

# Человек и Лекарство – Казахстан

**Научно-практический  
специализированный  
тематический журнал**

**Новый взгляд на этиологию  
и иммунологические  
аспекты пневмонии**

**Диагностика туберкулеза  
легких при недоказанном  
бактериовыделении (обзор  
литературы)**

**Новые реальности  
ветряной оспы**

**Нарушения ритма у  
больных бронхиальной  
астмой**

**Особенности течения  
внебольничной пневмонии,  
ассоциированной  
с SARS-CoV-2, у детей**



**№ 2 | 4 (178 | 180), 2023**

**Пульмонология  
Аллергология  
Педиатрия**



# КОЛИКИД®

суспензия 40 мг/мл, 30 мл

симетикон

Kusum



## ВАШ РЕБЕНОК КРЕПКО СПИТ!



**ПРИМЕНЯЮТ  
У ДЕТЕЙ  
С РОЖДЕНИЯ**

**Симптоматическое лечение нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта, связанных с газообразованием:**

-  метеоризм
-  колики у младенцев

**Торговое название:** КОЛИКИД®. **Международное непатентованное название:** Симетикон. **Лекарственная форма:** Суспензия оральная, 40 мг/мл. **Показания к применению:** Симптоматическое лечение нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта, связанных с газообразованием, например, метеоризм, в том числе в послеоперационный период, колики у младенцев; Как вспомогательное средство при проведении диагностических исследований органов брюшной полости (рентгенография, ультразвуковое исследование) и при подготовке к гастродуоденоскопии. **Способ применения и дозы.** При нарушениях со стороны желудочно-кишечного тракта, связанных с газообразованием,

Возраст	Дозировка	Частота применения
Дети в возрасте до 1 года	0,5-1 мл	КОЛИКИД® добавлять в бутылочку с детским питанием при каждом кормлении или с помощью чайной ложки, давать до или после кормления грудью.
Дети в возрасте 1-6 лет	1 мл	Препарат применять во время или после приема пищи каждые 4-6 часов.
Дети в возрасте 6-14 лет	1-2 мл	
Дети в возрасте от 14 лет и взрослые	2 мл	

Для подготовки к диагностическим исследованиям брюшной полости. Рентгенологические исследования, ультразвуковая диагностика

Возраст	Дозировка и частота применения	
	За сутки до проведения исследования	Утром в день проведения исследования
Дети	По 1 мл 3 раза в сутки	1 мл однократно
Взрослые	По 2 мл 3 раза в сутки	2 мл однократно

Для подготовки к гастродуоденоскопии

Возраст	Дозировка и частота применения	
	Перед проведением эндоскопии	Во время проведения эндоскопии
Взрослые	4-8 мл однократно	В случае необходимости ввести несколько миллилитров суспензии через канал эндоскопа для устранения пучковой газа, препятствующей проведению исследования.

КОЛИКИД® можно применять также в послеоперационном периоде. Перед применением содержимое банки нужно хорошо взболтать. Для измерения дозы можно использовать пластиковый разовый шприц без иглки объемом 2 мл. Препарат принимать во время или после приема пищи, а при необходимости – перед сном. Длительность лечения зависит от наличия жалоб и решается врачом индивидуально. При необходимости КОЛИКИД® можно принимать в течение длительного времени. При повторном возникновении нарушений со стороны

пищеварительного тракта и/или в случае их длительного характера необходимо провести клиническое обследование. Дети. Препарат применяют детям с рождения.

**Побочные действия.** Со стороны иммунной системы: аллергические проявления, реакции гиперчувствительности, включая зуд, кожную сыпь, крапивницу.

**Противопоказания.** Повышенная чувствительность к препарату и его компонентам, кишечная непроходимость, обструктивные заболевания пищеварительного тракта.

**Лекарственные взаимодействия.** Левотироксин может связываться с симетиконом. Абсорбция левотироксина в кишечнике может быть нарушена при одновременном приеме симетиконом.

**Особые указания.** При повторном появлении жалоб или при более длительных жалобах со стороны пищеварительного тракта необходимо обратиться к врачу. Беременность и период лактации. Клинические данные относительно применения препарата КОЛИКИД® беременными отсутствуют. Поскольку активный компонент не всасывается слизистой оболочкой пищеварительного тракта, не следует ожидать какого-либо действия лекарственного препарата на плод или накопления препарата в грудном молоке. Применение препарата КОЛИКИД® в период беременности или кормления грудью возможно только в тех случаях, когда ожидаемая польза для матери превосходит потенциальный риск для плода или ребенка. **Особенности влияния препарата на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами.** Поскольку симетикон является инертным веществом, которое не абсорбируется, влияние на управление автотранспортом или другими механизмами практически исключается.

**Условия отпуска из аптек.** Без рецепта.

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства ТОО «Дари-Фарм (Казахстан)», г. Алматы, ул. Хаджи Мукама, дом 22/5, БЦ «Хан-Тенгри» Телефон: 8(727) 295-26-50; E-mail: claims@kusum.kz

**САМОЛЕЧЕНИЕ МОЖЕТ БЫТЬ ВРЕДНЫМ ДЛЯ ВАШЕГО ЗДОРОВЬЯ! ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ И ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ**



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

Главный редактор:  
к.м.н. Дуйсеева Гульмира

Редакционный совет:  
Анохина Г.А. (Киев)  
Абseitова С.Р. (Астана)  
Бекбосынова М.С. (Астана)  
Базарбекова Р.Б. (Алматы)  
Бектаева Р.Р. (Астана)  
Беркинбаев С.Ф. (Алматы)  
Джусипов А.К. (Алматы)  
Душанова Г.А. (Шымкент)  
Жаринов О.И. (Киев)  
Зельдер М.Е. (Алматы)  
Изатуллаев Е.А. (Алматы)  
Жусупова А.С. (Астана)  
Жангабылов А.К. (Алматы)  
Жанузак 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. (Астана)  
Нургулаев Е.С. (Алматы)  
Пичхадзе Г.М. (Алматы)  
Сейтбаев А.Н. (Алматы)  
Сейсембеков Т.З. (Астана)  
Тоғизбаев Г.А. (Алматы)  
Тохтарова Н.Н. (Астана)  
Табеева Г.Р. (Москва)

Выпускающий редактор:  
к.м.н. Тебеннова Гульмира

Журналисты:  
Владимирская Валентина,  
Петрова Оксана

Технический редактор:  
Канахина Оксана

Выпускающий дизайнер:  
Тарадай Татьяна

Фотографы:

Судаков Николай, Новиков Алексей

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

При использовании материалов ссылка  
на источник обязательна.

Ответственность за достоверность  
информации несут авторы и  
рекламодатели.

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

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

Редакция не несет ответственности  
за содержание рекламных материалов.

Рекламодатели предупреждены  
редакцией об ответственности за  
рекламу незарегистрированных,  
не разрешенных к применению  
Министерством здравоохранения 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 – Казахстан

Научно-практический  
специализированный  
тематический журнал для врачей

№ 2 | 4 (178 | 180), 2023

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 новый взгляд на этиологию и иммунологические аспекты пневмонии. В данном обзоре дана оценка взаимовлиянию этиологических факторов и иммунных особенностей организма на течение и исходы пневмонии с учетом современных научных знаний. Сформулировано актуальное определение пневмонии, подробно освещены вопросы этиологии пневмонии с позиции микробиома легких, особенности иммунного ответа макроорганизма при вирусных и бактериальных пневмониях, неосновательность иммунной защиты и влияние на это коморбидности. Описываются особенности воспалительного синдрома у пациентов с саркоидозом органов дыхания (СОД). Роль маркеров воспаления в диагностике СОД.

В рубрике «Актуальная тема» показана диагностическая значимость иммунологических и серологических тестов для постановки диагноза туберкулеза, а также приведены современные подходы к интерпретации результатов лучевой диагностики, в том числе с использованием математических методов, оценивающих рентгенологическую картину в динамике. Описана эффективная ступенчатая антибактериальная терапия при острых инфекциях дыхательных путей.

Для практических врачей большой интерес вызовет статья «Особенности течения и терапевтической коррекции гастроэзофагеального рефлюкса у детей младшего возраста».

На страницах нашего журнала можно ознакомиться как с актуальными подходами к лечению часто встречающихся в практике пульмонологов и педиатров заболеваний, так и с описанием редко диагностируемых патологических состояний. Каждый врач найдет для себя ту информацию, которая, несомненно, станет нужной и полезной именно ему, а мы будем рады, что предоставили вам такую возможность.

Желаем вам приятного и познавательного чтения!

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

С уважением, Дуйсеева Гульмира



# СОДЕРЖАНИЕ

## КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Новый взгляд на этиологию и иммунологические аспекты пневмонии.  
*А.А. Минаков, В.В. Вахлевский, Н.И. Волошин, М.А. Харитонов, В.В. Салухов, В.В. Тыренко, Ю.В. Рудаков, Е.Н. Вахлевская, Е.В. Алехина* ..... 6

Роль маркеров воспаления в диагностике саркоидоза органов дыхания.  
*М.А. Есенгельдинова, Р.А. Бакенова, Т.З. Сейсембеков, А.П. Дунь* ..... 18

## АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

Диагностика туберкулеза легких при недоказанном бактериовыделении (обзор литературы).  
*Т.Е. Тюлькова, Т.К. Луговкина, Д.М. Кутузова, Н.Ф. Хабибуллина* ..... 24

Эффективная ступенчатая антибактериальная терапия: современные возможности и особенности. *Э.В. Супрун* ..... 29

## В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Новые реальности ветряной оспы. *А.М. Закирова, Н.А. Тамбова, Е.А. Самороднова, О.М. Лазарева, Н.В. Иванова* ..... 38

Особенности течения и терапевтической коррекции гастроэзофагеального рефлюкса у детей младшего возраста ..... 44

## КЛУБ ПУЛЬМОНОЛОГОВ: НОВОЕ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ

Азитромицин: опыт применения и перспективы в терапии инфекционной патологии. *Э.В. Супрун*..... 48

Нарушения ритма у больных бронхиальной астмой.  
*О.М. Урясьев, А.В. Шаханов, И.Ю. Судакова, Л.В. Коршунова, В.П. Сидорова* ..... 56

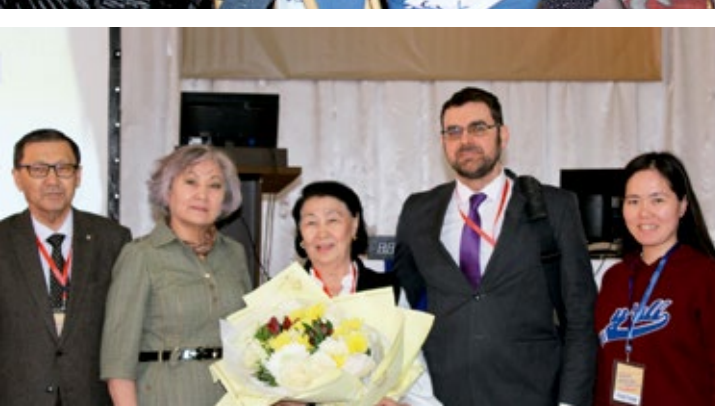
Нарушения функции дыхания при саркоидозе легких.  
*М.А. Есенгельдинова, Р.А. Бакенова, Т.З. Сейсембеков, Л.В. Душняк, А.П. Дунь*..... 62

Особенности течения внебольничной пневмонии, ассоциированной с SARS-CoV-2, у детей.  
*Н.А. Белых, Н.А. Аникеева, А.Ю. Панферухина, Н.Н. Фокичева, С.А. Шилина, М.В. Фалетров, Н.Ю. Федосеева, В.В. Майборода, В.В. Горячев, О.А. Соловьева*..... 68



**XVI Международный конгресс**  
**ЧЕЛОВЕК**  
 и  
**ЛЕКАРСТВО -**  
**КАЗАХСТАН**

07.04.23 | КОСТАНАЙ  
 14.04.23 | ШЫМКЕНТ  
 26.04.23 | СЕМЕЙ  
 28.04.23 | УСТЬ-КАМЕНОГОРСК  
 03.05.23 | ПАВЛОДАР  
 05.05.23 | КАРАГАНДА  
 19.05.23 | АКТОБЕ



<https://doi.org/10.21518/ms2023-056>

# Новый взгляд на этиологию и иммунологические аспекты пневмонии



А.А. Минаков<sup>1</sup>, В.В. Вахлевский<sup>1</sup>, Н.И. Волошин<sup>1</sup>, М.А. Харитонов<sup>1</sup>,

В.В. Салухов<sup>1</sup>, В.В. Тыренко<sup>1</sup>, Ю.В. Рудаков<sup>1</sup>, Е.Н. Вахлевская<sup>2</sup>, Е.В. Алехина<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Россия, Санкт-Петербург

<sup>2</sup>Консультативно-диагностическая поликлиника Ленинградского военного округа № 104, Россия, Санкт-Петербург

Пневмония является самой распространенной и смертельно опасной нозологией среди всех болезней органов дыхания, ассоциированной с микроорганизмами. Несмотря на достигнутые успехи в антибактериальной и противовирусной терапии, летальность по причине пневмонии не снижается. Стоит отметить, что сама проблема инфекционной патологии всегда обсуждалась лишь в узких кругах специалистов, что привело к ее недооценке, в т. ч. в период пандемии новой коронавирусной инфекции. В настоящее время научные возможности не достигли своего совершенства в этиологической диагностике пневмонии. Немалую озабоченность вызывает отсутствие в программе обучения врачей-терапевтов и пульмонологов разделов, посвященных иммунологии, и, как следствие, незнание большинством медицинских специалистов основ иммунного ответа при различных инфекционных заболеваниях, в частности различий иммунного ответа макроорганизма при вирусных и бактериальных инфекциях, стадий иммунного ответа, различий между врожденными и адаптивными иммунными реакциями, возможностей иммунокорректирующей терапии. Являясь последователями пульмонологической научной школы академика Н.С. Молчанова, в данном обзоре мы оценили взаимовлияние этиологических факторов и иммунных особенностей организма на течение и исходы пневмонии с учетом современных научных знаний. Сформулировано актуальное определение пневмонии, подробно освещены вопросы этиологии пневмонии с позиции микробиома легких, особенности иммунного ответа макроорганизма при вирусных и бактериальных пневмониях, неосновательность иммунной защиты и влияние на это коморбидности. Понимание процессов, которые приводят к нарушению респираторного микробиома, размножению патобионтов, присоединению полирезистентных патогенных микроорганизмов, и адекватная оценка реактивности макроорганизма будут способствовать разработке новых терапевтических подходов в лечении пневмоний.

**Ключевые слова:** пневмония; микробиом дыхательных путей; этиология пневмонии; иммунология пневмонии; реактивность макроорганизма

Для цитирования: Минаков А.А., Вахлевский В.В., Волошин Н.И., Харитонов М.А., Салухов В.В., Тыренко В.В., Рудаков Ю.В., Вахлевская Е.Н., Алехина Е.В. Новый взгляд на этиологию и иммунологические аспекты пневмонии. Медицинский совет. 2023;17(4):141–153. <https://doi.org/10.21518/ms2023-056>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Modern view on the etiology and immunological aspects of pneumonia

Alexey A. Minakov<sup>1</sup>, minakom@mail.ru, Vitalii V. Vakhlevskii<sup>1</sup>, Nikita I. Voloshin<sup>1</sup>, Mikhail A. Kharitonov<sup>1</sup>, Vladimir V. Salukhov<sup>1</sup>, Vadim V. Tyrenko<sup>1</sup>, Yuri V. Rudakov<sup>1</sup>, Evgeniya N. Vakhlevskaya<sup>2</sup>, Ekaterina V. Alekhina<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia

<sup>2</sup>Consultative and Diagnostic Polyclinic of the Leningrad Military District No. 104; 3/5, Sadovaya St., St Petersburg, 190031, Russia

Pneumonia is the most common and deadly nosology among all respiratory diseases associated with microorganisms. Despite advances in antibacterial and antiviral therapy, mortality due to pneumonia is not decreasing. It should be noted that the problem of infectious pathology has always been discussed only in narrow circles of specialists, which led to its underestimation, including during the pandemic of a new coronavirus infection. At present, scientific possibilities have not reached their perfection in the etiological diagnosis of pneumonia. Of no small concern is the lack of sections on immunology in the training program for general practitioners and pulmonologists and, as a result, the lack of knowledge by most medical specialists of the basics of the immune response in various infectious diseases, in particular, the differences in the immune response of a macroorganism in viral and bacterial infections, the stages of the immune response, differences between innate and adaptive immune responses, possibilities of immunocorrective therapy. Being followers of the scientific school of pulmonology of academician N.S. Molchanov, in this review, we evaluated the features of etiological factors and immune characteristics of the body on the course and outcomes of pneumonia, taking into account modern scientific knowledge. The current definition of pneumonia is formulated, the issues of the

etiology of pneumonia from the perspective of the lung microbiome, the features of the immune response of the macroorganism in viral and bacterial pneumonia, the inconsistency of immune protection and the impact of comorbidity on this are covered in detail. Understanding the processes that lead to the disruption of the respiratory microbiome, the multiplication of pathobionts, the attachment of multiresistant microorganisms and the reactivity of the macroorganism will contribute to the development of new therapeutic approaches in the treatment of pneumonia.

**Keywords:** pneumonia; respiratory microbiome; etiology of pneumonia; immunology of pneumonia; reactivity of macroorganism

For citation: Minakov A.A., Vakhlevskii V.V., Voloshin N.I., Kharitonov M.A., Salukhov V.V., Tyrenko V.V., Rudakov Yu.V., Vakhlevskaya E.N., Alekhina E.V. Modern view on the etiology and immunological aspects of pneumonia. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(4):141–153. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-056>.

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

## Введение

Пневмония была хорошо известна со времен Гиппократа и Аретея, однако относилась к общему заболеванию организма. Выделение в качестве самостоятельного заболевания произошло лишь в XVIII–XIX вв., после внедрения в клиническое обследование больных методов пальпации, перкуссии и аускультации. Многочисленные клинические наблюдения над частым развитием пневмоний после переохлаждения организма позволяли длительное время считать их простудными «поветренными» болезнями. Выделение из мокроты у больных пневмонией А. Вексельбаумом в 1886 г. *Diplococcus pneumoniae* (пневмококка) привело к причислению пневмонии в ряд инфекционных заболеваний.

После открытия в 1895 г. рентгеновских лучей стала возможной прижизненная визуализация пневмонии. Обнаружение в 1938 г. вирусов способствовало появлению этиологической классификации пневмоний с акцентом на этиологию возбудителя. Стоит отметить, что эволюция представлений об этиологии пневмонии все еще продолжается. На основе этого представления строится модель терапии заболевания. На определенных этапах терапия пневмонии включала: кровопускание, назначение каломели и сулемы, назначение *cardiac*, после открытия пневмококка – использование специфической антипневмококковой сыворотки, назначение оптохина и хинина. Но ни один из применяемых методов не смог снизить заболеваемость и смертность от пневмоний, а некоторые к тому же обладали сильными токсическими действиями. Отдельным стало внедрение

сульфаниламидов и антибиотиков. Однако стоит отметить, что еще Н.С. Молчанов указывал на то, что применение сульфаниламидов и антибиотиков быстро снижает синдром воспалительной интоксикации, но не оказывает значительного влияния на ускорение обратного развития морфологических изменений [1]. Изучение факторов, влияющих на развитие и течение пневмонии, способствовало расширению представлений о болезни, однако и сегодня пневмония остается загадкой по причине возникновения и возможных исходов заболевания.

## Понятийный аппарат для определения пневмонии

Пневмония является полиэтиологической болезнью. Именно поэтому в определении пневмонии неуместно ставить акценты лишь на бактериальных возбудителях.

Во-первых, воспаление определяется структурно-функциональным поражением конкретного органа. Во-вторых, визуализация процессов в легких и тонкости выявления патологии зависят от используемого диагностического метода (например, возможности по визуализации у флюорографии и компьютерной томографии легких значительно отличаются, так же как и возможности конфокальной лазерной эндомикроскопии в сравнении с классической бронхоскопией).

Пневмония – полиэтиологическое заболевание, характеризующееся острым началом, наличием воспаления в респираторных отделах легких любой локализации и объема (сегмент, доля, одно- или двустороннее), эндогенизацией<sup>1</sup> и определенным последовательным клинико-лабораторным течением.

Респираторный отдел легких – это совокупность легочных ацинусов (*acinus pulmonis*), которые являются структурно-функциональной единицей легких, включающих в себя следующие элементы: дыхательную (респираторная) бронхиолу, альвеолярные ходы, альвеолярные мешочки, альвеолы, соединительную ткань (эластические и ретикулярные волокна), дыхательную (респираторная) капиллярную сеть.

Независимо от возможности обнаружения этиологического фактора, выявление воспаления в респираторных отделах легких будет соответствовать диагнозу «пневмония». Помимо клинической картины и данных физикального обследования, ключевым доступным способом визуализации воспаления легочных ацинусов сегодня является лучевой метод. Другими дополнительными способами диагностики могут являться лабораторные методы, оценивающие изменения показателей крови – ткани, способной отражать системный воспалительный ответ организма и активно участвующей в саногенных реакциях организма.

Для клинициста диагноз «пневмония» является определенным при наличии совокупности клинических признаков, характеризующих процесс воспаления: остро возникшей лихорадки в начале заболевания; кашля; физикальных признаков (голосовое дрожание, укорочение перкуторного звука, бронхиальное дыхание, крепитация/ мелкопузырчатые звучные хрипы, положительная бронхофония на стороне воспаления); лейкоцитоза  $> 10 \times 10^9/\text{л}$  или лейкопения  $< 4 \times 10^9/\text{л}$  – и рентгенологических признаков воспалительного про-

цесса в легких (очаговый, альвеолярный (паренхиматозный) или интерстициальный тип инфильтрации) [2].

Клинико-лабораторное течение пневмонии всегда зависит от совокупности факторов: вирулентности этиологического агента, реактивности и особенностей иммунитета макроорганизма. Течение воспаления может характеризоваться как благоприятным с полным выздоровлением, так и неблагоприятным с вовлечением дополнительных анатомических структур и органов (плеврит, эмпиема, менингит, миокардит и т. д.) прогрессирующим воспалительного процесса до большего объема и формированием осложнений в виде дыхательной недостаточности, абсцесса (гангрены) легкого, острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), полиорганной недостаточности.

**Этиология пневмонии**

Бронхолегочная система относится к открытой системе, и в связи с постоянным взаимодействием с окружающей средой органы дыхания, в т. ч. и легкие, постоянно «обогащаются» различными, в т. ч. патогенными, микроорганизмами [3]. Благодаря использованию молекулярно-генетических методов догму «здоровые легкие свободны от микроорганизмов» сегодня следует признать окончательно развенчанной. Важно отметить, что обнаружение микроорганизмов в легких является состоявшимся фактом и зависит лишь от технических возможностей. Состав микроорганизмов дыхательных путей различается в норме и при патологии. С точки зрения экологии биота дыхательная система – это последовательность ниш от носовых ходов к легким, в которых «проживают» различные микроорганизмы (табл. 1).

Действующая парадигма о респираторном микробиоме представляется следующим образом:

- нижние дыхательные пути в норме содержат микроорганизмы, отличающиеся от микроорганизмов верхних отделов;

Таблица 1. Состав микробиома верхних и нижних дыхательных путей у здорового человека

Область	Температура области	Характер микробиома	Плотность микробиома, ед.	Особенности
Полость носа	31–34 °С	Corynebacterium, Fusobacterium, Moraxella, Propionibacterium, Proteobacterium, Staphylococcus spp.	10 <sup>3</sup>	Профиль варьирует от сезона года
Носоглотка	31–34 °С	Alloiococcus, Corynebacterium, Dolosigranulum, Moraxella, Staphylococcus spp.	10 <sup>3</sup>	Динамичная экосистема с превалированием Corynebacterium
Ротоглотка	36,5–36,7 °С	H. influenza, Haemophilus spp., Leptotrichia spp., Neisseria spp., Prevotella spp., S. aureus, S. pneumoniae, S. pyogenes, Streptococcus spp., Veillonella spp.	10 <sup>5</sup>	Наиболее вариабельная экосистема
Легкие	37–38 °С	Alloiococcus, Corynebacterium, Dolosigranulum, Fusobacterium, H. influenza, Haemophilus spp., Leptotrichia spp., Moraxella, Neisseria spp., Prevotella spp., Propionibacterium, Proteobacterium, S. aureus, S. pneumoniae, S. pyogenes, Staphylococcus spp., Streptococcus spp., Veillonella spp.	10 <sup>2</sup>	Значительно коррелирует с аналогичным составом верхних дыхательных путей, особенно ротоглоткой

- дыхательные пути пациентов с респираторными заболеваниями содержат микроорганизмы, отличающиеся от таковых у здоровых людей.

Доказано, что верхние дыхательные пути – экологическая ниша для патобионтов: S. pneumoniae, H. influenza и S. aureus, которые являются фактически резидентными участниками микробиома [4]. Используя только культуральные методы, в 93 % случаев у детей до 2 лет в верхних дыхательных путях

выявляется хотя бы один из данных микроорганизмов [5].

Сегодня становится понятно, что наличие патобионтов нетождественно причине болезни, как считалось с 1886 г. Ряд исследователей уже перекалифицировали их из группы патогенов в группу факторов риска, а некоторые даже предполагают, что наличие патобионтов обеспечивает устойчивость макроорганизма к приобретению новых патогенных штаммов [5]. Недавние исследования доказали, что состав



микробиома нижних дыхательных путей коррелирует с аналогичным составом верхних дыхательных путей, особенно ротоглотки, но отличается лишь более низкой плотностью микроорганизмов (10<sup>5</sup> → 10<sup>2</sup> в 1 мл соответственно), увеличиваясь в количестве и снижая разнообразие и равномерность распределения при пневмонии (табл. 1).

Микробиом легких определяется особенностями баланса факторов: 1) местными условиями существования микроорганизмов; 2) миграцией микроорганизмов; 3) элиминацией микроорганизмов; 4) особенностями воспроизводства микроорганизмов; 5) реактивностью макроорганизма; 6) состоянием иммунного статуса макроорганизма.

Стоит отметить, что в настоящее время научные возможности не достигли своего совершенства в этиологической диагностике пневмоний. Несмотря на множество предлагаемых методов верификации (от классической микроскопии до современных молекулярно-генетических – секвенирования) и возможности определения антител к конкретному патогену, твердого утверждения о роли выявленного этиологического агента в возникновении и течении пневмонии нет.

Мы можем эмпирически на основе клинико-лабораторной картины, подкрепив это весьма ограниченными возможностями этиологической диагностики, предполагать, что именно данный агент явился причиной пневмонии. Однако более чем в половине случаев возбудитель не удается верифицировать [6]. Обнаружение в 1882 г. *K. pneumoniae* и в 1886 г. *S. pneumoniae* явилось лишь своевременным событием [7]. Если бы ученые того времени обладали методами и возможностями обнаружения вирусов, то в медицине внутренних болезней остался бы, по всей вероятности, постулат, что именно вирусы являются возбудителями пневмоний. Но так сложилось, что «фильтрующиеся вирусы» были описаны несколько позже (в 1892 г.), визуализировать их уда-

Таблица 2. Классификация острых пневмоний Н.С. Молчанова

По этиологии	По клиничко-морфологическим признакам	По течению
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Бактериальные</li> <li>• Вирусные и Ку-рикеттсиозные</li> <li>• Обусловленные химическими и физическими раздражениями</li> <li>• Смешанные</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Паренхиматозная:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>– Крупозная</li> <li>– Очаговая</li> </ul> </li> <li>• Интерстициальная</li> <li>• Смешанная</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Остротекущая</li> <li>• Затяжная</li> </ul>

лось только в конце 1930-х гг., а возможности их обнаружения в живых организмах и в наше время остаются проблемной зоной вирусологической диагностики в реальной клинической практике [8].

Первыми в СССР этиологический компонент в классификацию пневмоний предложили вносить в 1960 г. М.Д. Тушинский и И.А. Касирский. Наиболее простую и приемлемую этиологическую классификацию пневмоний, которая была принята XV Всесоюзным съездом терапевтов в 1962 г., предложил Н.С. Молчанов (табл. 2).

Интересно отметить, что развитие пульмонологии в СССР опережало международные тенденции. Этиологические рубрики пневмоний в статистической классификации ВОЗ появились лишь спустя 3 года (в 1965 г.), а в руководство вошли только в 1968 г. До этого ВОЗ рекомендовала классифицировать пневмонию лишь по морфологическим принципам [1].

Сегодня, после полувекового изучения возбудителей, этиологическую классификацию пневмоний можно уточнить и дополнить (табл. 3).

### Эпидемиология пневмонии и частота коинфекции

До пандемии SARS-CoV-2 на территории России, по данным МЗ и регистра учета пневмоний, заболеваемость в России наблюдалась в пределах 3–4 %, однако, по мнению академика РАН А. Чучалина, реальное число больных пневмониями гораздо выше и может достигать 14–15 % в зависимости от эпидемической обстановки, региона проживания, социальных факторов и др. Это мнение было под-

тверждено реальными событиями в период настоящей пандемии, когда заболеваемость пневмониями в РФ выросла в 28 раз в 2021 г.

В допандемический период наиболее высокая заболеваемость отмечена в Северо-Западном и Сибирском федеральных округах (3,69 и 4,18 ‰ соответственно), наименьшая – в Центральном федеральном округе (3,07 ‰). При этом в отдельных группах и категориях населения она существенно варьировала: в старших возрастных группах – 25–44 ‰, среди военнослужащих по призыву – 29,6 ‰.

Частота выявления предполагаемого возбудителя имеет довольно широкие границы, что не позволяет утверждать об истинном влиянии того или иного микроорганизма на факт заболевания. По данным российских авторов, с помощью методов этиологической диагностики удалось выделить: *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae* – от 3 до 20 % случаев (в ряде данных до 40 %), *Staphylococcus aureus* – от 3 до 10 %, *H. influenzae* – около 6 %, *Legionella* spp. – от 2 до 8 %, *Chlamydia psittaci* – от 3 до 6 %. Принято считать, что на долю пневмоний, вызванных *S. pneumoniae*, приходится от 60 до 90 % случаев [9].

В общей структуре внутрибольничных инфекций нозокомиальные пневмонии составляют от 9 до 28 %, а по уровню летальности занимают первое место [10]. Этиология пневмонии в данном случае варьирует в зависимости от профиля отделения и микробиологических особенностей стационара. У пациентов, находящихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ), заболеваемость пневмо-

Таблица 3. Современная этиологическая классификация пневмоний

По этиологии	Возбудители
<b>1. Вирусные</b>	
А. Пневмотропные вирусы	Вирусы гриппа А (H5N1, H1N1) или В; Респираторно-синцитиальный вирус (RSV); Риновирусы виды А, В, С (HRVs); Вирусы парагриппа (PIV) 1, 2 и 3-го типа; Аденовирусы (Adenoviridae) (серотипы 3, 7 и 14); Метапневмовирус (HMPV); Коронавирусы (MERS, SARS, SARS-CoV-2).
Б. Провоцирующие вирусы	Бокавирусы (Human bocavirus); Вирус простого герпеса (HSV); Вирус ветряной оспы (HHV-3); Вирус кори (Measles virus); Цитомегаловирусы (CMV); Хантавирус (Hantaviridae); Коронавирусы (HCoV): 229E, OC43, NL63, HKU1; Энтеровирус (Enterovirus)
<b>2. Бактериальные</b>	
А. Антибиотик-чувствительные возбудители	<i>S. pneumoniae</i> ; <i>H. influenzae</i> ; Метициллин-чувствительные штаммы <i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA); <i>Legionella pneumophila</i>
Б. Полирезистентные возбудители (% резистентных штаммов)	<i>Enterobacteriales</i> (45–85 %): • <i>K. pneumoniae</i> , • <i>E. coli</i> ; <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (40–65 %); <i>Acinetobacter baumannii</i> (52–98 %); Метициллин-резистентные штаммы <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA) (25–70 %); <i>Enterococcus faecium</i> (2–8 %); <i>Enterococcus faecalis</i> (2–4 %)
<b>3. Внутриклеточные микроорганизмы (возбудители атипичной пневмонии)</b>	
	<i>Mycoplasma pneumoniae</i> (агент Итона); <i>Chlamydia pneumoniae</i> ; <i>Coxiella burnetii</i> ; <i>Chlamydia psittaci</i> ; <i>Rickettsia</i> ; <i>Francisella tularensis</i>
<b>4. Грибковые (структура микозов, %)</b>	
	<i>Candida spp.</i> : • <i>C. albicans</i> (42–48 %), • <i>C. glabrata</i> (14–24 %), • <i>C. parapsilosis</i> (2–17 %), • <i>C. tropicalis</i> (5–15 %), • <i>C. krusei</i> (5–16 %); <i>Aspergillus spp.</i> : • <i>A. fumigatus</i> (50–70 %), • <i>A. flavus</i> (10–20 %), • <i>A. niger</i> (10–20 %); <i>Pneumocystis jirovecii</i> (при ВИЧ-инфекции)
<b>5. Паразитарные</b>	
	<i>Paragonimus westermani</i> ( <i>P. ringeri</i> ); <i>Echinococcus</i> ; <i>Taenia solium</i> ; <i>Ascaris lumbricoides</i> ; <i>Strongyloides stercoralis</i> ; <i>Ancylostoma duodenale</i> ; <i>Necator americanus</i> ; <i>Trichinella spiralis</i> ; <i>Strongyloides stercoralis</i>

ниями составляет от 30 до 200 % с очень высокой летальностью – от 25 до 70 % в отделении интенсивной терапии (ОИТ). При этом риск развития пневмонии возрастает на 1 % каждые три дня ИВЛ [11].

Широкое использование этиологической классификации в практической медицине России сегодня недоступно в силу неразвитой диагностической базы. Именно поэтому возможные возбудители пневмонии просто не выявляются, а лечение основывается на эмпирических принципах в зависимости от предполагаемого возбудителя. В период пандемии COVID-19 широко внедрился метод ПЦР-диагностики только SARS-CoV-2 и практически не выполнялись исследования других возбудителей, которые могли составлять конкурирующую и отягощающую коинфекцию.

Обнаружение вирусов в верхних дыхательных путях сегодня не означает, что вирус является причиной пневмонии: присутствие респираторных вирусов может указывать на обсеменение верхних дыхательных путей отдельно от причины пневмонии, так же как и длительное выделение вируса, периодически наблюдаемое у лиц с ослабленным иммунитетом [12].

В 2005 г. стало известно, что американские исследователи смогли реконструировать и восстановить вирус испанки после полного секвенирования его генома [13]. Как оказалось, возбудителем хорошо задокументированной пандемии 1918–1920-х гг. явился вирус гриппа А (H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>). Однако врачи того времени, работающие в период пандемии, при исследовании материалов всегда выявляли бактериальную флору (*H. influenzae* и *S. pneumoniae*) [14]. Оказывалось, что 95 % летальных исходов сопровождалось наличием бактериальных патогенов.

Во время пандемии гриппа 2009 г. в большинстве случаев причинами смерти были вторичные бактериальные пневмонии. Американские исследователи выявили ассоциацию летальных исходов с бактериальными инфекциями, 46 % из которых были вызваны *S. pneumoniae*, 9 %

– *S. aureus* и 1 % – *H. influenzae*. Тяжесть заболевания коррелировала с выделением *S. pneumoniae* [15]. В исследовании A.G. Randolph et al. 838 детей в США показано, что в течение 72 ч после госпитализации в ОИТ у 33 % детей развивалась бактериальная суперинфекция. При этом 48 % выделенных патогенов относились к MRSA, 5,5 % – к *S. pneumoniae* и 5 % – к *H. influenzae* [16].

По какой-то причине было принято считать, что присоединение бактериальной флоры является редким для COVID-19, как и выявление бактериальных возбудителей из исследуемого материала от таких больных. Диагностику присоединения бактериальной инфекции при COVID-19 рекомендовалось осуществлять в основном по уровню прокальцитонина (ПКТ) [17] – прогормону кальцитонина, синтезируемому С-клетками щитовидной железы, а при наличии бактериальных токсинов – нейроэндокринными клетками печени, почек, легких, мышечной ткани и адипоцитами. Только следует отметить, что при наличии вирусной инфекции экспрессия ПКТ отсутствует или будет подавлена [18].

Начиная с 10-й версии временных методических рекомендаций по лечению COVID-19 (от 08.02.2021 г.) авторы, ссылаясь на результаты метаанализа от апреля 2020 г. [19], отмечают, что частота бактериальной коинфекции составляет 3,5 % на момент обращения за медицинской помощью, а в целом пропорция пациентов с бактериальными инфекциями не превышает 6,9 %. И действительно, уже в самом начале пандемии (май 2020 г.) британские ученые L. Lansbury et al. опубликовали метаанализ, в котором указывалось, что только 7 % пациентов с COVID-19 в общих отделениях и 14 % в ОИТ имели бактериальную коинфекцию, а наиболее распространенными бактериями были *Mycoplasma pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Haemophilus influenzae* [20]. Но уже в апреле 2021 г. этот же коллектив авторов публикует результаты

ретроспективного когортного исследования взрослых с COVID-19, поступивших в ОИТ до 18 мая 2020 г., где у 32,7 % пациентов выявлены клинически значимые бактериальные возбудители. При этом отмечено, что доля обнаруженных патогенов увеличивалась с продолжительностью пребывания в ОИТ [21].

Иранские коллеги через 6 мес. после объявления пандемии опубликовали исследование, согласно которому у пациентов с COVID-19, находящихся в ОИТ, в 100 % случаев обнаруживается бактериальная коинфекция, включая устойчивые к антибиотикам штаммы *Acinetobacter baumannii* [22].

И сегодня все больше и больше появляется интересных публикаций, характеризующих частоту коинфекции в период провозглашенной пандемии COVID-19. У пациентов с COVID-19 и пневмонией более чем в 1/3 случаев выявлялась бактериальная флора при использовании всего лишь культуральных методов. В 53,3 % случаев были выявлены бактерии в эндотрахеальном аспирате, в 17,88 % случаев – при исследовании крови на стерильность. Были выявлены как типичные возбудители (*S. pneumoniae*, MSSA), так и внутрибольничные (*Acinetobacter baumannii*, *K. pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Corynebacterium striatum*) [23].

Исследование Е. Максимовой и соавт. по результатам культуральных методов 230 образцов мокроты в 206 (90 %) случаях и 260 образцов аутопсийного материала легких в 252 (97 %) случаях выявило рост микрофлоры. Так, в мокроте у пациентов с COVID-19 выявлялись грамположительные микроорганизмы (50,5 %), микроорганизмы из группы *Enterobacterales* (9,6 %), неферментирующие грамотрицательные бактерии (9,3 %), прочие грамотрицательные бактерии (1,8 %), грибы (28,8 %). При этом микрофлора из аутопсийного материала от пациентов с COVID-19 имела достоверное различие с результатами из мокроты. В ау-

топсийном материале легких у пациентов с COVID-19 грамположительные бактерии выявлялись в 1,5 раза реже (34,4 %), а микроорганизмы из группы *Enterobacterales* – в 2,3 раза чаще (21,6 %), неферментирующие грамотрицательные бактерии – в 2,5 раза чаще (23,7 %), дрожжеподобные грибы – в 1,8 раза реже (15,8 %). Приоритетными патогенами пневмонии у больных COVID-19 с доминированием грамотрицательной микрофлоры явились *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, а также определялись несколько реже *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, грибы рода *Candida* [24].

В экспериментах на животных и в клинических исследованиях четко показано, что чаще всего триггерами колонизации респираторного тракта патогенной бактериальной флорой служат вирусы [25]. Первичное заражение мышшей сублетальными дозами бактерий с последующим заражением сублетальной дозой вируса гриппа не приводило к бактериальной пневмонии, в то время как обратная последовательность заражения вызывала пневмонию с летальным исходом [26].

Отмечено, что при вирусных инфекциях бактериальная флора присоединяется и развивается от 4–7 до 6–14 сут. от первичного вирусного инфицирования [27, 28].

Сегодня сохраняется научная неясность взаимодействия между вирусами и бактериальной флорой и влиянием коинфекции на исход пневмонии, однако отмечена наиболее часто встречаемая ассоциация вирусов и вторичной инфекции (табл. 4).

Доказано, что у детей наиболее частой причиной возникновения пневмонии, независимо от типа предшествующего вируса, является микоплазменная инфекция (*Mycoplasma pneumoniae*) [29].

Несмотря на широкое внедрение сезонных вакцин, противовирусных препаратов и антибиотиков, проблема бактериальных осложнений вирусных инфекций не потеряла актуальности, а рост

заболеваемости пневмониями это подтверждает. Исследования, проведенные в различных регионах мира, при общности выводов о связи вирусных и бактериальных инфекций могут различаться, поскольку климатические условия и генетические особенности населения могут существенно влиять на распространенность того или иного вирусного и бактериального возбудителя. Однако постулат опытных врачей прошлого века, что «бактерия въезжает в легкие верхом на вирусе», пока остается неизблемым, так же как и остроумное высказывание знаменитого французского врача Louis Cruveilhier, изучавшего в 1919 г. взаимодействие вируса гриппа и условно-патогенных бактерий: «Если вирус выносит приговор пациенту, то бактерии приводят его в исполнение» [30].

**Иммунологические аспекты пневмоний**

У здорового человека в верхних дыхательных путях клетки иммунной системы не обнаруживаются или выявляются единичные макрофаги, лимфоциты и сегментоядерные нейтрофилы. В перибронхиальной соединительной ткани содержатся скопления лимфоцитов, формирующих лимфоидные образования, а в респираторном отделе присутствуют макрофаги, дендритные клетки, нейтрофилы и лимфоциты.

В ранние сроки пневмонии (3–4-е сут.) активизируются компоненты врожденного иммунитета – в респираторном отделе отмечается увеличение количества макрофагов, Т-цитотоксических лимфоцитов, Т-лимфоцитов – клеток памяти и натуральных киллеров (NK-клеток). Цитотоксические Т-лимфоциты участвуют преимущественно в элиминации вирусов и внутриклеточных микроорганизмов. Выявление большого количества цитотоксических Т-лимфоцитов в легких свидетельствует о наличии вирусной (внутриклеточной) инфекции [31]. Макрофаги обеспечивают ранний

Таблица 4. Вирус-ассоциированные микроорганизмы

Вирус	Ассоциируемая микрофлора
Вирусы гриппа	S. pneumoniae, S. aureus, Staphylococcus pyogenes, H. influenzae, Moraxella catarrhalis, N. meningitidis
RSV	S. pneumoniae
Adenoviridae	S. pneumoniae, H. influenzae, Moraxella catarrhalis
HRVs	S. pneumoniae, S. aureus, H. influenzae, Moraxella catarrhalis
PIV	Moraxella catarrhalis, S. pneumoniae
HMPV	S. pneumoniae
SARS-CoV-2	K. pneumoniae, A. baumannii, P. aeruginosa, S. pneumoniae, H. influenzae, грибы рода Candida

Таблица 5. Сравнительная характеристика противовирусного и противобактериального иммунного ответа

Вирусы	Бактерии
Клетки врожденного иммунитета	
Макрофаги	Макрофаги
Дендритные клетки	Дендритные клетки
ILC 1	ILC 2
NK-клетки	Нейтрофильные гранулоциты
Клетки адаптивного (приобретенного) иммунитета	
Цитотоксические Т-лимфоциты	Субпопуляция Th 2-го типа
Субпопуляция Th 1-го типа	Субпопуляция Th 17-го типа
B2-лимфоциты	B1- и B2-лимфоциты
Рецепторы	
TLR3, TLR7, TLR8, TLR9	TLR1, TLR2, TLR4, TLR5, TLR6, TLR10
Цитокины	
IL-1, IL-6, IL-12, ФНО-α, интерфероны 1-го и 2-го типа	IL-1, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17, ФНО-α, интерфероны 1-го типа
Факторы неспецифической защиты	
Белки с ферментативной активностью: дефенсины, каталицидины, лизоцим слюны, гистатины, фосфолипаза A2, лектины, система комплемента. Белки-опонины: муцины слизи, система комплемента, СРБ, легочный сурфактант, секреторный IgA	

опсонин-зависимый фагоцитоз внутриклеточных микроорганизмов и бактерий с их последующим уничтожением и привлечением сегментоядерных лейкоцитов, которые осуществляют последующий фагоцитоз. При этом макрофаги и сегментоядерные нейтрофилы выделяют цитокины, осуществляющие активацию остальных элементов иммунной системы легких [32]. В уничтожении бактерий также участвует оксид азота, активные компоненты кислорода, гидролазы и ферменты [33].

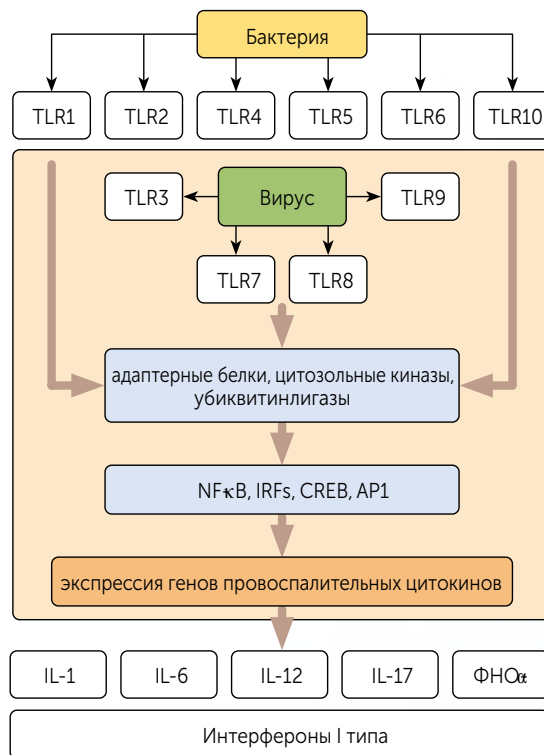
На 10–14-е сут. течения пневмонии активизируются компоненты специфической иммунной системы легких, отвечающие за выработку антител – в респираторном отделе обнаруживаются скопления В-лимфоцитов и плазматических клеток. В условиях пневмонии миграция лимфоцитов в легкие опосредована молекулами адгезии и хемокинами. Истощение лимфатических фолликулов при пневмониях является признаком недостаточности иммунной системы легких, что, вероятно, определяет более тя-

желое течение болезни. Особенно-стью пневмонии тяжелого течения является значительное снижение содержания лимфоцитов в регионарных лимфатических узлах [10].

Таким образом, если в процессе жизнедеятельности макроорганизма произошло нарушение баланса микробиома дыхательных путей и компонентам врожденного иммунитета не удалось своевременно элиминировать попавший в респираторный отдел чужеродный агент, вызывающий воспаление, формируется острый процесс, называемый пневмонией. Развитие пневмонии будет характеризоваться стадийной активацией компонентов врожденного и адаптивного иммунитета, выраженного во всех компартаментах легких.

Задействованные иммунные компоненты организма имеют особенности в зависимости от вида чужеродного агента (табл. 5).

Любой чужеродный агент, попав в легкие, взаимодействует с сенсорными клетками врожденной иммунной системы за счет распознавания консервативных участков молекул антигена (PAMPs – Pathogen-associated molecular patterns) Toll-подобными рецепторами (TLR – Toll-like receptors). Основными клетками, имеющими данные рецепторы, являются макрофаги и дендритные клетки. Активация макрофагов различными бактериальными или вирусными антигенами зависит лишь от репертуара задействованных рецепторов, которые условно разделяют на два класса по отношению к цитоплазматической мембране. Расположенные на клеточной мембране рецепторы (TLR1, TLR2, TLR4, TLR5, TLR6 и TLR10) направлены на распознавание бактериальных липидов, липопротеинов, гликопротеинов и протеинов. В противоположность им рецепторы TLR3, TLR7, TLR8, TLR9 локализованы внутри клетки и отвечают за распознавание вирусных и внутриклеточных бактериальных антигенов [34]. При этом, независимо от активации определенных видов рецепторов, дальнейшие механизмы



**Рисунок 1.** Механизмы иммунного ответа в клетках врожденного иммунитета

иммунного ответа, происходящие в клетках врожденного иммунитета, протекают стереотипно (рис. 1). Эта стереотипность процессов объясняется тем, что активируются адаптерные белки, ассоциированные с TIR-доменом: MyD88 (Myeloid differentiation primary response gene 88), TIRAP (Toll-interleukin 1 receptor (TIR) domain containing adaptor protein), TRIF (TIR-domain-containing adapter-inducing interferon-β), TRAM (TIR-domain-containing adaptor molecule 1) [35, 36]. Стимуляция различных комбинаций Toll-подобных рецепторов приводит к активизации различных цитозольных киназ (IRAK4, IRAK1, IRAK2, TBK1, IKKε) и убиквитинлигаз (TRAF6, Pellino-1). В конечном итоге это приводит к стимуляции таких факторов транскрипции, как NF-κB (Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells), IRFs (Interferon-Regulatory Factors), CREB (Cyclic AMP-Responsive Element-Binding protein), AP1 (Activating Protein 1) [37–40].

Итогом активации внутриклеточных мессенджеров является

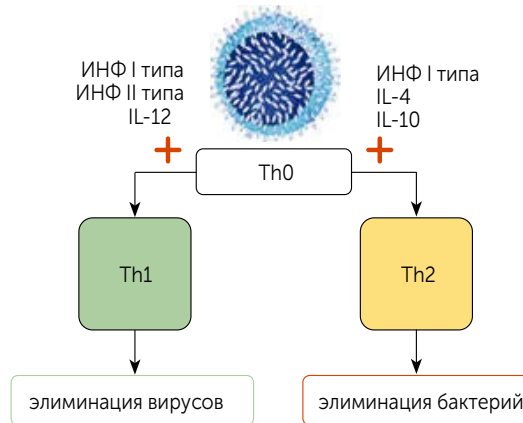
экспрессия генов провоспалительных интерлейкинов (IL-1, IL-6, IL-12, IL-17) и фактора некроза опухоли α (ФНО-α) в макрофагах [41, 42], интерферонов (ИФН) I типа в плазмитоидных дендритных клетках [43]. Данные механизмы направлены на развитие воспалительного процесса как защитной функции макроорганизма на вторжение чужеродного агента.

Целью острого воспалительного ответа является ограничение очага воспаления, привлечение иммунокомпетентных клеток, гуморальных факторов защиты и элиминация антигена. Как видно из вышеизложенного, общими цитокинами, поддерживающими воспалительную реакцию независимо от возбудителя, являются IL-1, IL-6, ФНО-α, ИФН I типа. Продукцируемый макрофагами IL-12 отвечает за активацию NK-клеток и дифференцировку Т-лимфоцитов – хелперов 1-го типа (Th1), которые синтезируют ИФН-γ [44], что в конечном итоге приводит к активации защитных функций от внутриклеточных микроорганизмов. Продукция такого цитокина, как IL-17,

приводит к миграции в очаг воспаления нейтрофильных гранулоцитов и направлена главным образом против внеклеточных бактерий и грибов [45]. Такая особенность в наборе продуцируемых цитокинов, вероятнее всего, возможна при взаимодействии с внутриклеточными TLR для продукции IL-12 и внеклеточными – для IL-17.

При нормальной работе врожденной иммунной системы после уничтожения вероятных возбудителей и прекращения действия антигенов на TLR в антигенпрезентирующих клетках (макрофагах и дендритных клетках) запускается генетическая программа на подавление воспаления. Одним из таких механизмов является переход макрофагов из M1-провоспалительного в M2-противовоспалительный фенотип с синтезом противовоспалительных цитокинов IL-10 и TFG-β (transforming growth factor beta) [46]. Основной функцией IL-10 является подавление провоспалительной активности M1-макрофагов, обильно экспрессирующих IL-10R [47]. Таким образом, большинство инфекционных процессов заканчивается на доиммунных этапах с привлечением только клеток и гуморальных факторов врожденной иммунной системы.

Механизмы врожденного иммунитета не всегда могут сдерживать развитие инфекции. В таких случаях запускается адаптивный иммунный ответ. В отличие от врожденного иммунитета, реализуемого клетками независимо от контакта с патогенными микроорганизмами, адаптивный иммунный ответ развивается только в ответ на контакт с конкретным антигеном. Затем выбирается направление дальнейшего развития иммунного ответа по клеточному или гуморальному пути через индукцию дифференцировки разновидностей Т-лимфоцитов – хелперов (Th1, Th2, Th17 и др.) [48]. Для развития клеточно-опосредованных иммунных реакций (рис. 2) по Th1-типу, направленных на элиминацию внутриклеточных микроорганизмов, необходимым



**Рисунок 2.** Клеточно-опосредованная дифференцировка нативных Т-лимфоцитов

условием является преобладание таких цитокинов, как ИНФ I и II типов (ИНФ-γ) и IL-12 [49], в то время как для дифференцировки наивных Т-хелперов в Th2, участвующих в борьбе с внеклеточными бактериями посредством синтеза антител, необходимы ИНФ I типа, IL-4 и IL-10 [50].

Таким образом, активация адаптивной иммунной системы практически невозможна без активации врожденной иммунной системы. Кроме того, вирусы имеют более высокую репликативную активность, чем бактерии, и по этой причине клеточно-опосредованные реакции, направленные на защиту от внутриклеточных микроорганизмов, развиваются в первые минуты с момента попадания чужеродного агента в организм, а выработка антител как главного фактора защиты организма от внеклеточных микроорганизмов занимает в среднем 5–7 дней.

### Необстоятельность иммунной защиты

В результате эволюции вирусы и микроорганизмы приобрели способность обходить защитные механизмы иммунной системы человека. Одним из таких механизмов является блокада различных внутриклеточных мессенджеров на пути от TLR до интерфероновых генов. Наиболее яркими примерами этого действия является блокада RIG-1 – вирусами гриппа; MAVS – RSV-вирусами, MERS;

TRAF3 – коронавирусами; TBK1 – вирусом герпеса, MERS; IFR7 – цитомегаловирусами, вирусами Эпштейна – Барра. Второй механизм – это блокирование рецепторов ИНФ либо блокирование пути JAK-STAT (Signal Transducers and Activators of Transcription). Данным способом обладают: вирус гриппа, RSV-вирусы, метапневмовирусы. Третий механизм – продукция вирусами аналогов цитокинов и хемокинов человека. Этим обладают цитомегаловирусы и вирусы Эпштейна – Барра, которые вырабатывают IL-10-подобную субстанцию, имитирующую эффекты данного цитокина в организме хозяина [51].

При бактериальных инфекциях не так важны механизмы блокирования интерферонового ответа, как важно само влияние и длительность интерферонемии. В отношении таких возбудителей, как *S. pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, ИНФ I типа обладают протективными свойствами. В то же время повышенная продукция ИНФ I типа при *Listeria monocytogenes* и *Mycobacterium tuberculosis* сопровождается снижением функции клеток врожденного иммунитета и приводит к более тяжелому течению инфекции за счет увеличения синтеза иммуносупрессивного IL-10 [52].

Иные механизмы персистенции бактерий в организме связаны с действием бактериальных токси-

нов. В качестве примера можно привести пневмолизин *S. pneumoniae*, который связывается с MRC-1 (Mannose receptor C-type 1) на дендритных клетках и альвеолярных макрофагах, что препятствует слиянию пневмококков в покрытых MRC-1 вакуолях с кислыми лизосомами макрофагов. Это помогает *S. pneumoniae* внутриклеточно персистировать в дендритных клетках и макрофагах, использует их для своего распространения [53].

Таким образом, механизмы, блокирующие эффекты клеточных и гуморальных факторов врожденного иммунитета, приводят к несвоевременной воспалительной реакции, персистенции микроорганизмов в макрофагах и альтерации большого количества органов и тканей. Создаются благоприятные условия для нарушения микробиома легких и размножения патобионтов, которые колонизируют верхние и нижние дыхательные пути. В нормальных условиях продукты жизнедеятельности бактерий представляют собой толерогены, но в результате подавления вирусами фагоцитоза происходит неконтролируемый рост бактериальных колоний и увеличение продуктов их жизнедеятельности, которые из толерогенов преобразуются в токсины, обладающие определенными антигенными свойствами. При этом тяжелые пневмонии формируются чаще при попадании в респираторный тракт уже заведомо патогенных и полирезистентных микроорганизмов, а также грибов.

### Коморбидность и иммунный статус

Наличие соматических заболеваний всегда сопутствует изменению иммунного статуса макроорганизма. Воспаление у пациента с метаболическими нарушениями, ожирением, коморбидностью будет иметь особенности. Поэтому стоит говорить не столько о влиянии коморбидности на болезнь – пневмонию, сколько об особенностях воспаления у коморбидного пациента. Ожирению всегда соответствует гипертрофия адипоцитов, гипок-

сия, повышенная гибель клеток. Дисфункция жировой ткани способствует формированию микроокружения, в котором адипоциты начинают секретировать провоспалительные цитокины (ФНО- $\alpha$ , IL-6, IL-8) и хемокины (MCP-1 и др.), которые способствуют повышенному проникновению циркулирующих моноцитов и других иммунных клеток в жировую ткань [54]. У людей с ожирением выявлена иммуносупрессия Т- и В-лимфоцитов, что предполагает повышенную восприимчивость к вирусным заболеваниям [28]. Также ожирение непосредственно коррелирует с уровнем адипсина – фактором комплемента D, необходимого для нормального функционирования альтернативного пути активации системы комплемента [55].

Сегодня доказано, что атеросклероз ассоциирован с высоким уровнем таких цитокинов, как IL-6 и ФНО- $\alpha$ , а также проатерогенным IL-1 $\beta$ . IL-6 является биомаркером воспаления кровеносных сосудов и важным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, играя ключевую роль в воспалительной реакции и атеросклерозе [56]. Отмечено, что с IL-1 $\beta$  связан высокий риск прогрессирования атеросклероза, а недостаток IL-1 $\beta$  снижал развитие атеросклероза [57].

Цитокины IL-6 и IL-1 $\beta$  стимулируют в паравентрикулярном ядре гипоталамуса секрецию кортикотропинрилизинг фактора, который в свою очередь повышает продукцию адренокортикотропного гормона (АКТГ) гипофизом. АКТГ инициирует выброс из клеток коры надпочечников в кровь глюкокортикоидных гормонов, что в конечном итоге приводит к ингибированию экспрессии в клетках генов интерлейкинов. Также глюкокортикоиды (ГКС) приводят к изменению баланса Th1- и Th2-субпопуляций лимфоцитов в сторону преобладания Th2-клеток, что способствует более выраженному гуморальному ответу [58].

Данные изменения приводят к увеличению продукции противовоспалительного цитокина IL-10,

который, как уже было сказано, является мощным ингибитором макрофагов [59], что в конечном итоге приводит к угнетению синтеза ИФН. В свою очередь, макрофаги из дирижеров иммунного ответа переходят в роль троянского коня и способствуют распространению вируса по организму. Стоит отметить, что к макрофагам также относятся гистиоциты соединительной ткани, купферовские клетки печени, макрофаги селезенки, костного мозга, лимфатических узлов, брюшной полости, остеокласты, клетки микроглии нервной системы [60]. Распространение вируса по органам и системам приводит к альтерации большого количества тканей.

Таким образом, гиперинтерферонемия, в т. ч. и за счет ИНФ II типа – мощного активатора макрофагов [61], в начале заболевания является залогом лучшего прогноза заболевания и фактором снижения риска тяжелого течения инфекционного процесса.

Как видно из вышеописанных особенностей иммунной системы, главными цитокинами являются IL-10 – супрессор макрофагов и ИФН – активаторы макрофагов. Здесь особенностью является своевременность и соразмерность выработки данных цитокинов в различные фазы инфекционного процесса. Но как особенности самих возбудителей, так и коморбидность приводит к инверсии иммунного ответа, что в конечном итоге способствует длительной персистенции возбудителя и более тяжелому течению пневмонии.

### Заключение

Вопросы фармакологической коррекции иммунореактивности макроорганизма начали обсуждаться в середине XX в. Приоритетная идея назначения системных ГКС при пневмониях принадлежит И.А. Кассирскому и И.Б. Лихциеру и основана на цели «воздействия на реактивность макроорганизма». Выбор данной группы препаратов был отнюдь не эмпирическим, а как результат изучения функциональ-

ных нарушений коры надпочечников при острых пневмониях [62].

В последующем И.А. Кассирский и Н.С. Молчанов пришли к выводу, что назначение ГКС-терапии оправданно только при затяжном течении пневмонии и при развитии первичной интерстициальной пневмонии [1, 62]. В этой связи можно констатировать, что спустя десятилетия мы вновь можем наблюдать положительные эффекты ГКС-терапии в лечении интерстициальных пневмоний, диагностированных у больных в период пандемии COVID-19 [63]. Как показала практика, применение ГКС оправданно (коронавирусная пневмония, осложнения пневмонии в виде инфекционно-токсического шока или ОРДС) и, наоборот, весьма чревато серьезными последствиями при лечении банальной

внебольничной или госпитальной пневмонии.

Так, бездумное применение клиницистами системных ГКС, обладающих уже доказанными иммуносупрессивными свойствами, без учета стадии инфекционного процесса может привести к более тяжелому течению пневмонии, поскольку ГКС в начале заболевания будут подавлять клетки врожденной иммунной системы и физиологическое интерференообразование. В то же время, как доказали в своих исследованиях А. Чугунов и соавт., назначение невысоких доз ГКС у пациентов с COVID-19 на 7–8-е сут. заболевания в дополнение к проводимой терапии будет снижать гиперцитокинемию, а также увеличивать концентрацию IgG к S-белку SARS-CoV-2 [64, 65].

Лечение пневмонии должно ос-

новываться на современных концепциях медицины с обязательным учетом знаний и научных достижений прошлого. Для подбора индивидуальных схем лечения необходимо выполнение этиологической диагностики с определением чувствительности к этиотропным препаратам. Сегодня абсолютно не оценивается иммунный статус пациентов, роль которого в наибольшей степени будет влиять на исходы выздоровления. В арсенале современной фармакотерапии имеется достаточный набор препаратов с доказанной иммуномодулирующей активностью. По нашему мнению, их применение под контролем ключевых показателей иммунной системы является весьма перспективной задачей для новых научных исследований с позиций доказательной медицины.

Примечания

1 Потеря связи патологического процесса с действием первоначального этиологического фактора. Проявляется взаимодействием нарушений гомеостаза и расстройств функциональных систем и противодействующих им реакций саногенеза.

Список литературы:

1. Молчанов Н.С. Клиника и лечение острых пневмоний. Л.; 1971. 295 с. Molchanov N.S. Clinic and treatment of acute pneumonia. Leningrad; 1971. 295 p. (In Russ.)
2. Авдеев С.Н., Дехнич А.В., Зайцев А.А., Козлов Р.С., Рачина С.А., Руднов В.А. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: клинические рекомендации. М.; 2021. 126 с. Режим доступа: <https://www.antibiotic.ru/files/306/kr654.pdf>. Avdeev S.N., Dekhnich A.V., Zaitsev A.A., Kozlov R.S., Rachina S.A., Rudnov V.A. et al. Clinical recommendations: community-acquired pneumonia in adults. Moscow; 2021. 126 p. (In Russ.) Available at: <https://www.antibiotic.ru/files/306/kr654.pdf>.
3. Стома И.О. Микробиом в медицине. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 320 с. <https://doi.org/10.33029/9704-5844-0-MIM-2020-1-320>. Stoma I.O. The Microbiome in Medicine. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 320 p. (In Russ.) <https://doi.org/10.33029/9704-5844-0-MIM-2020-1-320>.
4. Bos L.D.J., Rylance J., Gordon S.B. The lung bacterial microbiome in community-acquired and nosocomial pneumonia. In: Cox M.J., Ege M.J., von Mutius E. (eds.). The Lung Microbiome (ERS Monograph). Sheffield, European Respiratory Society; 2019, pp. 188–194. <https://doi.org/10.1183/2312508X.10016418>.
5. Стома И.О. Микробиом дыхательных путей. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2023. 104 с. Stoma I.O. Microbiome of the respiratory tract. Moscow: GEOTAR-Media; 2023. 104 p. (In Russ.)
6. Харитонов М.А., Салухов В.В., Крюков Е.В., Пащенко М.Б., Рудаков Ю.В., Богомолов А.Б. и др. Вирусные пневмонии: новый взгляд на старую проблему (обзор литературы). Медицинский совет. 2021;(16):60–77. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-16-60-77>. Kharitonov M.A., Salukhov V.V., Kryukov E.V., Patsenko M.B., Rudakov Yu.V., Bogomolov A.B. et al. Viral pneumonia: a new look at an old problem (review). Meditsinskiy Sovet. 2021;(16):60–77. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-16-60-77>.
7. Austrian R. The Gram stain and the etiology of lobar pneumonia, an historical note. Bacteriol Rev. 1960;24(3):261–265. <https://doi.org/10.1128/br.24.3.261-265.1960>.
8. Тяпкина Д.А., Бородай А.А., Тяпаева А.Р., Семенова О.Н., Наумова Е.А. Лабораторно-инструментальная диагностика вирусных пневмоний (обзор). Саратовский научно-медицинский журнал. 2021;17(1):13–18. Режим доступа: <https://ssmj.ru/2021/1/13>. Tyapkina D.A., Boroday A.A., Tyapayeva A.R., Semenova O.N., Naumova E.A. Laboratory and instrumental diagnostics of viral pneumonia (review). Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2021;17(1):13–18. (In Russ.) Available at: <https://ssmj.ru/2021/1/13>.
9. Яковенко О.Н., Кравченко Н.А. Особенности эпидемиологии внебольничных пневмоний. Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2014;125(2):8–11. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-epidemiologii-vnebolnichnyh-pnevmoniy>. Yakovenko O.N., Kravchenko N.A. Epidemiology features of community-acquired pneumonia. Siberian Medical Journal (Irkutsk). 2014;125(2):8–11. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-epidemiologii-vnebolnichnyh-pnevmoniy>.
10. Мороз В.В., Голубев А.М., Кузовлев А.Н. Нозокомиальная пневмония. Избранные вопросы диагностики и лечения. М.: Креативная экономика; 2019. 238 с. <https://doi.org/10.18334/9785912922930>. Moroz V.V., Golubev A.M., Kuzovlev A.N. Nosocomial pneumonia. Selected issues in diagnosis and treatment. Moscow: Kreativnaya ekonomika; 2019; 238 p. (In Russ.) <https://doi.org/10.18334/9785912922930>.
11. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Страчунский Л.С., Козлов Р.С., Руднов В.А., Яковлев С.В. и др. Нозокомиальная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Пособие для врачей. Пульмонология.



- 2005;(3):13–36. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2005-0-3-13-36>. Chuchalin A.G., Sinopalnikov A.I., Strachunsky L.S., Kozlov R.S., Rudnov V.A., Yakovlev S.V. et al. Nosocomial pneumonia in adults: practical recommendations on diagnosis, treatment and prevention. Medical supplementation. Pulmonologiya. 2005;(3):13–36. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2005-0-3-13-36>.
12. Hong H.L., Hong S.B., Ko G.B., Huh J.W., Sung H., Do K.H. et al. Viral infection is not uncommon in adult patients with severe hospital-acquired pneumonia. PLoS ONE. 2014;9(4):e95865. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0095865>.
13. Dandachi D., Rodriguez-Barradas M.C. Viral pneumonia: etiologies and treatment. J Investig Med. 2018;66(6):957–965. <https://doi.org/10.1136/jim-2018-000712>.
14. Глинчиков В.И. Клиника испанской болезни (из лекций, читаемых студентам Военно-медицинской академии и Государственного института медицинских знаний в 1919–1920 гг.). М., Петроград: Государственное издательство; 1922. 78 с. Glinchikov V.I. Clinic of Spanish disease (From lectures given to students of the Military Medical Academy and the State Institute of Medical Knowledge in 1919–1920). Moscow, Petrograd: Gosudarstvennoe izdatelstvo; 1922. 78 p. (In Russ.)
15. Palacios G., Hornig M., Cisterna D., Savji N., Bussetti A.V., Kapoor V. et al. Streptococcus pneumoniae coinfection is correlated with the severity of H1N1 pandemic influenza. PLoS ONE. 2009;4(12):e8540. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0008540>.
16. Randolph A.G., Vaughn F., Sullivan R., Rubinson L., Thompson B.T., Yoon G. et al. Critically ill children during the 2009–2010 influenza pandemic in the United States. Pediatrics. 2011;128(6):e1450-1458. <https://doi.org/10.1542/peds.2011-0774>.
17. Авдеев С.Н., Адамян Л.В., Алексеева Е.И., Багненко С.Ф., Баранов А.А., Баранова Н.Н. и др. Временные методические рекомендации: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) (версия 17). М.; 2022. 260 с. Режим доступа: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_347896/?ysclid=ldh4z9qlmc823781520](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_347896/?ysclid=ldh4z9qlmc823781520). Avdeev S.N., Adamyan L.V., Alexeyeva E.I., Bagnenko S.F., Baranov A.A., Baranova N.N. et al. Temporary methodological recommendations: prevention, diagnosis and treatment of a new coronavirus infection (COVID-19) (version 17). Moscow; 2022. 260 p. (In Russ.) Available at: [https://www.consultant.ru/doc-ument/cons\\_doc\\_LAW\\_347896/?ysclid=ldh4z9qlmc823781520](https://www.consultant.ru/doc-ument/cons_doc_LAW_347896/?ysclid=ldh4z9qlmc823781520).

Полный список литературы находится в редакции

#### Вклад авторов.

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

#### Contribution of authors.

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

#### Информация об авторах:

Минаков Алексей Александрович, адъюнкт 1-й кафедры (терапии усовершенствования врачей) имени академика Н.С. Молчанова, Военномедицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; <https://orcid.org/0000-0003-1525-3601>; SPIN-код: 5344-7883; minakom@mail.ru

Вахлевский Виталий Васильевич, адъюнкт кафедры факультетской терапии имени С.П. Боткина, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; <https://orcid.org/0000-0001-5699-2414>; SPIN-код: 4796-5338; vahlewsky@yandex.ru

Волошин Никита Игоревич, адъюнкт 1-й кафедры (терапии усовершенствования врачей) имени академика Н.С. Молчанова, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; <https://orcid.org/0000-0002-3880-9548>; SPIN-код: 6061-4342; nikitavoloshin1990@gmail.com

Харитонов Михаил Анатольевич, д.м.н., профессор, профессор 1-й кафедры (терапии усовершенствования врачей) имени академика Н.С. Молчанова, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; <https://orcid.org/0000-0002-6521-7986>; SPIN-код: 7678-2278; micjul11@yandex.ru

Салухов Владимир Владимирович, д.м.н., доцент, начальник 1-й кафедры и клиники (терапии усовершенствования врачей) имени академика Н.С. Молчанова, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; <https://orcid.org/0000-0003-1851-0941>; SPIN-код: 4531-6011; vlasaluk@yandex.ru

Тыренко Вадим Витальевич, д.м.н., профессор, начальник кафедры и клиники факультетской терапии имени С.П. Боткина, Военномедицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; <https://orcid.org/0000-0002-0470-1109>; SPIN-код: 3022-5038; vadim\_tyrenko@mail.ru

Рудаков Юрий Викторович, к.м.н., доцент 1-й кафедры (терапии усовершенствования врачей) имени академика Н.С. Молчанова, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; <https://orcid.org/0000-0001-7914-6173>; SPIN-код: 5864-3853; rudakov\_yura@mail.ru

Вахлевская Евгения Николаевна, врач-невролог, заведующая неврологическим отделением, Консультативно-диагностическая поликлиника Ленинградского военного округа № 104; 190031, Россия,

Санкт-Петербург, ул. Садовая, д. 3/5; <https://orcid.org/0000-0001-7411-5845>; a.e.n.6284@yandex.ru

Алехина Екатерина Владимировна, курсант факультета подготовки врачей для ВМФ, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; <https://orcid.org/0000-0001-5525-4655>; SPIN-код: 7670-9317; alekhina\_ev00@mail.ru

#### Information about the authors:

Alexey A. Minakov, Adjunct of the 1<sup>st</sup> Department (Advanced Physician Therapy) named after Academician N.S. Molchanov, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1525-3601>; minakom@mail.ru

Vitalii V. Vakhlevskii, Adjunct of the Department of Faculty Therapy named after S.P. Botkin, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5699-2414>; vahlewsky@yandex.ru

Nikita I. Voloshin, Adjunct of the 1<sup>st</sup> Department (Advanced Physician Therapy) named after Academician N.S. Molchanov, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3880-9548>; nikitavoloshin1990@gmail.com

Mikhail A. Kharitonov, Dr. Sci. (Med.), Professor of the 1<sup>st</sup> Department and Clinic (Advanced Physician Therapy) named after Academician N.S. Molchanov, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6521-7986>; micjul11@yandex.ru

Vladimir V. Salukhov, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the 1<sup>st</sup> Department and Clinic (Advanced Physician Therapy) named after Academician N.S. Molchanov, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1851-0941>; vlasaluk@yandex.ru

Vadim V. Tyrenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Faculty Therapy named after S.P. Botkin, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0470-1109>; vadim\_tyrenko@mail.ru

Yuri V. Rudakov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the 1<sup>st</sup> Department and Clinic (Advanced Physician Therapy) named after Academician N.S. Molchanov, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7914-6173>; rudakov\_yura@mail.ru

Evgeniya N. Vakhlevskaya, neurologist, Head of the Neurological Department, Consultative and Diagnostic Polyclinic of the Leningrad Military District No. 104; 3/5, Sadovaya St., St Petersburg, 190031, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7411-5845>; a.e.n.6284@yandex.ru

Ekaterina V. Alekhina, Cadet of the Navy Medical Faculty, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5525-4655>; alekhina\_ev00@mail.ru

Впервые опубликовано в журнале «Медицинский совет», № 17(4), 141–153, 2023 г.

# Роль маркеров воспаления в диагностике саркоидоза органов дыхания

М.А. Есенгельдинова<sup>1</sup>, Р.А. Бакенова<sup>1</sup>, Т.З. Сейсембеков<sup>2</sup>, А.П. Дунь<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Больница Медицинского центра Управления делами Президента РК, г. Астана, Республика Казахстан;

<sup>2</sup> НАО «Медицинский университет Астана», г. Астана, Республика Казахстан.

**Цель:** изучить особенности воспалительного синдрома у пациентов с саркоидозом органов дыхания (СОД).

**Материалы и методы:** проанализированы результаты комплексного исследования 52 пациентов с СОД, проходивших обследование и лечение на базе Больницы Медицинского центра Управления делами Президента РК. Длительность наблюдения пациентов составила 36 месяцев (12-74). Средний возраст составил 51,4±12,6 лет. В 59,6% случаев диагностировалась II рентгенологическая стадия саркоидоза (поражение легких и внутригрудных лимфатических узлов), в 28,8% случаев – III стадия (поражение легких). Существенно реже (11,5%) выявлялась I стадия СОД.

В качестве маркеров гранулематозного воспаления при саркоидозе органов дыхания были изучены СОЭ, кальций крови – общий и ионизированный, кальций суточной мочи, интерлейкин 6 и 8, фактор некроза опухоли альфа (ФНОα). Проведены сопоставления изменений параметров воспаления в зависимости от рентгенологической стадии саркоидоза легких.

Статистический анализ результатов исследования проводился с помощью программы SPS, Stata.

**Результаты:** Исследование данных неспецифических маркеров воспаления у пациентов с СОД дает возможность использовать их в качестве дополнительных критериев активности воспаления, как возможных предикторов хронизации болезни, рецидивирующего и фиброзирующего характера гранулематозного процесса в легочном интерстиции. Изменения указанных маркеров имеют особенности в зависимости от рентгенологической стадии саркоидоза легких.

**Выводы:** Установлено, что изученные маркеры воспаления при саркоидозе легких (СОЭ, кальций крови – общий и ионизированный, кальций суточной мочи, интерлейкин 6 и 8, фактор некроза опухоли альфа) не являются специфическими. Однако они отражают выраженность воспалительного процесса в интерстиции легких и могут быть использованы в качестве маркеров активности воспаления, при мониторинге эффективности терапии, для оценки прогноза болезни, могут рассматриваться в качестве предикторов рецидивирующего течения, формирования прогрессирующего характера фиброзирования интерстиция легких.

**Ключевые слова:** саркоидоз органов дыхания, интерлейкин 6, интерлейкин 8, фактор некроза опухоли альфа (ФНОα).

М.А. Есенгельдинова<sup>1</sup>, Р.А. Бакенова<sup>1</sup>, Т.З. Сейсембеков<sup>2</sup>, А.П. Дунь<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Қазақстан Республикасы Президенті Әкімшілігінің Медициналық орталығының ауруханасы, Астана қаласы, Қазақстан Республикасы;

<sup>2</sup> «Астана медицина университеті», Астана қаласы, Қазақстан Республикасы.

**Мақсаты:** респираторлық саркоидозбен науқастардағы қабыну синдромының ерекшеліктерін зерттеу.

**Материалдар мен әдістер:** Қазақстан Республикасы Президенті Әкімшілігінің Медициналық орталығының госпиталінде қаралып, емделген 52 респираторлық саркоидоз бар науқасты кешенді зерттеу нәтижелері талданды. Науқастарды бақылау ұзақтығы 36 айды (12 -74) құрады. Орташа жасы 51,4±12,6 жасты құрады. 59,6% жағдайда саркоидоздың рентгенографиялық II сатысы (өкпенің және кеуде ішілік лимфа түйіндерінің зақымдануы), 28,8% жағдайда III сатысы (өкпенің зақымдануы) анықталды. I кезеңдегі респираторлық саркоидоз әлдеқайда сирек (11,5%) анықталды.

Тыныс алу саркоидозында гранулематозды қабынудың маркерлері ретінде ЭТЖ, қандағы кальций – жалпы және иондалған, тәуліктік несеп кальцийі, интерлейкин 6 және 8, ісік некрозының альфа факторы зерттелді. Қабыну параметрлерінің өзгерістері өкпе саркоидозының рентгенографиялық кезеңіне байланысты салыстырылды.

Зерттеу нәтижелеріне статистикалық талдау SPS, Stata бағдарламасы арқылы жүргізілді.

**Нәтижелер:** Респираторлық саркоидоз бар науқастарда қабынудың осы бейспецификалық маркерлерін зерттеу оларды қабыну белсенділігінің қосымша критерийлері ретінде, аурудың созылмалы болуының, өкпе интерстицийіндегі гранулематозды процестің қайталанатын және фиброздану сипатының ықтимал болжаушылары ретінде пайдалануға мүмкіндік береді. Бұл маркерлердің өзгерістері өкпе саркоидозының рентгенологиялық кезеңіне байланысты ерекшеліктерге ие.

**Қорытынды:** Өкпе саркоидозында қабынудың зерттелген маркерлері (ЭТЖ, қандағы кальций – жалпы және иондалған, тәуліктік зәрдегі кальций, интерлейкин 6 және 8, ісік некрозының альфа факторы) спецификалық емес

екені анықталды. Дегенмен, олар өкпенің интерстицийіндегі қабыну процесінің ауырлығын көрсетеді және қабыну белсенділігінің маркерлері ретінде пайдаланылуы мүмкін, терапияның тиімділігін бақылау кезінде, аурудың болжамын бағалау үшін, қайталанатын курстың болжаушылары ретінде қарастырылуы мүмкін, өкпе интерстицийінің фиброзының прогрессивті сипатын қалыптастыру.

**Түйінді сөздер:** респираторлық саркоидоз, интерлейкин 6, интерлейкин 8, ісік некрозының альфа факторы (TNF $\alpha$ ).

M.A. Yessengeldinova<sup>1</sup>, R.A. Bakenova<sup>1</sup>, T.Z. Seisembekov<sup>2</sup>, A.P. Dun<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Hospital of the Medical Center of the Administrative Department of the President of the Republic of Kazakhstan, Astana, Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup> «Astana Medical University», Astana, Republic of Kazakhstan.

**Purpose:** to study the features of the inflammatory syndrome in patients with respiratory sarcoidosis.

**Materials and methods:** the results of a comprehensive study of 52 patients with respiratory sarcoidosis who were examined and treated at the Hospital of the Medical Center of the Administration of the President of the Republic of Kazakhstan were analyzed. The duration of observation of patients was 36 months (12 -74). The mean age was 51.4  $\pm$  12.6 years. In 59.6% of cases, X-ray stage II of sarcoidosis was diagnosed (damage to the lungs and intrathoracic lymph nodes), in 28.8% of cases stage III (lung damage). Stage I respiratory sarcoidosis was detected much less frequently (11.5%).

ESR, blood calcium - total and ionized, daily urine calcium, interleukin 6 and 8, tumor necrosis factor alpha were studied as markers of granulomatous inflammation in respiratory sarcoidosis. Changes in inflammation parameters were compared depending on the radiographic stage of pulmonary sarcoidosis.

**Statistical analysis of the results of the study was carried out using the program SPS, Stata.**

**Results:** The study of these nonspecific markers of inflammation in patients with SOD makes it possible to use them as additional criteria for the activity of inflammation, as possible predictors of the chronicity of the disease, the recurrent and fibrosing nature of the granulomatous process in the pulmonary interstitium. Changes in these markers have features depending on the radiological stage of lung sarcoidosis.

**Conclusions:** It has been established that the studied markers of inflammation in pulmonary sarcoidosis (ESR, blood calcium - total and ionized, daily urine calcium, interleukin 6 and 8, tumor necrosis factor alpha) are not specific. However, they reflect the severity of the inflammatory process in the interstitium of the lungs and can be used as markers of inflammation activity, when monitoring the effectiveness of therapy, to assess the prognosis of the disease, can be considered as predictors of a recurrent course, the formation of a progressive nature of fibrosis of the interstitium of the lungs.

**Keywords:** respiratory sarcoidosis, interleukin 6, interleukin 8, tumor necrosis factor alpha (TNF $\alpha$ ).

## Введение

Саркоидоз (болезнь Бенье-Бекка-Шауманна) – системное заболевание из группы гранулематозов, для которого характерны развитие продуктивного воспаления в различных органах с образованием эпителиоидно-клеточных неказеифицирующих гранул, процессы дистрофии и некроза в окружающих тканях с исходом в фиброз [1, 2].

Заболеваемость и распространенность саркоидоза и его клинические проявления могут сильно различаться по географическим регионам, различным этническим группам и возрасту больных, а также по полу [1-6]. Заболеваемость во всем мире оценивается примерно в 16,5 на 100 000 у мужчин и 19 на 100 000 у женщин и в течение жизни выше у женщин (1,3%), чем у мужчин (1%), и у чернокожих (2,4%), чем у европеоидов (0,8%) [7].

К сожалению, в настоящее время нет ни одного высокоспецифического маркера, который позволял бы диагностировать это заболева-

ние и прогнозировать течение болезни. Считается, что снижение лимфоцитов периферической крови со снижением доли CD4+ клеток, повышение уровня АПФ, лизоцима, бета-2-микроглобулина сыворотки крови, нарушение кальциевого обмена в виде гиперкальциемии и гиперкальциурии, высокие значения отношения CD4/CD8 в жидкости БАЛ имеют значение для диагностики [2, 6, 8].

Повышенный уровень АПФ считался специфическим для саркоидоза и хорошо коррелировал с активностью болезни, когда о нем впервые было сообщено в 1975 г. [9]. В норме основными источниками АПФ служат ткани легких, эндотелий сосудов, каналцы почек. При саркоидозе АПФ синтезируется эпителиоидными клетками саркоидной гранулемы [10]. Последующие исследования показали, что его чувствительность составляет всего 40%, а специфичность – плохая с частотой ложноположительных результатов до 15% [9]. Таким образом, уровень АПФ не очень надеж-

ный критерий активности болезни. Это объясняется выраженным полиморфизмом гена, кодирующего АПФ, что оказывает существенное влияние на экспрессию фермента. Установлено также, что активность АПФ не может использоваться для прогноза течения заболевания при развитии органной дисфункции [11]. Активность фермента в крови также может быть повышена у 5% здорового взрослого населения. С достаточной степенью достоверности можно определить легочный процесс как саркоидоз, только при достижении активности сывороточного АПФ более 150% от нормы. Считается, что сывороточный ангиотензин-превращающий фермент (SACE) отражает активность и распространение заболевания, но он увеличивается примерно в 60% случаев [47]. Соглашение о саркоидозе 1999 г. позволяет оценивать уровень активности АПФ в качестве дополнительного диагностического параметра [8].

Цитологическое исследование жидкости бронхоальвеолярного

лаважа (ЖБАЛ) также является важным диагностическим методом. Увеличение лимфоцитов до 35-40% в ЖБАЛ при активном процессе свидетельствует о наличии лимфоцитарного альвеолита, а в фазе регресса наблюдается снижение процентного содержания лимфоцитов [8, 12, 13]. Повышенная нейтрофилия и постоянно высокий лимфоцитоз ЖБАЛ являются индикаторами неблагоприятного течения саркоидоза [8, 14]. Однако Venet A. et al. (1985) показали, что лимфоцитоз ЖБАЛ наблюдается не только при данной нозологии, но также при диффузных заболеваниях соединительной ткани, идиопатическом фиброзе альвеолита, СПИДе, раке легких, пневмокониозе, туберкулезе легких. Следует отметить, что у 32% пациентов с саркоидозом не было лимфоцитоза в БАЛЖ [14].

Гиперкальциемия и гиперкальциурия также могут служить признаками активности болезни. Гиперкальциемия у пациента с саркоидозом была впервые описана в 1939 г. Г. Харрелом и С. Фишер. Связь между гиперкальциемией и 1,25-дигидроксивитамином D (кальцитриол; концентрация 1,25 (ОН)) была обнаружена в 1979 г. у пациентов с саркоидозом [15], а в 1983 г. – синтезом кальцитриола альвеолярными макрофагами у пациентов с саркоидозом [16]. То есть гиперкальциемия является осложнением саркоидоза, вызванном гиперпродукцией активной формы витамина D<sub>3</sub> (1,25-дигидроксивитамина D<sub>3</sub>) в месте гранулематозной реакции. Чаще встречается гиперкальциурия: из 192 пациентов у 40% отмечалось повышение экскреции кальция с мочой (300 мг/24 часа) [14]. Уровень кальция при саркоидозе может повышаться при инсоляциях, избыточном поступлении витамина D с пищей. Гиперкальциемия и гиперкальциурия – доступные для клинической практики маркеры активности болезни, однако следует учитывать, что уровень кальция повышается лишь у 1/3 больных с активным течением саркоидоза. Гиперкальциемия присутствует примерно в 11% случаев, а гиперкальциурия – примерно в 36% случаев. Кроме того,

клиническое значение имеет очень высокая гиперкальциемия (показанием для стероидной терапии служит концентрация кальция плазмы крови более 3 ммоль/л) [11].

Одним из наиболее точных маркеров активности гранулематозного процесса является повышенный уровень растворимых рецепторов к интерлейкину 2 (sIL2R) в крови. Его значение коррелирует с количеством и степенью активности Т-лимфоцитов в жидкости БАЛЖ и может косвенно отражать течение саркоидного альвеолита. Но данные по использованию этого маркера крайне противоречивы. По данным одних исследователей, повышение содержания sIL2R в крови прогностически неблагоприятно, в то время как в других работах такой закономерности установлено не было [11].

IL-6 является жизненно важным цитокином в дифференциации клеток в клетки, секретирующие иммуноглобулин. Он активирует Т-клетки для экспрессии рецептора ИЛ-2 на своей клеточной поверхности и, следовательно, важен для активации Т-клеток. Этот цитокин выделяется из структурных, а также иммунных и воспалительных клеток и считается одним из важных провоспалительных цитокинов при легочных заболеваниях. IL-8 может участвовать в реакциях гиперчувствительности замедленного типа [17].

Фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ) играет значимую роль в формировании и поддержании гранулематозного процесса. Основным источником этого цитокина являются альвеолярные макрофаги и активированные Т-клетки, поэтому можно полагать, что его уровень отражает активность одной из начальных фаз иммунопатологического ответа при саркоидозе. Высокая концентрация ФНО $\alpha$  и его рецепторов считается одним из маркеров прогрессирования заболевания [11].

#### Методы

Настоящее исследование проводилось на базе Больницы Медицинского центра Управления делами

Президента РК. Было обследовано 52 пациента с саркоидозом органов дыхания. Исследование выполнено как поперечное-одномоментное, проспективно-ретроспективное. Период наблюдения больных составил в среднем 18 месяцев. В 76,9% случаев проведена верификация диагноза путем проведения эндоскопической трансбронхиальной (ТБ) или хирургической ВТС биопсии легких, лимфоузлов.

В исследование были включены пациенты обоего пола в возрасте от 18 до 70 лет, подписавшие информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями исключения из исследования были определены: острая инфекционная патология; онкопатологии; декомпенсированные хронические заболевания (ХСН, СД); отказ пациента от продолжения исследования.

Пациентам, кроме общеклинических параметров (общий анализ крови, С-реактивный белок, общий белок с фракциями, фибриноген), в качестве маркеров воспаления исследовали уровни интерлейкинов 6 и 8 (IL6, 8), фактора некроза опухоли (TNF $\alpha$ ), кальция крови, ионизированного кальция, кальций суточной мочи.

Для проведения межгруппового (по стадиям) сравнительного анализа лабораторных показателей использовался тест Краскела-Уоллеса. Для оценки различий между категориальными переменными был использован критерий хи-квадрат или точный критерий Фишера (если данные ячеек были равны пяти или меньше пяти).

Значения  $P > 0,05$  считались значимыми. Данные были проанализированы с помощью программы SPS, Stata.

#### Результаты

Исследование неспецифических маркеров воспалительного синдрома выявило повышение уровня фибриногена в 32,4% случаев с максимальным показателем – 8,6 г/л. У 30,8% пациентов отмечено повышение СОЭ с максимальным показателем 45 мм/час. СРБ был

Таблица 1. Средние значения оцениваемых лабораторных показателей (n=52)

Показатель	Референтные значения	Me (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )	Кол-во значений выше нормы, %	Кол-во нормальных значений, %
СОЭ, мм/ч	2-20	15 (7-30)	30,8	69,2
СРБ, мг/л	0,0-5,0	3,9 (1,9 -6)	21,2	78,8
Общий белок, г/л	64-83	72,6 (70-76,4)	8,3	91,7
Альбумины/глобулины	1,2-2,0	1,7 (1,4-1,97)	20	80
β-глобулины, %	5,6-9,1	6,7 (5,6-7,3)	10	90
γ-глобулины, %	6,2-15,4	14,8 (11,5-16,1)	27,3	72,7
α1-глобулин, %	1,0-2,6	2,7 (2,3-3,3)	54,5	45,5
α2-глобулины, %	7,2-11,8	9,1 (8,9-9,9)	9	91
β2 глобулин, %	3,2-6,5	5 (4,1-5,5)	-	100
Альбумин, %	55,8-66,1	45,7 (41,6-58,1)	10,5	89,5
Фибриноген, г/л	1,8-3,5	3,1 (2,29-3,79)	32,4	67,6
IL 6, пг/мл	0,0-3,4	2 (2-6,10)	42,9	57,1
IL8, пг/мл	0-10	9,98 (3,5-25,9)	40	60
ФНО α, пг/мл	0-6,0	1,0 (1,0-5,85)	23,5	76,5
Кальций крови общий, ммоль/л	2,15-2,5	2,42 (2,31-2,5)	15,6	84,4
Кальций крови ионизированный, ммоль/л	1,15-1,32	1,12 (1,1-1,15)	-	100
Суточная экскреция кальция с мочой, ммоль/сутки	1,09-5,74	4,36 (2,82-6,5)	30,6	69,4

повышен у 21,2% пациентов с максимумом показателя – 29,19 мг/л.

Исследование уровня провоспалительных цитокинов показало повышение уровня IL6 более чем в 5 раз у 42,9% пациентов. Почти в 4 раза повышен уровень IL8 в 40% случаев. IL6 и IL8 участвуют в рекрутировании эффекторных клеток в легочную ткань. Характерным является их повышение на начальных фазах иммунологического ответа, а также может быть проявлением прогрессирования процесса.

Почти в четверти исследуемых случаев (в 23,5%) зафиксировано трехкратное превышение значения ФНОα с максимальным показателем 20,55 пг/мл, хотя средний показатель у обследованных пациентов составил 1,0 (1,0-5,85) пг/мл. Высокая концентрация ФНОα считается одним из маркеров фиброзирования интерстиция и предиктором прогрессирования заболевания.

Средний показатель общего кальция в крови составлял - 2.42 (2.31-2.5) ммоль/сутки, превышая норму в 22,2% случаев в 2 раза.

Средний уровень суточной экскреции кальция с мочой составил 4.36 (2.82-6.5) ммоль/сутки, в 30,6% случаях превышая референтные показатели. Соответственно, в 84,4%, 69,4% случаев указанные лабораторные параметры не выходили за пределы нормальных значений (табл. 1).

Сопоставление лабораторных показателей и КТ показало, что I КТ-стадия характеризуется повышением следующих показателей: СОЭ – 24,8 (10-44) мм/час, более чем трехкратным увеличением IL6 – 9,28 (0,86-17,7) пг/мл, почти двукратным увеличением IL8 23,42 (17,21-29,63) пг/мл, то есть увеличены острофазовые показатели и провоспалительные цитокины. Повышение показателей IL6, IL8, относящихся к провоспалительным цитокинам, свидетельствует о наличии острой фазы воспаления.

В подгруппе пациентов со II КТ-стадией саркоидоза отмечено увеличение лишь одного маркера активности процесса – уровня суточной экскреции кальция с

мочой – 6,41 (4,27-9,39) ммоль/л. По данному показателю получено статистически значимое различие (p=0,0079).

III стадия саркоидоза характеризовалась двукратным увеличением IL8 – 22,3 (6,68-3,42) пг/мл, являющегося маркером хронизации процесса и предиктором преобладания процессов фиброзирования легочной ткани. Выявлена корреляционная зависимость сдвигов данного параметра с рецидивирующим течением саркоидоза.

В данной подгруппе пациентов отмечено повышение СОЭ – 27,5 (10-35) мм/час (табл. 2).

#### Обсуждение результатов

Таким образом, изучение механизмов воспалительного каскада при саркоидозе выявило экспрессию провоспалительного цитокина IL6, который вырабатывается альвеолярными макрофагами и участвует в индукции острофазового ответа, характеризующегося активацией миграции лейкоцитов

Таблица 2. Характеристика лабораторных показателей активности воспаления в зависимости от КТ стадии саркоидоза (n=52)

Показатель	Референтные значения	I стадия (n=6)	II стадия (n=31)	III стадия (n=15)	p-value
СОЭ, мм/ч	2-20	24,8 (10-44)	15,6 (6,5-21,5)	27,5 (10-35)	0,1981
СРБ, мг/л	0,0-5,0	6 (0,47-17,91)	3,3 (1,8-5,2)	4 (1,9-7)	0,8530
Общий белок, г/л	64-83	74,8(70,2-78,6)	72,9 (70,1-76,4)	70,95 (67,3-73,1)	0,5664
Альбумины/глобулины	1,2-2,0	1,57 (1,25-1,89)	6,3 (1,38-2,22)	1,7 (1,72-1,72)	0,8425
β-глобулины, %	5,6-9,1	6,85(6,7-7)	7,01(6,5-7,8)	5,5 (5,4-5,6)	0,7181
γ-глобулины, %	6,2-15,4	15,5 (11,9-19,1)	13,8 (10,1-14,9)	15,5 (14,8-16,1)	0,6327
α1-глобулин, %	1,0-2,6	2,6 (2,1-3,1)	2,7 (2,3-3,3)	2,95 (2,5-3,4)	0,7909
α2-глобулины, %	7,2-11,8	9,75 (9,6-9,9)	9,77 (8,9-11)	8,9 (8,5-9,3)	0,4499
β2 глобулин, %	3,2-6,5	4,8 (4-5,5)	5 (4,1-5,7)	4,4 (4,2-4,5)	0,7181
Альбумин, %	55,8-66,1	55,7 (55,7-55,7)	48,7 (41,8-51,7)	48,3 (40,2-62,4)	0,7858
Фибриноген, г/л	1,8-3,5	4,5 (3,7-5,36)	3,1 (2,2-3,63)	3,5 (2,51-3,1)	0,0826
IL 6, пг/мл	0,0-3,4	9,28 (0,86-17,7)	2 (2-6,1)	0,79 (0,5-6,98)	0,5749
IL 8, пг/мл	0-10	23,42(17,2-29,6)	8,56 (2,64-9,98)	22,3 (6,68-34,4)	0,1111
ФНО α, пг/мл	0-6,0	0,84 (0,1-20,55)	1 (1-5,85)	4,12 (2,83-15,13)	0,3199
Кальций крови общий, ммоль/л	2,15-2,5	2,26 (2,16-2,37)	2,43 (2,34-2,48)	2,67 (2,32-2,57)	0,1116
Кальций крови ионизированный, ммоль/л	1,15-1,32	1,11(1,08-1,14)	1,08 (1,08-1,15)	1,12 (1,1-1,15)	0,7762
Суточная экскреция кальция с мочой, ммоль/сутки	1,09-5,74	2,88 (1,73-2,71)	6,41 (4,27-9,39)	3,71 (2,61-4,37)	0,0079*

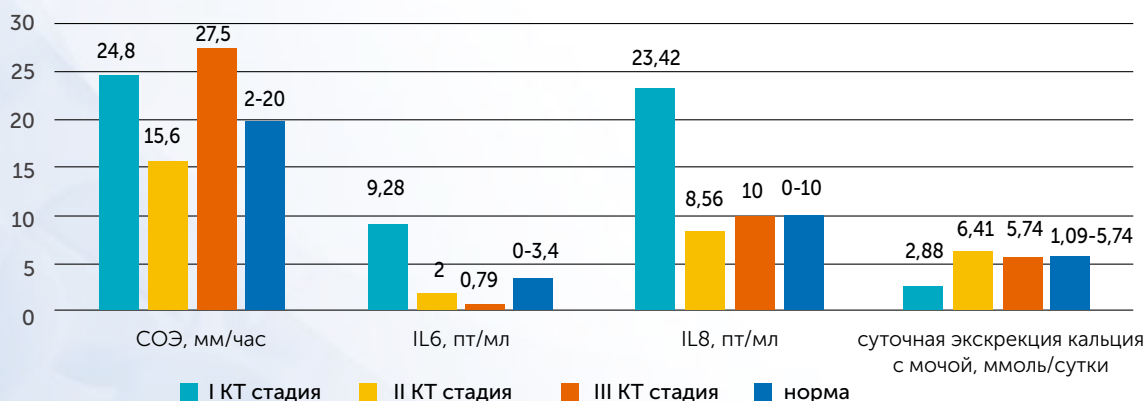
Примечание – \*по данным признакам межгрупповые различия статистически значимы, p < 0,05.

из периферической крови в очаг воспаления. Наиболее существенные сдвиги IL6 зарегистрированы в I и III КТ-стадиях саркоидоза, то есть на стадии инициации саркоидного процесса, а также на стадии прогрессирования заболевания и чаще у пациентов с рецидивирующим течением болезни.

Существенные сдвиги получены в уровне другого провоспалительного цитокина – IL8, являющегося самым активным хемоаттрактантом при заболеваниях органов дыхания. Гиперпродукция IL8 является предиктором более тяжелого течения саркоидоза, повышенной интенсивности процессов фибро-

зирования легочного интерстиция, прогрессирующего течения болезни. Наибольшие сдвиги отмечены при I и III КТ-стадиях саркоидоза, что коррелировало с повышением уровня СОЭ при этих же КТ-стадиях саркоидоза (рис. 1).

Увеличение СОЭ, IL6 и 8 у пациентов с I КТ-стадией свидетельству-



Примечание – \*статистически значимое межгрупповое различие по показателю «суточная экскреция кальция с мочой» p=0,0079.

Рисунок 1. Изменение уровня маркеров активности саркоидоза в зависимости от КТ стадии (n=52).

ет о высоком уровне воспалительной реакции на стадии инициации процесса в дебюте болезни. При III КТ-стадии повышение IL8 и неспецифического маркера воспаления (СОЭ) сопряжено с рецидивирующим течением саркоидоза, сопровождающимся повышением активности воспалительного процесса, а также повышение IL8 при III КТ-стадии может рассматриваться маркером прогрессирующего фиброзирующего процесса в интерстиции легких.

### Выводы

Неспецифические лабораторные маркеры воспаления, такие как СОЭ, кальций крови – общий и ионизированный, кальций су-

точной мочи, интерлейкины 6 и 8, фактор некроза опухоли- $\alpha$  при саркоидозе не являются строго специфичными, не отражают степень воспаления на территории аэрогематического барьера. Интерлейкины 6 и 8 обеспечивают мобилизацию воспалительного ответа и являются маркерами участия макрофагов в воспалении. Но, являясь надежными маркерами воспаления в целом, они не могут рассматриваться в качестве специфических лабораторных признаков активного альвеолита при саркоидозе, так как являются антиген-неспецифическими факторами, но могут быть рекомендованы для контроля эффективности терапии.

Показатель экскреции кальция с суточной мочой превышен при II стадии КТ и имеет статистически значимое повышение ( $p=0,0079$ ), что доказывает признанную роль этого показателя в качестве маркера активности саркоидоза.

Таким образом, необходимо дальнейшее изучение механизмов воспаления, определение наиболее специфичных воспалительных маркеров при саркоидозе органов дыхания для раннего прогнозирования рецидивов болезни, формирования фенотипов с фиброзирующим интерстициальным фиброзом с целью своевременного назначения противотуберкулезной терапии (интерферона).

### Список литературы

1. Johan Grunevald и др. Sarcoidosis // Nat. Rev. Dis. Prim. 2019. Т. 5. № 1. С. 45.
2. Baughman R.P., Culver D.A., Judson M.A. A Concise Review of Pulmonary Sarcoidosis // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2011. Т. 183. № 5. С. 573-581.
3. Arkema E. V. и др. Sarcoidosis incidence and prevalence: A nationwide register-based assessment in Sweden // Eur. Respir. J. 2016. Т. 48. № 6. С. 1690-1699.
4. Salah S; Abad S; Monnet D; Brézin A P. Sarcoidosis // J. Fr. Ophtalmol. 2018. Т. 41. № 10. С. 451-467.
5. Llanos O H.N. Sarcoidosis // Med. Clin. North Am. 2019. Т. 103. № 3. С. 527-534.
6. Федеральные согласительные клинические рекомендации МЗ РФ «Диагностика и лечение саркоидоза» /Под ред. Чучалина А.Г. // 2014. С. 1-45.
7. Rybicki B.A. и др. Racial differences in sarcoidosis incidence: A 5-year study in a health maintenance organization // Am. J. Epidemiol. 1997. Т. 145. № 3. С. 234-241.
8. Costabel U., Hunninghake G.W., Statement S. EDITORIAL ATS / ERS / WASOG statement on sarcoidosis // Eur Respir J. 1999. Т. 14. № 4. С. 735-737.
9. Ungprasert P., Ryu J.H., Matteson E.L. Clinical Manifestations, Diagnosis, and Treatment of Sarcoidosis // Mayo Clin. Proc. Innov. Qual. Outcomes. 2019. Т. 3. № 3. С. 358-375.
10. Baudin B. Angiotensin I-converting enzyme (ACE) for sarcoidosis diagnosis // Pathol. Biol. 2005. Т. 53. № 3. С. 183-188.
11. Терпигорев С.А., Эль Зейн Б.А., Верещагина В.М. Н.П.П. Саркоидоз и проблемы его классификации // Вестник РАМН. 2012. Т. № 5. С. 30-37.
12. Клеточная биология легких в норме и при патологии. / Под ред. В.В. Ерохина, Л.К. Романовой. М.: Медицина 2000. С. 386-422.
13. Vidal Serrano S. и др. Radiographic Staging and Bronchoalveolar Lavage Cell Counts in Sarcoidosis // Arch. Bronconeumol. ((English Ed. 2005. Т. 41. № 8. С. 425-429.
14. Визель А.А. Саркоидоз. Монография. – М.: Изд-во холдинг «Атмосфера», 2010.
15. Bell N.H. и др. Evidence that increased circulating  $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamin D is the probable cause for abnormal calcium metabolism in sarcoidosis // J. Clin. Invest. 1979. Т. 64. № 1. С. 218-225.
16. Adams J.S. и др. Metabolism of 25-hydroxyvitamin D3 by cultured pulmonary alveolar macrophages in sarcoidosis // J. Clin. Invest. 1983. Т. 72. № 5. С. 1856-1860.
17. Takizawa H. и др. Increased IL-6 and IL-8 in bronchoalveolar lavage fluids (BALF) from patients with sarcoidosis: Correlation with the clinical parameters // Clin. Exp. Immunol. 1997. Т. 107. № 1. С. 175-181.

DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-7-387-392

# Диагностика туберкулеза легких при недоказанном бактериовыделении (обзор литературы)

Т.Е. Тюлькова<sup>1</sup>, Т.К. Луговкина<sup>2</sup>, Д.М. Кутузова<sup>1</sup>, Н.Ф. Хабибуллина<sup>1</sup><sup>1</sup>ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России, Москва, Россия<sup>2</sup>УНИИФ — филиал ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России, Екатеринбург, Россия

Авторами проведен анализ 31 научной публикации, где освещены современные подходы к диагностике туберкулеза при недоказанном бактериовыделении. В статье такие клинические ситуации классифицируются на две группы по причине отсутствия возбудителя туберкулеза. Такой подход может служить обоснованием выбора оптимальных и целесообразных дополнительных методов и способов диагностики туберкулеза при отсутствии бактериовыделения. С учетом того, что бактериовыделение определяется традиционными микробиологическими методами (микроскопическими и культуральными) исследования мокроты, в литературном обзоре представлены данные о дополнительных мерах получения биологического материала для этиологической диагностики туберкулеза, в том числе с использованием молекулярно-генетических методов выявления ДНК *Mycobacterium tuberculosis*. Кроме этого, в статье показана диагностическая значимость иммунологических и серологических тестов для постановки диагноза туберкулеза, а также приведены современные подходы к интерпретации результатов лучевой диагностики, в том числе с использованием математических методов, оценивающих рентгенологическую картину в динамике. Особое место в диагностике туберкулеза при недоказанном бактериовыделении занимает описание биопсийного материала при помощи искусственного интеллекта. То есть интеграция медицины и достижений информатики позволяет надеяться на получение дополнительной информации, которая должна помочь врачу диагностировать туберкулез в сложных клинических ситуациях.

**Ключевые слова:** туберкулез; олигобациллярный туберкулез; отрицательный результат микроскопии мазка мокроты на *Mycobacterium tuberculosis*; диагностика; отсутствие бактериовыделения; диагностический материал; иммунологические методы; лучевые методы; математические методы

Для цитирования: Тюлькова Т.Е., Луговкина Т.К., Кутузова Д.М., Хабибуллина Н.Ф. Диагностика туберкулеза легких при недоказанном бактериовыделении (обзор литературы). РМЖ. Медицинское обозрение. 2022;6(7):387–392. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-7-387-392.

## Diagnosis of bacteriologically unconfirmed pulmonary tuberculosis (literature review)

Т.Е. Tyulkova<sup>1</sup>, Т.К. Lugovkina<sup>2</sup>, D.M. Kutuzova<sup>1</sup>, N.F. Khabibullina<sup>1</sup><sup>1</sup>National Medical Research Center of Phthysiopulmonology, Moscow, Russian Federation <sup>2</sup>Ural Scientific Research Institute of Phthysiopulmonology — Branch of the National Medical Research Center of Phthysiopulmonology, Yekaterinburg, Russian Federation

The authors analyzed 31 scientific publications, which highlighted modern methods to the diagnosis of bacteriologically unconfirmed pulmonary tuberculosis (PTB). In the article, such clinical cases are classified into two groups due to the absence of the tuberculosis causative agent. This approach can serve as a justification for choosing optimal and appropriate additional methods and techniques for diagnosing bacteriologically unconfirmed PTB. Given the fact that bacterial excretion is determined by traditional microbiological methods (microscopic and cultural) in sputum, the literature review presents data on additional measures for obtaining biological material for the etiological diagnosis of tuberculosis, using molecular genetic methods for detecting *Mycobacterium tuberculosis* DNA. Besides, the article shows the diagnostic significance of immunological and serological tests for the tuberculosis diagnosis, as well as modern methods to the X-ray results interpretation, using mathematical methods that evaluate the dynamic X-ray imaging. A special place in the bacteriologically unconfirmed PTB diagnosis is occupied by the description of biopsy material using artificial intelligence. That is, the integration of medicine and information technology achievements allows us having a source of additional information that should help the doctor diagnose tuberculosis in difficult clinical cases.

**Keywords:** tuberculosis; oligobacillar forms of tuberculosis; sputum smear-negative tuberculosis; diagnosis; bacteriologically unconfirmed; diagnostic material; immunological methods; radiation methods; mathematical methods

For citation: Tyulkova T.E., Lugovkina T.K., Kutuzova D.M., Khabibullina N.F. Diagnosis of bacteriologically unconfirmed pulmonary tuberculosis (literature review). Russian Medical Inquiry. 2022;6(7):387–392 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-7-387-392.



## Введение

После открытия Р. Кохом возбудителя туберкулеза у клиницистов появилась возможность его этиологической диагностики. Обнаружение возбудителя *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ) в биологических средах оценивается как достоверное подтверждение диагноза туберкулезной инфекции [1]. Материалом для верификации диагноза туберкулеза легких служит респираторный (мокрота, жидкость бронхоальвеолярного лаважа, БАЛ) и другой (операционный, биопсийный) диагностический материал, полученный из патологического очага. Основной причиной отсутствия возбудителя туберкулеза в респираторном материале является незначительное его количество в очаге воспаления. Следует отметить, что при патологическом процессе в легких, не связанном с бронхами, и/или при наличии их структурных деформаций или обструкции также существует препятствие к обнаружению возбудителя в респираторном материале. В таких ситуациях получение диагностического материала и возбудителя для микробиологического исследования традиционными методами бывает затруднено либо такая возможность отсутствует совсем, а для постановки диагноза врачу приходится руководствоваться в основном эпидемиологическими, клинико-рентгенологическими данными, результатами биохимических, иммунологических и молекулярно-генетических исследований с оценкой этих изменений в динамике [2, 3].

## Диагностика туберкулеза легких с недоказанным бактериовыделением — состояние проблемы

В связи с важностью постановки диагноза туберкулеза легких даже при отсутствии у пациентов бактериовыделения нами проведен сбор и анализ данных литературы о дополнительных методах и способах получения образцов материала для микробиологических и иных исследований с целью обнаруже-

ния МБТ. В ходе литературного поиска проведен анализ методов, позволяющих косвенно судить о наличии возбудителя туберкулеза (например, иммунологические и лучевые методы), в том числе с применением математического моделирования. Нами проведен анализ имеющихся во фтизиатрической практике методов и способов диагностики туберкулеза легких при недоказанном бактериовыделении при наличии клинико-рентгенологических признаков активности процесса у пациентов.

Проведен поиск публикаций и проанализированы результаты научных исследований о методах диагностики туберкулеза, в том числе с описанием способов получения биологического материала для поиска этиологического фактора. Поиск выполнен по ключевым словам: диагностика туберкулеза, недоказанное бактериовыделение, *paucibacillary tuberculosis*. Используются электронные базы медицинской информации: MEDLINE/PubMed и e-Library в период с 1 февраля по 1 апреля 2021 г. Всего проанализирована 31 публикация, представленная в отечественных и зарубежных журналах. Проанализирована форма статистического наблюдения № 33 «Сведения о больных туберкулезом» за 2018 г. Изучены рекомендации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) о возможности применения Xpert MTB/RIF Ultra в диагностике туберкулеза легких при недоказанном бактериовыделении [4].

В отечественной научной литературе формы туберкулеза легких с недоказанным бактериовыделением обозначены терминами: «недоказанное бактериовыделение», «туберкулез с отрицательными результатами микроскопии мазка мокроты на наличие МБТ», «малые формы туберкулеза легких без бактериовыделения» и др. В зарубежных публикациях введен термин «*paucibacillary tuberculosis*» (олигобациллярный туберкулез). В международной классификации болезней часть клинических ситуаций кодировали как A16 (ту-

беркулез органов дыхания, не подтвержденный бактериологически и гистологически) с последующим уточнением их наличия и результатов (A16.0 — A16.9). Особое внимание заслуживали ситуации, кодируемые как A15.2 и A15.3, при которых обосновано использование инвазивных диагностических манипуляций.

Лабораторное подтверждение этиологии заболевания являлось одним из приоритетных направлений в диагностике, позволяющих верифицировать туберкулез. Однако медленный рост возбудителя туберкулеза и длительность сроков определения лекарственной чувствительности МБТ к противотуберкулезным препаратам создают проблемы как для диагностики, так и для выбора оптимальной терапии [2]. По данным федеральной статистической отчетности (ф. 33), в Российской Федерации в 2018 г. у пациентов с впервые выявленным туберкулезом бактериовыделение зафиксировано только в 52,3 % случаев. Среди пациентов с коинфекцией, обусловленной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), легочный туберкулез с отрицательными результатами исследования мокроты на основе культуральных методов на наличие МБТ встречался в каждом втором зарегистрированном случае заболевания [5]. Доля таких пациентов, в зависимости от качества работы бактериологической лаборатории в противотуберкулезном диспансере, варьировала от 18 % до 30 % [5].

В практике фтизиатра отсутствие бактериовыделения при туберкулезе легких с клинико-лабораторными и рентгенологическими признаками активности процесса объясняется разными причинами. Авторами проведен анализ терминов и понятий, которые использованы в зарубежных и отечественных публикациях для дифференцирования ситуаций в зависимости от причин, объясняющих отсутствие бактериовыделения при наличии признаков активности туберкулезного процесса.

В результате сформированы две группы клинических ситуаций:

- 1) формы легочного туберкулеза с недоказанным бактериовыделением при наличии клинико-лабораторных и рентгенологических признаков активности процесса и отрицательном результате микроскопии мазка мокроты на МБТ, но при получении положительных результатов культуральных исследований в виде скудного роста МБТ. В зарубежной литературе данной ситуации соответствуют термины: «паубациллярный туберкулез» («paucibacillary tuberculosis») и «туберкулез с олигобациллярным выделением МБТ». В таких ситуациях патологический процесс развивался при достаточном потенциале местного иммунитета и преобладании продуктивных реакций в ответ на тканевое повреждение [6];
- 2) формы легочного туберкулеза с недоказанным бактериовыделением на фоне признаков активности процесса при отрицательном результате микроскопического и культурального методов обследования, но при наличии анатомических, функциональных особенностей бронхолегочной системы, а также с локализацией гранулем, препятствующей (не способствующей) формированию связи патологического очага с внешней средой.

Для первого типа клинических ситуаций возможно получение респираторного материала, в ряде случаев с применением инвазивных методик. Факт отсутствия мокроты или слабая ее продукция усложняют процесс этиологического подтверждения диагноза. В таких случаях выполняют бронхоскопию в сочетании с БАЛ. Иногда при проведении бронхоскопии дополнительно выполняют биопсию ткани, взятой из очага [7]. Полученную в процессе проведения БАЛ жидкость подвергали исследованию,

в том числе с применением молекулярно-генетических методов (например, с применением теста GeneXpert), что позволяло обнаружить в полученном материале ДНК МБТ. Так, у пациентов с отрицательными результатами микробиологических исследований мокроты при проведении процедуры бронхоскопии с БАЛ из зоны поражения отмечено повышение качества этиологической диагностики на 60 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 43,6–74,5), при этом в 14,3 % случаев обнаружены МБТ с множественной/широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ/ШЛУ) [8] с последующим изменением химиотерапии. Другим методом получения материала для подтверждения наличия МБТ являлась индукция мокроты, выполняемая с помощью ультразвукового распыления гипертонического физиологического раствора [9]. По данным авторов [10], у ВИЧ-инфицированных пациентов при затруднениях отделения мокроты процедура индукции обеспечила двукратное увеличение числа случаев выявления МБТ культуральным методом.

Для второго типа клинических ситуаций диагностика строилась на основе методов, позволяющих косвенно судить об инфекции, а в некоторых ситуациях приходилось прибегать к биопсии (операции) с целью получения материала для последующих исследований.

В арсенале врача-фтизиатра для диагностики туберкулеза имеются прямые методы, позволяющие определить этиологический фактор, и косвенные, по результатам которых оценивают иммунный ответ на внедрение возбудителя или с большей степенью вероятности высказывают предположение о наличии специфического поражения.

#### Молекулярно-генетические методы диагностики

Важное место при верификации диагноза туберкулеза занимала полимеразная цепная реакция, позволяющая выявлять ДНК МБТ [11]. Так, у пациентов с отсутствием продукции мокроты, при исследовании

жидкости БАЛ с помощью молекулярно-генетических методов было подтверждено наличие МБТ в 69,2 % случаев [12]. Пациентам с отрицательными результатами бактериоскопических и культуральных методов исследования мокроты при наличии признаков, подозрительных на туберкулез, обусловленный МБТ с МЛУ/ШЛУ, рекомендован тест Xpert MTB/RIF [12–14], позволяющий установить наличие МБТ в 57,9 % случаев [13]. При сравнении с тестом Xpert он показал более высокую чувствительность (70,9 % против 57,9 %,  $p = 0,001$ ) в случаях диагностики легочного туберкулеза при недоказанном бактериовыделении [14].

Альтернативным диагностическим направлением для выявления МБТ при легочном туберкулезе стал метод одновременной амплификации и тестирования — AmpSure. Данный подход объединил в себе несколько технологий: выделение нуклеиновых кислот, флуоресценцию в реальном времени, одновременную изотермическую амплификацию РНК и тестирование с помощью флуоресцентно-меченых гибридизационных зондов. Чувствительность этого метода составила 67,7 % (95 % ДИ 39,2–93 %) [15].

#### Иммунологические методы диагностики

Иммунологические тесты *in vivo* и *in vitro* косвенно отражали наличие в организме возбудителя туберкулеза путем оценки интенсивности продукции  $\gamma$ -интерферона и Т-лимфоцитов в ответ на стимуляцию специфическими белками (ESAT-6, CFP-10). Для этого применяли IGRA-тесты (interferon gamma release assay) (T-SPOT.TB и Quantiferon), внедрение которых повысило качество диагностики туберкулезной инфекции на 11 % [16] у лиц с иммунокомпрометацией, в том числе при отсутствии доказанного бактериовыделения.

В Российской Федерации на основе рекомбинантных белков ESAT-6 и CFP-10 создан тест с аллергеном туберкулезным рекомбинантным

(АТР) [17], диагностическая эффективность которого достигала 89,8 % [18]. При сравнении иммунологических тестов *in vivo* (проба с АТР) и *in vitro* (T-SPOT-TB и QFT) показано отсутствие значимых различий в их диагностической ценности [19].

Метод определения пептидов ESAT-6 и CFP-10 с помощью масс-спектрометрии NanoDisk-MS (нанодисков) при отрицательных результатах микробиологических исследований имел специфичность 85,3 % и чувствительность 88 % [7]. Прямое обнаружение и количественное определение сывороточных антигенов МБТ с помощью NanoDisk-MS позволяло быстро и точно диагностировать туберкулез у взрослых и превышало по качеству диагностику, основанную на микроскопическом и культуральных методах [7].

#### **Серологические тесты**

Одними из наиболее перспективных антигенов МБТ для серологической диагностики туберкулеза человека, по мнению А. Вербона [20], являются секреторные антигены с молекулярной массой 24 и 38 кД, а также белки теплового шока с молекулярной массой 12 и 16 кД [20].

В метаанализе ВОЗ [21] показано, что для диагностики может быть использован серологический тест для обнаружения в образце мочи антител к компоненту клеточной стенки живых МБТ — липоарабиноманнану (LAM). Однако было обнаружено, что чувствительность теста у людей с ВИЧ оказалась низкой и составила всего 45 %, причем более высокая чувствительность — 56 % — наблюдалась у пациентов с количеством CD4  $\leq$  100 клеток/мкл. В связи с этим ВОЗ рекомендовала применять данный тест у пациентов с ВИЧ при наличии признаков, характерных для остро прогрессирующих форм туберкулеза при количестве CD4  $\leq$  100 клеток/мкл. Другой тест, позволяющий определить антитела к LAM в моче, позволял улучшить диагностику туберкулеза у пациентов с

ВИЧ при различных уровнях CD4-лимфоцитов [22]. Диагностическую чувствительность повышали биомаркеры иммунного ответа, полученные из крови человека (белки теплового шока) [23].

#### **Методы лучевой диагностики**

Наряду с традиционными методами лучевой диагностики [24] в клинической практике возможно использование современных компьютерных томографов [25], видеоторакоскопических установок, технологий компьютерной навигации [26], в том числе для получения диагностического материала непосредственно из очагов туберкулезного процесса с минимальными рисками осложнений. Биопсийный материал использовался для гистологических, микробиологических и молекулярно-генетических исследований, определения лекарственной чувствительности МБТ. По данным авторов [3], комплексное исследование материала из бронхов и легких позволяло уточнить характер развития процессов при туберкулезе легких с недоказанным бактериовыделением на фоне сигналов активности. Проведенные с диагностической целью инвазивные вмешательства у пациентов на фоне бронхолегочных деформаций не ухудшили прогноз заболевания и даже позволили сократить сроки лечения и сохранить трудоспособность по сравнению с пациентами, получавшими длительную эмпирическую химиотерапию с последующим оперативным вмешательством, что повышало риск инвалидизации пациентов [2].

#### **Математические методы, оценивающие рентгенологическую картину в динамике**

Отечественными учеными [27] разработана математическая модель оценки динамики рентгенологических данных у пациентов с очагами в легких при недоказанном бактериовыделении на фоне признаков активности туберкулезного процесса. В ее основу положена динамика рентгенологических симптомов в исходном состоянии

патологического образования в легких и в динамике через 2 мес. лечения. С помощью математической модели выполнялись вычисления «коэффициента изменений объема фокуса». Показатели полученного «коэффициента изменений» коррелировали со степенью вероятности наличия у пациентов МБТ с МЛУ/ШЛУ. Чувствительность данной методики составила 43,1 %, специфичность — 100,0 % [27]. Использование математической модели позволило авторам своевременно корректировать тактику ведения пациентов и изменять схему лечения противотуберкулезными препаратами.

#### **Искусственный интеллект при обработке гистологических препаратов**

Использование сверточных нейронных сетей в исследовании на модели туберкулеза у мышей линии С3HeV/FeJ позволило создать программное обеспечение, способное быстро распознавать и давать оценку цифровым гистопатологическим изображениям, полученным на основе классификации семи признаков патологии и распознавания МБТ в биологических образцах с чувствительностью 97,94 % и специфичностью 83,65 % [28, 29].

Подходы, основанные на методах математического моделирования, применении инструментария искусственного интеллекта, позволяли разрабатывать компьютерные программы и создавать алгоритмы для анализа баз данных с результатами лабораторных, лучевых, гистологических и других методов исследования. Это способствовало совершенствованию косвенных методов диагностики в сложных случаях, в том числе при туберкулезе с недоказанным бактериовыделением [30].

#### **Диагностика *ex juvantibus***

При отсутствии возможности выделить культуру или ДНК МБТ клиницисты вынуждены диагностировать туберкулез на основании динамики клинко-рентгенологических и лабораторных данных, а также с учетом результатов терапии

ex juvantibus. По данным литературы [31], ежегодно во всем мире проводится до 26,5 млн таких курсов. Такое решение всегда принимается в последнюю очередь, когда врач, взвешивая все «за» и «против», назначал противотуберкулезные препараты. Альтернативным решением при отсутствии клинико-лабораторных и рентгенологических признаков активности процесса становится наблюдение без вмешательства, если нет угрозы здоровью, прежде всего, самого пациента.

### Заключение

В практике фтизиатра туберкулез легких с недоказанным бактериовыделением при клинико-лабораторных и рентгенологических признаках активности процесса остается проблемой в связи со сложностями получения материала для этиологической диагностики. Если при клинических ситуациях первого типа получение диагностического материала непосредственно из очага поражения, в том числе с использованием инвазив-

ных процедур и проведением БАЛ, способно обеспечить рост культуры МБТ, то при клинических ситуациях второго типа целесообразно выполнять комплекс мероприятий, направленных на определение ДНК МБТ, оценку динамики иммунного ответа, рентгенологической и гистоморфологической картины (при ее наличии). Использование искусственного интеллекта и математического моделирования способно повысить частоту выявления туберкулеза.

### Список литературы:

1. Schito M., Migliori G.B., Fletcher H.A. et al. Perspectives on Advances in Tuberculosis Diagnostics, Drugs, and Vaccines. *Clin Infect Dis*. 2015;61(Suppl 3):S102–S118. DOI: 10.1093/cid/civ609.
2. Савельев В.В., Великая О.В. Отдаленные результаты хирургического лечения больных туберкулезом легких без бактериовыделения. *Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья*. 2014;58:113–121.
3. Синицына А.В., Гаврилов П.В., Синицын А.В. и др. Оценка эффективности различных методов лучевой диагностики в выявлении туберкулеза у детей. *Педиатр*. 2017;8(3):94–100. DOI: 10.17816/ PED8394-100.
4. Руководство по внедрению диагностического теста Xpert MTB/ RIF. Технические и операционные рекомендации; вопросы практического применения. (Электронный ресурс.) URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112469/9789244506707rus.pdf?sequence=5&isAllowed=y> (дата обращения: 26.05.2022).
5. Форма статистического наблюдения № 33 «Сведения о больных туберкулезом», 2018 г.
6. Суркова Л.К., Дюсьмикеева М.И., Яцкевич Н.В. и др. Патогенез и морфологические особенности малых форм туберкулеза легких с отсутствием бактериовыделения на современном этапе. *Лечебное дело*. 2020;5(75):20–24.
7. Liu C., Lyon C.J., Bu Y. et al. Clinical Evaluation of a Blood Assay to Diagnose Paucibacillary Tuberculosis via Bacterial Antigens. *Clin Chem*. 2018;64(5):791–800. DOI: 10.1373/clinchem.2017.273698.
8. Russkikh A., Veselova E., Lovacheva O. et al. The effectiveness of broncho-alveolar lavage for the pathogen detection in children with pulmonary tuberculosis. *European respiratory journal, supplement*. 2021;58(suppl 65):OA4206. DOI: 10.1183/13993003.congress-2021.OA4206.
9. Cashmore T.J., Peter J.G., van Zyl-Smit R.N. et al. Feasibility and diagnostic utility of antigen-specific interferon-gamma responses for rapid immunodiagnosis of tuberculosis using induced sputum. *PLoS One*. 2010;5(4):10389. DOI: 10.1371/journal.pone.0010389.
10. Peter J.G., Theron G., Singh N. et al. Sputum induction to aid diagnosis of smear-negative or sputum-scarce tuberculosis in adults in HIV-endemic settings. *Eur Respir J*. 2014;43(1):185–194. DOI: 10.1183/09031936.00198012.

Полный список литературы находится в редакции

### Сведения об авторах:

Тюлькова Татьяна Евгеньевна — д.м.н., руководитель отдела координации научных исследований ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России; 127473, Россия, г. Москва, ул. Достоевского, д. 4, корп. 2; ORCID iD 0000-0002-22921228.

Луговкина Татьяна Константиновна — д.м.н., ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела УНИИФ — филиала ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России; 620039, Россия, г. Екатеринбург, ул. 22-го Партсъезда, д. 50; ORCID iD 0000-0003-2088-8150.

Кутузова Дарья Михайловна — младший научный сотрудник отдела дифференциальной диагностики и лечения туберкулеза и сочетанных инфекций ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России; 127473, Россия, г. Москва, ул. Достоевского, д. 4, корп. 2; ORCID iD 0000-0002-4924-9590.

Хабибуллина Нелли Фамзуловна — к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории генетических технологий и трансляционных исследований ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России; 127473, Россия, г. Москва, ул. Достоевского, д. 4, корп. 2; ORCID iD 0000-0001-7319-1272.

Контактная информация: Тюлькова Татьяна Евгеньевна, e-mail: [tulkova@urniif.ru](mailto:tulkova@urniif.ru).

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

Конфликт интересов отсутствует.

### About the authors:

Tatiana E. Tyulkova — Dr. Sc. (Med.), Head of the Department of Scientific Research Coordination, National Medical Research Center of Phthysiopulmonology; 4, bldn. 2, Dostoevsky str., Moscow, 127473, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-2292-1228.

Tatiana K. Lugovkina — Dr. Sc. (Med.), Leading Researcher of the Department of Clinical Science, Ural Scientific Research Institute of Phthysiopulmonology — Branch of the National Medical Research Center of Phthysiopulmonology; 50, 22nd Parts'ezd str., Yekaterinburg, 620039, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-2088-8150.

Darya M. Kutuzova — Junior Researcher of the Department of Differential Diagnosis and Treatment of Tuberculosis and Concurrent Diseases, National Medical Research Center of Phthysiopulmonology; 4, bldn. 2, Dostoevsky str., Moscow, 127473, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-4924-9590.

Nelly F. Khabibullina — C. Sc. (Med.), Senior Researcher of the Translational Genomics Laboratory, National Medical Research Center of Phthysiopulmonology; 4, bldn. 2, Dostoevsky str., Moscow, 127473, Russian Federation; ORCID iD 00000001-7319-1272.

Contact information: Tatiana E. Tyulkova, e-mail: [tulkova@urniif.ru](mailto:tulkova@urniif.ru). Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interests.

# Эффективная ступенчатая антибактериальная терапия: современные возможности и особенности



Э.В. Супрун – д.м.н., профессор  
Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины,  
г. Харьков, Украина

**Острые инфекции верхних дыхательных путей (ринит, синусит, фарингит, тонзиллит и отит) и нижних дыхательных путей – от малосимптомной колонизации/инфекции слизистой дыхательных путей, острого бронхита, обострения хронического бронхита до тяжелой, жизнеугрожающей внебольничной пневмонии – являются частыми заболеваниями в амбулаторной практике не только отоларингологов, но и терапевтов, педиатров, врачей семейной медицины.**

По данным различных фармако-эпидемиологических исследований, в 20-50% случаев острых респираторных заболеваний (ОРЗ) назначение антибиотиков признано неоправданным. Если польза от применения системных антибиотиков при многих острых респираторных инфекциях кажется сомнительной, то потенциальный вред неоправданной антибиотикотерапии сложно переоценить. Нерациональное применение антибиотиков в амбулаторной практике неизбежно ведет к селекции устойчивых микроорганизмов. В связи с этим в случае невыявления бактериальной патогенной флоры при ОРЗ можно ограничиваться назначением симптоматической и противовоспалительной терапии. Тем не менее при подтвержденной бактериальной этиологии заболевания антибактериальные препараты (АБП) должны быть обязательной составляющей лечения, при этом важно знать, когда и какие средства назначить больному [1].

Антибиотики – одно из наиболее выдающихся открытий в медицине XX в. Массовое исполь-

зование АБП началось с бензилпенициллина в 1942 г. Внедрение антибиотикотерапии дало возможность успешно лечить заболевания, ранее считавшиеся неизлечимыми (туберкулез, менингит, скарлатину, пневмонию). К сожалению, вскоре выяснилось, что многие микроорганизмы вырабатывают пенициллиназу, разрушающую антибиотик. После внедрения в 1960-х гг. оксациллина, а чуть позже цефалоспоринов эта проблема частично была решена. Позже были разработаны полусинтетические пенициллины – ампициллин и амоксициллин. Но, к сожалению, они тоже разрушались  $\beta$ -лактамазами. Так впервые возникла проблема резистентности микробной флоры к АБП. Это требовало создания новых препаратов, и уже к концу 1970-х гг. появились цефалоспорины II и III генерации, высокоактивные как против грамположительных, так и против грамотрицательных патогенов, в том числе продуцирующих  $\beta$ -лактамазы. По мере распространения резистентности микробной флоры создавались следующие

поколения цефалоспоринов с высокой биодоступностью, что сделало возможным использование их внутрь и превратило в одни из самых широко используемых в клинической практике антибактериальных препаратов, в том числе и у детей. Сейчас в мире насчитывается около 70 различных цефалоспориновых антибиотиков [2].

Однако решить проблему борьбы с инфекцией только за счет создания новых противомикробных средств невозможно. Быстрое развитие устойчивости микробной флоры к антибактериальным препаратам, изменение спектра микроорганизмов, вызывающих микробно-воспалительный процесс в дыхательной системе, продукция многими из них  $\beta$ -лактамаз, создают трудности при выборе антибактериального препарата и делают традиционную терапию неэффективной.

Рост устойчивости микрофлоры может быть связан с:

- нерациональной и необоснованной антибиотикотерапией с использованием двух и более антибиотиков;
- неправильным подбором дозы препарата и недостаточной длительностью терапии;
- длительным пребыванием пациента в условиях стационара;
- частым, бесконтрольным использованием антибактериальных препаратов, особенно в домашних условиях;

Использованные сокращения:

ААД – антибиотик-ассоциированная диарея  
АБТ – антибактериальная терапия  
АМП – антимикробный препарат  
БГСА –  $\beta$ -гемолитический стрептококк группы А  
ВП – внебольничная пневмония  
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт  
ОБРС – острый бактериальный риносинусит  
ОРЗ – острые респираторные заболевания  
ОСО – острый средний отит  
ХБ – хронический бронхит  
ХОЗЛ – хроническое обструктивное заболевание легких

- нерациональным сочетанием различных антибиотиков между собой или с химиопрепаратами.

Факторами, обуславливающими развитие микробной резистентности, являются мутации в обычных генах; обмен генетического материала и селективное давление внешней среды [3].

Доказано, что при выборе антимикробного препарата (АМП) необходимо основываться на знании типа возбудителя, полученного от больного, чувствительности выделенной флоры к антибиотикам, а также необходимо создать условия для предотвращения развития устойчивости патогенов. Так, доказано, что отказ от применения в клинической практике того или иного препарата (или целой группы антибиотиков) ведет к восстановлению чувствительности. Кроме того, риск возникновения устойчивой микрофлоры можно уменьшить и в ходе лечения конкретного больного, придерживаясь определенных принципов.

Основные принципы рационального применения АМП в амбулаторной практике заключаются в следующем [4]:

- 1) антимикробный препарат следует назначать только при наличии бактериальной инфекции (кроме ограниченных случаев антибиотикопрофилактики);
- 2) выбор оптимального режима АБТ следует осуществлять с учетом фармакокинетики и фармакодинамики антибиотика (это подразумевает назначение адекватного антибиотика в адекватной дозе при планируемой адекватной длительности терапии);
- 3) при выборе АМП необходимо знать региональную ситуацию с антибиотикорезистентностью наиболее актуальных возбудителей и учитывать наличие у пациента риска инфицирования данными устойчивыми возбудителями;
- 4) избегать назначения АМП низкого качества и с недоказанной эффективностью;

5) избегать необоснованного профилактического назначения антибактериальных, антифунгальных и противовирусных средств;

6) оценку эффективности АБТ следует проводить в интервале 48-72 часа после начала лечения;

7) не следует использовать препараты с широким противомикробным спектром активности, если можно обойтись средствами с более узким спектром действия.

Таким образом, для предотвращения резистентности микробной флоры необходимо рациональное использование АМП. При назначении антибактериальной терапии пациенту с инфекцией дыхательных путей врач должен помнить о двух стоящих перед ним задачах. Тактической задачей является выбор антибиотика с наибольшим терапевтическим и наименьшим токсическим потенциалом, а стратегической – уменьшение риска селекции и распространения резистентных штаммов бактерий в популяции. От правильного выбора АБП зависит эффективность лечения инфекций в настоящем и будущем. Какие же группы препаратов целесообразно применять при острых инфекциях дыхательных путей?

**Острый фарингит/тонзиллофарингит.** Согласно исследованиям, проведенным в Великобритании, ежегодно диагноз ангины или острого фарингита устанавливают у 9 из 100 человек, обратившихся к врачу. Больных беспокоят дисфагические симптомы (боль и дискомфорт при глотании, уменьшающиеся при приеме теплой пищи или жидкости), ощущения першения, саднения в горле, чувство инородного тела в глотке.

Примерно 70 % фарингитов вызываются вирусами. Вирусное инфицирование часто является лишь первой фазой заболевания, оно «прокладывает путь» для последующей бактериальной инфекции. Частым возбудителем бак-

териальных фарингитов является  $\beta$ -гемолитический стрептококк группы А (БГСА). Для них характерны внезапное начало (инкубационный период составляет от 2 до 5 дней), выраженные боли в области глотки, увеличение и болезненность региональных лимфоузлов, ознобы, повышение температуры тела до 37,5-38,0°C. При осмотре можно видеть разлитую гиперемию задней стенки глотки и отечные небные миндалины, покрытые гнойным налетом. Примерно в 70 % случаев воспаление менее выражено и отсутствует налет на небных миндалинах.

При лечении пациентов с болью в горле в медицинской практике разных стран мира по-прежнему широко применяют системные антибиотики. Однако в современных доказательных клинических рекомендациях по ведению больных с болью в горле рекомендуется отказаться от назначения системных АБП у иммунокомпетентных взрослых пациентов с острым фарингитом без тяжелой коморбидности. Системные АБП назначают сразу только в случаях ангины, вызванной БГСА, которая имеет свои клинические особенности – наличие у пациента 3 из 4 клинических критериев Centor: повышения температуры тела, увеличения и болезненности при пальпации подчелюстных лимфатических узлов, гнойно-экссудативных явлений в области миндалин, отсутствие кашля. Целью антибиотикотерапии является эрадикация БГСА и профилактика осложнений. Для этого необходимо раннее назначение 10-дневного курса системной антибактериальной терапии. БГСА отличается высокой чувствительностью к  $\beta$ -лактамам (пенициллинам и цефалоспорином). Эти АБП являются классом противомикробных препаратов, к которым у данных микроорганизмов не развилась резистентность, поэтому препаратами выбора при указанной патологии являются пенициллины и аминопенициллины. При повторных эпизодах тонзиллофарингита, указаниях на неэффективность пе-

нициллина в анамнезе, применении АБП в предшествующем месяце в качестве препарата выбора используют ингибитор-защищенные пенициллины (амоксициллин/клавуланат, амоксициллин/сульбактам) или цефалоспорины I-II поколения (цефадроксил, цефалексин, цефаклор, цефуроксим аксетил) [5].

**Острый средний отит (ОСО)** – острое воспалительное заболевание, характеризующееся вовлечением в патологический процесс слизистой оболочки воздухоносной системы среднего уха: слуховой трубы, барабанной перепонки, пещеры, клеток сосцевидного отростка и других отделов височной кости. ОСО относится к наиболее частым осложнениям внебольничных инфекций верхних дыхательных путей, особенно у пациентов детского возраста. Это заболевание опасно своими осложнениями (потерей слуха, переходом в рецидивирующую или хроническую форму, развитием отомангритита, мастоидита, внутричерепных осложнений). Своевременное назначение АБП может предотвратить эти осложнения. Бесспорно, решение о назначении антибиотика больному с ОСО должен принимать оториноларинголог или семейный врач.

Основными этиологическими факторами при ОСО, помимо вирусов, являются *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*. Системная антибактериальная терапия показана во всех случаях среднетяжелого и тяжелого течения ОСО, а также у детей в возрасте до 2 лет и у пациентов с иммунодефицитными состояниями. При отитах, вызванных *Haemophilus influenzae* или *Moraxella catarrhalis*, осложнения развиваются редко. В то же время инфекции, вызванные *Streptococcus pneumoniae*, связаны с относительно высоким риском развития серьезных осложнений и низкой частотой случаев самоизлечения.

При эмпирической антибактериальной терапии ОСО препаратом выбора является амоксициллин внутрь. При отсутствии клинической эффективности в течение 3 сут., а также при аллергии на  $\beta$ -лактамы немедленного типа – макролиды внутрь, замедленного типа – цефуроксим аксетил внутрь. Длительность антибиотикотерапии при неосложненном течении ОСО обычно составляет 5-7 дней. У детей в возрасте до 2 лет, а также у больных с отягощенным анамнезом, тяжелым течением заболевания сроки применения антибиотика могут быть увеличены до 14 и более дней [6].

**Острый синусит** – острое воспаление слизистой оболочки околоносовых пазух – в большинстве случаев развивается на фоне банального насморка при нарушении вентиляции пазух. Чаще всего поражается слизистая оболочки верхнечелюстных пазух (гайморит). Заподозрить наличие острого синусита можно по затяжному течению насморка (в том случае, если симптомы заболевания не проходят в течение 7-10 дней), асимметрии в проявлениях (заложенности носа, затруднении носового дыхания, более выраженного с одной стороны носа), обильному одностороннему выделению из носа. Весьма характерна головная боль в области лба или проекции пазухи, возможно с иррадиацией в челюсть, повышенная температура (до 37,5°C). При отсутствии лечения острый синусит легко переходит в хроническую форму заболевания, которая лечится значительно сложнее.

В большинстве руководств по лечению острых бактериальных синуситов системная антибиотикотерапия относится к первой линии лечения данного заболевания. В то же время весомыми аргументами против рутинного использования эмпирически назначаемых системных антибиотиков при острых синуситах являются широкая распространенность устойчивых штаммов бактерий, вызывающих синусит; невозможность четкой дифферен-

циации между вирусной и бактериальной этиологией синусита; наличие аллергических реакций, вторичных иммунодефицитов, а также наличие эозинофильных грибковых синуситов. Главная цель системной антибиотикотерапии при остром риносинусите – эрадикация инфекции и восстановление стерильности синуса. Выбор препарата при острых процессах в большинстве случаев проводится эмпирически на основе данных о преобладании тех или иных возбудителей, их резистентности в регионе и с учетом тяжести состояния больного.

Основными возбудителями при остром синусите, рецидивирующем остром синусите и обострениях хронического синусита являются *S. pneumoniae* и *H. influenzae*, которые вызывают более 50% случаев заболевания. Реже встречаются *M. catarrhalis*, *S. pyogenes*, *S. aureus*, анаэробы. По данным российских исследователей (отечественных данных о резистентности микробной флоры у нас пока нет), *S. pneumoniae*, выделенный при острых синуситах, сохраняет чувствительность к аминопенициллинам и цефалоспорином на уровне 100%, чувствительность *H. influenzae* к амоксициллину/клавуланату и цефуроксиму составляет 98,5% и 100% соответственно.

На сегодняшний день препаратом выбора для лечения острого синусита можно считать амоксициллин. Достаточно высокой эффективностью при лечении этого заболевания обладают цефалоспорины II (цефуроксим аксетил) и III (цефтибутен, цефотаксим) поколения [7].

**Обострение хронического бронхита/хронического обструктивного заболевания легких.** Основными этиологическими значимыми микроорганизмами инфекционных обострений хронического бронхита (ХБ) / хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ) являются *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, реже – *S. aureus*, бактерии семейства

Enterobacteriaceae. С учетом этого выбранный препарат должен обладать достаточной активностью против указанных возбудителей.

В настоящее время для лечения обострений ХБ/ХОЗЛ обычно рекомендуются 3 группы препаратов:

- β-лактамы – амоксициллин, амоксициллин/клавулановая кислота, пероральные цефалоспорины II поколения (цефуроксим аксетил);
- макролиды (кларитромицин, азитромицин, спирамицин);
- фторхинолоны (ципрофлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин).

#### **Внебольничная пневмония.**

Пневмония относится к числу наиболее распространенных инфекционных заболеваний человека. Заболеваемость внебольничной пневмонией (ВП) у взрослых колеблется от 1-11,6% у лиц молодого и среднего возраста, до 25-44% в старших возрастных группах (старше 65 лет). До эры антибиотиков диагноз «пневмония» звучал как приговор, а смертность от пневмококковой пневмонии с бактериемией составляла 83%. В Казахстане самая высокая смертность от болезней органов дыхания отмечалась в 80-90-е годы, тогда она значительно превышала средневропейский уровень.

Поскольку ВП – заболевание инфекционное, основным методом ее лечения является антибактериальная терапия. Общеизвестно, что адекватная и своевременно начатая антибактериальная терапия является одним из решающих факторов, определяющих прогноз заболевания. Стартовый выбор антимикробного препарата производится эмпирически, так как в половине случаев возбудителя не удастся выявить. Кроме того, задержка назначения своевременной терапии пневмонии повышает риск развития осложнений и летального исхода, тогда как правильно выбранная эмпирическая терапия позволяет ускорить выздоровление.

Спектр возбудителей внебольничных инфекций предска-

ем. Основным возбудителем ВП (30-50%) является *S. pneumoniae*; *H. influenzae* выявляется в 3-10% случаев (особенно у курильщиков), а *M. pneumoniae* и *C. pneumoniae* как этиологически значимые патогены встречаются в 10-20% случаев. Тяжесть течения заболевания при пневмонии в значительной степени зависит от ее этиологии: при легком течении преобладают микоплазмы и хламидии, при более тяжелом течении болезни, требующем госпитализации, чаще выявляются стафилококки, а также грамотрицательные бактерии. Следует помнить, что в последние годы существенно возросло число лекарственно устойчивых штаммов пневмококков и других возбудителей, что значительно затрудняет выбор адекватного антибактериального средства для этиотропного лечения внебольничных пневмоний.

В результате, в последние годы при лечении ВП у госпитализированных больных в качестве средств начальной терапии рекомендуются аминопенициллины, защищенные аминопенициллины, цефалоспорины II (цефуроксим аксетил) и III поколения, современные макролиды и респираторные фторхинолоны. У госпитализированных больных с ВП, как правило, требуется парентеральное введение антибиотиков для более быстрого достижения терапевтических концентраций препарата в тканях легких. Однако парентеральное применение существенно увеличивает стоимость лечения и нежелательно для больных, учитывая, что продолжительность антибактериальной терапии обычно составляет от 7 до 10 дней. В последние годы вопросам снижения затрат на лечение уделяется все большее внимание.

Одним из таких подходов является ступенчатая терапия, при которой первоначальное парентеральное введение антибиотика после стабилизации состояния больного заменяется на прием этого препарата внутрь. При проведении ступенчатой терапии оптимальным является использование антибио-

тика, имеющего две лекарственные формы для парентерального введения и для приема внутрь. Среди цефалоспориновых антибиотиков, стабильных к β-лактамазам, только цефуроксим имеет две лекарственные формы [8].

Таким образом, спектры возбудителей инфекций дыхательных путей во многом схожи. Обращает на себя внимание то, что ведущей флорой при инфекциях дыхательных путей являются стрептококки, гемофильная палочка и моракселла, реже – атипичная флора. Очевидно, что для борьбы с этой инфекцией необходимо назначать АБП, активные против как грамположительных, так и грамотрицательных организмов. Такими препаратами являются β-лактамы: пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы и монобактамы.

Цефалоспорины представляют один из наиболее обширных классов АБП. Бактериальная активность (бактерицидное действие) цефалоспоринов обусловлена торможением синтеза пептидогликана – структурной основы микробной стенки. Популярность этих препаратов объясняется наличием многих положительных качеств: широкого спектра антимикробного действия, охватывающего практически все микроорганизмы; бактерицидного механизма действия; хорошей переносимости и небольшой частоты побочных эффектов; простоты и удобства дозирования.

В зависимости от спектра противомикробной активности выделяют 5 поколений цефалоспоринов, причем первые три представлены препаратами для парентерального и перорального применения.

- I поколение (цефазолин) – преимущественная активность в отношении грамположительных микроорганизмов;
- II поколение (цефуроксим) – сбалансированная активность в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий;
- III поколение (цефотаксим, цефтриаксон и др.) – преиму-



ественная активность против грамотрицательных бактерий; некоторые препараты этой подгруппы (цефтазидим, цефоперазон) проявляют также активность против синегнойной палочки;

- IV поколение (цефепим) – сходный с препаратами III поколения спектр активности, но более выраженная способность противостоять гидролизу  $\beta$ -лактамазами грамотрицательных бактерий;

- V поколение – цефтобипрол.

Какое поколение выбрать? Мнение о том, что чем выше поколение цефалоспорины, тем лучше, не совсем верно и не позволяет рационально и эффективно лечить пациента. Рациональная терапия – это применение антибиотика не с максимально широким спектром действия, а с оптимальным с целью добиться эрадикации наиболее часто встречающейся флоры при каждом конкретном заболевании. Насколько оправдано назначать цефалоспорины более высокого поколения, если можно добиться такого же эффекта с помощью препарата с более узким спектром действия? При назначении АБП с избыточно широким спектром действия риск появления побочных эффектов выше, поскольку он в большей степени, чем препараты с оптимальным спектром, подавляет нормальную микрофлору. Рациональная антибиотикотерапия предусматривает устранение возбудителя при минимальных побочных эффектах и отсутствии роста устойчивости микрофлоры.

В этом отношении более выигрышны цефалоспорины II поколения, к которым относятся, в частности, цефуросим. Для препаратов II поколения характерна противомикробная активность в отношении грамположительной и грамотрицательной флоры в сочетании с хорошей переносимостью и безопасностью, что особенно важно в условиях эмпирической терапии [9].

Представителем цефалоспоринов II поколения является анти-

бактериальный препарат Мегасеф (Нобел АФФ, Казахстан), содержащий цефуросима аксетила 500 мг, производимый в виде таблеток, покрытых пленочной оболочкой, и инъекции, содержащей цефуросима натриевую соль 750 мг в комплекте с растворителем (вода для инъекции 6 мл).

Цефуросим – это представитель семейства оксимино-цефалоспоринов, особенностью которых является высокая устойчивость к  $\beta$ -лактамазам бактерий благодаря наличию в химической структуре оксим-группы. Цефуросим более эффективен по сравнению с цефалоспоринами I поколения в отношении респираторных патогенов, таких как *H. influenzae* и *M. catarrhalis*, которые становятся антибиотикорезистентными вследствие формирования плазмидных  $\beta$ -лактамаз. При этом препарат сохраняет высокую активность в отношении грамположительных микроорганизмов, таких как *S. pneumoniae*, *S. aureus* и др. Согласно недавно опубликованным данным, цефуросим также оказался устойчивым к действию обнаруженной у *Klebsiella pneumoniae* новой бактериальной системы эффлюкса антибиотика из клетки. Чрезвычайно важно, что оксимино-цефалоспорины представлены только парентеральными цефалоспоринами 3-го и 4-го поколений (цефотаксим, цефтриаксон, цефтазидим и цефепим), и цефуросима аксетил среди них является единственным представителем 2-го поколения, предназначенным для перорального применения и обладающим высокой активностью в отношении как грамположительной, так и грамотрицательной микрофлоры.

Назначение цефуросима аксетила сразу после еды усиливает его абсорбцию с 36 до 52%. Механизм этого повышения биодоступности не до конца ясен. Высказывается предположение, что пищевое индуцирование выброса холецистокинина, который вызывает опорожнение желчного пузыря в желчные пути, способствует улучшению

абсорбции данного липофильного лекарственного средства под воздействием желчных кислот. Цефуросим аксетил является пролекарством и при приеме внутрь быстро (менее чем за 3 минуты) метаболизируется в стенке кишки до активного соединения – цефуросима. Пик сывороточной концентрации достигается через 2,5-3 ч после перорального приема антибиотика во время еды. Выводится в неизменном виде с мочой. Период полувыведения увеличивается при снижении почечной функции. Таблетки цефуросима аксетила имеют большую биодоступность. В результате плавного повышения концентрации цефуросима при применении цефуросима аксетила увеличивается время экспозиции антибиотика с микроорганизмом, что позволяет использовать двукратный режим дозирования препарата (по 250-500 мг) [10].

Цефуросима аксетил способен создавать высокие концентрации непосредственно в очагах воспаления. Он хорошо проникает (до 90%) в ткань миндалин, придаточных пазух носа, слизистую бронхов. При сходном противомикробном спектре цефуросим более активен в отношении *Streptococcus* spp. и *Staphylococcus* spp. Кроме того, спектр действия цефалоспоринов II поколения в отношении грамотрицательных микроорганизмов шире, чем у представителей I поколения. Отличительной особенностью цефуросима от препаратов I поколения (цефазолина, цефалексина и др.) является его выраженная активность в отношении микроорганизмов семейства *Enterobacteriaceae*, *H. influenzae* и *M. catarrhalis* (при сопоставимой активности в отношении грамположительных кокков).

В связи с тем, что данный антибиотик активен в отношении большинства аэробных грамположительных (*S. aureus*, *S. epidermidis*, включая штаммы, вырабатывающие  $\beta$ -лактамазу, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*) и грамотрицательных (*E. coli*, *H. influenzae*, *K. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, *N. meningitidis*,

*N. gonorrhoeae*, *Proteus* spp., *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Providencia* spp.) микроорганизмов, а также анаэробов (*Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Bacteroides* spp., *Fusobacterium* spp.) и некоторых изолятов пенициллиноустойчивых пневмококков, он успешно используется при лечении бактериальных поражений верхних и нижних дыхательных путей, а также мочеполовой системы. В связи с высокой экономической и терапевтической эффективностью пероральные цефалоспорины II поколения широко представлены в алгоритмах для лечения инфекций как верхних, так и нижних дыхательных путей. Цефуросим аксетил в настоящее время рассматривается как основной препарат для лечения многих внебольничных респираторных инфекций (наряду с амоксициллином/клавуланатом), причем при внебольничной пневмонии для пациентов II группы и при обострении хронического бронхита он является препаратом выбора [11].

Практическое удобство препарата дополняется возможностью использовать его в формате ступенчатой терапии – парентеральный цефуросим с переводом на пероральный цефуросима аксетил, что сопровождается хорошей переносимостью всего курса антибактериальной терапии. Цефуросима аксетил рекомендован для лечения ВП в США и Великобритании, в том числе и в качестве компонента ступенчатой терапии. Детей с тяжелой пневмонией, с плевральным выпотом или другими осложнениями рекомендовано лечить с помощью полного курса внутривенной терапии цефуросимом, а после того как состояние пациентов стабилизируется в течение 24-72 часов следует переходить к пероральной форме антибиотика (старше 12 лет). Стартовое использование пероральных форм цефуросима показано для больных с нетяжелым течением пневмонии. В недавно опубликованных рекомендациях Британского торакального общества цефуросим рекомендо-

ван в перечне препаратов для ступенчатой терапии тяжелых пневмоний у детей.

Цефуросима аксетил как химическое вещество отличается **низкой токсичностью**, что принципиально важно при назначении детям (старше 12 лет). Вследствие особенности своей молекулы цефуросима аксетил хорошо переносится пациентами и имеет мало нежелательных явлений. В клинической дозировке препарат безопасен и не вызывает цитотоксических эффектов. Интегральным показателем и одним из главных критериев высокой безопасности медикаментозного средства является возможность его назначения беременным. Для оценки безопасности и эффективности цефуросима аксетила при использовании у беременных W. Manka et al. (2000) обследовали 78 женщин в возрасте от 19 до 38 лет (средний возраст 26 лет), которые получали цефуросима аксетил для лечения инфекций во время беременности, и их 80 детей. В результате не было выявлено никаких отклонений в соматическом или неврологическом состоянии новорожденных. Это позволило авторам сделать вывод, что если антибактериальная терапия беременной необходима, то оптимальным является использование именно цефуросима аксетила, но в первом триместре беременности соблюдаем осторожность [12].

По данным сравнительных исследований безопасности антибиотиков, количество нежелательных эффектов при применении цефуросима аксетила ниже, чем азитромицина, левофлоксацина. В исследовании S.M. Smith et al. (2010) при лечении острых бронхитов цефуросима аксетил продемонстрировал меньше побочных эффектов, чем плацебо. Таким образом, цефуросима аксетил является эффективным антибактериальным препаратом, высокий профиль безопасности и хорошая переносимость которого позволяют широко использовать его в качестве средства эмпирической противомикробной терапии целого ряда

внебольничных инфекций, в том числе тех, штаммы которых вырабатывают β-лактамазы [13].

Цефалоспорины относятся к группе тех препаратов, для которых важна не столько концентрация, сколько длительность взаимодействия с микроорганизмом. Из этого следует очень важный вывод: доза не является определяющей для клинического эффекта цефуросима; более важна длительность взаимодействия антибиотика с микроорганизмом. Цефуросим натрия предназначен исключительно для парентерального введения (внутримышечно или внутривенно), так как натриевая соль цефуросима практически не всасывается при приеме внутрь. При периоде полувыведения, составляющем около 80 мин, терапевтическая концентрация цефуросима сохраняется на протяжении 5-8 часов в зависимости от дозы, что определяет 3-4-кратное введение цефуросима натрия.

При проведении эмпирической антибиотикотерапии важно учитывать не только ее эффективность, но и безопасность (в частности, гастроинтестинальную). Особый практический интерес с этой точки зрения представляет цефуросим (Мегацеф) как антибиотик-пролекарство, который поступает в кишечник в неактивной форме (цефуросим аксетил) и активизируется в слизистой оболочке тонкого кишечника в цефуросим, всасывающийся в системный кровоток. Фармакокинетика цефуросима (Мегацеф) выгодно выделяет его среди других антибиотиков-пролекарств, например, цефалоспоринов III поколения; так, цефуросим полностью выводится почками, не метаболизируется в печени и не выводится через ЖКТ с желчью.

Учитывая то, что в просвете кишечника находится только неактивное пролекарство, можно с уверенностью говорить, что цефуросим (Мегацеф) оказывает **незначительное воздействие на кишечную флору**, минимизируя риск развития возникновения не только дисбактериоза, но и разви-

тия антибиотик-ассоциированной диареи (ААД). ВОЗ определяет ААД как три или более эпизодов жидкого стула в течение двух или более дней последовательно, развивающихся на фоне начавшейся антибактериальной терапии и вплоть до 4-недельного срока после отмены антибиотиков. В последнее время ААД является одной из причин развития диареи в амбулаторных условиях, при этом за последние 10 лет наблюдается увеличение смертности и появление новых штаммов *S. difficile*, резистентных к терапии. По данным литературы, ААД встречается приблизительно у 5-10% пациентов, получавших ампициллин, у 10-25% – комбинацию амоксициллина с клавулановой кислотой, у 15-20% – цефксим и 25% – другие антибиотики [14].

Наиболее тяжелым является *S. difficile*-ассоциированный колит и крайнее его проявление – псевдомембранозный колит, связанные, как следует из названия, с избыточным размножением в кишечнике *S. difficile*. Чаще всего *S. difficile*-ассоциированный колит развивается при применении клиндамицина или линкомицина, полусинтетических пенициллинов, реже – цефалоспоринов с широким спектром антибактериального действия. Наиболее опасны в аспекте развития кишечного дисбиоза следующие группы антибиотиков: широкоспектральные антибиотики (пенициллины широкого спектра, особенно «защищенные» – амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам и др.), линкозамиды; цефалоспорины, особенно 3-й генерации (цефотаксим, цефеперазон, цефтриаксон, цефтазидим, цефтибутен, цефподоксим, просектил); тетрациклины; антибиотики с интенсивной концентрацией в собственной пластинке кишечника; сульфаниламиды, действующие в просвете кишечника (фталазол, сульгин, фтазин). Таким образом, применение пероральных форм цефуроксима (Мегасеф) короткими курсами не оказывает выраженного воздействия на кишечный биоценоз, в том числе у педиатрических пациентов.

Уникальный **фармакокинетический профиль** цефуроксима (Мегасеф) позволяет создавать необходимые терапевтические концентрации в очагах инфекции, что обуславливает клиническую эффективность при лечении инфекций дыхательных и мочевыводящих путей, и принимать препарат 2 р/сут, что обеспечивает хорошую приверженность пациентов к лечению.

Наличие двух форм препарата дает возможность использовать цефуроксим для **ступенчатой терапии**. Такой способ антибиотикотерапии всегда имеет фармакоэкономическое преимущество перед стандартной парентеральной антибиотикотерапией. Лечение начинают с парентерального введения антибиотика Мегасеф (цефуроксима натрия соль), после стабилизации состояния больного переводят на пероральный прием препарата Мегасеф (цефуроксима аксетил). Применение одного и того же антибиотика как для внутривенного введения, так и для перорального приема, безусловно, является оптимальным, так как сокращает дни пребывания в стационаре, приводит к значительной экономии средств и более удобно для пациента. Следует отметить, что у цефтриаксона не существует пероральной формы; аналогично, у цефподоксима и цефтибутена нет парентеральных форм выпуска, поэтому ступенчатая терапия одним и тем же антибиотиком для большинства цефалоспоринов III поколения невозможна.

А.К. Кайрбековым и другими сотрудниками Казахского Национального медицинского университета им. С.Д. Асфендиярова было проведено исследование на базе отделения инвалидов Отечественной войны ГKB №1 г. Алматы. 24 пациента в возрасте от 63 до 75 лет с документированной и рентгенологически подтвержденной пневмонией среднетяжелого течения были равномерно распределены в 2 группы. Больные первой группы получали парентерально (в/в) Мегасеф (цефуроксим) в дозе

750 мг каждые 8 часов в течение всего курса лечения (7-11 дней), а второй – ступенчатую терапию в течение 7-11 дней: Мегасеф (цефуроксим) парентерально (в/в) в течение 2-3 дней с последующим переходом на пероральный прием Мегасефа (цефуроксим) в дозе 500 мг каждые 12 часов в течение 4-8 дней. Перевод больного с парентеральной терапии на пероральную осуществляли на 2-3 день лечения при наличии положительной клинической динамики и следующих критериев: уменьшение лихорадки (максимальная дневная температура не выше 37,5°C); отсутствие интоксикации; отсутствие выраженной дыхательной недостаточности (частота дыхания не более 20 в минуту) и стабильная гемодинамика. В проведенном исследовании выраженность клинического эффекта не различалась у больных, получавших Мегасеф парентерально и ступенчатую терапию Мегасефом: средняя продолжительность терапии в обеих группах составила 8,5 дня, сроки нормализации температуры – 3,8-2,7 дней, выздоровление достигнуто у 75% и 91,7% больных соответственно. Полученные результаты позволили специалистам сделать вывод о том, что применение парентерально и парентерально-перорально цефалоспоринов II поколения Мегасеф убедительно показывает возможность проведения ступенчатой терапии цефуроксимом (Мегасеф) у пожилых больных, госпитализированных с внебольничной пневмонией, и доказывает, что Мегасеф (цефуроксим) является оптимальным антибиотиком для терапии внебольничной пневмонии среднетяжелого течения у госпитализированных пожилых больных [15].

Возможность эффективной ступенчатой терапии внебольничной пневмонии цефуроксимом (Мегасеф) также показана и в других исследованиях как у взрослых, так и у детей, при этом выраженность клинического эффекта в этих исследованиях (79 и 97%) оказалась близкой к значениям, полученным в ранее указанной работе.

Таким образом, рациональный выбор АБП для эмпирической терапии инфекций дыхательных путей требует от врача учета многих значимых факторов. Основными бактериальными возбудителями инфекций нижних дыхательных путей и пневмонии, а также инфекций верхних дыхательных путей (средний отит, синусит и тонзиллофарингит) являются *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *S. aureus*, *S. pyogenes*, штаммы которых преимуще-

ственно высокочувствительны к цефалоспину II поколения цефуросиму аксетилу. Наличие оксим-группы защищает цефуросима аксетил от разрушающего действия большинства  $\beta$ -лактамаз, что совместно со сбалансированным спектром антибактериальной активности позволяет считать его согласно отечественным и многим зарубежным руководствам препаратом выбора для эмпирической терапии бактериальных инфекций дыхательных путей и ЛОР-

органов. Высокая эрадикационная способность и благоприятный гастроэнтерологический профиль безопасности препарата Мегасеф (цефуросим) позволяет широко использовать его для лечения как амбулаторных больных, так и при ступенчатой терапии нозокомиальных инфекций, что обеспечивает высокую эффективность, снижение частоты осложнений и уменьшение числа побочных действий, непосредственно связанных с инъекциями.

### Список литературы

1. Страчунский Л.С. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Л.С. Страчунский [и др.]. – 2007; 463 с.
2. Slama T.G. Клинические рекомендации по рациональному применению антибактериальных препаратов: критерии совета по рациональной антибиотикотерапии (CARAT) / T.G. Slama // КИАИ, 2010; № 5–6 (34–35).
3. Богданов М.Б. Алгоритмы и организация антибиотикотерапии / М.Б. Богданов, Т.В. Черенькая. – М., 2004; 219 с.
4. Петрова Л.Г. Принципы антибактериальной терапии инфекций верхних дыхательных путей. Медицинские новости, 2016; (2 (257)): 39-42.
5. Рязанцев С.В. Этиопатогенетическая терапия острых фарингитов. Методические рекомендации / С.В. Рязанцев. – Санкт-Петербург, 2007. – 39 с.
6. Носуля Е.В. Атлас. Диагностика и лечение заболеваний уха / Е.В. Носуля. – 2006.
7. Страчунский Л.С. Возбудители острого бактериального синусита / Л.С. Страчунский, А.А. Тарасов // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2005; Т. 7, № 4: 334–349.
8. Williams P.E., Harding S.M. The absolute bioavailability of oral cefuroxime axetil in male and female volunteers after fasting and after food // J. Antimicrob. Chemother, 1984; Vol. 13: 191-196.
9. New Semiphysiological Absorption Model To Assess the Pharmacodynamic Profile of Cefuroxime Axetil Using Nonparametric and Parametric Population Pharmacokinetics / J.B. Bulitta, C.B. Landersdorfer, M. Kinzig et al. // Antimicrobial Agents And Chemotherapy, 2009; Vol. 53, № 8: 3462-3471.
10. Cefuroxime Axetil Tablets for Oral Suspension, 125 mg and 250 mg // Food and Drug Administration, Rockville MD 20857 // Docket No. 02P-04 14/CP 1.
11. Пономарева А.А. Рациональное использование антибиотиков при лечении внебольничной пневмонии / А.А. Пономарева, С.В. Кононова, Н.А. Мозговая и др.//Медицинский альманах, 2011; № 1.
12. Manka W., Solowiow R., Okrzeja D. Assessment of infant development during an 18-month follow-up after treatment of infections in pregnant women with cefuroxime axetil // Drug Saf, 2000; Vol. 22 (1): 83-88.
13. Мажитов Т.М., Амирова К., Калиева Ш.С. Проблемные аспекты определения чувствительности к антибиотикам пневмококка в клинической практике. Вестник Казахского Национального медицинского университета, 2010; (5-1): 44-47.
14. Perry C.M., Brogden R.N. Cefuroxime axetil. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy // Drugs, 1996; Vol. 52 (1): 125-158.
15. Кайрбеков А.К., Калиева М.М., Алмагамбетова Л.А. и др. Ступенчатая терапия внебольничной пневмонии у пожилых больных. Вестник Казахского Национального медицинского университета, 2010; (5-1): 41-44.

ЦЕФАЛОСПОРИН II - ПОКОЛЕНИЯ  
**МЕГАСЕФ®**  
ЦЕФУРОКСИМ АКСЕТИЛ / ЦЕФУРОКСИМ НАТРИЯ



**Торговое название.** Мегасеф® 250; Мегасеф® 750; Мегасеф® 250, Мегасеф® 500.

**Способ применения и дозы.** Мегасеф® 250, 750 предназначен для внутримышечного или внутривенного введения. *Взрослые и дети весом ≥ 40 кг:* от 750 мг до 1.5 г каждые 8 часов; *дети весом < 40 кг:* от 30 до 100 мг/кг/день вводимые в виде 2 или 3 разделенных доз. Таблетки Мегасеф® 250, 500: рекомендованная доза для взрослых и детей массой тела ≥ 40 кг составляет по 250-500 мг 2 раза в день. Рекомендованная доза для детей старше 6 лет с массой тела < 40 кг составляет по 125-250 мг (10-15мг/кг) 2 раза в день. **Побочные действия.** Побочные реакции случаются очень редко и имеют преходящий характер. *Часто:* нейтропения, эозинофилия, транзиторное повышение печеночных ферментов, реакции в месте инъекции. *Нечасто:* лейкопения, снижение концентрации гемоглобина, ложноположительный тест Кумбса, кожная сыпь, крапивница, зуд, расстройство желудочно-кишечного тракта, транзиторное повышение уровня билирубина. *Редко:* повышенный рост грибов рода Candida, тромбоцитопения, лихорадка лекарственной этиологии. *Очень редко:* гемолитическая анемия. **Противопоказания:** гиперчувствительность к активному компоненту препарата или другим цефалоспориновым антибиотикам; пациенты с известной гиперчувствительностью к цефалоспориновым антибиотикам; тяжелая гиперчувствительность (например, анафилактическая реакция) к любому другому типу бета-лактамовых антибактериальных веществ; для таблетки Мегасеф® 250 – детский возраст до 6 лет. **Лекарственные взаимодействия.** Необходимо быть осторожным при одновременном применении цефуроксима с комбинированными пероральными контрацептивами, варфарином, с петлевыми диуретиками, с пробеницидом. Фармацевтически несовместим с аминогликозидами, раствором натрия гидрокарбоната. **Особые указания.** С осторожностью следует назначать препарат пациентам с анафилактической реакцией на пенициллины и другие бета-лактамы антибиотики в анамнезе. При одновременном приеме с аминогликозидами и диуретиками повышается риск возникновения нефротоксических эффектов. При лечении менингита препаратом Мегасеф® 250; 750 у некоторых детей отмечалось снижение слуха легкой и средней степени тяжести, при этом в цереброспинальной жидкости определялись положительные культуры *Haemophilus influenzae* через 18-36 часов терапии. Если у пациента наблюдается продолжительная или значительная диарея, спазмы в области живота, лечение должно быть отменено немедленно и пациент должен быть направлен на дальнейшее обследование. **Беременность.** Данные об использовании цефуроксима у беременных женщин ограничены. Исследования на животных показали отсутствие репродуктивной токсичности. Мегасеф® следует назначать беременным женщинам, только если польза от применения перевешивает риск. Было доказано, что цефуроксим проникает через плаценту и достигает терапевтических уровней в околоплодной жидкости и пуповинной крови после внутримышечного или внутривенного введения препарата матери. **Период лактации.** Цефуроксим выделяется в материнское молоко в небольших количествах. Не ожидается появления побочных реакций при приеме терапевтических доз, хотя нельзя исключать риск диареи и грибковых инфекций слизистых оболочек. Необходимо принять решение в отношении прекращения грудного кормления или прекращения / воздержания от терапии цефуроксимом, принимая во внимание пользу грудного вскармливания для ребенка и пользу терапии для женщины. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту.

Мегасеф 250 №1 РК-ПС-5№019811  
Мегасеф 750 №1 РК-ПС-5№019812  
Мегасеф 250 №10 РК-ПС-5№019222  
Мегасеф 500 №10 РК-ПС-5№019223  
27.07.2018г. - 27.07.2023г.  
27.07.2018г. - 27.07.2023г.  
12.06.2017г. - без ограничения срока действия  
12.06.2017г. - без ограничения срока действия

**ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:**

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



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

doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-12-106-113

## Новые реальности ветряной оспы



А.М. Закирова<sup>1</sup>, Н.А. Тамбова<sup>2</sup>, Е.А. Самороднова<sup>1</sup>, О.М. Лазарева<sup>3</sup>, Н.В. Иванова<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Казанский государственный медицинский университет, Россия, Казань

<sup>2</sup>Лечебно-диагностический центр «Биомед», Россия, Казань

<sup>3</sup>Городская детская поликлиника № 6, Россия, Казань

**Введение.** Возбудитель ветряной оспы (ВО) распространен повсеместно. У детей, особенно с отягощенным преморбидным фоном, отмечается высокая частота развития тяжелых форм и осложнений. Необходимо широкое применение специфической профилактики.

**Цель** – изучить течение ВО у детей в современных условиях.

**Материал и методы.** Проанкетированы 58 педиатров (1-я группа), 42 родителя детей от 0 до 3 лет (2-я группа) и 43 родителя детей от 3 до 6 лет (3-я группа). Использована программа STATISTICA 10.0, вычислялись средняя арифметическая (M), ошибка средней (m), относительные показатели (%) при статистически значимом уровне  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** В 1-й группе у 224 детей (73,68 %) был длительный период высыпаний, у 57 детей (18,75 %) – легкое и недлительное течение. В 16-летнем возрасте непривитые дети впервые заболели ВО. У 23 пациентов (7,57 %) отмечались явные клинические проявления ВО с выраженным и продолжительным синдромом интоксикации. У 67,43 % регистрировалась положительная проба Манту с нарастанием папулы и венчика гиперемии в динамике. Развитие осложнений достоверно чаще ( $p = 0,0429$ ) регистрировалось в группе детей с отягощенным преморбидным фоном. Все педиатры положительно относятся к вакцинации. Во 2-й группе из 37,5 % родителей, которые против вакцинации, 16,67 % считают, что вакцина не всегда положительно сказывается на здоровье ребенка. Неэффективность вакцин признают 45,83 % опрошенных. Не проведена вакцинация 40,47 % детям, и они не имеют прививочных сертификатов. В 3-й группе 32,56 % детей переболели ВО, из них у 79,07 % болезнь протекала в легкой форме. 67,44 % родителей положительно относятся к вакцинации от ВО. Охват всеми вакцинами, согласно национальному календарю, составил 100 %.

**Выводы.** ВО – серьезное небезопасное инфекционное заболевание, требующее специфической профилактики.

**Ключевые слова:** дети; ветряная оспа; анкетирование врачей; анкетирование родителей; вакцинация

Для цитирования: Закирова А.М., Тамбова Н.А., Самороднова Е.А., Лазарева О.М., Иванова Н.В. Новые реальности ветряной оспы. Медицинский совет. 2022;16(12):106–113. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-12-106-113>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### New realities of chickenpox

Alfiya M. Zakirova<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-2976-0807>, azakirova@gmail.com

Natalya A. Tambova<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1053-2994>, natasha15061978@mail.ru

Elena A. Samorodnova<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-2668-3746>, elenasamorodnova@yandex.ru

Olga M. Lazareva<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0288-1767>, olgalazareva74@mail.ru

Natalya V. Ivanova<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-6034-4994>, natasha15061978@mail.ru

<sup>1</sup>Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia

<sup>2</sup>Medical and diagnostic center "Biomed"; 28/9, Kamaleev St., Kazan, 420081, Russia

<sup>3</sup>City Children's Polyclinic No. 6; 38A, Otravnaya St., Kazan, 420087, Russia

**Introduction.** The causative agent of chickenpox is ubiquitous. In children, especially with a burdened premorbid background, there is a high incidence of severe forms and complications.

**Aim.** To study the course of chickenpox in children in modern conditions.

**Material and methods.** 58 pediatricians (group 1), 42 parents of children aged 0 to 3 years (group 2) and 43 parents of children aged 3 to 6 years (group 3) were surveyed.

**Results and discussion.** In the 1<sup>st</sup> group, 224 children (73.68 %) had a long period of rashes, 57 children (18.75 %) had a mild and not long period. At the age of 16, unvaccinated children first fell ill with chickenpox. In 23 patients (7.57 %), there were obvious clinical manifestations of chickenpox with a pronounced and prolonged intoxication syndrome. In 67.43 %, a positive Mantoux test was recorded with an increase in papule and corolla of hyperemia in dynamics. The development of complications significantly more often ( $p = 0.0429$ ) was recorded in the group of children with aggravated premorbid background. All pediatricians are positive about vaccination. In the 2<sup>nd</sup> group, out of 37.5 % of parents who are against vaccination, 16.67 % believe that the vaccine does not always have a positive effect on the health of the child.

The ineffectiveness of vaccines is recognized by 45.83 % of respondents. 40.47 % of children have not been vaccinated and they do not have vaccination certificates. In the 3<sup>rd</sup> group, 32.56 % of children were ill with chickenpox, of which 79.07 % had a mild form of the disease. 67.44 % have a positive attitude towards vaccination against chickenpox. The coverage of all vaccines according to the National calendar was 100 %.

Conclusion. Chickenpox is a serious unsafe infectious disease that requires specific prophylaxis.

**Keywords:** children; chickenpox; questioning doctors; parents; vaccination

For citation: Zakirova A.M., Tambova N.A., Samorodnova E.A., Lazareva O.M., Ivanova N.V. New realities of chickenpox. *Meditinskiy Sovet*. 2022;16(12):106–113. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-12-106-113>.

## Введение

Проблемы инфекционной патологии, несмотря на все достижения науки, на сегодняшний день не утрачивают своей актуальности. Ветряная оспа (ВО, *Varicella*) относится к одним из наиболее распространенных антропонозных убикуитарных инфекций дыхательных путей как в детской (7000 на 100 000 детского населения), так и во взрослой (300–800 и более на 100 000 населения) популяции [1–4]. Заболевание характеризуется чрезвычайной контагиозностью со 100 %-й восприимчивостью, передаваемой воздушно-капельным путем, относится к неуправляемым средствами иммунопрофилактики инфекциям, сопровождается симптомами интоксикации, характерной везикулезной сыпью и доброкачественным течением [3, 5, 6]. После первичной инфекции при снижении иммунитета вирус герпеса человека 3-го типа может сохраняться в нервных ганглиях и реактивироваться с клиническими проявлениями опоясывающего лишая [7].

Необходимо отметить, что у детей с отягощенным преморбидным фоном, в частности, с иммунодефицитными состояниями, системными заболеваниями крови, тяжелой врожденной патологией, отмечается высокая частота развития тяжелых форм течения и осложнений (3–8 % случаев) как при внебольничном, так и при внутрибольничном инфицировании [8–11]. Среди них к наиболее частым неспецифическим осложнениям относятся бактериальные суперинфекции преимущественно стрептококковой и стафилококковой этиологии (гнойные поражения кожи, целлюлиты, абсцессы, артриты, остеомиелиты), выявляющиеся у 38–46 % госпитализированных с ВО детей [12–15]. Из специфических ос-

ложнений ВО у детей преобладают поражения нервной системы: 1–7,5 на 1000 случаев заболевания. Поражения центральной и периферической нервной системы при ВО обусловлены инфекционно-аллергическими механизмами и непосредственным размножением вируса в нервной ткани. Патогенез неврологических осложнений обусловлен реализацией иммунного ответа на вирус, проникающий в центральную нервную систему, гематогенно во время вторичной вирусемии. Наиболее значимые из них – энцефалит (25–30 % в структуре вирусных энцефалитов), поперечный миелит, полирадикулоневрит, серозный менингит, церебеллит, синдром Гийена – Барре, неврит зрительного нерва и др. [3, 10]. Следовательно, изучение особенностей клинического течения ВО у детей и взрослых пациентов с учетом частоты возникновения и клинических форм неврологических осложнений имеет важное прогностическое значение [16–19].

У детей продромальная симптоматика встречается редко. Зрелые везикулы в виде овальных, округлых или неправильной формы однокамерных образований окружены венчиком гиперемии. Через 2–3 дня формируется корочка, после отпадения которой остается депигментированное пятно, сохраняющееся до 2–3 и более недель. При поражении дермы формируются рубцы [3, 6]. При ВО возможны мелкие кровоизлияния и везикулы на слизистой неба и глотки, что приводит к появлению боли. Везикулы на языке часто имеют крупные размеры. При возникновении везикул на конъюнктиве глаз возможны болевые ощущения и слезотечение. Везикулы на слизистых оболочках, как правило, вскрываются с образованием поверхностных язв, заживающих без

рубцевания [3, 6, 20]. Практически все дети к 10–14 годам приобретают постинфекционный иммунитет, однако зачастую нестойкий. У ряда переболевших ВО возникает активизация (повторная манифестация) инфекции в виде опоясывающего лишая. Дети первых месяцев жизни болеют редко, так как имеют материнские антитела [3, 21].

Согласно данным литературы, при заболевании беременной ВО прогноз для женщины достаточно благоприятный. При этом необходимо учитывать, что после перенесенного заболевания в конце 3-го триместра возможны инфицирование плода и развитие внутриутробной ВО новорожденного. С учетом продолжительности инкубационного периода возникновения ВО у новорожденных в первую декаду жизни следует считать внутриутробным инфицированием. Тяжесть и течение врожденной ВО находятся в прямой зависимости от сроков инфицирования плода [3, 21].

Несмотря на низкий уровень заболеваемости ВО взрослых, отдельно необходимо выделить особенности течения [1, 5, 22]. Клиническая симптоматика заболевания полиморфна: появлению сыпи могут предшествовать головная боль, лихорадка и боли в горле. Первые элементы сыпи чаще появляются на туловище и внутренней поверхности бедер с быстрым распространением на лицо и волосистую часть головы и проксимальные участки конечностей [23]. Интенсивность сыпи больше на туловище, меньше на конечностях с локализацией главным образом на сгибательных поверхностях конечностей и в кожных складках. Высыпания сопровождаются синдромом интоксикации и сильным зудом [24]. Следует также отметить высокий риск возникновения осложнений у взрослых

(например, пневмония встречается с частотой 15 % от общего числа инфицированных) и летальных исходов. Соотношение показателя летальности (количество смертей на 100 000 случаев заболевания) у исходно здоровых взрослых в 30–40 раз выше, чем у детей в возрасте 5–9 лет [2, 25].

Для эпидемического процесса ВО характерны вспышки и эпидемии, которые могут иметь значительные масштабы, а клиническое течение инфекции может приобретать характер тяжелого страдания с генерализованным поражением внутренних органов и смертельным исходом, причем подростки и взрослые чаще имеют осложнения болезни и госпитализируются в стационары [3, 8, 25]. Необходимо помнить, что плановая и экспозиционная вакцинопрофилактика против ВО не может быть проведена детям с выраженными изменениями иммунной системы – вирусом иммунодефицита человека, туберкулезом, онкогематологией и др. Единственным способом защиты таких детей, особенно в условиях внутрибольничного инфицирования, при контакте с больным ВО, является проведение специфической серопротекции: введение отечественного иммуноглобулина (Зостевир) против *Varicella zoster* человека [26]. Наиболее широкое распространение ВО получила в детских закрытых коллективах, где противоэпидемические мероприятия, направленные на раннее выявление и изоляцию источника заболевания и контактных лиц, оказываются малоэффективными [2, 3, 8]. Заболевание ВО у непривитых встречается чаще в осенне-зимний период [3].

Согласно опубликованным данным, для этиотропного лечения ВО применяются противовирусные препараты (ацикловир, валацикловир, фамцикловир и др.), интерфероны и индукторы интерферонов [1, 3, 21, 27, 28].

За последнее десятилетие возросла значимость ВО из-за роста ее частоты по РФ в среднем в 3 раза, преимущественно среди детского

населения. По уровню экономического ущерба ВО занимает 3-е место после острой респираторной вирусной инфекции и кишечных инфекций неустановленной этиологии [3, 29]. Таким образом, ВО в РФ до настоящего времени остается неуправляемой инфекцией, а специфическая профилактика не предусмотрена в национальном календаре в качестве обязательной [30].

В сложившейся в РФ ситуации с ВО решение данной проблемы возможно только путем вакцинации с применением живых вакцин против ВО на основе аттенуированного штамма вируса Ока в рамках национального календаря профилактических прививок. В настоящее время в РФ зарегистрированы вакцины Варилрикс (GlaxoSmithKline, Великобритания), Окавакс (Япония) и Варивакс (Нидерланды). Вакцина Варилрикс вводится подкожно/внутримышечно в дозе 0,5 мл в область дельтовидной мышцы. Детям от 1 года до 13 лет применяется одна доза вакцины, с 13 лет и взрослым – две дозы с интервалом 6–10 нед. Это обеспечивает оптимальную защиту против ВО (95 %). Введение в течение 72 ч после контакта защищает от реализации инфекционного процесса на 90 % [8, 31, 32].

Беременной вакцинация не показана, профилактика развития ВО у них проводится внутримышечным/внутривенозным введением специфического иммуноглобулина (Зостергама или Цитотекта) не ранее чем через 48 ч и не позже 96 ч после контакта с больным ВО. При наступлении заболевания у беременных за 120 ч до родов или через 48 ч после родов вводится специфический иммуноглобулин, назначают ацикловир/видарабин в дозе 15 мг/кг курсом 5 дней (по показаниям и дольше). Ребенку, родившемуся от больной ВО или переболевшей во время беременности матери, показано внутривенное введение Зостергама/Цитотекта. Если ВО реализовалась у беременной за 72–96 ч до родов, то новорожденному вводят иммуно-

глобулин и назначают ацикловир курсом 5–10 дней [3, 21, 32].

Повсеместная распространенность ВО, высокая заболеваемость среди детского и взрослого населения, увеличение риска осложнений и летальных исходов, особенно у лиц с отягощенным преморбидным фоном, обуславливают актуальность проведенного исследования.

**Цель работы** – изучить течение ВО у детей в современных условиях.

**Задачи исследования:**

- 1) осветить клинико-эпидемиологические особенности ВО на современном этапе;
- 2) описать особенности течения ВО у детей с отягощенным преморбидным фоном;
- 3) выявить статистические данные в раннем и дошкольном возрасте в сравнительном аспекте;
- 4) оценить уровень приверженности к введению вакцинации от ВО в национальный календарь прививок среди врачей и родителей.

#### Материалы и методы

Проведено анкетирование 58 педиатров детского стационара Центральной городской клинической больницы № 18 (Казань), Детской городской поликлиники № 6 (Казань), Детской городской поликлиники № 7 (Казань), вакцинального центра «Эрда» (1-я группа). Было опрошено 42 родителя детей от 0 до 3 лет (2-я группа) и 43 родителя детей от 3 до 6 лет (3-я группа). В исследовании использовались 3 собственно разработанные анкеты, состоящие из 21 вопроса: первая анкета – для педиатров – оценивала отношение врачей к вакцинации детей; вторая анкета – для родителей, дети которых младше 3 лет, и третья анкета – для родителей, чьи дети старше 3 лет, – оценивали отношение родителей к вакцинации детей.

Для оценки исследуемых показателей применяли методы вариационной статистики с использованием прикладных программ MS Excel, STATISTICA 10.0. Определяли следующие величины:



среднюю арифметическую (M), стандартную ошибку средней (m), относительные показатели (в %). Достоверность различий между средними величинами определяли с использованием параметрического t-критерия Стьюдента. Статистически значимым принимался уровень при  $p < 0,05$ .

### Результаты

По данным анкетирования врачей стационара в период с января по апрель 2022 г. на плановое лечение с различными нозологическими формами поступали 304 ребенка, переболевшие ВО в анамнезе: дети в возрасте от 3 до 6 лет – 146 (48,03 %), от 8 мес. до 3 лет – 27 (8,88 %), от 6 до 14 лет – 110 (36,18 %), от 14 до 18 лет – 21 чел. (6,91 %), причем даже в 16-летнем возрасте непривитые дети впервые заболели. Мальчики составили 45,39 %, девочки – 54,61 %. Из специализированных закрытых

детских учреждений поступили 116 (38,16 %) пациентов. При сборе анамнеза на длительный период высыпаний указали родители 224 детей (73,68 %), у 57 детей (18,75 %) родители констатировали легкое и недлительное течение. Родители 23 пациентов (7,57 %) отмечали явные клинические проявления ВО с выраженным и продолжительным синдромом интоксикации, интенсивным кожным зудом, наличием обильных, крупных высыпаний на коже, волосистой части головы, слизистых оболочках рта, конъюнктиве глаз. У 12 детей (3,95 %) отмечались осложнения в виде пневмонии и бактериального кожного процесса. У 67 детей (22,04 %) была энантема на слизистых оболочках полости рта. У 134 пациентов (44,08 %) отмечалось увеличение лимфатических узлов шейной группы, подмышечных и паховых.

Результаты анкетирования врачей поликлиник и вакцинального

центра «Эрда» при проведении ретроспективного анализа по историям развития детей 2020–2021 гг. и настоящего анкетирования показали, что в период новой коронавирусной инфекции заболеваемость ВО возросла (табл. 1).

Преморбидный фон у таких детей чаще был отягощен атопией. В 2020 г. среди всех заболевших в 65,53 % составили дети с ВО. У 67,43 % регистрировалась положительная проба Манту с нарастанием папулы и венчика гиперемии в динамике. Примечательно, что в 2021 г. среди заболевших оказались уже переболевшие ВО в анамнезе. Данный факт позволяет сделать вывод, что эти дети составляют группу риска по возникновению повторного эпизода заболевания. У 3 переболевших после осмотра оториноларингологом выставлен диагноз «аденоидит 1–2-й ст.». Среди осложнений в 2021 г. отмечены острые бронхиты, пневмония

Таблица 1. Ретроспективный анализ заболевших детей в 2020–2021 гг. по данным анкетирования врачей поликлиник Казани

Возраст	2020 г., n (%)	2021 г., n (%)
Новорожденные	0 (0 %)	1 (0,07 %)
1–12 мес.	32 (3,02 %)	37 (2,54 %)
1–2 года	116 (10,95 %)	170 (11,68 %)
3–6 лет	694 (65,53 %), 678 (64,02 %)*	1037 (71,22 %), 1009 (69,3 %)*
7–14 лет	196 (18,51 %)	200 (13,74 %)
15–18 лет	21 (1,98 %), 15 (1,42 %)**	11 (0,76 %), 7 (0,48 %)**
Всего	1059	1456

\* Из них организованных.

\*\* Из них девочек.

Таблица 2. Сравнительный анализ показателей гемограммы переболевших детей

Показатель	2020 г., n = 1059		2021 г., n = 1456	
	значение	n (%)	значение	n (%)
Транзиторная тромбоцитопения	138,52 ± 17,69 × 10 <sup>9</sup> /л	1 (0,09 %)	143,61 ± 14,82 × 10 <sup>9</sup> /л	2 (0,14 %)
Снижение гемоглобина	112,53 ± 6,72 г/л	3 (0,28 %)	103,64 ± 8,41 г/л	4 (0,27 %)
Эритропения	2,38 ± 0,56 × 10 <sup>12</sup> /л	7 (0,66 %)	3,14 ± 0,85 × 10 <sup>12</sup> /л	10 (0,69 %)
Снижение уровня гематокрита	28,27 ± 3,84 %	5 (0,47 %)	28,27 ± 3,84 %	8 (0,55 %)
Умеренно выраженный лейкоцитоз	11,46 ± 1,84 × 10 <sup>9</sup> /л	825 (77,9 %)	12,23 ± 2,23 × 10 <sup>9</sup> /л	1179 (80,98 %)
Ускорение скорости оседания эритроцитов	21,53 ± 3,81 мм/ч	762 (71,95 %)	20,68 ± 2,19 мм/ч	991 (68,06 %)

(0,48 %), стрептодермия (10,02 %), у 4 детей ухудшился сон, появились головные боли. В 1,03 % в 2021 г. потребовалась госпитализация. Эпидемиологический анализ данных выявил, что это пришлось на зимне-весенний период. Установлено, что развитие осложнений достоверно чаще ( $p = 0,0429$ ) регистрировалось в группе детей с отягощенным преморбидным фоном.

Анализ показателей общего анализа крови выявил транзиторную тромбоцитопению; увеличение времени свертывания крови, снижение гемоглобина; эритропению и снижение уровня гематокрита в единичных случаях; умеренно выраженный лейкоцитоз, ускорение скорости оседания эритроцитов (табл. 2). Специфическое противовирусное лечение было назначено всем детям. Антибактериальная терапия потребовалась при присоединении бактериальных осложнений, инфузионная – при развитии тяжелой степени заболевания.

Анкетирование показало, что все 58 (100 %) опрошиваемых врачей-педиатров положительно относятся к вакцинации, а также рекомендуют вакцинироваться своим пациентам, близким людям и родственникам.

Из опроса было выявлено, что большинство врачей (66,52 %) не привиты от ВО и считают, что лучше переболеть в детстве. Во врачебной практике редко встречались отказы от вакцинации со стороны родителей (16,47 %). Из них 8 чел. (57,14 %) объясняли свое отрицательное отношение боязнью осложнений, 6 (42,86 %) – настораживающими данными в средствах массовой информации. Опрошенные врачи при отказе родителей от вакцинации, в том числе от ВО, проводят беседу о целесообразности проведения профилактических прививок. С целью полного охвата населения вакцинацией все врачи считают необходимым более активное позитивное освещение вопросов вакцинопрофилактики в средствах массовой информации, 68,96 % – разработку и внедрение безопасных поливакцин, 72,41 % – законодательное утверждение обязательности вакцинации для всех возрастных групп, а не только по эпидемическим показателям. По нашим данным, врачи отмечали различные проявления постпрививочных реакций во время проведения любых вакцинаций: в половине случаев гиперемия, припухлость, болезненность в месте инъекции; в

32,76 % – повышение температуры тела и в 17,24 % – изменение поведения ребенка.

Оказалось, что во 2-й группе из 37,5 % родителей, которые категорически против вакцинации, 16,67 % придерживаются мнения, что вакцина не всегда положительно сказывается на здоровье ребенка. Считают вакцины неэффективными 45,83 % опрошенных. По их мнению, организм ребенка сам должен побороть инфекцию. Не проведена вакцинация 40,47 % детям до 3 лет, и они не имеют прививочных сертификатов (табл. 3).

В третьей группе 32,56 % детей переболели ВО. Возраст заболевших ВО составил  $4,16 \pm 0,57$  года. У 79,07 % детей, переболевших ВО, болезнь протекала в легкой форме. Большинство опрошенных родителей (67,44 %) положительно относятся к вакцинации от ВО и знают, что это надежный способ защиты от инфекции. В этой группе охват всеми необходимыми вакцинами, согласно национальному календарю прививок РФ, составил 100 %. Все дети имеют сертификат о профилактических прививках.

Таким образом, ВО представляет собой серьезное небезопас-

Таблица 3. Отношение к вакцинации родителей детей разных возрастных групп

Параметр	Вторая группа, n = 42	Третья группа, n = 43	p*
Средний возраст детей	$7,4 \pm 0,82$ , мес.	$4,52 \pm 1,39$ года	0,0372
Поддерживают проведение вакцинации	42,86 %	67,44 %	0,0239
Считают вакцины неэффективными	45,83 %	0 %	–
Не проведена вакцинация	40,47 %	0 %	–
Информированы о национальном календаре прививок	86,05 %	100 %	0,0821
Не осведомлены о планировании введения вакцины от ветряной оспы в национальный календарь прививок РФ	92,86 %	74,42 %	0,0497
Негативно относятся к вакцинопрофилактике	57,14 %	0 %	–
Из них категорически против вакцинации	37,5 %	0 %	–
Получают информацию о вакцинации от медицинских работников	71,43 %	93,02 %	0,0452
Не нуждаются в дополнительной информации о вакцинации	83,34 %	53,49 %	0,0293
Доверяют мнению врачей городских детских поликлиник	73,81 %	76,74 %	0,0726

\* p между сравниваемыми группами.

ное инфекционное заболевание, требующее обсуждения вопросов специфической профилактики заболевания.

### Обсуждение

Заблеваемость ВО остается высокой в связи с отсутствием массовой активной иммунизации детей. К сожалению, вопросам профилактики ВО у детей, в том числе у новорожденных, беременных, при контакте с больным ВО, уделяется недостаточно внимания.

Как известно, подъем заболеваемости ВО сопровождается увеличением частоты развития осложнений, чаще – бактериальных поражений кожи, преимущественно у лиц с отягощенным преморбидным фоном. Проведенное исследование показало, что во всех возрастных группах ВО характеризовалась типичными клиническими проявлениями заболевания и протекала тяжело по клинко-лабораторным данным у лиц с отягощенным преморбидным фоном.

Вакцинацию от ВО, не входящую в стандартный график профилактических прививок детей в РФ, делают по желанию родителей, которые хотят защитить ребенка от инфекции. Однако, как показал анализ данных проведенного исследования, приверженность роди-

телей к специфической вакцинации против заболеваний, включенных и не входящих в национальный календарь, остается на низком уровне.

Все вышесказанное указывает на необходимость внедрения специфической профилактики и усиления работы по просвещению населения медицинскими работниками среднего и высшего звена. В связи с широким распространением описанной инфекции без тенденции к уменьшению заболеваемости, увеличением доли заболевших среди взрослых, тяжелой степенью проявления у детей с сопутствующей патологией необходимы проведение активной иммунизации против ВО, включение ее в региональные и национальный календари прививок России.

### Выводы

1. При оценке уровня приверженности введения вакцинации от ВО в национальный календарь прививок выявлено: среди врачей – 100 %-я приверженность к вакцинации, среди родителей детей раннего возраста – 42,86 % и среди родителей детей дошкольного возраста – 67,44 %.

2. ВО характеризуется очень высокой восприимчивостью не болевших ею ранее людей и часто

пожизненной персистенцией возбудителя в спинальных нервных ганглиях по типу латентной инфекции. В последнее десятилетие отмечается повышение доли ВО в общей инфекционной патологии среди населения, наблюдаются летальные исходы.

3. Полученные данные обоснованно оправдывают проведение активной иммунизации против ВО путем включения плановой вакцинации против данной инфекции в национальный календарь прививок РФ в связи с низкой эффективностью неспецифических мер профилактики инфекции, широким распространением ВО с тенденцией к увеличению заболеваемости, высокой опасностью заноса инфекции в детские, особенно закрытые коллективы.

4. Опираясь на проведенное исследование, мы считаем необходимыми: фокусировку работы врачей-педиатров на участке с детьми раннего возраста с индивидуальным подходом к вакцинации; возрождение кабинета иммунопрофилактики с составлением графика прививок для конкретного ребенка; выпуск санбюллетеней в поликлинике; на каждом приеме проведение беседы с родителями о преимуществах вакцинации и обеспечение раздачи памяток.

Список литературы находится в редакции

Вклад авторов:

Концепция статьи – Закирова А.М., Тамбова Н.А.

Написание текста – Закирова А.М.

Сбор и обработка материала – Лазарева О.М., Иванова Н.В., Закирова А.М.

Обзор литературы – Закирова А.М., Самороднова Е.А.

Перевод на английский язык – Закирова А.М.

Анализ материала – Тамбова Н.А., Закирова А.М.

Статистическая обработка – Закирова А.М., Тамбова Н.А., Лазарева О.М., Иванова Н.В.

Contribution of authors:

Concept of the article – Alfiya M. Zakirova, Natalia A. Tambova

Text development – Alfiya M. Zakirova

Collection and processing of material – Olga M. Lazareva, Natalia V. Ivanova, Alfiya M. Zakirova

Literature review – Alfiya M. Zakirova, Elena A. Samorodnova

Translation into English – Alfiya M. Zakirova

Material analysis – Natalia A. Tambova, Alfiya M. Zakirova

Statistical processing – Alfiya M. Zakirova, Natalia A. Tambova, Olga M. Lazareva, Natalia V. Ivanova

Информация об авторах:

Закирова Альфия Мидхатовна, к.м.н., врач высшей квалификационной категории, заместитель декана педиатрического факультета, доцент кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; Scopus Author ID: 56175496000; SPIN-код: 4214-9400; azakirova@gmail.com

Тамбова Наталья Анатольевна, к.м.н., врач-педиатр, Лечебно-диагностический центр «Биомед»; 420081, Россия, Казань, ул. Камалеева, д. 28/9; natasha15061978@mail.ru

Самороднова Елена Анатольевна, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; SPIN-код: 4063-3709; elenasamorodnova@yandex.ru

Лазарева Ольга Михайловна, врач-инфекционист, Городская детская поликлиника № 6; 420087, Россия, Казань, ул. Отрадная, д. 38А; olgalazareva74@mail.ru

Иванова Наталья Васильевна, врач-педиатр высшей квалификационной категории, Городская детская поликлиника № 6; 420087, Россия, Казань, ул. Отрадная, д. 38А; natasha15061978@mail.ru

Information about the authors:  
Alfiya M. Zakirova, Cand. Sci. (Med.), Doctor of the Highest Qualification Category, Deputy Dean of the Faculty of Pediatrics, Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Children's Diseases and Faculty Pediatrics, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; Scopus Author ID: 56175496000; azakirova@gmail.com

Natalya A. Tambova, Cand. Sci. (Med.), Pediatrician, Medical and diagnostic center "Biomed"; 28/9, Kamaleev St., Kazan, 420081, Russia; natasha15061978@mail.ru

Elena A. Samorodnova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Children's Diseases and Faculty Pediatrics, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; elenasamorodnova@yandex.ru

Olga M. Lazareva, Infectious Disease Specialist, City Children's Polyclinic No. 6; 38A, Otradnaya St., Kazan, 420087, Russia; olgalazareva74@mail.ru

Natalya V. Ivanova, Pediatrician of the Highest Qualification Category, City Children's Polyclinic No. 6; 38A, Otradnaya St., Kazan, 420087, Russia; natasha15061978@mail.ru

Впервые опубликовано в журнале «Медицинский совет», № 16(12), 130–135, 2022 г.

## Особенности течения и терапевтической коррекции гастроэзофагеального рефлюкса у детей младшего возраста

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – широко распространенное заболевание во всех возрастных группах. Однако если у взрослых и подростков диагностика типичного рефлюксного синдрома не представляет сложностей, то у детей младшего возраста наблюдается значительная гиподиагностика ГЭРБ. Об особенностях диагностики и лечения ГЭРБ у детей в своем выступлении в рамках XIX всеукраинской научно-практической конференции «Актуальные вопросы педиатрии» («Сидельниковские чтения», 20-22 сентября 2017 г., г. Полтава) рассказал руководитель отделения проблем питания и соматических заболеваний у детей раннего возраста ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», доктор медицинских наук, профессор Олег Геннадиевич Шадрин.



– Согласно данным статистики, у каждого третьего взрослого имеются симптомы гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР). Достоверная распространенность ГЭР среди детей неизвестна. По данным Европейского научного общества педиатрических гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN), ГЭРБ входит в пятерку наиболее распространенных гастроэнтерологических заболеваний. В структуре поражений пищевода у детей 37 % приходится на рефлюкс-эзофагит, около 60 % – на эндоскопически негативную ГЭРБ. Частота выявления рефлюкс-эзофагита у детей с заболеваниями пищеварительной системы составляет, по данным разных авторов, от 8,7 до 17 %, а в Украине – 0,6 %. Даже по сравнению с другими постсоветскими странами выявляемость ГЭРБ среди детей в Украине крайне низка. Это вызывает значительную обеспокоенность, так как уже с 8-летнего возраста у детей констатируют развитие пищевода Барретта (подтвержденно патогистологически) с истинной кишечной метаплазией.

Физиологический ГЭР не приводит к формированию рефлюкс-эзофагита и связан с анатомо-фи-

зиологическими особенностями желудочно-кишечного тракта у детей младшего возраста (недостаточность нижнего пищеводного сфинктера, особенности расположения желудка, недостаточный клиренс пищевода и др.). Патологический ГЭР приводит к повреждению слизистой оболочки пищевода и возникновению пищеводных и внепищеводных проявлений.

Симптомы ГЭРБ значительно варьируют в зависимости от возраста, поэтому диагностика этого заболевания и тактика лечения определяются возрастом пациента. У детей старше 12 лет предварительный диагноз ГЭРБ может быть установлен только на основании клинических симптомов и данных анамнеза. Если подросток предъявляет типичные для ГЭРБ жалобы, не требуется дополнительного эндоскопического обследования. Типичный рефлюкс-синдром включает изжогу, боль в эпигастриальной области и за грудиной после приема пищи, отрыжку кислым. Таким пациентам следует назначить пробное лечение ингибиторами протонной помпы (ИПП) на протяжении 5-7 дней. При положительном ответе на тест-терапию диагноз

ГЭРБ считают подтвержденным. Эндоскопическое исследование показано лицам, не ответившим на пробное лечение или имеющим «симптомы тревоги» (дисфагия, анемия, уменьшение массы тела и др.).

У детей младшего возраста не может быть диагностирован типичный рефлюкс-синдром, поскольку дети до 8-11 лет не могут подробно сообщить о своих симптомах. В этой возрастной группе при диагностике ГЭРБ приходится ориентироваться только на объективные симптомы, которые достаточно неспецифичны. У младенцев и детей до 8 лет (а также детей старшего возраста с нарушением познавательных функций) с ГЭРБ наиболее вероятно связаны: избыточная отрыжка, отказ от пищи и потеря аппетита, беспричинный плач, удушье, рвота, кашель, нарушения сна, боль в животе. Также необходимо обращать внимание на наличие внепищеводных проявлений (табл.).

Детям младшего возраста с подозрением на патологический ГЭРБ для подтверждения или исключения диагноза ГЭРБ необходимо проведение эндоскопического исследования.

Сегодня во всем мире ИПП признаны золотым стандартом для лечения ГЭРБ. Эти препараты вытеснили остальные методы терапии и широко назначаются детям. Однако метаанализ, проведенный L. Martigne (2012), показал, что ИПП демонстрируют более высокую эффективность по сравнению с антацидами и прокинетики только у подростков 12-17 лет. В возрастных группах 0-11 мес и 1-11 лет антациды и прокинетики были эффективнее ИПП в лечении патологического ГЭР (рис.).

Одним из эффективных прокинетики является домперидон. Ранее его применение было ограничено из-за сообщений о нежелательных побочных явлениях со стороны сердечно-сосудистой системы. Однако в 2015 г. Комитет по оценке рисков в сфере фармаконадзора (The Pharmacovigilance Risk Assessment Committee – PRAC) Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency – EMA) обнаружил результаты оценки данных эффективности и безопасности домперидона, включая опубликованные данные клинических испытаний и обзоров, экспериментальные данные, данные спонтанных сообщений, пострегистрационного мониторинга и другую информацию. PRAC рекомендует продолжить применение домперидонсодержащих лекарственных средств только для уменьшения выраженности тошноты и рвоты. Для подростков с массой тела  $\geq 35$  кг необходимо снизить рекомендованную дозу – 10 мг до 3 раз в день ежедневно перорально. У детей и под-

Таблица. Внепищеводные проявления ГЭРБ

Достоверно ассоциированы с ГЭР	Вероятно ассоциированы с ГЭР
Синдром Сандифера	Ларинготрахеальные и глоточные симптомы: – хронический кашель; – хронический ларингит; – охриплость; – фарингит
Дентальная эрозия	Бронхолегочные симптомы: – астма, удушье; – легочной фиброз
	Рино- и отоларингологические симптомы: – серозный отит; – гайморит
	Симптомы, характерные для младенцев: – патологическое апноэ; – брадикардия; – возможно развитие угрожающих жизни состояний

ростков с массой тела  $\leq 35$  кг рекомендованная доза составит 0,25 мг/кг массы тела до 3 раз в день ежедневно. Суспензии для перорального применения у детей младшего возраста должны быть снабжены специальным калиброванным шприцем для точного дозирования препарата. Домперидон не следует применять более одной-двух недель.

В отделении проблем питания и соматических заболеваний у детей раннего возраста ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины» имеется большой опыт работы с препаратом домперидона Домрид® суспензия. Противорвотное действие препарата Домрид® суспензия обусловлено периферическим (гастрокинетическим) влиянием и антагонизмом к рецепторам дофамина в триггерной зоне хеморецепторов.

Этот препарат повышает тонус нижнего пищеводного сфинктера и активизирует перистальтику пищевода, повышает спонтанную активность желудка, усиливает частоту, амплитуду и продолжительность сокращений двенадцатиперстной кишки. Домрид® суспензия показан для уменьшения выраженности тошноты и рвоты и в 1 мл содержит 1 мг домперидона. Детям старше 12 лет с массой тела  $\leq 35$  кг этот препарат назначают по 0,25 мл/кг до 3 р/сут, детям старше 12 лет с массой тела  $\geq 35$  кг и взрослым – по 10 мл 3 р/сут.

Эффективность и безопасность лекарственного препарата Домрид® суспензия были изучены в исследовании, проведенном в клинике ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». Это лекарственное средство использовали для лечения син-



Рисунок. Препараты, применяемые для лечения ГЭРБ у детей различных возрастных групп: данные перекрестного наблюдательного исследования (L. Martigne, 2012)

дрома срыгивания и рвоты функционального характера на фоне неврологических нарушений у детей младшего возраста. Выраженный клинический эффект от применения суспензии Домрид® отмечен более чем у 90 % детей. При использовании данного лекарственного средства у детей раннего возраста (в том числе первых месяцев жизни) ни в одном случае не было отмечено побочных реакций, что свидетельствует о хорошей переносимости и высоком профиле безопасности препарата у пациентов данной возрастной категории. Благодаря высокой клинической эффективности, хорошей переносимости и высокому профилю безопасности, суспензия Домрид® может быть рекомендована для широкого применения в комплексной терапии функциональных нарушений верхних отделов желудочно-кишечного тракта у детей раннего возраста.

ГЭР часто сопровождается коликами младенцев. Из-за повышения внутрибрюшного давления у детей младшего возраста возможно развитие синдрома срыгивания и рвоты, ГЭР. В связи с этим для лечения ГЭР у младенцев патогенетически обосновано применение препаратов-пеногасителей. Так, в исследовании В.В. Бережного и соавт. (2014) оценивалась эффективность

пеногасителей в комплексной терапии функциональных гастроинтестинальных расстройств у детей раннего возраста, в частности клиническую эффективность и безопасность препарата Коликид® в форме суспензии.

У детей, которые получали Коликид® суспензию в дозе 0,5-1 мл во время или после каждого кормления, статистически достоверно уменьшались продолжительность плача, беспокойство и натуживание, что свидетельствует о высокой эффективности лекарственного средства при кишечных коликах у младенцев. Побочные явления, связанные с приемом ветрогонного средства Коликид® суспензия, не отмечены. Высокая терапевтическая эффективность в комплексном лечении детей раннего возраста с кишечными коликами, быстрое купирование метеоризма, безопасность, удобство использования и низкие экономические затраты позволяют рекомендовать препарат Коликид® суспензия для широкого использования в медицинской практике врачами-педиатрами и семейными врачами.

Препарат симетикона Коликид® производится на современном украинском заводе согласно международным стандартам GMP. Симетикон не всасывается в желудочно-кишечном тракте и выводится

из организма в неизменном виде. Он не влияет на абсорбцию питательных веществ, не нарушает всасывания витаминов, минералов и микроэлементов, а также не нарушает микробиоценоз кишечника. Вспомогательные вещества препарата Коликид® не оказывают негативного системного влияния и безопасны для ребенка.

Детям в возрасте до 1 года Коликид® назначают по 0,5-1 мл во время или после каждого кормления. Для детей 1-6 лет разовая доза составляет 1 мл, 6-14 лет – 1-2 мл, старше 14 лет – 2 мл во время или после приема пищи каждые 4-6 часов. У пациентов старше 12 лет может быть использован Коликид® в форме таблеток – 1 таблетка трижды в день.

Таким образом, проблема ГЭРБ в педиатрии остается крайне актуальной, в Украине наблюдается существенная гиподиагностика этого заболевания. Подходы к диагностике и лечению ГЭРБ различны в разных возрастных группах. Применение прокинетиков (Домрид® суспензия) у детей младше 12 лет более эффективно в лечении ГЭРБ, чем ИПП. Назначение ветрогонных средств (Коликид® суспензия) патогенетически оправдано для лечения ГЭР у детей раннего возраста.

Подготовила М. Маковецкая

# КОЛИКИД®

симетикон

суспензия 40 мг/мл, 30 мл

Kusum

## ВАШ РЕБЕНОК КРЕПКО СПИТ!



**ПРИМЕНЯЮТ  
У ДЕТЕЙ  
С РОЖДЕНИЯ**

**Симптоматическое лечение нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта, связанных с газообразованием:**

-  метеоризм
-  колики у младенцев

**Торговое название.** КОЛИКИД®. **Международное непатентованное название.** Симетикон. **Лекарственная форма.** Суспензия оральная, 40 мг/мл. **Показания к применению:** Симптоматическое лечение нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта, связанных с газообразованием, например, метеоризм, в том числе в послеоперационный период, колики у младенцев; Как вспомогательное средство при проведении диагностических исследований органов брюшной полости (рентгенография, ультразвуковое исследование) и при подготовке к гастродуоденоскопии. **Способ применения и дозы.** При нарушениях со стороны желудочно-кишечного тракта, связанных с газообразованием.

Возраст	Дозировка	Частота применения
Дети в возрасте до 1 года	0,5-1 мл	КОЛИКИД® добавлять в бутылочку с детским питанием при каждом кормлении или с помощью маленькой ложки, давать до или после кормления грудью.
Дети в возрасте 1-6 лет	1 мл	Препарат применять во время или после приема пищи каждые 4-6 часов.
Дети в возрасте 6-14 лет	1-2 мл	
Дети в возрасте от 14 лет и взрослые	2 мл	

Для подготовки к диагностическим исследованиям брюшной полости. Рентгенологические исследования, ультразвуковая диагностика

Возраст	Дозировка и частота применения	
	За сутки до проведения исследования	Утром и днем, перед каждым исследованием
Дети	По 1 мл 3 раза в сутки	1 мл однократно
Взрослые	По 2 мл 3 раза в сутки	2 мл однократно

Для подготовки к гастродуоденоскопии

Возраст	Дозировка и частота применения	
	Перед проведением эндоскопии	Во время проведения эндоскопии
Взрослые	4-8 мл однократно	В случае необходимости ввести несколько миллилитров суспензии через канал эндоскопа для устранения пuffs газа, препятствующая проведению исследования.

КОЛИКИД® можно применять также в послеоперационном периоде. Перед применением содержимое банки нужно хорошо взболтать. Для измерения доз можно использовать пластиковый разовый шприц без иглы объемом 2 мл. Препарат принимать во время или после приема пищи, а при необходимости – передним. Длительность лечения зависит от наличия жалоб и решается врачом индивидуально. При необходимости КОЛИКИД® можно принимать в течение длительного времени. При повторном возникновении нарушений со стороны

пищеварительного тракта и/или в случае их длительного характера необходимо провести клиническое обследование. Дети. Препарат применять детям с рождения.

**Побочные действия.** Со стороны иммунной системы: аллергические проявления, реакции гиперчувствительности, включая зуд, кожную сыпь, крапивницу.

**Противопоказания.** Повышенная чувствительность к препарату и его компонентам, кишечная непроходимость, обструктивные заболевания пищеварительного тракта.

**Лекарственные взаимодействия.** Левотироксин может связываться с симетиконом. Абсорбция левотироскина в кишечнике может быть нарушена при одновременном приеме с симетиконом.

**Особые указания.** При повторном появлении жалоб или при более длительных жалобах со стороны пищеварительного тракта необходимо обратиться к врачу. Беременность и период лактации. Клинические данные относительно применения препарата КОЛИКИД® беременными отсутствуют. Поскольку активный компонент не всасывается слизистой оболочкой пищеварительного тракта, не следует ожидать какого-либо действия лекарственного препарата на плод или накопления препарата в грудном молоке. Применение препарата КОЛИКИД® в период беременности или кормления грудью возможно только в тех случаях, когда ожидаемая польза для матери превосходит потенциальный риск для плода или ребенка. Особенности влияния препарата на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами. Поскольку симетикон является инертным веществом, которое не абсорбируется, влияние на управление автотранспортом или другими механизмами практически исключается.

**Условия отпуска из аптек.** Без рецепта.

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 пострецепционную наблюдение за безопасностью лекарственного средства: ТОО «Дари-Фарм (Казахстан)», г. Алматы, ул. Хаджы Мукама, дом 22/5, БЦ «Кан-Тенгри» Телефон: 8(727) 295-26-50; E-mail: daimo@kusum.kz

**САМОЛЕЧЕНИЕ МОЖЕТ БЫТЬ ВРЕДНЫМ ДЛЯ ВАШЕГО ЗДОРОВЬЯ! ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ И ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ**



# Азитромицин: опыт применения и перспективы в терапии инфекционной патологии



Э.В. Супрун – д.м.н., профессор  
Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины,  
г. Харьков, Украина

**Инфекционные поражения внутренних органов чрезвычайно многообразны, однако единой основой адекватного этиопатогенетического лечения бактериальных инфекций вне зависимости от тяжести и локализации воспалительного процесса является рациональная антибиотикотерапия. Выбор антимикробной терапии (АМТ) основывается на выявлении возбудителя и определении его чувствительности к антибиотику (АБ), однако в реальных условиях, особенно в амбулаторной практике, верифицировать инфекционный этиологический агент не всегда представляется возможным. Необоснованное использование антимикробных препаратов, ошибки в выборе антибиотика, нарушение режима дозирования и длительности АМТ являются основными причинами приобретенной антибиотикорезистентности, которые приводят к селекции резистентных штаммов и ассоциированы с высокой летальностью, значительным финансовым бременем и снижением терапевтических возможностей. Именно всемирный рост резистентности микроорганизмов к антибиотикам в последние годы представляет существенную угрозу для общества и бросает вызов клиницистам в связи с ограниченными терапевтическими возможностями [1].**

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. В связи с этим остро стоит необходимость внедрения в практику антибиотиков, позволяющих преодолеть лекарственную устойчивость патогенов [2].

Правильный выбор АБ и, следовательно, благоприятный исход

заболевания определяют три фактора:

- 1) микробный спектр возбудителей инфекций;
- 2) чувствительность респираторных патогенов к АБ;
- 3) распределение и проникновение АБ в очаг воспаления.

Основные характеристики, которые должен иметь АБП, – это адекватный спектр действия (включающий наиболее частые возбудители при данной патологии), высокая биодоступность, достижение эффективной концентрации в очаге и низкий риск нежелательных эффектов [3]. Именно такими свойствами обладает азитромицин.

Синтезирован азитромицин в 1981 г. исследовательской группой фармацевтической компании «PLIVA» (Хорватия) путем вклю-

чения атома азота в 14-членное лактонное кольцо эритромицина между 9-м и 10-м атомами углерода, и уже с 1988 г. по завершении многочисленных доклинических и клинических испытаний начал применяться в клинической практике.

Азитромицин является полусинтетическим антибиотиком, первым представителем подкласса азалидов, несколько отличающихся по структуре от классических макролидов. Получен путем включения атома азота в 14-членное лактонное кольцо между 9 и 10 атомами углерода. Кольцо превращается в 15-атомное, переставая при этом быть лактонным. Данная структурная перестройка обуславливает значительное повышение кислотоустойчивости препарата – в 300 раз по сравнению с эритромицином. Кроме повышенной устойчивости к действию соляной кислоты, азитромицин, по сравнению с эритромицином, имеет улучшенные фармакокинетические свойства и более широкий спектр антимикробной активности. В частности, азитромицин способен в большей степени, чем эритроми-

Использованные сокращения:

- АБ – антибиотик
- АМТ – антимикробная терапия
- БГСА – β-гемолитический стрептококк группы А
- ВЗОМТ – воспалительные заболевания органов малого таза
- ВП – внебольничная пневмония
- ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
- ИЛ – интерлейкин
- НЯ – нежелательные явления
- ОБРС – острый бактериальный риносинусит
- ОСО – острый средний отит
- ФХ – фторхинолоны





цин, проникать через клеточную оболочку грамотрицательных микроорганизмов и проявлять более выраженную активность против *H. influenzae*, а также действовать на некоторых представителей семейства *Enterobacteriaceae* [4].

По **механизму действия** азитромицин аналогичен другим макролидным антибиотикам. Антибиотик обратимо связывается с 50S-субъединицей бактериальной рибосомы, блокируя процессы транспептидации и/или транслокации, в результате преждевременно отщепляется растущая тРНК-полипептидная цепочка и прекращается сборка белковой молекулы.

**Спектр активности** и проблемы резистентности [5]:

- Грамположительные кокки. Азитромицин в 2-4 раза уступает эритромицину по активности *in vitro* против стафилококков и стрептококков, включая *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* и метициллиночувствительные штаммы *S. aureus*. Стрептококки и стафилококки, устойчивые к эритромицину, резистентны к азитромицину. Азитромицин, так же, как и эритромицин, практически не действует на большинство штаммов энтерококка.
- Грамотрицательные кокки. Азитромицин значительно превосходит эритромицин по действию на *N. gonorrhoeae* и *M. catarrhalis*.
- Грамотрицательные палочки. Азитромицин является самым активным среди макролидов против *H. influenzae*, включая бета-лактамазопродуцирующие штаммы. По эффективности в отношении данного патогена он в 2-8 раз превосходит эритромицин.
- По сравнению с эритромицином азитромицин несколько лучше действует на *Legionella spp.*; *H. ducreyi*, *Campylobacter spp.*, *E. corrodens* и *P. multocida*, а его активность против *B. pertussis* такая же, как у эритромицина.

- Азитромицин превосходит кларитромицин по активности против *Bartonella spp.*, которые играют этиологическую роль при болезни «кошачьих царапин» и бациллярном ангиоматозе.
  - Уникальной особенностью азитромицина является то, что он, в отличие от эритромицина и других макролидов, способен действовать *in vitro* на отдельных представителей семейства *Enterobacteriaceae*, таких как кишечная палочка, шигеллы и, в меньшей степени, сальмонеллы. К азитромицину нечувствительны *Pseudomonas spp.* и *Acinetobacter spp.*
  - Хламидии, микоплазмы. По активности против хламидий, микоплазм и уреоплазм отличий между азитромицином и эритромицином почти не отмечается.
  - Спирохеты. Азитромицин в большей степени, чем эритромицин, активен против *B. burgdorferi*, которые вызывают болезнь Лайма. По действию на *T. pallidum* оба антибиотика практически равноценны.
  - Риккетсии. Азитромицин превосходит кларитромицин по активности против *C. burnetii* – риккетсий, вызывающих атипичную пневмонию.
  - Атипичные микобактерии. Так же, как и кларитромицин, азитромицин действует на внутриклеточный комплекс *M. avium*, обладающий природной устойчивостью к эритромицину.
  - Простейшие. В отличие от эритромицина азитромицин активен против *T. gondii*, причем действует и на цисты. В экспериментальных исследованиях выявлено, что азитромицин действует на *Cryptosporidium spp.*
- Характер **антимикробного действия** макролидов бактериостатический, но при определенных условиях (в зависимости от вида микроорганизма, концен-

трации антибиотика, размера инокулюма и pH среды) в отношении таких микроорганизмов, как *Streptococcus pneumoniae* и *Streptococcus pyogenes*, возможен и бактерицидный эффект. Данное свойство наиболее выражено именно у азитромицина за счет создания высоких внутриклеточных концентраций. Кроме того, азитромицин характеризуется наличием значимого **постантибиотического** и **субМПК-эффекта** в отношении *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *Haemophilus influenzae* и *Legionella pneumophila*. При этом продолжительность постантибиотического эффекта против гемофильной палочки и *L. pneumophila* превосходит таковую кларитромицина [6].

Развитие **вторичной резистентности** к макролидам осуществляется за счет двух основных механизмов:

1. Модификация мишени действия:

- метилирование рибосом, обусловленное наличием у бактерий особых *erm2*-генов, ответственных за синтез белков-метилаз, которые вызывают диметилирование аденина 50S-субъединицы рибосомы, что нарушает связывание макролидов с мишенью действия;
- мутации в рРНК;
- мутации в рибосомальных белках L4, L16, 22.

2. Активное выведение (эффлюкс) антибиотика из микробной клетки за счет протонной помпы, кодируемой генами *mefA* и *mefE*.

Показано, что уровень резистентности к макролидам, в том числе и региональный, напрямую зависит от частоты их применения. Однако клинически значимая резистентность к макролидам (включая азитромицин) среди *M. catarrhalis*, *M. pneumoniae*, *S. pneumoniae* и *L. pneumophila* в настоящее время отсутствует. В отношении возбудителей респираторных инфекций одной из основных проблем является устойчивость к макролидам пнев-

мококков, существенный рост которой отмечен еще в начале 1990-х гг. Уровни резистентности пневмококков колеблются в зависимости от региона и составляют от 1-4 % (Швеция, Нидерланды и др.) до 80 % (Гонконг, Сингапур, Испания, Франция и др.) [7].

**Фармакокинетические параметры** азитромицина выгодно отличаются препарат от других макролидов. В частности, азитромицин более устойчив к действию соляной кислоты желудочного сока, не оказывает ингибирующего влияния на микросомальную систему цитохрома P-450 (что характерно для 14-членных макролидов) и, следовательно, характеризуется низкой вероятностью лекарственных взаимодействий.

Уникальными свойствами препарата являются длительный период полувыведения, составляющий в среднем 68 ч, что позволяет принимать его 1 раз в сутки, и высокий тканевый аффинитет. Максимальное накопление препарата наблюдается в легочной ткани, жидкости, выстилающей слизистую оболочку бронхов и альвеолы, бронхиальном секрете, слюне, миндалинах, среднем ухе, синусах, слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), предстательной железе, конъюнктиве и тканях глаза, коже, желчи, уретре, матке, плаценте. Антибиотик обладает способностью накапливаться в фибробластах, альвеолярных макрофагах и полиморфно-ядерных лейкоцитах, создавая в них концентрации, многократно превышающие таковые в сыворотке крови. При миграции в очаг воспаления фагоциты выполняют транспортную функцию, доставляя антибиотик непосредственно к месту локализации бактерий, где под влиянием микробных стимулов происходит выделение препарата из клеток, что позволяет создавать высокие и длительно сохраняющиеся концентрации азитромицина в очаге инфекции в разных тканях организма [8].

**Помимо** антимикробного действия, азитромицин обладает

противовоспалительными, иммуномодулирующими и мукорегулирующим свойствами. Антибиотик способен подавлять активность свободно-радикального окисления, ингибирует синтез провоспалительных цитокинов – интерлейкина-1 (ИЛ), ИЛ-6, ИЛ-8, фактора некроза опухоли- $\alpha$ , усиливает экспрессию противовоспалительных медиаторов. Создавая высокие концентрации в клетках-фагоцитах, азитромицин стимулирует процессы хемотаксиса и фагоцитоза. Кроме того, антибиотик обладает мукорегулирующим действием, оказывая благоприятное влияние на клиренс бронхиального и назального секретов. Существуют данные о том, что макролиды, в том числе и азитромицин, способны тормозить экспрессию факторов вирулентности *Pseudomonas aeruginosa* и *Proteus mirabilis*, препятствуют их адгезии на слизистой оболочке дыхательных путей и тем самым снижают выраженность колонизации бронхиального дерева данными микроорганизмами [9].

### Профиль безопасности

В отличие от эритромицина и кларитромицина азитромицин обладает минимальным уровнем **лекарственных взаимодействий** (не взаимодействует с теофиллином, карбамазепином, варфарином, рифабутином и др.). При одновременном приеме антацидов всасывание азитромицина может нарушаться.

Стоит отметить, что существенных различий в фармакокинетике антибиотика (накопление в макрофагах, тканевые и клеточные концентрации) при использовании 3- и 5-дневных курсов лечения не обнаружено. В этой связи наиболее привлекательным как с клинической, так и с экономической точки зрения является 3-дневное применение азитромицина, что нашло отражение в рекомендациях FDA, согласно которым данный режим терапии (либо однократное применение антибиотика) может использоваться при лечении ряда амбулаторных инфекций (внебольничная пневмония – ВП, обострение хро-

нической обструктивной болезни легких – ХОБЛ, острый бактериальный риносинусит, острый средний отит) [11].

Азитромицин находит широкое применение как у взрослых, так и у детей. Наиболее часто он используется в амбулаторных условиях при инфекциях верхних и нижних отделов дыхательных путей, ЛОР-органов и урогенитальных инфекциях. В таких случаях специалистам удобно остановить свой выбор на препаратах отечественных фармацевтических производителей, которые изготовлены по новейшим технологиям производства и в соответствии с международными стандартами GMP. АО «Химфарм» с торговой маркой Santo Member of Polpharma Group (SANTO) – это не только крупнейший производитель лекарственных препаратов в Казахстане и Центральной Азии, но и лидер региона в области исследований и разработок (Research and Development, R&D). Так, компания SANTO предлагает более 240 генерических препаратов для лечения заболеваний в различных областях терапии, в том числе актуальные антибиотики – таблетки, покрытые оболочкой, Азитро® (Азитромицин) 500 мг. В соответствии с инструкцией по применению лекарственного препарата Азитро® (Азитромицин) он рекомендован для лечения у взрослых, пожилых и детей с массой тела не менее 45 кг при таких инфекциях, как:

- бронхит, синусит,
- внебольничная пневмония,
- фарингит/тонзиллит,
- средний отит,
- инфекции кожи и мягких тканей,
- неосложненные инфекции половых органов, вызванных *Chlamydia trachomatis* и *Neisseria gonorrhoeae*.

### Клиническое применение азитромицина при инфекциях верхних дыхательных путей

Основными возбудителями острого **бактериального риносинусита** (ОБРС) являются *S. pneumo-*



niae (20-43% случаев) и *H. influenzae* (22-35%), более редкими микробиологическими находками оказываются *M. catarrhalis*, БГСА, *S. aureus* и другие микроорганизмы. При легком течении ОБРС (если клинические симптомы сохраняются более 10 дней без улучшения или прогрессируют) у пациентов, не получавших антибиотики в предшествующие 4 нед., препаратом выбора является амоксициллин. При аллергии на  $\beta$ -лактамы применяют макролиды либо респираторные фторхинолоны. Применение азитромицина более привлекательно вследствие возможности применения короткими курсами (3 дня либо однократно) [12].

Ведущее значение в возникновении острого бактериального тонзиллита/фарингита принадлежит  $\beta$ -гемолитическому стрептококку группы А (БГСА) – 15-30% случаев заболевания у детей и 5-17% случаев у взрослых, значительно реже ( $\leq 5\%$ ) заболевание вызывают стрептококки групп С и G, а также другие микроорганизмы – анаэробы, спирохеты, возбудитель дифтерии. Препаратом выбора для лечения острого бактериального тонзиллита является феноксиметилпенициллин. У пациентов с аллергией на  $\beta$ -лактамы применяются макролиды. По данным ряда исследований, макролиды не уступают феноксиметилпенициллину по эффективности терапии, обеспечивая надежную эрадикацию БГСА из миндалин. Азитромицин более привлекателен вследствие возможности его применения коротким 3-дневным курсом [13].

Острый *средний отит* (ОСО) – инфекционное воспаление оболочек воздухоносных полостей среднего уха с появлением выпота в барабанной полости. Чаще ОСО страдают дети. Источником инфицирования барабанной полости служат микроорганизмы, колонизирующие носоглотку, поэтому ведущими бактериальными возбудителями ОСО являются *S. pneumoniae* и *H. influenzae*, определенную роль играют *M. catarrhalis* (чаще именно у детей) и *Streptococcus pyogenes*.

У 60-80% пациентов полное разрешение клинических проявлений (болевого синдрома и лихорадки) происходит в течение 1-7 дней при раннем назначении симптоматического лечения в отсутствие АБТ, поэтому назначение АБП всем пациентам с ОСО в начале заболевания нецелесообразно. Тем не менее АБП обязательно назначать детям младше 2 лет, а также при отсутствии положительной динамики в течение 24-72 ч наблюдения [14].

#### **Клиническое применение азитромицина при инфекциях нижних дыхательных путей**

Высокая эффективность азитромицина у больных с инфекциями нижних отделов дыхательных путей подтверждена результатами многочисленных контролируемых клинических исследований, причем не выявлено достоверной разницы при сравнении азитромицина с другими макролидами, пероральными пенициллинами и цефалоспоридами. Оправдано назначение азитромицина в качестве препарата выбора и для терапии обострений *хронического бронхита*, возбудителями которых, как правило, являются *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, *H. influenzae*. Применение других макролидов считается нецелесообразным в силу отсутствия клинически значимой активности против *H. influenzae*. Азитромицин, назначаемый преимущественно в течение 3 (и реже в течение 5) дней при бронхитах и внебольничной пневмонии как по клинической (82-98%), так и по бактериологической (52-100%) эффективности не уступает эритромицину, кларитромицину, рокситромицину, амоксициллину, ко-амоксиклаву и цефаклору, длительность применения которых при данных инфекциях составляет 7-10 дней. При применении азитромицина отмечены более быстрая нормализация температуры тела, исчезновение лейкоцитоза и субъективное улучшение [15].

Современные макролиды наряду с амоксициллином являются

препаратами выбора при лечении нетяжелой **внебольничной пневмонии (ВП)** у амбулаторных пациентов без сопутствующих заболеваний, не принимавших в последние 3 мес. антибактериальные препараты. При подозрении на атипичную этиологию заболевания (*M. pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*) макролидам отдается предпочтение. Пациентам, получавшим в последние 3 мес. антибактериальные препараты и/или при наличии сопутствующих заболеваний (ХОБЛ, сахарный диабет, застойная сердечная недостаточность, заболевания печени, злоупотребление алкоголем, наркомания, дефицит массы тела), рекомендуется проведение комбинированной терапии: защищенный аминопенициллин  $\pm$  макролид (азитромицин, кларитромицин).

У госпитализированных больных с нетяжелой ВП применяется комбинация  $\beta$ -лактама + макролид для приема внутрь. Такой подход оправдан ввиду того, что наличие в стартовом режиме терапии препарата, активного в отношении атипичных микроорганизмов, улучшает прогноз и сокращает продолжительность пребывания пациента в стационаре. В ряде случаев (отсутствие факторов риска антибиотикорезистентных *S. pneumoniae*, грамотрицательных энтеробактерий или синегнойной инфекции) возможна монотерапия азитромицином в режиме ступенчатой терапии. Для лечения тяжелых форм ВП в условиях отделения интенсивной терапии зарезервированы цефалоспорины III поколения или ингибиторозащищенные пенициллины внутривенного введения в обязательной комбинации с внутривенным макролидом (азитромицин, кларитромицин, эритромицин). Помимо эмпирической терапии, макролидные антибиотики широко используются при лечении ВП известной этиологии, являясь стандартом лечения пневмонии, вызванной *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* или *L. pneumophila* [16].

Азитромицин может быть использован и для профилактики ВП

в организованных коллективах. Так, по данным российского открытого проспективного сравнительного исследования, два режима профилактики азитромицином (еженедельный прием 500 мг на протяжении 8 нед. и однократный прием в дозе 1,5 г) продемонстрировали достоверную профилактическую эффективность в отношении эпизодов инфекций нижних дыхательных путей (острый бронхит, ВП) у военнослужащих [17].

### Клиническое применение азитромицина при урогенитальных инфекциях

Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) являются широко распространенной патологией, оказывающей существенное негативное влияние на заболеваемость, качество жизни и репродуктивную функцию женщин социально активного возраста. Высокая распространенность ВЗОМТ наблюдается повсеместно в странах как с низким, так и высоким уровнем экономического развития. ВЗОМТ в США является причиной около 2,5 млн обращений к врачам. Несмотря на то, что стационарное лечение получают только 11% женщин с ВЗОМТ, последние являются ведущей причиной госпитализации гинекологических больных. Основная их часть обусловлена осложнениями ВЗОМТ, прежде всего, хронической болью в малом тазе, бесплодием и эктопическими беременностями. Несмотря на особое внимание, уделяемое этой проблеме, значительных успехов в профилактике репродуктивных осложнений ВЗОМТ достичь не удается. Большинство больных ВЗОМТ могут лечиться в амбулаторных условиях, поскольку примерно в 60% случаев наблюдается субклиническое течение заболевания, в 36% – легкое или среднетяжелое и лишь в 4% – тяжелое [18].

У женщин с ВЗОМТ выделяют разнообразные микроорганизмы, однако наиболее значимыми среди них считаются *Neisseria gonorrhoeae* и *Chlamydia trachomatis*, каждый из которых встречается пример-

но у 1/3 пациенток. Схемы эмпирической антибиотикотерапии должны обеспечивать покрытие широкого спектра вероятных возбудителей заболевания. Обязательным условием является эффективность антибиотиков в отношении *N. gonorrhoeae* и *C. trachomatis* даже в случае отрицательных результатов микробиологического исследования материала из цервикального канала, поскольку в данном случае не исключена вероятность присутствия этих микроорганизмов в верхних отделах репродуктивного тракта. В спектр действия антибактериальной терапии также должны входить грамотрицательные факультативные микроорганизмы и стрептококки. В схемы лечения также рекомендуется включать препараты, активные в отношении анаэробных микроорганизмов [19].

Поскольку важную роль в этиологии ВЗОМТ играют внутриклеточные возбудители (прежде всего *C. trachomatis*, а также *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma urealyticum*), в режимы антибактериальной терапии необходимо включать препараты с хорошим проникновением внутрь клеток. На протяжении многих лет среди препаратов, активных в отношении внутриклеточных возбудителей, предпочтение отдавалось фторхинолонам (ФХ) (офлоксацин, левофлоксацин и ципрофлоксацин) и тетрациклинам (доксициклин). Выбор ФХ был обусловлен широким спектром их действия, включающим два основных возбудителя (*N. gonorrhoeae* и *C. trachomatis*), а также ряд других потенциальных возбудителей заболевания, эффективностью, доказанной в рандомизированных клинических исследованиях, и хорошей переносимостью. Однако главным недостатком ФХ является быстрое развитие устойчивости к ним у *N. gonorrhoeae*. Высокий уровень устойчивости *N. gonorrhoeae* к ФХ явился главной причиной пересмотра рекомендаций различных стран по лечению ВЗОМТ [20].

Азитромицин обладает широким спектром антибактериаль-

ного действия, включающего два основных патогена при ВЗОМТ (*C. trachomatis* и *N. gonorrhoeae*), а также ряд других потенциальных внутриклеточных (*M. genitalium*, уреоплазма) и внеклеточных (*Haemophilus influenza*, стрептококки) возбудителей. Он хорошо проникает в органы репродуктивной системы, где его адекватные концентрации поддерживаются в течение достаточно продолжительного времени. Длительный период полувыведения азитромицина позволяет вводить его однократно в сутки и применять короткими курсами лечения. В частности, для лечения урогенитального хламидиоза азитромицин разрешен для применения в виде однократной пероральной дозы 1 г, что обеспечивает практически 100% приверженность пациентов лечению и значительно снижает риск неэффективности терапии, связанной с пропуском доз и других нарушений назначенного режима лечения. В клинических исследованиях эффективность однократной дозы азитромицина при лечении урогенитального хламидиоза составляла примерно 95% и была сопоставима с таковой 7-дневных курсов доксициклина и 7-14-дневных курсов эритромицина. Равная эффективность однократной дозы азитромицина и 1-недельного курса доксициклина была подтверждена и в метаанализе 12 рандомизированных клинических исследований [21].

Азитромицин является одним из наиболее безопасных (категория В по классификации FDA) и хорошо изученных антибиотиков в период гестации и рассматривается в современных рекомендациях в качестве препарата выбора для лечения хламидийной инфекции у беременных. Применение ФХ и тетрациклинов во время беременности противопоказано. Следует обратить внимание, что в Европейском руководстве подчеркивается, что применение эритромицина во время беременности не рекомендуется. По-видимому, это обусловлено данными, свидетельствующими о повышении риска развития пило-



ростеноса и аномалий сердца при внутриутробном воздействии эритромицина [22].

Таким образом, доказанная в многочисленных исследованиях высокая эффективность и 30-летний успешный опыт эффективного и безопасного клинического применения позволили азитромицину занять одно из ведущих мест в со-

временных схемах антимикробной химиотерапии внебольничных инфекций верхних и нижних отделов дыхательных путей, ЛОР-органов и урогенитальных инфекций, а выявление ранее неизвестных свойств препарата открывает новые возможности его практического использования. Применение азитромицина с большой широ-

той спектра действия, высокой бактерицидностью, пролонгированной тканевой и клеточной фармакокинетикой, выраженным клиническим эффектом и хорошей переносимостью позволяет существенно упростить лечение инфекций, улучшить комплаентность и, тем самым, повысить эффективность антибактериальной терапии.

### Список литературы

1. Бердникова Н.Г., Цыганко Д.В., Журавлева М.В., Бурова А.А., Климова О.Ю. Пути оптимизации антимикробной терапии при лечении заболеваний органов дыхания. Медицинский совет, 2017; (5): 42-48.
2. Недогода С.В., Саласюк А.С., Барыкина И.Н., Смирнова В.О. Фармакоэкономический анализ применения препарата цефтазидим/авибактам (Завицефта®) при лечении сепсиса, вызванного карбапенеморезистентными энтеробактериями. Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология, 2019; 12 (2): 72-84.
3. Кунельская Н.Л., Гуров А.В. Возможности использования азалидов в оториноларингологической практике. Лечебное дело, 2010; (4): 43-49.
4. Djokic S., Kobrehel G., Lazarevski G. Antibacterial in vitro evaluation of 10-dihydro-10-deoxy-11-azaerythromycin A: synthesis and structure activity relationship of its acyl derivatives. J. Antibiot. 1987; 40: 1006-1015.
5. Митрохин С.Д. Азитромицин: обоснованность применения в терапии различной инфекционной патологии. Трудный пациент, 2009; 7 (4-5): 53-60.
6. Odenholt-Tornqvist I., Lowdin E., Cars O. Postantibiotic effects and postantibiotic sub-MIC effects of roxithromycin, clarithromycin, and azithromycin on respiratory tract pathogens. Antimicrob. Agents Chemother. 1995; 39: 221-226.
7. Heilmann K., Beekmann S., Richter S. et al. Antimicrobial resistance with Streptococcus pneumoniae in 2003 – results of the Multinational GRASP Surveillance Program. Proceedings of 14th ECCMID, Prague, Czech Republic 2004, abstr. P1130.
8. Синопальников А.И., Зайцев А.А. Азитромицин в пульмонологической практике: 20 лет спустя. КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ. Пульмонология, 2017; 2-7.
9. Tamaoki J. The effects of macrolides on inflammatory cells. Chest 2004; 125: 41-51.
10. Ruuskanen O. Safety and tolerability of azithromycin in pediatric infectious diseases: 2003 update. Pediatr Infect Dis J. 2004; 23: 135-39.
11. Guay D. Short-course antimicrobial therapy of respiratory tract infections. Drugs 2003; 63: 2169-84
12. Страчунский Л.С., Тарасов А.А., Крюков А.И. и др. Возбудители острого бактериального синусита. Результаты многоцентрового микробиологического исследования SSSR. Клин. микроб. антимикроб. химиотер. 2005; 7 (4): 337-49.
13. Шпынев К.В., Кречиков В.А. Современные подходы к диагностике стрептококкового фарингита. Клин. микроб. антимикроб. химиотер. 2007; 9 (1): 20-33
14. Каппасова Е.Ж. Проблемы правильного выбора антибактериальной терапии отита и тонзиллита у детей. HEALTH-ILLNESS-RECOVERY. 2012; (3): 32-34.
15. Medina Asensio J., Jerez Basurgo B., Brusint Olivares B. et al. Azithromycin compared with erythromycin as initial therapy for community acquired pneumonia: a prospective randomized study. In: The 33rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. New Orleans, 1993: abstr. K6.
16. Национальный стандарт «Хламидийная инфекция. Неосложненная форма» (проект). Врач. спец. вып. 2008; 5-26.
17. Гучев И.А., Клочков О.И. Антибиотикопрофилактика вспышек внебольничной пневмонии в гомогенной популяции. <http://medi.ru/doc/1475157.htm>.
18. Workowski K, Berman S. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2010. Morbidity and Mortality Weekly: Recommendations and Reports. 59 (RR12): 1-110.
19. Eissa M.A.H., Cromwell P.F. Diagnosis and Management of Pelvic Inflammatory Disease in Adolescents. J Pediatr Health Care 2003; 17: 145-7.
20. Ушкалова Е.А. Место азитромицина в лечении воспалительных заболеваний органов малого таза (обзор литературы). Гинекология, 2011. 13 (3): 44-49.
21. Lau C.Y., Qureshi A.K. Azithromycin versus doxycycline for genital chlamydial infections: a meta-analysis of randomized clinical trials. Sex Transm Dis 2002; 29: 497.
22. Lanjouw E., Ossewaarde J.M., Stary A., Boag F. European guideline for the management of Chlamydia trachomatis infections. July 2010 [http://www.iusti.org/regions/europe/Euro\\_Guideline\\_Chlamydia\\_2010.pdf](http://www.iusti.org/regions/europe/Euro_Guideline_Chlamydia_2010.pdf).

# ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

## УТВЕРЖДЕНА

Приказом Председателя РГУ «Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан» от 17.02.2023 г. №060892

## 1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Азитро, 500 мг, таблетки, покрытые оболочкой

## 2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

### 2.1 Общее описание

Азитромицин

### 2.2 Качественный и количественный состав

Одна таблетка содержит

активное вещество – азитромицина дигидрат 524.0 мг (в пересчете на азитромицин) 500.0 мг

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрия крахмала гликолат, титана диоксид (Е 171).

Полный список вспомогательных веществ см. в пункте 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые оболочкой

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

## 4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

### 4.1 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.

### 4.2 Режим дозирования и способ применения

#### 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 *Chlamydia trachomatis*, назначают однократно 1000 мг в сутки. Для восприимчивых *Neisseria gonorrhoeae* 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 (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 (см. раздел 4.4).

##### Пациенты с почечной недостаточностью

Для пациентов с легкой и умеренной почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации 10–80 мл/мин) корректировки дозы не требуется. Следует проявлять осторожность при назначении азитромицина пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (СКФ <10 мл/мин) (см. раздел 4.4 и 5.2).

##### Способ применения

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

### 4.3 Противопоказания

- гиперчувствительность к действующему веществу азитромицину, эритромицину, группе макролидов/кетолитов или к вспомогательным веществам, перечисленным в разделе 6.1
- совместный прием с алкалоидами (дигидроэрготамином, эрготамином)
- тяжелые нарушения функции печени
- тяжелые нарушения функции почек
- беременность и период лактации
- дети с массой тела менее 45 кг

### 4.4 Особые указания и 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 пустилез (AGEP) экфолиативный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз (в редких случаях со смертельным исходом) и системными симптомами (DRESS-синдром). Некоторые из этих реакций на азитромицин ведут к развитию рецидивирующих симптомов и требуют более длительного периода наблюдения и лечения.

#### Гепатотоксичность

Печень является основным органом для выведения азитромицина, поэтому азитромицин следует с осторожностью назначать пациентам с выраженным заболеванием печени. Сообщались случаи молниеносного гепатита, потенциально ведущего к опасной для жизни печеночной недостаточности (см. раздел 4.8). 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 эритромицин. Следующие состояния повышают риск развития желудочковых аритмий (в том числе двунаправленной тахикардии), которые могут привести к остановке сердца, вследствие чего азитромицин следует применять с осторожностью у пациентов с текущими проаритмогенными состояниями (особенно женщины и пожилые пациенты), например:

- с врожденным или документально подтвержденным удлинением интервала QT
- больные, которые в настоящее время проходят лечение с другими активными веществами, известными как удлиняющие интервал QT, например, антиаритмические средства класса IA (хинидин и прокаинамид) и класса III (дофетилид, амиодарон и соталол), цизаприд и терфенадин; антипсихотические средства, такие как пимозид; антидепрессанты, такие как циталопрам; и фторхинолоны, такие как моксифлоксацин и левофлоксацин
- с нарушением электролитного баланса, особенно в случаях гипокалемии 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* производят токсины A и B, которые способствуют развитию диареи, ассоциированной с *C. difficile* (CDAD), Штамм, производящий гипертонин *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 развиться 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 фарингиты, 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 (см. раздел 5.2).

#### 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 (см. раздел 4.8).

#### 4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

**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.

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

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

**Дигоксин и колхицин (субстраты P-гликопротеина):** Одновременное применение макролидных антибиотиков, в том числе азитромицина, с субстратами P-гликопротеина, такими как дигоксин и колхицин, приводит к повышению концентрации субстрата P-гликопротеина в сыворотке крови. Таким образом, при одно-

временном 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 глюкуроновых метаболитов. Однако прием азитромицина повышал концентрацию фосфорилированного зидовудина (клинически активного метаболита) в моноуклеарах 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 ингибирует цитохром P450 с помощью комплекса цитохром-метаболит.

**Производные эрготамина:** из-за теоретической возможности развития эрготизма, одновременное использование азитромицина с производными спорыньи не рекомендуется (см. раздел 4.4). 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 статинами.

**Карбамазепин:** в исследовании фармакокинетического взаимодействия азитромицина на здоровых добровольцев, препарат не оказал значительного влияния на уровень карбамазепина в плазме крови или на его активные метаболиты.

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

**Пероральные кумариновые антикоагулянты:** в фармакокинетических исследованиях взаимодействия азитромицин не меняет антикоагулянтный эффект однократной дозы 15 мг варфарина, введенной здоровым добровольцам. В постмаркетинговый период получены сообщения об усилении 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<sub>0-5</sub> 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.

**Эфавиренс:** 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, наблюдалась клинически незначительное снижение  $C_{max}$  (18 %) азитромицина.

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

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

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

**Нелфинавир:** совместное введение азитромицина (1200 мг) и нелфинавира в равновесном состоянии (750 мг три раза в день) привело к увеличению концентрации азитромицина. Клинически значимых побочных эффектов не наблюдалось и коррекция 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/сульфаметоксозол:** совместное введение тримето-

прима/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.

#### 4.6 Фертильность, беременность и лактация

##### Беременность

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

##### Кормление грудью

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.

##### Фертильность

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

#### 4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и 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 занятии с опасными механизмами.

#### 4.8 Нежелательные реакции

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

- 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 аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, повышение билирубина, мочевины и креатинина в крови, аномальный уровень калия в крови
- остеоартрит, миалгия, боль в спине, боль в шее
- диурез, 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 гиперактивность, аносия, 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

#### Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации ЛП с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» ЛП. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях ЛП через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях РК.

РГП на ПВХ «Национальный Центр экспертизы лекарственных

средств и медицинских изделий» Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан <http://www.ndda.kz>

или

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)

#### 4.9 Передозировка

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

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

#### 5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

##### 5.1. Фармакодинамические свойства

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

##### Механизм действия

Азиро является представителем подгруппы макролидных антибиотиков – азалидов, обладает широким спектром антибактериального действия. Связываясь с 50 S – субъединицей рибосом, подавляет синтез белка в микробной клетке.

##### Механизм резистентности.

Полная перекрестная резистентность существует у *Streptococcus pneumoniae*,  $\beta$ -гемолитического стрептококка группы А, *Enterococcus faecalis* и *Staphylococcus aureus*, включая метициллинрезистентный золотистый стафилококк (MRSA), к эритромицину, азитромицину, другим макролидам и линкозамидам.

Шкала чувствительности микроорганизмов к азитромицину (Минимальная ингибирующая концентрация (МИК), мг/л):

Микроорганизмы	МИК, мг/л	
	Чувствительные	Устойчивые
<i>Staphylococcus spp.</i>	$\leq 1$	$> 2$
<i>Staphylococcus spp.</i> групп А, В, С, G	$\leq 0.25$	$> 0.5$
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	$\leq 0.25$	$> 0.5$
<i>Haemophilus influenzae</i>	$\leq 0.12$	$> 4$
<i>Moraxella catarrhalis</i>	$\leq 0.5$	$> 0.5$
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	$\leq 0.25$	$> 0.5$

##### Восприимчивость

Распространенность приобретенной резистентности может быть разной в зависимости от местности и времени для выделенных видов, поэтому локальная информация о резистентности особенно требуется при лечении тяжелых инфекций. В случае необходимости можно обратиться за квалифицированным советом, если местная распространенность резистентности такова, что эффективность препарата при лечении по крайней мере некоторых типов инфекций сомнительна.

##### Спектр антимикробного действия азитромицина

<b>Обычно чувствительные виды</b>
<b>Аэробные грамположительные бактерии</b>
<i>Staphylococcus aureus</i> метициллинчувствительный
<i>Streptococcus pneumoniae</i> пенициллинчувствительный
<i>Streptococcus pyogenes</i> (группа А)
<b>Аэробные грамотрицательные бактерии</b>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
<i>Pasteurella multocida</i>
<b>Анаэробные бактерии</b>
<i>Clostridium perfringens</i>
<i>Fusobacterium spp.</i>
<i>Prevotella spp.</i>
<i>Porphyromonas spp.</i>
<b>Другие микроорганизмы</b>
<i>Chlamydia trachomatis</i>
<b>Виды, для которых приобретенная резистентность может быть проблемой</b>
<b>Аэробные грамположительные бактерии</b>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> с промежуточной чувствительностью к пенициллину и пенициллинрезистентный
<b>Врожденнорезистентные организмы</b>
<b>Аэробные грамположительные бактерии</b>
<i>Enterococcus faecalis</i>
Стафилококки MRSA, MRSE ( <i>Methicillin-resistant Staphylococcus epidermidis</i> )
<b>Анаэробные бактерии</b>
Группа бактероидов <i>Bacteroides fragilis</i>

\*Метициллинрезистентный золотистый стафилококк имеет очень высокую распространенность приобретенной устойчивости к макролидам и указан здесь из-за редкой чувствительности к азитромицину.

##### 5.2 Фармакокинетические свойства

###### Абсорбция

Биодоступность после перорального введения составляет примерно 37 %. Пиковые концентрации в плазме достигаются через 2-3 часа после приема лекарственного препарата.

###### Распределение

Азитромицин после перорального приема широко распределяется в органах и тканях организма.

В фармакокинетических исследованиях было показано, что концентрации азитромицина, измеренные в тканях, заметно выше (в 50 раз), чем измеренные в плазме, что свидетельствует о том, что азитромицин в значительном количестве связывается с тканями. Связывание с белками сыворотки варьируется в зависимости от концентрации в плазме и находится в диапазоне от 12 % при 0,5 мг/мл до 52 % при 0,05 мг/мл концентрации в сыворотке. Средний объем распределения в равновесном состоянии составляет 31,1 л/кг.

###### Элиминация

Конечный период полувыведения из плазмы точно отражает полувыведение из тканей, 2-4 дня. Приближительно 12 % от внутривенно введенной дозы азитромицина выводится из организма без изменений с мочой в течение последующих трех дней. Вы-

сокие концентрации неизменного азитромицина были найдены главным образом в желчи. В желчи были обнаружены метаболиты, вызванные N- и O-деметилированием, дезоксаминном и агликоновыми кругами гидроксигликозилов, а также расщеплением конъюгатов кладинозона. Сравнение результатов высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) и микробиологических анализов показало, что метаболиты азитромицина не обладают микробиологической активностью.

Основным путем элиминации является экскреция азитромицина с желчью, преимущественно в неизменном виде. В течение недели примерно 6 % от введенной дозы выглядит как неизменный препарат в моче.

#### 5.3. Данные доклинической безопасности

В исследованиях на животных при применении в дозах в 40 раз превышающих рекомендуемые терапевтические, азитромицин вызывал обратимый фосфолгидроз, который, однако, не сопровождался токсическими проявлениями со стороны органов и систем. Доказательства возможной взаимосвязи между этими данными и терапевтическими дозами азитромицина, рекомендуемыми для назначения пациентам, отсутствуют.

##### Канцерогенность.

Длительные исследования на животных по оценке канцерогенных свойств не проводились, поскольку препарат рекомендуется для кратковременного приема и соединение не обладает признаками наличия канцерогенного потенциала. **Мутагенность.**

Азитромицин не проявлял мутагенных свойств в стандартных лабораторных тестах на мутагенность: тест на клетках мышьяковой лимфомы, кластогенный тест на клетках лимфоцитов человека, кластогенный тест на клетках костного мозга мышей.

##### Репродуктивная токсичность

В доклинических исследованиях эмбриотоксичности не было выявлено тератогенного действия азитромицина при назначении мышам и крысам. У крыс введение азитромицина в дозах 100 и 200 мг/кг веса тела в день привело к некоторой задержке окостенения скелета плода и наборе веса взрослой особи. В первом постнатальных исследованиях на крысах некоторая задержка наблюдалась при назначении азитромицина в дозах 50 мг/кг/сут.

#### 6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

##### 6.1. Перечень вспомогательных веществ

###### Целлюлоза микрокристаллическая

Повидон

Натрия крахмала гликолят

Кремния диоксид коллоидный

Кальция стеарат

состав оболочки

Гипрометеллоза

Титана диоксид (Е 171)

Триацетин

Масло вазелиновое

##### 6.2. Несовместимость

Не применимо

##### 6.3 Срок годности

3 года

Не применять по истечении срока годности

##### 6.4 Особые меры предосторожности при хранении

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

Хранить в недоступном для детей месте!

##### 6.5 Характер и содержание первичной упаковки

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 информацию из инструкции по применению на казахском и русском языках наносить на пачку.

Пачки с лекарственным препаратом помещают в коробки из картона.

##### 6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним.

Нет особых требований к утилизации. Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

##### 6.7 Условия отпуска из аптек

По рецепту

#### 7. 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)

##### 7.1. ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ДЕРЖАТЕЛЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Претензии потребителя направлять по адресу:

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)

##### 8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

РК-ЛС-5№018529

#### 9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 03.12.2014

Дата последнего подтверждения регистрации (перерегистрации): 07.08.2019

#### 10. Дата пересмотра текста

Общая характеристика лекарственного препарата доступна на официальном сайте <http://www.ndda.kz>

doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-4-163-168

## Нарушения ритма у больных бронхиальной астмой



О.М. Урясьев<sup>1</sup>, А.В. Шаханов<sup>1</sup>, И.Ю. Судакова<sup>1</sup>, Л.В. Коршунова<sup>1</sup>, В.П. Сидорова<sup>2</sup>,

<sup>1</sup>Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; Рязань, РФ

<sup>2</sup>Областная клиническая больница; Рязань, РФ,

**Введение.** Согласно современным данным, бронхиальная астма (БА) является самостоятельным и независимым фактором риска развития нарушений сердечного ритма (НСР), а применение в базисной терапии длительно действующих β<sub>2</sub>-агонистов (ДДБА) может дополнительно увеличивать риски НСР. Цель. Изучить структуру и факторы риска нарушений сердечного ритма у пациентов с бронхиальной астмой. **Материалы и методы.** Был проведен ретроспективный анализ историй болезни 181 пациента в возрасте 69,4 ± 0,8 года, госпитализированных по поводу БА, имеющих указание на наличие НСР в медицинской документации. **Результаты.** Среди больных БА, имеющих НСР, наджелудочковые НСР выявлены у 71,3 % (129) пациентов, желудочковые НСР – у 16,6 % (30), комбинированные НСР – у 12,2 % (22). У 52,5 % (95) пациентов выявлена наджелудочковая экстрасистолия, у 35,9 % (65) – фибрилляция предсердий, у 28,7 % (52) – желудочковая экстрасистолия, у 1,1 % (2) – пароксизмальная наджелудочковая тахикардия, у 0,6 % (1) – пароксизмальная желудочковая тахикардия. Установлено, что наджелудочковые НСР достоверно чаще отмечаются среди женщин ( $\chi^2 = 5,974$ ,  $p = 0,05$ ). Тяжесть течения БА и уровень контроля не связаны с видом наблюдаемых НСР ( $\chi^2 = 0,755$ ,  $p = 0,685$  и  $\chi^2 = 3,003$ ,  $p = 0,557$  соответственно). **Обсуждение.** Применение в базисной терапии БА комбинации ИГКС и ДДБА против использования только ИГКС не оказывает значимого влияния на частоту и структуру нарушений сердечного ритма ( $\chi^2 = 1,172$ ,  $p = 0,556$ ).

**Выводы.** У госпитализированных больных бронхиальной астмой наиболее часто выявляются наджелудочковые нарушения сердечного ритма, среди которых основное место занимают наджелудочковая экстрасистолия и фибрилляция предсердий.

**Ключевые слова:** ИГКС; ДДБА; бронходилататоры; наджелудочковые нарушения ритма; желудочковые нарушения ритма; фибрилляция предсердий

Для цитирования: Урясьев О.М., Шаханов А.В., Судакова И.Ю., Коршунова Л.В., Сидорова В.П. Нарушения ритма у больных бронхиальной астмой. Медицинский совет. 2022;16(4):163–168. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-4-163-168>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Oleg M. Uryasev<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8693-4696>, uryasev08@yandex.ru

Anton V. Shakhanov<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5706-9418>, shakhanovav@gmail.com

Irina Yu. Sudakova<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-3332-1949>, sudakovairina14@gmail.com

Ludmila V. Korshunova<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0945-0772>, post\_luda@mail.ru

Viktoriya P. Sidorova<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0592-9428>, vp.sidorova@mail.ru

<sup>1</sup>Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov; 9, Vysokovolt'naya St., Ryazan, 390013, Russia

<sup>2</sup>Regional Clinical Hospital; 3a, Internatsional'naya St., Ryazan, 390039, Russia

### Cardiac arrhythmias in patients with bronchial asthma

**Introduction.** According to modern data, bronchial asthma (BA) is an independent risk factor for the development of cardiac arrhythmias (CA), and the use of long-acting β<sub>2</sub>-agonists (LABA) in basic therapy may further increase the risks of CA.

**Aim.** To study the structure and risk factors of cardiac arrhythmias in patients with bronchial asthma.

**Materials and methods.** A retrospective study included 181 patients aged 69.4 ± 0.8 years, hospitalized for asthma, with the presence a CA in medical documentation.

**Results.** Among BA patients with CA, supraventricular CA were found in 71.3 % (129) patients, ventricular CA in 16.6 % (30), combined CA in 12.2 % (22). In 52.5 % (95) patients, supraventricular extrasystole was detected, in 35.9 % (65) – atrial fibrillation, in 28.7 % (52) – ventricular extrasystole, in 1.1 % (2) – paroxysmal supraventricular tachycardia, in 0.6 % (1) – paroxysmal ventricular tachycardia. It was found that supraventricular CA was significantly more frequent among women ( $\chi^2 = 5.974$ ,  $p = 0.05$ ). The severity of BA and the level of control are not related to the type of observed CA





( $\chi^2 = 0.755$ ,  $p = 0.685$  and  $\chi^2 = 3.003$ ,  $p = 0.557$ , respectively). Discussion. The use of a combination of ICS and LABA in basic BA therapy versus the use of ICS alone does not have a significant effect on the frequency and structure of cardiac arrhythmias ( $\chi^2 = 1.172$ ,  $p = 0.556$ ).

Conclusion. In hospitalized BA patients, supraventricular cardiac arrhythmias are most often detected, among which supraventricular extrasystole and atrial fibrillation take the main place.

**Keywords:** ICS; LABA; bronchodilator; supraventricular arrhythmias; ventricular arrhythmias; atrial fibrillation

For citation: Uryasev O.M., Shakhonov A.V., Sudakova I.Ju., Korshunova L.V., Sidorova V.P. Cardiac arrhythmias in patients with bronchial asthma. *Meditinskiy Sovet.* 2022;16(4):163–168. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-4-163-168>.

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

## Введение

На сегодняшний день внимание специалистов все больше привлекает проблема коморбидности, изучение которой позволяет реализовать персонализированный подход к ведению пациентов [1–3]. В частности, бронхо-обструктивные заболевания тесно связаны с патологией сердечно-сосудистой системы [4]. Растущая распространенность астмы в последнее десятилетие становится все более серьезной проблемой здравоохранения [5, 6]. К настоящему времени бронхиальная астма (БА) занимает второе место по распространенности среди заболеваний органов дыхания после хронической обструктивной болезни легких, что обуславливает ее высокую социальную значимость [7]. При этом более 25 % больных с этой патологией страдает сердечно-сосудистыми заболеваниями, среди которых ключевое место занимают гипертоническая болезнь и ишемическая болезнь сердца, а также связанные с ними нарушения сердечного ритма [1, 8]. Согласно современным данным, астма является самостоятельным и независимым фактором риска развития нарушений сердечного ритма (НСР) [9, 10]. При этом широкое применение в терапии препаратов, содержащих длительно действующие  $\beta_2$ -агонисты (ДДБА), может оказывать неблагоприятное воздействие на сердечно-сосудистую систему, в частности способствуя росту артериального давления, увеличению частоты сердечных сокращений и, следовательно, умножая риски возникновения сердечных аритмий. Таким образом, цель настоящего исследования – оценить структуру нарушений сердечного ритма у пациентов с БА и выявление факторов риска развития НСР.

## Материалы и методы

Было проведено ретроспективное наблюдательное исследование по оценке распространенности нарушений ритма среди госпитализированных пациентов с БА в условиях реальной клинической практики. Для проведения исследования сформирован регистр пациентов с диагнозом «Бронхиальная астма», имеющих указания на наличие нарушений ритма в медицинской документации, проходивших стационарное лечение в ГБУ РО «Областная клиническая больница» (Рязань) с января 2018 г. по декабрь 2020 г. Исследование было проведено в соответствии с требованиями Надлежащей клинической практики и Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов исследования». На первом этапе исследования проведен анализ 181 истории болезни, включающий клинико-демографическое описание случаев заболевания. На втором этапе были выделены три исследуемые группы в зависимости от наличия желудочковых, наджелудочковых нарушений и их комбинации.

В качестве первичной документации для исследования использовались истории болезни пациентов, из которых была получена следующая информация:

- сведения демографического и медико-статистического характера, в т. ч. возраст, пол, дата и срок госпитализации, исход госпитализации, сведения о сопутствующих заболеваниях;
- сведения о течении заболевания, в т. ч. давность начала заболевания, терапия, получаемая до госпитализации; о тяжести

заболевания, уровне контроля БА; о наличии осложнений заболевания, в т. ч. степени дыхательной недостаточности, эмфиземы и пневмосклероза; о наличии и характере выявленных нарушений ритма.

Статистический анализ проводился с помощью пакета прикладных программ *jamovi 1.8*. Нормальность распределения признаков оценивали по критерию Шапиро – Уилка. Для описания признаков, имеющих нормальное распределение, использовались среднее значение ( $M$ ) и стандартная ошибка среднего ( $m$ ) с учетом 95 %-ного доверительного интервала, запись результатов дана в виде  $M \pm m$ . Описание количественных признаков, распределение которых отличается от нормального, дано в виде  $Me [Q25; Q75]$ , где  $Me$  – медиана, а  $Q25$  и  $Q75$  – значения нижнего и верхнего квартиля соответственно. Для сравнения групп по количественному признаку использованы критерии Краскела – Уоллиса и Манна – Уитни. Для сравнения относительных показателей качественных признаков (частот и долей) между двумя независимыми группами использовался критерий  $\chi^2$  Пирсона или точный критерий Фишера (при наименьшем значении ожидаемого явления менее 5). Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

## Результаты

В исследование включен 181 пациент в возрасте от 18 до 94 лет, средний возраст  $69,4 \pm 0,8$  года. Среди исследуемых было 63,0 % (114) женщин и 37,0 % (67) мужчин. Средний возраст включенных в исследование женщин составил  $71,2 \pm 0,9$  года, мужчин –  $66,5 \pm 1,5$ , различия были статистически значимы ( $p = 0,02$ ).

Таблица 1. Гендерные особенности

Вид НСР	Мужчины	Женщины
Наджелудочковые НСР	64,2 % (43)	75,4 % (86)
Желудочковые НСР	25,3 % (17)	11,4 % (13)
Комбинированные НСР	10,4 % (7)	13,2 % (15)
<b>Тяжесть БА</b>	<b>Мужчины</b>	<b>Женщины</b>
Средняя степень тяжести	26,9 % (18)	47,4 % (54)
Тяжелая БА	73,1 % (49)	52,6 % (60)
<b>Уровень контроля БА</b>	<b>Мужчины</b>	<b>Женщины</b>
Контролируемая БА	5,9 % (4)	7,0 % (8)
Частично контролируемая БА	26,9 % (18)	42,1 % (48)
Неконтролируемая БА	67,2 % (45)	50,9 % (58)
<b>Степень ДН</b>	<b>Мужчины</b>	<b>Женщины</b>
ДН 1-й степени	14,9 % (10)	21,0 % (24)
ДН 2-й степени	47,8 % (32)	58,8 % (67)
ДН 3-й степени	37,3 % (25)	20,2 % (23)

Таблица 2. Структура нарушений ритма

Вид НСР	Средняя тяжесть БА	Тяжелая БА	
Наджелудочковые НСР	72,2 % (52)	70,6 % (77)	
Желудочковые НСР	18,1 % (13)	15,6 % (17)	
Комбинированные НСР	9,7 % (7)	13,8 (15)	
Вид НСР	Контролируемая БА	Частично контролируемая БА	Неконтролируемая БА
Наджелудочковые НСР	75,0 % (9)	77,3 % (51)	67,0 % (69)
Желудочковые НСР	16,7 % (2)	15,2 % (10)	17,5 % (18)
Комбинированные НСР	8,3 % (1)	7,6 % (5)	15,5 % (16)
Вид НСР	Без базисной терапии	ИГКС	ИГКС/ДДБА
Наджелудочковые НСР	69,2 % (54)	69,4 % (34)	75,9 % (41)
Желудочковые НСР	19,2 % (15)	14,3 % (7)	14,8 % (8)
Комбинированные НСР	11,6 % (9)	16,3 % (8)	9,3 % (5)
Вид НСР	Легочное сердце	Нет легочного сердца	
Наджелудочковые НСР	66,7 % (10)	71,7 % (119)	
Желудочковые НСР	20 % (3)	16,2 % (27)	
Комбинированные НСР	13,3 % (2)	12,1 % (20)	
Вид НСР	Легочная гипертензия	Нет легочной гипертензии	
Наджелудочковые НСР	87,5 % (7)	70,5 % (122)	
Желудочковые НСР	0 % (0)	17,3 % (30)	
Комбинированные НСР	12,1 % (1)	12,1 % (21)	
Вид НСР	Эмфизема	Нет эмфиземы	
Наджелудочковые НСР	58,3 % (35)	77,7 % (94)	
Желудочковые НСР	21,7 % (13)	14,0 % (17)	
Комбинированные НСР	20 % (12)	8,3 % (10)	
Вид НСР	Пневмосклероз	Нет пневмосклероза	
Наджелудочковые НСР	66,6 % (52)	74,8 % (77)	
Желудочковые НСР	16,7 % (13)	16,5 % (17)	
Комбинированные НСР	16,7 (13)	8,7 % (9)	

При анализе полученных данных установлено, что среди больных БА, имеющих нарушения сердечного ритма, наиболее часто выявляются наджелудочковые НСР, выявляемые у 71,3 % (129) пациентов. Реже отмечаются желудочковые НСР – 16,6 % (30) и комбинированные нарушения – 12,2 % (22). Среди всех исследуемых у 52,5 % (95) пациентов выявлена наджелудочковая экстрасистолия, у 35,9 % (65) – фибрилляция предсердий, у 28,7 % (52) – желудочковая экстрасистолия, у 1,1 % (2) – пароксизмальная наджелудочковая тахикардия, у 0,6 % (1) – пароксизмальная желудочковая тахикардия. Тяжелая БА выявлена у 60,2 % (109) пациентов, средняя степень тяжести БА – у 40,8 % (72). При анализе уровня контроля установлено, что только у 6,6 % (12) пациентов отмечалась полностью контролируемая БА, у 36,5 % (66) пациентов выявлена частично контролируемая БА, у 56,9 % (103) – неконтролируемая БА. Все пациенты, включенные в исследование, имели проявления дыхательной недостаточности (ДН): у 18,8 % (34) пациентов выявлена ДН 1-й степени, у 54,7 % (99) – ДН 2-й степени, у 26,5 % (48) – ДН 3-й степени.

Анализ гендерных особенностей пациентов установил, что наджелудочковые НСР достоверно чаще отмечаются среди женщин ( $\chi^2 = 5,974$ ,  $p = 0,05$ ) по сравнению с иными видами нарушений ритма, доля которых не зависит от пола (табл. 1). Степень дыхательной недостаточности среди включенных пациентов была достоверно ассоциирована с полом пациентов: у мужчин чаще, чем у женщин, отмечалась ДН 3-й степени ( $\chi^2 = 6,452$ ,  $p = 0,040$ ) (табл. 1). При дополнительном анализе выявлены гендерные особенности пациентов – тяжелая БА наблюдалась чаще у мужчин, чем у женщин ( $\chi^2 = 7,405$ ,  $p = 0,007$ ) (табл. 1). Уровень контроля БА не различался в подгруппах мужчин и женщин ( $\chi^2 = 4,724$ ,  $p = 0,094$ ).

Средний возраст пациентов с комбинированными нарушениями ритма ( $73,1 \pm 9,7$  года) не отличался от возраста пациентов с наджелудочковыми (69,2  $\pm$  11,8 года) и желудоч-



ковыми ( $67,9 \pm 10,0$  года) НСР соответственно ( $p = 0,229$ ).

Установлено, что тяжесть течения и уровень контроля БА не связаны с видом наблюдаемых нарушений сердечного ритма ( $\chi^2 = 0,755$ ,  $p = 0,685$  и  $\chi^2 = 3,003$ ,  $p = 0,557$  соответственно) (табл. 2).

Применение в базисной терапии комбинации ИГКС и ДДБА против использования только ИГКС не оказывает значимого влияния на частоту и структуру нарушений сердечного ритма ( $\chi^2 = 1,172$ ,  $p = 0,556$ ).

Среди пациентов с нарушениями ритма у 52,5 % (95) пациентов выявлены осложнения БА. В структуре выявленных осложнений чаще всего встречаются пневмосклероз, отмеченный у 82,1 % (78) пациентов. Эмфизема легких выявлена у 63,2 % (60) пациентов, легочное сердце – у 15,8 % (15) и легочная гипертензия – у 8,4 % (8). Пол пациентов не оказывал значимого влияния на наличие пневмосклероза ( $\chi^2 = 1,646$ ,  $p = 0,439$ ) и легочной гипертензии ( $\chi^2 = 0,001$ ,  $p = 0,999$ ). Эмфизема и легочное сердце чаще выявлялись среди мужчин ( $\chi^2 = 6,489$ ,  $p = 0,039$  и  $\chi^2 = 12,961$ ,  $p = 0,002$ ) (табл. 3). При анализе влияния осложнений БА на развитие НСР выявлено, что вид нарушений сердечного ритма не ассоциирован с наличием легочного сердца ( $\chi^2 = 0,183$ ,  $p = 0,913$ ), легочной гипертензии ( $\chi^2 = 1,697$ ,  $p = 0,428$ ), пневмосклероза ( $\chi^2 = 2,704$ ,  $p = 0,259$ ). Наличие эмфиземы легких значимо ассоциировано с более высокой частотой встречаемости желудочковых и комбинированных нарушений ритма по сравнению с больными БА без эмфиземы легких ( $\chi^2 = 8,057$ ,  $p = 0,018$ ) (табл. 2).

При характеристике связи НСР с наличием сопутствующих заболеваний установлено, что на структуру определяемых НСР среди больных БА не оказывает влияния наличие хронического бронхита ( $\chi^2 = 0,595$ ,  $p = 0,743$ ), хронической обструктивной болезни легких ( $\chi^2 = 1,587$ ,  $p = 0,452$ ), гипертонической болезни ( $\chi^2 = 1,059$ ,  $p = 0,589$ ), сахарного диабета ( $\chi^2 = 0,211$ ,  $p = 0,900$ ). Наличие ишемической болезни сердца связано с более высокой частотой комби-

Таблица 3. Осложнения бронхиальной астмы

Осложнения БА	Всего больных	Мужчины	Женщины
Пневмосклероз	78	42,3 % (33)	57,7 % (45)
Эмфизема	60	50 % (30)	50 % (30)
Легочное сердце	15	80 % (12)	20 % (3)
Легочная гипертензия	8	37,5 % (3)	62,5 % (5)

Таблица 4. Структура нарушений ритма в зависимости от сопутствующих заболеваний

Вид НСР	Всего больных	Хронический бронхит	ХОБЛ	ГБ	ИБС	СД
Наджелудочковые НСР	129	9	12	94	93	26
Желудочковые НСР	30	3	3	20	13	5
Комбинированные НСР	22	1	4	14	17	4

нированных нарушений сердечного ритма по сравнению с больными без ИБС ( $\chi^2 = 10,243$ ,  $p = 0,006$ ) (табл. 4).

### Обсуждение

БА тесно связана с патологией сердечно-сосудистой системы [11, 12]. Нарушения сердечного ритма оказывают существенное влияние на течение БА, часто выявляются у госпитализированных пациентов с обострением БА и ассоциированы с высокой госпитальной летальностью; входят в тройку наиболее значимых нарушений, вызывающих рост числа госпитализаций среди пациентов с обструктивными заболеваниями легких, наряду с сердечной недостаточностью и артериальной гипертензией [13, 14]. Несмотря на то что ряд исследований оспаривают роль БА в развитии сердечно-сосудистой коморбидности, большинство работ указывают на наличие связи между существованием БА и развитием ССЗ у пациента [15, 16]. Так, в проспективном когортном исследовании MESA в 2015 г., проведенном с участием 6 814 больных с БА, показано, что среди больных с персистирующей БА отмечается более высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний (HR 1,72 [1,14–2,59];  $p = 0,01$ ) [17]. При этом исследование Yuh-Lih Chang показывает, что нарушения сердечного ритма являются независимым фактором риска смерти госпитализированных пациентов с БА, увеличивая

риски летального исхода в два раза (OR = 2,00, 95 % CI 1,14–3,50) [18]. А в проведенном в Италии популяционном ретроспективном исследовании 690 000 человек, среди которых были 39 741 пациент с астмой, показано, что распространенность сердечных аритмий среди пациентов с БА выше во всех возрастных группах по сравнению с группой контроля и увеличивается с возрастом [15]. В этой же работе, так же как и в нашем исследовании, отмечена более высокая частота сердечно-сосудистых заболеваний среди женщин. В популяционном исследовании M. Cazzola показано, что, несмотря на увеличение с возрастом общей доли сердечно-сосудистых заболеваний среди больных БА, нарушения сердечного ритма в большей мере связаны с наличием астмы, а не увеличением возраста пациентов [15].

В нашей работе выявлена более высокая частота наджелудочковых нарушений ритма у больных с БА по сравнению с желудочковыми и комбинированными нарушениями. Аналогичные результаты, указывающие на более высокий риск наджелудочковых НСР при БА, получены в работе H.E. Bozkurt Yilmaz, в которой установлено, что у больных астмой отмечается более высокая дисперсия зубца P, но не происходит изменений дисперсии QT-интервала на электрокардиографии [19]. Связь БА с развитием наджелудочковых НСР, в частности с развитием фи-

брилляции предсердий, получена и в крупных популяционных исследованиях [20–22]. Анализируя возможные причины более высокой частоты наджелудочковых НСР, авторы обращают внимание на возможную роль ДДБА, которые способны повышать риск НСР.

Ранее в исследованиях показано, что постоянный прием препаратов для контроля БА увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний [15, 23]. Этот факт имеет большое клиническое значение при принятии решения о выборе базисной терапии больным БА, в особенности у больных старшего возраста. В настоящее время в клинических исследованиях препаратов для терапии БА, как правило, отмечается отсутствие увеличения сердечно-сосудистых рисков [24, 25]. Так, в исследовании 3-й фазы применения комбинации индакатерола с мометазоном показано отсутствие увеличения рисков сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с применением мометазона в виде монотерапии [26]. Аналогично при исследовании одно-

го из наиболее современных ДДБА – олодатерола не установлено влияния на сердечно-сосудистые риски [27]. При этом, несмотря на то, что большинство применяемых препаратов в клинических исследованиях не показывают значимого влияния на риски развития нарушений сердечного ритма, такой риск все равно существует [28, 29]. Это связано с тем, что в реальной клинической практике мы гораздо чаще, чем в клинических исследованиях, сталкиваемся с пациентами с сердечно-сосудистой коморбидностью. Так, в 2015 г. в исследовании S. Battaglia показано, что в реальной клинической практике среди больных БА более 40 % пациентов с легкой и среднетяжелой астмой не соответствуют критериям включения исследований тех препаратов, которыми они ежедневно пользуются [30]. При этом среди сердечно-сосудистых заболеваний именно НСР были наиболее частой причиной совпадения с критериями исключения, выявляясь у 2,3 % больных, а доля пациентов, которые были бы исключены из клинических

исследований, увеличивалась с возрастом [30]. Однако при анализе непосредственных преимуществ ДДБА в реальной практике не установлено значимого влияния на структуру нарушений ритма ни в нашем исследовании, ни в популяционном исследовании A. Sepelis [20].

### Выводы

В реальной клинической практике среди госпитализированных больных с БА наиболее часто выявляются наджелудочковые нарушения сердечного ритма, среди которых основное место занимают наджелудочковая экстрасистолия и фибрилляция предсердий. При ведении пациентов с БА целесообразно уделять повышенное внимание состоянию сердечно-сосудистой системы, которое необходимо учитывать при выборе препаратов для базисной терапии заболевания. Однако применение длительно действующих  $\beta_2$ -агонистов, по-видимому, не оказывает существенного влияния на структуру нарушений сердечного ритма у пациентов.

### Список литературы:

1. Heck S., Al-Shobash S., Rapp D., Le D.D., Omlor A., Bekhit A. et al. High probability of comorbidities in bronchial asthma in Germany. *NPJ Prim Care Respir Med.* 2017;27(1):28. <https://doi.org/10.1038/s41533-017-0026-x>.
2. Weatherburn C.J., Guthrie B., Mercer S.W., Morales D.R. Comorbidities in adults with asthma: Population-based cross-sectional analysis of 1.4 million adults in Scotland. *Clin Exp Allergy.* 2017;47(10):1246–1252. <https://doi.org/10.1111/cea.12971>.
3. Трибунцева Л.В., Будневский А.В., Иванчук Ю.С., Шкатова Я.С., Токмачев Р.Е. Коморбидная патология у пациентов с бронхиальной астмой: обзор литературы. *Наука молодых (Eruditio Juvenium).* 2021;9(1):136–146. <https://doi.org/10.23888/HMJ202191136-146>. Tribuntseva L.V., Budnevsky A.V., Ivanchuk Yu.S., Shkatova Ya.S., Tokmachev R.E. Comorbid pathology in patients with bronchial asthma: literature review. *Science of the young (Eruditio Juvenium).* 2021;9(1):136–146. (In Russ.) <https://doi.org/10.23888/HMJ202191136-146>.
4. Chen C.-C., Lin C.-H., Hao W.-R., Chiu C.-C., Fang Y.-A., Liu J.-C., Sung L. Association between chronic obstructive pulmonary disease and ventricular arrhythmia: a nationwide population-based cohort study. *npj Prim Care Respir Med.* 2021;31(1):8. <https://doi.org/10.1038/s41533-021-00221-3>.
5. Nanda A., Wasan A.N. Asthma in Adults. *Med Clin North Am.* 2020;104(1):95–108. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2019.08.013>.
6. Chapman K.R., An L., Bosnic-Anticevich S., Campomanes C.M., Espinosa J., Jain P. et al. Asthma patients' and physicians' perspectives on the burden and management of asthma. *Respir Med.* 2021;186:106524. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2021.106524>.
7. Трибунцева Л.В., Будневский А.В., Шкатова Я.С., Иванчук Ю.С., Токмачев Р.Е. Значение физической активности для клинического течения бронхиальной астмы: обзор литературы. *Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова.* 2021;29(1):161–170. <https://doi.org/10.23888/PAVLOVJ2021291161-170>. Tribuntseva L.V., Budnevsky A.V., Shkatova Y.S., Ivanchuk Yu.S., Tokmachev R.E. Significance of physical activity on the clinical course of bronchial asthma: a literature review. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald.* 2021;29(1):161–170. (In Russ.) <https://doi.org/10.23888/PAVLOVJ2021291161-170>.
8. Di Raimondo D., Musiari G., Benfante A., Battaglia S., Rizzo G., Tuttolomondo A. et al. Prevalence of Arterial Hypertension and Characteristics of Nocturnal Blood Pressure Profile of Asthma Patients According to Therapy and Severity of the Disease: The BADA Study. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(18):6925. <https://doi.org/10.3390/ijerph17186925>.
9. Шапошник И.И., Генкель В.В., Кузнецова А.С., Лебедев Е.В., Салашенко А.О. Нарушения ритма сердца при некоторых заболеваниях внутренних органов (обзор литературы). *Сибирский научный медицинский журнал.* 2019;39(5):29–40. <https://doi.org/10.15372/SSMJ20190504>. Shaposhnik I.I., Genkel V.V., Kuznetsova A.S., Lebedev E.V., Salashenko A.O. Cardiac arrhythmias in certain internal diseases (review). *Siberian Scientific Medical Journal.* 2019;39(5):29–40. (In Russ.) <https://doi.org/10.15372/SSMJ20190504>.
10. Dayal P., Iribarren C., Cheung D., Rothenberg M.E., Spain C.V. Rates of Major Cardiovascular Events in Severe Asthma: U.S. Real-World and Clinical Trial–Eligible Populations. *Ann Am Thorac Soc.* 2021;18(9):1580–1584. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202010-1349RL>.
11. Chamberlain A.M., Boyd C.M., Manemann S.M., Dunlay S.M., Gerber Y., Killian J.M. et al. Risk Factors for Heart Failure in the Community: Differences by Age and Ejection Fraction. *Am J Med.* 2020;133(6):e237–e248. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2019.10.030>.



12. Tiotiu A., Novakova P., Kowal K., Emelyanov A., Chong-Neto H., Novakova S. et al. Beta-blockers in asthma: myth and reality. *Expert Rev Respir Med.* 2019;13(9):815–822. <https://doi.org/10.1080/17476348.2019.1649147>.
13. Taha M., Mishra T., Shokr M., Sharma A., Taha M., Samavati L. Burden and impact of arrhythmias in asthma-related hospitalizations: Insight from the national inpatient sample. *J Arrhythmia.* 2021;37(1):113–120. <https://doi.org/10.1002/joa3.12452>.
14. Buja A., Bardin A., Grotto G., Elvini S., Gallina P., Zumerle G. et al. How different combinations of comorbidities affect healthcare use by elderly patients with obstructive lung disease. *NPJ Prim Care Respir Med.* 2021;31(1):30. <https://doi.org/10.1038/s41533-021-00242-y>.
15. Cazzola M., Calzetta L., Bettoncelli G., Cricelli C., Romeo F., Matera M.G. et al. Cardiovascular disease in asthma and COPD: a population-based retrospective cross-sectional study. *Respir Med.* 2012;106(2):249–256. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2011.07.021>.
16. Shah S.R., Park K., Alweis R. Long QT Syndrome: A Comprehensive Review of the Literature and Current Evidence. *Curr Probl Cardiol.* 2019;44(3):92–106. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2018.04.002>.
17. Tattersall M.C., Guo M., Korcarz C.E., Gepner A.D., Kaufman J.D., Liu K.J. et al. Asthma predicts cardiovascular disease events: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015;35(6):1520–1525. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.115.305452>.
18. Chang Y.-L., Ko H.-K., Lu M.-S., Chou C.-L., Su K.-C., Hsu C.-C. et al. Independent risk factors for death in patients admitted for asthma exacerbation in Taiwan. *npj Prim Care Respir Med.* 2020;30(1):7. <https://doi.org/10.1038/s41533-020-0164-4>.
19. Bozkurt Yilmaz H.E., Yilmaz M., Şen N., Altın C., Ünsal Z.E., Tekin A. et al. Assessment of atrial fibrillation and ventricular arrhythmia risk in patients with asthma by P wave/corrected QT interval dispersion. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2018;22(3):756–762. [https://doi.org/10.26355/eurrev\\_201802\\_14308](https://doi.org/10.26355/eurrev_201802_14308).
20. Cepelis A., Brumpton B.M., Malmo V., Laugsand L.E., Loennechen J.P., Ellekjaer H. et al. Associations of Asthma and Asthma Control With Atrial Fibrillation Risk: Results From the Nord-Trøndelag Health Study (HUNT). *JAMA Cardiol.* 2018;3(8):721–728. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2018.1901>.
21. Chan W.-L., Yang K.-P., Chao T.-F., Huang C.-C., Huang P.-H., Chen Y.-C. et al. The association of asthma and atrial fibrillation—a nationwide population-based nested case-control study. *Int J Cardiol.* 2014;176(2):464–469. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.07.087>.
22. Tattersall M.C., Dasiewicz A.S., McClelland R.L., Gepner A.D., Kalscheur M.M., Field M.E. et al. Persistent Asthma Is Associated With Increased Risk for Incident Atrial Fibrillation in the MESA. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2020;13(2):e007685. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.119.007685>.
23. Xing G., Woo A.Y.-H., Pan L., Lin B., Cheng M.-S. Recent Advances in  $\beta$  2-Agonists for Treatment of Chronic Respiratory Diseases and Heart Failure. *J Med Chem.* 2020;63(24):15218–15242. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.0c01195>.
24. Gunathilaka P.K.G., Punchihewa P.M.G., Kitulwatte N.C., Athukorala T.J., Kankanarachchi I., Fernando C.M.P. et al. Does intravenous salbutamol therapy cause cardiac toxicity in children with acute severe asthma? *Sri Lanka J Child Heal.* 2016;45(4):250. <https://doi.org/10.4038/slch.v45i4.8055>.
25. Kim L.H.Y., Saleh C., Whalen-Browne A., O’Byrne P.M., Chu D.K. Triple vs Dual Inhaler Therapy and Asthma Outcomes in Moderate to Severe Asthma. *JAMA.* 2021;325(24):2466. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.7872>.
26. Scosyrev E., van Zyl-Smit R., Kerstjens H., Gessner C., Kornmann O., Jain D. et al. Cardiovascular safety of mometasone/indacaterol and mometasone/indacaterol/glycopyrronium once-daily fixed-dose combinations in asthma: pooled analysis of phase 3 trials. *Respir Med.* 2021;180:106311. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2021.106311>.
27. Gibb A., Yang L.P.H. Olodaterol: First Global Approval. *Drugs.* 2013;73(16):1841–1846. <https://doi.org/10.1007/s40265-013-0137-9>.
28. Andreas S., Bothner U., de la Hoz A., Kloer I., Trampisch M., Alter P. No Influence on Cardiac Arrhythmia or Heart Rate from Long-Term Treatment with Tiotropium/Olodaterol versus Monocomponents by Holter ECG Analysis in Patients with Moderate-to-Very-Severe COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2020;15:1945–1953. <https://doi.org/10.2147/COPD.S246350>.
29. Adimadhyam S., Schumock G.T., Walton S., Joo M., McKell J., Lee T.A. Risk of Arrhythmias Associated with Ipratropium Bromide in Children, Adolescents, and Young Adults with Asthma: A Nested Case-Control Study. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther.* 2014;34(4):315–323. <https://doi.org/10.1002/phar.1336>.
30. Battaglia S., Basile M., Spatafora M., Scichilone N. Are asthmatics enrolled in randomized trials representative of real-life outpatients? *Respiration.* 2015;89(5):383–389. <https://doi.org/10.1159/000375314>.

#### Информация об авторах:

Уряшев Олег Михайлович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии имени профессора В.Я. Гармаша, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 390026, Россия, Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9; [uryasev08@yandex.ru](mailto:uryasev08@yandex.ru)

Шаханов Антон Валерьевич, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии имени профессора В.Я. Гармаша, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 390026, Россия, Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9; [shakhanovav@gmail.com](mailto:shakhanovav@gmail.com)

Судакова Ирина Юрьевна, ассистент кафедры факультетской терапии имени профессора В.Я. Гармаша, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 390026, Россия, Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9; [sudakovairina14@gmail.com](mailto:sudakovairina14@gmail.com)

Коршунова Людмила Владимировна, к.м.н., доцент, доцент кафедры факультетской терапии имени профессора В.Я. Гармаша, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 390026, Россия, Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9; [post\\_luda@mail.ru](mailto:post_luda@mail.ru)

Сидорова Виктория Петровна, врач-терапевт терапевтического отделения, Областная клиническая больница; 390039, Россия, Рязань, ул. Интернациональная, д. 3а; [vp.sidorova@mail.ru](mailto:vp.sidorova@mail.ru)

#### Information about the authors:

Oleg M. Uryasev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Faculty Therapy at the Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov; 9, Vysokovolttnaya St., Ryazan, 390013, Russia; [uryasev08@yandex.ru](mailto:uryasev08@yandex.ru)

Anton V. Shakhanov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Therapy at the Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov; 9, Vysokovolttnaya St., Ryazan, 390013, Russia; [shakhanovav@gmail.com](mailto:shakhanovav@gmail.com)

Irina Yu. Sudakova, Assistant of the Department of Faculty Therapy at the Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov; 9, Vysokovolttnaya St., Ryazan, 390013, Russia; [sudakovairina14@gmail.com](mailto:sudakovairina14@gmail.com)

Ludmila V. Korshunova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Therapy at the Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov; 9, Vysokovolttnaya St., Ryazan, 390013, Russia; [post\\_luda@mail.ru](mailto:post_luda@mail.ru)

Viktoria P. Sidorova, Physician, Regional Clinical Hospital; 3a, Internatsionalnaya St., Ryazan, 390039, Russia; [vp.sidorova@mail.ru](mailto:vp.sidorova@mail.ru)

## Нарушения функции дыхания при саркоидозе легких

М.А. Есенгельдинова<sup>1</sup>, Р.А. Бакенова<sup>1</sup>, Т.З. Сейсембеков<sup>2</sup>, Л.В. Душняк<sup>1</sup>, А.П. Дунь<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Больница Медицинского центра Управления делами Президента РК, г. Астана, Республика Казахстан;

<sup>2</sup> НАО «Медицинский университет Астана», г. Астана, Республика Казахстан

**Сравнительный анализ результатов исследования функции внешнего дыхания у пациентов с саркоидозом органов дыхания (СОД) свидетельствует об имеющемся несоответствии между выраженностью нарушений его параметров, активностью саркоидоза и рентгенологической стадией процесса. Снижение диффузионной способности легких (DLco) является более чувствительным и более ранним проявлением нарушений респираторной функции пациентов.**

**Цель исследования:** оценить ФВД у пациентов с СОД, проходивших обследование и лечение в Больнице Медицинского центра Управления делами Президента РК.

**Методы.** Исследование выполнено как поперечное-одномоментное, проспективно-ретроспективное. Спирометрическое исследование проводилось на установке Master Screen Body 52 пациентам с саркоидозом органов дыхания. Исследование диффузионной способности легких проведено на аппарате Power Cube Diffusion у 38 пациентов.

**Результаты.** Отклонение спирометрических параметров дыхания выявлено более чем у трети обследованных больных с саркоидозом. При этом выявлялись как обструктивный, так и рестриктивный и смешанный варианты нарушений вентиляционной функции. Результаты исследования показали особенности нарушений вентиляционной способности легких в зависимости от рентгенологической стадии саркоидоза органов дыхания.

Изучение изменений газообменной функции легких с использованием метода исследования диффузионной способности легких у пациентов с саркоидозом легких также выявило снижение ее, при этом и в случаях саркоидоза легких с нормальными спирометрическими параметрами дыхания. Последнее характеризует данный метод как более чувствительный, позволяющий уже на ранних стадиях выявлять функциональные нарушения, связанные с гранулематозным воспалением в интерстиции легких и формированием интерстициального фиброза.

**Выводы:** Исследование DLco является более чувствительным методом выявления газообменных нарушений на уровне аэрогематического барьера на более ранних стадиях СОД. Это исследование необходимо проводить пациентам с I стадией КТ (когда имеет место только поражение ВГЛУ) и пациентам с нормальными спирографическими показателями. Учитывая информативность данного исследования, рекомендовано шире внедрять в практику мониторинг течения болезни пациентов с СОД и включить в протокол ведения пациентов с данной патологией.

**Ключевые слова:** саркоидоз органов дыхания, функция внешнего дыхания, спирография, диффузионная способность легких (DLco).

### Респираторлық саркоидозбен ауыратын науқастардағы функционалдық бұзылулар

М.А. Есенгельдинова<sup>1</sup>, Р.А. Бакенова<sup>1</sup>, Т.З. Сейсембеков<sup>2</sup>, Л.В. Душняк<sup>1</sup>, А.П. Дунь<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Қазақстан Республикасы Президенті Әкімшілігінің Медициналық орталығының ауруханасы, Астана қаласы, Қазақстан Республикасы;

<sup>2</sup> «Астана медицина университеті», Астана қаласы, Қазақстан Республикасы.

Тыныс алу саркоидозы бар науқастарда сыртқы тыныс алу функциясын зерттеу нәтижелерінің салыстырмалы талдауы оның параметрлерінің бұзылу ауырлығының, саркоидоздың белсенділігі мен процестің рентгенологиялық сатысының арасындағы сәйкессіздікті көрсетеді. Өкпенің диффузиялық қабілетінің төмендеуі (DLco) пациенттердегі тыныс алу функциясының бұзылуының неғұрлым сезімтал және ертерек көрінісі болып табылады.

**Зерттеудің мақсаты:** Қазақстан Республикасы Президенті Әкімшілігінің Медициналық орталығының госпиталінде тексеріліп, емделген респираторлық саркоидозбен ауыратын науқастардың сыртқы тыныс алу қызметін бағалау. **Әдістері.** Зерттеу қималық, перспективалық-ретроспективті түрде жүргізілді. Спирометрия респираторлық саркоидозы бар 52 пациентте Master Screen Body көмегімен орындалды. Өкпенің диффузиялық қабілетін зерттеу Power Cube диффузиялық аппаратында 38 науқаста жүргізілді.

**Нәтижелер.** Саркоидозбен тексерілген науқастардың үштен бірінен астамында тыныс алудың спирометриялық көрсеткіштерінің ауытқуы анықталды. Бұл ретте желдету функциясының бұзылуының кедергілік және шектеуші және аралас нұсқалары анықталды. Зерттеу нәтижелері респираторлық саркоидоздың рентгенологиялық кезеңіне байланысты өкпенің желдету қабілетінің бұзылуының ерекшеліктерін көрсетті.



Өкпе саркоидозымен ауыратын науқастарда өкпенің диффузиялық қабілетін зерттеу әдісін қолдана отырып, өкпенің газ алмасу функциясының өзгеруін зерттеу де оның төмендеуін, ал өкпенің саркоидозы жағдайында тыныс алудың спирометриялық көрсеткіштері қалыпты болғанын анықтады. Соңғысы бұл әдісті неғұрлым сезімтал деп сипаттайды, бұл өкпенің интерстицийіндегі гранулематозды қабынуға және интерстициальды фиброздың пайда болуына байланысты функционалдық бұзылыстарды ерте анықтауға мүмкіндік береді.

**Қорытынды:** DLCo зерттеуі респираторлық саркоидоздың ерте кезеңдерінде ауа-қан кедергісі деңгейінде газ алмасу бұзылыстарын анықтаудың неғұрлым сезімтал әдісі болып табылады. Бұл зерттеуді КТ I сатысы бар емделушілерде де (тек кеуде ішілік лимфа түйіндерінің зақымдануы болған кезде) және спирографиялық көрсеткіштері қалыпты емделушілерде жүргізу керек. Осы зерттеудің ақпараттық мазмұнын ескере отырып, респираторлық саркоидозбен ауыратын науқастардың ауруының ағымын бақылау тәжірибесіне кеңінен енгізу және оны осы патологиясы бар науқастарды басқару хаттамасына енгізу ұсынылады.

**Негізгі сөздер:** респираторлық саркоидоз, тыныс алу қызметі, спирография, өкпенің диффузиялық қабілеті (DLCo).

### Functional disorders in patients with pulmonary sarcoidosis.

M.A. Yessengeldinova<sup>1</sup>, R.A. Bakenova<sup>1</sup>, T.Z. Seisembekov<sup>2</sup>, L.V. Dushnyak<sup>1</sup>, A.P. Dun<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Hospital of the Medical Center of the Administrative Department of the President of the Republic of Kazakhstan, Astana, Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup> "Astana Medical University", Astana, Republic of Kazakhstan.

A comparative analysis of the results of studying the function of external respiration in patients with sarcoidosis of the respiratory organs indicates the existing discrepancy between the severity of violations of its parameters, the activity of sarcoidosis and the radiological stage of the process. Decreased diffusing capacity of the lungs (DLCo) is a more sensitive and earlier manifestation of impaired respiratory function in patients.

**Purpose of the study:** to evaluate the function of external respiration in patients with respiratory sarcoidosis who underwent examination and treatment at the Hospital of the Medical Center of the Administration of the President of the Republic of Kazakhstan.

**Methods.** The study was performed as a cross-sectional, prospective-retrospective. Spirometry was performed using the Master Screen Body in 52 patients with respiratory sarcoidosis. The study of the diffusion capacity of the lungs was carried out on the Power Cube Diffusion apparatus in 38 patients.

**Results.** Deviation of spirometric parameters of respiration was revealed in more than a third of the examined patients with sarcoidosis. At the same time, both obstructive and restrictive and mixed variants of violations of the ventilation function were revealed. The results of the study showed the features of violations of the ventilation capacity of the lungs, depending on the radiological stage of respiratory sarcoidosis.

The study of changes in the gas exchange function of the lungs using the method of studying the diffusion capacity of the lungs in patients with pulmonary sarcoidosis also revealed a decrease in it, and in cases of sarcoidosis of the lungs with normal spirometric respiratory parameters. The latter characterizes this method as more sensitive, allowing early detection of functional disorders associated with granulomatous inflammation in the interstitium of the lungs and the formation of interstitial fibrosis.

**Conclusions:** The DLCo study is a more sensitive method for detecting gas exchange disorders at the level of the air-blood barrier in earlier stages of respiratory sarcoidosis. This study should be performed in patients with both stage I CT (when there is only involvement of intrathoracic lymph nodes) and patients with normal spirographic parameters. Taking into account the information content of this study, it is recommended to introduce more widely into the practice of monitoring the course of the disease of patients with respiratory sarcoidosis and include it in the protocol for managing patients with this pathology.

**Key words:** respiratory sarcoidosis, respiratory function, spirometry, lung diffusion capacity (DLCo).

### Введение

Саркоидоз (болезнь Бенье-Бекка-Шауманна) – системное заболевание из группы гранулематозов, для которой характерно развитие продуктивного воспаления в различных органах с образованием эпителиоидно-клеточных неказеифицирующих гранул, процессами дистрофии и некроза в окружающих тканях с исходом в фиброз. Наиболее часто поражаемым органом являются легкие (в 80-90%) [1-3].

Нарушения вентиляционной функции легких при саркоидозе органов дыхания неоднозначны и зависят от стадии патологическо-

го процесса [4]. По результатам исследований, отклонения в функции легких обнаруживают только у 20% с I стадией саркоидоза, тогда как при II, III или IV стадиях эти нарушения составляют 40-70% [5]. В 2001 г. Е.М. Богородская с соавт. отмечали, что при саркоидозе ВГЛУ нет изменений респираторной функции. На ранних стадиях выявляют обструкцию на дистальном участке бронхиального дерева (показатели МОС50 и МОС75 кривой поток – объем форсированного выдоха) [6], но при последующем прогрессировании саркоидоза чаще развиваются рестриктивные изменения [7].

Изменения спирометрических показателей могут быть результатом сужения просвета мелких бронхов гранулематозным воспалительным процессом, а также вследствие компрессии стенки бронхов увеличенными ВГЛУ, за счет деформации и рубцового фиброза бронхов в исходе воспалительного процесса [8]. Обструктивные нарушения являются маркерами плохого прогноза болезни и встречаются в 5,7% случаев при использовании такого критерия, как отношение ОФВ1/ФЖЕЛ < 70% [9]. Исследования на больших выборках больных саркоидозом были редкими: по данным польских ис-

следователей – только в 5,7% [10], по литературным данным российских коллег – только в 22,1% случаев [11].

Согласно результатам российских исследований, выявлено несоответствие между степенью нарушения ФВД, активностью саркоидоза и рентгенологической стадией. То есть в период активной фазы при наличии рентгенологических изменений показатели ФВД регистрировались в пределах нормальных значений, либо незначительно отклонялись. Этими же исследованиями показано отсутствие связи между типом нарушения ФВД и стадией процесса, за исключением случаев развития интерстициального фиброза легочной ткани при IV стадии болезни [6].

По мнению Дж. Крофтон, А. Дуглас и ряда других исследователей, уменьшение показателей диффузии CO<sub>2</sub> (при исследовании DLco), является наиболее чувствительным показателем нарушений респираторной функции [5].

Изменения в функции внешнего дыхания при саркоидозе были темой работы авторов из Санкт-Петербурга. Проанализировав 129 случаев, они выявили, что до появления спирометрических нарушений имело место снижение DLco. Нарушения механики дыхания отмечены в качестве признаков поздних стадий саркоидоза, а снижение эластической тяги легких расценивалось как ранний признак прогрессирования процесса. [12]. В своем исследовании А. O'Regan с соавт. отмечали, что самое частое отклонение от нормы при саркоидозе – рестриктивные нарушения с уменьшенной ФЖЕЛ, снижение DLco или снижение одновременно обоих показателей. Проведение серий спирограмм и измерение DLco необходимо для контроля эффекта от терапии и прогрессирования болезни [13].

Снижение DLco также является важным прогностическим маркером смертности при саркоидозе, важность которого увеличивается с возрастом. Рекомендации пред-

усматривают измерение DLco в первую очередь, т. е. в исходной точке. IV стадия болезни – важный прогностический фактор в отношении смертности, но без показателя DLco его ценность снижается. Угроза состоянию больного очевидна, если DLco <60% от должной величины, ФЖЕЛ <70% от должной величины, DLco/VA <70% от должной величины. Более того, значения DLco в каждом отдельном случае могут иметь свою трактовку [14].

Очень частый вопрос, какие функциональные изменения требуют начала активной терапии. А. Wells (Великобритания) отвечает на этот вопрос следующим образом: лечение должно быть начато, если DLco <50% от должной величины или DLco 50-65% от должного значения и имеются симптомы и снижение ФЖЕЛ, DLco/VA, и/или ухудшение по КТВР, т. е. при наличии признаков прогрессирования болезни. При DLco <60% от должного значения логично провести скрининг на возможное поражение сердца и эхокардиографию.

P. Ungprasert et al. считают, что снижение форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) по сравнению с исходным уровнем с 10% до 15% или более, и/или от 15% до 20% или более для показателя диффузионной способности легких (DLco) являются общепринятыми пороговыми показателями значительного снижения функции легких. Это может служить достаточно серьезным основанием, чтобы оправдать лечение даже без серийного контроля тестов ФВД. Это чаще пациенты с симптомами, ограничивающими повседневную активность, и параметрами ФВД на исходном уровне (ФЖЕЛ 70% от прогнозируемого значения и DLco 60% от прогнозируемого значения) [15].

Авторы отмечают, что необходимо выявлять и лечить больных с высоким риском плохого прогноза болезни, а оценка диффузионной способности легких является ключевым тестом для этого [16, 17].

**Методы.** Было обследовано 52 пациента с саркоидозом органов дыхания. Исследование выполнено как поперечное-одномоментное, проспективно-ретроспективное. Период наблюдения больных составил в среднем 18 месяцев. В 76,9% случаев проведена верификация диагноза путем проведения ТБ или ВТС биопсии легких, лимфоузлов.

В исследование были включены пациенты обоего пола в возрасте от 18 лет до 70 лет, подписавшие информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями исключения были: острая инфекционная патология, онкопатология, декомпенсированные хронические заболевания (ХСН, СД), отказ пациента от продолжения исследования.

Спирометрическое исследование проводилось на установке Master Screen Body фирмы «Erich Jaeger» (Германия).

Диффузионная способность легких оценивалась методом одиночного вдоха с задержкой дыхания и коррекцией полученных данных по уровню гемоглобина на аппарате Power Cube Diffusion фирмы «Ganshorn Shiller Group» (Германия) с помощью газов, хорошо растворяющихся в крови с соблюдением стандартов исследования ATS и ERS 2005.

Для определения DLco методом однократного вдоха с задержкой дыхания использовали газовую смесь, содержащую углекислый газ (CO<sub>2</sub> 0,25-0,30%), индикаторный газ (относительно нерастворимый и относительно химически и биологически инертный газ гелий), кислород (21%) и азот. Диффузионную способность легких определяли по степени уменьшения в выдыхаемом воздухе концентрации CO, что отражает его перенос в кровь.

Пациент по команде спокойно выдыхал весь воздух до уровня остаточного объема легких. Время выдоха должно быть не более 12 сек. Затем, по команде, пациент делал максимально глубокий интенсивный вдох газовой смеси до

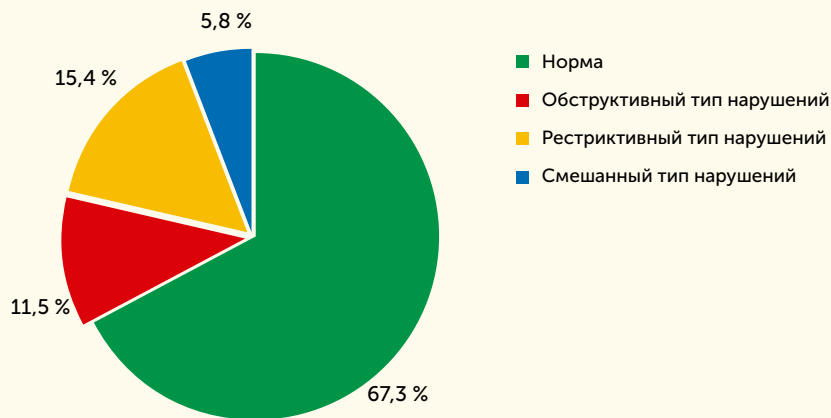




уровня общей емкости легких. После задержки дыхания (по истечении 7-8 с) по команде врача пациент делал быстрый выдох (время сбора альвеолярной пробы должно составлять менее 4 с) [18, 19]. Далее определяли количество CO, перешедшей в кровь. При этом измеряли CO в альвеолярном газе до и в конце задержки дыхания. Тест повторяли через 5 мин, если результаты двух попыток варьируют в пределах не более 10%, то рассчитывали среднюю величину для итогового заключения. В соответствии с рекомендациями ERS и ATS [20-22], объем вдоха газовой смеси должен быть не менее 85-90% от ЖЕЛ при спокойном вдохе или форсированной ЖЕЛ (ФЖЕЛ) (берется максимальное значение из этих показателей (ЖЕЛ макс). Тест считали выполненным, если получены как минимум два технически приемлемых воспроизводимых измерения. Не рекомендуется проводить более 5 измерений DLco во время одного исследования [18]. Чтобы гарантировать правильную интерпретацию результатов, делали коррекцию по концентрации гемоглобина [18, 19].

Значение диффузионной способности легких зависит от возраста (уменьшается с возрастом), пола (DLco ниже у женщин, чем у мужчин), роста (у лиц высокого роста DLco выше). В соответствии с критериями Американской медицинской ассоциации, выделяют три степени тяжести нарушений диффузионной способности легких:

- тяжелая степень – DLco менее 40% от должного значения;



**Рисунок 1.** Характеристика изменений спирограммы у пациентов с саркоидозом (n=52)

- средняя степень – DLco 40–60% от должного значения;
- легкая степень – DLco 60-80% от должного.

Описательная статистика использовалась для оценки частоты различных исследуемых параметров. Непрерывные переменные представлены как медиана (межквартильный интервал выражен как 25 и 75 квартиль), а категориальные переменные представлены как N (%).

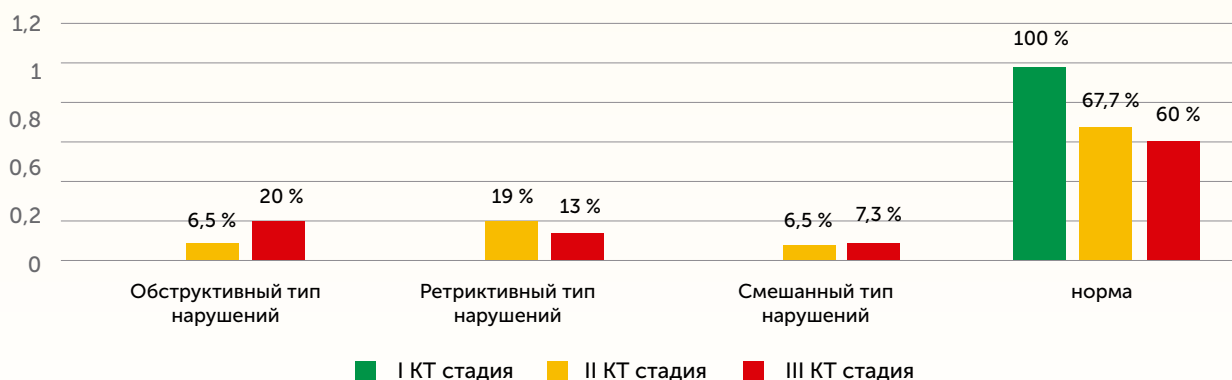
Для сравнения показателей лабораторных и инструментальных данных между группами с различными стадиями на КТ был использован тест Краскела-Уоллиса. Для оценки различий между категориальными переменными был использован критерий хи-квадрат или точный критерий Фишера (если данные ячеек были равны пяти или меньше пяти). Значения  $P > 0,05$  считались значимыми. Данные были проанализированы с помощью программы SPS, Stata.

### Результаты

Спирометрическое исследование проведено всем 52 пациентам. Нарушение ФВД выявлено в 32,7% случаев. Детальный анализ зарегистрировал следующие типы нарушения вентиляционной способности легких: обструктивный тип нарушения – в 11,5% случаев, рестриктивный – в 15,4% случаев. В 5,8% случаев имел место смешанный тип вентиляционных нарушений (рис. 1).

При I рентгенологической стадии саркоидоза не зарегистрированы вентиляционные нарушения. Для II рентгенологической стадии нормальные показатели ФВД зарегистрированы в 67,7% случаев. Среди них преобладал рестриктивный тип нарушений – в 19,3% случаев, с одинаковой частотой (по 6,5% случаев) выявлены обструктивный и смешанный типы нарушения вентиляционной способности легких.

При III рентгенологической стадии саркоидоза легких нор-



**Рисунок 2.** Сопоставление спирометрических показателей и рентгенологических стадий у пациентов с саркоидозом органов дыхания (n=52)

мальные показатели имели место в более половине случаев (60%), в 20% случаев – обструктивные нарушения, рестриктивный тип нарушения вентиляционной способности легких – в 13% случаев, смешанный тип – в 7,3% случаев ( $p = 0,5096$ ) (рис. 2).

Так как при саркоидозе развивается гранулематозный процесс, затрагивающий аэрогематический барьер, спирометрическое исследование недостаточно информативно. Для более глубокого изучения нарушений газообменной функции легких при саркоидозе органов дыхания проведено исследование диффузионной способности легких по показателю DLco с поправкой по гемоглобину (Hv) у 73,1%. Снижение уровня DLco выявлено в 55,3% случаев.

Для обработки статистических результатов учитывалось наличие либо отсутствие диффузионных нарушений (качественный признак), а также степень выраженности от 1 (легкие нарушения) до 3 (выраженные нарушения диффузионной способности). Снижение DLco выявлено у 21 пациента (55,3% всех обследованных). При этом у большинства из них, 39,5% (15 пациентов), диагностировано нарушение диффузионной способности легкой степени – DLco в пределах 60-80% от должной величины. У 6 пациентов (15,8%) выявлено снижение средней степени – DLco 40-60% от должной величины. Нарушений диффузионной функции тяжелой степени в настоящем исследовании не выявлено (рис. 3).

Средний показатель DLco у обследованных пациентов составил

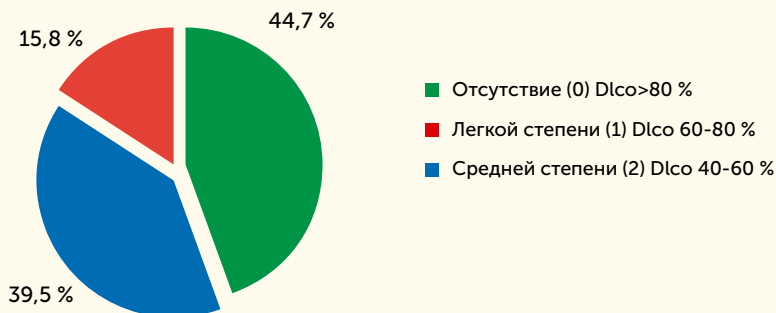


Рисунок 3. Характеристика изменений DLco у пациентов с саркоидозом органов дыхания (n=38)

75% от д.в. (64,8-87), что соответствует легкой степени.

При I рентгенологической стадии в 5,9% случаев имело место снижение DLco легкой степени. Почти у половины пациентов со II рентгенологической стадией выявлено снижение DLco легкой степени – 47,8%, в 13,2% случаях – снижение средней степени тяжести. Нарушение газообменной функции при II рентгенологической стадии, скорее всего, обусловлено активным гранулематозным воспалением на уровне аэрогематического барьера.

У пациентов с III рентгенологической стадией саркоидоза легких зарегистрировано снижение легкой степени в 33,3% случаев, средней степени тяжести – в 16,7% случаев. Вероятно, это обусловлено проведением глюкокортикостероидной терапии, так как при данной рентгенологической стадии преобладали пациенты с хроническим рецидивирующим течением ( $p=0,009652$ ) (рис. 4).

**Выводы**

Изменения спирометрических показателей вентиляционной способности легких могут быть

результатом сужения просвета мелких бронхов гранулематозным воспалительным процессом, а также вследствие компрессии стенки бронхов увеличенными ВГЛУ, за счет деформации и рубцового фиброза бронхов в исходе воспалительного процесса. В большей степени спирометрические показатели снижаются при II и III стадиях саркоидоза, когда формируются более выраженные воспалительные и фиброзные процессы в респираторном тракте. Однако спирометрические показатели не всегда отражают истинные нарушения функции дыхания, учитывая формирование гранулематозного процесса преимущественно в интерстициальном пространстве легких. Гранулематозный воспалительный процесс затрагивает зону аэрогематического барьера, что диктует необходимость проведения исследования диффузионной способности легких, позволяющего изучить нарушения транспорта кислорода в зоне альвеолярно-капиллярной мембраны. Показатель DLco является более чувствительным, более информативным в оценке газообменной функции легких, позволив-

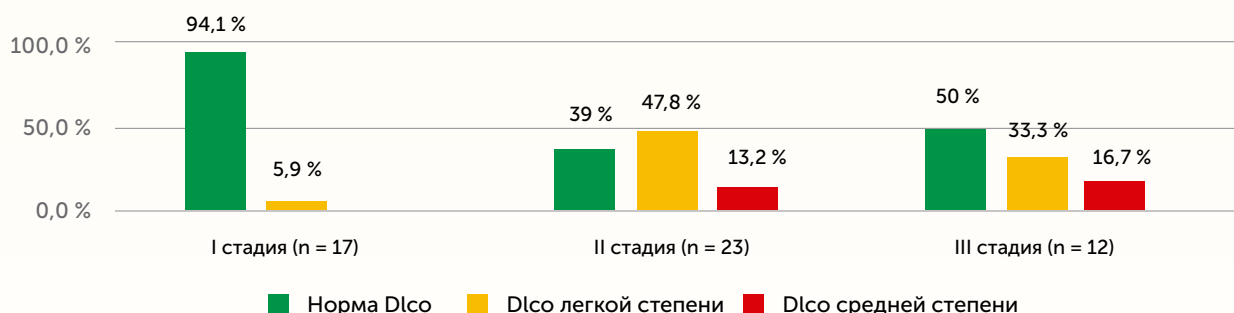


Рисунок 4. Изменение диффузионной способности легких (DLco) в зависимости от рентгенологической стадии саркоидоза органов дыхания (n=38)



ший выявить эти нарушения у пациентов с саркоидозом легких при наличии у них нормальных спирометрических параметров.

Таким образом, исследование функции дыхания методами спирометрии и исследования DLco – необходимые критерии оценки тяжести, прогрессирования, эф-

фективности терапии, а также прогноза пациентов с саркоидозом органов дыхания. Использование этих методов, наряду с проведением КТ легких, особенно информативного метода исследования DLco, позволяет уже на ранних стадиях болезни судить о формировании прогрессирующе-

го легочного интерстициального фиброза при саркоидозе легких и определить правильную тактику ведения пациента, в ряде случаев с решением вопроса о применении противофибротической терапии нинтеданибом, системных глюкокортикостероидов, цитостатиков, эфферентных методов лечения.

### Список литературы

1. Baughman R.P. и др. Sarcoidosis in America. Analysis Based on Health Care Use // *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2016. Т. 13. № 8. С. 1244-1252.
2. Johan Grunevald и др. Sarcoidosis // *Nat. Rev. Dis. Prim.* 2019. Т. 5. № 1. С. 45.
3. Baughman R.P., Culver D.A., Judson M.A. A Concise Review of Pulmonary Sarcoidosis // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011. Т. 183. № 5. С. 573-581.
4. Турлай Е.А. Особенности функции внешнего дыхания при саркоидозе органов дыхания // *Бюллетень СО РАМН.* 2006. Т. 4. № 122. С. 172-174.
5. Савушкина О.И., Антипушина Д.Н., Зайцев А.А. Роль комплексного исследования респираторной функции в выявлении вентилиционно-диффузионных нарушений в многопрофильном военном стационаре // *Пульмонология.* 2015. Т. 25. № 1. С. 82-85.
6. Богородская Е.М., Евфимьевский В.П., Борисов С.Е. Ф.Т.А. Два варианта нарушения механики дыхания у больных саркоидозом легких III стадии. Пульмонология, 2001. Приложение // 11-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания: Сб. резюме. Реферат, № XLIII.I. – 2001. – С. 225.
7. Евфимьевский В.П. Нарушения дыхательной функции при гранулематозах и распространенных поражениях иной природы // *Пособие для врачей.*
8. European Respiratory Society Monograph, Vol. 96. 2022 ISBN (electronic): 978-1-84984-146-7 DOI: 10.1183/2312508X.erm9622No Title.
9. Nunes H. и др. Sarcoidosis // 2007.
10. Ciesliciki J., Zych D., Zielinsky J. Airways obstruction in patients with sarcoidosis // *Sarcoidosis.* 1991. С. 42-44.
11. Визель А.А. Саркоидоз. Монография. – М.: Изд-во холдинг «Атмосфера», 2010.
12. Kameneva M. и др. Changes in lung mechanics and gas exchange in patients with pulmonary sarcoidosis (PS) // *Eur. Respir. J.* 2014. Т. 44. № Suppl 58.
13. O'Regan A., Berman J.S. In the Clinic: Sarcoidosis // *Ann. Intern. Med.* 2012. Т. 156. № 9. С. 1-16.
14. Richard W R., James W.E. Pulmonary function testing and sarcoidosis: A review // *Lungs Breath.* 2018. Т. 2. № 1. С. 1-5.
15. Ungprasert P., Ryu J.H., Matteson E.L. Clinical Manifestations, Diagnosis, and Treatment of Sarcoidosis // *Mayo Clin. Proc. Innov. Qual. Outcomes.* 2019. Т. 3. № 3. С. 358-375.
16. Baughman RP, Judson M W.A. The indications for the treatment of sarcoidosis: Wells Law // *Sarcoidosis VLDL* [Internet]. 2018Feb.1 [cited 2021Jan.31];34(4)280-2. Available from <https://www.mattioli1885journals.com/index.php/sarcoidosis/article/view/6954>. № Vol.34 No. 4 (2017).
17. Визель А.А. И.Ю.В. Саркоидоз в выступлениях и публикациях ежегодной конференции Американского торакального общества (ATS 2016) // *РМЖ.* 2017. № 3. С. 206-210.
18. Черняк А.В., Неклюдова Г.В. Исследование диффузионной способности легких: новые технические возможности и стандарты проведения исследования // *Практическая пульмонология.* 2017. Т. №2. С. С. 56-62.
19. Graham B.L. 2017 ERS/ATS Standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung // *Eur. Respir. J.* 2017. Т. V. 49: 160.
20. American Thoracic Society. Single breath carbon monoxide diffusing capacity (transfer factor), recommendation for a standard technique – 1995 update // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995. Т. V. 152, №6. С. P. 2185.
21. Cotes J.E. Consensus statement on inert gas washout measurement: at the threshold of clinical use // *Eur. Respir. J. Suppl.* 1993. Т. V. 16. С. P. 41.
22. *Функциональная диагностика в пульмонологии: Практическое руководство/ Под ред. Чучалина А.Г. – М.: Атмосфера; 2009. 84-104.*

## Особенности течения внебольничной пневмонии, ассоциированной с SARS-CoV-2, у детей



Д.м.н. Н.А. Белых<sup>1</sup>, к.м.н. Н.А. Аникеева<sup>1</sup>, А.Ю. Панферухина<sup>1</sup>, к.м.н. Н.Н. Фокичева<sup>2</sup>, С.А. Шилина<sup>2</sup>, М.В. Фалетров<sup>2</sup>, Н.Ю. Федосеева<sup>2</sup>, В.В. Майборода<sup>1</sup>, В.В. Горячев<sup>2</sup>, О.А. Соловьева<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, Рязань  
<sup>2</sup>ГБУ РО «ГКБ № 11», Рязань

**Цель исследования:** изучить клинико-лабораторные особенности течения внебольничной пневмонии, ассоциированной с SARS-CoV-2, у детей.

**Материал и методы:** проведено исследование с участием 55 детей (30 мальчиков, 25 девочек), госпитализированных в ГБУ РО «ГКБ № 11» (г. Рязань) с апреля 2020 г. по март 2021 г. с верифицированным диагнозом «COVID-19, внебольничная пневмония».

**Результаты исследования:** среди обследованных пациентов отмечалось преобладание детей в возрасте старше 12 лет (61,8 %). Внутрисемейный контакт с родственниками с лабораторно подтвержденным COVID-19 имели 32 (58,2 %) пациента. У 17 (30,9 %) пациентов имелась различная сопутствующая патология, преимущественно ожирение, заболевания сердечно-сосудистой и центральной нервной системы. Основными клиническими проявлениями у наблюдаемых пациентов были симптомы интоксикации, поражения респираторного тракта и гастроинтестинальные симптомы. В 63,6 % случаев поражение легких соответствовало легкой (КТ-1) степени тяжести. У 15 (27,3 %) пациентов были обнаружены антитела класса IgM к *Mycoplasma pneumoniae*, а бактериологическим методом при анализе мазка из зева у 29 (52,7 %) детей высевались патогены разной видовой принадлежности, среди которых доминирующими возбудителями являлись пневмококки. При этом в 6 (10,9 %) случаях регистрировалась смешанная микоплазменно-пневмококковая инфекция. Выявлена прямая корреляционная взаимосвязь между степенью поражения легких и уровнем С-реактивного белка ( $r = 0,31$ ,  $p = 0,019$ ), АЛТ ( $r = 0,30$ ,  $p = 0,05$ ) и лактатдегидрогеназы ( $r = 0,27$ ,  $p = 0,05$ ), а также наличием сопутствующих заболеваний ( $r = 0,41$ ,  $p = 0,002$ ). На фоне проводимой терапии в состоянии всех пациентов отмечалась положительная динамика.

**Заключение:** при SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонии чаще всего выявлялась сопутствующая респираторная инфекция микоплазменной, пневмококковой и смешанной (микоплазменно-пневмококковой) этиологии (16,4, 12,7 и 10,9 % соответственно). Обнаружена статистически значимая положительная корреляционная взаимосвязь между степенью поражения легких и наличием сопутствующих заболеваний, а также отклонением от нормы ряда лабораторных показателей. При своевременном лечении у большинства пациентов наблюдался благоприятный исход заболевания.

**Ключевые слова:** дети; внебольничная пневмония; новая коронавирусная инфекция; коморбидная патология; вирусная пневмония; микоплазменная пневмония; пневмококковая пневмония

Для цитирования: Белых Н.А., Аникеева Н.А., Панферухина А.Ю. и др. Особенности течения внебольничной пневмонии, ассоциированной с SARS-CoV-2, у детей. РМЖ. 2022;2:6–10.

### Patterns of the community-acquired pneumonia course associated with SARS-CoV-2 in children

N.A. Belykh<sup>1</sup>, N.A. Anikeeva<sup>1</sup>, A.Yu. Panferukhina<sup>1</sup>, N.N. Fokicheva<sup>2</sup>, S.A. Shilina<sup>2</sup>, M.V. Faletrov<sup>2</sup>, N.Yu. Fedoseeva<sup>2</sup>, V.V. Mayboroda<sup>1</sup>, V.V. Goryachev<sup>2</sup>, O.A. Solovyova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ryazan State Medical University, Ryazan

<sup>2</sup>City Clinical Hospital No. 11, Ryazan

**Aim:** to study the clinical and laboratory patterns of community-acquired pneumonia course associated with SARS-CoV-2 in children. **Patients and Methods:** a study included 55 children (30 boys, 25 girls) hospitalized in City Clinical Hospital No. 11 (Ryazan) from April 2020 to March 2021 with an established diagnosis: COVID-19, community-acquired pneumonia.

**Results:** among the examined patients, there was a predominance of children over 12 years (61.8 %). 32 (58.2 %) patients had an intrafamilial transmission with laboratory-confirmed cases of COVID-19 in relatives. 17 (30.9 %) patients had various comorbidities, mainly obesity, diseases of the cardiovascular and central nervous system. The main clinical manifestations in patients who underwent the follow-up were intoxication, respiratory tract lesions and gastrointestinal symptoms. In 63.6 % of cases, lung damage corresponded to mild severity (CT-1). IgM antibodies to *Mycoplasma pneu-*



moniae were detected in 15 (27.3 %) patients, and pathogens of different species (among which pneumococci were the dominant pathogens) were shown by bacteriologic culture technique when analyzing a throat swab in 29 (52.7 %) children. At the same time, mixed mycoplasma pneumonia infection was registered in 6 (10.9 %) cases. A direct correlation was revealed between the stage of lung damage and C-reactive protein level ( $r = 0.31$ ,  $p = 0.019$ ), ALT ( $r = 0.30$ ,  $p = 0.05$ ) and lactate dehydrogenase ( $r = 0.27$ ,  $p = 0.05$ ), as well as the presence of concomitant diseases ( $r = 0.41$ ,  $p = 0.002$ ). There was a positive trend in the condition of all patients during the ongoing therapy.

Conclusion: in SARS-CoV-2-associated pneumonia, concomitant respiratory infection of mycoplasma, pneumococcal and mixed (*Mycoplasma pneumoniae*) etiology was most commonly detected (16.4, 12.7 and 10.9 %, respectively). A statistically significant positive correlation was found between the stage of lung damage and the presence of concomitant diseases, as well as a deviation from the norm of several laboratory parameters. In timely treatment, most patients had a favorable disease outcome.

**Keywords:** children; community-acquired pneumonia; new coronavirus infection; comorbid pathology; viral pneumonia; *Mycoplasma pneumoniae*; pneumococcal pneumonia

For citation: Belykh N.A., Anikeeva N.A., Panferukhina A.Yu. et al. Patterns of the community-acquired pneumonia course associated with SARS-CoV-2 in children. RMJ. 2022;2:6–10.

## Введение

COVID-19 – острое инфекционное заболевание, возбудителем которого является представитель семейства Coronaviridae вирус SARS-CoV-2, отличающийся способностью вызывать тяжелые поражения легочной ткани у людей. Первый случай заражения COVID-19 был зарегистрирован в конце декабря 2019 г. в Китае [1], в марте 2020 г. ВОЗ была объявлена пандемия [2]. На момент написания статьи (сентябрь 2021 г.) было зарегистрировано, согласно мировой статистике, 222 969 174 подтвержденных случая COVID-19 в 214 странах мира, из них 197 776 410 выздоровевших, а количество умерших достигло 4 604 072 человек [3]. При этом количество случаев COVID-19 среди детей и подростков в структуре заболеваемости в разных странах не превышает 16 %. Так, на территории Российской Федерации на пациентов в возрасте от 0 до 18 лет с подтвержденным диагнозом COVID-19 приходится 7,6 % случаев [4]. В США, по данным Американской академии педиатрии, дети составляют 15,1 % от общего числа пациентов с диагностированной инфекцией SARS-CoV-2 [5], а в КНР на долю лиц моложе 19 лет приходится 2,2 % случаев COVID-19 [6].

Спектр клинических проявлений COVID-19 характеризуется большим разнообразием. В настоящее время описано множество сценариев течения данного заболевания – от бессимптомного носительства до крайне тяжелых форм, характеризующихся вовлечением

в патологический процесс различных органов и систем, развитием полиорганной недостаточности и высокой частотой летальных исходов [1, 6]. Вместе с тем у детей и подростков новая коронавирусная инфекция в целом протекает относительно благоприятно. В отличие от взрослого населения, в педиатрической популяции в основном встречаются бессимптомные и легкие формы заболевания [4, 6, 7]. Тяжесть клинических проявлений чаще всего обусловлена поражением терминальных отделов респираторного тракта и развитием пневмонии [7–9].

По данным Е.И. Красновой и соавт. [7], у 218 детей с лабораторно верифицированным диагнозом COVID-19 развитие пневмонии наблюдалось в 11,5 % случаев, причем частота поражения легких была значительно выше среди пациентов грудного возраста и подростков. Авторы отметили, что у детей первого года жизни в основном регистрировалось атипичное течение заболевания, в то время как для пациентов пубертатного возраста было более характерно манифестное течение COVID-19. В исследовании W.R. Otto et al. [8] сообщается, что из 424 детей, имевших положительный результат теста на SARS-CoV-2, госпитализированы были 77 (18,2 %) пациентов, из которых 24 (31,2 %) нуждались в респираторной поддержке. В работе M. Jahangir et al. [9] указано, что у пациентов педиатрических отделений с подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2 ( $n = 224$ ) в 147 (65,6 %) случаях были обнаружены

рентгенологические изменения, свидетельствующие о развитии пневмонии, как правило, легкой степени тяжести. Некоторые авторы обращают внимание на наличие сопутствующей патологии как основного фактора риска развития SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонии у детей [9, 10]. Однако в системном обзоре и метаанализе C.R. Jutzeler et al. [11] сообщается, что из 1054 детей с COVID-19 коморбидные заболевания имели только 2 человека. По данным КТ изменения легочной ткани имели 65 % пациентов. Таким образом, актуальным является изучение особенностей течения COVID-19 у детей.

**Цель исследования:** изучить клиничко-лабораторные особенности течения внебольничной пневмонии, ассоциированной с SARS-CoV-2.

## Материал и методы

Проведено одноцентровое пилотное наблюдательное исследование с участием 55 детей (30 мальчиков, 25 девочек), госпитализированных в ГБУ РО «ГКБ № 11» (г. Рязань) с апреля 2020 г. по март 2021 г. с диагнозом «COVID-19, среднетяжелое/тяжелое течение, внебольничная пневмония вирусной/вирусно-бактериальной этиологии». Верификацию диагноза осуществляли согласно современным клиничко-лабораторным критериям этиологической диагностики, в том числе путем обнаружения РНК SARS-CoV-2 в материале мазка из рото- и носоглотки методом полимеразной цепной реакции

(ПЦР), а также с учетом современных клинико-рентгенологических критериев вирусного поражения легких при использовании специализированных методов лучевой диагностики.

Критериями включения в исследование являлись:

1. Возраст от 1 мес. до 17 лет 11 мес. 29 дней.
2. Верифицированный (путем обнаружения РНК SARS-CoV-2 в материале мазка из рото- и носоглотки методом ПЦР) диагноз «новая коронавирусная инфекция COVID-19».
3. Наличие признаков поражения легочной ткани, типичных для пневмонии вирусной этиологии по данным КТ органов грудной клетки.

Критериями исключения являлись:

1. Возраст младше 1 мес. и старше 18 лет.
2. Отрицательный результат ПЦР-теста на обнаружение РНК SARS-CoV-2 в материале мазка из рото- и носоглотки.
3. Отсутствие изменений легочной ткани по данным рентгеновской компьютерной томографии органов грудной клетки.

Статистическую обработку проводили с использованием библиотек Pandas, SciPy и языка программирования Python. Учитывая ограниченное число наблюдений, отсутствие нормального распределения, использовали методы непараметрической статистики. Для количественных переменных выполняли расчет медианы и квартилей, данные представлены в виде  $Me [P_{25}; P_{75}]$ , для качественных переменных проведено определение абсолютных значений и их долей (в %) Для корреляционного анализа проводился расчет рангового коэффициента корреляции Спирмена (r) с оценкой уровня значимости (p). Различия считали статистически значимыми при  $p \leq 0,05$ .

#### Результаты исследования

В ходе анализа гендерно-возрастной структуры исследуемой

Таблица 1. Распределение больных с SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонией по возрасту и полу, n (%)

Возрастные группы	Пол		Итого
	мальчики	девочки	
0–12 мес.	4 (7,3)	1 (1,8)	5 (9,1)
1–5 лет	5 (9,1)	1 (1,8)	6 (10,9)
5–12 лет	2 (3,6)	8 (14,6)	10 (18,2)
12–18 лет	19 (34,5)	15 (27,3)	34 (61,8)
Всего	30 (54,5)	25 (45,5)	55 (100)

группы больных (табл. 1) существенных различий в частоте встречаемости SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонии в зависимости от пола не выявлено. Возраст самого младшего пациента составил 1 мес., самого старшего – 17 лет 11 мес. Среди обследованных пациентов отмечалось преобладание детей в возрасте старше 12 лет (34 (61,8 %) человека).

Все пациенты были госпитализированы в инфекционный стационар по экстренным показаниям, из них 22 (40 %) доставлены транспортом территориального центра медицины катастроф из районных больниц области, 17 (30,9 %) поступили по направлению участкового врача-педиатра, бригадами скорой медицинской помощи из дома доставлены 14 (25,5 %) детей, еще 2 (3,6 %) были госпитализированы по самообращению.

В первые 3 сут. от начала заболевания в стационар были доставлены 20 (36,4 %) детей, на 4–6-е сутки – 19 (34,6 %) детей, на 7–10-е сутки – 12 (21,8 %) детей, 2 (3,6 %) ребенка поступили на 11–14-е сутки, 2 (3,6 %) ребенка были доставлены в стационар по истечении 14 сут. с момента появления первых клинических симптомов.

Внутрисемейный контакт с родственниками с лабораторно подтвержденным COVID-19 имели 32 (58,2 %) пациента, для 23 (41,8 %) источник заражения установить не удалось. У 17 (30,9 %) пациентов имела различная сопутствующая патология: ожирение – у 9 (16,4 %), артериальная гипертензия – у 4 (7,3 %), заболевания центральной нервной системы (ЦНС) – у 3

(5,5 %), врожденные пороки сердца – также у 3 (5,5 %), бронхиальная астма – у 2 (3,6 %), бронхолегочная дисплазия – у 1 (1,8 %) Отметим, что у 5 (9,1 %) детей присутствовало сочетание ожирения с патологией сердечно-сосудистой системы.

На момент поступления состояние большинства больных (53 ребенка, 96,4 %) оценивалось как среднетяжелое, 2 (3,6 %) ребенка находились в тяжелом состоянии. Степень тяжести была обусловлена наличием респираторных нарушений и выраженностью интоксикационного синдрома. Основные клинические симптомы, наблюдаемые у детей с COVID-19-ассоциированной пневмонией, представлены в таблице 2.

Среди клинических проявлений инфекционного токсикоза наиболее часто регистрировалась лихорадка различной степени выраженности: субфебрильная – у 22 (40 %) больных, фебрильная – у 20 (36,4 %), повышение температуры более 39,1 °С (высокая фебрильная лихорадка) на момент поступления отмечалось у 6 (10,9 %). У 7 (12,7 %) пациентов температура тела была нормальной. Медиана температуры тела составила 37,9 °С [37,4; 38,5].

У 9 (16,3 %) пациентов имели место явления дыхательной недостаточности 1–2-й степени. Показатели насыщения крови кислородом, как правило, соответствовали нормальным значениям ( $Me = 98 [96; 99]$ ), лишь в 5 (9 %) случаях отмечалось снижение сатурации < 95 % (рис. 1). Увеличение частоты дыхания (тахипноэ) выявлено у 19 (34,5 %) человек. Тахикардия отмечалась у 37 (67,3 %) больных. Нарушения вкуса



и/или обоняния регистрировались у 17 (30,9 %) детей, преимущественно в старшей возрастной группе. Значительно реже выявлялись гастроинтестинальные симптомы и кожная сыпь. Наличие поражения легочной ткани, типичного для пневмонии вирусной этиологии, устанавливалось на основании данных КТ органов грудной клетки. У 35 (63,6 %) пациентов поражение легких соответствовало легкой (КТ-1) степени тяжести, у 14 (25,5 %) выявлялись изменения, характерные для средней степени тяжести (КТ-2), у 5 (9 %) наблюдалось тяжелое поражение легочной ткани, у 1 (1,8 %) – крайне тяжелое поражение. Гематологические отклонения были представлены лейкопенией у 33 (60 %), абсолютной лимфопенией у 28 (50,9 %) и нейтропенией у 22 (40 %) больных. Изменение количества тромбоцитов наблюдалось у 18 (32,7 %) пациентов: у 15 (27,3 %) больных имела место тромбоцитопения, у 3 (5,5 %) – тромбоцитоз. Ускорение СОЭ зарегистрировано у 23 (41,8 %) госпитализированных детей. Повышение уровней С-реактивного белка (СРБ) наблюдалось у 19 (34,6 %) пациентов, аланинаминотрансферазы (АЛТ) и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) – у 11 (20,0 %), аспаратаминотрансферазы (АСТ) – у 14 (25,5 %), креатинфосфокиназы-МВ – у 24 (43,6 %). Концентрация ферритина в сыворотке крови у подавляющей части пациентов находилась в диапазоне нормальных значений, гиперферритинемия наблюдалась только у 15 (27,3 %) больных. Патологические сдвиги в коагулограмме зафиксированы в 8 (14,5 %) случаях. У 5 (9,1 %) детей отмечалось повышение уровня D-димера  $\geq 500$  нг/л, у 2 из них также наблюдалось снижение уровня фибриногена в крови, изолированная гипофибриногенемия имела место у 1 (1,8 %) пациента, гиперфибриногенемия – у 2 (3,6 %). Повышение уровня D-димера наблюдалось у пациентов с наиболее тяжелым и распространенным поражением легких.

У 35 (63,6 %) больных детей было выявлено наличие сопутствующей респираторной инфекции.

Таблица 2. Основные клинические симптомы у наблюдаемых пациентов

Клинические проявления	Количество	
	n	%
<b>Симптомы интоксикации</b>		
Лихорадка	48	87,3
Слабость/вялость	31	56,4
Снижение аппетита	26	47,3
Головная боль	28	50,9
Миалгия	3	5,5
Тахикардия	37	67,3
<b>Симптомы поражения дыхательных путей</b>		
Кашель	53	96,4
Боль в горле	8	14,5
Затруднение носового дыхания	27	49,1
Аускультативные изменения в легких (сухие/влажные хрипы)	11	20,0
Одышка	26	47,3
Тахипноз*	19	34,5
<b>Катаральные явления со стороны верхних дыхательных путей</b>		
Отек и гиперемия носоглотки	28	50,9
Затруднение носового дыхания	27	49,1
Боли в горле	8	14,5
<b>Гастроинтестинальные симптомы</b>		
Тошнота	4	7,3
Рвота	5	9,1
Боль в животе	2	3,6
Диарея	3	5,5
<b>Другое</b>		
Нарушения вкуса и/или обоняния	17	30,9
Кожные высыпания	1	1,8

Примечание. \* – повышенной частотой дыхательных движений считали: для детей в возрасте 1–2 мес. – свыше 60 в минуту, в возрасте 2–12 мес. – свыше 50, в возрасте 1–5 лет – свыше 40, в возрасте старше 5 лет – свыше 20.

Так, методом ИФА у 15 (27,3 %) пациентов были обнаружены антитела класса IgM к *Mycoplasma pneumoniae*, а бактериологическим методом при анализе мазка из зева у 29 (52,7 %) детей высевались патогены разной видовой принадлежности, среди которых доминирующими возбудителями являлись пневмококки (рис. 2). При этом в 6 (10,9 %) случаях регистрировалась смешанная микоплазменно-пневмококковая инфекция.

Эти результаты свидетельствуют, что у детей с SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонией чаще всего диагностировалась сопутствующая респираторная инфекция микоплазменной, пневмококковой и смешанной (микоплазменно-пневмококковой) этиологии (16,4, 12,7 и 10,9 % соответственно).

Лечение пациентов с внебольничной пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, осуществлялось

в соответствии с действующими методическими рекомендациями и включало противовирусные препараты, нестероидные противовоспалительные препараты, муколитики, антикоагулянты и глюкокортикостероиды. Оксигенотерапия проводилась в 3 случаях. При наличии сопутствующей инфекции назначались антибактериальные препараты с учетом чувствительности к ним выделенного возбудителя.

На фоне проводимой терапии в состоянии всех пациентов отмечалась положительная динамика. Летальных исходов в исследуемой нами выборке больных не зафиксировано. Средняя продолжительность нахождения в стационаре составила  $15 \pm 5$  койко-дней. Нормализация температуры отмечалась на 7–10-е сутки стационарного лечения. Среди других клинических проявлений дольше всего сохранялись агевзия, аносмия и кашель. К моменту выписки явления кашля были купированы у всех пациентов, однако обоняние и вкус восстановились только у 3 из 17 детей. Полного регресса лабораторных изменений удалось достичь в 19 (34,5 %) случаях. Выписаны в удовлетворительном состоянии под дальнейшее наблюдение участкового педиатра по месту жительства 53 (96,4 %) ребенка. Состояние 2 пациентов на момент выписки оценивалось как средней степени тяжести, что было обусловлено наличием тяжелой сопутствующей патологии. У одного ребенка коронавирусная инфекция протекала на фоне тяжелой патологии ЦНС (синдром Ретта), у второго – на фоне органического поражения ЦНС и врожденного порока сердца: атрезии легочной артерии и дефекта межжелудочковой перегородки.

Для поиска значимых взаимосвязей между степенью поражения легочной ткани (по данным КТ грудной клетки) и данными лабораторных показателей проведена оценка ранговых корреляций по Спирмену. Выявлена прямая корреляционная взаимосвязь между степенью поражения легких и уровнем СРБ ( $r = 0,31, p = 0,019$ ), АЛТ ( $r = 0,30, p = 0,05$ ) и ЛДГ ( $r = 0,27,$

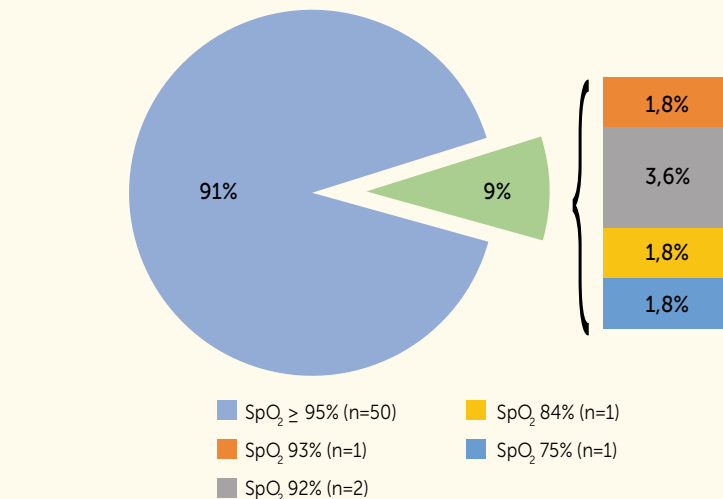


Рисунок 1. Показатели SpO<sub>2</sub> у обследованных детей

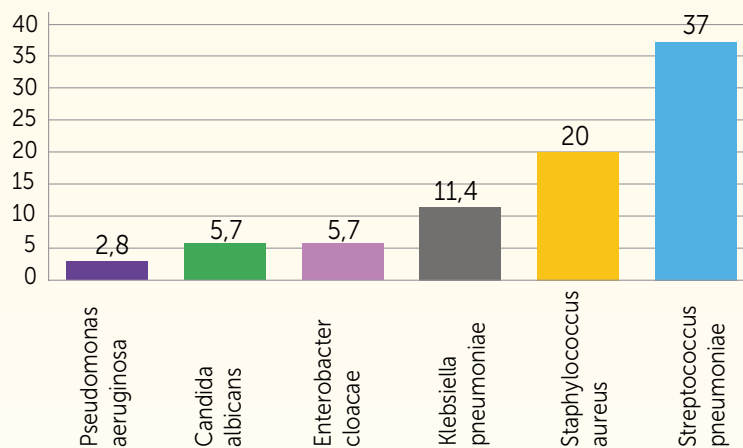


Рисунок 2. Результаты бактериологического исследования мазка из зева

$p = 0,05$ ). Установлена также статистически значимая положительная корреляционная взаимосвязь между степенью поражения легочной ткани и наличием сопутствующих заболеваний ( $r = 0,41, p = 0,002$ ).

### Заключение

Таким образом, среди госпитализированных больных с внебольничной пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV-2, отмечалось преобладание детей в возрасте старше 12 лет (61,8 %). При этом у 30,9 % пациентов выявлены сопутствующие заболевания, среди которых наиболее распространенными были ожирение, патология сердечно-сосудистой системы и ЦНС. Кроме того, у 63,6 % больных диагностирована сопутствующая респираторная инфекция, чаще всего микоплазменной, пневмококковой и смешанной микоплазменно-пнев-

мококковой этиологии (16,4, 12,7 и 10,9 % соответственно). У большинства пациентов поражение легких соответствовало легкой (КТ-1) и средней (КТ-2) степени тяжести (63,6 % и 25,5 % соответственно), тяжелые и крайне тяжелые поражения легочной ткани выявлялись значительно реже – в 9,1 % и 1,8 % случаев соответственно. При этом выявлена статистически значимая корреляционная взаимосвязь между степенью поражения легочной ткани и наличием сопутствующих заболеваний, а также отклонением от нормы ряда лабораторных показателей (СРБ, АЛТ, ЛДГ). Следует отметить, что при своевременном лечении у подавляющего большинства пациентов с вирусным поражением легких, ассоциированным с новой коронавирусной инфекцией, наблюдался благоприятный исход заболевания.





# ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

## УТВЕРЖДЕНА

Приказом Председателя  
РГУ «Комитет медицинского и фармацевтического  
контроля Министерства здравоохранения  
Республики Казахстан»  
от 17.02.2023 г. №060892

## 1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Азитро, 500 мг, таблетки, покрытые оболочкой

## 2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

### 2.1 Общее описание

Азитромицин

### 2.2 Качественный и количественный состав

Одна таблетка содержит

активное вещество – азитромицина дигидрат 524.0 мг  
(в пересчете на азитромицин) 500.0 мг

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрия крахмала гликолят, титана диоксид (Е 171).

Полный список вспомогательных веществ см. в пункте 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые оболочкой

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

## 4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

### 4.1 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.

### 4.2 Режим дозирования и способ применения

#### 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 *Chlamydia trachomatis*, назначают однократно 1000 мг в сутки. Для восприимчивых *Neisseria gonorrhoeae* 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 (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 (см. раздел 4.4).

##### Пациенты с почечной недостаточностью

Для пациентов с легкой и умеренной почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации 10–80 мл/мин) корректировки дозы не требуется. Следует проявлять осторожность при назначении азитромицина пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (СКФ <10 мл/мин) (см. раздел 4.4 и 5.2).

#### Способ применения

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

### 4.3 Противопоказания

- гиперчувствительность к действующему веществу азитромицину, эритромицину, группе макролидов/кетолитов или к вспомогательным веществам, перечисленных в разделе 6.1
- совместный прием с алкалоидами (дигидроэрготамином, эрготамином)
- тяжелые нарушения функции печени
- тяжелые нарушения функции почек
- беременность и период лактации
- дети с массой тела менее 45 кг

### 4.4 Особые указания и 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 пулестез (AGEP) экфолиативный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз (в редких случаях со смертельным исходом) и системными симптомами (DRESS-синдром). Некоторые из этих реакций на азитромицин ведут к развитию рецидивирующих симптомов и требуют более длительного периода наблюдения и лечения.

#### Гепатотоксичность

Печень является основным органом для выведения азитромицина, поэтому азитромицин следует с осторожностью назначать пациентам с выраженным заболеванием печени. Сообщались случаи молниеносного гепатита, потенциально ведущего к опасной для жизни печеночной недостаточности (см. раздел 4.8). 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 эритромицин. Следующие состояния повышают риск развития желудочковых аритмий (в том числе двунаправленной тахикардии), которые могут привести к остановке сердца, вследствие чего азитромицин следует применять с осторожностью у пациентов с текущими проаритмогенными состояниями (особенно женщины и пожилые пациенты), например:

- с врожденным или документально подтвержденным удлинением интервала QT
- больные, которые в настоящее время проходят лечение с другими активными веществами, известными как удлиняющие интервал QT, например, антиаритмические средства класса IA (хинидин и прокаинамид) и класса III (дофетилид, амиодарон и соталол), цизаприд и терфенадин; антипсихотические средства, такие как пимозид; антидепрессанты, такие как циталопрам; и фторхинолоны, такие как моксифлоксацин и левофлоксацин
- с нарушением электролитного баланса, особенно в случаях гипокалемии 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* производят 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 развиться 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 фарингиты, но нет информации, касательно его эффективности для предотвращения острой ревматической лихорадки.

#### Почечная недостаточность

У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (СКФ <10 мл/мин) наблюдалось 33 % увеличение системного воздействия азитромицина (см. раздел 5.2).

#### 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 (см. раздел 4.8).

#### 4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

**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.

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

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

**Дигоксин и колхицин (субстраты P-гликопротеина):** Одновременное применение макролидных антибиотиков, в том числе азитромицина, с субстратами P-гликопротеина, такими как дигоксин и колхицин, приводит к повышению концентрации субстрата P-гликопротеина в сыворотке крови. Таким образом, при одно-

временном 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 глюкуроновых метаболитов. Однако прием азитромицина повышал концентрацию фосфорилированного зидовудина (клинически активного метаболита) в моноуклеарах 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 ингибирует цитохром P450 с помощью комплекса цитохром-метаболит.

**Производные эрготамина:** из-за теоретической возможности развития эрготизма, одновременное использование азитромицина с производными спорыньи не рекомендуется (см. раздел 4.4). 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 статинами.

**Карбамазепин:** в исследовании фармакокинетического взаимодействия азитромицина на здоровых добровольцев, препарат не оказал значительного влияния на уровень карбамазепина в плазме крови или на его активные метаболиты.

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

**Пероральные кумариновые антикоагулянты:** в фармакокинетических исследованиях взаимодействия азитромицин не меняет антикоагулянтный эффект однократной дозы 15 мг варфарина, введенной здоровым добровольцам. В постмаркетинговый период получены сообщения об усилении 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<sub>0-5</sub> 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.

**Эфавиренс:** совместный прием однократной дозы азитромицина 600 мг и 400 мг эфавиренса 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, наблюдалась клинически незначительное снижение  $C_{max}$  (18 %) азитромицина.

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

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

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

**Нелфинавир:** совместное введение азитромицина (1200 мг) и нелфинавира в равновесном состоянии (750 мг три раза в день) привело к увеличению концентрации азитромицина. Клинически значимых побочных эффектов не наблюдалось и коррекция 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/сульфаметоксозол:** совместное введение тримето-

прима/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.

#### 4.6 Фертильность, беременность и лактация

##### Беременность

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

##### Кормление грудью

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.

##### Фертильность

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

#### 4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и 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 занятии с опасными механизмами.

#### 4.8 Нежелательные реакции

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

- 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 аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, повышение билирубина, мочевины и креатинина в крови, аномальный уровень калия в крови
- остеоартрит, миалгия, боль в спине, боль в шее
- диурез, 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 гиперактивность, аносия, 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

#### Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации ЛП с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» ЛП. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях ЛП через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях РК.

РГП на ПВХ «Национальный Центр экспертизы лекарственных

средств и медицинских изделий» Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан <http://www.ndda.kz>

или

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)

#### 4.9 Передозировка

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

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

#### 5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

##### 5.1. Фармакодинамические свойства

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

##### Механизм действия

Азиро является представителем подгруппы макролидных антибиотиков – азалидов, обладает широким спектром антибактериального действия. Связываясь с 50 S – субъединицей рибосом, подавляет синтез белка в микробной клетке.

Механизм резистентности.

Полная перекрестная резистентность существует у *Streptococcus pneumoniae*,  $\beta$ -гемолитического стрептококка группы А, *Enterococcus faecalis* и *Staphylococcus aureus*, включая метициллинрезистентный золотистый стафилококк (MRSA), к эритромицину, азитромицину, другим макролидам и линкозамидам.

Шкала чувствительности микроорганизмов к азитромицину (Минимальная ингибирующая концентрация (МИК), мг/л):

Микроорганизмы	МИК, мг/л	
	Чувствительные	Устойчивые
<i>Staphylococcus spp.</i>	$\leq 1$	$> 2$
<i>Staphylococcus spp.</i> групп А, В, С, G	$\leq 0.25$	$> 0.5$
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	$\leq 0.25$	$> 0.5$
<i>Haemophilus influenzae</i>	$\leq 0.12$	$> 4$
<i>Moraxella catarrhalis</i>	$\leq 0.5$	$> 0.5$
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	$\leq 0.25$	$> 0.5$

##### Восприимчивость

Распространенность приобретенной резистентности может быть разной в зависимости от местности и времени для выделенных видов, поэтому локальная информация о резистентности особенно требуется при лечении тяжелых инфекций. В случае необходимости можно обратиться за квалифицированным советом, если местная распространенность резистентности такова, что эффективность препарата при лечении по крайней мере некоторых типов инфекций сомнительна.

##### Спектр антимикробного действия азитромицина

Обычно чувствительные виды
<b>Аэробные грамположительные бактерии</b>
<i>Staphylococcus aureus</i> метициллинчувствительный
<i>Streptococcus pneumoniae</i> пенициллинчувствительный
<i>Streptococcus pyogenes</i> (группа А)
<b>Аэробные грамотрицательные бактерии</b>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
<i>Pasteurella multocida</i>
<b>Анаэробные бактерии</b>
<i>Clostridium perfringens</i>
<i>Fusobacterium spp.</i>
<i>Prevotella spp.</i>
<i>Porphyromonas spp.</i>
<b>Другие микроорганизмы</b>
<i>Chlamydia trachomatis</i>
<b>Виды, для которых приобретенная резистентность может быть проблемой</b>
<b>Аэробные грамположительные бактерии</b>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> с промежуточной чувствительностью к пенициллину и пенициллинрезистентный
<b>Врожденнорезистентные организмы</b>
<b>Аэробные грамположительные бактерии</b>
<i>Enterococcus faecalis</i>
Стафилококки MRSA, MRSE ( <i>Methicillin-resistant Staphylococcus epidermidis</i> )
<b>Анаэробные бактерии</b>
Группа бактероидов <i>Bacteroides fragilis</i>

\*Метициллинрезистентный золотистый стафилококк имеет очень высокую распространенность приобретенной устойчивости к макролидам и указан здесь из-за редкой чувствительности к азитромицину.

#### 5.2 Фармакокинетические свойства

##### Абсорбция

Биодоступность после перорального введения составляет примерно 37 %. Пиковые концентрации в плазме достигаются через 2-3 часа после приема лекарственного препарата.

##### Распределение

Азитромицин после перорального приема широко распределяется в органах и тканях организма.

В фармакокинетических исследованиях было показано, что концентрации азитромицина, измеренные в тканях, заметно выше (в 50 раз), чем измеренные в плазме, что свидетельствует о том, что азитромицин в значительном количестве связывается с тканями. Связывание с белками сыворотки варьируется в зависимости от концентрации в плазме и находится в диапазоне от 12 % при 0,5 мг/мл до 52 % при 0,05 мг/мл концентрации в сыворотке. Средний объем распределения в равновесном состоянии составляет 31,1 л/кг.

##### Элиминация

Конечный период полувыведения из плазмы точно отражает полувыведение из тканей, 2-4 дня. Приблизительно 12 % от внутривенно введенной дозы азитромицина выводится из организма без изменений с мочой в течение последующих трех дней. Вы-

сокие концентрации неизменного азитромицина были найдены главным образом в желчи. В желчи были обнаружены метаболиты, вызванные N- и O-деметилированием, дезоксаминном и агликоновыми кругами гидроксигликозилования, а также расщеплением конъюгатов кладинозона. Сравнение результатов высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) и микробиологических анализов показало, что метаболиты азитромицина не обладают микробиологической активностью.

Основным путем элиминации является экскреция азитромицина с желчью, преимущественно в неизменном виде. В течение недели примерно 6 % от введенной дозы выглядит как неизменный препарат в моче.

#### 5.3. Данные доклинической безопасности

В исследованиях на животных при применении в дозах в 40 раз превышающих рекомендуемые терапевтические, азитромицин вызвал обратимый фосфолгипидоз, который, однако, не сопровождался токсическими проявлениями со стороны органов и систем. Доказательства возможной взаимосвязи между этими данными и терапевтическими дозами азитромицина, рекомендуемыми для назначения пациентам, отсутствуют.

##### Канцерогенность.

Длительные исследования на животных по оценке канцерогенных свойств не проводились, поскольку препарат рекомендуется для кратковременного приема и соединение не обладает признаками наличия канцерогенного потенциала. **Мутагенность.**

Азитромицин не проявлял мутагенных свойств в стандартных лабораторных тестах на мутагенность: тест на клетках мышьяковой лимфомы, кластогенный тест на клетках лимфоцитов человека, кластогенный тест на клетках костного мозга мышей.

##### Репродуктивная токсичность

В доклинических исследованиях эмбриотоксичности не было выявлено тератогенного действия азитромицина при назначении мышам и крысам. У крыс введение азитромицина в дозах 100 и 200 мг/кг веса тела в день привело к некоторой задержке окостенения скелета плода и наборе веса взрослой особи. В первом постнатальных исследованиях на крысах некоторая задержка наблюдалась при назначении азитромицина в дозах 50 мг/кг/сут.

#### 6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

##### 6.1. Перечень вспомогательных веществ

###### Целлюлоза микрокристаллическая

Повидон

Натрия крахмала гликолят

Кремния диоксид коллоидный

Кальция стеарат

состав оболочки

Гипрометеллоза

Титана диоксид (Е 171)

Триацетин

Масло вазелиновое

##### 6.2. Несовместимость

Не применимо

##### 6.3 Срок годности

3 года

Не применять по истечении срока годности

##### 6.4 Особые меры предосторожности при хранении

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

Хранить в недоступном для детей месте!

##### 6.5 Характер и содержание первичной упаковки

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 информацию из инструкции по применению на казахском и русском языках наносить на пачку.

Пачки с лекарственным препаратом помещают в коробки из картона.

##### 6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним.

Нет особых требований к утилизации  
Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

##### 6.7 Условия отпуска из аптеки

По рецепту

#### 7. 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)

##### 7.1. ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ДЕРЖАТЕЛЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Претензии потребителя направлять по адресу:

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)

#### 8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

РК-ЛС-5№018529

#### 9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 03.12.2014

Дата последнего подтверждения регистрации (перерегистрации): 07.08.2019

#### 10. Дата пересмотра текста

Общая характеристика лекарственного препарата доступна на официальном сайте <http://www.ndda.kz>

ЦЕФАЛОСПОРИН II - ПОКОЛЕНИЯ  
**МЕГАСЕФ**®  
ЦЕФУРОКСИМ АКСЕТИЛ / ЦЕФУРОКСИМ НАТРИЯ



**Торговое название.** Мегасеф® 250; Мегасеф® 750; Мегасеф® 250, Мегасеф® 500.

**Способ применения и дозы.** Мегасеф® 250, 750 предназначен для внутримышечного или внутривенного введения. *Взрослые и дети весом ≥ 40 кг:* от 750 мг до 1.5 г каждые 8 часов; *дети весом < 40 кг:* от 30 до 100 мг/кг/день вводимые в виде 2 или 3 разделенных доз. Таблетки Мегасеф® 250, 500: рекомендованная доза для взрослых и детей массой тела ≥ 40 кг составляет по 250-500 мг 2 раза в день. Рекомендованная доза для детей старше 6 лет с массой тела < 40 составляет по 125-250 мг (10-15мг/кг) 2 раза в день. **Побочные действия.** Побочные реакции случаются очень редко и имеют преходящий характер. *Часто:* нейтропения, эозинофилия, транзиторное повышение печеночных ферментов, реакции в месте инъекции. *Нечасто:* лейкопения, снижение концентрации гемоглобина, ложноположительный тест Кумбса, кожная сыпь, крапивница, зуд, расстройство желудочно-кишечного тракта, транзиторное повышение уровня билирубина. *Редко:* повышенный рост грибов рода Candida, тромбоцитопения, лихорадка лекарственной этиологии. *Очень редко:* гемолитическая анемия. **Противопоказания:** гиперчувствительность к активному компоненту препарата или другим цефалоспориновым антибиотикам; пациенты с известной гиперчувствительностью к цефалоспориновым антибиотикам; тяжелая гиперчувствительность (например, анафилактическая реакция) к любому другому типу бета-лактамов антибактериальных веществ; для таблетки Мегасеф® 250 – детский возраст до 6 лет. **Лекарственные взаимодействия.** Необходимо быть осторожным при одновременном применении цефуроксима с комбинированными пероральными контрацептивами, варфарином, с петлевыми диуретиками, с пробеницидом. Фармацевтически несовместим с аминогликозидами, раствором натрия гидрокарбоната. **Особые указания.** С осторожностью следует назначать препарат пациентам с анафилактической реакцией на пенициллины и другие бета-лактамы антибиотики в анамнезе. При одновременном приеме с аминогликозидами и диуретиками повышается риск возникновения нефротоксических эффектов. При лечении менингита препаратом Мегасеф® 250; 750 у некоторых детей отмечалось снижение слуха легкой и средней степени тяжести, при этом в цереброспинальной жидкости определялись положительные культуры *Haemophilus influenzae* через 18-36 часов терапии. Если у пациента наблюдается продолжительная или значительная диарея, спазмы в области живота, лечение должно быть отменено немедленно и пациент должен быть направлен на дальнейшее обследование. **Беременность.** Данные об использовании цефуроксима у беременных женщин ограничены. Исследования на животных показали отсутствие репродуктивной токсичности. Мегасеф® следует назначать беременным женщинам, только если польза от применения перевешивает риск. Было доказано, что цефуроксим проникает через плаценту и достигает терапевтических уровней в околоплодной жидкости и пуповинной крови после внутримышечного или внутривенного введения препарата матери. **Период лактации.** Цефуроксим выделяется в материнское молоко в небольших количествах. Не ожидается появление побочных реакций при приеме терапевтических доз, хотя нельзя исключать риск диареи и грибковых инфекций слизистых оболочек. Необходимо принять решение в отношении прекращения грудного кормления или прекращения / воздержания от терапии цефуроксимом, принимая во внимание пользу грудного вскармливания для ребенка и пользу терапии для женщины. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту.

27.07.2018г. - 27.07.2023г.  
27.07.2018г. - 27.07.2023г.  
12.06.2017г. - без ограничения срока действия  
12.06.2017г. - без ограничения срока действия  
PK-TC-5№019811  
PK-TC-5№019812  
PK-TC-5№019222  
PK-TC-5№019223  
Мегасеф 250 №1  
Мегасеф 750 №1  
Мегасеф 250 №10  
Мегасеф 500 №10

**ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:**

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



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