., Mao H. Detecting the Coronavirus (COVID-19). *ACS Sens.* 2020;5(8):2283–2296. DOI: 10.1021/acssensors.0c01153.
30. Greiwe J., Nyenhuis S.M. Wearable Technology and How This Can Be Implemented into Clinical Practice. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2020;20(8):36. DOI: 10.1007/s11882-020-00927-3.
31. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S. et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020;181(2):271–280. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
32. Zhu N., Zhang D., Wang W. et al. China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727–733. DOI: 10.1056/NEJMoa2001017.
33. Pan A., Kraschel K.L. CRISPR diagnostics: Underappreciated uses in perinatology. *Semin Perinatol.* 2018;42(8):525–530. DOI: 10.1053/j.semperi.2018.09.016.
34. Kujawski S.A., Wong K.K., Collins J.P. COVID-19 Investigation Team. Clinical and virologic characteristics of the first 12 patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the United States. *Nat Med.* 2020;26(6):861–868. DOI: 10.1038/s41591-020-0877-5.
35. VanGuilder H.D., Vrana K.E., Freeman W.M. Twenty-five years of quantitative PCR for gene expression analysis. *Biotechniques.* 2008;44(5):619–626. DOI: 10.2144/000112776.
36. Venter M., Richter K. Towards effective diagnostic assays for COVID-19: a review. *J Clin Pathol.* 2020;73(7):370–377. DOI: 10.1136/jclinpath-2020-206685.
37. Shirato K. Detecting amplicons of loop-mediated isothermal amplification. *Microbiol Immunol.* 2019;63(10):407–412. DOI: 10.1111/1348-0421.12734.

*Полный список литературы находится в редакции*

Сведения об авторах:

Арнаудова Кристина Шотаевна — к.м.н., заместитель руководителя НИЦ ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ» Минздрава России; 414000, Россия, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121; ORCID iD 0000-0002-0786-73. Ясенявская Анна Леонидовна — к.м.н., руководитель НИЦ ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ» Минздрава России; 414000, Россия, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121; ORCID iD 0000-0003-2998-286. Ростовили Гиоргий Александрович — научный сотрудник НИЦ ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ» Минздрава России, 414000, Россия, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121; ORCID iD 0000-0001-7296-4798. Самотруева Марина Александровна — д.м.н., профессор, проректор по научной и инновационной работе ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ» Минздрава России; 414000, Россия, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121; ORCID iD 0000-0001-5336-4455. Башкина Ольга Александровна — д.м.н., профессор, ректор ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ» Минздрава России; 414000, Россия, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121; ORCID iD 0000-0003-4168-485. Контактная информация: Арнаудова Кристина Шотаевна, e-mail: [arnaudova@mail.ru](mailto:arnaudova@mail.ru)

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

About the authors:

Kristina Sh. Arnaudova — C. Sc. (Med.), Deputy Head of the Research Center, Astrakhan State Medical University; 121, Bakinskaya str., Astrakhan, 414000, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-0786-73.

Anna L. Yasenevskaya — C. Sc. (Med.), Head of the Research Center, Astrakhan State Medical University; 121, Bakinskaya str., Astrakhan, 414000, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-2998-286.

Giorgiy A. Rostoshvili — researcher of the Research Center, Astrakhan State Medical University; 121, Bakinskaya str., Astrakhan, 414000, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-7296-4798.

Marina A. Samotrueva — Dr. Sc. (Med.), Professor, Prorector for Scientific and Innovative Work, Astrakhan State Medical University; 121, Bakinskaya str., Astrakhan, 414000, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-5336-4455.

Olga A. Bashkina — Dr. Sc. (Med.), Professor, Rector, Astrakhan State Medical University; 121, Bakinskaya str., Astrakhan, 414000, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-4168-485.

Contact information: Kristina Sh. Arnaudova, e-mail: [arnaudova@mail.ru](mailto:arnaudova@mail.ru)

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interests.

# Опыт применения препарата инозин пранобекс у детей с рецидивирующими респираторными инфекциями



Е.В. Мелехина, д.м.н., А.Д. Музыка, к.м.н.,  
Ж.Б. Понежева, д.м.н., А.В. Горелов, член-корр. РАН  
ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва

**Цель исследования:** оценка эффективности различных схем терапии с использованием инозина пранобекса у детей с ежемесячными инфекциями органов респираторного тракта на фоне реактивации герпесвирусных инфекций (ГВИ), в т.ч. сочетанных форм.

**Материал и методы:** амбулаторно обследован 91 ребенок в возрасте от 3 до 17 лет с ежемесячными инфекциями органов респираторного тракта в течение предыдущих 3 мес. наблюдения и лабораторно подтвержденными с помощью прямых и косвенных методов диагностики активными формами ГВИ, в т.ч. сочетанными в 41 % случаев. Из них 12 детей получали инозин пранобекс, 29 – инозин пранобекс + рекомбинантный интерферон (ИФН), 24 ребенка – инозин пранобекс + меглюмина акридонатацетат. Группу сравнения составили 26 детей, которым проводилась местная терапия воспалительных изменений в ротоглотке лекарственными средствами растительного происхождения. Суммарно до начала терапии реактивацию инфекции, вызванной вирусом герпеса человека 6А/В, зафиксировали у 85,8 % детей, вирусом Эпштейна-Барр – у 35,6 %, цитомегаловирусом – у 7,5 %, вирусом простого герпеса-1 – у 16 %. Клинический эффект от проведенной терапии оценивали через 3 мес. после ее окончания по наличию или отсутствию случаев респираторных инфекций.

**Результаты исследования:** у пациентов, получавших инозин пранобекс + меглюмина акридонатацетат, уменьшение выраженности воспалительных изменений задней стенки глотки после терапии было наиболее статистически значимым ( $p = 0,016$  по критерию Стьюдента). В группе пациентов, которые получали инозин пранобекс + рекомбинантный ИФН, зафиксировано наиболее выраженное уменьшение регионарной лимфаденопатии ( $p = 0,036$  по критерию Манна-Уитни) и гепатомегалии ( $p = 0,003$  по t-критерию Стьюдента) на фоне терапии. Наибольшее число пациентов с полным клиническим эффектом от проведенной терапии в течение трех последующих месяцев было в группе с назначением схемы инозин пранобекс + рекомбинантный ИФН. После окончания терапии у 47 % детей выявлены лабораторные маркеры реактивации ГВИ, при этом доля сочетанных инфекций снизилась с 41 % до 8 %. Полный клинический эффект после окончания исследования зафиксирован у 86 % пациентов, получавших инозин пранобекс + рекомбинантный ИФН, у 75 % пациентов в группе монотерапии инозином пранобексом и у 63 % пациентов, получавших инозин пранобекс + меглюмина акридонатацетат. У пациентов группы сравнения отсутствовали острые респираторные инфекции только в 8 % случаев. Различия между пациентами, получавшими терапию, и пациентами группы сравнения статистически достоверны.

**Заключение:** препарат инозин пранобекс имеет клиническую и вирусологическую эффективность в терапии рекуррентных респираторных инфекций у детей, связанных с реактивацией герпесвирусных инфекций, в т.ч. сочетанных форм.

**Ключевые слова:** дети, рекуррентные респираторные инфекции, сочетанные инфекции, вирусы группы герпеса.  
Для цитирования: Мелехина Е.В., Музыка А.Д., Понежева Ж.Б., Горелов А.В. Опыт применения препарата инозин пранобекс у детей с рецидивирующими респираторными инфекциями. РМЖ. 2021;1(\*):1–7.

## Inosine pranobex experience in children with recurrent respiratory infections

E.V. Melekhina, A.D. Muzyka, Zh.B. Ponezheva, A.V. Gorelov  
Central Research Institute of Epidemiology of the Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Moscow

**Aim:** to evaluate the efficacy of various treatment regimens using inosine pranobex in children with monthly infections of the respiratory tract in the setting of herpesvirus infections (hvi) reactivation, including combined forms.

**Patients and Methods:** 91 children aged 3 to 17 years with monthly respiratory infections were examined on an outpatient basis during the previous 3 months of follow-up and laboratory-confirmed active forms of HVI, including concom-

itant forms in 41 % of cases. Of these, 12 children were treated with inosine pranobex, 29 – inosine pranobex + recombinant interferon (IFN), 24 children – inosine pranobex + meglumine acridone acetate. The comparison group consisted of 26 children who underwent topical therapy of inflammatory changes in the oropharynx with herbal medicines. In total, before the therapy initiation, infection reactivation caused by human herpes virus 6A/B was determined in 85.8 % of children, Epstein-Barr virus – 35.6 %, cytomegalovirus infection – 7.5 %, herpes simplex virus – 1–16 %. Therapy clinical effect was evaluated 3 months after the end of therapy by the presence or absence of respiratory infection cases. Results: in patients receiving inosine pranobex + meglumine acridonacetate, there was the most statistically significant decrease ( $p = 0.016$ , according to the Student's t-test) in the severity of the inflammatory changes in the posterior pharyngeal wall after therapy. In the group of patients receiving inosine pranobex + recombinant IFN, the most significant decrease in regional lymphadenopathy ( $p = 0.036$ , according to the Mann-Whitney U-test) and hepatomegaly was determined during therapy ( $p = 0.003$ , according to the Student's t-test). The largest number of patients with a complete clinical effect over the next 3 months was demonstrated in the group receiving inosine pranobex and recombinant IFN. After the end of therapy, laboratory markers of HVI reactivation were manifested in 47 % of children, while the rate of concomitant infections decreased from 41 % to 8 %. The complete clinical effect after the end of the study was recorded in 86 % of patients treated with inosine pranobex + recombinant IFN, in 75 % of patients in the inosine pranobex monotherapy group, and 63 % of patients treated with inosine pranobex + meglumine acridonacetate. In the comparison group, acute respiratory infections were absent only in 8 % of cases. The differences between the groups receiving therapy and the comparison group were statistically significant.

Conclusion: inosine pranobex has clinical and virological efficacy in the treatment of recurrent respiratory infections in children associated with HVI reactivation, including concomitant forms.

**Keywords:** children, recurrent respiratory infections, concomitant infections, herpesvirus infections.

For citation: Melekhina E.V., Muzyka A.D., Ponezhzha Zh.B., Gorelov A.V. Inosine pranobex experience in children with recurrent respiratory infections. RMJ. 2021;1(\*) :2–7.

## Введение

Вопросы противовирусной терапии респираторных инфекций у детей в настоящий момент являются крайне актуальными. Пандемия новой коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-Cov-2, еще раз продемонстрировала, что применение препаратов с противовирусным действием в первые 48 ч от начала клинических проявлений инфекции снижает тяжесть течения и улучшает исходы заболевания.

Назначение противовирусной терапии при респираторных инфекциях у детей определяется возрастом пациента, тяжестью состояния и этиологией заболевания. Кроме обширной группы респираторных вирусов причиной острых респираторных инфекций, в т.ч. рецидивирующих, могут стать вирусы группы герпеса.

Показана роль активных форм герпесвирусных инфекций (ГВИ) в рецидивировании инфекций органов респираторного тракта у детей и формировании хронических очагов инфекции аденовирусной зоны. По данным А.С. Левиной и соавт., рекуррентные респираторные заболевания у детей от 1 года до 6 лет в 75 % случаев ассоциированы с ГВИ [1]. Наиболее часто обнаруживаются активные формы инфекции, вызванной вирусом герпеса человека (ВГЧ) 6А/В, несколько реже

– вирусом Эпштейна-Барр (ВЭБ) и цитомегаловирусом (ЦМВ) [2]. Проведенные ранее исследования показали, что в группе пациентов с ежемесячными респираторными заболеваниями маркеры ГВИ обнаруживаются в 91 % случаев. При этом, по данным наших исследований, в группе детей с ежемесячными респираторными инфекциями доля активных форм составляет около 40 %, что еще раз подчеркивает необходимость комплексного подхода к диагностике этиологии рекуррентных заболеваний органов респираторного тракта [3].

В последние годы становится актуальной проблема сочетанных ГВИ. Наличие сразу нескольких герпес-вирусов в активной форме в острой фазе заболевания меняет клиническую картину и затрудняет лабораторную диагностику состояния.

В работе Н.Г. Ярославцевой [4] продемонстрировано, что концентрация ДНК ВГЧ-6 в лейкоцитах периферической крови и плазме взрослых пациентов почти в 3 раза ниже при смешанной ГВИ, чем при моноинфекции ВГЧ-6 ( $5,9 \times 10^4$  и  $2 \times 10^4$  соответственно). Более ранние работы демонстрировали способность ВГЧ-6 к активации репликации ВЭБ из латентного состояния при сочетанной инфекции [5, 6]. В свою очередь, присутствие генома

ВЭБ делало В-клетки более восприимчивыми к инфекции ВГЧ-6 [7]. Сочетание инфекции ВГЧ-6 и ВЭБ затрудняло диагностику активных форм ГВИ у беременных женщин [8] и у детей после трансплантации печени и почек [9].

Одним из наиболее изученных во всем мире противовирусных средств является инозин пранобекс [10, 11].

Препарат может влиять на уровень вирусной РНК, активен в отношении вируса простого герпеса (ВПГ), вируса папилломы человека, вируса иммунодефицита человека, вирусов гриппа и острых респираторных инфекций, ЦМВ-инфекции и ВЭБ [12].

Инозин пранобекс (синтетическое соединение пара-аминобензоата N-N-диметиламино-2-пропанола с инозином в молярном соотношении 3:1) широко используется с 1971 г. в качестве противовирусного средства, влияет на иммунную систему, усиливая пролиферацию Т-лимфоцитов и активность естественных клеток-киллеров, повышая уровни цитокинов [12–15].

В настоящее время противовирусные эффекты инозина пранобекса объясняют тремя механизмами:

1. Инозин пранобекс связывается со специфическими рецепторами клеточной мембраны лимфоцитов или про-

никает в клетку и оказывает прямое влияние на передачу сигналов, которые увеличивают ядерно-цитоплазматический транспорт и синтез РНК в лимфоцитах. Это приводит к стимуляции, созреванию и функционированию инфицированных вирусом лимфоцитов [16].

2. Инозин пранобекс подавляет синтез РНК вируса. Этот механизм обуславливает преобладание мРНК над РНК в клетках организма-хозяина, что снижает способность вируса контролировать синтез белка [17].
3. Инозин пранобекс усиливает действие эндогенного  $\gamma$ -ИФН, что является одним из компонентов стимулирующего воздействия препарата на клеточный иммунный ответ. Препарат способен повышать уровни ИЛ-2 и  $\gamma$ -ИФН, снижать уровень ИЛ-10, стимулировать созревание и дифференцировку Т-лимфоцитов, а также усиливать активированные лимфопрлиферативные реакции [15].

В 2020 г. М. Votava и J. Beran предложили использовать инозин пранобекс в качестве неспецифического иммуностимулятора в лечении инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2 [18]. Однако описания исследований по изучению противовирусной активности инозина пранобекса в отношении SARS-Cov-2 *in vitro* или клинических исследований в доступной литературе пока не встречались.

В 2016 г. J. Beran et al. опубликовали результаты рандомизированного плацебо-контролируемого двойного слепого исследования IV фазы, где показаны эффективность и безопасность инозина пранобекса при острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ). В исследование было включено 463 взрослых пациента с подтвержденной ОРВИ, из них 231 получал инозин пранобекс, 232 получали плацебо. В исследуемой группе со-

стояние пациентов улучшалось быстрее, чем в группе плацебо, среди пациентов моложе 50 лет без ожидания сроки купирования гриппоподобных симптомов достоверно сокращались. Отмечена хорошая переносимость инозина пранобекса [19].

Таким образом, в любой эпидемический сезон существует проблема выбора тактики противовирусной терапии у детей с респираторными инфекциями, в т.ч. рецидивирующими. В этиологии этих состояний играют роль активные формы ГВИ, включая сочетанные, в связи с этим необходимо применение препаратов с доказанным широким спектром противовирусного действия.

Цель исследования: оценка эффективности различных схем терапии с использованием инозина пранобекса (Нормомед®) у детей с ежемесячными инфекциями органов респираторного тракта на фоне реактивации ГВИ, в т.ч. сочетанных форм.

#### Материал и методы

Обследован 91 ребенок в возрасте от 3 до 17 лет (средний возраст  $6,9 \pm 0,42$  года), наблюдавшийся амбулаторно с жалобами на ежемесячные инфекции органов респираторного тракта в течение предыдущих 3 мес. и лабораторно подтвержденными активными формами ГВИ, в т.ч. сочетанных форм.

Пациенты были разделены на 4 группы в зависимости от способа лечения. В 1-й группе 12 детей получали лечение препаратом инозин пранобекс по схеме: инозин пранобекс 10 дней, затем 10 дней перерыв, затем инозин пранобекс 10 дней. Во 2-й группе 29 детей получали инозин пранобекс 10 дней, затем рекомбинантный ИФН- $\alpha 2b$  в форме ректальных суппозиторий 10 дней, затем инозин пранобекс 10 дней. И в 3-й группе 24 детям была назначена терапия инозином пранобексом 10 дней, затем меглумина акридонатацетатом по схеме на 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20-е, 23-и сутки. Группу сравнения составили 26 де-

тей, которым проводилась местная терапия воспалительных изменений в ротоглотке лекарственными средствами растительного происхождения. Доза инозина пранобекса в соответствии с инструкцией производителя составляла 50–75 мг/кг/сут, разделенная на 3–4 приема. Группы были сопоставимы по возрасту и гендерным характеристикам (табл. 1).

Всем пациентам проведено комплексное клинико-лабораторное исследование до начала терапии, а также после завершения лечения. Диагностика ГВИ проводилась на основании косвенных и прямых данных.

Методом ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией результатов анализа в режиме реального времени в образцах периферической крови, мазках из ротоглотки выявляли и количественно определяли ДНК ВГЧ 5 типа, ВГЧ 6 типа, ВГЧ 4 типа. ПЦР-исследование проводили при помощи наборов реагентов, разработанных в ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора.

Кровь и мазки из ротоглотки проверяли на наличие антигенов вируса. Быстрым культуральным методом (vero, u937) выявляли ранние антигены ВГЧ-6 в сыворотке крови, клетках крови, мазке из ротоглотки. Методом непрямой реакции иммунофлуоресценции (экспериментальные тест-системы, созданные в ФГБУ НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи Минздрава России) выявляли поздние антигены ВГЧ-6 в сыворотке крови, клетках крови, мазке из ротоглотки.

Методом иммуноферментного анализа определяли вирусспецифические IgM и IgG к белкам ВПГ-1, ВЭБ, ЦМВ с помощью наборов фирмы «Вектор-Бест» (Россия). Выявление специфических IgG к антигенам ВГЧ-6 проводили методом иммуноферментного анализа с использованием набора реагентов «ВектоННВ-6-IgG» (ПУ № ФСР 2011/09853 2166, ЗАО «Вектор-Бест», Россия) на автоматическом иммуноферментном анализаторе Freedom EVOlyzer 200 (TECAN

Таблица 1. Характеристика групп исследования

Параметр	Инозин пранобекс (n = 12)	Инозин пранобекс + рекомбинантный ИФН (n = 29)	Инозин пранобекс + меглюмина акридоацетат (n = 24)	Группа сравнения (n = 26)
Пол, n (%):				
мальчики	7 (58,3 %)	16 (55,2 %)	9 (37,5 %)	18 (69,2 %)
девочки	5 (41,7 %)	13 (44,8 %)	15 (62,5 %)	8 (30,8 %)
Возраст, Ме [Q1–Q3]	8,5 [6,5–9,2]	7,7 [4,1–9,5]	7,0 [6,5–9,5]	7,0 [4,85–11,0]

Таблица 2. Схема ранжирования клинических признаков

Симптом	0 баллов	1 балл	2 балла	3 балла
Гранулярный фарингит	Единичные ЛФ	ЛФ покрывают менее 1/3 видимой части задней стенки глотки	ЛФ покрывают от 1/3 до 1/2 видимой части задней стенки глотки	ЛФ покрывают 1/2 и более видимой части задней стенки глотки
Лимфаденопатия	ЛУ 10 мм и менее, единичные	ЛУ более 10 мм, 3 и более в группе в одной области	ЛУ более 10 мм, 3 и более в группе в двух областях	ЛУ более 10 мм, 3 и более в группе в трех и более областях
Гипертрофия небных миндалин	Ткани миндалин не выступают из-за небных дужек	Ткани миндалин занимают менее 1/3 расстояния от края передней небной дужки до язычка или срединной линии зева	Гипертрофированная паренхима заполняет 2/3 упомянутого расстояния	Миндалины доходят до язычка мягкого неба, соприкасаются между собой или заходят друг за друга
Гепатомегалия	Не выступает из-под края реберной дуги	Выступает на 1 см из-под края реберной дуги по среднеключичной линии более возрастной нормы	Выступает на 2 см из-под края реберной дуги по среднеключичной линии более возрастной нормы	Выступает на 3 см из-под края реберной дуги по среднеключичной линии более возрастной нормы

Примечание. ЛФ – лимфоидные фолликулы, ЛУ – лимфатические узлы.

Schweiz AG, Швейцария). Концентрацию вирусспецифических IgG оценивали по коэффициенту позитивности: положительный результат  $\geq 1,0$ ; пограничный – от  $\geq 0,8$  до  $< 1,0$ ; отрицательный –  $< 0,80$ .

Острая первичная инфекция диагностировалась при наличии вирусемии, повышении уровня IgM, а также отсутствии IgG. Реактивированная инфекция определялась при вирусемии и повышении уровня IgG в 2,5 раза и более. Повышение IgG и/или наличие ДНК вируса в мазке из ротоглотки без вирусемии расценивалось как проявление латентной формы инфекции.

Для объективной оценки данных до и после назначения курса исследуемых препаратов применялась схема ранжирования клинических признаков, представленная в таблице 2.

Также оценивали вирусологическую и комплексную клиническую эффективность лечения в зависимости от проявлений острого респираторного заболевания (ОРЗ):

полная эффективность – отсутствие ОРЗ в течение 3 мес. от начала терапии; неполная эффективность – уменьшение числа ОРЗ и/или снижение тяжести течения; отсутствие эффективности – сохраняющиеся ежемесячные ОРЗ.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием Microsoft Office Excel 2016, IBM SPSS Statistics v.26. Для количественных показателей при нормальном распределении рассчитывались средние арифметические величины ( $M \pm SD$ ), для сравнения выборок использовался t-критерий Стьюдента; при распределении, отличном от нормального, рассчитывались медианы (Me) и межквартильный интервал (Q–Q), для сравнения совокупностей

### Результаты исследования

*Оценка клинической эффективности*

Оценка клинической эффективности терапии, основанная на динамике зернистости задней стенки глотки, гипертрофии миндалин,

лимфаденопатии и гепатомегалии, представлена в таблице 3.

При сравнении выраженности зернистости задней стенки глотки видно, что наиболее выраженным на фоне проводимой терапии было восстановление слизистой задней стенки глотки у пациентов, получавших курс противовирусной терапии инозином пранобексом в сочетании с меглюмина акридоацетатом. Во всех исследуемых группах изменение размера небных миндалин до и после проведения терапии, а также в группе сравнения были статистически не значимыми. При сравнении степени лимфаденопатии, выраженной в баллах (критерий Манна – Уитни), было установлено, что различия в группах статистически не значимы, за исключением группы с терапией инозином пранобексом в сочетании с рекомбинантным ИФН, где были отмечены статистически значимые различия ( $p = 0,036$ ). Выраженность лимфаденопатии была выше до терапии, чем после терапии (1,5 и 1,0 балла соответ-

Таблица 3. Сравнительная оценка клинической эффективности различных схем терапии у детей с активными формами герпесвирусных инфекций

Параметр	Инозин пранобекс (n = 12)			Инозин пранобекс + рекомбинантный ИФН (n = 29)			Инозин пранобекс + меглюмина акридоацетат (n = 24)			Группа сравнения (n = 26)		
	до	после	p	до	после	p	до	после	p	до	после	p
Зернистость задней стенки глотки, баллов, М±SD (95 % ДИ)	1,75±0,25 (1,2–2,3)	1,4±0,306 (0,75–2,09)	0,381	1,63±0,186 (1,25–2,01)	1,35±0,183 (0,97–1,72)	0,283	1,96±0,133 (1,68–2,23)	1,38±0,189 (0,98–1,77)	0,016*	1,08±0,193 (0,66–1,51)	1,08±0,229 (0,58–1,59)	1,0
Гипертрофия миндалин, баллов, Ме [Q1–Q3]	2,0 [0,5–2,0]	1,0 [0,0–2,0]	0,346	1,5 [0,5–2,0]	1,0 [0,0–2,0]	0,154	1,0 [1,0–2,0]	1,0 [1,0–2,0]	0,212	1,0 [0,0–1,0]	1,0 [0,5–1,5]	0,566
Лимфаденопатия, баллов, Ме [Q1–Q3]	2,5 [1,0–3,0]	1,0 [1,0–2,0]	0,08	1,5 [1,0–3,0]	1,0 [1,0–1,0]	0,036*	2,0 [1,0–3,0]	1,5 [1,0–2,0]	0,201	1,0 [1,0–1,5]	1,0 [0,0–1,5]	0,608
Размеры печени, см, М±SD (95 % ДИ)	1,09±0,28 (0,457–1,725)	0,6 ± 0,22 (0,1–1,1)	0,49	1,375±0,164 (1,039–1,711)	0,692±0,14 (0,395–0,99)	0,003*	0,957±0,169 (0,606–1,307)	0,87±0,19 (0,472–1,267)	0,735	0,91±0,21 (0,438–1,38)	1,08±0,29 (0,45–1,72)	0,735
Клинический эффект, n (%): полный неполный отсутствует	–	9 (75 %)** 2 (17 %) 1 (8 %)**	–	–	25 (86 %)** 2 (7 %) 2 (7 %)**	–	–	15 (63 %)** 6 (25 %) 3 (13 %)**	–	–	2 (8 %) 4 (15 %) 20 (77 %)	–

Примечание. \* – Статистически значимая разница до и после лечения (p < 0,05), \*\* – статистически значимая разница между основными группами и группой сравнения (p < 0,05).

ственно). Таким образом, наиболее быстро уменьшение выраженности полилимфаденопатии наступало у пациентов, получавших терапию инозином пранобексом в сочетании с рекомбинантным ИФН.

При сравнении размеров печени выявлено, что в группе пациентов, получавших терапию сочетанием инозин пранобекс + рекомбинантный ИФН, показатель до и после терапии имел статистически значимые различия (p = 0,003 по t-критерию Стьюдента).

Таким образом, клинический эффект, оцененный с помощью установленных критериев (см. табл. 2), был достигнут у большинства пациентов, которые получали противовирусную терапию. Наибольшая доля пациентов с полным клиническим эффектом, т.е. отсутствием

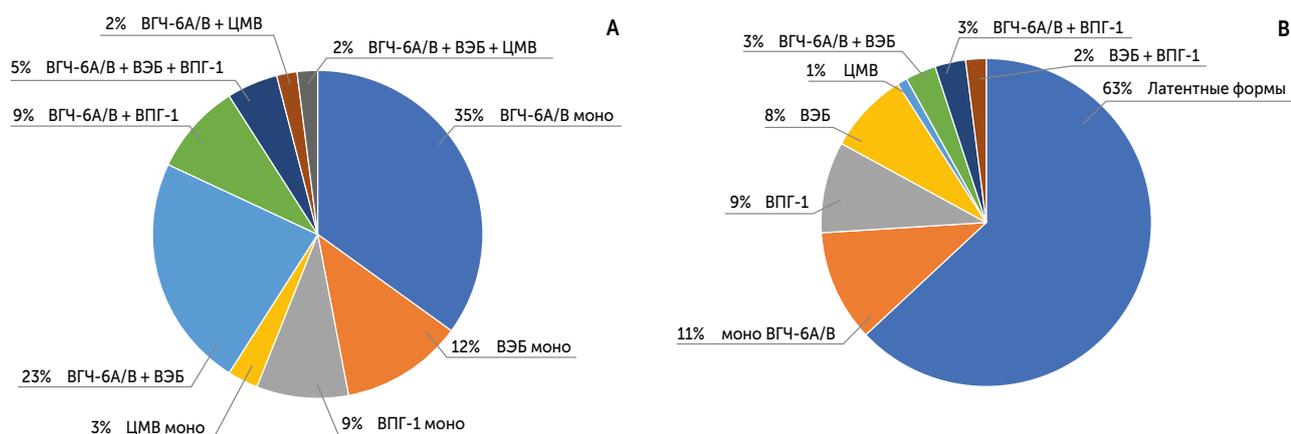
респираторных инфекций в течение 3 мес. от начала наблюдения, была в группе терапии инозином пранобексом в сочетании с рекомбинантным ИФН – 86 %, в группе монотерапии инозином пранобексом полный клинический эффект достигнут у 75 % пациентов, в группе терапии инозином пранобексом в сочетании с меглюмина акридоацетатом – у 63 %, а в группе сравнения, не получавшей этиотропную терапию, – только в 8 % случаев. Различия между пациентами, получавшими терапию, и пациентами группы сравнения статистически достоверны.

*Оценка вирусологической эффективности*

Структура ГВИ до и после лечения представлена на рисунке 1. Суммарно до начала терапии ре-

активация, вызванная ВГЧ-6А/В, была зафиксирована у 85,8 % детей, вызванная ВЭБ – у 35,6 %, вызванная ЦМВ – у 7,5 %, вызванная ВПГ-1 – у 16 %. До терапии моноинфекции были диагностированы более чем в половине случаев, сочетанные ГВИ – у 41 % пациентов, из них наиболее часто выявлялся микст ВГЧ-6А/В + ВЭБ – в 23 % случаев. После проведенного лечения у 63 % пациентов имела место латентная инфекция ВГЧ-6А/В, доля микст-инфекций составила 8 %.

Вирусологическая эффективность оценивалась по доле пациентов с активными формами ГВИ в группах до и после лечения. Доля пациентов с активной инфекцией ВГЧ-6А/В после противовирусной терапии (65 пациентов) составила 35,4 % (23 пациента), а в группе



**Рисунок 1.** Структура активных герпесвирусных инфекций до (А) и после (В) терапии

сравнения (26 пациентов) этот показатель был равен 69,2 % (18 пациентов). При сравнении частоты реактивации ВГЧ-6 в зависимости от наличия этиотропного лечения препаратом инозин пранобекс (в виде монотерапии и в сочетании с другими противовирусными средствами) были выявлены статистически значимые различия ( $p < 0,01$ ). Таким образом, применение этиотропной терапии уменьшает шансы реактивации ГВИ в 4,11 раза (95 % ДИ 0,092–0,646). Между сопоставляемыми признаками отмечалась средняя связь ( $V = 0,307$ ).

### Заключение

Вопросы противовирусной терапии детей с респираторными инфекциями до настоящего момента остаются дискуссионными [20]. Узкий спектр противовирусного действия химиопрепаратов и отсутствие доказательной базы в зарубежных странах ограничивают применение этих лекарственных средств в детской практике [21]. Противовирусные свойства инозина пранобекса изучаются с се-

редины XX в. в странах Европы и США [1, 3, 4, 6]. На сегодняшний день благодаря исследованиям *in vitro* объяснены его механизмы действия и продемонстрирована клиническая эффективность в ходе рандомизированных клинических исследований, в т.ч. плацебо-контролируемых [9].

Доказанный факт прямого противовирусного действия как на сезонные респираторные вирусы, так и на герпесвирусы позволяет использовать инозин пранобекс у детей с рецидивирующими респираторными инфекциями, связанными с реактивацией герпес-вирусов. Для лечения ГВИ в Российской Федерации, кроме инозина пранобекса, зарегистрированы и другие препараты, имеющие опосредованную противовирусную активность: рекомбинантный ИФН- $\alpha 2b$ , мелглумина акридонат и тилорон. Ранее были описаны схемы последовательного применения препаратов с противовирусной активностью в терапии ГВИ у детей [19].

Все проанализированные в нашем исследовании схемы лечения

показали большую клиническую и вирусологическую эффективность по сравнению с неприменением этиотропной терапии в группе сравнения. Показано, что на фоне терапии с использованием препарата инозин пранобекс более чем у 75 % детей, включенных в исследование, отмечалось стойкое клиническое улучшение и снижение активности герпесвирусных инфекций, что было достоверно чаще, чем в группе сравнения. Применение препарата инозин пранобекс у детей с рекуррентными респираторными инфекциями в возрасте 3 года и старше снижало риск реактивации ВГЧ-6 в 4,11 раза. Полученные данные позволяют рекомендовать использование инозина пранобекса (Нормомед®) в терапии респираторных инфекций у детей как в острый период респираторного заболевания, так и при реактивации ГВИ.

Благодарность

Редакция благодарит АО «Валента Фарм» за оказанную помощь в технической редакции настоящей публикации.

### Список литературы:

1. Левина А.С., Бабаченко И.В., Скрипченко Н.В., Имянитов Е.Н. Этиологическая структура заболеваний у часто болеющих детей в зависимости от возраста. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2017;62(2):72–77. [Levina A.S., Babachenko I.V., Skripchenko N.V., Imyanitov E.N. The etiological structure of diseases in frequently ill children, depending on age. Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. 2017;62(2):72–77 (in Russ.).]
2. Лысенкова М.Ю., Каражас Н.В., Мелехина Е.В. и др. Герпесвирусные инфекции у детей с рецидивирующими респираторными заболеваниями. Детские инфекции. 2018;17(2):17–20. DOI: 10.22627/2072-8107-2018-17-2-17-21.
3. Мелехина Е.В. Инфекция, вызванная Human Betaherpesvirus 6A/B, у детей: клинико-патогенетические аспекты, диагностика и терапия: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2019. [Melekhina E.V. Human Betaherpesvirus 6A / B infection in children: clinical and pathogenetic aspects, diagnosis and therapy: thesis. M.; 2019 (in Russ.).]
4. Ярославцева Н.Г., Тихомиров Д.С., Романова Т.Ю. и др. Лабораторная диагностика активной и латентной инфекции, вызван-

- ной вирусом герпеса человека 6-го типа, у пациентов с заболеваниями системы крови. Вопросы вирусологии. 2018;63(2):84–90. [Yaroslavtseva N.G., Tikhomirov D.S., Romanova T.Yu. et al. Laboratory diagnostics of active and latent infection caused by human herpesvirus type 6 in patients with diseases of the blood system. Virology issues. 2018;63(2):84–90 (in Russ.)].
5. Bertram G., Dreiner N., Krueger G.R. et al. Frequent double infection with Epstein-Barr virus and human herpesvirus-6 in patients with acute infectious mononucleosis. In Vivo. 1991;5(3):271–279.
  6. Flamand L., Menezes J. Cyclic AMP-responsive element-dependent activation of Epstein-Barr virus zebra promoter by human herpesvirus 6. 1996;70:1784–1791.
  7. Flamand L., Stefanescu I., Ablashi D.V., Menezes J. Activation of the Epstein-Barr virus replicative cycle by human herpesvirus 6. J Virol. 1993;67:6768–6777.
  8. Ouedraogo A.R., Kabre M., Bisseye C. et al. Molecular tests in diagnosis of Cytomegalovirus (CMV), human herpesvirus 6 (HHV-6) and Epstein-Barr virus (EBV) using real-time PCR in HIV positive and HIV-negative pregnant women in Ouagadougou, Burkina Faso. Pan Afr Med J. 2016;24:223 (in French).
  9. Sánchez-Ponce Y., Varela-Fascinetto G., Romo-Vázquez J.C. et al. Simultaneous detection of beta and gamma human herpesviruses by multiplex qpcr reveals simple infection and coinfection episodes increasing risk for graft rejection in solid organ transplantation. Viruses. 2018;10(12): pii E730.
  10. Beran J., Špajdel M., Katzerová V. et al. Inosine Pranobex Significantly decreased the case-fatality rate among PCR positive elderly with SARS-CoV-2 at three nursing homes in the Czech Republic. Pathogens. 2020;9(12):1055. DOI: 10.3390/pathogens9121055.
  11. Bartovská Z., Andrlé F., Beran O. et al. Data from the first wave of Covid-19 from the Central Military Hospital, Prague, Czech Republic. Epidemiol Mikrobiol Imunol. 2020;69(4):164–171.
  12. Sliva J., Pantartziti C.N., Votava M. Inosine Pranobex: a key player in the game against a wide range of viral infections and non-infectious diseases. Adv Ther. 2019;36:1878–1905.
  13. Milano S., Dieli M., Millott S. et al. Effect of isoprinosine on IL-2, IFN- gamma and IL-4 production in vivo and in vitro. Int J Immunopharmacol. 1991;13:1013–1018.
  14. Petrova M., Jelev D., Ivanova A., Krastev Z. Isoprinosine affects serum cytokine levels in healthy adults. J Interferon Cytokine Res. 2010;30:223–228.
  15. Lasek W., Janyst M., Wolny R. et al. Immunomodulatory effects of inosine pranobex on cytokine production by human lymphocytes. Acta Pharm. 2015;65:171–180.
  16. Schinazi R.F., Cannon D.L., Arnold B.H., Martino-Saltzman D. Combinations of isoprinosine and 3'-azido-3'-deoxythymidine in lymphocytes infected with human immunodeficiency virus type 1. Antimicrob Agents Chemother. 1988;32:1784–1787.
  17. Gordon P., Brown E.R. The antiviral activity of Isoprinosine. Can J Microbiol. 1972;18:1463–1470.
  18. Votava M., Beran J. The role of non-specific immunostimulant inosine pranobex in the treatment of SARS-CoV-2 virus infection. (Electronic resource.) URL: [https://www.researchgate.net/publication/341043129\\_The\\_role\\_of\\_non-specific\\_immunostimulant\\_inosine\\_pranobex\\_in\\_the\\_treatment\\_of\\_SARS-CoV-2\\_virus\\_infection](https://www.researchgate.net/publication/341043129_The_role_of_non-specific_immunostimulant_inosine_pranobex_in_the_treatment_of_SARS-CoV-2_virus_infection) (access date: 24.03.2021).
  19. Beran J., Šalápková E., Špajdel M. et al. Inosine pranobex is safe and effective for the treatment of subjects with confirmed acute respiratory viral infections: analysis and subgroup analysis from a Phase 4, randomised, placebo-controlled, double-blind study. BMC Infect Dis. 2016;16(1):648. DOI: 10.1186/s12879-016-1965-5.
  20. Heikkinen T. Respiratory viruses and children. J Infect. 2016;72 Suppl: S29–33. DOI: 10.1016/j.jinf.2016.04.019.
  21. Ершов Ф.И., Романцов М.Г., Мельникова И.Ю. Антивирусные препараты в практике педиатра. Справочник практикующего врача. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013. [Ershov F.I., Romantsov M.G., Melnikova I. Yu. Antiviral drugs in the practice of a pediatrician. A practitioner's handbook. M.: GEOTAR-Media; 2013 (in Russ.)].

### УТВЕРЖДЕНА

Приказом Председателя  
РГУ «Комитет медицинского и фармацевтического контроля  
Министерства здравоохранения  
Республики Казахстан»  
от 02.12.2021 г. №Н045376

### ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ

Нормомед®

### МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ

Нет

### ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, ДОЗИРОВКА

Сироп 50 мг/мл, 120 мл и 240 мл

### ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Противоинфекционные препараты для системного использования. Противовирусные средства для системного применения. Противовирусные препараты прямого действия. Противовирусные препараты прочие. Инозин Пранобекс.

Код АТХ: J05AX05

### ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Препарат Нормомед®, сироп 50 мг/мл, показан к применению у пациентов в возрасте старше 1 года по следующим показаниям:

- в качестве дополнительной терапии у пациентов с нарушенным иммунитетом при наличии рецидивирующих инфекций верхних дыхательных путей
- инфекции кожи и слизистых оболочек, вызванные вирусом Herpes simplex I или II типа, а также вирусом Varicella zoster (вирус ветряной оспы и опоясывающего лишая)
- другие вирусные инфекции (например, подострый склерозирующий панэнцефалит)

### ПЕРЕЧЕНЬ СВЕДЕНИЙ, НЕОБХОДИМЫХ ДО НАЧАЛА ПРИМЕНЕНИЯ

#### Противопоказания

- гиперчувствительность к действующему веществу или любому из вспомогательных веществ
- острый приступ подагры или повышенная концентрация мочевой кислоты в крови
- беременность и период лактации (в связи с отсутствием опыта применения)
- дети в возрасте до 1 года и весом ≤ 10 кг
- пациенты с редкими наследственными заболеваниями в виде непереносимости фруктозы, нарушения всасывания глюкозы-галактозы или недостаточности сахаразы-изомальтазы

#### Необходимые меры предосторожности при применении

Препарат Нормомед® следует применять с осторожностью у пациентов с наличием в анамнезе подагры, повышения уровня мочевой кислоты в крови, с мочекаменной болезнью и с нарушением функции почек. У этих пациентов следует тщательно контролировать уровень мочевой кислоты во время лечения.

При длительном лечении препаратом Нормомед® (3 месяца и дольше) у каждого пациента следует регулярно контролировать концентрацию мочевой кислоты в сыворотке крови и моче, показатели общего анализа крови, функцию печени и почек (активность трансаминаз, уровень креатинина).

#### Взаимодействия с другими лекарственными препаратами

Препарат Нормомед® следует с осторожностью применять у пациентов, одновременно получающих ингибиторы ксантиноксидазы (например, аллопуринол), препараты, усиливающие выведение мочевой кислоты с мочой, включая тиазидные диуретики (например, гидрохлортиазид, хлорталидон, индапамид) и петлевые диуретики (фуросемид, торасемид, этакриновую кислоту).

Препарат Нормомед® не следует назначать в комбинации с иммунодепрессантами в связи с возможностью фармакокинетического взаимодействия, которое может повлиять на ожидаемый лечебный эффект.

Одновременное применение с азидотимидином (АЗТ) усиливает образование нуклеотидов за счет усиления действия АЗТ, например, вследствие повышения биодоступности АЗТ и усилением внутриклеточного фосфорилирования в моноцитах. Это приводит к усилению действия АЗТ под влиянием препарата Нормомед®.

#### Специальные предупреждения

Препарат Нормомед® сироп может вызвать временное повышение концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови и моче, обычно в пределах нормальных значений (при использовании 8 мг/дл в качестве верхней границы нормы, что соответствует 0,42 ммоль/л), особенно у мужчин и у пожилых лиц обоего пола. Повышение концентрации мочевой кислоты связано с происходящим в организме катаболическим метаболизмом компонента инозина в ее образовании. Однако, это не связано с лекарственно-индуцированным изменением основных функций фермента или почечного клиренса. Поэтому препарат Нормомед® следует применять с осторожностью у пациентов с наличием в анамнезе подагры, повышения уровня мочевой кислоты в крови, с мочекаменной болезнью и с нарушением функции почек. У этих пациентов следует тщательно контролировать уровень мочевой кислоты во время лечения.

У некоторых пациентов могут развиваться тяжёлые реакции гиперчувствительности (крапивница, ангионевротический отек, анафилаксия, анафилактический шок). В таких случаях лечение препаратом Нормомед® следует прекратить.

Существует возможность образования камней в почках у пациентов, получающих продолжительную терапию. При длительном лечении препаратом Нормомед® (3 месяца и дольше) у каждого пациента следует регулярно контролировать концентрацию мочевой кислоты в сыворотке крови и моче, показатели общего анализа крови, функцию печени и почек (активность трансаминаз, уровень креатинина).

Препарат Нормомед® содержит метилпарагидроксибензоат и пропилапарагидроксибензоат, которые могут вызывать аллергические реакции (в том числе замедленного типа).

В 1 мл препарата Нормомед® содержится 650 мг сахарозы. Это следует учитывать при назначении пациентам с сахарным диабетом. Пациенты с редкими наследственными заболеваниями в виде непереносимости фруктозы, нарушения всасывания глюкозы-галактозы или недостаточности сахаразы-изомальтазы не должны принимать препарат Нормомед®.

#### Во время беременности или лактации

Влияние инозина на развитие плода у человека не оценивалось. Не известно также, поступает ли инозин в грудное молоко. Поэтому не рекомендуется применять препарат Нормомед® во время беременности и в период кормления грудью, если врач не решит, что преимущества превышают потенциальный риск.

*Особенности влияния препарата на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами*  
Маловероятно, что препарат Нормомед® влияет на способность управления автомобилем и использования механизмов.

### РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

#### Режим дозирования

Доза препарата определяется в зависимости от массы тела пациента и тяжести заболевания. Суточную дозу разделяют на несколько равных однократных доз, которые следует принимать через равные промежутки времени в течение дня.

Продолжительность лечения, как правило, составляет 5-14 дней. Прием препарата следует продолжать в течение 1-2 дней после уменьшения симптомов заболевания. При отсутствии эффекта в течение 5-14 дней, необходима консультация врача.

1 мл препарата Нормомед® сироп содержит 50 мг инозина пранобекса.

#### Взрослые и пожилые люди

1 мл препарата Нормомед® сироп содержит 50 мг инозина пранобекса. Рекомендваемая суточная доза составляет 50 мг/кг массы тела (1 мл/кг массы тела), всего обычно 3 г в сутки (т.е., 60 мл сиропа в сутки), разделенная на 3-4 дозы (обычно по 20 мл 3 раза в сутки). Максимальная суточная доза препарата составляет 4 г в сутки (80 мл в сутки).

#### Дети старше 1 года

Рекомендуемая суточная доза составляет 50 мг/кг массы тела, обычно – 1 мл/кг массы тела, разделенная на 3-4 равные дозы, которые следует принимать в течение дня в соответствии со следующей таблицей:

Масса тела	Доза
10 – 14 кг	3 x 5 мл
15 – 20 кг	3 x 5-7,5 мл
21 – 30 кг	3 x 7,5-10 мл
31 – 40 кг	3 x 10-15 мл
41 – 50 кг	3 x 15-17,5 мл

Для правильного дозирования следует использовать приложенный мерный стаканчик.

#### У детей и подростков со сниженным иммунитетом

Препарат следует принимать в течение 10 дней на протяжении 3 месяцев подряд.

*Подострый склерозирующий панэнцефалит*: в острой фазе заболевания доза препарата может быть увеличена до 2 мл/кг массы тела (100 мг/кг в сутки, максимально 4 г в сутки), при постоянном лечении необходимо проводить регулярную оценку состояния пациента.

#### Дети

Не применять у детей младше 1 года.

Только для приема внутрь.

Меры, которые необходимо принять в случае передозировки

О случаях передозировки не сообщалось. Передозировка может вызвать повышение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови и в моче.

При передозировке показано промывание желудка, симптоматическая и поддерживающая терапия.

#### **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 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 ( $\geq$  от 1/100 до  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq$  от 1/1000 до  $< 1/100$ ), редко ( $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10000$ ), неизвестно (невозможно оценить на основании имеющихся данных)

##### *Очень часто*

- повышение концентрации мочевой кислоты в крови и в моче

##### *Часто*

- тошнота, рвота, боли в эпигастральной области
- повышение активности трансаминаз, щелочной фосфатазы или повышение содержания азота мочевины крови (АМК)
- зуд, сыпь
- головная боль, головокружение, утомляемость, недомогание
- артралгия

##### *Нечасто*

- диарея, запоры
- нервозность, сонливость или бессонница
- полиурия

#### *Частота неизвестна*

- боли в эпигастральной области
- ангионевротический отек, реакции гиперчувствительности, крапивница, анафилактические реакции, анафилактический шок
- головокружение
- эритема

#### **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 медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

<http://www.ndda.kz>

#### **ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СВЕДЕНИЯ**

##### **Состав лекарственного препарата**

100 мл сиропа содержит

*активное вещество* - инозин пранобекс 5,00 г.

*вспомогательные вещества*: сахароза, глицерин, метилпарагидроксибензоат, пропилпарагидроксибензоат, цитрусовый ароматизатор, вода очищенная.

##### **Описание внешнего вида, запаха, вкуса**

Прозрачная, слегка желтоватая жидкость с характерным запахом.

##### **Форма выпуска и упаковка**

По 120 мл, 240 мл во флаконы темного стекла (тип III), укупоренные навинчиваемой крышкой из полипропилена с контролем первого вскрытия.

1 флакон с полипропиленовым мерным стаканчиком вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках помещают в пачку из картона.

#### **СРОК ХРАНЕНИЯ**

3 года.

Срок годности после первого вскрытия флакона – 3 месяца.

Не применять по истечении срока годности!

#### **Условия хранения**

Хранить в 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**

АВС Фармацойтичи С.п.А., Италия

Виа Кантоне Моретти, 29 (местность Локалита Сан Бернардо) 10015, Ивреа (Турин).

Телефон/факс: +39 0125.240111 r.a., +39 0125.240169

Электронный адрес: [info@abcfarmaceutici.it](mailto:info@abcfarmaceutici.it)

#### **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](mailto: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**

Представительство Акционерного общества

«Валента Фармацевтика» в Республике Казахстан

Республика Казахстан, 050009, город Алматы,

Алмалинский район, проспект Абая, дом № 151, офис № 1106

Тел: +7 (727) 3341551 вн.4027 Моб. +7 771 779 79 37

[asia@valentapharm.com](mailto:asia@valentapharm.com)

# Микробиота бронхиального дерева у детей с бронхиальной астмой: сегодня и 20 лет назад



И.А. Фёдоров, О.Г. Рыбакова, Е.А. Горева  
ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Челябинск

**Цель исследования:** провести анализ микробиоты нижних дыхательных путей у детей с бронхиальной астмой (БА) в зависимости от тяжести, периода заболевания и воспалительного фенотипа, а также сравнить полученные данные по спектру микробиоты с результатами исследования, полученными 20 лет назад.

**Дизайн:** исследование организовано по типу поперечного среза.

**Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 66 детей с БА в возрасте от 6 до 18 лет. Микробиоту бронхиального дерева каждого участника изучали путем бактериологического исследования образцов индуцированной мокроты, некоторым детям проводили цитологическое исследование индуцированной мокроты ( $n = 36$ ).

Статистический анализ полученных результатов выполняли при помощи пакетов статистических программ Statistica 10.0. Оценку различий между группами по качественным признакам проводили с применением критерия  $\chi^2$  и точного критерия Фишера. Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Преобладающей флорой нижних дыхательных путей у детей с БА явились бактерии рода *Streptococcus* (66,7 %), *Staphylococcus* (33,3 %) и *Neisseria* (30,3 %). Не было выявлено значимых различий в спектре микрофлоры бронхиального дерева в зависимости от периода (обострения/ремиссии) и тяжести течения заболевания.

При анализе спектра микробиоты в зависимости от воспалительного фенотипа было выявлено, что во всех образцах мокроты у пациентов с нейтрофильным воспалительным фенотипом высевались бактерии рода *Streptococcus*, и в 25 % случаев — *Streptococcus pneumoniae*. У пациентов с эозинофильным воспалительным фенотипом чаще высевались бактерии рода *Staphylococcus* (75,0 %), в частности *Staphylococcus aureus* (62,5 %). При анализе спектра микрофлоры во временном аспекте оказалось, что 20 лет назад в 41,2 % образцов мокроты роста микрофлоры не было. Значимо реже отмечался рост бактерий рода *Streptococcus* и, в частности, *Str. pneumoniae*, бактерии рода *Staphylococcus* высевались с такой же частотой, как и сейчас.

**Заключение.** Взаимосвязь между БА и микробиотой дыхательных путей является сложной и неоднозначной. Выявленные закономерности показывают, что степень тяжести БА и период заболевания не влияют на спектр микрофлоры, однако были выявлены статистически значимые различия в зависимости от воспалительного фенотипа.

Поскольку фенотипы астмы представляют собой иммунологические и физико-химические особенности слизистой оболочки нижних дыхательных путей, то, возможно, благодаря этому они избирательно влияют на рост микробов в просвете дыхательных путей, а также на их биогеографию, что, в свою очередь, определяет течение БА и ответ на проводимую терапию.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, микробиота дыхательных путей, воспалительный фенотип, дети.

Вклад авторов: Фёдоров И.А. — разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, утверждение рукописи для публикации; Рыбакова О.Г., Горева Е.А. — обзор публикаций по теме статьи, статистический анализ данных, написание текста рукописи.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Фёдоров И.А., Рыбакова О.Г., Горева Е.А. Микробиота бронхиального дерева у детей с бронхиальной астмой: сегодня и 20 лет назад. Доктор.Ру. 2021; 20(10): 25–30. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-10-25-30

## Microbiota of Bronchial Tree in Children with Bronchial Asthma: today and 20 years ago

I.A. Fedorov, O.G. Rybakova, E.A. Goreva

South Ural State Medical University; 64 Vorovsky Str., Chelyabinsk, Russian Federation 454092

**Study Objective:** To analyze the microbiota of the lower respiratory tract in children with bronchial asthma, depending on the severity, period of the disease and inflammatory phenotype, as well as to compare the obtained data on the microbiota with the data obtained two decades ago. **Study Design:** The study is organized in a cross-sectional manner. **Materials and Methods.** The study involved 66 children with bronchial asthma aged 6 to 18 years old. All participants had their microbiota of the bronchial tree studied by bacteriological examination of induced sputum samples; in some children, the cytology of induced sputum was analyzed (n = 36).

Statistical analysis was performed using Statistica 10.0. Intergroup differences in qualitative parameters were evaluated using  $\chi^2$  and Fisher's exact test. Statistically significant changes were are  $p < 0.05$ .

**Study Results.** The predominant flora of the lower respiratory tract in children with bronchial asthma was *Streptococcus* spp. (66.7 %), *Staphylococcus* spp. (33.3 %) and *Neisseria* spp. (30.3 %). There were no significant differences in the spectrum of the microflora of the bronchial tree depending on the period (exacerbation/remission) and the severity of the disease.

When analysing the spectrum of the microbiota depending on the inflammatory phenotype, it was found that all sputum samples from patients with neutrophilic inflammatory phenotype were inoculated with *Streptococcus* spp., and in 25 % of cases it was *Streptococcus pneumoniae*. In patients with an eosinophilic inflammatory phenotype, most common was *Staphylococcus* spp. (75.0 %), in particular *Staphylococcus aureus* (62.5 %).

When analysing the spectrum of microflora in a temporal aspect, it turned out that 20 years ago 41.2 % of sputum samples did not demonstrate microflora growth. The growth of *Streptococcus* spp. and, in particular, *Streptococcus pneumoniae*, was significantly less frequent, *Staphylococcus* spp. were shown with the same frequency as now.

**Conclusion.** The relationship between bronchial asthma and airway microbiota is complex and controversial. The revealed patterns show that the severity of bronchial asthma and the period of the disease do not affect the spectrum of microflora; however, statistically significant differences were found depending on the inflammatory phenotype.

Since asthma phenotypes are immunological and physical-chemical characteristics of the mucous membrane of lower respiratory tract, this may be the reason for their selective impact of the microbial growth in respiratory tract, and on their biogeography, thus impacting the course and management of bronchial asthma.

**Keywords:** bronchial asthma, respiratory tract microbiota, inflammatory phenotype, children

Contributions: Fedorov, I.A. — study design, obtaining data for analysis, approval of the manuscript for publication; Rybakova, O.G. and Goreva, E.A. — review of thematic publications, statistical data analysis, text of the article.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Fedorov I.A., Rybakova O.G., Goreva E.A. Microbiota of Bronchial Tree in Children with Bronchial Asthma: today and 20 years ago. *Doctor.Ru.* 2021; 20(10): 25–30. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-10-25-30

### Введение

Исследования последних лет направлены на глубинное изучение микробиома различных областей тела человека [1–3]. Нижние дыхательные пути здоровых людей не только нестерильны, но и характеризуются собственным, уникальным по составу сообществом микроорганизмов, отличным от микробиоты других областей организма человека. Группы микроорганизмов, населяющих нас, играют важную роль в поддержании здоровья: формируют локальный и системный иммунитет, препятствуют патологической колонизации условно-патогенной и патогенной флорами.

Определение биogeографии бактериальных популяций, а также их количественная и видовая идентификация в среде обитания являются одним из приоритетных направлений для понимания взаимоотношений между бактериями и организмом-хозяином в норме и при развитии патологии [1–3]. По данным уже проведенных исследований, наиболее часто встречающимися микроорганизмами, колони-

зирующими бронхиальное дерево у здоровых добровольцев, являются бактерии рода *Streptococcus*, *Rothia*, *Mycoplasma*, *Neisseria*, *Proteus*, *Haemophilus* [4–7].

Что касается пациентов с бронхиальной астмой (БА), то, по данным разных исследователей, в составе флоры у них преобладают *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus*, *Streptococcus* spp., *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Actinomyces*, *Campylobacter* и *Leptotrichia* [8–11]. На первый взгляд, спектр бактерий и у здорового человека, и у пациента с БА примерно одинаковый. Поэтому остаются открытыми вопросы: как меняется микробиота при БА? что первично, а что вторично? микрофлора ли приводит к изменениям в слизистой оболочке бронхиального дерева, или формирование определенного воспалительного фенотипа служит изменению спектра и количества популяций микроорганизмов?

Цель исследования: провести анализ микробиоты нижних дыхательных путей у детей с БА в зависимости от тяжести, периода

заболевания и воспалительного фенотипа, а также сравнить полученные данные по спектру микробиоты с результатами исследования, полученными 20 лет назад.

### Материалы и методы

Исследование было проведено в 2020 году, в нем приняли участие 66 детей с БА в возрасте от 6 до 18 лет: легкая БА – 38 пациентов, среднетяжелая БА – 12 пациентов, тяжелая БА – 16 пациентов. Дети находились на обследовании в аллергологическом отделении ГАУЗ ОТКЗ ГКБ № 1 г. Челябинска. Изучение микробиоты респираторного тракта всех участников проводили путем бактериологического исследования образцов индуцированной мокроты [12]. У некоторых детей (n = 36) в зависимости от клеточного состава мокроты были определены воспалительные фенотипы [12].

Критерии исключения: перенесенная в течение предшествующего месяца респираторная инфекция, прием антибактериальных препаратов в течение 3 предшествующих исследованию месяцев.

Анализ полученных результатов проводили при помощи пакетов статистических программ Statistica 10.0. Оценку различий между группами по качественным признакам выполняли с применением критерия  $\chi^2$  и точного критерия Фишера. Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$ .

### Результаты

При бактериологическом исследовании индуцированной мокроты у детей с БА были выявлены представители рода грибов и 9 родов бактерий. Среди всех выявленных микроорганизмов преобладали бактерии рода *Streptococcus* (66,7 %), *Staphylococcus* (33,3 %) и *Neisseria* (30,3 %). Практически у каждого пациента обнаруживались бактериальные или бактериально-грибковые ассоциации. Спектр микробиоты дыхательных путей у детей с БА представлен на рисунке.

В соответствии с целью исследования был проведен анализ микробиоты респираторного тракта в зависимости от тяжести БА, данные которого представлены в таблице 1. Как видно из таблицы 1, при легкой БА и тяжелой БА часто определялись бактерии рода *Streptococcus* и *Staphylococcus* в отличие от случаев среднетяжелой БА.

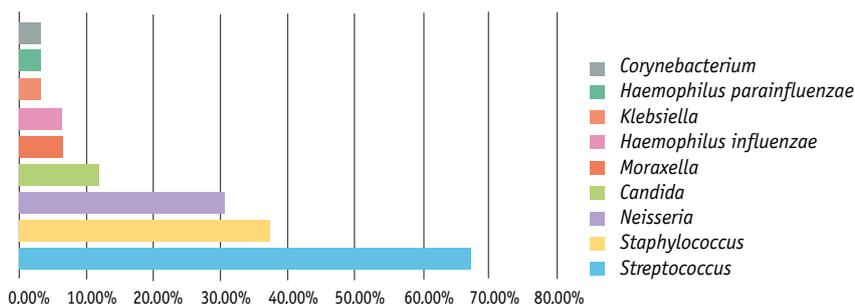


Рисунок. Спектр микробиоты нижних дыхательных путей у детей с бронхиальной астмой

Из таблицы 2 видно, что значимых различий в частоте выявления бактерий и их спектра в разные периоды заболевания не было.

В исследовании был проведен цитологический анализ индуцированной мокроты некоторых детей ( $n = 36$ ). В соответствии с воспалительным фенотипом пациенты с БА были разделены на подгруппы (табл. 3). За основу деления на фенотипы были взяты данные J.L. Simpson и соавт.: эозинофильный воспалительный фенотип (эозинофилы  $> 1\%$  в индуцированной мокроте), нейтрофильный воспалительный фенотип (нейтрофилы  $> 61\%$ ), малогранулоцитарный воспалительный фенотип (эозинофилы и нейтрофилы в пределах нормы) [13]. Как видно из таблицы 3, во всех образцах мокроты у па-

циентов с нейтрофильным воспалительным фенотипом высевались бактерии рода *Streptococcus*, и в 25 % случаев – *Str. pneumoniae*. У пациентов с эозинофильным воспалительным фенотипом чаще, чем у детей с нейтрофильным и малогранулоцитарным воспалительными фенотипами, высевались бактерии рода *Staphylococcus* (75,0 %), в частности *Staphylococcus aureus* (62,5 %). У детей с эозинофильным воспалительным фенотипом при бактериологическом исследовании мокроты во всех образцах выявлялись ассоциации бактерий (2 или 3 представителя бактериальной флоры).

Полученные данные актуальны, так как в детском возрасте преобладающим фенотипом БА является именно эозинофильный [14–17].

Таблица 1. Распределение микробиоты респираторного тракта у детей с бронхиальной астмой (БА) в зависимости от степени тяжести заболевания

Микрофлора	Легкая БА (n = 38)		Среднетяжелая БА (n = 12)		Тяжелая БА (n = 16)		P
	абс./abs.	%	абс./abs.	%	абс./abs.	%	
Роста нет	4	10,5	2	16,7	2	12,5	P > 0,05
Положительный рост	34	89,5	10	83,3	14	87,5	P > 0,05
<i>В том числе</i>							
Бактерии рода <i>Streptococcus</i>	26	68,4	4	33,3	14	87,5	PI–II < 0,05 PII–III < 0,05
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	10	26,3	–	–	4	25,0	PI–II < 0,05 PII–III < 0,05
<i>Staphylococcus aureus</i>	14	36,8	–	–	8	50,0	PI–II < 0,05 PII–III < 0,05
Бактерии рода <i>Neisseria</i>	10	26,3	6	50,0	4	25,0	P > 0,05
<i>Moraxella catarrhalis</i>	4	10,5	–	–	–	–	P > 0,05
<i>Haemophilus influenzae</i>	2	5,3	2	16,7	–	–	P > 0,05
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	–	–	–	–	2	12,5	P > 0,05
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	2	5,3	2	16,7	–	–	P > 0,05
<i>Corynebacterium</i>	2	5,3	–	–	–	–	P > 0,05
<i>Candida albicans</i>	6	15,8	2	16,7	–	–	P > 0,05

Результаты исследования согласуются с данными некоторых иностранных ученых, отмечающих связь между микробиотой нижних дыхательных путей и воспалительным фенотипом БА [18–21].

Воспалительный фенотип влиял на частоту встречаемости патогенных бактерий и их распространен-

ность в нижних дыхательных путях. Различия в составе микрофлоры нижних дыхательных путей могут оказывать влияние на антимикробную терапию и чувствительность к стероидной терапии, а также повышать риск возникновения микробно-воспалительных заболеваний легких [18–21].

Двадцать лет назад коллектив кафедры факультетской педиатрии им. Н.С. Тюриной проводил подобное исследование по определению спектра микрофлоры у детей со среднетяжелой и тяжелой БА [22]. Нам представилась возможность сравнить современные данные по микробиоте с полученными ранее (табл. 4).

Таблица 2. Особенности микробиоты респираторного тракта у детей с бронхиальной астмой (БА) в зависимости от периода заболевания

Микрофлора	Обострение БА (n = 20)		БА вне обострения (n = 46)		P
	абс.	%	абс.	%	
Роста нет	2	10,0	6	13,0	P > 0,05
Положительный рост	18	90,0	40	87,0	P > 0,05
<i>В том числе</i>					
Бактерии рода <i>Streptococcus</i>	14	70,0	30	65,2	P > 0,05
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2	10,0	12	26,1	P > 0,05
<i>Staphylococcus aureus</i>	6	30,0	16	34,8	P > 0,05
Бактерии рода <i>Neisseria</i>	8	40,0	12	26,1	P > 0,05
<i>Moraxella catarrhalis</i>	–	–	4	8,7	P > 0,05
<i>Haemophilus influenzae</i>	–	–	4	8,7	P > 0,05
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	10,0	–	–	P > 0,05
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	–	–	2	4,3	P > 0,05
<i>Corynebacterium</i>	–	–	2	4,3	P > 0,05
<i>Candida albicans</i>	2	10,0	6	13,0	P > 0,05

Таблица 3. Распределение микрофлоры в зависимости от воспалительного фенотипа у детей с бронхиальной астмой

Микрофлора	Эозинофильный фенотип (n = 16)		Нейтрофильный фенотип (n = 16)		Малогранулоцитарный фенотип (n = 4)		P
	абс./abs.	%	абс./abs.	%	абс./abs.	%	
Роста нет	–	–	–	–	2	50,0	PI–III < 0,05 PII–III < 0,05
Положительный рост	16	100,0	16	100,0	2	50,0	PI–III < 0,05 PII–III < 0,05
<i>В том числе</i>							
Бактерии рода <i>Streptococcus</i>	12	75,0	16	100,0	2	50,0	PII–III < 0,05
<i>В том числе</i>							
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	–	–	4	25,0	–	–	PI–II < 0,05 PII–III < 0,05
Бактерии рода <i>Staphylococcus</i>	12	75,0	4	25,0	–	–	PI–II < 0,05 PI–III < 0,05
<i>В том числе</i>							
<i>Staphylococcus aureus</i>	10	62,5	4	25,0	–	–	PI–II < 0,05 PI–III < 0,05
Бактерии рода <i>Neisseria</i>	8	50,0	12	75,0	2	50,0	P > 0,05
<i>Moraxella catarrhalis</i>	2	12,5	2	12,5	–	–	P > 0,05
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	12,5	–	–	–	–	P > 0,05
Бактерии рода <i>Corynebacterium</i>	2	12,5	–	–	–	–	P > 0,05
<i>Candida albicans</i>	2	12,5	–	–	–	–	P > 0,05

Таблица 4. Микробиом респираторного тракта у детей с бронхиальной астмой (БА) во временном аспекте

Микрофлора	БА, 2000 год (n = 97)		БА, 2020 год (n = 66)		P
	абс.	%	абс.	%	
Роста нет	40	41,2	8	12,1	p < 0,05
Положительный рост	57	58,8	58	87,9	p < 0,05
Бактерии рода <i>Streptococcus</i>	14	14,4	22	33,3	p < 0,05
<i>В том числе</i>					
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2	2,1	14	21,2	p < 0,05
Бактерии рода <i>Staphylococcus</i>	19	19,6	24	36,4	P < 0,05
<i>В том числе</i>					
<i>Staphylococcus aureus</i>	9	9,3	22	33,3	p < 0,05
<i>Candida albicans</i>	12	12,4	8	12,1	P > 0,05
Бактериальные/бактериально-грибковые ассоциации	8	8,2	52	78,8	p < 0,05

В представленной таблице обращает на себя внимание, что 20 лет назад в 41,2 % образцов мокроты роста микрофлоры не было, значительно реже отмечался рост бактерий рода *Streptococcus* и, в частности, *Str. pneumoniae*, а также бактерий рода *Staphylococcus* и, в частности, *St. aureus*. Грибы *Candida albicans* высевались с такой же частотой, как и сейчас. Возможно, разница в составе микрофлоры нижних дыхательных путей у детей с БА тогда и сейчас связана с меняющимися условиями окружающей среды и спектром препаратов, используемых при лечении респираторной патологии.

В настоящее время активно продвигается гипотеза эпителиального барьера, в которой говорится, что действие детергентов, табака, озона, выхлопных газов дизельного топлива, наночастиц микропластика, протеазных ферментов аллергенов влияет на целостность эпителиального барьера. Биологические и химические воздействия окружающей среды нарушают физическую целостность барьера, разрушают белки плотных межклеточных соединений, вызывая эпителиальные цитокиновые ответы – синтез IL-25, IL-33 и тимического стромально-лимфопоэтина, что еще больше увеличивает проницаемость эпи-

телиального барьера, приводит к хроническому воспалительному процессу на уровне слизистой оболочки бронхального дерева и к изменению биогеографии и спектра микробиома [23, 24].

#### Заключение

По данным нашего исследования, преобладающей флорой нижних дыхательных путей у детей с БА явились бактерии рода *Streptococcus* (66,7 %), *Staphylococcus* (33,3 %) и *Neisseria* (30,3 %). Практически у каждого пациента обнаруживались бактериальные или бактериально-грибковые ассоциации. Не было выявлено значимых отличий в спектре микрофлоры бронхального дерева в зависимости от периода (обострения/ремиссии) и тяжести течения заболевания.

Однако при анализе спектра микрофлоры в зависимости от воспалительного фенотипа БА были выявлены следующие закономерности: во всех образцах мокроты у пациентов с нейтрофильным воспалительным фенотипом высевались бактерии рода *Streptococcus*, и в 25 % случаев – *Str. pneumoniae*. У пациентов с эозинофильным воспалительным фенотипом чаще, чем у детей с нейтрофильным и малогранулоцитарным воспалительными фенотипами, высевались бакте-

рии рода *Staphylococcus* (75,0 %), в частности *St. aureus* (62,5 %).

При анализе спектра микрофлоры во временном аспекте оказалось, что 20 лет назад в 41,2 % образцах мокроты роста микрофлоры не было, значительно реже отмечался рост бактерий рода *Streptococcus* и рода *Staphylococcus*, грибы *Candida albicans* высевались с такой же частотой, как и сейчас.

Взаимосвязь между воспалительными фенотипами астмы и микробиотой дыхательных путей является сложной и неоднозначной. Фенотипы астмы определяются иммунологическими и физико-химическими различиями в слизистой оболочке, эпителиальном барьере нижних дыхательных путей, поэтому в зависимости от фенотипа происходит избирательное влияние на рост микробов в просвете дыхательных путей и их расселение. В итоге увеличивается количество определенных респираторных патогенов и/или истощаются комменсальные популяции. Таким образом, дальнейшие исследования в этих направлениях помогут прогнозировать течение заболеваний дыхательных путей, ответ на лечение и риск побочных эффектов от проводимой терапии.

Список литературы находится в редакции

# Редкий вариант гранулематозного поражения легких: полостной саркоидоз (клинические наблюдения)



Р.А. Бакенова<sup>1</sup>, М.М. Тусупбекова<sup>2</sup>, М.А. Есенгельдинова<sup>1</sup>,  
К.М. Бакиева<sup>1</sup>, Н.Я. Утешева<sup>1</sup>, А.П. Дунь<sup>1</sup>

<sup>1</sup> РГП «Больница Медицинского центра Управления делами Президента Республики Казахстан», г. Нур-Султан

<sup>2</sup> НАО «Медицинский университет Караганды», г. Караганда

**Резюме.** Полостная форма саркоидоза является редкой его формой. Сложность диагностики данного варианта саркоидоза обусловлена схожестью рентгенологических проявлений в легких с лучевой картиной туберкулеза, некротизирующих васкулитов в рамках системных заболеваний легких, грибковых поражений легких. В статье освещен собственный опыт клинического наблюдения двух пациентов с полостной формой саркоидоза, проходивших диагностику, лечение и последующее динамическое наблюдение в Больнице Медицинского центра Управления делами Президента Республики Казахстан. В статье продемонстрированы возможности диагностики интерстициальных гранулематозов легких с использованием современных высокотехнологичных методов клинической, инструментальной, функциональной диагностики, мультидисциплинарного подхода в менеджменте саркоидоза легких.

**Ключевые слова:** саркоидоз, полостная форма саркоидоза, гранулематоз, мультидисциплинарный подход, биопсия легких.

Саркоидоз – наиболее распространенное интерстициальное заболевание легких, неустановленной природы. Наряду с органами дыхания при саркоидозе часто имеется поражение других органов и систем, что определяет системный характер заболевания. Морфологическим субстратом саркоидоза является неказеифицирующаяся эпителиоидноклеточная гранулема.

Первое клиническое описание саркоидоза, принадлежащее *Джонатану Хатчинсону*, было опубликовано в 1869 г. [1-3]. Несмотря на то, что саркоидоз известен уже более 150 лет, причина его развития не выяснена. Существуют предположения о возможности нескольких причин, что определяет существование различных форм и проявлений саркоидоза [3].

Отмечаются значительные вариации распространенности саркоидоза в разных странах. По данным зарубежных исследователей в 80-е годы XX столетия наибольшая заболеваемость среди стран Восточной Европы отмечалась в Германии (12,0), наименьшая в Польше (1,26).

Наибольшая распространенность саркоидоза отмечена в Скандинавских странах – до 64 на 100 тыс. населения, в Швеции – 20 на 100 тыс. населения [4, 5].

Эпидемиологических исследований по распространенности саркоидоза в РК не проводилось.

Саркоидоз легких и внутригрудных лимфоузлов является распространенной формой саркоидоза и хорошо диагностируется. Полостной/кавитарный саркоидоз – редко встречающаяся форма, более сложная в диагностике [6, 7]. Наибольшую сложность в дифференциально-диагностическом плане, особенно с туберкулезом легких, представляют случаи саркоидоза с сочетанием полостных изменений на фоне очаговых изменений и диссеминации [7-9].

Редкое патологическое состояние, характеризующееся образованием саркоидоподобных гранулем с явлениями васкулита, формированием различной степени некроза ткани легких, описал американский патологоанатом А.А. *Liebow* в 1973 г., назвав его «некротическим саркоидным гранулематозом» [10].

Российскими исследователями проведен обзор литературы по вопросу полостного саркоидоза, позволивший систематизировать вопросы классификации данного патологического процесса. Условно выделены две полостные формы саркоидоза легких – первично-полостная (ППС) (*primary cavitary sarcoidosis*) и некротический саркоидный гранулематоз (НСГ) (*necrotizing sarcoidosis granulomatosis*) [7]. По некоторым данным выделяется фиброзно-кистозная (тракционная) форма саркоидоза IV стадии [11, 12].

Поскольку клинические проявления, функциональные и радиологические параметры саркоидоза любой формы схожи, по сегодняшний день нерешенными остаются вопросы этиопатогенеза его полостных форм. Многими специалистами поддерживается точка зрения, что некротизирующий саркоидный гранулематоз является вариантом нодулярного саркоидоза [12-14].

По данным *S. Hours et al.*, полостные образования зарегистрированы у 2,2% пациентов с саркоидозом

(n=1060). Среди них в 74% случаев обнаружена хроническая фиброзно-кистозная форма саркоидоза IV стадии. Первичный полостной саркоидоз диагностирован только в 6 случаях [12].

По данным Больницы МЦ УДП РК, полостная форма саркоидоза диагностирована в двух случаях саркоидоза (3,8%; n= 52) [15]. Ниже представлены два клинических наблюдения полостной формы саркоидоза в БМЦ УДП РК.

### Клиническое наблюдение 1.

Пациентка Д., 2004 года рождения, обратилась в БМЦ УДП РК на консультацию. При обращении отсутствовали жалобы, респираторные симптомы. Из анамнеза выяснено, что пациентка проживает в промышленном регионе (г. Темиртау), 4 года назад перенесла пневмонию (локализацию не знает). За полгода до настоящего обращения при прохождении медосмотра на флюорограмме, а в последующем на КТ грудного сегмента, выявлено полостное образование в верхней доле справа (рис. 1).

При обследовании по программе туберкулеза данных за последний не выявлено. В последующем с ДЗ: осложненная кистозная гипоплазия легких, в условиях хирургического стационара была проведена верхнедолевая лобэктомия справа. По результатам патогистологического исследования сделано заключение: «морфологическая картина соответствует милиарному туберкулезу верхней доли правого легкого, развившаяся на фоне кистозной гипоплазии». Пациентке при выписке был выставлен ДЗ: милиарный туберкулез легких. Вновь была обследована в противотуберкулезном диспансере с проведением GeneXpert, Диаскин-теста с отрицательным результатом. Учитывая расхождение мнений патоморфологов, фтизиатров, пациентка обратилась в БМЦ УДП РК.

При объективном исследовании выявлено: Т-36,8°С. Общее состояние удовлетворительное. Астенический тип конституции. На грудной клетке справа в аксиллярной зоне

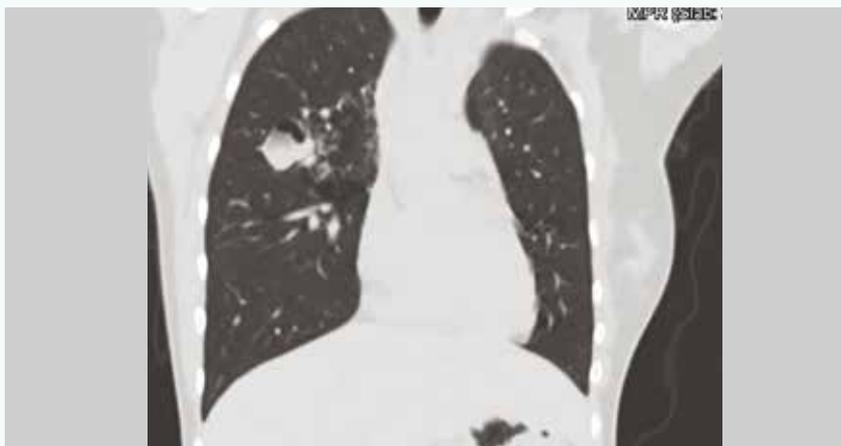


Рисунок 1. КТ грудного сегмента пациентки Д., 2004 г.р., от 20.11.2020 г. Полость в верхней доле правого легкого

п\операционный рубец первичным натяжением (после миниторакотомии) + округлый, звездчатый рубец. В легких везикулярное дыхание. ЧД-16/мин. SpO<sub>2</sub>-97%, PS-88/мин. Тоны сердца ясные, ритм в норме. ЧСС – 88 в минуту. Живот б/б. Периферических отеков нет.

Учитывая имеющиеся результаты исследований, отсутствие симптомов активного туберкулезного процесса, отсутствие респираторных симптомов, затребованы стекло-препараты, парафиновые блоки с биопсийным материалом, проведено повторное (через полгода после первого исследования) КТВР грудного сегмента с проведением сравнительного анализа динамики процесса в легких.

По результатам пересмотра стекло-препаратов, после проведения исследования дополнительных срезов ткани легких выявлены изменения в интерстиции легких, свидетельствующие о гранулематозном процессе, характерном для саркоидоза: в большей части микропрепаратов выявлены «штампованные» гранулематозные структуры без казеозных центров, по периферии гранулемы расположено значительное число макрофагов, в центральной части выявляются гигантские клетки, среди них значительное число гигантских многоядерных клеток типа Пирогова-Лангханса с множественным ядром в виде «россыпи монет». Большая часть гранулем локализуется в перибронхиальных зонах и в стенке бронхов, в периваскулярных

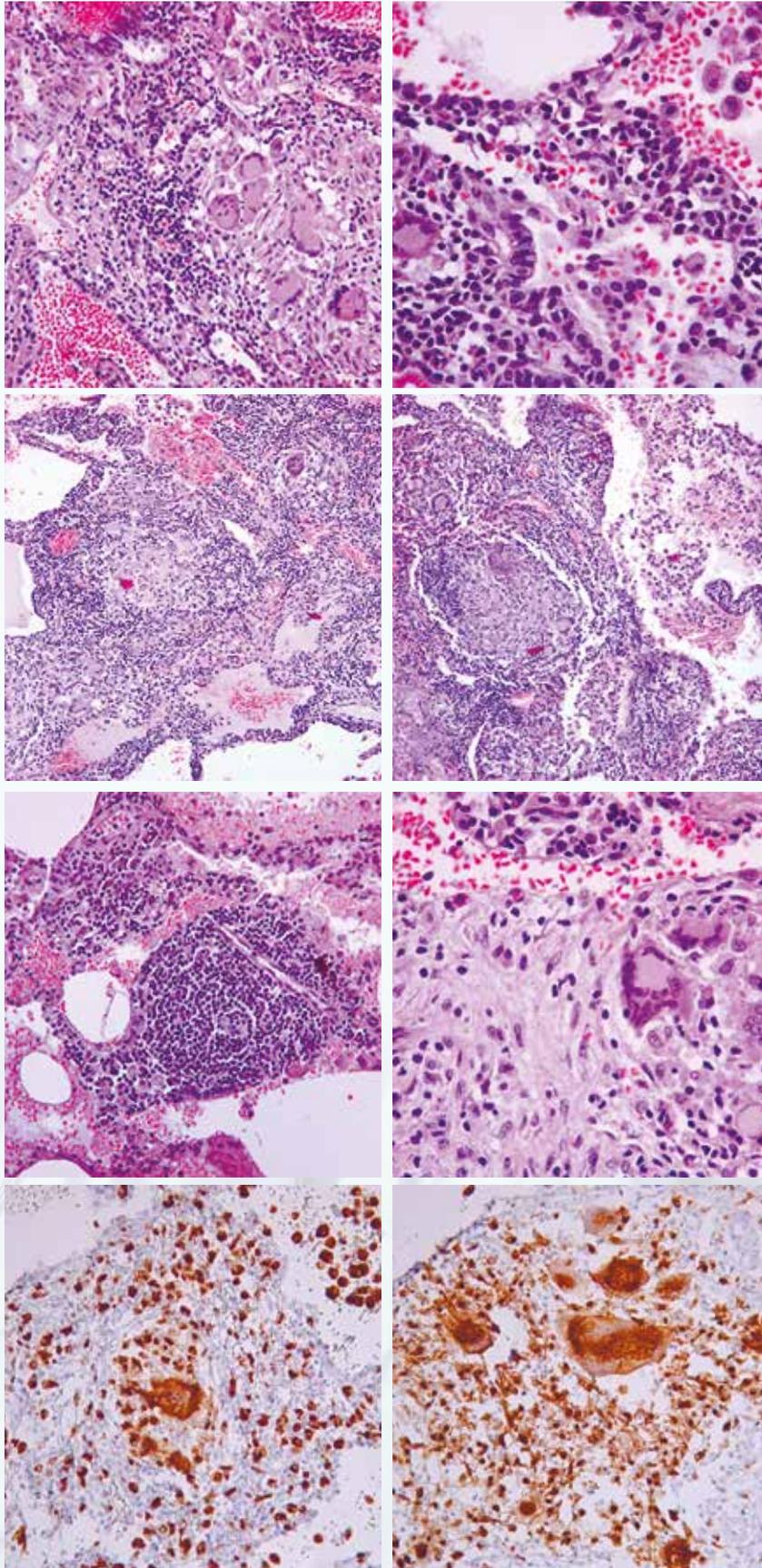
зонах, в субплевральных зонах с выраженным склерозом плевры, клубками склерозированных сосудов.

Выявлены четко очерченные гранулемы в стадии макрофагальных и эпителиоидно-клеточных гранулем, окруженные кольцевидно расположенными соединительнотканными волокнами. Выявлены также участки ателектаза и эмфиземы с разрывами межальвеолярных перегородок с образованием гигантских воздушных буллезных полостей, мелких гранулем из лимфоцитов и единичных гигантских клеток, расположенных периваскулярно, зоны васкуляризации со склерозом и утолщением стенок сосудов, полнокровие капилляров альвеолярных выстилок, очаги множественных диапедезных и сливных кровоизлияний.

При проведении иммуногистохимического исследования с использованием антител против CD68 отмечена положительная экспрессия в клетках гранулемы темно-коричневого цвета (рисунки 2, 3).

На основании выявленных изменений сделано заключение: саркоидоз легкого в стадии формирования эпителиоидно-клеточных и макрофагальных гранулем.

По мнению большинства специалистов, основным методом диагностики ППС и НСГ является гистологическое исследование. Однако, по данным S. Mukhopadhyay et al. [16], более чем в 1/3 всех случаев легочных гранулем определенная этиология не может быть детализирована даже после гистологического иссле-



**Рисунок 2.** Ткань легкого пациентки Д., 2004 г.р. Лимфоидно-гигантоклеточные гранулемы с клетками типа Пирогова-Ланханса. Окраска: гематоксилином и эозином. ИГХ – экспрессия CD68 в клетках гранулемы.

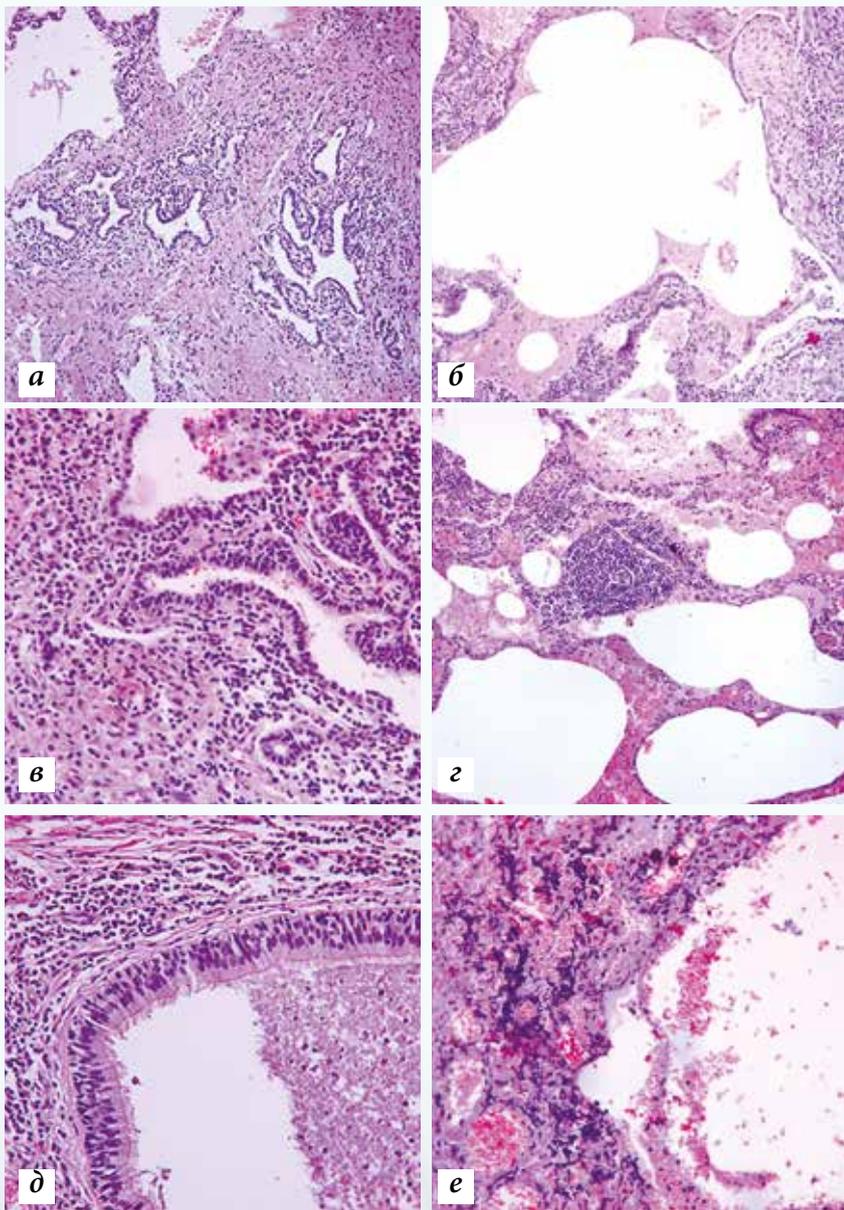
дования. Усложняют диагностику легочных гранулематозов малый объем биоптата, начальный этап формирования гранулем, некроз в центре гранулемы, преобладание фиброзных изменений в ткани легкого. Подобная ситуация имела место в случае пациентки Д. Понадобился пересмотр результатов гистологического исследования, повторный анализ архивных материалов радиологического исследования для принятия окончательного клинико-диагностического решения по пациентке и отработке дальнейшей тактики ее ведения.

Учитывая отсутствие респираторной симптоматики, нарушений функции дыхания, ограничений физической активности у пациентки, медикаментозная терапия (СГКС, цитостатики) пациентке не назначена.

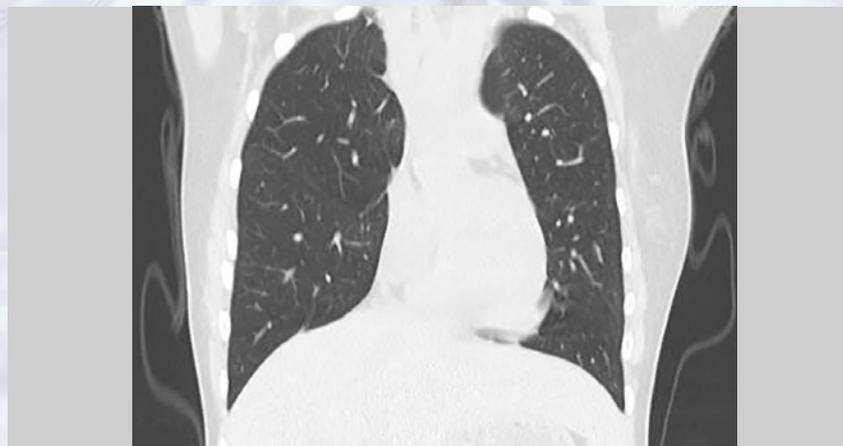
В течение полугода пациентка принимала витамин Е, выполняет рекомендации по физической активности. Проходит контрольное обследование каждые полгода. Состояние пациентки остается стабильным (рис. 4). Продолжает наблюдение в БМЦ УДП РК.

Как следует из обзора А.В. Ленишина [7], по данным ряда зарубежных исследователей может наблюдаться спонтанный регресс болезни или естественное разрешение процесса после хирургической биопсии легкого [17,18]. В рассматриваемом случае состояние пациентки после оперативного вмешательства до настоящего времени остается стабильным, без каких-либо рентгенологических, клинических проявлений болезни.

Анализируя данное клиническое наблюдение, следует отметить, что в диагностике саркоидоза, особенно таких редких его вариантов, как кавитарный саркоидоз, существенную роль играет квалификация специалиста – пульмонолога, радиолога, патоморфолога. Большую роль в достоверности и своевременности диагноза и лечения играет мультидисциплинарный подход, мультидисциплинарная дискуссия с обсуждением полученных результатов исследований, в т.ч. решение вопроса о целесообразности проведения хирургического лечения.



**Рисунок 3.** Ткань легкого пациентки Д., 2004 г.р. Причудливые бронхоэктатические структуры на фоне фиброза и буллезные образования (а, б, в, г); в просвете бронхов экссудат, метаплазия эпителия (д), фиброзированная стенка полостного образования, кисты (е). Окраска: гематоксилином и эозином.



**Рисунок 4.** КТВР пациентки Д., 2004 г.р., от 10.12.2021 г. в динамике

### Клиническое наблюдение 2.

Пациентка А., 58 лет, впервые обратилась в Больницу МЦ УДП РК в августе 2017 г. с жалобами на постоянный малопродуктивный кашель с отделением незначительного количества слизистой мокроты, преимущественно инспираторного характера, одышку при умеренной физической нагрузке, постоянные боли в межлопаточной области слева, не связанные с движением, общую слабость, значительное снижение толерантности к физическим нагрузкам за последние 2 года. Из анамнеза заболевания выявлено, что с 2014 г. рецидивирующие респираторные инфекции с длительным кашлем, астенизацией, снижением толерантности к физическим нагрузкам. При обследовании рентгенологически была выявлена инфильтрация в верхней доле левого легкого, по поводу которого обследована на предмет туберкулеза легких с отрицательным результатом. В последующем обследована на наличие С-ч легких. По заключению ПЭТ/КТ не исключался онкопроцесс в легких с mts в лимфоузлы средостения, периферические лимфоузлы. В зарубежной клинике пациентке проведена видеоторакоскопическая биопсия легких (клиновидная резекция верхней доли левого легкого). Патогистологическое заключение свидетельствовало о наличии саркоидоза легких с саркоидозом внутригрудных лимфоузлов. Однако в последующем пациентке по рекомендации региональных пульмонолога, терапевта проводилась терапия АБП, муколитиками. Терапия СГКС, цитостатиками не проводилась. С 2016 г. отмечается ухудшение с усилением кашля, одышки, постепенное снижение толерантности к физическим нагрузкам, отрицательной динамикой КТ-картины легких. Отмечала снижение массы тела более 8 кг. Контрольное обследование в марте 2017 года – отрицательная клиническая и рентгенологическая динамика. Пульмонологом по месту жительства вновь проводилась АБТ, симптоматическая терапия без существенного эффекта. Паци-

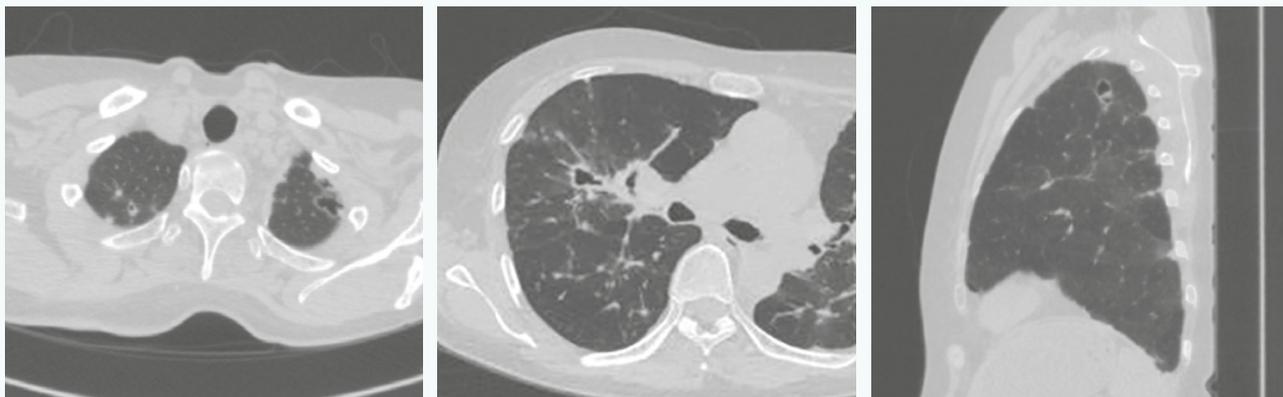


Рисунок 5. Пациентка А., 1959 г.р. КТ грудного сегмента от августа 2017 г.

ентка обратилась на консультацию в Больницу МЦ УДП РК.

При поступлении обращала на себя внимание выраженная астенизация пациентки, отклонения в респираторном статусе в виде кашля со скудной слизистой мокротой, одышки при небольшой физической нагрузке, аускультативно наличие сухих низко- и средне-тембровых сухих хрипов. Существенных изменений кардиореспираторных параметров не выявлено.

Проведен анализ архива компьютерных томограмм пациентки в динамике, выявивший наличие полостных изменений в легких (рисунки 5, 6). Анализ архивных КТ пациентки 2016-2017 гг., кроме выявления полостных структур, позволил сделать заключение о появлении новых полостных структур в динамике, а также о формировании полостей на месте гранулематозных узловых образований. Особенностью полостных структур являлось наличие их связи с эктазированными бронхами и наличие в некоторых из них тканевого компонента. Обращало на себя внимание увеличение медиастинальных лимфоузлов во всех группах с увеличением их размеров в динамике (рисунки 5, 6).

Помимо формирования оригинальных полостных образований в легких при саркоидозе – *симптом атолла* (*обратный симптом хало*), нередким симптомом полостных форм саркоидоза является медиастинальная лимфаденопатия. По данным Shibata T. Et al., Sajawal Ali

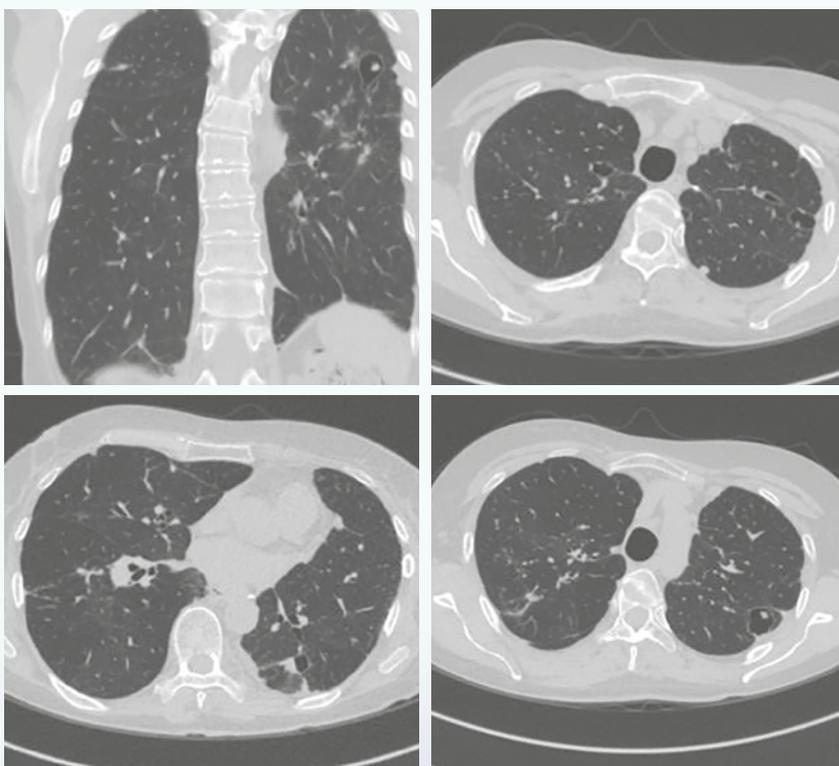
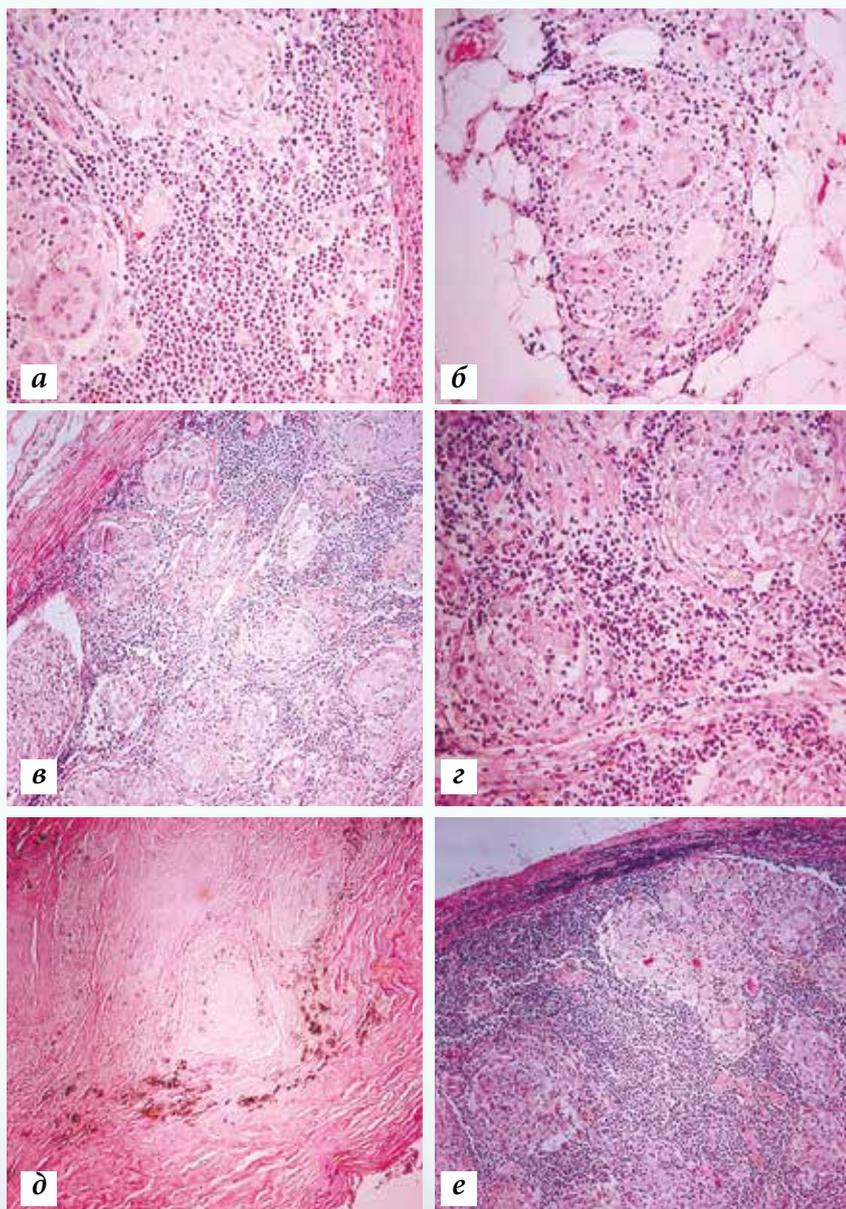


Рисунок 6. Пациентка А., 1959 г.р. КТ грудного сегмента от сентября и августа 2017 г. В динамике уменьшение перифокального уплотнения вокруг полостей, вокруг фиброзных и гранулематозных структур. Отмечается появление двух мелких полостей на фоне гранулем в левом легком. Единичные крупные полости увеличились в поперечнике на 2-3 мм. Медиастинальные лимфоузлы уменьшились в размерах

М. et al. [17, 19], лимфаденопатия встречается при ППС у 59% пациентов, при НСГ – до 40%. Медиастинальная лимфаденопатия, наблюдаемая при многих других патологических состояниях, позволяет проводить уверенную дифференциальную диагностику саркоидоза с другими гранулематозными заболеваниями [20].

В рассматриваемом случае пациентки А. при визуализации изме-

нений в легких на КТ имели место полостные структуры с увеличением их количества и размеров в динамике, «симптом атолла», а также медиастинальная лимфаденопатия с прогрессированием ее проявлений, что в сочетании с анализом истории болезни пациентки, результатами клинико-лабораторных исследований и послужило основанием сделать заключение о наличии полостной формы саркоидоза.



**Рисунок 7.** Ткань лимфатического узла пациентки А., 1959 г.р. Гигантоклеточные гранулемы в ткани лимфатического узла при саркоидозе: а, б – капсула фиброзирована, видны гигантоклеточные гранулемы, в, г – гигантоклеточные гранулемы, вокруг лимфоидная инфильтрация; д – гиалинизированные гранулемы, поля фиброза и «тельца Хамазаки-Весеберга»; е – капсула инфильтрирована лимфоцитами. Окраска: гематоксилином и эозином

С целью морфологической верификации диагноза были пересмотрены стеклопрепараты ткани легкого и внутригрудного лимфоузла от 2014 г.

В результате пересмотра такни внутригрудного лимфатического узла была выявлена картина, подтверждающая наличие саркоидоза: ткань лимфоузла была представлена множественными гранулематозными образованиями, в составе которых обнаружива-

лись скопления лимфоидных, макрофагальных и многоядерных гигантских клеток типа *Пирогова-Лангханса*. Гранулематозные структуры отграничивались между собой прослойками грубоволокнистой соединительной ткани с полями фиброза и гиалиноза, где имеется значительное число пигментированных клеток – «*тельца Хамазаки-Весеберга*». В фиброзированной капсуле лимфатического узла наблюдается скопление

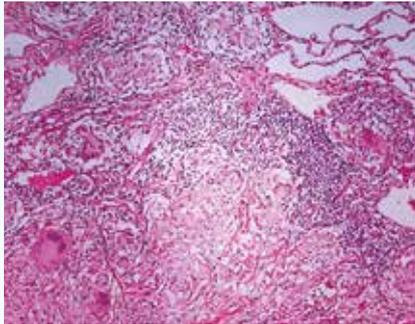
лимфоидных клеток. На основании полученной картины сделано заключение «*Гигантоклеточные гранулемы в ткани лимфатического узла при саркоидозе (Саркоидозная гранулематозная лимфаденопатия)*» (рис. 7).

Ткань легкого была представлена множественными гранулематозными образованиями, различными по диаметру, местами гранулематозные структуры четко очерчены, разделены оплетающими волокнами грубоволокнистой соединительной ткани. Гранулемы представлены гигантскими и многоядерными клетками, окруженные значительным числом лимфоцитов, с периваскулярным расположением большинства из них. Выявлены обширные поля фиброза и гиалиноза гранулематозных образований, множественные очаги петрификации в различных участках фиброирования, в виде астероидных телец Шауманна и значительное число пигментированных клеток – «*тельца Хамазаки-Весеберга*». В гранулемах выявлен выраженный процесс концентрического фиброирования. На основании указанной картины сделано заключение «*Саркоидозные гигантоклеточные гранулемы, 3-4 стадии с явлением фиброза и гиалиноза*» (рис. 8).

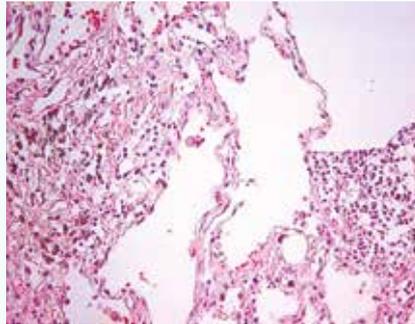
Пациентке проводилась терапия СГКС с положительным эффектом, симптоматическая терапия, реабилитационные мероприятия.

В динамике полное исчезновение полостных структур имело место через год терапии СГКС по данным КТ грудного сегмента от сентября 2018 года. Появления новых полостных образований с 2018 г. не было. Пациентка ежегодно проходит КТ-исследование легких (рис. 9), исследование диффузионной способности легких, спирометрическое исследование, проводится бМВТ. Состояние пациентки остается стабильным.

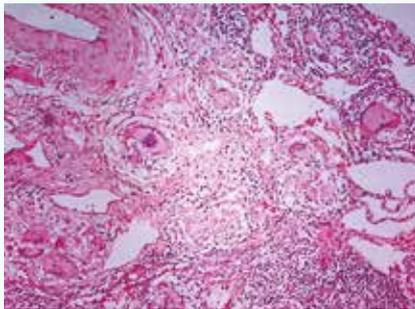
Анализируя клиническое наблюдение пациентки А., 1959 г.р., следует отметить, что диагностические мероприятия проводились



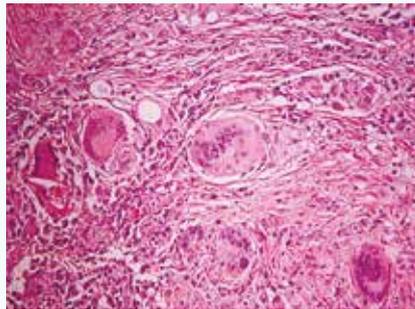
а - гигантоклеточная гранулема с лимфоидной инфильтрацией



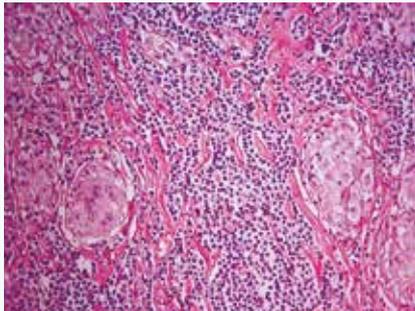
б - утолщение и очаги разрыва межальвеолярных перегородок, эмфиземы



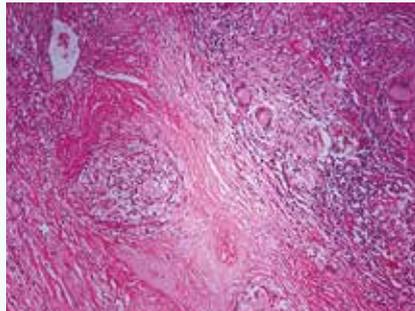
в - гигантоклеточные гранулемы



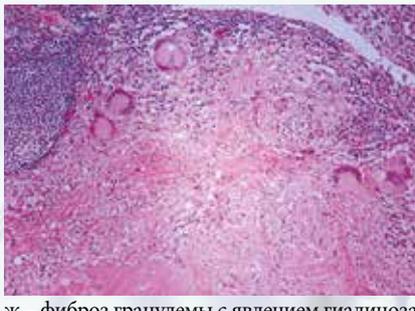
г - клетки типа Пирогова-Лангханса



д - гранулемы с concentрическим фиброзом



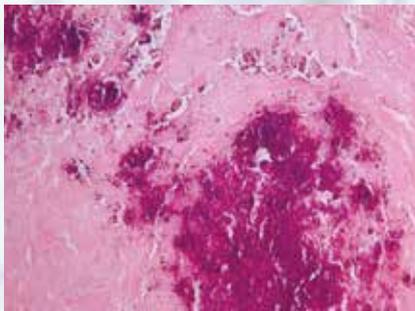
е - гиалиноз гранулемы



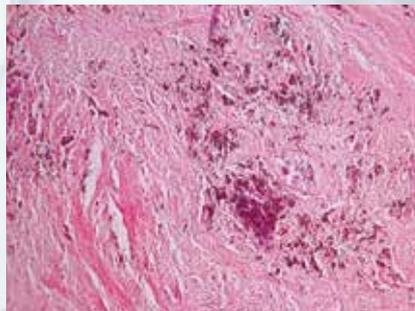
ж - фиброз гранулемы с явлением гиалиноза



з - гиалинизированная гранулема



и - фиброз и тельца Шауманна



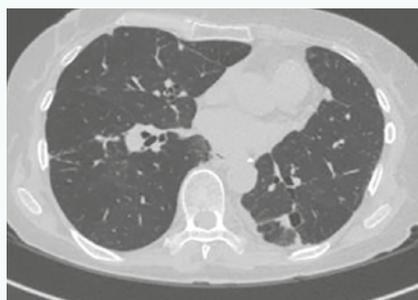
к - фиброз и тельца Хамазаки-Весеберга

**Рисунок 8.** Ткань легкого пациентки А., 1959 г.р. Гранулемы при саркоидозе в легких, стадия гигантоклеточной гранулемы с фиброзированием и гиалинозом. Окраска: гематоксилином и эозином

в правильном направлении. Был проведен дифференциально-диагностический поиск по синдрому полости в легком с исключением инфекционного их генеза, исключен онкопроцесс. Однако в дальнейшем, после морфологической верификации кавитарного саркоидоза, не была отработана тактика ведения пациентки, не было адекватного ее наблюдения квалифицированными специалистами – терапевтами, пульмонологами, в результате чего имело место прогрессирование процесса.

### Заключение

Саркоидоз легких на современном этапе является довольно частой формой гранулематозного варианта интерстициальных болезней легких. Полостная форма саркоидоза – редкая патология, требующая дифференциальной диагностики с множеством поражений легких, при рентгенологическом исследовании которых выявляются очаговые, узловые диссеминации с явлениями консолидации, формирования полостей, внутригрудной лимфаденопатией. В большинстве случаев требуется морфологическая верификация диагноза, несмотря на наличие трудных случаев, когда не всегда удается успешно распознать болезнь. Все это диктует необходимость интеграции разных специалистов в диагностическом процессе – пульмонологов, торакальных хирургов, эндобронхологов, патоморфологов, ревматологов и др. Мультидисциплинарный подход в диагностике, ведении пациентов с саркоидозом легких позволяет своевременно диагностировать заболевание, в т.ч. редкие полостные его формы. Именно интегративный подход специалистов в менеджменте саркоидоза определяет адекватность и своевременность диагноза, целесообразность хирургических или мини-инвазивных методов в диагностике, а также целесообразность начала и программу терапии СГКС, другими доступными на сегодняшний день методами лечения саркоидоза.



Сентябрь 2017



Март 2018



Сентябрь 2018



Декабрь 2021

**Рисунок 9.** Пациентка А., 1959 г.р. ДЗ: саркоидоз легких. Полостная форма. Динамика КТ-картины легких 2017-2021 гг.

Сегодня в РК мы имеем все возможные методы диагностики и терапии саркоидоза легких, других

органов и систем – компьютерную томографию высокого разрешения, исследование функции внешнего

дыхания, в т.ч. исследование диффузионной способности легких (DLco), трансторакальную видеоторакоскопическую, трансбронхиальную эндоскопическую пункционную с видеоассистированием, трансторакальную пункционную биопсии легких с морфологической, иммуно-гистохимической верификацией диагноза.

Значимым моментом в менеджменте саркоидоза является серьезный прогноз заболевания при запоздалой его диагностике – формирование фиброза легочной ткани с формированием «сотового легкого», дыхательной недостаточности, вторичного поражения сердечно-сосудистой системы, инвалидизации пациента. А, следовательно, важным моментом в улучшении диагностики и лечения саркоидоза легких является повышение уровня знаний специалистов всех профилей о большой группе интерстициальных гранулематозных процессов в легких.

### Список литературы

1. James D.G. Descriptive definition and historic aspects of sarcoidosis// Clin. Chest Med. 1997. V. 18. №4. P. 663-679.
2. Рабухин А.Е., Доброхотова М.Н., Тонитрова Н.С. Саркоидоз. М.: Медицина, 1975.
3. Саркоидоз: Монография / Под ред. Визеля А.А. (Серия монографий Российского респираторного общества; Гл. ред. серии Чучалин А.Г.). – М.: Издательский холдинг «Атмосфера», 2010. – 416 с.
4. Djuric B. Sarcoidosis in Eastern Europe// Sarcoidosis. 1985. V. 2. №1. P.35-37.
5. Thomeer M., Demedts M., Vandeurzen K. et al. Registration of interstitial lung diseases by 20 centers of respiratory medicine in Flanders// Acta Clin. Belg. 2001. V.56. №3. P. 163-172.
6. Vizel A.A., ed. [Sarcoidosis: from hypothesis to practice]. Kazan: FEN; 2004 (in Russian).
7. Леншин А.В., Ильин А.В., Перельман Ю.М. Полостные формы торакального саркоидоза (обзор литературы, клинко-рентгенологические наблюдения). Пульмонология. 2020; 30(6): 831-841. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-6-831-841.
8. Белокуров М.А., Басанцова Н.Ю., Зинченко Ю.С., Старшинова А.А. Проблема дифференциальной диагностики туберкулеза и саркоидоза органов дыхания (обзор литературы). Медицинский альянс. 2018; (3):16-24.
9. Handa A., Dhooria S., Sehgal I.S., Agarwal R. Primary cavitary sarcoidosis: A case report, systematic review, and proposal of new diagnostic criteria. Lung India. 2018; 35 (10): 41-46. DOI: 10.4103/iungindia.lungindia\_225\_17.
10. Liebow A.A. The J. Burns Amberson lecture – pulmonary angitis and granulomatosis. Am. Rev. Respir. Dis. 1973; 108 (1): 1-18.
11. Handa A., Dhooria S., Sehgal I.S., Agarwal R. Primary cavitary sarcoidosis: A case report, systematic review, and proposal of new diagnostic criteria. Lung India. 2018; 35 (1): 41-46. DOI: 10.4103/lungindia.lungindia\_225\_17.
12. Hours S., Nunes H., Kambouchner M. et al. Pulmonary cavitary sarcoidosis: clinico-radiologic characteristics and natural history of a rare form of sarcoidosis. Medicine (Balti - more). 2008; 87 (3): 142-151. DOI: 10.1097/MD.0b013e3181775a73.
13. Rosen Y. Four decades of necrotizing sarcoid granulomatosis: What do we know now? Arch. Pathol. Lab. Med. 2015; 139 (2): 252-262. DOI: 10.5858/arpa.2014-0051-RA.
14. McArdle D.J.T., McArdle J.P., Jessup P. et al. Necrotizing sarcoid granulomatosis: clinico-radio-pathologic diagnosis. Am. J. Med. 2017; 130 (7): e283-286. DOI: 10.1016/j.amjmed.2017.03.015.
15. Есенгельдинова М.А. Саркоидоз легких: оптимизация тактики ведения и улучшения качества жизни пациентов. 2021 г. – 94с.
16. Mukhopadhyay S., Farver C.F., Vaszar L.T. et al. Causes of pulmonary granulomas: a retrospective study of 500 cases from seven countries. J. Clin. Pathol. 2012; 65 (1): 51-57. DOI: 10.1136/jclinpath-2011-200336
17. Shibata T., Takahashi K., Uchida M. et al. Necrotizing sarcoid granulomatosis with natural resolution after a surgical lung biopsy. Intern. Med. 2018; 57 (11): 1625-1629. DOI: 10.2169/internalmedicine.9813-17.
18. Kanaji N., Nakashima N., Inoue T. et al. Pulmonary multiloculated “lotus torus-like” sarcoidosis mimicking lung adenocarcinoma. Intern. Med. 2019; 58 (3): 419-422. DOI: 10.2169/internalmedicine.1541-18.
19. Sajawal Ali M., Ciftci Olsen F., Franco R. Primary cavitary sarcoidosis: A diagnostic challenge for the clinician. Arch. Bronconeumol. 2017; 54 (7): 387. DOI: 10.1016/j.arbr.2017. 11.023
20. Lenshin A.V., Il'in A.V., Odireev A.N., Kraynov S.A. [Lymphomas of mediastinum: postprocessing of tomographic images]. Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya. 2018; (67): 117-130 (in Russian).

DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-11-77-81

# Одышка в практике терапевта: развитие пареза диафрагмы у больного бронхиальной астмой



Н.В. Шарова<sup>1</sup>, Д.В. Черкашин<sup>1</sup>, Р.Г. Макиев<sup>1</sup>, В.Н. Горюцкий<sup>2</sup>, А.В. Потехина<sup>3</sup>, И.Е. Сухорослова<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации; Россия, г. Санкт-Петербург

<sup>2</sup>Главное военно-медицинское управление Министерства обороны Российской Федерации; Россия, г. Москва

<sup>3</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

**Цель статьи:** показать особенности одышки, трудности диагностики и функциональный вклад пареза диафрагмы (ПД) герпетической (Herpes zoster, вирус простого герпеса) и посттравматической этиологии в развитие респираторных нарушений у пациента с бронхиальной астмой (БА).

**Основные положения.** Описаны особенности одышки при развитии ПД у пациента с БА. Функциональный вклад ПД определялся спирометрическими данными: снижением жизненной емкости легких (ЖЕЛ) и форсированной ЖЕЛ более чем на 35 % при переходе в горизонтальное положение. Сочетанный генез ПД обусловил неполное восстановление функции диафрагмального нерва за время наблюдения.

**Заключение.** При неясном генезе диспноэ терапевт должен проявлять настороженность в отношении дисфункции диафрагмы. В диагностике ПД ведущая роль принадлежит рентгенологическим, ультразвуковым и функциональным методам исследования.

**Ключевые слова:** одышка, парез диафрагмы, бронхиальная астма, опоясывающий лишай.

Вклад авторов: Шарова Н.В., Потехина А.В., Сухорослова И.Е. – обзор публикаций по теме статьи, обследование и лечение пациента, написание текста; Черкашин Д.В. – обзор публикаций по теме статьи, написание текста, утверждение рукописи для публикации; Макиев Р.Г., Горюцкий В.Н. – обзор публикаций по теме статьи, написание текста.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Шарова Н.В., Черкашин Д.В., Макиев Р.Г., Горюцкий В.Н., Потехина А.В., Сухорослова И.Е. Одышка в практике терапевта: развитие пареза диафрагмы у больного бронхиальной астмой. Доктор.Ру. 2021; 20(11): 77–81. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-11-77-81

## Dyspnoea in General Medicine: Diaphragm Paresis in a Patient with Bronchial Asthma

N.V. Sharova<sup>1</sup>, D.V. Cherkashin<sup>1</sup>, R.G. Makiev<sup>1</sup>, V.N. Goryutskiy<sup>2</sup>, A.V. Potekhina<sup>3</sup>, I.E. Sukhoroslova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>S.M. Kirov Military Medical Academy (a Federal Government-funded Military Educational Institution of Higher Education), Russian Federation Ministry of Defense; 47 Zagorodnyy Prosp., St. Petersburg, Russian Federation 198013

<sup>2</sup>Chief Army Medical Directorate at the Ministry of Defence of the Russian Federation; 43 Znamenka Str., Moscow, Russian Federation 119160

<sup>3</sup>National Medical Research Centre of Cardiology of the Ministry of Health of the Russian Federation; 15a Cherepkovskaya Str., Moscow, Russian Federation 121552

Objective of the Paper: To demonstrate peculiar properties of dyspnoea, challenges with diagnosis and functional contribution of herpetic (Herpes zoster) and post-traumatic diaphragm paresis (DP) to respiratory disorders in a patient with bronchial asthma (BA). **Key Points.** We described peculiar properties of dyspnoea in DP in a patient with BA. Functional contribution from DP was measured using spirometric methods: reduction in lung capacity and forced vital capacity by more than 35 % when the patient body position became horizontal. Combined DP genesis caused incomplete recovery of phrenic nerve during follow-up. **Conclusion.** In unspecified dyspnoea, a GP should be vigilant and should check diaphragm function. In diagnosis of DP, X-ray, ultrasound and functional examinations are of utmost importance.

**Keywords:** dyspnoea, diaphragm paresis, bronchial asthma, shingles.

Contributions: Sharova N.V., Potekhina A.V., Sukhoroslova I.E. – review of thematic publications, patient examination and management, text of the article; Cherkashin D.V. – review of thematic publications, text of the article, approval of the manuscript for publication; Makiev R.G., Goryutskiy V.N. – review of thematic publications, text of the article.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Sharova N.V., Cherkashin D.V., Makiev R.G., Goryutskiy V.N., Potekhina A.V., Sukhoroslova I.E. Dyspnoea in General Medicine: Diaphragm Paresis in a Patient with Bronchial Asthma. Doctor.Ru. 2021; 20(11): 77–81. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-11-77-81

Актуальность одышки (диспноэ) в клинической практике определяется прежде всего большой распространенностью этой жалобы. Одышка имеет место в 25 % случаев обращения к врачу первичного звена и у каждого второго пациента, обратившегося за неотложной помощью или госпитализированного в стационар [1–3]. В 75 % случаев одышка бывает обусловлена заболеваниями сердца и сосудов [4]. Другие причины диспноэ крайне разнообразны и нередко сочетаются друг с другом [5].

По мнению английских клиницистов F.D. McCool и G.E. Tzelepis, дисфункция диафрагмы является «недооцененной причиной диспноэ» [6]. В отделениях интенсивной терапии хирургических стационаров дисфункция диафрагмы встречается с частотой 60–80 % [7], в послеоперационном периоде кардиохирургических вмешательств – 20,7 % [8], а среди умерших пациентов палат интенсивной терапии она бывает констатирована в 49 % случаев [9]. Сведения о распространенности дисфункции диафрагмы как причины одышки в практике терапевта в литературе отсутствуют.

Описание одышки больными многообразно: пациенты могут предъявлять жалобы на «неудовлетворенность вдохом», «позыв к дыханию», «нехватку воздуха» и другие ощущения. Задача врача – выявить признаки возможного развития дисфункции диафрагмы [10].

Диафрагма является основной дыхательной мышцей, поэтому ключевой жалобой при ее поражении является одышка [11, 12]. Дисфункция может распространяться на одну половину или на всю диафрагму, а степень нарушения колеблется от частичной утраты до полного исчезновения ее функции.

Односторонний парез диафрагмы чаще протекает бессимптомно и во многих случаях выявляется случайно при рентгеновском исследовании, но он может также вести к диспноэ при физическом напряжении, переходе в горизон-

тальное положение, погружении в воду выше уровня пояса. В отличие от ортопноэ, характерного для сердечной недостаточности, диспноэ при диафрагмальной дисфункции возникает сразу при принятии пациентом горизонтального положения (погружении в воду). При одностороннем парезе диафрагмы отсутствуют признаки торакоабдоминального парадокса, жизненная емкость легких (ЖЕЛ) составляет не менее 70 % и уменьшается в положении лежа на 10–30 % от исходного значения. Рентгенография грудной клетки в сочетании с результатами КТ выявляет односторонний парез диафрагмы в 90 % случаев [13]. В ходе рентгеновского и ультразвукового исследования обнаруживается одностороннее высокое стояние купола диафрагмы без ее утолщения на вдохе, sniff-тест положительный [14].

Комбинация слабости диафрагмы и любого процесса, увеличивающего работу дыхания (в том числе бронхиальной обструкции), может повышать способность к сокращению диафрагмы даже при одностороннем поражении и усиливать ощущение одышки. В таких случаях значимым для выявления функционального вклада пареза диафрагмы является снижение ЖЕЛ при переходе в горизонтальное положение более чем на 35 %. Патология диафрагмы может развиваться в результате дефекта любого участка нейромышечной оси: спинного мозга (С3–5–6) – диафрагмального нерва – нейромышечного соединения – диафрагмы [15]. Дисфункция диафрагмы может быть неврологической, миопатической и идиопатической.

Разграничить эти варианты помогает электромиография.

Среди множественных неврологических причин дисфункции диафрагмы указывают в том числе на дисфункцию диафрагмального нерва, развивающуюся при манипуляции на шейном отделе позвоночника, инфекциях (полиомиелите, COVID-19, Herpes zoster [16–18]). Первый случай развития дисфункции диафрагмы на фоне

Herpes zoster был описан в 1949 г. S.L. Halpern и A.H. Covner [17]. К настоящему времени в англоязычной литературе зарегистрировано около 40 подобных наблюдений [19–21]1.

Цель статьи: представить клинический случай развития правостороннего пареза купола диафрагмы, сочетанной герпетической (Herpes zoster, вирус простого герпеса) и посттравматической этиологии у пациента с бронхиальной астмой, демонстрирующий особенности одышки, трудности диагностики и функциональный вклад пареза диафрагмы в развитие респираторных нарушений при наличии исходных обструктивных изменений.

В отечественной литературе мы не встретили подобного описания.

#### Клинический случай

Больной К., 66 лет, пенсионер Министерства обороны, 20 сентября 2019 г. обратился к участковому терапевту с жалобой на «нехватку воздуха». Терапевт выявил одышку инспираторного характера, хронологически связанную с появлением признаков опоясывающегося лишая и манипуляциями на позвоночнике. Одышка возникала при быстрой ходьбе, плавании, переходе в горизонтальное положение, не купировалась нитропрепаратами и бронходилататорами, уменьшалась в покое.

Наследственность не отягощена, не курит. Флюорография органов грудной клетки от января 2019 г. – без патологии. 20 лет страдает ринитом, отмечалась аллергическая кожная реакция на рентгеновский контраст. В 2013 г. во время ОРВИ впервые возникло ощущение затрудненного дыхания, была диагностирована бронхиальная астма. Причинно-значимые аллергены не выявлены. В последующем с частотой 2–3 раза в год на фоне ОРВИ наблюдались кратковременные периоды затрудненного дыхания, которые купировались ингаляцией β<sub>2</sub>-адреномиметика короткого действия.

В начале сентября 2019 г. больной перенес ОРВИ и Herpes zoster,

протекавшие с субфебрильной температурой, умеренными катаральными симптомами, появлением на 7-й день везикулезной сыпи в области правой половины шеи. Сыпь прошла все стадии, характерные для Herpes zoster: везикулы, пустулизацию, образование корок и полное заживление. С этого времени появились интенсивные боли и парестезии в мышцах правой половины шеи и плеча, не поддававшиеся лечению анальгетиками. В связи с ними остеопат выполнил точечный массаж в области правого шейного сплетения, который сопровождался резкой болью и образованием гематом. В течение последующих двух недель интенсивность боли снизилась, однако появилась одышка, возникавшая сначала во время плавания, при принятии горизонтального положения, а затем и при бытовых нагрузках и прекращавшаяся в покое. При нарастании одышки больной обратился в стационар: обследование было начато в Национальном медицинском исследовательском центре кардиологии (г. Москва) и продолжено в клинике военно-морской терапии Военно-медицинской академии (г. Санкт-Петербург).

Результаты обследования от 19.10.2019. Общее состояние больного удовлетворительное. ИМТ – 23 кг/м<sup>2</sup>, скелетная мускулатура развита, как у спортсмена, сила мышц достаточная. Болезненность остистых отростков шейных и II–III грудных позвонков. На коже правой половины шеи герпетические высыпания в виде подсыхающих корочек (Herpes zoster) на уровне С4–5. ЧДД – 18 в минуту. Грудная клетка активно и симметрично участвует в акте дыхания. При перкуссии определяется ясный перкуторный звук, в положении стоя нижняя граница правого легкого по средней подмышечной области на V ребре, подвижность легкого – 3 см. Дыхание везикулярное, ослаблено в нижних отделах справа, хрипов нет. Торакоабдоминальный парадокс отсутствует. Сатурация при дыхании воздухом

– 95 %, после теста с 6-минутной ходьбой (450 м) – 98 %.

Клинический анализ крови – без особенностей. В биохимическом анализе крови: АЛТ, АСТ, КФК, СРБ – норма, IgE общий – 59 МЕ/мл, натрийуретический пептид В-типа – 27,9 пг/мл, Д-димер – 0,59 мкг/мл. ЭКГ: синусовая аритмия с ЧСС 93 уд/мин, единичные желудочковые экстрасистолы, диффузные изменения миокарда. ЭхоКГ: размеры камер сердца не изменены, общая и локальная сократимость миокарда не нарушена, систолическое давление в легочной артерии – 20 мм рт. ст. Стресс-ЭхоКГ: признаков коронарной недостаточности не выявлено, толерантность к физической нагрузке средняя, реакция артериального давления на нагрузку адекватная. Спирометрия: достигнута субмаксимальная ЧСС, пиковое потребление кислорода (VO<sub>2</sub> peak) – 14,2 (55 % от исходного), вентиляционный эквивалент по углекислому газу (VE/VCO<sub>2</sub>) – 29. Рентгенография (рентгеноскопия с видеозаписью): расположение правого купола диафрагмы стоя на уровне V ребра, лежа – IV ребра, подвижность диафрагмы значительно ограничена (рис. 1). Sniff-тест положительный.

В ходе мультиспиральной КТ определялось появление правого купола диафрагмы от IV ребра в положении больного стоя и левого купола диафрагмы – от VI ребра, выявлено нарушение геометрии диафрагмы, обнаружен единичный дисковидный ателектаз в сегментах S9–10 справа. Лимфоузлы средостения не увеличены. Ангиография

легочных сосудов не проводилась в связи с аллергической реакцией на контраст. УЗИ диафрагмы от 01.10.2019: толщина диафрагмы при спокойном дыхании – слева 4 мм и справа 1,2 мм, при глубоком вдохе – слева 25 мм и справа 13 мм; экскурсия диафрагмы при спокойном вдохе – 50 мм слева и 12 мм справа с парадоксальным движением.

На спирограмме от 01.10.2019 регистрировались умеренные нарушения вентиляционной способности легких по обструктивному типу: форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) – 83 %, ОФВ1 – 69 %, ОФВ1/ФЖЕЛ – 66 %.

Пиковая скорость выдоха (ПСВ) – 62 %. Сопротивление дыхательных путей – 155 %. Величина ΔОФВ1 в стандартном бронходилатационном тесте – 0,279 л, или 13 %. Сразу после перехода больного в положение лежа отмечалось снижение ЖЕЛ, ФЖЕЛ и ОФВ1 более чем на 35 %. Суточная вариабельность ПСВ по данным пикфлоуметрии составила 18 %. Исследование объемов легких: функциональная остаточная емкость легких – 104 %, остаточная емкость легких (ОЕЛ) – 100 %, остаточный объем легких – 106 % и его доля в структуре ОЕЛ – 109 %. Диффузионная способность легких по монооксиду углерода (DLCO) – 82 %, отношение DLCO к альвеолярному объему – 112 %. Кислотно-щелочное равновесие не изменено. РаО<sub>2</sub> – 75 мм рт. ст., РаСО<sub>2</sub> – 38 мм рт. ст.

КТ позвоночника: склеродегенеративные изменения в С3–5. УЗИ органов брюшной полости: поддиафрагмальное пространство

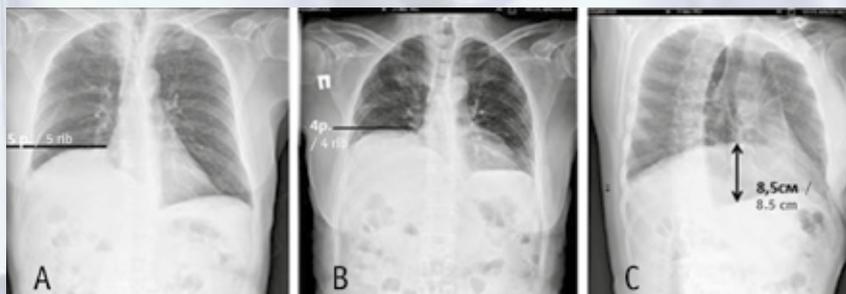


Рисунок 1. Рентгенограмма легких больного К. при поступлении в клинику: А и В – прямая проекция стоя на вдохе и выдохе соответственно; С – косая проекция на вдохе. Иллюстрация авторов

свободно. ФГДС и колоноскопия – без патологии.

Консультация инфекциониста. Вирусная инфекция: Herpes zoster (антитела к Varicella Zoster virus (герпес-вирус человека 3-го типа) – 4500 Ед/мл) и вирус простого герпеса (ВПГ) 1-го и 2-го типа (антитела класса IgG к ВПГ-1 и ВПГ-2 – 66,4 Ед/мл).

Осмотр невропатолога. Объем активных и пассивных движений конечностей полный. Мышечная сила достаточная по всем группам. Сухожильные рефлексы с верхних и нижних конечностей равные, живые. Поверхностная и глубокая чувствительность не изменена. Электромиография от 21.10.2019: амплитуды М-ответа при стимуляции диафрагмального нерва и моторный ответ справа снижены, миастенической реакции не получено.

Установленный диагноз: Парез правого купола диафрагмы герпетической (Herpes zoster, ВПГ-1 и ВПГ-2) и посттравматической этиологии. Бронхиальная астма легкой степени тяжести, неаллергическая, персистирующая, контролируемая. Дыхательная недостаточность 0-й степени.

Методы лечения обсуждались консилиумом. Показания к неинвазивной вентиляции легких, электростимуляции диафрагмального нерва и хирургическому пособию отсутствовали. В терапию были включены: ацикловир (800 мг 5 раз в сутки в течение 10 дней), препараты акридонуксусной кислоты, кеторолак, комплекс нейротропных витаминов группы В, ультрафиолетовое облучение на область герпетических высыпаний. Кроме того, выполнялась ежедневная дыхательная гимнастика с применением дыхательного тренажера с повышенным давлением на вдохе/выдохе в сочетании с длительно действующим  $\beta_2$ -агонистом (ДДБА)/длительно действующим антихолинергическим препаратом (олодатерол/тиотропий (респимат) 2,5/2,5 мкг), ингаляционными ДДБА/ГКС (будесонид/формотерол (рапихалер) 160/4,5 мкг). Выбор препаратов обосновывался оптимальной скоростью вдоха и

приростом ОФВ1 на 0,25 л, или 13 %, после ингаляции.

При повторном обследовании больного через 6 месяцев выявлено уменьшение одышки при переходе в горизонтальное положение. Величина ФЖЕЛ увеличилась до 87 %, ОФВ1 – до 79 %, ОФВ1/ФЖЕЛ – до 69 %. Снижение ЖЕЛ в положении лежа составило 19 %.

Через 24 месяца у пациента отсутствовала одышка при физических нагрузках (в том числе плавании) и в положении лежа. При рентгенографии с видеозаписью купол диафрагмы справа в положении стоя определялся на VI ребре, наблюдалось асинхронное движение переднего и заднего отделов правого купола диафрагмы (рис. 2). По результатам УЗИ, экскурсия диафрагмы справа составила 45 мм, толщина – 1,3 мм. Спирометрия: ФЖЕЛ – 88 %, ОФВ1 – 85 %, ОФВ1/ФЖЕЛ – 75 %, снижение ЖЕЛ в положении лежа – 14 %. Титр антител к Varicella Zoster virus – 4500 Ед/мл.

Больной отмечал появление немногочисленных герпетических высыпаний на коже правой половины поясницы без болевых ощущений.



**Рисунок 2.** Рентгенограмма легких больного К. через 24 месяца: прямая проекция стоя на вдохе.

Иллюстрация авторов

### Обсуждение

О наличии правостороннего пареза купола диафрагмы свидетельствовали:

а) инспираторная одышка, возникавшая при переходе в горизонтальное положение, по-

гружении в воду, физической нагрузке;

- б) высокое стояние правого купола диафрагмы, снижение его подвижности и парадоксальное движение, выявлявшиеся при рентгенологическом исследовании (в том числе видеозаписи) и УЗИ;
- в) данные спирограммы: более чем 35-процентное снижение ЖЕЛ и ФЖЕЛ при переходе в горизонтальное положение;
- г) результаты электромиографии: снижение моторной функции диафрагмального нерва справа, отсутствие миастенических нарушений.

Согласно положениям работы М. Ойке и соавт. (2012), вирусную этиологию пареза диафрагмы подтверждают:

- а) возраст больного старше 55 лет;
- б) отсутствие онкологического и острого воспалительного заболевания, предшествующего развитию клинической картины Herpes zoster;
- в) возникновение одышки и герпетической невралгии на фоне закономерной динамики кожных проявлений, характерных для Herpes zoster на уровне дерматома С3–5;
- г) повышенные титры антител к Herpes zoster (3500–4500 Ед/мл), определяемые в период до 2 лет, клинический рецидив заболевания;
- д) развитие характерного одностороннего пареза купола диафрагмы (в 100 % случаев);
- е) наличие болевого синдрома и мышечной слабости на стороне поражения;
- ж) сопутствующая патология (бронхиальная астма), отягчающая степень одышки (в 87 % случаев);
- з) отсутствие быстрого положительного эффекта противовирусной терапии и неполное восстановление функции диафрагмального нерва в течение 2 лет наблюдения [18].

Манипуляции на шейно-грудном отделе позвоночника в дебюте

заболевания не исключали пост-травматического генеза пареза диафрагмы.

Наличие эпизодов экспираторной одышки, обратимой бронхиальной обструкции, высокая суточная вариабельность ПСВ, положительный эффект от базисной терапии ингаляционными ДДБА/ГКС подтверждали диагноз бронхиальной астмы.

### Заключение

Терапевт должен проявлять настороженность в отношении дисфункции диафрагмы всегда, когда генез диспноэ неясен и исключены самые частые причины одышки.

В представленном случае клиническая манифестация пареза купола диафрагмы произошла на фоне доказанной вирусной герпетической инфекции (Herpes zoster, вирус простого герпеса) и травмы шейного отдела позвоночника при врачебной манипуляции. Сочетание пареза купола диафрагмы с бронхиальной астмой создает клинические особенности инспираторной одышки (появление ее при переходе в горизонтальное положение, погружении в воду).

Ведущая роль в первичной диагностике дисфункции диафрагмы принадлежит рентгенологическим методам исследования (в том числе

видеозаписи, КТ). Простым и воспроизводимым методом оценки динамики состояния диафрагмы является УЗИ. Функциональная значимость пареза купола диафрагмы определяется степенью снижения спирографических показателей в горизонтальном положении у пациента с исходными обструктивными нарушениями.

Сочетанный характер патологии и персистенция вируса Herpes zoster обуславливали длительность клинического течения пареза диафрагмы и неполное восстановление функции диафрагмального нерва в течение 2 лет наблюдения за пациентом.

### Список литературы:

1. Немеров Е.В., Тюкалова Л.И., Черногорюк Г.Э. и др. Анализ клинических случаев с синдромом одышки. Сибирский медицинский журнал. 2013; 28(2): 64–9. [Nemerov E.V., Tjukalova L.I., Chernogoryuk G.E. et al. Analysis of clinical cases of dyspnoea. The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine. 2013; 28(2): 64–9. (in Russian)].
2. Parshall M.B., Schwartzstein R.M., Adams L. et al.; ATS Committee on Dyspnea. An Official American Thoracic Society Statement: Update on the Mechanisms, Assessment, and Management of Dyspnea. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2012; 185(4): 435–52. DOI: 10.1164/ajrccm.201111-2042ST
3. Гордеева Н.В., Демко И.В., Мамаева М.Г. и др. Пациент с одышкой в практике врача-терапевта. Пульмонология. 2020; 30(6): 842–6. [Gordeeva N.V., Demko I.V., Mamaeva M.G. et al. Patients with dyspnea in the practice of a general practitioner. Pulmonologiya. 2020; 30(6): 842–6. (in Russian)]. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-6-842-846
4. Хазова Е.В., Булашова О.В., Фролова Э.Б. и др. Одышка у пациентов терапевтического профиля: вопросы терминологии, патогенеза, оценки прогноза. Вестник современной клинической медицины. 2019; 12(5): 92–9. [Khazova E.V., Bulashova O.V., Frolova E.B. et al. Dyspnea in patients of therapeutic profile: issues of terminology, pathogenesis, assessment prognosis. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2019; 12(5): 92–9. (in Russian)]. DOI: 10.20969/VSKM.2019.12(5):92-99
5. Верткин А.Л., Тополянская А.В., Петровская Т.П. Пациент с одышкой на амбулаторном приеме. Амбулаторный прием. 2016; 2(1): 13–20. [Vertkin A.L., Topoljanskaja A.V., Petrovskaja T.P. Patient with dyspnoea at an outpatient visit. Ambulatornyj priem. 2016; 2(1): 13–20. (in Russian)].
6. McCool F.D., Tzelepis G.E. Dysfunction of the diaphragm. N. Engl. J. Med. 2012; 366(10): 932–42. DOI: 10.1056/NEJMra1007236
7. Jung B., Moury P.H., Mahul M. et al. Diaphragmatic dysfunction in patients with ICU-acquired weakness and its impact on extubation failure. Intensive Care Med. 2016; 42(5): 853–61. Epub. 2015 Nov. 16. DOI: 10.1007/s00134-015-4125-2
8. Supinski G.S., Callahan L.A. Diaphragm weakness in mechanically ventilated critically ill patients. Crit. Care. 2013; 17(3): R120. DOI: 10.1186/cc12792
9. O'Donnell D.E., Hong H.N., Webb K.A. Respiratory sensation during chest wall restriction and dead space loading in exercising men. J. Appl. Physiol. 2000; 88(5): 1859–69. DOI: 10.1152/jappl.2000.88.5.1859
10. Долецкий А.А., Шекочихин Д.Ю., Максимов М.Л. Дифференциальный диагноз одышки в клинической практике. Русский медицинский журнал. 2014; 22(6): 458–61. [Doleckij A.A., Shhekochihin D.Ju., Maksimov M.L. Differential diagnosis of dyspnoea in clinical practice. RMJ. 2014; 22(6): 458–61. (in Russian)].

Полный список литературы находится в редакции

Шарова Наталья Викторовна (автор для переписки) — к.м.н., доцент кафедры военно-морской терапии ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова» Минобороны России, доцент. 198013, Россия, г. Санкт-Петербург, Загородный пр-т, д. 47. eLIBRARY.RU SPIN: 5591-9782. <https://orcid.org/0000-0002-0120-0632>. E-mail: natali.sharowa2014@yandex.ru

Черкашин Дмитрий Викторович — д.м.н., профессор, начальник кафедры военно-морской терапии ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова» Минобороны России, заслуженный врач РФ. 198013, Россия, г. Санкт-Петербург, Загородный пр-т, д. 47. eLIBRARY.RU SPIN: 2781-9507. <https://orcid.org/0000-0003-1363-6860>. E-mail: cherkashin\_dmitr@mail.ru

Макиев Руслан Гайозович — д.м.н., заместитель начальника филиала по учебной и научной работе ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова» Минобороны России. 107392, Россия, г. Москва, ул. Малая Черкизовская, д. 7. eLIBRARY.RU SPIN: 4703-5573. <https://orcid.org/0000-0002-2180-6885>. E-mail: moro5555@yandex.ru

Горюцкий Виталий Николаевич — к.м.н., начальник группы 3-го отдела 3-го управления Главного военно-медицинского управления Минобороны России. 119160, Россия, г. Москва, ул. Знаменка, д. 43. eLIBRARY.RU SPIN: 6401-6116. <https://orcid.org/0000-0001-5119-2397>. E-mail: gorvis@mail.ru

Потехина Александра Викторовна — к.м.н., старший научный сотрудник отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России. 192552, Россия, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а. eLIBRARY.RU SPIN: 1265-1507. <https://orcid.org/0000-0001-9290-9884>. E-mail: potekhina@gmail.com

Сухорослова Ирина Евгеньевна — врач-рентгенолог клиники военно-морской терапии ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова» Минобороны России. 198013, Россия, г. Санкт-Петербург, Загородный пр-т, д. 47. E-mail: suhoroslova.irina.2016@gmail.com

Впервые опубликовано в журнале «Доктор.Ру. Терапия», Том 20, No 11 (2021)

# Биоаналоги при ревматических заболеваниях у детей: достижения и особенности



Э.В. Супрун – д.м.н., профессор  
Кафедра общей фармации и безопасности лекарств Института повышения квалификации специалистов фармации, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

**Биосимиляр (biosimilar), или «подобный биологический лекарственный продукт» (similar biological medicinal product) – это воспроизведенное при помощи биотехнологий лекарственное средство (ЛС), схожее с оригинальным биотехнологическим ЛС и представленное на регистрацию после истечения срока действия патента оригинального ЛС. Внедрение в клиническую практику биосимиляров (БС), с одной стороны, является весьма полезным направлением, позволяющим восполнить неудовлетворенную медицинскую потребность, расширяя доступ к лечению воспалительных заболеваний суставов дорогостоящими генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП). Но, с другой стороны, возникают вопросы относительно кратковременных и долговременных различий, касающихся эффективности и безопасности биосимиляров и оригинальных ГИБП [4].**

Ввиду неизбежных отличий в производственных процессах профиль качества биоаналогов и референтных биопрепаратов не может быть строго идентичным [1]. Поэтому после одобрения биосимиляров весьма важное значение приобрела оценка возможности замены оригинального препарата на БС. Обсуждению различий в эффективности и безопасности между биоаналогами и оригинальными препаратами в педиатрической ревматологии было посвящено выступление доктора *Димитри Поддиге*,

специалиста педиатрии (PhD-Eq.), ассоциированного профессора NUSOM, директора клинического академического департамента Университетского медицинского центра г. Нур-Султан в рамках проведенной 5 апреля 2022 года III Международной научно-практической конференции «Рациональное применение инновационных ЛС в практической медицине». [16]

Докладчик обратил внимание присутствующих на то, что биосимиляром или биологическим продуктом – фармацевтическим продуктом, произведенным, извлеченным или полусинтезированным из биологических источников – могут быть рекомбинантные белки, моноклональные антитела, вакцины и другие ЛС. В педиатрической практике это в основном внутривенные иммуноглобулины, рекомбинантные белки, а также моноклональные антитела, модулирующие фактор некроза опухоли (ФНО), интерлейкин-1 и интерлейкин-6 [9,16].

Биосимиляры/биопрепараты в ревматологии называют также бо-

лезнь-модифицирующие антиревматические препараты (БМАРП), которые представляют собой таргетированную или точечную медицину. В случае если биологические и клинические маркеры активности процесса у пациента можно ассоциировать с такими таргетированными или процедурными препаратами, мы получаем индивидуализированную или персональную (персонифицированную) медицину как одну из основных целей современной медицины. Учитывая эту цель, наличие кумулятивного клинического опыта и доказательств того, что эти препараты эффективны и безопасны, становится четко понятен повышенный спрос на БС в последние десятилетия. Конечно, эти биологические препараты гораздо более дорогие, чем обычные препараты, поэтому исследования идут в направлении разработки БС, которые могут конкурировать на фармацевтическом рынке при доступной стоимости для граждан или для систем здравоохранения после истечения срока

EMA (European Medicines Agency) – Европейское медицинское агентство  
FDA (Food and Drug Administration) – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США  
АДА – адалимумаб  
БС – биосимиляр/биосимиляры  
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения  
ГИБП – генно-инженерные биологические препараты  
ЛС – лекарственное средство  
РА – ревматоидный артрит  
ФНО – фактор некроза опухоли  
ЭТЦ – этанерцепт

патентной защиты оригинальных препаратов [9,16].

БС должны быть очень схожи с препаратом-оригинатором или инновационным или референтным препаратом, то есть показывать схожие биологические и клинические свойства [9]. В 2005 г. Европейское медицинское агентство (European Medicines Agency – ЕМА), а в 2009 г. – Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) разработали директивы, в которых были обобщены требования к производству и характеристике биоаналогов. По определению ЕМА «Биосимиляр должен быть сходен с «референтным» медицинским продуктом в отношении качества, структуры, биологической активности, безопасности и эффективности, которая доказана в процессе всесторонних сравнительных исследований». Согласно директивным документам ЕМА и FDA (Food and Drug Administration – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США), биоаналоги ГИБП должны иметь подобную аминокислотную последовательность с оригинальным препаратом, поэтому доклинический процесс оценки их качества очень сложный (включает изучение первичной, вторичной, третичной и четвертичной структур белка, посттрансляционные модификации и функциональную активность), с соблюдением требований, касающихся контроля аналитических свойств (чистота, иммуногенность и др.). Для характеристики биоаналогов рекомендуется использовать ряд сложных методов, направленных на оценку аналитической (структура/функция) схожести, токсичности у животных, фармакокинетических и фармакодинамических параметров у здоровых добровольцев (или пациентов) и, наконец, клинической эффективности, безопасности и иммуногенности при соответствующих заболеваниях по сравнению с оригинальными ГИБП [3].

Итак, БС должен иметь те же структурные свойства, биологические функции, результаты клинических испытаний, которые поддерживают его сходство с фармакокинетическими свойствами и эффективность в отношении тех заболеваний, которые лечатся оригинальным препаратом и входят в его показания к применению.

В отличие от оригинальных ГИБП, для регистрации которых требуются ширококомасштабные двойные слепые рандомизированные плацебо-контролируемые исследования (РПКИ) I, II и III фаз, программа клинических исследований биоаналогов более ограничена, что во многом определяет и более низкую стоимость этих препаратов. В экспедированной процедуре используются так называемые non-inferiority протоколы, ставящие целью доказать, что эффективность/безопасность/переносимость биоаналога не ниже, чем оригинального ГИБП, и в случае подтверждения эффективности кандидата БС в отношении основных «чувствительных» показаний к применению оригинала может быть применен принцип расширения (экстраполяции) показаний для использования биоаналогов и до других показаний оригинатора без дополнительных исследований, которые обычно требуются для лицензирования/одобрения расширения показаний к применению оригинала. Так, согласно позиции FDA, «данные клинических исследований биоаналогов при одном заболевании могут использоваться в качестве поддержки при получении разрешения на применение биоаналога по другим показаниям, для которого лицензирован оригинальный ГИБП» [3].

В Европе и Северной Америке имеется несколько БС, которые используются в ревматологии – инфликсимаб (химерные мышино-человеческие моноклональные антитела к ФНО $\alpha$ ), адалимумаб (рекомбинантное моноклональное антитело к ФНО $\alpha$ , пептид-

ная последовательность которого идентична IgG1 человека), ритуксимаб (химерные моноклональные антитела мыши/человека, обладающие специфичностью к трансмембранному антигену CD20) и этанерцепт (сочетание рецептора ФНО $\alpha$  человека и Fc-участка человеческого иммуноглобулина G1 – IgG1). Принцип экстраполяции говорит о том, что если подтвердить эффективность и безопасность инфликсимаба как оригинала в лечении педиатрической болезни Крона, то автоматически можно расширить использование его БС и на другие болезни, одобренные к лечению оригинальным препаратом [3,16].

Педиатрическая популяция является особенной. Показания для педиатрического использования БС в определенном смысле отстают или задерживаются. В статье по двум биосимилярам этанерцепта (ЭТЦ), одобренным ЕМА, указано отсутствие референтных исследований в педиатрии, однако эти БС могут быть использованы для педиатрической популяции. И основная проблема с БС в педиатрии – эффективность и фармацевтическая подготовка [9, 16]. Так, для оригинала ЭТЦ имеются разные формы – раствор для подкожного введения (25 мг и 50 мг), порошок лиофилизированный для приготовления раствора для инъекций (25 мг) и раствор для инъекций 50 мг в предварительно наполненных шприц-ручках [5-8]. У БС этанерцепта, зарегистрированного на территории Республики Казахстан, лекарственная форма – предзаполненный шприц, что может вызвать определенные особенности в плане назначения его в педиатрической популяции. У детей доза препарата рассчитывается исходя из массы тела пациента. У детей с массой тела менее 62,5 кг следует принимать этанерцепт в лекарственной форме лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения, который позволяет ввести дозу менее 25 мг [2].

Похожие проблемы могут быть и у других БС. Например, БС адалимумаба (АДА) – Amgevita®, Imraldi®, Cyltezo® – были одобрены, но по ним также отсутствуют референтные исследования. При этом их возможно использовать в педиатрической популяции, как и оригинальный препарат. В статье 2020 года ни один из этих БС не был показан для лечения педиатрического увеита [9].

Таким образом, педиатрический опыт БС в целом положительный. Эффективность и безопасность ГИБД могут зависеть от режима дозирования, путей введения, сопутствующей терапии. Примером может служить расширение показаний для применения биоаналога ИНФ – с ревматологических на гастроэнтерологические [3].

Результаты проспективного специфического педиатрического исследования итальянских специалистов показали, что из 59 детей, которые лечились БС ЭТЦ и АДА (45 детей были переключены с оригинала на БС), не было обнаружено различий между оригинаторами БС в плане достижения ремиссий, возникновения повторных симптомов и побочных действий [14].

Более крупное исследование немецких специалистов об использовании БС в регистре детской ревматологии, опубликованное недавно, показывает, что из 348 пациентов 55 начали лечение с БС ЭТЦ и 57 были переведены на него с оригинала. Выводы свидетельствуют, что в плане достижения терапевтической конечной точки результаты применения БС сопоставимы с оригиналом и референтным препаратом. Единственное отличие заключается в выраженности некоторого побочного действия – реакции в месте введения. Пациенты дети, которые получали БС, жаловались более часто на реакцию в месте инъекции в сравнении с детьми, которые получали оригинал. Авторы объяснили это наблюдение тем, что проявился эффект плацебо (effect placebo) – ожидание

от БС в сравнении с оригиналом было более негативное, чем у оригинала. Однако эту проблему можно решить правильной коммуникацией со стороны врача к пациенту. Но в плане клинического ответа, учитывая все специфические индексы для ювенильного идиопатического артрита (визуальную шкалу, соответствующие баллы), было показано, что БС смог показать такой же клинический ответ, что и препарат-оригинал [15].

Процесс одобрения БС в Европе ускорен, однако он достаточно строгий – есть доклинические исследования, клиническая оценка, и если после этого по чувствительным показателям было доказано, что БС такой же эффективный и безопасный, как оригинал, то можно экстраполировать и расширить использование этого БС до других чувствительных показаний, т.е. заболеваний, для которых одобрен оригинал [11].

Проблема, которую нельзя игнорировать, заключается в том, что некоторые БС одобрены основными регуляторными агентствами (EMA, FDA, ВОЗ), однако существуют другие БС, которые на самом деле не были одобрены данными регуляторными агентствами, и могут вызывать беспокойство. Такие БС определяются как «биокопии» (biocopies) или «предполагаемые копии» (intended copy) [10]. Например, имеются исследования по сравнению оригинального ЭТЦ с 7 другими БС – «предполагаемыми копиями». Несмотря на то, что ряд характеристик качества тестируемых БС соответствовал спецификации выпуска оригинального ЭТЦ, ни один из них не соответствовал всем исследуемым показателям таким как активность, эффективность, идентичность и др. Последствия этих различий в значительной степени неизвестны, но нельзя упускать из виду возможность непредвиденных клинических исходов. Сочетание результатов анализов и ограниченные клинические данные указывают на то, что Yisaipu, Etanar®, Etacept,

Infinitam, Altebrel™, Qiangke и Intacept не следует считать биоаналогами ЭТЦ в соответствии со стандартами, изложенными в ВОЗ, FDA или в руководстве ЕМА. В случае Altebrel™ клиническое исследование по сравнительной безопасности и эффективности было проведено, но полностью детали полученных результатов не были опубликованы в литературе [12].

Еще один БС АДА – CinnoRA® – имеет больше исследований, которые могут подтвердить, что его эффективность на 24 неделе не хуже оригинального АДА при сравнимом профиле безопасности к референт-препарату у пациентов с РА [13]. Опыт работы УМС центра (г. Нур-Султан) с этим препаратом показал, что из 9 пациентов, которые получали БС АДА (из них 7 с педиатрическим увеитом и 2 с псориатическим артритом), 9 пациентов пришлось перевести на терапию оригинальным препаратом из-за потери клинического ответа [16].

Клинические доказательства в педиатрической практике в настоящий момент заключаются в том, что БС, одобренные основными регуляторными агентствами, настолько же эффективны, как и оригинаторы.

Выводы: основываясь на нескольких первых реальных клинических исследованиях, принцип экстраполяции биоаналогов на педиатрическую популяцию, страдающую заболеваниями, чувствительными к оригиналу, является успешным для тех биоаналогов, которые одобрены основными международными регуляторными агентствами (EMA, FDA, ВОЗ).

Следует соблюдать осторожность при применении этого принципа экстраполяции к «предполагаемым копиям» оригиналов, которые не были одобрены одним из основных регуляторных международных агентств (EMA, FDA, ВОЗ).

Не нужно терять бдительность в отношении всех молекул, которые появляются на рынке, особенно за пределами Северной Америки и Европы.

## Список литературы:

1. Коваленко В.Н., Матвеева Е.В., Талаева Т.В. Биосимиляры: эффективность и безопасность, требующие доказательств. Здоров'я України. Кардіологія, Ревматологія, Кардіохірургія, 2015 № 1 (38), 36-37.
2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата. Алтебрел. РУ РК-ЛС-5№025286 от 20.10.2021. Ndda.kz
3. Насонов Е.Л. Биоаналоги в ревматологии. Научно-практическая ревматология, 2016, 54 (6), 628-640.
4. Муравьев Ю.В., Лебедева В.В., Старкова А.С., Румянцева Д.Г., Уримова М.М., Эрдес Ш. Взаимозаменяемость оригинальных ингибиторов фактора некроза опухоли  $\alpha$  и биосимиляров в ревматологии: опыт замены оригинального инфликсимаба на Фламмэгис при анкилозирующем спондилите. Современная ревматология, 2020, 14 (2), 104-109.
5. Общая характеристика лекарственного препарата. Энбрел Май клик. РУ РК-ЛС-5№021439 от 19.06.2020. ndda.kz
6. Общая характеристика лекарственного препарата. Энбрел Лео. РУ РК-ЛС-5№021440 от 19.06.2022. ndda.kz
7. Общая характеристика лекарственного препарата. Энбрел. РУ РК-ЛС-5№019652 от 22.01.2018. ndda.kz
8. Общая характеристика лекарственного препарата. Энбрел. РУ РК-ЛС-5№019651 от 22.01.2018. ndda.kz
9. Aragon Cuevas O, Hedrich M.C. Biosimilars in pediatric rheumatology and their introduction into routine care. Clinical immunology 216 (2020).
10. Goel N, Chance K. Biosimilars in rheumatology: understanding the rigor of their development. Rheumatology (Oxford). 2017 Feb;56(2):187-197.
11. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005 Rev1.
12. Hassett B, Scheinberg M, Castañeda-Hernández G, Li M, Rao URK, Singh E, Mahgoub E, Coindreau J, O'Brien J, Vicik SM, Fitzpatrick B. Variability of intended copies for etanercept (Enbrel®): Data on multiple batches of seven products. MAbs. 2018 Jan;10(1):166-176.
13. Jamshidi A, Gharibdoost F, Vojdanian M, Soroosh SG, Soroush M, Ahmadzadeh A, Nazarinia MA, Mousavi M, Karimzadeh H, Shakibi MR, Rezaieyazdi Z, Sahebari M, Hajiabbasi A, Ebrahimi AA, Mahjourian N, Rashti AM. A phase III, randomized, two-armed, double-blind, parallel, active controlled, and non-inferiority clinical trial to compare efficacy and safety of biosimilar adalimumab (CinnoRA®) to the reference product (Humira®) in patients with active rheumatoid arthritis. Arthritis Res Ther. 2017 Jul 20;19(1):168. doi: 10.1186/s13075-017-1371-4.
14. Maccora I, et al. OBSIDIAN- real-world evidence of originator to biosimilar drug switch in juvenile idiopathic arthritis. Rheumatology 2022;61:1518-1528.
15. Thiele F, Klein A, Hospach A, Windschall D, Mrusek S, Ruehlmann JM, Horneff G. Efficacy and Safety of Etanercept Biosimilars Compared With the Originator for Treatment of Juvenile Arthritis: A Prospective Observational Study. ACR Open Rheumatol. 2021 Nov;3(11):779-787.
16. Выступление доктора Димитри Поддиге, специалиста педиатрии (PhD-Eq.), ассоциированного профессора NUSOM, директора клинического академического департамента Университетского медицинского центра г. Нур-Султан в рамках проведенной 5 апреля 2022 года III Международной научно-практической конференции «Рациональное применение инновационных ЛС в практической медицине».

Статья подготовлена при поддержке Филиала компании Pfizer Export B.V. в Республике Казахстан, г. Алматы, пр. Н. Назарбаева, д. 100/4. PfizerKazakhstan@pfizer.com  
Номер GCMA: PP-ENB-KAZ-0005

# Клинико-рентгенологические проявления микобактериоза у больных с хроническими заболеваниями легких



А.П. Саргсян, Н.Н. Макарьянц, Л.Н. Лепеха, Л.Н. Черноусова  
ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; Россия,  
г. Москва

**Цель исследования:** определить клинико-рентгенологические особенности микобактериоза, вызванного медленно растущими формами нетуберкулезных микобактерий (НТМБ), у больных с хроническими неспецифическими заболеваниями легких и туберкулезом.

**Дизайн:** проспективное и ретроспективное.

**Материалы и методы.** Всего было исследовано 166 пациентов с хроническими заболеваниями легких: бронхитом, обструктивной болезнью легких, бронхоэктатической болезнью и туберкулезом. У 79 человек основное заболевание сочеталось с нетуберкулезным микобактериозом (НТМ), в группу сравнения вошли 87 пациентов без НТМ. В исследовании приняли участие только пациенты с медленно растущими формами НТМБ.

**Результаты.** Анализируя клиническую картину, мы выяснили, что микобактериальная инфекция при сочетании с хроническими заболеваниями легких не приводила к существенному утяжелению клинических симптомов болезни, кроме ТБ. Во всех исследуемых группах регистрировали идентичные рентгенологические симптомы: фиброзные, очагово-инфильтративные, полостные изменения и бронхоэктазы. Однако наиболее часто их выявляли у пациентов с НТМ.

**Заключение.** НТМ, вызванный медленно растущими формами НТМБ, выявляется при длительном течении хронических неспецифических заболеваний легких без утяжеления клинических симптомов болезни. Присоединение микобактериальной инфекции к туберкулезному процессу, напротив, увеличивает выраженность клинических симптомов без удлинения сроков заболевания. Отмечается избыточное развитие фиброза, что иллюстрирует КТ, и снижение основных функциональных параметров.

**Ключевые слова:** нетуберкулезный микобактериоз, хронические неспецифические заболевания легких, туберкулез.

Вклад авторов: Саргсян А.П. – разработка концепции, дизайна, анализ и интерпретация данных, участие в клиническом обследовании больных, организация и обеспечение основных этапов параклинических обследований, обработка и статистический анализ полученных результатов, написание текста рукописи; Макарьянц Н.Н. – разработка концепции, дизайна, участие в анализе и интерпретации данных; проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации; Лепеха Л.Н., Черноусова Л.Н. – участие в разработке концепции, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Саргсян А.П., Макарьянц Н.Н., Лепеха Л.Н., Черноусова Л.Н. Клинико-рентгенологические проявления микобактериоза у больных с хроническими заболеваниями легких. Доктор.Ру. 20(7): 66–72. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-7-66-72

## Clinical and X-ray Manifestations of Mycobacteriosis in Patients with Chronic Lung Disease

A.P. Sargsyan, N.N. Makaryants, L.N. Lepekha, L.N. Chernousova

1Central Scientific and Research Institute of Tuberculosis; 2 Yauzskaya Alley, Moscow, Russian Federation 107564

### Abstract

**Study Objective:** To identify clinical and X-ray features of mycobacteriosis caused by slow-growing forms of nontuberculous mycobacteria (NTMB), in patients with chronic non-specific lung diseases and TB.

**Study Design:** prospective and retrospective study.

**Materials and Methods.** We examined 166 patients with chronic lung diseases: bronchitis, obstructive respiratory diseases, bronchiectatic disease, and TB. 79 patients had a primary disease and nontuberculous mycobacteriosis (NTM); controls were 87 patients without NTM. The study included only patients with slow-growing forms of NTMB.

**Study Results.** Analysis of the clinical presentations demonstrated that, when associated with chronic lung diseases, a

mycobacterial infection did not cause severe aggravation of clinical symptoms of the disease, except for TB. All study groups showed identical X-ray symptoms: fibrous, focal infiltrative, cavity changes, and bronchiectasia. Still, most often they were recorded in patients with NTM.

Conclusion. NTM caused by slow-growing forms of NTMB is diagnosed in long-lasting chronic non-specific lung diseases without aggravated clinical symptoms of the disease. When associated with the tuberculous process, a mycobacterial infection makes clinical symptoms more pronounced, but the duration of the disease remains the same. Excessive fibrosis is noted on CT scans, and main functional parameters get worse.

**Keywords:** nontuberculous mycobacteriosis, chronic non-specific lung disease, TB.

Contributions: Sargsyan A.P. – study concept and design, data analysis and interpretation, participation in clinical examination of patients, organisation and assistance in main stages of paraclinic examinations, results processing and statistical analysis, text of the article; Makaryants N.N. – study concept and design, participation in concept development, review of critically important intellectual material, final approval of the manuscript for publication; Lepekha L.N. and Chernousova L.N. – participation in study concept, review of critically important material, approval of the manuscript for publication.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Sargsyan A.P., Makaryants N.N., Lepekha L.N., Chernousova L.N. Clinical and X-ray Manifestations of Mycobacteriosis in Patients with Chronic Lung Disease. Doctor.Ru. 2021; 20(7): 66–72. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-7-66-72

### Введение

С каждым годом увеличивается число выявленных случаев нетуберкулезного микобактериоза (НТМ) легких. В настоящее время известно более 50 видов нетуберкулезных микобактерий (НТМБ), способных вызывать заболевания у человека [1]. По данным многих исследователей, НТМБ с высокой частотой проявляется у пациентов с ХОБЛ, бронхоэктазами, муковисцидозом и другими хроническими заболеваниями [2]. Так, например, в Южном Китае НТМ чаще болеют женщины и пациенты с бронхоэктазами [3]. В Германии НТМБ встречались чаще у лиц пожилого возраста и больных ХОБЛ [4]. Большинство специалистов связывают это со снижением местного иммунитета [2, 5]. Длительный прием ГКС также считается фактором риска для пациентов с ХОБЛ, и некоторые ученые выявили связь между использованием ингаляционных кортикостероидов и возникновением легочной НТМ [6, 7, 8]. Вместе с тем, в последнее время появились сообщения о сочетании туберкулеза (ТБ) с НТМ легких [9]. Есть также единичные данные о морфологических особенностях НТМ легких [10, 11]. Основной трудностью в диагностике НТМ является отсутствие характерного симптомокомплекса болезни. Клинические симптомы НТМ крайне разнообразны и неспецифичны и имеют сходство с другими хроническими заболеваниями легких, а порой маскируются под сосуществующие заболевания [12].

Цель исследования: определить клинико-рентгенологические особенности НТМ, вызванного медленно растущими формами НТМБ, у больных с хроническими неспецифическими заболеваниями легких (хроническим бронхитом (ХБ), бронхоэктатической болезнью (БЭБ), ХОБЛ) и ТБ.

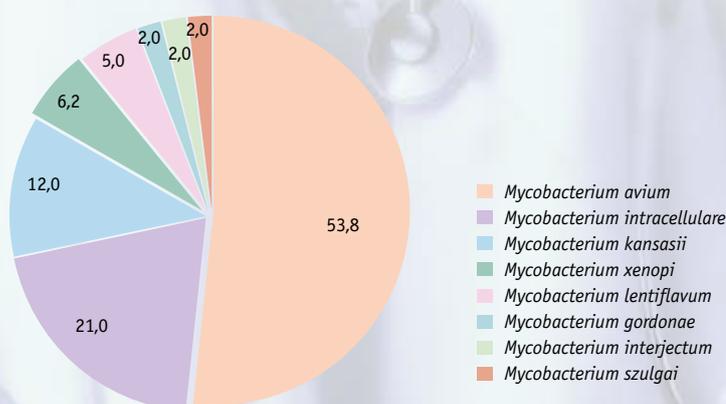
### Материалы и методы

Проспективное и ретроспективное исследование проводили в период с 2014 по 2020 годы. Всего было исследовано 166 пациентов с хроническими заболеваниями легких: ХБ, ХОБЛ, БЭБ и ТБ. У каждого пациента тщательно собирали анамнез, всем пациентам проводили осмотр, физикальное обследование, исследование клинического анализа крови; определяли показатели ФВД; выполняли КТ органов грудной клетки. Клиническую картину оценивали с помощью интегральной цифровой индексации (кумулятивного индекса) вы-

раженности одышки, кашля, аускультативной картины в легких, оцененной в баллах. При оценке интоксикационного синдрома, также с помощью кумулятивного индекса, анализировали 3 показателя: слабость, утомляемость и повышение температуры тела (значения в баллах). В исследовании вошли только пациенты с медленно растущими формами НТМБ. Диагноз НТМ верифицирован микробиологически и молекулярно-генетически, вид возбудителя определен.

Анализ считали положительным при обнаружении НТМБ в мокроте не менее двух раз и однократно при обнаружении их в жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ), биоптате/операционном материале легочной ткани. Статистический анализ результатов проводили с использованием программы Statistica 10.

У 79 человек, среди которых было 57 (72,2 %) женщин и 22 (27,8 %) мужчины, основное забо-



**Рисунок 1.** Структура встречаемости нетуберкулезных микобактерий у пациентов ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» с хроническими заболеваниями легких

ление сочеталось с НТМ; средний возраст пациентов – 56,3 ± 2,6 года. Большую часть медленнорастущих НТМБ составляли *Mycobacterium avium* (53,8 %); второе место занимали *Mycobacterium intracellulare* (21 %), *Mycobacterium kansasii* были обнаружены у 12 % больных, *Mycobacterium xenopi* – у 6,2 %, *Mycobacterium lentiflavum* – у 5 %, *Mycobacterium gordonae* – у 2%, *Mycobacterium interjectum* – у 2 %, *Mycobacterium szulgai* – у 2 % (рис. 1). Группу сравнения составили 87 пациентов с аналогичными хроническими заболеваниями легких без НТМ: 38 (43,7 %) женщин и 49 (56,3 %) мужчин; средний возраст пациентов – 52,4 ± 3 года.

## Результаты

### I. Хронический необструктивный бронхит

С ХБ были обследованы 60 человек, 29 из которых имели сочетание ХБ с НТМ (первая группа) и 31 пациент был без НТМ (вторая группа). Первую группу составили пациенты в возрасте 52,9 ± 2,2 года, женщин было существенно больше – 24 (82,8 %), мужчин – 5 (17,2 %). Во второй группе наблюдали сходную демографическую

картину: средний возраст пациентов составил 58,1 ± 2,8 года, женщин было 21 (67,7 %), мужчин – 10 (32,3 %). Длительность ХБ у больных первой группы была больше (106 месяцев ± 21 месяц) по сравнению с группой контроля, в которой этот период составил 86,8 месяца ± 15 месяцев. Длительность НТМ была в среднем 19 ± 6 месяцев. В 55 % случаев были идентифицированы *M. avium*, в 20 % случаев – *M. intracellulare*, у 10 % пациентов – *M. kansasii*, у 6,8 % – *M. xenopi*, у 3,4 % – *M. szulgai*. Клиническая картина была более выражена у пациентов без НТМ, у которых в 77,4 % случаев в мокроте и/или материале БАЛ выявлялась неспецифическая микробная флора (*Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacteriaceae faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Streptococcus viridans/intermedius*, *Staphylococcus aureus*, коагулазонегативный стафилококк), что и приводило к яркой клинической симптоматике. Интоксикационный синдром встречался одинаково часто у пациентов обеих групп. При этом мы не обнаружили статистически значимых отличий между

показателями клинического анализа крови в обеих группах, за исключением уровня СОЭ, который был выше у больных с ХБ без НТМ (табл. 1). Выраженность нарушений со стороны функции дыхания, напротив, была больше у лиц с ХБ и НТМ (табл. 2).

Изучая КТ пациентов обеих групп, мы обнаружили очаговые тени, инфильтрацию и фиброз легочной ткани, бронхоэктазы. Данные рентгенологические симптомы чаще регистрировались у пациентов с ХБ и НТМ, а полостные изменения были только у основной группы (табл. 3).

Ниже представлены сканы КТ пациентки с ХБ в сочетании с НТМ, где визуализируются полисегментарно с обеих сторон бронхо- и бронхиолоэктазы с утолщенными стенками и перибронхиальным фиброзом, просветы частично с содержимым, рассеянные пери- и внутрибронхиальные очаги разных размеров на фоне фиброзной деформации соединительной ткани интерстиция (рис. 2).

Таким образом, у больных с НТМ рентгенологические изменения и функциональные нарушения были более выражены, чем клини-

Таблица 1. Клинико-лабораторные показатели пациентов с хроническим бронхитом и нетуберкулезным микобактериозом и в группе сравнения

Хронический бронхит	Кумулятивный индекс, баллы (клиническая картина)	Кумулятивный индекс, баллы (интоксикационный синдром)	СОЭ (W), мм/ч
Первая группа/Group 1 (n = 29)	1 ± 0,1	0,6 ± 0,1	22,3 ± 3,3
Вторая группа/Group 2 (n = 31)	1,7 ± 0,1*	0,7 ± 0,1	38,3 ± 7,6*

\*Отличия от группы сравнения статистически значимы (p < 0,05).

Таблица 2. Функциональные показатели у пациентов с хроническим бронхитом и нетуберкулезным микобактериозом и у пациентов группы сравнения

Хронический бронхит	ОФВ1	ЖЕЛ	MEF 75	MEF 50	MEF 25
Первая группа/Group 1 (n = 29)	85 ± 3,2*	100 ± 3,2	59,2 ± 4,6*	54,9 ± 3,1*	67 ± 4,7
Вторая группа/Group 2 (n = 31)	95,5 ± 3	102 ± 2,9	78,1 ± 7,2	77,5 ± 4,7	75,8 ± 4,5

Примечание. MEF 75, 50, 25 – максимальная объемная скорость на уровне мелких, средних и крупных бронхов.

\* Отличия от группы сравнения статистически значимы (p < 0,05).

Таблица 3. Частота встречаемости рентгенологических симптомов, по данным компьютерной томографии органов грудной клетки

Рентгенологические симптомы	Единичные очаги	Бронхоэктазы	Инфильтрация легочной ткани	Фиброзные изменения	Полостные изменения
Первая группа (n = 29)	82,7 %	82,7 %*	34,5 %*	37,9 %	13,8 %*
Вторая группа (n = 31)	17,2 %	55,1 %	6,9 %	27,6 %	–

\*Отличия от группы сравнения статистически значимы (p < 0,05).

ко-лабораторные данные, которые были более показательны у лиц без НТМ. Данный факт мы связываем с более патогенной неспецифической микробной флорой у этих пациентов.

### II. Хроническая обструктивная болезнь легких

Мы обследовали 43 пациента с ХОБЛ, у 20 из которых эта болезнь сочеталась с НТМ (третья группа), а у 23 выступала как самостоятельное заболевание (четвертая группа). Средний возраст пациентов обеих групп был примерно одинаковым:  $61,7 \pm 2,2$  года в третьей группе и  $59,3 \pm 2,7$  года в четвертой. Среди пациентов с ХОБЛ и НТМ было больше женщин – 12 (60 %), а в группе без НТМ преобладали мужчины – 17 (74 %). Длительность ХОБЛ у пациентов с НТМ была в 3 раза больше и составила в среднем  $165 \pm 29$  месяцев (13 лет). При этом НТМ длился около  $20 \pm 5$  месяцев. У больных ХОБЛ без НТМ заболевание в среднем продолжалось около 4 лет ( $49 \pm 11$  месяцев). В 55 % случаев были идентифицированы *M. avium*, в единичных случаях – *M. intracellulare*, *M. kansasii*, *M. lentiflavum*, *M. goodnae*. Анализируя клиническую картину пациентов обеих групп, мы не отметили статистически значимых отличий, однако в третьей группе был более выражен интоксикационный синдром. В клиническом анализе крови уровень СОЭ был статистически значимо выше у больных ХОБЛ с НТМ (табл. 4). Показатели ФВД существенно не отличались между группами.

При изучении рентгенологической картины было установлено, что бронхоэктазы, очаговые и инфильтративные изменения чаще встречаются у пациентов с НТМ; полостные изменения визуализировались только у лиц с ХОБЛ и НТМ и не наблюдались ни у одного больного с изолированной ХОБЛ (табл. 5). Ниже представлены сканы КТ пациентки с ХОБЛ в сочетании с НТМ, где визуализируется парасептальная и центрилобулярная эмфизема, стенки сегментар-

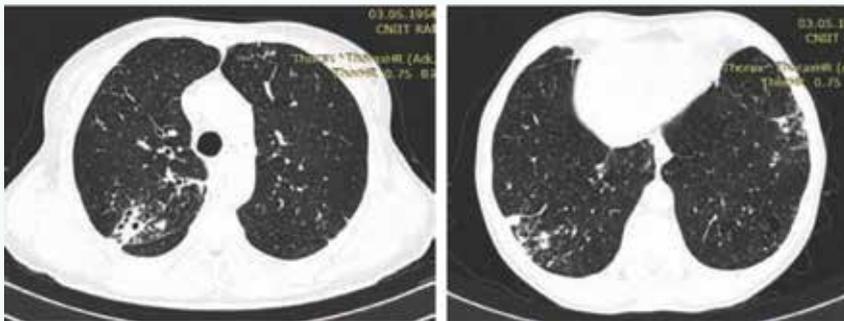


Рисунок 2. Компьютерная томограмма органов грудной клетки пациентки с хроническим бронхитом и нетуберкулезным микобактериозом. Здесь и далее в статье иллюстрации авторов

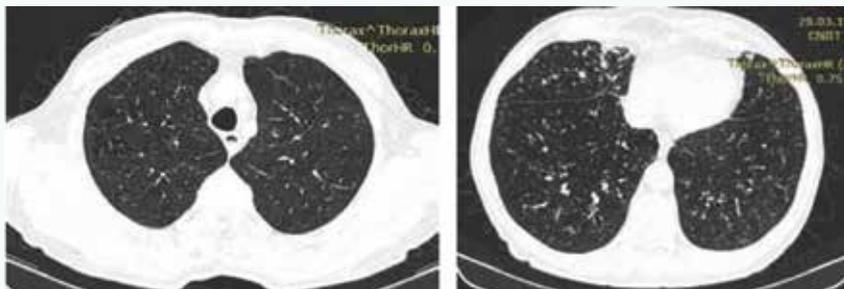


Рисунок 3. Компьютерная томограмма пациентки с хронической обструктивной болезнью легких и нетуберкулезным микобактериозом

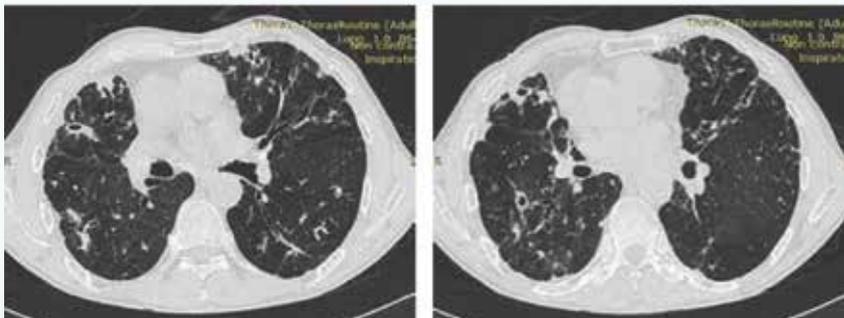


Рисунок 4. Компьютерная томограмма органов грудной клетки пациента с бронхоэктатической болезнью и нетуберкулезным микобактериозом

ных и субсегментарных бронхов уплотнены; в сегментах S8, S9 и S10 доли правого легкого просветы частично заполнены содержимым, вокруг определяются участки перибронхиальной инфильтрации и очаговой диссеминации (рис. 3).

Таким образом, НТМ у больных ХОБЛ не приводило к значимому ухудшению респираторной клинической симптоматики и вентиляционной функции легких, однако были отмечены более выраженная рентгенологическая симптоматика и частое развитие интоксикационного синдрома у этих пациентов, которое сопровождалось увеличенной СОЭ. Обращала на себя внимание и большая длительность заболевания.

### III. Бронхоэктатическая болезнь

Мы обследовали 34 пациента с БЭБ, у 16 из которых выявлен сопутствующий НТМ, они вошли в пятую группу. В шестой группе было 18 человек без сопутствующего НТМ. Средний возраст больных БЭБ с НТМ составил  $59,5 \pm 2,3$  года, в группе было 14 (87,5 %) женщин и 2-е (12,5 %) мужчин. Средний возраст пациентов без НТМ составил  $51,8 \pm 3,8$  года; в группе было 14 (77,8 %) мужчин и 4 (22,2 %) женщины. Длительность БЭБ у больных с НТМ составила 204 месяца  $\pm 29$  месяцев (17 лет). На фоне этого НТМ как диагностированное заболевание длился 31 месяц  $\pm 7$  месяцев

Таблица 4. Клинико-лабораторные показатели пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, ассоциированной с нетуберкулезным микобактериозом, и в группе сравнения

Хроническая обструктивная болезнь легких	Кумулятивный индекс, баллы (клиническая картина)	Кумулятивный индекс, баллы (интоксикационный синдром)	СОЭ (W), мм/ч
Третья группа (n = 20)	2,5 ± 0,2	0,8 ± 0,2*	47,6 ± 8*
Четвертая группа (n = 23)	2,8 ± 0,2	0,5 ± 0,1	28,9 ± 4,8

\*Отличия от группы сравнения статистически значимы (p < 0,05).

Таблица 5. Частота встречаемости рентгенологических симптомов у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и нетуберкулезным микобактериозом и у пациентов группы сравнения, по данным компьютерной томографии органов грудной клетки

Рентгенологические симптомы	Единичные очаги	Бронхоэктазы	Инфильтрация легочной ткани	Фиброзные изменения	Полостные изменения
Третья группа (n = 20)	60 %	65 %	60 %*	55 %	35 %*
Четвертая группа (n = 23)	40 %	45 %	20 %	50 %	–

\*Отличия от группы сравнения статистически значимы (p < 0,05).

Таблица 6. Частота встречаемости рентгенологических симптомов у пациентов с бронхоэктатической болезнью и нетуберкулезным микобактериозом и в группе сравнения, по данным компьютерной томографии органов грудной клетки

Рентгенологические симптомы	Единичные очаги	Бронхоэктазы	Инфильтрация легочной ткани	Фиброзные изменения	Полостные изменения
Пятая группа (n = 16)	81,2 %*	100 %	62,5 %	37,5 %	43,7 %*
Шестая группа (n = 18)	31,2 %	100 %	56,2 %	31,2 %	6,2 %

\*Отличия от группы сравнения статистически значимы (p < 0,05).

(2,5 года). У пациентов с БЭБ без НТМ длительность основной патологии была в 6 раз меньше и составила 40 ± 11 месяцев (3 года). В 56 % случаев были идентифицированы *M. avium* и в 43 % – *M. intracellulare*, в единичных случаях – *M. kansasii*, *M. lentiflavum*. При анализе клинической картины и интоксикационного синдрома у пациентов пятой и шестой групп мы не обнаружили статистически значимых различий. Клинический анализ крови и функциональные показатели также не отличались. КТ у больных НТМ мало отличалась от КТ у больных с изолированной БЭБ. Однако очаговые и полостные изменения чаще визуализировались у пациентов в группе с НТМ (табл. 6).

На рисунке 4 представлены сканы КТ пациента с БЭБ в сочетании с НТМ, где визуализируются полисегментарно распространенные бронхо- и бронхиолоэктазы с утолщенными стенками и перибронхиальным фиброзом, а также рассеянные полиморфные очаги.

Таким образом, мы обнаружили, что микобактериальная инфекция у пациентов с БЭБ существенно увеличивала длительность

заболевания, но не приводила к утяжелению течения болезни.

#### IV. Туберкулез органов дыхания

В исследование вошли пациенты с ограниченными формами ТБ (с очаговой формой и с туберкулемой). Было обследовано 29 человек, 14 из которых имели сочетание данной патологии с НТМ (седьмая группа), у 15 пациентов заболевание протекало без НТМ (восьмая группа). В группу с НТМ вошли лица в возрасте 51,2 ± 3,9 года; соотношение мужчин и женщин было одинаковым. В группе без НТМ средний возраст составил 40,5 ± 2,8 года; существенного отличия по половому признаку также не отмечено. Средняя длительность ТБ и НТМ составила 13,4 ± 4,5 месяца, в группе сравнения – 14,8 ± 6,6 месяца. В 28 % случаев были идентифицированы *M. kansasii*, в 21 % – *M. avium* и в 14 % – *M. xenopi*. Клиническая картина была более выражена у пациентов с НТМ. Интоксикационный синдром встречался значительно чаще у лиц с НТМ. При этом мы не обнаружили статистически значи-

мых различий между показателями клинического анализа крови в обеих группах (табл. 7). Нарушения со стороны функции дыхания были выявлены только у лиц с сочетанием ТБ и НТМ (табл. 8).

Изучая КТ пациентов обеих групп, мы обнаружили, что полостные, инфильтративные и фиброзные изменения легочной ткани были в основном у пациентов седьмой группы, а бронхоэктазы встречались только в этой группе (табл. 9).

Таким образом, сочетание ТБ и НТМ ухудшало клиническую картину заболевания за счет усиления респираторных симптомов, что проявлялось также более выраженными изменениями со стороны функциональных показателей (ОФВ1, МСВ 25–75), это согласовывалось с данными КТ органов грудной клетки.

При анализе архива КТ органов грудной клетки у пациентов всех исследуемых групп с НТМ мы попытались выявить особенности рентгенологической картины в зависимости от вида НТМБ и обнаружили, что у всех больных регистрировались идентичные

Таблица 7. Клинико-лабораторные показатели пациентов с туберкулезом и нетуберкулезным микобактериозом и в группе сравнения

Туберкулез	Кумулятивный индекс, баллы (клиническая картина)	Кумулятивный индекс, баллы (интоксикационный синдром)	СОЭ (W), мм/ч
Седьмая группа (n = 14)	1,4 ± 0,3*	0,3 ± 0,2*	16,1 ± 3,6
Восьмая группа (n = 15)	0,3 ± 0,1	0,1	11,2 ± 2,8

\*Отличия от группы сравнения статистически значимы (p < 0,05).

Таблица 8. Функциональные показатели у пациентов с туберкулезом и нетуберкулезным микобактериозом и в группе сравнения

Туберкулез	ОФВ1	ЖЕЛ	MEF 75	MEF 50	MEF 25
7 группа (n = 14)	83 ± 6,8*	96,5 ± 6,2	57,6 ± 6,7*	54,6 ± 7*	66,4 ± 8,3*
8 группа (n = 15)	104 ± 3,9	104 ± 3,7	96,6 ± 7,9	92,6 ± 6,4	94,2 ± 6,4

Примечание: MEF (МОС) 75, 50, 25 – максимальная объемная скорость на уровне мелких, средних и крупных бронхов.

\*Отличия от группы сравнения статистически значимы (p < 0,05).

Таблица 9. Частота встречаемости рентгенологических симптомов у пациентов с туберкулезом и нетуберкулезным микобактериозом и в группе сравнения, по данным компьютерной томографии органов грудной клетки

Рентгенологические симптомы	Туберкулема	Единичные очаги	Бронхо-эктазы	Инфильтрация легочной ткани	Фиброзные изменения	Полостные изменения
Седьмая группа (n = 14)	85,7 %	64 %	21,4 %*	28 %	64 %*	28 %
Восьмая группа (n = 15)	86,6 %	66,6 %	–	6,6 %	26,6 %	6,6 %

\*Отличия от группы сравнения статистически значимы (p < 0,05).

рентгенологические симптомы: фиброзные (35 %), очагово-инфильтративные (75 %), полостные изменения (25 %) и бронхоэктазы (67 %). Данные изменения локализовались в основном перибронхиально, перибронхиолярно, периваскулярно и имели различную степень выраженности. При НТМ, вызванном *M. avium*, изменения в основном регистрировались в средних отделах легких и в задних сегментах верхних долей. При НТМ, вызванном *M. intracelularis* и *M. kansasii*, изменения возникали преимущественно в средних и нижних отделах правого легкого. Полостные образования визуализировались у 20 % больных, характеризовались слабовыраженным

или отсутствующим фиброзным компонентом, выявлялись в основном в верхних долях легких. Такие изменения чаще наблюдались при НТМ, вызванном *M. avium*, *M. kansasii* и *M. intracelularis*.

### Заключение

Анализируя клиническую картину и характер течения хронических неспецифических заболеваний легких (ХБ, БЭБ, ХОБЛ) в сочетании с НТМ, мы выяснили, что НТМ, вызванный медленно растущими НТМБ, выявляется при длительном течении основного заболевания, но не приводит к существенному утяжелению клинических симптомов болезни. Присоединение микобактериальной инфекции к специфическому

процессу увеличивает выраженность клинической респираторной симптоматики (кашля, одышки), но не увеличивает длительность заболевания. Данный феномен мы склонны объяснять избыточным развитием фиброза при сочетании заболеваний, что иллюстрирует КТ органов грудной клетки, и снижением основных функциональных параметров (ОФВ1, МСВ25–75). Обобщая полученные результаты, нам представляется целесообразным заключение, что НТМ, вызванный медленно растущими НТМБ, следует рассматривать как коморбидную патологию у пациентов с хроническими заболеваниями легких, требующую комплексного подхода к диагностике и лечению.

### Список литературы:

1. Литвинов В.И. Нетуберкулезные микобактерии, микобактериозы. Вестник «ЦНИИТ». 2018; 2: 5–20. [Litvinov V.I. Nontuberculous mycobacteria, mycobacteriosis. Bulletin of the TSNIIT. 2018; 2: 5–20. (in Russian)]. DOI: 10.7868/S2587667818020012
2. Эрешов А.Э., Шмелев Е.И., Ковалевская М.Н. и др. Нетуберкулезные микобактерии у пациентов с заболеваниями органов дыхания (клинико-лабораторное исследование). Пульмонология. 2016; 26(3): 303–8. [Ereshov A.E., Shmelev E.I., Kovalevskaya M.N. et al. Nontuberculous mycobacteria in patients with respiratory diseases (a clinical study). Pulmonologiya. 2016; 26(3): 303–8. (in Russian)]. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-3-303-308
3. Tan Y., Su B., Shu W. Epidemiology of pulmonary disease due to nontuberculous mycobacteria in Southern China, 2013–2016. BMC Pulm. Med. 2018; 18(1): 168. DOI: 10.1186/s12890-018-0728-z
4. Ringshausen F.C., Wagner D., de Roux A. et al. Prevalence of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease, Germany, 2009–2014. Emerg. Infect. Dis. 2016; 22(6): 1102–5. DOI: 10.3201/eid2206.151642

5. Eikani M.S., Nugent M., Poursina A. et al. Clinical course and significance of nontuberculous mycobacteria and its subtypes in cystic fibrosis. *BMC Infect. Dis.* 2018; 18(1): 311. DOI: 10.1186/s12879-018-3200-z
6. Andréjak C., Nielsen R., Thomsen V. et al. Chronic respiratory disease, inhaled corticosteroids and risk of non-tuberculous mycobacteriosis. *Thorax.* 2013; 68(3): 256–62. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2012-201772
7. Sun Y.X., Shao C., Li S. et al. The clinical analysis of chronic obstructive pulmonary disease patients complicated with nontuberculous mycobacterial pulmonary disease. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.* 2019; 42(11): 826–31. DOI: 10.3760/cma.j.is sn.1001-0939.2019.11.008
8. Liu V.X., Winthrop K.L., Lu Y. et al. Association between Inhaled Corticosteroid Use and Pulmonary Nontuberculous Mycobacterial Infection. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2018; 15(10): 1169–76. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201804-245OC
9. Амансахедов Р.Б. Дифференциальная диагностика диссеминированного туберкулеза с нетуберкулезными микобактериозами, экзогенным аллергическим альвеолитом и саркоидозом органов дыхания: Дис. докт. мед. наук. М.; 2020. 237 с. [Amansakhatov R.B. Differential diagnosis of disseminated tuberculosis with non-tuberculosis mycobacteriosis, exogenous allergic alveolitis and sarcoidosis of the respiratory system: Dis.... doctor of medical sciences. M.; 2020. 237 p. (in Russian)]
10. Михайловский А.М., Чуркин С.А., Пашкова Н.А. и др. Частота выявления и особенности морфологии нетуберкулезного микобактериоза у больных на поздней стадии ВИЧ-инфекции (по данным Оренбургской области). *Туберкулез и болезни легких.* 2016; 94(12): 57–61. [Mikhaylovskiy A.M., Churkin S.A., Pashkova N.A. et al. Frequency of detection and specific morphology of non-tuberculous mycobacteriosis in those at the advanced stage of HIV (as per data from Orenburg region). *Tuberculosis and Lung Diseases.* 2016; 94(12): 57–61. (in Russian)]. DOI: 10.21292/2075-1230-2016-94-12-57-61
11. Лепеха Л.Н., Красникова Е.В., Макарьянц Н.Н. и др. Тканевые и клеточные реакции легких, вызванные различными штаммами медленно растущих нетуберкулезных микобактерий. *Вестник «ЦНИИТ».* 2020; 4: 27–34. [Lepexha L.N., Krasnikova E.V., Makaryants N.N. et al. Tissue and cellular reactions in the lungs caused by different strains of slowly growing nontuberculous mycobacteria. *Bulletin of the TSNiIT.* 2020; 4: 27–34. (in Russian)]. DOI: 10.7868/S2587667820040032
12. Шмелев Е.И., Ковалевская М.Н., Эргешов А.Э. и др. Микобактериозы в практике врача-пульмонолога: состояние проблемы. *Практическая пульмонология* 2016; 3: 37–43. [Shmelev E.I., Kovalevskaya M.N., Ergeshov A.E. et al. Pulmonary mycobacterioses: the state of problem. *Practical Pulmonology* 2016; 3: 37–43. (in Russian)]

Саргсян Анна Петросовна (автор для переписки) – аспирант отдела дифференциальной диагностики туберкулеза легких и экстракорпоральных методов лечения ФГБНУ «ЦНИИТ». 107564, Россия, г. Москва, Яузская аллея, д. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 4673-1481. <https://orcid.org/0000-0001-5700-1045>. E-mail: a.sargsyan1993@mail.ru  
 Макарьянц Наталья Николаевна – д.м.н., руководитель отдела дифференциальной диагностики туберкулеза легких и экстракорпоральных методов лечения ФГБНУ «ЦНИИТ». 107564, Россия, г. Москва, Яузская аллея, д. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 6455-6060.

<https://orcid.org/0000-0002-6390-8759>. E-mail: roman4000@yandex.ru

Лепеха Лариса Николаевна – д.б.н., профессор ФГБНУ «ЦНИИТ». 107564, Россия, г. Москва, Яузская аллея, д. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 6228-8382. <https://orcid.org/0000-0002-6894-2411>. E-mail: lep3@yandex.ru

Черноусова Лариса Николаевна – д.б.н., профессор ФГБНУ «ЦНИИТ». 107564, Россия, г. Москва, Яузская аллея, д. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 2267-8867. E-mail: lchernousova@mail.ru

*Впервые опубликовано в журнале «Доктор.Ру», 20(7): 66–72*

## Чувствительная кожа: разнообразие клинических проявлений и способы коррекции

М.В. Тымчишина, М.А. Королева

ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» Управления делами Президента РФ, Москва, Россия

**На дерматологических приемах врач часто сталкивается с жалобами пациентов на чувство дискомфорта в зоне лица в виде жжения, покалывания, а также на плохую переносимость косметических средств. При этом видимые воспалительные явления на коже могут отсутствовать или быть минимальными. Описанная картина свойственна чувствительной коже (ЧК).**

**В настоящее время под термином «чувствительная кожа» понимают повышенную реактивность кожи в ответ на внешние и/или внутренние стимулы [1-3].**

Чувствительность кожи у каждого человека воспринимается субъективно, а видимые симптомы могут как присутствовать, так и отсутствовать. Существует несколько классификаций ЧК. Классификация Т. Yokota и соавт. включает 3 типа кожи исходя из сохранности барьерных функций и наличия воспаления [4]. Классификация А. Pons-Guiraud рассматривает ЧК с позиций восприимчивости к экзогенным (окружающая среда), эндогенным (хронические заболевания, эмоциональный фактор) факторам и воздействию косметических средств [5]. Наибольшее практическое применение, на наш взгляд, имеет классификация типов кожи по L. Baumann [6]: акне-тип (S1), розацеа-тип (S2), стингер-тип (S3) и тип кожи, склонной к развитию контактного дерматита (S4). Использование этой классификации помогает установить причину существования повышенной чувствительности кожи и подобрать оптимальное лечение и уход.

Пациенты с акне-типом часто отмечают повышенную чувствительность кожи. Использование агрессивных или неправильно подобранных очищающих средств, применение кератолитических компонентов или наружных препаратов, содержащих ретиноиды, приводит к нарушениям барьерных функций кожи. Раздражающее действие кожного сала и продуктов микробной

жизнедеятельности усиливают эти нарушения. Нельзя не учитывать и комедогенное действие ряда ингредиентов в составе средств косметического ухода и декоративной косметики, которые усугубляют или обостряют течение угревой болезни. Среди веществ с комедогенными свойствами наиболее часто встречаются масло авокадо, масло какао, кокосовое масло, масло энотеры, ланолин, соевое масло, красные красители (румяна, помада), изоцетилстеарат (эмолент). В клинической картине у пациентов с таким типом чувствительности кожи присутствуют типичные проявления угревой болезни в сочетании с жалобами на жжение, покраснение кожи, возникающие при контакте с водой и очищающими средствами, а также при нанесении косметических средств.

Обязательным симптомом для всех клинических подтипов розацеа (эритематозно-телеангиэктатический, папуло-пустулезный, фиматозный и офтальмологический) является воспаление [7]. Пациенты жалуются на покраснение лица после воздействия раздражающих факторов (горячие напитки, острая пища, солнечный свет, тепло и др.). При использовании местных средств пациенты отмечают жжение, покалывание, нередко ухудшение состояния кожи [8].

Для стингер-типа чувствительности кожи характерно наличие жжения преимущественно в об-

ласти носогубных складок и щек при нанесении косметических средств. Субъективные ощущения не сопровождаются клиническими проявлениями. Причинами повышенной чувствительности зоны носогубных складок и щек являются большая проницаемость рогового слоя, множество расположенных здесь потовых желез и большая сеть чувствительных нервов [9]. Пациентов с таким типом чувствительности называют «стингерами» (англ. stinger – жало), этот термин был предложен А. Kligman в 1977 г. Данный тип кожи также называется «реактивный», «раздражимый» [10]. Кожный барьер играет важную роль в защите от воздействия раздражающих веществ. Считается, что кожа с нарушенной барьерной функцией обладает повышенной проницаемостью для наносимых на нее веществ, способных вызывать чувство пощипывания. Список наиболее распространенных веществ в составе косметических средств, вызывающих пощипывание [11], представлен в табл. 1.

Для следующего типа чувствительности кожи (S4) характерна склонность к возникновению контактного дерматита. Климатические условия (холод, ветер), частый контакт с водой и детергентами (посещение бассейна), низкая влажность воздуха в помещениях приводят к ослаблению барьерных свойств кожи. На этом фоне при-

менение косметических средств с потенциально раздражающими веществами (табл. 2) облегчает формирование контактного или аллергического дерматита. Пациентам с таким типом чувствительности особенно сложно подобрать оптимальные средства ухода за кожей.

Основными патофизиологическими механизмами формирования ЧК являются повреждение гидролипидной мантии, приводящее к нарушению кожного барьера, и дефицит церамидов, вызывающий снижение когезии корнеоцитов. Оба механизма приводят к повышению проницаемости эпидермиса для раздражающих веществ, усилению трансэпидермальной потери воды (ТЭПВ) и, как следствие, к формированию воспаления (высвобождение субстанции P, вазодилатация, дегрануляция тучных клеток) [12].

Рациональный подбор средств ежедневного ухода за кожей лица позволяет снизить риск формирования ЧК, а также уменьшить выраженность симптомов уже существующего заболевания. Приоритет следует отдавать косметическим продуктам для ухода за ЧК. Такие лечебно-косметические средства должны хорошо сочетаться с наружными лекарственными препаратами и оказывать синергическое действие на подавление основных патогенетических механизмов формирования ЧК.

Одной из наиболее эффективных и востребованных в практике дерматолога является лечебная косметика марки *Topicrem*. Инновационными средствами этой гаммы являются средства линии *Topicrem Calm+*, предназначенные для коррекции гиперчувствительной кожи. В состав линии входят успокаивающая мицеллярная вода и средства для увлажнения кожи, представленные в трех текстурах: флюид, легкий крем и насыщенный крем. Мицеллярная вода содержит мягкий сурфактант (ПАВ) на основе кокосового масла в очень низкой концентрации, достаточной для образования мицелл. Она обеспечивает эффективную очистку кожи и сохраняет максимальную целостность кожного барьера. Мицеллярная

Таблица 1. Вещества, способные вызывать чувство пощипывания

Авобензон (парсол) – солнцезащитный фильтр UVA	Капсаицин
Алкоголь	Ментол
Азелаиновая кислота	Молочная кислота
Бензойная кислота (консервант E210)	Мята перечная
Витамин С	Салициловая кислота
Гамamelис	Сорбиновая кислота (консервант)
Гликолевая кислота	Эвкалиптовое масло

Таблица 2. Раздражающие и сенсибилизирующие вещества

Ингредиент	Косметический продукт
Кватерний, тимеросал (консервант)	Тушь для ресниц и бровей, тени для глаз, румяна, очищающие растворы
Формальдегид (консервант)	Средства для укрепления ногтей, маникюрные лаки
Пропиленгликоль (растворитель)	Дезодоранты, косметические маски, кремы
Парабены (консерванты)	Косметические средства
Перуанский бальзам (ароматизатор)	Лосьоны, растворы для демакияжа



Рисунок 1. Распределение пациентов с различными типами чувствительности кожи

вода успокаивает также кожу контура глаз и адаптирована для носителей контактных линз [12]. В составе увлажняющих средств присутствуют ингредиенты, воздействующие на основные патогенетические механизмы формирования чувствительности кожи. Неомыляемое масло подсолнечника увеличивает синтез церамидов и оказывает успокаивающее действие на кожу за счет снижения продукции цитокинов [12]. Масло сливы, богатое омега-9 ненасыщенными жирными кислотами, восстанавливает липидную мантию и тем самым уменьшает ТЭПВ. Глицерин организовывает липидные пласты

и восстанавливает межклеточный цемент. Успокаивающее действие аллантоина уменьшает субъективные ощущения в виде жжения, покалывания, чувство стянутости кожи.

Все средства линии *Topicrem Calm+* не содержат отдушек, красителей, спирта, в процессе производства проходят контроль безопасности и качества по фармацевтическим стандартам.

**Цель исследования** – оценка клинической эффективности и безопасности применения косметической линии *Topicrem Calm+* при различных типах чувствительности кожи.

### Материал и методы

В исследование включены 40 пациентов в возрасте 18–60 лет (5 мужчин и 35 женщин) с различными типами чувствительности кожи (рис. 1). Преобладали (48 %) пациенты с типом кожи, склонной к возникновению контактного дерматита (S4). Все пациенты находились на амбулаторном наблюдении.

Критерии включения пациентов в исследование:

- возраст пациентов старше 18 лет;
- заболевания, сопровождаемые повышенной чувствительностью кожи (розацеа; дерматит себорейный; дерматит периоральный; дерматит простой раздражительный; угри);
- наличие информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения:

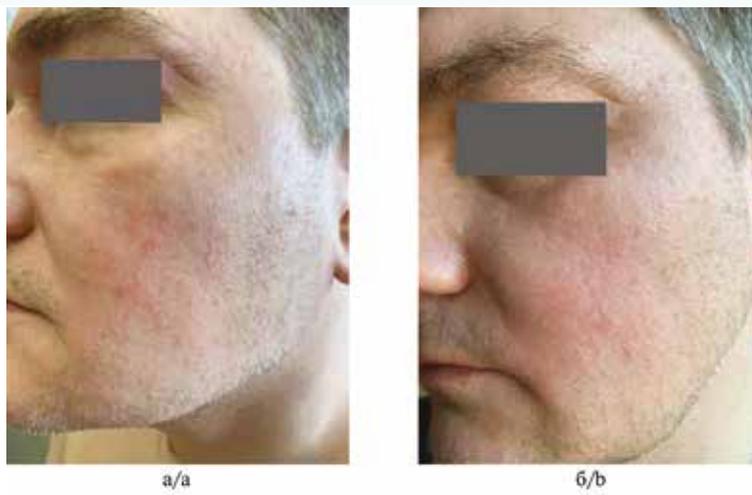
- возраст пациентов младше 18 лет;
- использование наружных кортикостероидов менее чем за 1 мес до начала наблюдения;
- соматические заболевания в стадии обострения;
- психические расстройства.

Наблюдение продолжалось 14 дней, пациентам выдавали памятку по уходу за кожей. Все больные применяли в виде монотерапии успокаивающую мицеллярную воду *Topicrem Calm+* 2 раза в день с последующим нанесением увлажняющего средства в текстуре, соответствующей типу кожи. Осмотр и оценку клинических проявлений на коже проводили на 7-й и 14-й дни лечения, динамику основных симптомов оценивали путем сравнения фотоснимков, сделанных в 1-й и 7-й дни лечения.

В ходе исследования проводили анкетирование больных, при котором пациенты на основании 3 критериев (не раздражает кожу, не оставляет жирного блеска и липкости, делает кожу мягкой) оценивали косметическую приемлемость средств ухода (мицеллярная вода и увлажняющее средство). За каждый критерий присуждался



**Рисунок 2.** Акне-тип (S1) чувствительности кожи  
а – до лечения; б – через 7 дней лечения средствами *Topicrem Calm+*.



**Рисунок 3.** Розацеа-тип (S2) чувствительности кожи  
а – до лечения; б – через 7 дней лечения средствами *Topicrem Calm+*.

1 балл. Если пациента удовлетворяли все 3 указанных критерия, средству выставляли оценку «отлично» (3 балла), 2 критерия – «хорошо» (2 балла). Если больного удовлетворял только 1 критерий, косметическую приемлемость средства оценивали, как неудовлетворительную (1 балл).

### Результаты

Пациенты с акне-типом чувствительности кожи ( $n = 5$ ) применяли линию *Topicrem Calm+* по поводу повышенной чувствительности кожи, развившейся на фоне наружной или системной противогрибковой терапии. На 5–7-й день терапии у всех пациентов отмечено снижение интенсивности симптомов, на 10–14-й день – их полный регресс.

**Клинический случай 1.** Пациентка, 18 лет, обратилась с жалобами на жжение, ощущение стянутости кожи и покраснение кожи

лица. С 16 лет больную беспокоят угревые высыпания на лице. Жжение и покраснения кожи лица появились на 5-й день применения препарата для наружной терапии угрей (гель адапален).

**Status localis.** На коже лица (лоб, щеки, подбородок) множественные закрытые комедоны, воспалительные папулы, единичные пустулы, а также эритема розового цвета, расположение которой совпадает с зонами нанесения лечебного геля. В зоне эритемы легкое шелушение кожи. Диагноз: угри вульгарные (L.71), простой раздражительный дерматит, вызванный лекарственными средствами (L.24.4). Рекомендовано временно отменить наружное лечение. Назначен лечебно-косметический уход в виде монотерапии средствами *Topicrem Calm+* (мицеллярная вода, легкий крем). Значительное уменьшение симптомов отмечено на 5–7-й день лечения (рис. 2).

Десять пациентов с розацеа-типом чувствительности кожи (преимущественно с эритематозно-телеангиэктатической стадией), применяя средства *Topicrem Calm+*, отметили быстрый регресс субъективных ощущений (на 2-е сутки) и значительное уменьшение интенсивности кожных проявлений к 7–10-му дню терапии.

**Клинический случай 2.** Пациент, 45 лет, обратился с жалобами на эпизоды транзиторного покраснения кожи под воздействием эмоциональных и алиментарных факторов, жжение кожи при контакте с водой, а также высыпания на коже щек. Считает себя больным в течение 1 года. Самостоятельно не лечился, высыпания периодически регрессировали самопроизвольно. В последнее время кожный процесс приобрел стойкий характер.

**Status localis.** На коже щек диффузная эритема бледно-розового цвета, на фоне которой наблюдаются единичные папулы ярко-розового цвета, диаметром до 0,3 мм, единичные мелкопетлистые телеангиэктазии и легкое шелушение в зоне щек. Диагноз: розацеа (L71). Исходя из типа кожи (комбинированный тип с повышенной сальностью в Т-зоне), назначены мицеллярная вода и легкий крем *Topicrem Calm+*. Больной отметил исчезновение субъективных ощущений в первые дни применения крема. Значительный регресс кожных высыпаний наблюдался на 7-й день лечения (рис. 3). Пациент продолжил применение косметических средств после окончания периода наблюдения.

С S3 типом чувствительности кожи под нашим наблюдением находилось 6 пациентов. Подбор средств ухода для пациентов с данным типом чувствительности является сложной задачей. Принципиальное значение имеет правильный подбор текстуры увлажняющего средства, исходя из типа кожи. Иногда неправильный выбор средства ухода вызывает негативные эффекты.

**Клинический случай 3.** Пациентка, 35 лет, предъявляет жалобы

на возникновение жжения и покраснения кожи носогубных складок при нанесении косметического крема, ощущение стянутости кожи после умывания. Обратилась с просьбой о подборе средств ухода за кожей лица. **Status localis.** Высыпания на лице отсутствуют, кожа бледная, тусклая. В Т-зоне наблюдаются расширенные поры, повышенная сальность, жирный блеск. На всей поверхности кожи лица мелкое шелушение. С учетом комбинированного типа кожи, состояния обезвоженности и повы-



**Рисунок 4.** S3 тип чувствительности кожи. Обострение после применения легкого крема *Topicrem Calm+*.



**Рисунок 5.** S4 тип чувствительности кожи.

а – до лечения; б – через 7 дней лечения средствами *Topicrem Calm+*.

шенной чувствительности кожи назначен лечебно-косметический уход с использованием косметики *Topicrem Calm+* (мицеллярная вода и легкий крем). На 2-е сутки лечения пациентка отметила появление высыпаний на коже лба (рис. 4), усиление сальности в зоне носогубных складок и подбородка. Рекомендовано поменять форму крема на флюид, на фоне применения которого отмечены быстрый регресс высыпаний и исчезновение субъективных жалоб. Пациентка продолжила косметический уход с применением флюида *Topicrem Calm+*.

У большинства наблюдаемых пациентов ( $n = 19$ ) был 4-й тип чувствительности кожи (S4), склонный к возникновению контактного дерматита. У всех больных установлена высокая эффективность применения средств

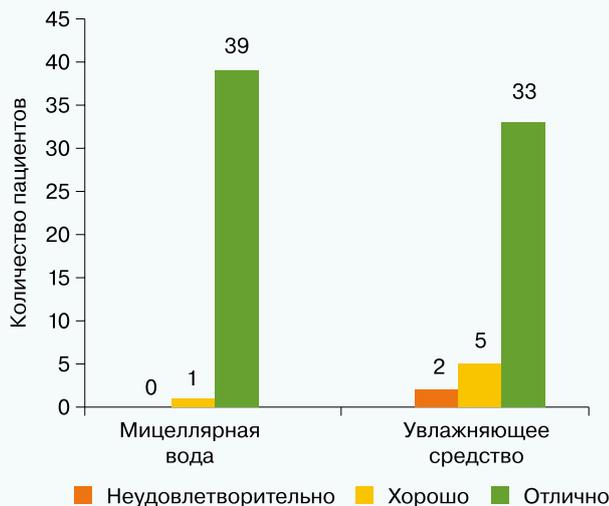
*Topicrem Calm+*. Субъективные ощущения (чувство стянутости, жжение) регрессировали на 2-3-е сутки терапии, клинические проявления – на 7-10-й день лечения. К концу наблюдения улучшился и внешний вид кожных покровов: появились матовость, ровный цвет и свежесть кожи, регрессировало шелушение.

**Клинический случай 4.** Пациентка, 45 лет, предъявляет жалобы на ощущение стянутости и покалывание кожи при воздействии неблагоприятных погодных условий и контакте с водой. Давность заболевания более 5 лет. Периодически на лице стали появляться высыпания.

**Status localis.** Кожа лица матовая, поры сужены. На коже щек и височных областей множественные эритематозные пятна диаметром от 0,5 до 1 см, с нерезкими

границами. На поверхности пятен легкое шелушение. Диагноз: дерматит простой раздражительный (L.24), метеозависимый (рис. 5). С учетом сухого типа кожи пациентке назначен лечебно-косметический уход средствами *Topicrem Calm+* с использованием мицеллярной воды и насыщенного крема. Быстрый регресс субъективных ощущений отмечен через 1 сут. К 7-му дню регрессировали явления дерматита, шелушение, улучшился внешний вид кожи лица. Пациентка продолжила косметический уход.

При анкетировании большинство пациентов высоко оценили средства косметической линии *Topicrem Calm+* (39 пациентов при оценке мицеллярной воды и 33 пациента при оценке увлажняющего средства). Неудовлетворительную оценку дали только 2 пациента при применении увлажняющего средства (появление «раздражения» кожи, усиление жирного блеска), что связано с неправильным выбором его текстуры (рис. 6).



**Рисунок 6.** Субъективная оценка больными переносимости косметических средств. Отлично (3 балла), хорошо (2 балла), неудовлетворительно (1 балл)

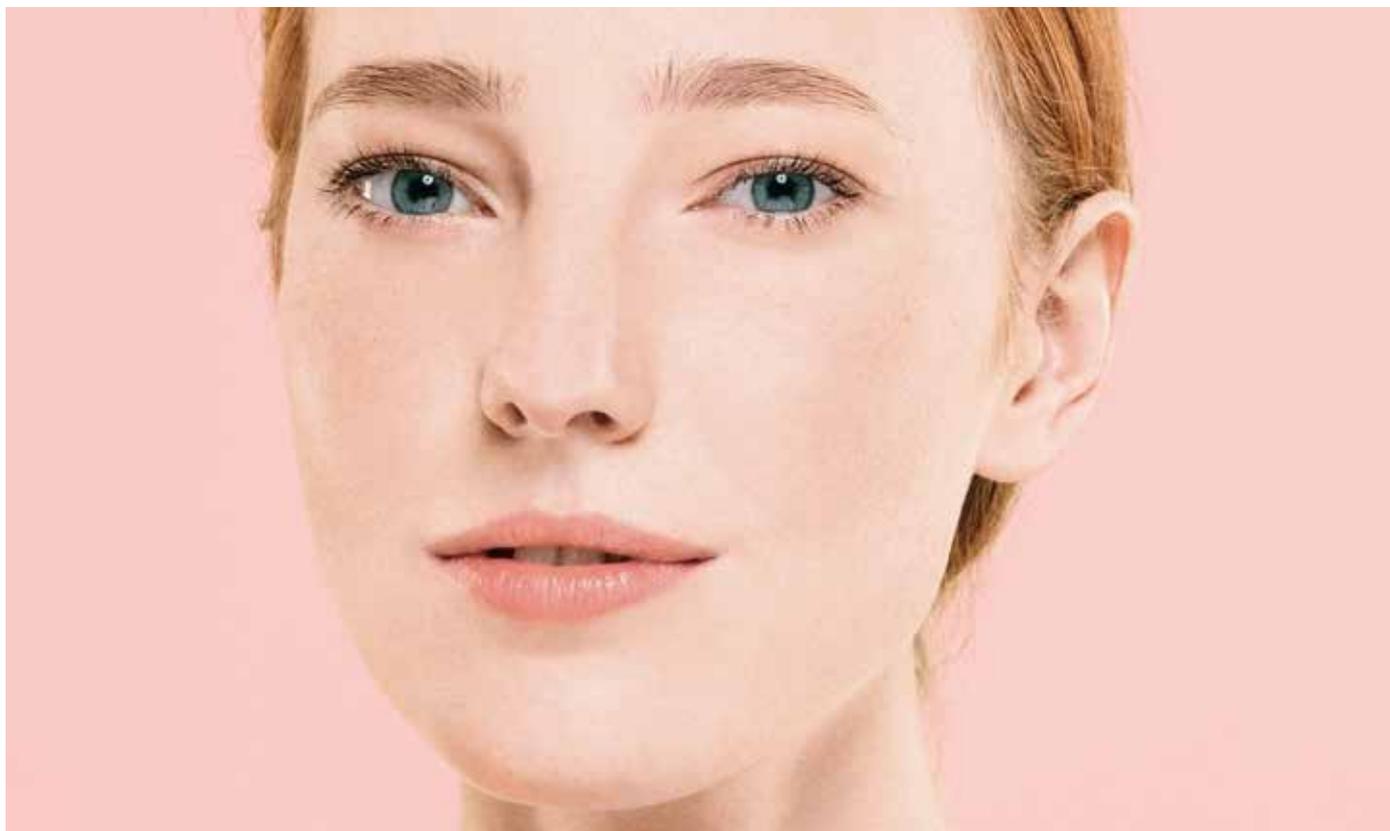
### Заключение

Линия лечебно-косметических средств *Topicrem Calm+* обладает высокой эффективностью при использовании ее у пациентов с заболеваниями, сопровождаемыми повышенной чувствительностью кожи. Применение указанных средств при различных типах чувствительности кожи в течение 14

дней приводит к уменьшению интенсивности клинических проявлений и субъективной симптоматики. Установлена высокая косметическая приемлемость исследуемых средств. Линия *Topicrem Calm+* может быть рекомендована к применению в качестве ежедневного базового ухода за кожей, а также в сочетании с медикаментозным лечением.

# TOPICREM

СЕКРЕТЫ КОМФОРТА КОЖИ



## CALM+

ПОЛНАЯ ГАММА УХОДА  
ДЛЯ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОЙ КОЖИ



LABORATOIRE DERMATOLOGIQUE PARIS

## Эффективность нинтеданиба у пациента с идиопатическим легочным фиброзом: клиническое наблюдение

Ф.М. Тұрдалы

КГП «Многопрофильная городская больница № 1» г. Караганда

**Идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) – хроническое заболевание неизвестной этиологии с необратимым снижением функции легких, респираторной недостаточностью и ограниченным поражением легких. Согласно данным современных регистров, на долю ИЛФ приходится около 17–37 % от всех интерстициальных заболеваний легких (ИЗЛ). Медиана выживаемости больных ИЛФ без лечения составляет 3 года, после верификации диагноза 5-летняя выживаемость у пациентов составляет приблизительно 20 %, однако при использовании методов современной противofiброзной терапии скорость его прогрессирования существенно снижается. Течение заболевания труднопредсказуемое и характеризуется различными клинико-функциональными вариантами, различающимися прогнозом и реакцией на терапию. Наиболее частой причиной смерти больных ИЛФ является прогрессирующая дыхательная недостаточность. В статье приводится описание клинического случая ИЛФ, эффективности терапии ингибитором тирозинкиназы – нинтеданибом.**

**Ключевые слова:** идиопатический легочный фиброз, нинтеданиб, лечение, прогноз, варианты течения.

Идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) – тяжелое прогрессирующее заболевание, относящееся к группе идиопатических интерстициальных пневмоний [1-3]. Диагностика ИЛФ сложна и основывается на совокупной оценке клинической картины заболевания, результатах рентгенологических исследований (компьютерная томография высокого разрешения (КТВР) органов грудной клетки), функциональных легочных тестах (спирография, бодиплетизмография), лабораторных данных и результатах гистологического исследования биоптатов легких [2]. ИЛФ имеет прогрессирующее течение, у одних пациентов фиброз прогрессирует медленно, спустя 24 мес. и более от начала заболевания, у других отмечается быстро прогрессирующее течение – менее 6 мес. от появления симптомов. Это связано с различной экспрессией генов у разных групп больных. При проведении иммуногистохимического исследования легочных биоптатов у больных с быстрым прогрессированием заболевания наблюдалась выраженная экспрессия рецептора аденозина A2B в клетках эпителия

[5]. Летальный исход при ИЛФ в первую очередь обусловлен развитием дыхательной недостаточности. Медиана продолжительности жизни пациентов без лечения составляет 3 года, тогда как современная антифибротическая терапия позволяет существенно замедлить течение заболевания [4–6]. Нинтеданиб, относящийся к ингибиторам тирозинкиназы, в настоящее время рекомендован международными экспертными советами в качестве патогенетической терапии ИЛФ. Эффективность препарата при ИЛФ доказана во многих широкомасштабных рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях. В исследовании TOMORROW при применении нинтеданиба в дозе 150 мг 2 раза в сутки достоверно замедлялась скорость снижения показателя форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и снижалась частота развития обострений ИЛФ в сравнении с плацебо. По результатам исследований INPULSIS-1 и INPULSIS-2 с участием пациентов от 40 лет и старше с исходными показателями ФЖЕЛ  $\geq 50$  % долж. и диффузионной способности

легких по монооксиду углерода (DLCO) 30–79 % долж. также доказано преимущество нинтеданиба перед плацебо при его использовании в течение 52 нед. При приеме нинтеданиба достоверно уменьшалась величина потери ФЖЕЛ за 1 год: при объединении результатов двух исследований среднее различие между группами нинтеданиба и плацебо составило 109,9 мл (95 %-ный доверительный интервал (ДИ) –75,9–144,0 мл). Кроме того, лечение нинтеданибом ассоциировалось с меньшим числом обострений ИЛФ (отношение шансов (ОШ) – 0,64; 95 %-ный ДИ – 0,39–1,05;  $p = 0,08$ ), а также с достоверно меньшей, но не достигающей степени минимальной клинической значимости величиной снижения качества жизни (КЖ), оцениваемой при помощи респираторного вопросника Клиники Святого Георга (The Saint George Respiratory Questionnaire – SGRQ) [7, 8]. Применение нинтеданиба сопровождалось снижением риска смерти от респираторных причин [9]. Пациенты, завершившие исследование INPULSIS, получили возможность участвовать в международном (проводившемся в 24 странах) клиническом исследовании INPULSIS ON, по данным которого подтвер-

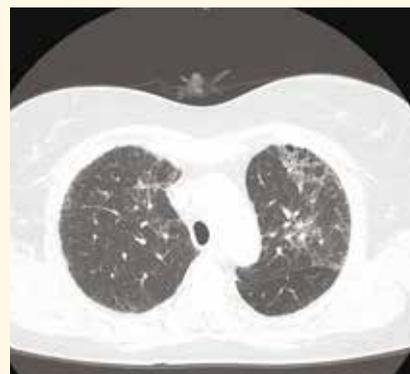
Информация об авторе:

Тұрдалы Фариза Манарбекқызы – врач пульмонолог Многопрофильной больницы № 1. Караганда  
Тел: 8 747 703 84 93; e-mail: turdaly\_fariza@mail.ru



дидлись известные данные об эффективности и безопасности нинтеданиба при длительном ( $\geq 4$  лет) его использовании. Данные исследований позволяют говорить о благоприятном профиле безопасности и удовлетворительной переносимости нинтеданиба. Наиболее частой нежелательной реакцией оказывалась диарея, однако коррекция диеты и использование лоперамида в большинстве случаев оказалось эффективным и позволило пациентам продолжать терапию [9]. Таким образом, в настоящее время можно говорить о позитивном опыте многолетнего использования нинтеданиба при ИЛФ. По данным исследований, при приеме нинтеданиба замедлялась скорость снижения показателя ФЖЕЛ независимо от его исходного уровня, что дает основание рекомендовать его как при самой ранней стадии болезни, еще до развития клинически значимых нарушений респираторной функции, так и при значительном снижении функциональных параметров дыхания [8, 9]. В связи с изложенным приводятся результаты обследования больной ИЛФ.

Больная К., 63 года. Диагноз ИЛФ у пациентки верифицирован во время пандемии COVID-19. При обращении к пульмонологу отмечалась выраженная одышка смешанного характера, кашель с продукцией слизистой мокроты по утрам желтого цвета, выраженное снижение толерантности к физическим нагрузкам. Физикальные данные: перкуторно – притупление легочного звука в нижних отделах с обеих сторон. Аускультативно: везикулярное дыхание, в нижних отделах ослабленное, в нижних отделах выслушивается двусторонняя крепитация, выдох удлинён. ЧСС 120 уд. в мин, ЧДД 32 в мин, снижение сатурации крови до 62 %. Учитывая тяжесть состояния, проведена в экстренном порядке КТ ОГК, где выявлено: картина диффузных интерстициальных изменений легких, с формированием «сотового легкого». Интерстициальная инфильтрация в S9, S10 правого легкого, в S10 левого легкого на фоне некоторого уплотнения легочной ткани (степень поражения – 1, площадь поражения менее 10 %). Увеличение медиастинальных лимфатических



**Рисунок 1.** С обеих сторон определяется уплотнение перибронхиального междолькового интерстиция, на фоне диффузных фиброзных изменений, больше справа, преимущественно в нижних отделах. В левом легком в проекции S3,6 сегментов, и справа на уровне S4,5 определяется деформация, цилиндрические расширения сегментарных, субсегментарных бронхов до 0,5 см

поражения – 1, площадь поражения около 10-15 %). Увеличение медиастинальных лимфатических узлов. Аортокоронаросклероз, кардиомегалия. Пациентка госпитализирована в провизорный центр, по тяжести состояния находилась в ОАРИТ. ПЦР на COVID-19 был отрицательным, антитела к COVID-19 IgM – положительный. При поступлении начата комбинированная бронхолитическая терапия с преднизолоном 120 мг + эуфиллин 10 мл в/в кап, с постепенным снижением дозы преднизолона, дополнительно Дексаметазон 12 мг в таблетированной форме 1 раз в сутки, 2 дня, антибактериальная, противогрибковая, антикоагулянтная терапия – на фоне лечения субъективное улучшение общего самочувствия, нарастание уровня сатурации крови до 80-82 %, на контрольном КТ ОГК через неделю уменьшение очагов инфильтрации: картина диффузных интерстициальных изменений легких с формированием «сотового легкого». Интерстициальная инфильтрация в S9, S10 правого легкого, в S10 левого легкого на фоне некоторого уплотнения легочной ткани (степень поражения – 1, площадь поражения менее 10 %). Увеличение медиастинальных лимфатических

узлов. Аортокоронаросклероз, кардиомегалия. После выписки повторно осмотрена пульмонологом, изучен полностью анамнез пациентки.

Из анамнеза: перенесла туберкулез в 2009 году, лечилась в стационаре, снята с учета в 2010 году. После чего начала ощущать одышку при физической нагрузке, в динамике с прогрессированием, периодический малопродуктивный кашель. На КТ ОГК от 2011 г. выявлены изменения в виде определения с обеих сторон уплотнения перибронхиального междолькового интерстиция, больше слева и в нижних отделах. Слева в проекции S3,6 сегментов деформация, цилиндрические расширения сегментарных, субсегментарных бронхов до 0,5 см. Трахея, главные, долевые бронхи воздушны, сегментарные, с обеих сторон деформированы. На КТ ОГК в динамике в 2012, 2013 годах – картина сохраняется без дополнительных изменений.

В 2013 году в пульмонологическом отделении верифицирован диагноз: ХОБЛ, подобрана плановая терапия: тиотропий 18 мкг 1 инг. в сутки, ипратропий/фенотерол ситуационно. Приверженность к терапии низкая, препаратами пользовалась нерегулярно. Одыш-

ка в динамике прогрессировала, неоднократно проходила в пульмонологическом стационаре лечение, где получала преднизолон в/в кап., состояние с некоторой положительной динамикой. На КТ ОГК от 2017 г. в паренхиме легких, по всем легочным полям, больше в периферических отделах определяются участки фиброзных изменений с формированием сотового рисунка. На этом фоне определяются деформированные и несколько расширенные дистальные отделы бронхов. Консультирована пульмонологом, где рекомендовано продолжить терапию ХОБЛ, дообследование по поводу интерстициального поражения легочной ткани, пациентка не обследована, далее пациентка регулярно пользовалась тиотропия бромидом 2,5 мкг 2 инг. в сутки.

По объективным данным после стационарного лечения: диффузный цианоз, изменение пальцев рук по типу барабанных палочек, ногти в виде часовых стекол, цианоз кончиков пальцев рук. Физикальный осмотр: перкуторно притупление легочного звука с обеих сторон в нижних долях. Аускультативно дыхание везикулярное в верхних отделах с обеих сторон, двусторонняя базальная инспираторная крепитация (треск целлофана), на форсированном выдохе единичные сухие свистящие хрипы, выдох удлинен. ЧДД 28 в мин, ЧСС 115 уд. в мин, Sat O<sub>2</sub> – 75-82 %.

Состояние оценивалась по результатам электронной спирометрии, показателей 6-минутного шагового теста (6-МШТ), в ходе которого определялись пройденная дистанция, уровень исходной и минимальной SpO<sub>2</sub> (min SpO<sub>2</sub>) и выраженность одышки по шкале Борга. Выраженность одышки также оценивалась по модифицированной шкале одышки (Modified Medical Research Council – mMRC).

Получены отрицательные результаты скрининга на аутоиммунные заболевания (проводился анализ крови на наличие антинуклеарного фактора, Scl-70, анти-Jo-1, SS-A, SS-B; ревматоидного фактора, антител к циклическому

Таблица 1. Клинико-рентгенологические данные пациента (до начала терапии)

Показатель	Пациентка К.
Статус курения	Не курила (пассивное курение 33 года)
Профессия	Санитарка
Возраст	65
ИМТ на момент установления диагноза	32,8
Продолжительность кашля и одышки, годы	>5
Длительность болезни на момент установления диагноза, до начала терапии	10 лет
Изменения пальцев рук по типу барабанных палочек, ногтей по типу часовых стекол	Есть
Двусторонняя крепитация в базальных отделах легких	Есть
КТ паттерн изменений в легочной паренхиме в момент установления диагноза	ОИП
Динамика КТ	Без изменений
Признаки легочной гипертензии по ЭхоКГ	Присутствует. Р сист. в ЛА= 42 мм рт. ст.
Заболевания в анамнезе	Туберкулез легких
Значимые сопутствующие заболевания	ХОБЛ, категория Д, тяжелой степени ИБС. Атеросклеротический кардиосклероз. Синусовая тахикардия. Атеросклероз аорты. ХСН ФК 2. СД 2 тип. НЭРБ. Эрозивный гипертрофический гастрит в стадии обострения. Атония привратника. ДГР. Хронический панкреатит в стадии субремиссии. ЖКБ. Холецистэктомия 2014 г. Жировой гепатоз. Киста печени. Дивертикул нисходящего отдела толстого кишечника и сигмовидной кишки

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; КТ – компьютерная томография; ОИП – обычная интерстициальная пневмония; ЭхоКГ – эхокардиография.

скому цитруллиновому пептиду). Показатели клинического анализа крови, уровня печеночных трансаминаз, креатинина, билирубина были в норме.

Биопсия легких не проведена ввиду тяжести состояния, и учитываемая анамнез заболевания, все критерии по КТВР подходят под ОИП.

На мультидисциплинарном консилиуме верифицирован диагноз: Идиопатический легочный фиброз, медленно прогрессирующее течение, фаза обострения. ХДН 3. Хроническое легочное сердце,

стадия декомпенсации. Вторичная легочная гипертензия. Сопутствующий диагноз: ХОБЛ, категория С, тяжелой степени тяжести.

С 24.11.2020 года начата антифибротическая терапия с Пирфенидоном в дозе 267 мг по схеме, с максимальным повышением дозы до 2403 мг/сут, кислородотерапия по 5-6 мл/мин до 12 часов в сутки. На фоне приема препарата в течение месяца пациентка отмечала снижение выраженности одышки, повышение толерантности к физической нагрузке, ЧДД 22-24 в мин,



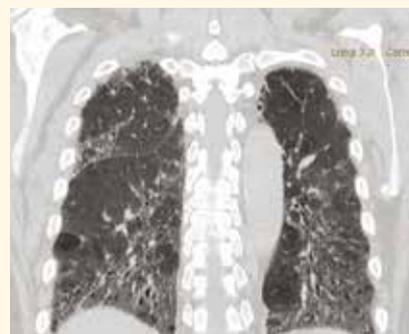
**Рисунок 2.** В проекции всех сегментов с обеих сторон имеются распространенные уплотнения по типу «матового стекла», с нечеткими контурами. На их фоне имеются выраженные ретикулярные изменения, утолщенные междольковые и внутридольковые перегородки, с тракционными бронхоэктазами, участки разрежения легочной паренхимы с формированием симптома «сотового легкого». С обеих сторон имеются эмфизематозные буллы. Сосудистый рисунок обогащен, деформирован (КТ ОГК после перенесенной COVID-19)

повышение процента кислорода крови: в покое 87-89 %, при физической нагрузке 83-86 %. Но отмечалось активное снижение веса с 70 кг до 64 кг, снижение аппетита, появились изменения в виде черных пятен гиперпигментации на лице и конечностях. С 29.12.2020 г. препарат был отменен. После отмены в течение двух недель восстановление аппетита, участки гиперпигментации исчезли, снижение веса не отмечалось, усиления одышки не было. Учитывая побочные реакции, произведена замена антифибротического препарата на Нинтеданиб 150 мг. Прием с 20.04.2021 г. На фоне приема Нинтеданиба по 150 мг 2 раза в сутки каждые 12 часов были эпизоды жидкого стула до 5 раз в сутки 1 день, препарат не прекращен, доза не уменьшена, рекомендована строгая диета, принимала Лоперамид 1 раз, на фоне прекращения жидкого стула, в дальнейшем диареи больше не отмечалось. Все лабораторные показатели были в норме. В течение последующих месяцев терапия Нинтеданибом продолжалась, одышка не нарастала.

За время терапии (на момент написания статьи длительность лечения пациентки 12 мес.) было обострение заболевания: В декабре 2021 года (8 мес.) начала отмечать усиление одышки, снижение толерантности к физическим нагрузкам, снижение сатурации крови до 69-72 % в покое, с повышением на

кислородном концентраторе до 82-84 %. На контрольном КТ ОГК по сравнению с предыдущими КТ увеличились участки матового стекла.

Госпитализирована в пульмонологическое отделение, дообследована, состояние тяжелое. При осмотре выявлен диффузный теплый цианоз, тахипноэ (ЧДД до 30 в мин), напряжение шейных мышц при дыхании в покое. Перкуторно притупление легочного звука с обеих сторон в нижних долях.



**Рисунок 3.** В обоих легких отмечается неравномерное уплотнение легочной паренхимы, преимущественно в кортикальных и базальных отделах легких, с наличием ретикулярных изменений, сотовой перестройки легочной паренхимы, с тракционными бронхоэктазами. В сравнении с предыдущим снимком КТ отмечается усиление участков матового стекла

Аускультативно дыхание везикулярное в верхних отделах с обеих сторон, двусторонняя базальная инспираторная крепитация (треск целлофана), на форсированном выдохе единичные сухие свистящие хрипы, выдох удлиннен. ЧДД 24 в мин, SatO<sub>2</sub> 64-70 % в покое. Тоны сердца при аускультации приглушены, ритм правильный. ЧСС 101 уд. в мин, АД 130/90 мм рт. ст. Температура тела 36,4 °С. Изменение пальцев в виде барабанных палочек, ногтей в виде часовых стекол, цианоз кончиков пальцев. Проведено: функциональное исследование легких: 03.12.2021 Спирография: ЖЕЛ 37, ФЖЕЛ 41, ПОС 56, ОФВ1 42, МОС25 60, МОС50 51, МОС75 37, ОФВ1%ЖЕЛ 110, ОФВ1% ФЖЕЛ186,55 % Смешанный тип нарушений ФВД с преобладанием рестрикции. Рестриктивные нарушения тяжелой степени. Генерализованная бронхиальная обструкция: в проксимальных областях тяжелой степени, в дистальных – умеренной степени. На ЭКГ: Вольтаж средний. Вертикальная эл ось. Синусовая тахикардия. Неполная блокада правой ножки пуч-

ка Гиса. Сочетанная гипертрофия желудочков. Нагрузка на правое предсердие. По данным эхокардиографии: ФВ 46 %. Умеренная трикуспидальная и легочная регургитация. Нарушение диастолической функции обоих желудочков по 1-му типу. Умеренная легочная гипертензия (Р сист. В ЛА = 42 мм рт. ст.).

По данным анализов крови: умеренный лейкоцитоз до  $12,0 \times 10^9$ , повышение СОЭ до 34 мм/час. При бакпосеве мокроты: *Klebsiella pneumoniae* –  $10^6$ . Проводилась терапия кислородом 5–6 л/мин через лицевую маску, терапия преднизолоном в/в 120 мг в сут., терапия антибиотиками (амикацин – учитывая чувствительность), ацетилцистеин 500 мкг – на фоне терапии с положительной динамикой в виде уменьшения симптомов дыхательной недостаточности, уменьшения одышки, умеренного увеличения толерантности к физической нагрузке, повышения Sat O<sub>2</sub> без кислорода до 86 %, с кислородом до 92 %, уменьшения мокроты. После обострения через 3 месяца оценивалась функциональная способность легких, проведен 6-МШТ, оценка по mMRC.

Кроме нинтеданиба в указанный период пациентка получала другие лекарственные препараты по поводу: НЭРБ. Эрозивный гипертрофический гастрит в стадии обострения. Атония привратника. ДГР. Хронический панкреатит в стадии субремиссии. ИБС. Атеросклеротический кардиосклероз. Синусовая тахикардия. Атеросклероз аорты. АГ 2 ст., риск 3. ХСН ФК 1. СД 2 тип.

По данной таблице видно, что терапия антифибротическими препаратами показала хороший эффект, по общему состоянию пациентки, функциональным показателям и тестам по качеству жизни. Перевод с Пирфенидона на Нинтеданиб проводился, учитывая только побочные реакции.

На фоне приема Нинтеданиба в течение 12 мес. достигнуты результаты: уменьшение выраженности одышки, уменьшение кашля, повышение толерантности к физической нагрузке, сатурация в крови до 87–89 % в покое, при нагрузке снижается до 84–86 %, на кислороде повышается до 95–98 %, цвет кожи розовый, цианоз кончиков пальца исчез, по оценке mMRC – 2 балла, по шкале Борга – 3 балла (умеренная одыш-

ка), отмечается прирост пройденной дистанции при проведении 6-МШТ. В динамике планируется проведение контрольного КТ легких для оценки состояния легочной ткани. С таким подходом существенно упрощается лечение заболевания, но вместе с тем остается актуальной проблема индивидуальной чувствительности к противофиброзной терапии [10]. Замедление скорости фиброобразования трудно распознать, и для этого нет надежного и доступного для использования в клинике биомаркера [8]. В настоящий момент пациентка продолжает принимать нинтеданиб 150 мг 2 раза в сутки.

### Заключение

Назначение антифибротического препарата Нинтеданиб у пациента с идиопатическим легочным фиброзом позволило достичь положительной динамики клинико-функциональных данных. При ИЛФ динамика клинико-функциональных показателей является индивидуальной характеристикой заболевания, отражающей тяжесть его течения и потенциальную эффективность лечения.

Таблица 2. Динамика функциональных параметров и показателей качества жизни пациента до назначения Нинтеданиба и в ходе лечения

Показатель	На фоне приема Пирфенидона 1 мес.		На фоне терапии Нинтеданибом		
	исходно	через 3 месяца	через 5 мес.	во время обострения	через 3 месяца после обострения
ФЖЕЛ, % долж.	37	77,6	75	41	65,5
ФЖЕЛ, л	0,83	1,49	1,30	0,9	1,24
ОФВ1, % долж.	39	81,1	66	42	69
ОФВ1, л	0,73	1,28	1,25	0,85	1,07
Минимальная SpO <sub>2</sub> при проведении 6-МШТ, %	70 %	85 %	87 %	69 %	84
Пройденная дистанция при проведении 6-МШТ, м	220 м	400 м	430 м	300 м	410 м
Оценка шкалы Борга, при проведении 6-МШТ, баллы	5	3	3	5	3
Оценка по mMRC	3+2	2	2	3	2

Примечание: ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ1 – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; SpO<sub>2</sub> – насыщение крови кислородом; 6-МШТ – 6 минутный шаговый тест; mMRC (Modified Medical Research Council) – модифицированная шкала одышки.



### Список литературы:

1. Raghu G., Collard H.R., Egan J.J. et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183 (6): 788-824. DOI: 10.1164/rccm.2009-040GL.
2. Инвазивная диагностика при синдромах внутригрудной лимфаденопатии и диссеминации / А. В. Потанин [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2011. – Т. 4, № 3. – С. 56
3. Travis W.D., Costabel U., Hansell D.M. et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 188 (6): 733-748. DOI: 10.1164/rccm.201308-1483ST.
4. 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/S22132600(14)70101-8.
5. 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.drug-dis.2015.01.001>
6. 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.
7. Kondoh Y., Cottin V., Brown K.K. Recent lessons learned in the management of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. Rev.* 2017; 26 (145): pii: 170050. DOI: 10.1183/16000617.0050-2017.
8. Lancaster L., Crestani B., Hernandez P. et al. Safety and survival data in patients with idiopathic pulmonary fibrosis treated with nintedanib: pooled data from six clinical trials. *BMJ Open Respir. Res.* 2019; 6 (1): e000397. DOI: 10.1136/bmjresp-2018-000397.
9. Richeldi L., du Bois R.M., Raghu G. et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370 (22): 2071-2082. DOI: 10.1056/NEJMoa1402584.
10. Kreuter M., Swigris J., Pittrow D. et al. The clinical course of idiopathic pulmonary fibrosis and its association to quality of life over time: longitudinal data from the INSIGHTS-IPF registry. *Respir. Res.* 2019; 20 (1): 59. DOI: 10.1186/s12931-019-1020-3.

## Особенности течения тяжелой внебольничной пневмонии у лиц пожилого возраста (Клинический случай)



Г.С. Есназарова, К.А. Зординова, Г.М. Гуламова, И. Кемелова  
Ж. Казиева, Ж. Хаирова, Б. Аскарлова, С.Мишра, А. Аскарбекова  
Казахстанско-Российский медицинский университет, г. Алматы

**Внебольничная пневмония (ВП) является одним из распространенных заболеваний и одной из ведущих причин смерти от инфекционных болезней.**

**Мы посчитали интересным представить случай тяжелой внебольничной пневмонии у пациента Б., 68 лет, который поступил в пульмонологическое отделение Городской клинической больницы №1, г. Алматы.**

**Ключевые слова:** тяжелая внебольничная пневмония, пожилой возраст, коморбидность.

### Егде жастағы адамдарда ауыр ауруханадан тыс пневмонияның ағымының ерекшеліктері (Клиникалық жағдай)

Г.С. Есназарова, К.А. Зординова, Г.М. Гуламова, И. Кемелова,  
Ж. Казиева, Ж. Хаирова, Б. Аскарлова, С.Мишра, А. Аскарбекова

<sup>1</sup>Қазақстан-Ресей медициналық университеті, Алматы қ.

Ауруханадан тыс пневмония (АТП) кең таралған аурулардың бірі және инфекциялық аурулардан өлімнің жетекші себептерінің бірі болып табылады.

Біз Алматы қ. №1 Қалалық клиникалық ауруханасының пульмонология бөлімшесіне түскен 68 жастағы науқас Б.-дағы, ауыр ауруханадан тыс пневмония жағдайын ұсынуды қызық деп таптық.

**Түйін сөздер:** ауыр ауруханадан тыс пневмония, егде жас, коморбидтік.

### Features of severe community-acquired pneumonia in the elderly (Clinical case)

G. S. Esnazarova, K.A.Zordinova, G.M.Gulamova, I.Kemelova, G.Kasieva, G. Hairova, B.Askarova, C. Myshra, A.Askarbekova

<sup>1</sup>Kazakh-Russian Medical University, Almaty,

Community-acquired pneumonia (IP) is a common disease and one of the leading causes of death from infectious diseases.

We found it interesting to present a case of severe community-acquired pneumonia in patient B., 68 years old, who entered the pulmonology Department of the City clinical hospital №1, Almaty.

**Key words:** severe community-acquired pneumonia, old age, comorbidity.

#### Введение

В структуре болезней органов дыхания [5, 16] пневмония занимает лидирующее место – на ее долю приходится более 60% всех случаев. По данным М.Н. Rozenbaum et al. [18], в Европе и Северной Америке ВП встречается у 5-10 человек на 1 тыс. взрослого населения.

Смертность от ВП у лиц молодого и среднего возраста без сопутствующих заболеваний составляет 13%, у пациентов старше 60 лет при тяжелом течении пневмонии и наличии сопутствующих заболеваний – 15-30% [15]. Смертность от ВП в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) в случае

адекватной начальной антибактериальной терапии (АБТ) у иммунокомпетентных пациентов составила 20,7% при пневмококковой пневмонии и 28% – при непневмококковой этиологии ВП [14, 4,13].

На аутопсии у каждого третьего умершего в возрасте старше 60 лет подтверждается диагноз пневмонии. Это обусловлено во многом особенностями микрофлоры: у 84,3% пожилых пациентов из дыхательных путей выделяется несколько микроорганизмов – это ассоциации пневмококка, гемофильной палочки, энтеробактерий, грибов.

Кроме вышеуказанных факторов, на показатели смертности ока-

зывают влияние сопутствующие заболевания, позднее обращение за медицинской помощью [3], неверная оценка тяжести при поступлении [3, 12], не соответствующее стандартам лечение на амбулаторном, стационарном этапах [3, 9, 11].

Имеют значение и недооценка степени тяжести ВП, позднее обращение к врачу, отсутствие полноценного рентгенологического и бактериоскопического исследования при поступлении, поздняя госпитализация, неправильная оценка тяжести заболевания при поступлении, запоздалый перевод в ОРИТ [3, 10, 12].

Высокая летальность обусловлена увеличением числа больных



тяжелой ВП (ТВП), при которых она достигает 15-30% [1], 36% [2], 10-22% – 54% [6, 16]. Основными признаками ТВП являются наличие дыхательной недостаточности, тяжелый сепсис или септический шок, а также распространенность легочных инфильтратов [6]. Единого определения ТВП не существует [8]. Она характеризуется высоким риском летального исхода и требует ведения больного в условиях ОРИТ, декомпенсацией (или ее высокой вероятностью) сопутствующей патологии, а также неблагоприятным социальным статусом больного.

Больные ТВП нуждаются в стационарном лечении в условиях терапевтического или пульмонологического отделений. В Европе доля госпитализируемых больных ВП составляет 8,5-42% [17], из которых около 10% требуют помещения в ОРИТ или палату интенсивного наблюдения. В 2/3 случаев госпитализация в ОРИТ обусловлена обострением сопутствующей патологии [7].

### Цель исследования

Изучить факторы, влияющие на течение и летальность тяжелой внебольничной пневмонии у лиц пожилого возраста.

### Материал и методы

Пациент Б., 68 лет, поступил с жалобами на одышку в покое, усиливающуюся при малейшей физической нагрузке, боль в левой половине грудной клетки, усиливающуюся при вдохе и кашле, на частый кашель с трудноотделяемой слизисто-гноющей мокротой, снижение аппетита, нарушение сна, общую слабость.

В анамнезе. Со слов дочери болеет в течение 10 дней, ухудшение связывает с переохлаждением, вначале беспокоили сухой кашель, повышение температуры тела до 37,3°C. Лечился самостоятельно, принимал нимесил, колдрекс. Последние 2 дня состояние значительно ухудшилось: присоединились одышка в покое, усиливающаяся при малейшей физической нагрузке,

боль в левой половине грудной клетки, участился кашель, появилась трудноотделяемая слизисто-гноющая мокрота, температура тела повысилась до 38°C. Была вызвана бригада 103, которая доставила его в приемный покой ГКБ. Осмотрен дежурным врачом-терапевтом, реаниматологом, госпитализирован в экстренном порядке в пульмонологическое отделение.

В течение 6 лет страдал ХОБЛ, в год два-три раза получал амбулаторное лечение, постоянно принимал симбикорт, беродуал.

Последние два года состоял на диспансерном учете у врача кардиолога с диагнозом ИБС. Стенокардия напряжения, ФК 3. АКШ (2016 г.), артериальная гипертензия с максимальным повышением АД до 180/110 мм рт. ст., принимал ингибиторы АПФ, индапамид, тромбо АСС.

Вредные привычки: курил с 16 лет по 1-1,5 пачки в день. Пенсионер. Жил один. Питание несбалансированное, в основном каши, хлебобулочные изделия.

При поступлении: общее состояние тяжелое, обусловлено дыхательной, сердечной недостаточностью, общей интоксикацией. Сознание ясное. Положение вынужденное, лежит с приподнятым головным концом. Одышка в покое, смешанного характера. ЧДД – 30 в минуту.  $SpO_2$  – 74%. Телосложение нормостеническое. Пониженного питания. Рост 183 см, масса тела 63 кг. Индекс массы тела (ИМТ) 18,9 кг/м<sup>2</sup>. Кожные покровы и видимые слизистые оболочки цианотичные, умеренно-выраженный акроцианоз, чистые. Тургор кожи снижен. Подкожно-жировая клетчатка плохо развита, распределение ее равномерное. Тонус и сила мышц снижены. Периферические лимфатические узлы при пальпации не увеличены, безболезненны. Костно-суставная система не деформирована, активные и пассивные движения в коленных суставах слегка ограничены из-за остеоартроза, слышен «хруст». На стопах, голенях умеренные отеки. Грудная клетка эмфизематозная, левая по-

ловиная отстает в акте дыхания. Голосовое дрожание над левой половиной грудной клетки усилено, над правой ослаблено. При перкуссии левой половины грудной клетки отмечается притупление легочного звука, правой половины – легочный звук с коробочным оттенком. Аускультативно: дыхание ослабленное по всем легочным полям, над поверхностью левого легкого выслушиваются мелкопузырчатые влажные хрипы, справа – рассеянные сухие хрипы. При аускультации сердца – тоны приглушены, ритм правильный, АД – 90/60 мм рт. ст., ЧСС – 120 в мин. Язык умеренно обложен белым налетом, влажный. Живот при пальпации мягкий, безболезненный, печень, селезенка не увеличены. Симптом поколачивания (-) с обеих сторон. Дизурических расстройств нет.

Результаты исследований, проведенных в приемном покое:

#### 1. Лабораторные обследования:

В общем анализе крови: умеренно-выраженный лейкоцитоз 14,5 х 10<sup>9</sup>/л, нейтрофилез 87,2%, тромбоцитопения 124 х 10<sup>9</sup>/л, выраженная лимфоцитопения 3,3%.

КЩС: рН-7,4; рО<sub>2</sub> 28,6, лактат 3,2.

Биохимический анализ крови: гипергликемия 7,4 ммоль/л, гипопропротеинемия 60,0 г/л, гипербилирубинемия 23,6 ммоль/л, повышение трансаминаз: АСТ 77,7 U/L, АЛТ 76,2 U/L. Электролиты: натрий 126, калий 3,06, хлор 92,0, мочевина 8,6 ммоль/л, креатинин 114,7 ммоль/л.

#### 2. Инструментальные обследования

ЭКГ: Синусовая тахикардия с ЧСС 128 уд/мин. Отклонение ЭОС влево. Гипертрофия левого желудочка. Диффузные изменения в миокарде.

Заключение рентгенографии: Левосторонняя полисегментарная абсцедирующая пневмония.

На основании жалоб, анамнеза, объективных данных, результатов обследования выставлен предварительный диагноз:

Основной: Внебольничная левосторонняя полисегментарная

абсцедирующая пневмония, тяжелой степени. ДН 3 ст.

Сопутствующий: ХОБЛ, эмфизематозный тип, категория В, стадия обострения, средней степени тяжести. ДН 3 ст.

ИБС. Стенокардия напряжения, ФК 3. АКШ (2016 г). Артериальная гипертензия 3 ст., Р4.

Учитывая тяжесть состояния, рентгенологическую картину обширного процесса в левом легком, проводилась дифференциальная диагностика с туберкулезом легких и раком легких.

Назначено следующее лечение: метрид 100,0 в/в капельно 2 раза, цеф-3 по 1,0-2 раза в день внутримышечно, амбро 2,0 внутримышечно 2 раза, вит. С 4,0 + 0,9% 400,0 физ. раствора внутривенно капельно, лазикс 2,0 внутривенно струйно.

На второй день самочувствие больного в динамике без улучшения. Продолжают беспокоить одышка в покое, боль в левой половине грудной клетки, усиливающаяся при глубоком вдохе, кашель с трудноотделяемой слизисто-гноющей мокротой.

Состояние остается тяжелым, одышка в покое, ЧДД 30 в/мин, Т 38°C. Кожные покровы – разлитой диффузный цианоз с умеренно-выраженным акроцианозом. Аускультативно над левым легким выслушивается ослабленное везикулярное дыхание, мелкопузырчатые влажные хрипы, над правым легким – жесткое дыхание, свистящие хрипы. Аускультативно тоны сердца глухие, ритм правильный, тахикардия. Пульс – 120 уд. в мин. АД – 100/70 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень не выступает из-под края реберной дуги.

Анализ мокроты на бак. посев и антибиотикограмму в работе.

Заключение КТ ОГК: Тотальная пневмония левого легкого. Эмфизема легких.

На третий день в 08:00 состояние больного резко ухудшилось: появилось кровохарканье, выросла одышка, усилилась боль в грудной клетке. ЧДД 35 в/мин, пульс 130 уд. в мин, АД 90/60 мм рт. ст.

В 08:10 пациент доставлен в ОАР.

Об-но: общее состояние крайне тяжелое. Тяжесть состояния обусловлена легочно-сердечной недостаточностью, интоксикацией. В сознании, ориентирован. Положение с приподнятым головным концом. Активность ограничена из-за тяжести состояния. Кожные покровы бледно-серые с выраженным акроцианозом, холодные, сухие. По всем легочным полям выслушивается ослабленное дыхание, над поверхностью левого легкого – мелкопузырчатые влажные хрипы, справа – рассеянные сухие хрипы. ЧД 35 в мин, сатурация при О<sub>2</sub>-ингаляции – 89%. Сердечные тоны глухие, ритм правильный. АД 70/40 мм рт. ст., пульс 130 в мин слабого наполнения и напряжения.

Ухудшение состояния связано с развитием инфекционно-токсического шока, острой левожелудочковой недостаточности.

Проводилась инотропная поддержка дофамином. Продолжалась антибактериальная, дезинтоксикационная, бронхолитическая терапия. Дополнительно назначены: ГКС, дезагреганты, гемостатики. Проводился мониторинг.

Взяты лабораторные анализы: тропонин 0,8 нг/мл, Д-димер 1,93 мг/л (≤0,5) – повышен.

На повторной рентгенографии легких в динамике процесс слева прогрессирует: появились инфильтративные тени неоднородной структуры сливного характера и очаговые тени в нижнем отделе на фоне пневмосклероза. Справа эмфизема. Слева корни расширены, неструктурные. Синусы свободные. Талия сердца сглажена. Заключение: Левосторонняя полисегментарная абсцедирующая пневмония.

Заключение эхокардиографии: Визуализация затруднена. Створки аортального клапана (АК) склерозированы. Полости сердца не расширены. Сократительная функция миокарда ЛЖ и ПЖ снижена. Зон гипокинеза не выявлено. ДЭХОКГ: Регургитация на МК 1 ст. Выраженная тахикардия.

10:25 Т: 36,5, пульс 108 в мин, АД-80/60 мм рт. ст. Состояние пациента остается крайне тяжелым. Кровохарканье сохраняется. Тахипноэ 30 в мин. В легких справа ослабленное дыхание, слева в верхнем отделе не проводится, в среднем и нижнем ослабленное, мелкопузырчатые хрипы в большом количестве. Гипотония несмотря на введение дофамина. Доза дофамина увеличена до 12 мкг/кг/мин.

Учитывая нарастание явлений легочно-сердечной недостаточности, несмотря на проводимую терапию, решено перевести пациента на ИВЛ.

Премедикация: Атропин 0,1% – 0,3 в/в, Димедрол 1% – 1,0 в/в струйно. Вводный наркоз: Кетамин 150 мг в/в. Миоплегия: Польсуксан 100 мг в/в. Оксигенация. Интубация трубкой №8 с манжеткой ИВЛ аппаратом Savina. (IPPV) МОД- 7 л/мин, ДО – 450 мл, РЕЕР – 3 мбар, О<sub>2</sub> – 70%.

10:45 Т° – 36,7, пульс: 100, САД – 85, ДАД – 40 мм рт. ст. Дыхание: 23. Проводится ИВЛ. Аускультативные данные прежние. Сохраняется выраженная гипотония, несмотря на применение симпатомиметиков. Мероприятия направлены на поддержание гемодинамики. Доза дофамина увеличена до 20 мкг/кг/мин. Мониторинг.

11:30 Т° – 36,7, пульс: 85, АД верх.: 130, АД нижн.: 80. Дыхание: 23.

На фоне общего крайне тяжелого состояния, проведения реанимационных мероприятий (Инфузия дофамина, ИВЛ) произошла остановка сердца.

На кардиомониторе – асистолия. Начат непрямой массаж сердца. Адреналин 0,18% 1,0 в/в на фоне прямого массажа. Через 5 мин восстановлена сердечная деятельность с ЧСС 48 уд. в мин. В/в введен атропин 0,1%-1,0. Продолжается инфузия дофамина. Через 2 мин повторная остановка сердца.

Непрямой массаж сердца продолжается. Повторно: адреналин 0,18 – 1,0 в/в на фоне прямого массажа.

Реанимационные мероприятия продолжались в течение 30 мин.



Эффекта от проводимых мероприятий не было. На кардиомониторе асистолическая прямая.

В 12:00 реанимационные мероприятия прекращены. Зафиксирована биологическая смерть пациента.

Патологоанатомический диагноз:

Основной: Левосторонняя тотальная фибринозно-гнойная абсцедирующая пневмония. Гнойный бронхит.

Осложнение: Левосторонний фибринозно-гнойный плеврит.

Причина смерти: Легочно-сердечная недостаточность: очаговые и диапедезные кровоизлияния в паренхиму внутренних органов, подслизистые и серозные оболочки, ателектазы в легких, общее веноз-

ное полнокровие, некроз эпителия почечных канальцев, очаговые некрозы гепатоцитов, отек вещества головного мозга и мягких мозговых оболочек.

Сопутствующие: Хроническая обструктивная болезнь легких. Атеросклероз аорты, церебральных и коронарных артерий. Артериальная гипертензия: концентрическая гипертрофия левого желудочка, диффузный кардиосклероз, склероз, гиалиноз сосудов микроциркуляции почек, сердца.

### Выводы

Таким образом, пожилой и старческий возраст оказывают существенное влияние на течение и прогноз внебольничной пневмонии.

Основными предикторами неблагоприятного исхода являются обширность и деструктивный характер поражения легочной ткани, коморбидность (чаще всего с ИБС), сниженная сатурация кислорода, лейкоцитоз, неправильная оценка тяжести заболевания при поступлении, несвоевременная госпитализация в отделение интенсивной терапии.

Низкий материальный доход (пенсионеры, неработающие), поздняя госпитализация в стационар, только на 7 и более сутки от начала заболевания и преимущественно по экстренным показаниям, также влияют на течение и неблагоприятный исход внебольничной пневмонии.

### Список литературы

1. Алгоритмы диагностики и протоколы оказания медицинской помощи при пневмонии: методические рекомендации для врачей / И.В. Демко, С.В. Чубарова, Н.В. Гордеева, С.В. Зеленый, Е.А. Собко, Н.И. Головина, Н.М. Николаева, А.И. Грицан, Е.Е. Корчагин. – М., 2015. 51 с.
2. Анализ летальных исходов внебольничной пневмонии в республике Башкортостан в 2015 г. / Ш.З. Загидуллин, Р.Х. Зулкарнеев, У.Р. Фархутдинов, Ю.Г. Азнабаева, Н.А. Шукюрова, И.Р. Гарфутдинова, К.Р. Даутова // XXV Национальный Конгресс по болезням органов дыхания: сб. трудов. – М., 2015. С.156–157.
3. Болотова Е.В., Шульженко Л.В., Порханов В.А. Анализ дефектов оказания лечебно-диагностической помощи больным, умершим от внебольничной пневмонии в Красноярском крае за 2014 г. // Пульмонология. Т.25, 2015. №3. С.298–302.
4. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике (пособие для врачей) / А.Г. Чучалин, А.И. Синопальников, Р.С. Козлов, И.Е. Тюрин, С.А. Рачина. – М., 2010. 82 с.
5. Иванова Г.В., Биличенко Т.Н., Чучалин А.Г. Заболеваемость и смертность населения трудоспособного возраста России по причине болезней органов дыхания в 2010-2012 гг. // Пульмонология. 2015. Т.25, №3. С.291–297.
6. Интенсивная терапия в пульмонологии. Том 1 / Под ред. С.Н. Авдеева. – М.: Атмосфера, 2014. 302 с.
7. Итоги Совета экспертов: разработка региональных программ по профилактике пневмококковой инфекции у пациентов группы риска // Пульмонология. 2011. №1. С.115–116.
8. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых / А.Г. Чучалин, А.И. Синопальников, Р.С. Козлов, С.Н. Авдеев, И.Е. Тюрин, В.А. Руднов, С.А. Рачина, О.В. Фесенко. – М., 2014. 91 с.
9. Колосов В.П., Кочегарова Е.Ю., Нарышкина С.В. Внебольничная пневмония (клиническое течение, прогнозирование исходов). – Благовещенск, 2012. 124 с.
10. Круглякова Л.В., Нарышкина С.В., Налимова Г.С. Динамика исходов внебольничной пневмонии в свете соблюдения рекомендаций Российского респираторного общества // Материалы II съезда врачей-пульмонологов Сибири и Дальнего Востока. – Благовещенск, 2007. С.72–74.
11. Круглякова Л.В., Нарышкина С.В. Неиспользованные резервы улучшения исходов внебольничной пневмонии // XXV Национальный Конгресс по болезням органов дыхания: сб. трудов. – М., 2015. С.174–175.
12. Круглякова Л.В., Нарышкина С.В. Особенности течения и исходы внебольничных пневмоний по данным Благовещенской городской клинической больницы (2009-2014) // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2015. Вып.57. С.42–48.
13. План ведения больных нетяжелой внебольничной пневмонией / А.Г. Чучалин, А.И. Синопальников, С.А. Рачина, А.В. Яценко // Врач. 2009. Спецвыпуск. С.1–19.
14. Синопальников А.И. Бактериальная пневмония // Респираторная медицина: в 2-х т. / Под ред. А.Г. Чучалина. – М.: ГЭ-ОТАР-Медиа, 2007. Т.1. С.474–509.
15. Хамитов Р.Ф., Якупова З.Н. Антимикробная химиотерапия пневмонии в амбулаторных условиях: медицинские и социально-экономические аспекты // Пульмонология. 2010. №6. С.38–41.
16. Чучалин А.Г. Пневмония: актуальная проблема медицины XXI века // Пульмонология. 2015. Т.25, №2. С.133–142.
17. Health, United States, 2006 with Chartbook on Trends in the Health of Americans. URL: <http://www.cdc.gov/nchs/data/healthus06.pdf>
18. The role of *Streptococcus pneumoniae* in community-acquired pneumonia among adults in Europe: a metaanalysis / M.H.Rozenbaum [et al.] // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 2013. Vol.32, №3. P.305–316.

## Клиническая эффективность и безопасность применения имидазолилэтанамида пентандиовой кислоты у пациентов в возрасте 3–6 лет с гриппом и другими острыми респираторными вирусными инфекциями по результатам двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого многоцентрового исследования



СЕЧЕНОВСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ  
НАУК О ЖИЗНИ

Н.А. Геппе<sup>1</sup>, Е.Г. Кондюрина<sup>2</sup>, Н.Г. Колосова<sup>1</sup>, Е.А. Яблокова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия

**Цель.** Изучение эффективности и безопасности имидазолилэтанамида пентандиовой кислоты (ИПК) при лечении гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) у детей в возрасте 3–6 лет.

Проведено двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое многоцентровое клиническое исследование с участием 190 пациентов в возрасте 3–6 лет: 95 пациентов получали ИПК в дозе 30 мг/сутки однократно в течение 5 суток, и 95 пациентов получали плацебо по той же схеме. Эффективность терапии оценивали по температуре тела, динамике отдельных симптомов заболевания по Шкале оценки тяжести состояния больного гриппом и другими ОРВИ (Шкала) и частоте развития осложнений ОРВИ. Первичная конечная точка – срок уменьшения показателя Шкалы до 2-х баллов при условии наличия не более 1-го балла по отдельным подшкалам при нормализации температуры тела от начала лечения. Анализ безопасности проводился по оценке характера и частоты развития нежелательных явлений.

**Результаты.** Применение ИПК в дозе 30 мг/сутки достоверно ускоряет достижение целей по первичной конечной точке (среднее значение в группе ИПК – 91,79 ч (95 % ДИ от 87,45 до 96,13), в группе плацебо – 100,12 ч (95 % ДИ от 96,73 до 103,51)). В группе ИПК по сравнению с плацебо в среднем на 18,56 часов быстрее происходила нормализация температуры тела. Значительно ускорялся регресс катаральных симптомов и симптомов интоксикации при применении ИПК: к 3-м суткам терапии средний показатель по Шкале для ИПК составил 5,22 балла и был статистически значимо ниже, чем в группе плацебо со значением этого показателя 6,21 балла. Сравнительный анализ частоты развития нежелательных явлений не выявил статистически значимых различий между ИПК и плацебо. Ни одно из зарегистрированных нежелательных явлений не являлось клинически значимым, не привело к отмене или изменению дозировки исследуемого препарата.

**Выводы.** Противовирусный препарат широкого спектра действия ИПК в дозе 30 мг/сут продемонстрировал высокую эффективность в лечении ОРВИ различной этиологии у детей в возрасте 3–6 лет. Применение ИПК приводит к достоверному сокращению периода лихорадки, ускоряет разрешение симптомов интоксикации и катаральных симптомов, уменьшает время выздоровления по сравнению с плацебо. ИПК характеризуется хорошей переносимостью и высокой безопасностью, что позволяет рекомендовать препарат для лечения гриппа и ОРВИ у детей с 3-летнего возраста.

**Ключевые слова:** дети, грипп, ОРВИ, лечение, имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты, Ингавирин®.

**Для цитирования:** Геппе Н.А., Кондюрина Е.Г., Колосова Н.Г., Яблокова Е.А. Клиническая эффективность и безопасность применения имидазолилэтанамида пентандиовой кислоты у пациентов в возрасте 3–6 лет с гриппом и другими острыми респираторными вирусными инфекциями по результатам двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого многоцентрового исследования. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(6): 166–174. DOI: 10.21508/1027–4065–2020–65–6–166–174



## Clinical Efficacy and Safety of Pentanedioic Acid Imidazolyl Ethanamide in Patients Aged 3 to 6 years with Influenza and other Acute Respiratory Viral Infections Based on the Results of Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Multicenter Study

N.A. Geppe<sup>1</sup>, E.G. Kondyurina<sup>2</sup>, N.G. Kolosova<sup>1</sup>, E.A. Jabloko<sup>1</sup>

<sup>1</sup>M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

**Study Goals.** Assessment of the efficacy and safety of the Pentanedioic Acid Imidazolyl Ethanamide (IPA) in the treatment of influenza and other acute respiratory viral infections (ARVI) in children aged 3–6 years.

**Children Characteristics and Study Methods.** The randomized double-blind placebo-controlled multicenter clinical study involving 190 patients aged 3–6 years was carried out as follows: 95 patients received IPA at 30 mg/day dose once for 5 days and 95 patients – placebo using the same pattern. The therapy efficacy was assessed by the body temperature, dynamics of the individual symptoms of the disease as per the Severity Scale for the patients with influenza and other acute respiratory viral infections (Scale) and the incidence rate of complications of the acute respiratory viral infections. The primary endpoint is the period of the score reduction on the Scale to 2 points, providing that there is not more than 1 score on the individual subscales with the body temperature normalization from the start of treatment. The safety analysis was carried out using the assessment of the nature and incidence rate of the adverse events.

**Results.** The IPA use at 30 mg/day dose significantly promotes the achievement of goals for the primary endpoint – the average value in the IPA group is 91.79 h (95 % confidence interval – CI from 87.45 to 96.13), in the placebo group – 100.12 h (95 % CI from 96.73 to 103.51). In the IPA group, the body temperature returned to normal by 18.56 h faster in average compared with the placebo. The regression of the catarrhal and intoxication symptoms was significantly promoted with the IPA use as follows: by the 3rd day of the therapy, the average score on the Scale was 5.22 points for IPA, and it was statistically significantly lower than that in the placebo group – 6.21 points. The comparative analysis of the incidence rate of adverse events did not reveal the statistically significant differences between IPA and placebo. None of the adverse events recorded was clinically significant, and none caused the cancellation or change in the dosage of the study drug.

**Conclusions.** IPA broad-spectrum antiviral drug at 30 mg/day dose has demonstrated the high efficacy in the treatment of the acute respiratory viral infections of various etiologies in children aged 3–6 years. The IPA use compared with the placebo causes the significant reduction of the fever period, accelerates the relief of the intoxication and catarrhal symptoms, and decreases the recovery time. The IPA is characterized by high tolerability and high safety, which allows to recommend the drug for the treatment of influenza and ARVI (acute respiratory viral infections) in children from 3 years of age.

**Key words:** children, influenza, ARVI, treatment, pentanedioic acid imidazolyl ethanamide, Ingavirin®

**For citation:** Heppe N.A., Kondyurina E.G., Kolosova N.G., Jabloko E.A. Clinical Efficacy and Safety of Pentanedioic Acid Imidazolyl Ethanamide in Patients Aged 3 to 6 years with Influenza and other Acute Respiratory Viral Infections Based on the Results of Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Multicenter Study. *Ros Vestn Perinatol i Pediatr* 2020; 65(6): 166–174 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-6-166-174

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) являются наиболее распространенным заболеванием во всем мире независимо от возраста. По данным ВОЗ, ежегодно гриппом заболевает около 1 млрд человек, а от респираторных заболеваний, ассоциированных с гриппом, умирают до 650 000 человек в год [1].

Повторные эпизоды ОРВИ наблюдаются у 25 % детей в возрасте до 1 года и у 18 % детей 1–4 лет жизни [2]. Современный критерий диагностики повторяющихся ОРВИ – частота эпизодов в течение одного года жизни. Ключевым фактором риска развития частых ОРВИ служит ранний контакт динамично формирующейся иммунной системы ребенка в первые годы жизни с различными респираторными вирусами. Отмечается, что у детей с частыми ОРВИ (5–6 раз и более в год) в большинстве случаев отсутствуют диагностируемые наруше-

ния иммунитета, поэтому именно возрастные морфофункциональные аспекты иммунного ответа служат факторами, определяющими риск возникновения и течения ОРВИ у детей раннего возраста [2].

Под руководством С. Russel [3] в Центре изучения воспаления совместно с кафедрой детской жизни и здоровья Эдинбургского университета (Великобритания) проведен систематический обзор литературы с подробным сравнительным описанием системного и локального звеньев иммунной реакции в отношении респираторных вирусов в организме детей и взрослых. Отмечается, что начало иммунной реакции в ответ на проникновение возбудителя ОРВИ у взрослых заключается в развитии нейтрофильного ответа с нарастанием выработки провоспалительных цитокинов для активации клеточного и гуморального иммунитета. В дальнейшем формируется иммунный

ответ по Th1-типу: Т-лимфоциты CD8+ и CD4+ осуществляют вируснейтрализующее действие. Завершающий этап противовирусного иммунного ответа – активация В-клеточного звена с выработкой иммуноглобулинов IgG и IgA и дифференцировка Т- и В-клеток памяти с целью формирования долгосрочного иммунитета. Показано, что любая ОРВИ у детей в возрасте до 6 лет в исходе естественного течения завершается формированием неполного иммунитета и риском реинфицирования.

Отличиями иммунного ответа детского организма на инфицирование респираторными вирусами служат повышенный уровень эозинофилов, который сохраняется на протяжении нескольких недель [4, 5], Т-лимфоцитопения, в том числе относительный дефицит CD8+, CD4+, CD3+ [6–8] в результате Т-клеточного апоптоза в ответ на проникновение вируса, а также

нарушение процесса дифференцировки Т-лимфоцитов CD8+в клетки памяти [9]. Незавершенное формирование иммунной системы у детей в возрасте до 3 лет приводит к низкому уровню ключевых защитных Т-клеточных цитокинов противовирусного ответа IL-4 и IL-10 [10], а также сопровождается дефектами дифференцировки В-лимфоцитов в клетки памяти, продуцирующие IgA, что существенно снижает напряженность постинфекционного иммунитета [11].

По данным метаанализа, проведенного в 2019 г. группой A. Matsuno [12] из Университета Сан-Паулу (Бразилия), к наиболее распространенным возбудителям ОРВИ у детей младшего возраста относятся риновирус (85,6 %), респираторно-синцитиальный вирус (59,8 %), бокавирус (23,7 %), метапневмовирус (17,8 %), коронавирусы (11,4 %), аденовирус (10,6 %), вирусы парагриппа (10,2 %), вирусы гриппа (8,5 %). При этом респираторное заболевание нередко носит характер ко-инфекции несколькими вирусами у пациентов детского возраста. И в 55–78 % случаев одновременно выделяется несколько возбудителей ОРВИ [12, 13].

Установлено, что на фоне инфекционно-воспалительного процесса в клетках эпителия дыхательного тракта и эндотелиоцитах прилегающих сосудов значительно повышается экспрессия молекул адгезии (в частности, ICAM-1), которые служат рецепторами прикрепления 90 % риновирусов [14]. Не исключено, что данный молекулярный механизм может быть объяснением формирования смешанных инфекций и длительного воспалительного процесса в тканях респираторного тракта даже после купирования клинических проявлений ОРВИ.

Опасность гриппа и других ОРВИ обусловлена риском развития вторичных бактериальных осложнений и микст-инфекций, которые протекают значительно тяжелее и дольше, чем моноинфекции, что может иметь особое

значение у детей дошкольного возраста [12, 13]. Среди долгосрочных последствий, перенесенных ОРВИ у детей раннего возраста многие исследователи отмечают накопительные риски, связанные с формированием острого и хронического воспалительного статуса в тканях респираторного тракта, которые в дальнейшем могут реализоваться в атопические состояния – бронхиальную астму, атопический дерматит, аллергический ринит [14, 15].

Таким образом, потребность в безопасном противовирусном препарате с широким спектром противовирусной активности для детей с ОРВИ остается клинически значимой проблемой.

Низкое распространение систем раннего типирования вируса, высокая частота ко-инфекции несколькими вирусами в рамках одного эпизода ОРВИ, малый арсенал противовирусных препаратов прямого действия (осельтамивир, занамивир) затрудняют возможности раннего начала этиотропной терапии и медикаментозной профилактики. К потенциальным препаратам с широким спектром противовирусной активности относится имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты (ИПК, Ингавирин®), который успешно применяется с 2008 г. в клинической практике для лечения и профилактики гриппа и других ОРВИ у взрослых и детей с 7 лет. Возможность использования ИПК для лечения детей 3–6 лет обусловлена накопленным положительным опытом ее применения у взрослых и детей 7–17 лет для лечения респираторных вирусных инфекций [16–20]. Механизм действия ИПК реализуется на уровне инфицированных клеток за счет стимуляции факторов врожденного иммунитета, подавляемых вирусными белками. Кроме того, ИПК оказывает противовоспалительное действие, обусловленное подавлением продукции TNF-α, IL-1β и IL-6 и снижением активности миелопероксидазы [16].

Цель исследования: оценка эффективности и безопасности ИПК в дозе 30 мг/сут в сравнении с пла-

цебо при лечении гриппа и других ОРВИ у детей в возрасте 3–6 лет.

### Характеристика детей и методы исследования

Проведено двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование на базе 11 центров Российской Федерации по оценке клинической эффективности и безопасности ИПК в суточной дозе 30 мг у детей в возрасте 3–6 лет с гриппом и другими ОРВИ на фоне стандартной терапии. Период проведения исследования: с января по июнь 2016 г. После получения письменного информированного согласия от родителя/усыновителя пациента проводились процедуры скрининга среди амбулаторных и стационарных пациентов.

В исследование включили 190 пациентов в возрасте от 3 до 6 лет с диагнозом грипп или ОРВИ неосложненного, среднетяжелого течения, установленным клинически на основании наличия у пациента температуры тела  $\geq 37,5$  °С, не менее одного из проявлений интоксикационного синдрома (головная боль, недомогание, миалгия, боль в глазных яблоках) и не менее одного из проявлений катарального синдрома (боль в горле, ринорея, кашель, заложенность носа).

В исследование не включали детей с осложненным течением заболевания, с признаками развития вирусной пневмонии, перенесенными за неделю до включения в исследование инфекционными заболеваниями, часто болеющих, имеющих в анамнезе бронхиальную астму, повышенную судорожную активность, декомпенсированные или нестабильные соматические заболевания, онкологические заболевания, ВИЧ-инфекцию, туберкулез, сахарный диабет, непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозную мальабсорбцию, дефицит сахаразы/изомальтозы, непереносимость фруктозы, наследственные нарушения всасывания глюкозы, дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, повышенную чувствительность к компонентам препарата Ингави-



рин\*, и не принимающих участие в любом другом клиническом исследовании в последние 90 дней до включения в данное исследование.

У всех пациентов брали мазок со слизистой оболочки носоглотки для определения вирусного возбудителя методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

При соответствии пациента критериям включения/невключения осуществляли рандомизацию (Визит 1) в одну из двух исследуемых групп (ИПК или плацебо). Содержимое одной капсулы необходимо было растворить в 50–70 мл воды или яблочного сока комнатной температуры с обязательным размешиванием в течение 20 с и принимать внутрь в течение 5 сут (Визит 1 – Визит 5), каждый день в одно и то же время независимо от приема пищи на фоне разрешенной стандартной симптоматической терапии. Первый прием препарата осуществлялся не позднее 48 ч от появления первых симптомов заболевания, рандомизация и последующий первый прием препарата – не позднее 12 ч от начала визит-скрининга.

Разрешенными в рамках исследования были детоксикационная терапия (обильное питье); жаропонижающие средства, содержащие в составе один активный компонент – парацетамол или ибупрофен, в соответствии с утвержденной инструкцией по медицинскому применению при повышении температуры тела  $\geq 38,5$  °C или независимо от уровня лихорадки при выраженных явлениях интоксикации, признаках централизации кровообращения; ирригационная терапия полости носа изотоническими стерильными растворами морской воды или 0,9 % раствора натрия хлорида, полоскание полости рта антисептическими средствами растительного происхождения, применение препаратов на основе амброксола, первоцвета или подорожника.

Критериями оценки эффективности служили температура тела (измерения в интервале 8–11 ч утром и в 20–23 ч вечером). Дина-

мику симптомов (чихание, ринорея, заложенность носа, кашель, недомогание, озноб, головная боль, миалгия, боль в горле, першение, охриплость, лихорадка) оценивали по Шкале оценки тяжести состояния больного гриппом и другими ОРВИ, предложенной J.A. Taylor и соавт. [21] (на 1–6-й день от момента рандомизации). Выраженность симптомов оценивали в баллах: отсутствие симптома – 0; умеренная тяжесть – 1 балл; выраженная тяжесть – 2 балла; тяжелая степень – 3 балла. Суммарный результат варьировал от 0 до 36 баллов.

Визит 7 проводили в форме телефонного контакта на  $14 \pm 1$  день от начала приема препарата с целью оценки поздних осложнений гриппа и других ОРВИ и нежелательных явлений после приема препарата. Наблюдение за появлением осложнений гриппа и других ОРВИ осуществляли на протяжении всего исследования.

Первичным критерием эффективности служили сроки уменьшения показателя Шкалы оценки тяжести состояния больного гриппом и другими ОРВИ до 2 баллов при условии наличия не более 1 балла по отдельным подшкалам при нормализации температуры тела от начала лечения, измеряемые в часах. Под нормализацией понимали установление температуры тела ниже 37 °C без подъема в последующие дни до Визита 7.

Вторичными критериями эффективности были сроки уменьшения показателя Шкалы оценки тяжести состояния больного гриппом и другими ОРВИ до 0 баллов к Визитам 2, 3, 4, 5 и 6; сроки нормализации температуры тела от момента начала лечения, измеряемые в часах; доля пациентов с нормализацией температуры тела к Визитам 2, 3, 4, 5 и 6; доля пациентов с осложнениями и тяжелыми осложнениями гриппа и других ОРВИ, развившимися за период с 1-го по 6-й и с 1-го по 14-й дни от момента начала лечения; сроки развития осложнений гриппа и других ОРВИ от момента начала лечения.

При определении размера выборки пациентов исходили из априорного уровня значимости альфа 0,05, уровня бета-ошибки 0,2, мощности исследования 80 %, предполагая нормальность распределения исследуемых переменных и учитывая соотношение численности групп 1:1 для выявления истинных различий в исчезновении всех симптомов гриппа и других ОРВИ не менее 0,25 сут (superiority trial). Таким образом, в исследование необходимо было включить не менее 180 пациентов (по 90 пациентов в каждую из двух групп). С учетом возможного выбывания из исследования 5 % рандомизированных пациентов выборка составила 190 пациентов.

Статистический анализ полученных данных проведен для ИТТ-популяции (Intention-to-treat population; все рандомизированные пациенты, принявшие хотя бы одну дозу исследуемого препарата) и РР-популяции (Per protocol population; все рандомизированные пациенты, завершившие исследование в соответствии с протоколом) пациентов.

Описательный анализ количественных и порядковых данных проведен с расчетом среднего арифметического с указанием стандартного отклонения, 95 % доверительных интервалов (ДИ). После проверки допущений для применения параметрического многофакторного одномерного дисперсионного анализа с повторными измерениями был выполнен расчет статистической значимости модели по критериям Ливиня, Бартлета (ANOVA) с последующим расчетом достигнутых уровней значимости по t-критериям для связанных и несвязанных выборок или непараметрическими критериями Фридмана, Крускала–Уоллиса, Манна–Уитни и Вилкоксона. Тестирование статистических гипотез о случайном распределении номинативных переменных между изучаемыми группами выполнено с использованием критерия  $\chi^2$  или точного критерия Фишера. При проведении анализа данных, представлявших тип переменных

«время до наступления события» (time-to-event), использован метод Каплана–Мейера, логарифмический ранговый критерий и/или регрессия Кокса. Для всех двусторонних статистических тестов был установлен пороговый уровень альфа-ошибки 0,05.

**Результаты**

Всего в исследовании скринированы 190 пациентов: 95 пациентов рандомизированы в группу ИПК и 95 пациентов в группу плацебо (рисунок). Статистически значимые различия между группами по демографическим и антропометрическим характеристикам (пол, возраст, рост, масса тела) не выявлены. Досрочно завершили участие в исследовании 2 пациента: 1 пациент из группы ИПК (отзыв информированного согласия) и 1 из группы плацебо (необходимость назначения антибактериальной терапии) в соответствии с критериями исключения. Таким образом, ITT-популяция (популяция безопасности) составила 190 пациентов, а PP-популяция (популяция эффективности) – 188 пациентов в возрасте от 3 до 6 лет.

Респираторные вирусы определены в ITT-популяции у 58 (61,05%) пациентов группы ИПК и у 55 (57,89 %) пациентов группы плацебо (см. таблицу).

В структуре вирусов в группе ИПК и плацебо преобладали соответственно (в процентах от числа случаев обнаружения вирусов в соответствующей группе пациентов): риновирус (35,82 и 35,00 %), грипп А (17,91 и 20,00 %) и респираторно-синцитиальный вирус (13,43 и 13,33 %). Кроме того, выявлялись вирус гриппа В, парагриппа 1-го и 2-го типов, коронавирус, аденовирус, бокавирус, метапневмовирус.

Оценка эффективности по первичной конечной точке, представляющей интегральный показатель клинического выздоровления пациентов, показала, что средние сроки уменьшения показателя Шкалы оценки тяжести состояния больного гриппом и другими ОРВИ до 2 баллов при условии наличия не бо-



**Рисунок.** Схема распределения пациентов

лее 1 балла по отдельным подшкалам и нормализации температуры в группе ИПК составили 91,79 ч (95 % ДИ от 87,45 до 96,13) и были статистически значимо ниже данного показателя в группе плацебо, составившего 100,12 ч (95 % ДИ от 96,73 до 103,51).

Данные по вторичным конечным точкам также продемонстрировали быстроту и выраженность положительных клинически значимых изменений на фоне применения ИПК. Средние сроки нормализации температуры тела от момента начала лечения в группе ИПК составили 65,07 ч (95 % ДИ от 59,56 до 70,58) и были статистически значимо ниже данного показателя в группе плацебо – 83,63 ч (95 % ДИ от 78,23 до 89,03). При этом нормализации температуры тела к Визиту 3 в утренние часы в группе ИПК достигли 28 (29,79 %) пациентов, что статистически значимо больше, чем в группе плацебо – 11 (11,7 %) пациентов (p < 0,05), а число пациентов с нормализацией температуры тела к Визиту 3 в вечерние часы в группе ИПК составило 35 (37,23 %) по сравнению с группой плацебо – 14 (14,89 %) пациентов (p < 0,05).

У пациентов PP-популяции с исходной температурой тела больше 38 °С, т.е. представляющих

подгруппу с исходно более выраженной лихорадкой, ИПК также показал превосходство по сравнению с плацебо в отношении сроков нормализации температуры тела от момента начала лечения: 49,08 ч (95 % ДИ от 44,04 до 54,11), что статистически значимо меньше, чем в группе плацебо – 60,80 ч (95 % ДИ от 54,16 до 67,44).

Средний показатель Шкалы оценки тяжести состояния больного гриппом и другими ОРВИ на Визите 0/Визите 1 составил 10,42 ± 2,56 балла у пациентов группы ИПК и 10,93 ± 3,73 балла у пациентов группы плацебо. Динамика разрешения отдельных симптомов респираторной инфекции показала, что средний показатель Шкалы оценки тяжести состояния к Визиту 3 в группе ИПК составил 5,22 (95 % ДИ от 4,69 до 5,74) балла и был статистически значимо ниже, чем в группе плацебо, который составил 6,21 (95 % ДИ от 5,69 до 6,73) балла (p < 0,05 для U-критерия Манна–Уитни). В ходе исследования не наблюдались осложнения течения гриппа и других ОРВИ.

В ходе исследования зарегистрировано 15 нежелательных явлений: 11 (11,58 %) у 5 пациентов группы ИПК и 4 (4,21 %) у 3 пациентов группы плацебо. Легкой



Таблица. Количество пациентов в группах терапии ИТТ-популяции с определенным видом вируса ОРВИ или гриппа или их сочетанием

Вирус	ИПК	Плацебо
Аденовирус	1 (1,05 %)	1 (1,05 %)
Аденовирус человека типа В, С, Е	2 (2,11 %)	5 (5,26 %)
Бокавирус	0	1 (1,05 %)
Коронавирус человека	3 (3,16 %)	3 (3,16 %)
Метапневмовирус	5 (5,26 %)	2 (2,21 %)
Респираторно-синцитиальный вирус	5 (5,26 %)	6 (6,32 %)
Риновирус человека	18 (18,95 %)	19 (20 %)
РНК вируса гриппа А	9 (9,47 %)	10 (10,53 %)
РНК вируса гриппа В	2 (2,11 %)	2 (2,11 %)
РНК парагриппа 1 типа	2 (2,11 %)	1 (1,05 %)
РНК парагриппа 2 типа	2 (2,11 %)	0
Метапневмовирус + риновирус	2 (2,11 %)	0
Метапневмовирус + респираторно-синцитиальный вирус	1 (1,05 %)	0
Респираторно-синцитиальный вирус + коронавирус	1 (1,05 %)	0
Респираторно-синцитиальный вирус + риновирус	1 (1,05 %)	1 (1,05 %)
Риновирус + аденовирус	1 (1,05 %)	0
РНК вируса Гриппа А + респираторно-синцитиальный вирус	1 (1,05 %)	1 (1,05 %)
РНК вируса Гриппа А + риновирус человека	2 (2,11 %)	0
Метапневмовирус + коронавирус	0	1 (1,05 %)
Риновирус + аденовирус типа В, С и Е	0	1 (1,05 %)
РНК вируса гриппа А + аденовирус типа В, С и Е	0	1 (1,05 %)
Всего пациентов с вирусом	58 (61,05 %)	55 (57,89 %)
Пациенты без вируса	37 (38,95 %)	40 (42,11 %)

степени тяжести были 10 нежелательных явлений (8 после приема ИПК и 2 после приема плацебо). У 5 детей нежелательные явления характеризовались средней степенью тяжести (3 после приема ИПК и 2 после приема плацебо). Связь 8 нежелательных явлений с исследуемым препаратом классифицирована исследователями как возможная (6 после приема ИПК и 2 после приема плацебо) и связь 7 нежелательных явлений с исследуемым препаратом была оценена как сомнительная (5 после приема ИПК и 2 после приема плацебо). Большая часть (5) нежелательных явлений представляла собой различные проявления кашля, 4 – насморка, 2 нежелательных явления были связаны с заложенностью носа, 2 представляли собой жесткое дыхание. Одно нежелательное явление представляло собой чиха-

ние и одно – острую респираторную вирусную инфекцию средней степени тяжести. В ходе исследования не было зарегистрировано ни одного клинически значимого нежелательного явления и ни одного случая досрочного прекращения участия пациентов в исследовании вследствие развития нежелательного явления и клинически значимого нежелательного явления, ассоциированных с исследуемым препаратом. Кроме того, ни одно из зарегистрированных нежелательных явлений не привело к отмене или изменению дозировки исследуемого препарата. Сравнительный анализ частоты развития нежелательных явлений/клинически значимых нежелательных явлений, показателей жизненно важных функций, частоты отклонений по показателям физикального осмотра не выявил статистически зна-

чимых различий между основной группой и плацебо.

#### Обсуждение

Развитие ОРВИ у детей раннего возраста с физиологически незавершенным формированием системы иммунитета разворачивается на фоне относительной недостаточности местного и системного Т-клеточного ответа и реализации компенсаторных механизмов местного неспецифического, а также местного и системного гуморального звеньев иммунитета [3]. В детской популяции неспецифический локальный иммунный ответ на фоне ОРВИ характеризуется накоплением в слизистой оболочке по всей длине респираторного тракта активированных эозинофилов, продуцирующих провоспалительные факторы лейкотриен С<sub>4</sub>, эозинофильный нейротоксин

(eosinophil-derived neurotoxin, EDN) и эозинофильный катионный белок (eosinophil cationic protein, ECP) [4, 5, 22, 23]. Системная иммунная реакция сопровождается более высоким, чем у взрослых, уровнем провоспалительных цитокинов IL-4, IL-6, IL-8 и IL-13, что приводит к активации проатопических Т-хелперов второго типа (Th2) [7, 24–26], обуславливающих усиление интоксикационного синдрома при ОРВИ и формирование сенсибилизации. Известно, что при инфицировании детей в возрасте от 1 мес до 8 лет респираторными вирусами может наблюдаться снижение продукции протективного интерферона IFN- $\gamma$  [24, 27, 28], обуславливающее длительный и интенсивный инфекционно-воспалительный процесс, в частности при микст-вирусных инфекциях [12, 13].

В данном двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом клиническом исследовании проведена оценка эффективности и безопасности ИПК в возрастной популяции у детей 3–6 лет.

В этиологической структуре возбудителей наиболее часто у пациентов в обеих группах обнаруживались риновирус – у 18 (18,95 %) пациентов в группе ИПК и 19 (20 %) пациентов в группе плацебо, вирус гриппа А – у 9 (9,47 %) пациентов в группе ИПК и 10 (10,53 %) пациентов в группе плацебо. При этом у 9,47 % пациентов в группе ИПК и 5,26 % пациентов в группе плацебо одновременно выявляли несколько типов вирусов. Зарегистрированы следующие сочетания возбудителей: вирус гриппа А + респираторно-синцитиальный вирус, вирус гриппа А + риновирус, вирус гриппа А + аденовирус, коронавирус + респираторно-синцитиальный вирус, коронавирус + метапневмовирус, метапневмовирус + риновирус человека, метапневмовирус + респираторно-синцитиальный вирус, респираторно-синцитиальный вирус + риновирус, риновирус + аденовирус. Таким образом, применение и оценка эффектов ИПК изучались в условиях гетерогенной вирусной палитры, отражающей

реальную практику с ограниченными возможностями типирования возбудителя ОРВИ.

Высокую клиническую эффективность ИПК в отношении скорости купирования лихорадочного синдрома демонстрирует разница средних сроков нормализации температуры тела от момента начала лечения в группе ИПК и плацебо, составляющая 18,56 ч (95 % ДИ от 10,84 до 26,28). В группе ИПК по сравнению с плацебо уже к утренним часам 3-х суток терапии наблюдалась в 2,5 раза большая доля пациентов, у которых достигнута стойкая нормализация температуры тела до завершения периода наблюдения ( $p < 0,05$  для двустороннего точного критерия Фишера). Регресс катаральных проявлений и симптомов интоксикации при применении ИПК также значительно ускорился при оценке по Шкале оценки тяжести состояния больного гриппом и другими ОРВИ: к 3-м суткам терапии в группе ИПК средний показатель составил 5,22 балла и был статистически значимо ниже соответствующего показателя 6,21 балла в группе плацебо, при этом в группе ИПК наблюдалось примерно двукратное уменьшение средней величины данного показателя по сравнению с исходным значением до начала терапии. На протяжении периода терапии препарат ИПК также продемонстрировал преимущество при сравнении с плацебо по следующим вторичным критериям эффективности: сроки уменьшения лихорадки, сроки нормализации температуры тела от момента начала лечения, измеряемые в часах; средняя температура тела к Визитам 3, 4 и 5; доля пациентов с нормализацией температуры тела к Визитам 3, 4 и 5; средний показатель Шкалы оценки тяжести состояния больного гриппом и другими ОРВИ к Визитам 3 и 4. Анализ полученных данных показывает устойчивую согласованность динамики отдельных клинических эффектов ИПК, а достигнутое статистически значимое различие между группой ИПК и плацебо по среднему значению сроков уменьшения показателя

Шкалы оценки тяжести состояния больного гриппом и другими ОРВИ до 2 баллов при условии наличия не более 1 балла по отдельным подшкалам и при одновременной нормализации температуры тела ( $p < 0,05$ ) служит подтверждением превосходства ИПК по сравнению с плацебо в отношении ускорения срока полного выздоровления ребенка, фактически к 3–4-м суткам от начала лечения.

В ходе исследования не зарегистрированы осложнения течения гриппа и других ОРВИ. Препарат ИПК в суточной дозе 30 мг обладает хорошим профилем безопасности у пациентов в возрасте от 3 до 6 лет. Таким образом, в исследуемой группе детей 3–6 лет ИПК зарекомендовал себя как эффективный и безопасный препарат в условиях ОРВИ гетерогенной природы. В связи с этим включение ИПК в арсенал противовирусных препаратов для применения у детей раннего возраста при гриппе и ОРВИ является обоснованным с клинических позиций и хорошо согласуется с разрабатываемыми комплексными подходами терапии, учитывающими внутренние и внешние факторы для оценки прогноза развития вирусного инфекционного процесса и долгосрочных последствий заболевания, с использованием противовирусных, противовоспалительных средств и других групп противомикробных препаратов.

### Заключение

Противовирусный препарат ИПК в суточной дозе 30 мг продемонстрировал высокую эффективность в лечении ОРВИ различной этиологии у детей в возрасте 3–6 лет. Прием ИПК приводит к достоверному сокращению периода лихорадки, ускоряет разрешение симптомов интоксикации и катаральных проявлений, ускоряет выздоровление по сравнению с плацебо, а также характеризуется хорошей переносимостью и благоприятным профилем безопасности, что позволяет рекомендовать препарат для лечения гриппа и ОРВИ у детей с 3-летнего возраста.



## Список литературы:

1. Up to 650 000 people die of respiratory diseases linked to seasonal flu each year [cited 2018 Apr 10]. Available from: <http://www.who.int/ru/news-room/detail/14-12-2017-up-to-650-000-people-die-of-respiratory-diseases-linked-to-seasonal-flu-each-year>].
2. Nazzari E., Torretta S., Pignataro L., Marchisio P., Esposito S. Role of biofilm in children with recurrent upper respiratory tract infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2014; 34(3): 421–429. DOI: 10.1007/s10096-014-2261-1 2
3. Russell C.D., Unger S.A., Walton M., Schwarze J. The Human Immune Response to Respiratory Syncytial Virus Infection. *Clin Microbiol Rev* 2017; 30(2): 481–502. DOI: 10.1128/cmr.00090-16
4. Lindemans C.A., Kimpen J.L.L., Luijk B., Heidema J., Kanters D., van der Ent C.K., Koenderman L. Systemic eosinophil response induced by respiratory syncytial virus. *Clin Exp Immunol* 2006; 144(3): 409–417. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2006.03084.x
5. Kawasaki Y., Hosoya M., Kanno H., Suzuki H. Serum regulated upon activation, normal T cell expressed and presumably secreted concentrations and eosinophils in respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics Inter* 2006; 48(3): 257–260. DOI: 10.1111/j.1442-200x.2006.02199.x
6. Larrañaga C.L., Ampuero S.L., Luchsinger V.F., Carrión F.A., Aguilar N.V., Morales P.R., Avendaño L.F. Impaired Immune Response in Severe Human Lower Tract Respiratory Infection by Respiratory Syncytial Virus. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28(10): 867–873. DOI: 10.1097/inf.0b013e3181a3ea71
7. Brand H.K., Ferwerda G., Preijers F., de Groot R., Neeleman C., Staal F.J.T., Hermans P.W.M. CD4+ T-cell counts and interleukin-8 and CCL-5 plasma concentrations discriminate disease severity in children with RSV infection. *Pediatr Res* 2012; 73(2): 187–193. DOI: 10.1038/pr.2012.163
8. Brand H.K., Ahout I.M.L., de Ridder D., van Diepen A., Li Y., Zaalberg M., Staal F.J.T. Olfactomedin 4 Serves as a Marker for Disease Severity in Pediatric Respiratory Syncytial Virus (RSV) Infection. *PLOS ONE* 2015; 10(7): e0131927. DOI: 10.1371/journal.pone.0131927
9. De Souza A.P.D., de Freitas D.N., Antunes Fernandes K.E., D'Avila da Cunha M., Antunes Fernandes J.L., Benetti Gassen R., Stein R.T. Respiratory syncytial virus induces phosphorylation of mTOR at ser2448 in CD8 T cells from nasal washes of infected infants. *Clin Exp Immunol* 2015; 183(2): 248–257. DOI: 10.1111/cei.12720
10. Reed J.L., Welliver T.P., Sims G.P., McKinney L., Velozo L., Avendano L., Welliver R.C. Innate Immune Signals Modulate Antiviral and Polyreactive Antibody Responses during Severe Respiratory Syncytial Virus Infection. *J Infect Dis* 2009; 199(8): 1128–1138. DOI: 10.1086/597386
11. Habibi M.S., Jozwik A., Makris S., Dunning J., Paras A., DeVincenzo J.P., Chiu C. Impaired Antibody-mediated Protection and Defective IgA B-Cell Memory in Experimental Infection of Adults with Respiratory Syncytial Virus. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 191(9): 1040–1049. DOI: 10.1164/rccm.201412-2256oc
12. Matsuno A.K., Gagliardi T.B., Paula F.E., Luna L.K.S., Jesus B.L.S., Stein R.T. et al. Human coronavirus alone or in co-infection with rhinovirus C is a risk factor for severe respiratory disease and admission to the pediatric intensive care unit: A one-year study in Southeast Brazil. *PLoS One* 2019; 14(6): e0217744. DOI: 10.1371/journal.pone.0217744
13. Soudani N., Caniza M.A., Assaf-Casals A., Shaker R., Lteif M., Su Y., Tang L. et al. Prevalence and characteristics of acute respiratory virus infections in pediatric cancer patients. *J Med Virol* 2019; 91(7): 1191–1201. DOI: 10.1002/jmv.25432
14. De Corso E., Lucidi D., Cantone E., Ottaviano G., Di Cesare T., Seccia V. et al. Clinical Evidence and Biomarkers Linking Allergy and Acute or Chronic Rhinosinusitis in Children: a Systematic Review. *Curr Allergy Asthma Rep* 2020; 20(11): 68. DOI: 10.1007/s11882-020-00967-9
15. Jeng M.J., Lee Y.S., Tsao P.C., Yang C.F., Soong W.J. A longitudinal study on early hospitalized airway infections and subsequent childhood asthma. *PLoS One* 2015; 10(4): e0121906. DOI: 10.1371/journal.pone.0121906
16. Инструкция по медицинскому применению препарата Ингавирин® (ЛСР-006330/08, ЛП-002968, ЛП-006482). [Patient information leaflet of Ingavirin/ (in Russ.)] <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS>
17. Шульдяков А.А., Ляпина Е.П., Кузнецов В.И., Зрячkin Н.И., Ситников И.Г., Перминова О.А. и др. Новые возможности терапии острых респираторных вирусных инфекций у детей. Вопросы практической педиатрии 2015; 10(5): 21–28. [Shul'dyakov A.A., Lyapina E.P., Kuznetsov V.I., Zryachkin N.I., Sitnikov I.G., Perminova O.A. et al. New possibilities in therapy of acute respiratory viral infections in children. *Voprosy Prakticheskoi Pediatrii* 2015; 10(5): 21 – 28. (in Russ.)]
18. Геппе Н.А., Теплякова Е.Д., Шульдяков А.А., Ляпина Е.П., Перминова О.А., Мартынова Г.П. и др. Инновации в педиатрии: оптимальный клинический эффект при лечении ОРВИ у детей препаратом комплексного действия. Педиатрия 2016; 95(2): 96–103. [N.A. Geppe N.A., Teplyakova E.D., Shul'dyakov A.A., Lyapina E.P., Perminova O.A., Martynova G.P. et al. Innovations in pediatrics: the optimal clinical effect in acute respiratory viral infections treatment in children with complex action drug. *Pediatria* 2016; 95(2): 96 – 103. (in Russ.)]
19. Фарбер И.М., Геппе Н.А., Рейхарт Д.В., Небольсин В.Е., Арнаутков В.С., Глобенко А.А. Терапия гриппа и прочих ОРВИ у детей младшего и среднего школьного возраста: влияние препарата Ингавирин® на интоксикационный, лихорадочный и катаральный синдромы. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2016; 61(2): 115–120. [Farber I.M., Geppe N.A., Reikhart D.V., Nebolsin V.E., Arnautov V.S., Globenko A.A. Therapy for influenza and acute respiratory viral infection in young and middle-aged schoolchildren: Effect of Ingavirin® on intoxication, fever, and catarrhal syndromes. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2016; 61(2):115–120. DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-2-115-120 (in Russ.)]
20. Геппе Н.А., Малахов А.Б., Кондюрина Е.Г. Обоснование выбора противовирусной терапии ОРВИ в педиатрии (мета-анализ клинических исследований эффективности имидазолилэтанмида пентадиовой кислоты у детей разных возрастных групп). Вопросы практической педиатрии 2020; 15(3): 106–114. [Geppe N.A. Malakhov, A.B., Kondyurin E.G. Rationale for the choice of ARVI antiviral therapy in pediatrics (meta-analysis of pentanedioic acid imidazolyl

- ethanamide clinical studies for ARVI treatment in children of different age groups). *Voprosy Prakticheskoi Pediatrii* 2020; 15(3): 106–114. DOI: 10.20953/1817-7646-2020-3-106-114(in Russ.)]
21. Taylor J.A., Weber W.J., Martin E.T., McCarty R.L., Englund J.A. Development of a symptom scores for clinical studies to identify children with a documented viral upper respiratory tract infection. *Pediatr Res* 2010; 68(3): 252–257. DOI: 10.1203/PDR.0b013e3181e9f3a0
  22. Kim H.H., Lee M.H., Lee J.S. Eosinophil Cationic Protein and Chemokines in Nasopharyngeal Secretions of Infants with Respiratory Syncytial Virus (RSV) Bronchiolitis and Non-RSV Bronchiolitis. *J Korean Med Sci* 2007; 22(1): 37. DOI: 10.3346/jkms.2007.22.1.37
  23. Dimova-Yaneva D., Russell D., Main M., Brooker R.J., Helms P.J. Eosinophil activation and cysteinyl leukotriene production in infants with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Clin Exp Allergy* 2004; 34(4): 555–558. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2004.1918.x
  24. Ye Q., Shao W.-X., Shang S.-Q., Pan Y.-X., Shen H.-Q., Chen X.-J. Epidemiological characteristics and immune status of children with Respiratory Syncytial Virus. *J Med Virol* 2014; 87(2): 323–329. DOI: 10.1002/jmv.24047
  25. Mella C., Suarez-Arrabal M.C., Lopez S., Stephens J., Fernandez S., Hall M.W., Mejias A. Innate Immune Dysfunction is Associated with Enhanced Disease Severity In Infants with Severe Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis. *J Infect Dis* 2012; 207(4): 564–573. DOI: 10.1093/infdis/jis721
  26. Diaz P.V., Pinto R.A., Mamani R., Uasapud P.A., Bono M.R., Gaggero A.A., Goecke A. Increased Expression of the Glucocorticoid Receptor in Infants with RSV Bronchiolitis. *Pediatr* 2012; 130(4): e804–e811. DOI: 10.1542/peds.2012-0160
  27. Hattori S., Shimojo N., Mashimo T., Inoue Y., Ono Y., Kohno Y. et al. Relationship between RANTES polymorphisms and respiratory syncytial virus bronchiolitis in a Japanese infant population. *Jpn J Infect Dis* 2011; 64(3): 242–245.
  28. Chung H.L., Park H.J., Kim S.Y., Kim S.G. Age-related difference in immune responses to respiratory syncytial virus infection in young children. *Pediatr Allergy Immunol* 2007; 18(2): 94–99. DOI: 10.1111/j.1399-3038.2006.00501.x

**Сведения об авторах:**

Адрес для корреспонденции: Геппе Наталья Анатольевна – д.м.н., проф., зав. кафедрой детских болезней Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова Первого Московского государственного университета им. И.М. Сеченова, ORCID: 0000-0003-0547-3686 e-mail: geppen@mail.ru

Колосова Наталья Георгиевна – к.м.н., доц. кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова Первого Московского государственного университета им. И.М. Сеченова, ORCID: 0000-0001-5071-9302

**Конфликт интересов:**

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

**Conflict of interest**

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.

Выражаем благодарность медицинским центрам, принявшим участие в клиническом исследовании «Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое многоцентровое исследование по оценке клинической эффективности и безопасности препарата Ингавирин®, капсулы, 30 мг, у пациентов в возрасте 3–6 лет с гриппом и другими острыми респираторными вирусными инфекциями на фоне стандартной терапии»: ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России; МБУЗ «Городская детская клиническая больница № 5 г. Перми; МБУЗ «Детская городская поликлиника № 4 г. Ростова-на-Дону»; ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница № 1 Департамента здравоохранения города Москвы»; ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России; ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России; ФГБОУ ВО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева»; ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России; ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; ФГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России.

Яблокова Екатерина Александровна – к.м.н., доц. кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова Первого Московского государственного университета им. И.М. Сеченова, ORCID: 0000-0003-3364-610X 119991 Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2  
Кондюрина Елена Геннадьевна – д.м.н., проф., зав. кафедрой педиатрии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей Новосибирского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0003-3250-3107 630091 Новосибирск, Красный проспект, д. 52

*Впервые опубликовано в журнале «Российский Вестник Перинатологии и Педиатрии», 2020; 65:(6)  
«Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii», 2020; 65:(6)*

# Ингавирин®

## ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА ГРИППА И ДРУГИХ ОРВИ



### ДЛЯ ДЕТЕЙ С 3 ЛЕТ



ПРОИЗВЕДЕНО  
В ИТАЛИИ

## ГРИПП

## ПРОСТУДА

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



ПРЕДСТАВИТЕЛЬСТВО  
АКЦИОНЕРНОГО ОБЩЕСТВА  
«ВАЛЕНТА ФАРМАЦЕВТИКА»  
В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН

РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН, 050009,  
ГОРОД АЛМАТЫ, АЛМАЛИНСКИЙ  
РАЙОН, ПРОСПЕКТ АБАЯ,  
ДОМ № 151, ОФИС № 1106

РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ  
ПРЕПАРАТА ИНГАВИРИН СИРОП:  
РК-ЛС-5№025162 от 02.09.21г.  
до 02.09.26 г.

Ингавирин®

asia@valentapharm.com

DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-11-73-76

## Особенности нарушений легочно-сердечной гемодинамики у больных муковисцидозом



О.Н. Титова, Н.А. Кузубова, А.Л. Александров, В.Е. Перлей, А.Ю. Гичкин  
ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Санкт-Петербург

**Цель исследования:** эходоплеркардиографическое определение функционального состояния легочно-сердечной гемодинамики у больных муковисцидозом (МВ).

**Дизайн:** исследование по принципу «случай – контроль».

**Материалы и методы.** У 48 взрослых больных МВ (19 мужчин и 29 женщин), преимущественно среднетяжелого течения, в возрасте 15–39 лет (средний возраст –  $28 \pm 1,1$  года) с помощью ультразвуковых методов исследования оценивали функциональное состояние легочно-сердечной гемодинамики. Контрольную группу составили 17 практически здоровых лиц в возрасте от 18 до 35 лет (средний возраст –  $27 \pm 2,7$  года). Пациенты были разделены на три группы в зависимости от уровня давления в легочной артерии (ЛА) и наличия клинических признаков недостаточности правого желудочка (ПЖ): группу 1 составили 18 больных с систолическим давлением в ЛА (СДЛА) ниже 30 мм рт. ст. (нормальным) без клинических признаков недостаточности ПЖ; в группу 2 вошли 11 пациентов с легочной гипертензией (ЛГ) в покое (СДЛА выше 30 мм рт. ст.) без признаков недостаточности правых отделов сердца; группа 3 включала 19 больных с ЛГ и признаками недостаточности ПЖ.

**Результаты.** Развитие гипертрофии и недостаточности ПЖ у больных МВ может наблюдаться при относительно невысоких величинах давления в ЛА, когда систолическое давление в ней не превышает 40–50 мм рт. ст., гипертрофия и дилатация нередко отмечались одновременно. По мере нарастания расстройств диастолической функции ПЖ у больных МВ увеличивалась сократительная активность правого предсердия одновременно с понижением отношения Е/А.

**Заключение.** У больных МВ нарушения диастолической функции правых отделов сердца зачастую предшествуют расстройствам систолической функции, что проявляется в изменении соотношения различных фаз наполнения ПЖ. В условиях нарушения диастолической функции ПЖ происходит усиление сократительной способности правого предсердия, которая снижается лишь в фазе выраженной декомпенсации хронического легочного сердца и способствует ухудшению прогноза заболевания.

**Ключевые слова:** муковисцидоз, эхокардиография, доплеркардиография, легочная гипертензия, правожелудочковая недостаточность, диастолическая функция.

Вклад авторов: Титова О.Н. – разработка концепции и дизайна статьи, проверка критически важного содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации; Кузубова Н.А. – разработка дизайна исследования, проверка критически важного содержания, редактирование текста; Александров А.Л. – участие в разработке концепции, обзор публикаций по теме статьи, анализ и интерпретация полученных данных, написание текста рукописи; Перлей В.Е. – организация и обеспечение основных этапов обследования, сбор клинического материала, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи; Гичкин А.Ю. – сбор клинического материала, создание базы данных, обработка, статистический анализ и интерпретация данных. Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Титова О.Н., Кузубова Н.А., Александров А.Л., Перлей В.Е., Гичкин А.Ю. Особенности нарушений легочно-сердечной гемодинамики у больных муковисцидозом. Доктор.Ру. 2021; 20(11): 73–76. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-11-73-76

### Disturbances of Cardiopulmonary Circulatory Dynamics in Patients with Cystic Fibrosis

O.N. Titova, N.A. Kuzubova, A.L. Alexandrov, V.E. Perley, A.Yu. Gichkin

Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University (a Federal Government-funded Educational Institution of Higher Education), Russian Federation Ministry of Health; 6–8 Lev Tolstoy St., St. Petersburg, Russian Federation 197022

Study Objective: To use echodoplercardiography to identify the functional cardiopulmonary circulatory dynamics in patients with cystic fibrosis (CF).

Study Design: Case control study.



**Materials and Methods.** 48 adult patients with moderately to severely CF (19 male and 29 female patient aged 15–39 years old (mean age:  $28 \pm 1.1$  years old) underwent ultrasound examination to identify their functional cardiopulmonary circulatory dynamics. The control group included 17 apparently healthy subjects aged 18 to 35 years old (mean age:  $27 \pm 2.7$  years old). Patients were divided into two groups depending on the pulmonary artery (PA) pressure and presence of clinical signs of right ventricle (RV) failure: group 1 included 18 patients with systolic pressure in their PA of below 30 mm Hg (normal value) without any clinical signs of RV failure; group 2 included 11 patients with pulmonary hypertension (PH) at rest (systolic pressure in PA: above 30 mm Hg) without any signs of failure in their right heart; group 3 comprised 19 patients with PH and signs of RV failure.

**Study Results.** RV hypertrophy and failure in patients with CF can be seen at relatively low pulmonary artery pressure, where systolic pressure is below 40–50 mm Hg; in many cases hypertrophy and dilatation were simultaneous. With aggravation of diastolic disorders in RV, patients with CF had increased contractive activity in their right atrium together with reduced E/A ratio.

**Conclusion.** In patients with CF, impaired diastolic function of the right heart often precedes systolic function disturbances, and the ratio of RV filling phases changes. Impaired RV diastolic function causes an increase in the contractive activity of right atrium, which reduces only at marked decompensation of the chronic pulmonary heart and contributes to a poor disease prognosis.

**Keywords:** cystic fibrosis, echocardiography, dopplercardiometry, pulmonary hypertension, right ventricular failure, diastolic function.

Contributions: Titova O.N. – study concept and design, review of critically important material, final approval of the manuscript for publication; Kuzubova N.A. – study design, review of critically important material, text editing; Alexandrov A.L. – participation in study concept, review of thematic publications, data analysis and interpretation, text of the article; Perley V.E. – organisation and arrangements for key stages of examination, clinical material collection, review of thematic publications, text of the article; Gichkin A. Yu. – clinical material collection, database generation, statistical analysis and data interpretation.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Titova O.N., Kuzubova N.A., Alexandrov A.L., Perley V.E., Gichkin A.Yu. Disturbances of Cardiopulmonary Circulatory Dynamics in Patients with Cystic Fibrosis. Doctor.Ru. 2021; 20(11): 73–76. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-11-73-76

## Введение

Прогрессирование дыхательной недостаточности и сопутствующая гипоксия у больных муковисцидозом (МВ) в 70 % случаев сочетаются с выраженными нарушениями легочно-сердечной гемодинамики вплоть до развития хронического легочного сердца [1–3]. В качестве одной из основных причин формирования недостаточности правого желудочка (ПЖ) у больных МВ многие авторы называют легочную гипертензию (ЛГ), приводящую к перегрузке правых отделов сердца, однако возможные конкретные механизмы декомпенсации ПЖ остаются дискуссионными, особенно в тех случаях, когда давление в легочной артерии (ЛА) лишь незначительно повышено [4, 5].

Следует заметить, что диагностика недостаточности кровообращения у больных с патологией легких является непростой задачей, особенно на ранних этапах заболевания, так как часто гемодинамические нарушения маскируются сопутствующей дыхательной недостаточностью. В связи с этим наиболее перспективными методами исследования легочно-сердечной гемодинамики у данных больных представляются ультразвуковые – ЭхоКГ и доплеркардиография

(ДКГ), предоставляющие уникальную возможность прижизненного определения размеров полостей сердца, сократительной способности и толщины миокарда, анализа внутрисердечного кровотока.

Целью настоящего исследования было эходоплеркардиографическое (ЭхоДКГ) определение функционального состояния легочно-сердечной гемодинамики у больных МВ.

## Материалы и методы

Исследование проводилось в НИИ пульмонологии (директор – д.м.н., профессор О.Н. Титова) Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова (ректор – академик РАН С.Ф. Багненко) в 2015–2019 гг. Все пациенты подписывали информированное согласие на исследование.

Нами обследованы 48 больных смешанной формой МВ (19 мужчин и 29 женщин), преимущественно среднетяжелого течения, в возрасте 15–39 лет (средний возраст –  $28 \pm 1,1$  года). Контрольную группу составили 17 практически здоровых лиц в возрасте от 18 до 35 лет (средний возраст –  $27 \pm 2,7$  года).

ЭхоДКГ исследование легочно-

сердечной гемодинамики проводили в положении лежа на левом боку при спонтанном дыхании из парастернального, апикального и субкостального акустических доступов на ультразвуковой диагностической системе Vivid 7 Dimension (GE, США) с использованием матричного датчика, несущая частота – 4 МГц.

По ЭхоКГ в одно- и двухмерном режиме рассчитывали следующие показатели, характеризующие функциональное состояние правых отделов сердца: конечно-систолический и конечно-диастолический (КДР) размеры ПЖ, толщину миокарда передней стенки ПЖ в систолу и диастолу, скорости сокращения и расслабления миокарда ПЖ, фракцию систолического утолщения миокарда передней стенки ПЖ, фракцию систолического уменьшения площади правого предсердия, систолическое давление в ЛА (СДЛА) по градиенту трикуспидальной регургитации. Для определения систолической функции ПЖ рассчитывали амплитуду движения кольца трикуспидального клапана (АТК).

При оценке диастолической функции ПЖ по спектрограммам транстрикуспидального кровотока рассчитывали следующие ДКГ-показатели: максимальную скорость

кровотока в фазу раннего диастолического наполнения ПЖ (Е), максимальную скорость кровотока в фазу позднего диастолического наполнения ПЖ (А), отношение максимальных скоростей (Е/А), время замедления (Т зам.) кровотока в раннюю диастолу. Использование тканевой доплерографии позволяло рассчитать соответствующие скорости движения кольца трикуспидального клапана ( $e'/a'$ ), а также соотношение  $E/e'$  ПЖ.

Пациенты были разделены на три группы в зависимости от уровня давления в ЛА и наличия клинических признаков недостаточности ПЖ: группу 1 составили 18 больных с СДЛА ниже 30 мм рт. ст. (нормальным) без клинических признаков недостаточности ПЖ; в группу 2 вошли 11 пациентов с ЛГ в покое (СДЛА выше 30 мм рт. ст.) без признаков недостаточности правых отделов сердца; группа 3 включала 19 больных с ЛГ и признаками недостаточности ПЖ.

Статистическая обработка материала выполнялась с использованием стандартного пакета Statistica for Windows 6.0. Определение числовых характеристик переменных с вычислением средней арифметической и ошибки средней проведено с помощью методов описательной статистики при нормальном распределении. Различия между средними величинами по группам считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты

В таблице представлены ЭхоКГ- и ДКГ-показатели легочно-сердечной гемодинамики у пациентов с МВ и в контрольной группе. У больных МВ без клинических признаков недостаточности ПЖ с нормальным уровнем давления в ЛА (группа 1) не было изменений определявших показателей гемодинамики по сравнению с параметрами контрольной группы.

У больных МВ с ЛГ, но без признаков недостаточности ПЖ (группа 2), были отмечены лишь незначительные нарушения диастолической функции миокарда ПЖ,

несмотря на повышенное СДЛА (до  $36,3 \pm 1,70$  мм рт. ст.) и небольшую (начальную) гипертрофию миокарда ПЖ (до  $0,43 \pm 0,04$  см). Так, КДР ПЖ в группе 2 составил  $2,96 \pm 0,09$  см против  $2,64 \pm 0,07$  см в группе 1 ( $p > 0,05$ ), приближаясь к верхней границе нормальных значений у здоровых лиц. Появление диастолической дисфункции миокарда в этой группе пациентов выразилось как в статистически значимом снижении отношения Е/А ПЖ, так и в увеличении соотношения  $E/e'$  ПЖ по сравнению с показателями группы 1 (в обоих случаях  $p < 0,01$ ).

Наиболее выраженные изменения систолической и диастолической функции ПЖ выявили у больных МВ с признаками недостаточности ПЖ при наличии ЛГ (группа 3), у них зарегистрированы статистически значимые отличия всех изучавшихся гемодинамических показателей от контрольных значений.

Так, в группе 3 отмечалась значительная дилатация правых отделов сердца: КДР ПЖ был увеличен до  $3,61 \pm 0,09$  см против  $2,52 \pm 0,08$  см в контрольной группе ( $p < 0,01$ ). У больных с ЛГ наблюдалась также отчетливая гипертрофия миокарда ПЖ, значительно снижались фракция систолического утолщения миокарда передней стенки ПЖ и АТК ( $p < 0,01$  при сравнении с контрольной группой).

Нарушение диастолической функции ПЖ у больных МВ с клиническими признаками недостаточности ПЖ прежде всего характеризовалось выраженным снижением отношения пиковых скоростей в фазу диастолического наполнения ПЖ (Е/А) и повышением соотношения  $E/e'$  ПЖ (в обоих случаях  $p < 0,01$  при сравнении с контрольной группой). У больных МВ в группе 3 также существенно нарушались временные характеристики раннего диастолического наполнения ПЖ. Например, обнаружено значительное увеличение Т зам. у больных МВ в группе 3 по сравнению с показателями как в контрольной группе, так и в других группах больных МВ (во

всех случаях  $p < 0,01$ ). Показатель фракции систолического уменьшения площади правого предсердия у больных МВ с недостаточностью ПЖ тоже был значительно больше, чем во всех остальных группах ( $p < 0,01$ ).

### Обсуждение

Полученные результаты позволяют согласиться с мнением о сравнительно большей уязвимости процесса расслабления миокарда для неблагоприятных воздействий по сравнению с систолой желудочков [6, 7]. Об этом свидетельствуют выявленные нарушения со стороны показателей диастолической функции ПЖ у больных с ЛГ, но без клинических признаков недостаточности ПЖ. Отмеченное снижение скорости замедления кровотока в раннюю диастолу у больных МВ может быть напрямую связано с нарушением расслабления миокарда и, соответственно, с замедлением снижения давления в ПЖ.

Изменение соотношения амплитуд пиковых скоростей диастолического наполнения Е/А отражает состояние жесткости и растяжимости миокарда, влияющее преимущественно на процесс пассивного наполнения желудочка. В свою очередь, изменение временных показателей в фазу раннего диастолического наполнения желудочка характеризует процесс активного расслабления, когда часть притока крови осуществляется за счет присасывающего действия миокарда. В качестве возможных причин нарушения релаксации, увеличения жесткости стенок желудочка можно назвать неблагоприятное воздействие на миокард разнообразных факторов: хронической гипоксемии, гиперкапнии, ацидоза, а также длительной интоксикации у больных МВ.

Можно согласиться с мнением ряда авторов, считающих, что нарушения функционального состояния ПЖ связаны с выраженностью артериальной гипоксемии и гиперкапнии, характером и длительностью инфекционно-токсических и аутоиммунных воздействий на миокард, а также не столько непосредственно

Таблица. Ультразвуковые показатели правых отделов сердца у больных муковисцидозом и у здоровых лиц,  $M \pm m$

Показатели гемодинамики	Контрольная группа	Группа 1	Группа 2	Группа 3
Систолическое давление в легочной артерии, мм рт. ст.	23,7 ± 1,04	24,3 ± 0,63	36,30 ± 1,70*, **	47,10 ± 1,82*, **
Конечно-диастолический размер правого желудочка (ПЖ), см	2,52 ± 0,08	2,64 ± 0,07	2,96 ± 0,09	3,61 ± 0,09*, **
Толщина миокарда передней стенки ПЖ в диастолу, см	0,29 ± 0,01	0,31 ± 0,01	0,43 ± 0,04*, **	0,49 ± 0,04*, **
Фракция систолического утолщения миокарда передней стенки ПЖ	0,58 ± 0,03	0,57 ± 0,02	0,47 ± 0,05	0,19 ± 0,01*, **
Амплитуда движения кольца трикуспидального клапана, см	2,1 ± 0,09	1,9 ± 0,11	2,2 ± 0,13	1,3 ± 0,08*, **
Е/А ПЖ	1,25 ± 0,07	1,18 ± 0,04	0,95 ± 0,05*	0,64 ± 0,06*, **
Е/е' ПЖ	4,6 ± 1,07	4,7 ± 1,11	5,7 ± 1,13*	7,8 ± 1,17*, **
Время замедления кровотока в раннюю диастолу, мс	142 ± 9	134 ± 7	122 ± 8*	98 ± 6*, **, ***
Фракция систолического уменьшения площади правого предсердия	0,24 ± 0,01	0,22 ± 0,02	0,31 ± 0,03	0,45 ± 0,03*, **, ***

\* Отличия от контрольной группы статистически значимы ( $p < 0,01$ ).

\*\* Отличия от группы 1 статистически значимы ( $p < 0,01$ ).

\*\*\* Отличия от группы 2 статистически значимы ( $p < 0,01$ ).

с уровнем давления в малом круге кровообращения, сколько со сложными влияниями на миокард и в целом на сердечно-сосудистую систему разнообразных факторов, в том числе нарушений кислотно-основного равновесия и электролитного состава крови, повышенного выброса в кровь биологически активных веществ, гормонов, продуктов воспаления из патологического очага [8–12].

Нормальной компенсаторной реакцией на возрастание постнагрузки на ПЖ являлась тенденция к увеличению некоторых фракционных и скоростных показателей миокарда, сохранности АТК.

Результаты проведенного исследования показывают, что развитие гипертрофии и недостаточности

ПЖ может наблюдаться при относительно невысоких величинах давления в ЛА и при СДЛА, не превышающем 40–50 мм рт. ст., гипертрофия и дилатация нередко отмечались одновременно.

Полученные данные также свидетельствуют о том, что правое предсердие до какой-то степени способно компенсировать нарушения функции ПЖ, так, по мере нарастания расстройств диастолической функции ПЖ у больных МВ отмечался рост сократительной активности правого предсердия одновременно с понижением отношения Е/А.

### Заключение

У больных муковисцидозом (МВ) нарушения диастолической функции правых отделов сердца

предшествуют расстройствам систолической функции, что проявляется в изменении соотношения различных фаз наполнения правого желудочка (ПЖ).

В условиях нарушения диастолической функции ПЖ происходит усиление сократительной способности правого предсердия, которая снижается лишь в фазе выраженной декомпенсации хронического легочного сердца.

Своевременное проведение в полном объеме необходимой терапии и мониторинг состояния больных МВ позволят замедлить формирование необратимых нарушений легочно-сердечной гемодинамики, что будет способствовать улучшению прогноза и качества жизни пациентов.

### Список литературы:

1. Ziegler B., Perin C., Casarotto F.C. et al. Pulmonary hypertension as estimated by Doppler echocardiography in adolescent and adult patients with cystic fibrosis and their relationship with clinical, lung function and sleep findings. Clin. Respir. J. 2018; 12(2): 754–61. DOI: 10.1111/crj.12590
2. Tonelli A.R., Fernandez-Bussy S., Lodhi S. et al. Prevalence of pulmonary hypertension in end-stage cystic fibrosis and correlation with survival. J. Heart. Lung Transplant. 2010; 29(8): 865–72. DOI: 10.1016/j.healun.2010.04.006
3. Podolska E., Pogorzelski A., Woś H. Echocardiographic assessment of cor pulmonale in patients with cystic fibrosis. Wiad. Lek. 2006; 59(3–4): 208–13.
4. Burghuber O.C., Salzer-Muhar U., Bergmann H. et al. Right ventricular performance and pulmonary haemodynamics in adolescent and adult patients with cystic fibrosis. Eur. J. Pediatr. 1988; 148(3): 187–92. DOI: 10.1007/BF00441398
5. Belle-van Meerkerk G., Cramer M.J., Kwakkel-van Erp J.M. et al. Pulmonary hypertension is a mild comorbidity in end-stage cystic

- fibrosis patients. *J. Heart Lung Transplant.* 2013; 32(6): 609–14. DOI: 10.1016/j.healun.2013.03.006
6. Mocan M., MocanHognogi L.D., Anton F.P. et al. Biomarkers of inflammation in left ventricular diastolic dysfunction. *Dis. Markers.* 2019; 2019: 7583690. DOI: 10.1155/2019/7583690
  7. Wan S.H., Vogel M.W., Chen H.H.J. Pre-clinical diastolic dysfunction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 63(5): 407–16. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.10.063
  8. Badano L.P., Ghingina C., Easaw J. et al. Right ventricle in pulmonary arterial hypertension: haemodynamics, structural changes, imaging, and proposal of a study protocol aimed to assess remodelling and treatment effects. *Eur. J. Echocardiogr.* 2010; 11(1): 27–37. DOI: 10.1093/ejechocard/jep152
  9. Güder G., Störk S. COPD and heart failure: differential diagnosis and comorbidity. *Herz.* 2019; 44(6): 502–8. DOI: 10.1007/s00059-019-4814-7
  10. Vonk Noordegraaf A., Galie N. The role of the right ventricle in pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. Rev.* 2011; 20(122): 243–53. DOI: 10.1183/09059180.00006511
  11. Giacchi V., Rotolo N., Amato B. et al. Heart involvement in children and adults with cystic fibrosis: correlation with pulmonary indexes and inflammation markers. *Heart Lung Circ.* 2015; 24(10): 1002–10. DOI: 10.1016/j.hlc.2015.03.006
  12. Bright-Thomas R.J., Ray S.G., Webb A.K. Pulmonary artery pressure in cystic fibrosis adults: characteristics, clinical correlates and long-term follow-up. *J. Cyst. Fibros.* 2012; 11(6): 532–8. DOI: 10.1016/j.jcf.2012.04.012
  13. Мищук Н.Е. Нарушения функции диафрагмы. Ліки України. *Medicine of Ukraine.* 2016; 7–8 (203–204): 48–54. [Mishhuk N.E. Diaphragm function disturbances. Ліки України. *Medicine of Ukraine.* 2016; 7–8 (203–204): 48–54. (in Russian)].
  14. Ricoy J., Rodríguez-Núñez N., Álvarez-Dobaño J.M. et al. Diaphragmatic dysfunction. *Pulmonology.* 2019; 25(4): 223–35. Epub. 2018 Dec. 1. DOI: 10.1016/j.pulmoe.2018.10.008
  15. Базылев В.В., Парамонова Т.И., Вдовкин А.В. Анализ положения и подвижности диафрагмы у взрослых с нормальной функцией легких до и после кардиохирургических операций. Лучевая диагностика и терапия. 2017; 1(8): 53–63. [Bazylev V.V., Paramonova T.I., Vdovkin A.V. Analysis of the position and mobility of the diaphragm in adults with normal lung function before and after cardiac surgery. *Diagnostic radiology and radiotherapy.* 2017; 1(8): 53–63. (in Russian)]. DOI: 10.22328/2079-5343-2017-1-53-63
  16. Неклюдова Г.В., Авдеев С.Н. Возможности ультразвукового исследования диафрагмы. Терапевтический архив. 2019; 91(3): 86–92. [Neklyudova G.V., Avdeev S.N. Possibilities of ultrasound research of the diaphragm. *Therapeutic Archive.* 2019; 91(3): 86–92. (in Russian)]. DOI: 10.26442/00403660.2019.03.000129
  17. Dubé B.-P., Dres M. Diaphragm Dysfunction: Diagnostic Approaches and Management Strategies. *J. Clin. Med.* 2016; 5(12): 113. DOI: 10.3390/jcm5120113
  18. Якушин М.А., Якушина Т.Н. Топическая диагностика поражений нервной системы на шейном уровне. Альманах клинической медицины. 2001; 46: 246–51. [Jakushin M.A., Jakushina T.N. Regional exclusion of cervical neural disorders. *Almanac of Clinical Medicine.* 2001; 46: 246–51. (in Russian)].
  19. Halpern S.L., Covner A.H. Motor manifestation of herpes zoster: report of a case of associated permanent paralysis of the phrenic nerve. *Arch. Intern. Med.* 1949; 84(6): 907–16. DOI: 10.1001/archinte.1949.00230060064005
  20. Oike M., Naito T., Tsukada M. et al. A case of diaphragmatic paralysis complicated by herpes-zoster virus infection. *Intern. Med.* 2012; 51(10): 1259–63. DOI: 10.2169/internalmedicine.51.6935
  21. Apiyo P., Hajek J. Herpes zoster complicated by phrenic nerve palsy and respiratory compromise. *Afr. Health Sci.* 2019; 19(3): 2347–50. DOI: 10.4314/ahs.v19i3.6
  22. Ashkir Z.M., Tsaknis G. A rash and a rare cause of unilateral diaphragmatic paralysis. *BMJ Case Rep.* 2017; 2017. DOI: 10.1136/bcr-2016-218440
  23. Gabutti G., Valente N., Kuhdari P. et al. Prevention of herpes zoster and its complications: from the clinic to the real-life experience with the vaccine. *J. Med. Microbiol.* 2016; 65(12): 1363–9. DOI: 10.1099/jmm.0.000386

Титова Ольга Николаевна – д.м.н., доцент, директор Научно-исследовательского института пульмонологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России. 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8. eLIBRARY.RU SPIN: 4801-4985. <https://orcid.org/0000-0003-4678-3904>. E-mail: [titova-on@mail.ru](mailto:titova-on@mail.ru)

Кузубова Наталья Анатольевна – д.м.н., заместитель директора Научно-исследовательского института пульмонологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России. 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8. eLIBRARY.RU SPIN: 4461-0180. <https://orcid.org/0000-0002-1166-9717>. E-mail: [kuzubova@mail.ru](mailto:kuzubova@mail.ru)

Александров Альберт Леонидович (автор для переписки) – д.м.н., профессор, руководитель отдела клинической и экспериментальной патологии органов дыхания Научно-исследовательского института пульмонологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ

им. И.П. Павлова Минздрава России. 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8. eLIBRARY.RU SPIN: 2670-7146. <https://orcid.org/0000-0002-9246-5256>. E-mail: [dissovspbpmu02@mail.ru](mailto:dissovspbpmu02@mail.ru)

Перлей Виталий Евгеньевич – д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник Научно-исследовательского института пульмонологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России. 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8. eLIBRARY.RU SPIN: 7596-2494. <https://orcid.org/0000-0001-6292-3888>. E-mail: [viper1956@mail.ru](mailto:viper1956@mail.ru)

Гичкин Алексей Юрьевич – к.м.н., врач функциональной диагностики Научно-исследовательского института хирургии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России. 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8. eLIBRARY.RU SPIN: 2981-8473. <https://orcid.org/0000-0003-1127-0041>. E-mail: [gich59@mail.ru](mailto:gich59@mail.ru)

Впервые опубликовано в журнале «Доктор.Ру», 2021; 20(11)

## Психотерапия эффективна при астме

**Резюме. Результаты Кокрановского обзора подтвердили действенность когнитивно-поведенческой терапии в улучшении качества жизни и контроле симптомов**

Бронхиальная астма, кроме соматических компонентов, ассоциирована с целым рядом психологических проблем. По данным исследований у лиц с астмой достоверно чаще отмечают тревогу и депрессию. Эти симптомы ухудшают течение основного заболевания и связаны с более высокой частотой госпитализации и ухудшением контроля проявлений астмы. Кроме этого, некоторые проявления тревоги часто неправильно интерпретируются клиницистами в качестве симптомов астмы. Например, ощущение нехватки воздуха является также классическим проявлением панической атаки, однако лечение при этом состоянии в корне отличается от лечения при астме. При этом симптомы панического расстройства могут ухудшать качество жизни пациента даже в большей мере, чем сама астма.

В связи с этим, с учетом существенного психосоматического компонента, в последнее время прилагаются значительные усилия в разработке психологических интервенций, способных помочь справиться с этими проблемами. На этом поприще уже существуют определенные успехи. В частности, в рамках клинических испытаний неоднократно доказывали эффективность когнитивно-поведенческой терапии (КПТ), направленной на изменение иррациональных убеждений, связанных с астмой. Это помогает пациентам справиться с негативными эмоциями, усиливающими соматическую симптоматику.

В недавнем Кокрановском обзоре ученые во главе с доктором Кайлег Кью (Kayleigh Kew) провели анализ всех подобных работ и заключили, что КПТ действительно эффективна при бронхиальной астме. Однако на данный момент все еще существуют ограничения, связанные со слабым качеством доказательств.

Как отмечают авторы, в контексте хронических заболеваний индивид может излишне переживать по поводу различных аспектов заболевания или может думать, что с ними сложно справиться. В некоторых ситуациях эти мысли могут быть реалистичными, в других — быть преувеличенными и приводить к тревоге, панике или депрессии. Это также сказывается и на поведении, человек начинает избегать определенных ситуаций, в которых тревога усиливается (например общения с людьми), или перестает соблюдать рекомендации врача (например принимать слишком много лекарственных средств). Это все может иметь существенные негативные последствия.

В случае тревоги или депрессии это также может запускать замкнутый круг, который способен все больше и больше усиливать негативные переживания. Например, сама тревога может запускать физические симптомы (утрудненность дыхания, неприятные ощущения в груди, ощущение сердцебиения и др.). Это может интерпретироваться человеком как проявление симптомов астмы. Переживания по этому поводу могут действительно приводить к учащению приступов астмы. Это, в свою очередь,

вызывает стресс и еще больше усиливает тревогу, и цикл повторяется снова. Теоретически КПТ способна помочь пациенту разорвать этот замкнутый круг и таким образом улучшить контроль симптомов.

В целом в анализ включили 9 исследований, отобранных из всех опубликованных на сегодняшний день работ. Для оценки эффекта КПТ провели сравнение в симптомах астмы, оцененных с помощью валидных шкал, между группами, которым проводили КПТ, и теми, которым проводили лишь стандартное лечение. Основные результаты представлены ниже.

- **Качество жизни.** Использование КПТ способствовало более существенному улучшению качества жизни пациентов. По шкале AQLQ (качество жизни при астме) в группе КПТ после лечения пациенты в среднем набирали на 0,55 балла меньше (меньше — лучше). Различия были статистически достоверными. Эти различия сохранились и спустя 3; 6 и 12 мес после лечения.



- **Контроль симптомов.** Пациенты группы КПТ также в лучшей степени контролировали симптомы астмы. Для оценки этого показателя в исследованиях использовали различные шкалы. Суммарные различия в пользу КПТ составили 0,98 стандартизированной разницы средних (СРС, разница средних показателей по разным шкалам/стандартное отклонение в контроле астмы среди участников исследования).
- **Тревога.** Использование КПТ в сравнении со стандартным лечением также достоверно снижало интенсивность тревоги (СРС – 0,38).

В заключение авторы отметили, что согласно полученным результатам, КПТ действительно может помочь в улучшении качества жизни, снижении уровня тревоги и контроле симптомов астмы в сравнении со стандартной терапией. Однако авторы систематического обзора отметили и высокий риск системной ошибки во многих рассматриваемых работах, а также высокую гетерогенность (разрозненность) результатов. Это означает необходимость проведения дополнительных исследований перед созданием четких рекомендаций для рутинного применения этого вида психотерапии при астме.

Kew K.M., Nashed M., Dulay V., Yorke J. (2016) *Cognitive behavioural therapy (CBT) for adults and adolescents with asthma. Cochrane Database of Systematic Reviews, 9: CD011818.*

Виталий Безшейко

Редакция «Украинского медицинского журнала»

### УТВЕРЖДЕНА

Приказом Председателя  
РГУ «Комитет медицинского и фармацевтического контроля  
Министерства здравоохранения  
Республики Казахстан»  
от 02.12.2021 г. №Н045376

### ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ

Нормомед®

### МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ

Нет

### ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, ДОЗИРОВКА

Сироп 50 мг/мл, 120 мл и 240 мл

### ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Противоинфекционные препараты для системного использования. Противовирусные средства для системного применения. Противовирусные препараты прямого действия. Противовирусные препараты прочие. Инозин Пранобекс.

Код АТХ: J05AX05

### ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Препарат Нормомед®, сироп 50 мг/мл, показан к применению у пациентов в возрасте старше 1 года по следующим показаниям:

- в качестве дополнительной терапии у пациентов с нарушенным иммунитетом при наличии рецидивирующих инфекций верхних дыхательных путей
- инфекции кожи и слизистых оболочек, вызванные вирусом Herpes simplex I или II типа, а также вирусом Varicella zoster (вирус ветряной оспы и опоясывающего лишая)
- другие вирусные инфекции (например, подострый склерозирующий панэнцефалит)

### ПЕРЕЧЕНЬ СВЕДЕНИЙ, НЕОБХОДИМЫХ ДО НАЧАЛА ПРИМЕНЕНИЯ

#### Противопоказания

- гиперчувствительность к действующему веществу или любому из вспомогательных веществ
- острый приступ подагры или повышенная концентрация мочевой кислоты в крови
- беременность и период лактации (в связи с отсутствием опыта применения)
- дети в возрасте до 1 года и весом  $\leq 10$  кг
- пациенты с редкими наследственными заболеваниями в виде непереносимости фруктозы, нарушения всасывания глюкозы-галактозы или недостаточности сахаразы-изомальтазы

#### Необходимые меры предосторожности при применении

Препарат Нормомед® следует применять с осторожностью у пациентов с наличием в анамнезе подагры, повышения уровня мочевой кислоты в крови, с мочекаменной болезнью и с нарушением функции почек. У этих пациентов следует тщательно контролировать уровень мочевой кислоты во время лечения.

При длительном лечении препаратом Нормомед® (3 месяца и дольше) у каждого пациента следует регулярно контролировать концентрацию мочевой кислоты в сыворотке крови и моче, показатели общего анализа крови, функцию печени и почек (активность трансаминаз, уровень креатинина).

#### Взаимодействия с другими лекарственными препаратами

Препарат Нормомед® следует с осторожностью применять у пациентов, одновременно получающих ингибиторы ксантиноксидазы (например, аллопуринол), препараты, усиливающие выведение мочевой кислоты с мочой, включая тиазидные диуретики (например, гидрохлортиазид, хлорталидон, индапамид) и петлевые диуретики (фуросемид, торасемид, этакриновую кислоту).

Препарат Нормомед® не следует назначать в комбинации с иммунодепрессантами в связи с возможностью фармакокинетического взаимодействия, которое может повлиять на ожидаемый лечебный эффект.

Одновременное применение с азидотимидином (АЗТ) усиливает образование нуклеотидов за счет усиления действия АЗТ, например, вследствие повышения биодоступности АЗТ и усилением внутриклеточного фосфорилирования в моноцитах. Это приводит к усилению действия АЗТ под влиянием препарата Нормомед®.

#### Специальные предупреждения

Препарат Нормомед® сироп может вызвать временное повышение концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови и моче, обычно в пределах нормальных значений (при использовании 8 мг/дл в качестве верхней границы нормы, что соответствует 0,42 ммоль/л), особенно у мужчин и у пожилых лиц обоего пола. Повышение концентрации мочевой кислоты связано с происходящим в организме катаболическим метаболизмом компонента инозина в ее образовании. Однако, это не связано с лекарственно-индуцированным изменением основных функций фермента или почечного клиренса. Поэтому препарат Нормомед® следует применять с осторожностью у пациентов с наличием в анамнезе подагры, повышения уровня мочевой кислоты в крови, с мочекаменной болезнью и с нарушением функции почек. У этих пациентов следует тщательно контролировать уровень мочевой кислоты во время лечения.

У некоторых пациентов могут развиваться тяжёлые реакции гиперчувствительности (крапивница, ангионевротический отек, анафилаксия, анафилактический шок). В таких случаях лечение препаратом Нормомед® следует прекратить.

Существует возможность образования камней в почках у пациентов, получающих продолжительную терапию. При длительном лечении препаратом Нормомед® (3 месяца и дольше) у каждого пациента следует регулярно контролировать концентрацию мочевой кислоты в сыворотке крови и моче, показатели общего анализа крови, функцию печени и почек (активность трансаминаз, уровень креатинина).

Препарат Нормомед® содержит метилпарагидроксибензоат и пропилпарагидроксибензоат, которые могут вызывать аллергические реакции (в том числе замедленного типа).

В 1 мл препарата Нормомед® содержится 650 мг сахарозы. Это следует учитывать при назначении пациентам с сахарным диабетом. Пациенты с редкими наследственными заболеваниями в виде непереносимости фруктозы, нарушения всасывания глюкозы-галактозы или недостаточности сахаразы-изомальтазы не должны принимать препарат Нормомед®.

#### Во время беременности или лактации

Влияние инозина на развитие плода у человека не оценивалось. Не известно также, поступает ли инозин в грудное молоко. Поэтому не рекомендуется применять препарат Нормомед® во время беременности и в период кормления грудью, если врач не решит, что преимущества превышают потенциальный риск.

*Особенности влияния препарата на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами*  
Маловероятно, что препарат Нормомед® влияет на способность управления автомобилем и использования механизмов.

### РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

#### Режим дозирования

Доза препарата определяется в зависимости от массы тела пациента и тяжести заболевания. Суточную дозу разделяют на несколько равных однократных доз, которые следует принимать через равные промежутки времени в течение дня.

Продолжительность лечения, как правило, составляет 5-14 дней. Прием препарата следует продолжать в течение 1-2 дней после уменьшения симптомов заболевания. При отсутствии эффекта в течение 5-14 дней, необходима консультация врача.

1 мл препарата Нормомед® сироп содержит 50 мг инозина пранобекса.

Взрослые и пожилые люди

1 мл препарата Нормомед® сироп содержит 50 мг инозина пранобекса. Рекомендуемая суточная доза составляет 50 мг/кг массы тела (1 мл/кг массы тела), всего обычно 3 г в сутки (т.е., 60 мл сиропа в сутки), разделенная на 3-4 дозы (обычно по 20 мл 3 раза в сутки). Максимальная суточная доза препарата составляет 4 г в сутки (80 мл в сутки).

Дети старше 1 года

Рекомендуемая суточная доза составляет 50 мг/кг массы тела, обычно – 1 мл/кг массы тела, разделенная на 3-4 равные дозы, которые следует принимать в течение дня в соответствии со следующей таблицей:

Масса тела	Доза
10 – 14 кг	3 x 5 мл
15 – 20 кг	3 x 5-7,5 мл
21 – 30 кг	3 x 7,5-10 мл
31 – 40 кг	3 x 10-15 мл
41 – 50 кг	3 x 15-17,5 мл

Для правильного дозирования следует использовать приложенный мерный стаканчик.

У детей и подростков со сниженным иммунитетом

Препарат следует принимать в течение 10 дней на протяжении 3 месяцев подряд.

**Подострый склерозирующий панэнцефалит:** в острой фазе заболевания доза препарата может быть увеличена до 2 мл/кг массы тела (100 мг/кг в сутки, максимально 4 г в сутки), при постоянном лечении необходимо проводить регулярную оценку состояния пациента.

Дети

Не применять у детей младше 1 года.

Только для приема внутрь.

Меры, которые необходимо принять в случае передозировки

О случаях передозировки не сообщалось. Передозировка может вызвать повышение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови и в моче.

При передозировке показано промывание желудка, симптоматическая и поддерживающая терапия.

**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 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 ( $\geq$  от 1/100 до  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq$  от 1/1000 до  $< 1/100$ ), редко ( $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10000$ ), неизвестно (невозможно оценить на основании имеющихся данных)

**Очень часто**

- повышение концентрации мочевой кислоты в крови и в моче

**Часто**

- тошнота, рвота, боли в эпигастральной области
- повышение активности трансаминаз, щелочной фосфатазы или повышение содержания азота мочевины крови (АМК)
- зуд, сыпь
- головная боль, головокружение, утомляемость, недомогание
- артралгия

**Нечасто**

- диарея, запоры
- нервозность, сонливость или бессонница
- полиурия

**Частота неизвестна**

- боли в эпигастральной области
- ангионевротический отек, реакции гиперчувствительности, крапивница, анафилактические реакции, анафилактический шок
- головокружение
- эритема

**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 медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

<http://www.ndda.kz>

## ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СВЕДЕНИЯ

### Состав лекарственного препарата

100 мл сиропа содержит

**активное вещество** - инозин пранобекс 5,00 г.

**вспомогательные вещества:** сахароза, глицерин, метилпарагидроксибензоат, пропилпарагидроксибензоат, цитрусовый ароматизатор, вода очищенная.

### Описание внешнего вида, запаха, вкуса

Прозрачная, слегка желтоватая жидкость с характерным запахом.

### Форма выпуска и упаковка

По 120 мл, 240 мл во флаконы темного стекла (тип III), укупоренные навинчиваемой крышкой из полипропилена с контролем первого вскрытия.

1 флакон с полипропиленовым мерным стаканчиком вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках помещают в пачку из картона.

## СРОК ХРАНЕНИЯ

3 года.

Срок годности после первого вскрытия флакона – 3 месяца.

Не применять по истечении срока годности!

### Условия хранения

Хранить в 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

ABC Фармацоитичи С.п.А., Италия

Виа Кантоне Моретти, 29 (местность Локалита Сан Бернардо) 10015, Ивреа (Турин).

Телефон/факс: +39 0125.240111 г.а.,+39 0125.240169

Электронный адрес: [info@abcfarmaceutici.it](mailto:info@abcfarmaceutici.it)

## 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](mailto: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**

Представительство Акционерного общества

«Валента Фармацевтика» в Республике Казахстан

Республика Казахстан, 050009, город Алматы,

Алмалинский район, проспект Абая, дом № 151, офис № 1106

Тел: +7 (727) 3341551 вн.4027 Моб. +7 771 779 79 37

[asia@valentapharm.com](mailto:asia@valentapharm.com)

# Дюфалак®

для Мамы и Малыша  
Ана мен Балаға

## РЕШЕНИЕ ПРОТИВ ЗАПОРА

Легко,  
когда  
регулярно!



**Краткая информация о препарате Дюфалак® для Мамы и Малыша**

**Регистрационное удостоверение МЗ Республики Казахстан: РК-ЛС-5№023580**

от 27.03.2018, действительно до: 27.03.2023. **Международное непатентованное название.** Лактулоза.

**Лекарственная форма.** Сироп 667 г/л, 200 мл, 500 мл.

**Состав.** Активное вещество – лактулоза жидкая 667г/л – 99.9%. Вспомогательное вещество – сливовый ароматизатор.

**Показания к применению.** Запоры (регуляция физиологического ритма толстой кишки); состояния, требующие размягчения стула в медицинских целях (геморрой, состояние после операции на толстой кишке и перианальной области). **Противопоказания.** Гиперчувствительность к лактулозе или к любому из вспомогательных веществ. Галактоземия. Желудочно-кишечная обструкция, перфорация кишечника или риск возникновения перфорации кишечника (например, острое воспалительное заболевание кишечника, такое как язвенный колит, болезнь Крона). Наследственная непереносимость галактозы или фруктозы, дефицит фермента Larr-лактазы, мальабсорбция глюкозы-галактозы.

**Способ применения и дозы.** Дюфалак® для Мамы и Малыша сироп для приема внутрь можно принимать разбавленным или неразбавленным. Однократную дозу следует проглатывать сразу и не держать во рту продолжительное время. Если рекомендован однократный прием препарата, то суточную дозу надо принимать в одно и то же время, например, во время завтрака. В период приема слабительных рекомендуется принимать достаточное количество жидкости, до 1.5-2.0 л, или 6-8 стаканов воды в день. **Для лечения запоров и размягчения стула в медицинских целях.** Суточную дозу Дюфалака для Мамы и Малыша можно принимать однократно или разделить на два приема. Через несколько дней от начала лечения начальная доза может быть скорректирована до поддерживающей дозы в зависимости от терапевтического эффекта. Для развития лечебного эффекта может потребоваться 2-3 дня. Взрослые и подростки: начальная доза – 15-45 мл, поддерживающая доза – 15-30 мл. Дети 7-14 лет: начальная доза – 15 мл, поддерживающая доза – 10-15 мл. Дети 1-6 лет: начальная доза – 5-10 мл, поддерживающая доза – 5-10 мл. Младенцы младше 1 года: начальная доза – до 5 мл, поддерживающая доза – до 5 мл. **Нежелательные реакции.** В первые дни лечения возможен метеоризм. Как правило, он проходит через несколько дней. При приеме более высоких доз, чем рекомендовано в инструкции, могут развиться боли в животе и диарея. В таких случаях необходимо снижение дозы. Очень частые нежелательные реакции: диарея; частые нежелательные реакции: метеоризм, боли в животе, тошнота, рвота.

**Специальные предупреждения.** Консультация врача рекомендуется в следующих случаях: - болезненные симптомы в животе неясной причины до начала лечения - недостаточный терапевтический эффект после нескольких дней лечения. Доза, обычно используемая при запоре, не должна стать проблемой для больных сахарным диабетом. Длительный прием нескорректированной дозы и неправильное применение препарата может привести к диарее и нарушению электролитного баланса. Дюфалак® для Мамы и Малыша содержит лактозу, галактозу и небольшое количество фруктозы. Таким образом, пациенты, страдающие редкими наследственными заболеваниями, такими как непереносимость галактозы или фруктозы, синдром дефицита лактазы или синдром мальабсорбции глюкозы-галактозы, не должны принимать Дюфалак® для Мамы и Малыша. Пациентам с гастрокардиальным синдромом (синдром Ремхельда) следует принимать лактулозу только после консультации с врачом. Если у таких пациентов после приема лактулозы возникают такие симптомы как метеоризм или вздутие живота, следует снизить дозу или прекратить лечение. **Применение при беременности и в период лактации.** Дюфалак® для Мамы и Малыша может использоваться во время беременности и у кормящих женщин. Дети. При лечении детей слабительные средства должны применяться в исключительных случаях и под наблюдением врача. Необходимо учитывать, что во время лечения могут возникнуть расстройства рефлекса опорожнения. **Взаимодействия с другими лекарственными препаратами.** Сообщите своему врачу или фармацевту если вы принимали или принимаете, или можете принимать другие препараты. Лактулоза может увеличивать потерю калия, вызванную другими препаратами (например, тиазидами, кортикостероидами и амфотерицином В). Одновременный прием с сердечными гликозидами может усилить действие гликозидов в связи с дефицитом калия. **Условия отпуска из аптек.** Без рецепта. Полная информация о препарате представлена в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Дюфалак® для Мамы и Малыша (листок вкладыш), утвержденную приказом Приказом Председателя РГУ «Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан» от 19 мая 2020 г. №N028999.

**Перед применением ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению.**

**Самолечение может быть вредным для вашего здоровья.**

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей:

ТОО «Абботт Казахстан» 050060 Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Ходжанова 92, офис 90,

тел.: +7 7272447544, +7 7272447644 e-mail: pv.kazakhstan@abbott.com

 **Abbott**