

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)  
Бекбосынова М.С. (Астана)  
Базарбекова Р.Б. (Алматы)  
Бектаева Р.Р. (Астана)  
Беркинбаев С.Ф. (Алматы)  
Джусипов А.К. (Алматы)  
Дущанова Г.А. (Шымкент)  
Жаринов О.И. (Киев)  
Зельцер М.Е. (Алматы)  
Изатуллаев Е.А. (Алматы)  
Жусупова А.С. (Астана)  
Жангабылов А.К. (Алматы)  
Жанузаков М.А. (Алматы)  
Каменова С.У. (Алматы)  
Кайшибаева Г.С. (Алматы)  
Козлова И.Ю. (Астана)  
Кузденбаева Р.С. (Алматы)  
Кулмагамбетов И.Р. (Алматы)  
Лепесова М.М. (Алматы)  
Локшин В.Н. (Алматы)  
Мамедов М.Н. (Москва)  
Нургужаев Е.С. (Алматы)  
Пичхадзе Г.М. (Алматы)  
Сейтбаев А.Н. (Алматы)  
Сейсембеков Т.З. (Астана)  
Тогизбаев Г.А. (Алматы)  
Тохтарова Н.Н. (Астана)  
Табеева Г.Р. (Москва)

Выпускающий редактор:  
Карманова Нуртолкын

Журналисты:  
Тленчиева Нагима, Рахметова Айгуль,  
Петрова Оксана

Технический редактор:  
Канахина Оксана

Выпускающий дизайнер:  
Тарадай Татьяна

Фотографы:  
Юсупова Гульжанат, Суджаков 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:  
050059 Республика Казахстан  
г. Алматы, ул. Кажымукана, 86  
БЦ «ALMATAU», офис 4  
Тел: +7 (727) 327-72-45, 292-65-66  
E-mail: masters.trade@mail.ru

Журнал не для продаж.

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

# Человек и Лекарство – Казахстан

Научно-практический  
специализированный  
тематический журнал для врачей

№ 11 (42), 2014

Пульмонология. Аллергология

Уважаемые коллеги!



Наступившая осень и последующая за ней зима принесут немало забот для людей, страдающих бронхолегочными заболеваниями. Это и бронхиальная астма, и ХОБЛ, и пневмонии, которые на сегодняшний день являются серьезной проблемой здравоохранения. В этом номере мы постарались охватить все аспекты данной проблемы и представить новейшие разработки в лечении бронхолегочных заболеваний.

Открывает журнал интервью с главным аллергологом МЗСР РК, руководителем Республиканского аллергологического центра НИИ КиВБ, доктором медицинских наук Нурпеисовым Таиром Темирлановичем,

который подробно расскажет об организации аллергологической службы в Казахстане, о положении с распространением аллергических заболеваний в стране, о современной концепции применения лекарственных препаратов в аллергологии, а также ответит на многие другие вопросы нашего корреспондента.

Также представлен обзор симпозиума по антибактериальной терапии в пульмонологии, прошедший в Астане в рамках Международной научно-практической конференции «Инновационные технологии в респираторной медицине».

В Клубе пульмонологов рассматривается системный взгляд на ХОБЛ, которая представляет весьма серьезную проблему системы здравоохранения и требует кардинальных мер по ограничению курения табака и защите окружающей среды от токсичных аэроирритантов.

Ряд статей посвящен новым методам лечения внебольничной пневмонии, практическим рекомендациям лечения бронхиальной астмы, основанным на результатах клинических исследований.

Для педиатров будет интересна подборка статей об острых респираторных инфекциях у детей и особенностях патогенеза и терапии детского кашля.

Уважаемые коллеги, приглашаем вас на VII Международный Конгресс «Человек и Лекарство – Казахстан», который будет проходить:

29-30 октября 2014, Алматы

(Дом приемов «Бакиасарай», ул. Тимирязева, 42, Атакент)

31 октября 2014, Шымкент

(Областной театр оперы и балета).

Желаем вам, приятного и познавательного чтения!

С уважением, Дуйсеева Гульмира

Журнал выпускается при спонсорской поддержке  
Общественного объединения «МЕДИЦИНСКОЕ ОБЪЕДИНЕНИЕ  
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО РОСТА»

# СОДЕРЖАНИЕ

## ИНТЕРВЬЮ. СОБЫТИЯ. КОММЕНТАРИИ

О некоторых аспектах современной казахстанской аллергологии .....	5
Терапия – за и против .....	8

## КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Хроническая обструктивная болезнь легких: обновленные протоколы диагностики и лечения. Козлова И.Ю. ....	12
--	----

## КЛУБ ПУЛЬМОНОЛОГОВ: ХОБЛ: СИСТЕМНЫЙ ВЗГЛЯД

Политика рациональной антибактериальной терапии обострения хронической обструктивной болезни легких: подход, основанный на минимизации риска параллельного ущерба. Гучев И.А., Сидоренко С.В. ....	22
Принципы легочной реабилитации больных хронической обструктивной болезнью легких. Мецзякова Н.Н. ....	29

## ВНЕБОЛЬНИЧНАЯ ПНЕВМОНИЯ: НОВОЕ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ

Место респираторных фторхинолонов при внебольничных инфекциях дыхательных путей. Козлова И.Ю. ....	34
Неизвестные условно-патогенные бактерии представители микрофлоры человека как возможные возбудители пневмонии. Тең Г.В., Викина Д.С., Вечерковская М.Ф., Доморад А.А., Харламова В.В., Тең В.В. ....	42
Эффективность и безопасность джозамицина при лечении нетяжелой внебольничной пневмонии: результаты многоцентрового клинического исследования. Белоусов Ю.Б., Синопальников А.И., Яковлев С.В., Мухина М.А., Шаляпина О.В. ....	46

## БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА: ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Диагностика и лечение бронхиальной астмы. Сообщение 1. Дядык А.И., Ефременко В.А., Вишинивецкий И.И., Цыба И.Н., Бабанина Т.В., Шукина Е.В. ....	53
Противовоспалительная терапия при бронхиальной астме. Ералиев С.М. ....	61
Беродуал и его место в лечении больных бронхиальной астмой. Овчаренко С.И. ....	67

## НОВОСТИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Влияние осложненного течения заболеваний на характер иммунопатологии и эффективность лечения. Земсков А.М., Земсков В.М., Добросоцких Г.В., Коруняк Д.И., Толмачева А.В., Земскова В.А. ....	71
Эффективность L-аргинина (Тивортина) у горцев с легочной гипертензией на почве хронической обструктивной болезни лёгких. Сооронбаев Т.М., Турсуналиева У., Эшенкулова В.С., Естебесова Б.М., Маражапов Н.Х. ....	75
Острые респираторные инфекции у детей: принципы рациональной терапии. Заплатников А.Л., Глухарева Н.С., Короид Н.В., Мингалимова Г.А. ....	79

## ОБЗОРЫ

Интерстициальные заболевания легких: точка зрения практического врача. Петров Д.В., Овсянников Н.В., Капралов Э.А., Капустьян О.В. ....	86
Применение кларитромицина в терапии острых респираторных болезней у детей. Симонова А.Ю. ....	90
Насальная обструкция: некоторые аспекты морфологии, этиопатогенеза, клиники и лечения. Ходзицкая В.К., Ходзицкая С.В. ....	96
Окончательный диагноз в отделении пульмонологии. Ноников В.Е. ....	101
Детский кашель: особенности патогенеза и терапии. Симонова О.И. ....	105

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Выбор оптимальной бронхолитической терапии больному ХОБЛ в свете новых международных рекомендаций. Юдина Л.В. ....	115
--	-----

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

# О некоторых аспектах современной казахстанской аллергологии

Аллергические заболевания являются актуальной проблемой практического здравоохранения. Ежегодно разрабатываются и внедряются в практику новые препараты, совершенствуются их формы. Все более высокие требования предъявляются к их эффективности и безопасности, удобству применения. Однако, несмотря на все достижения, до сих пор сохраняются высокие показатели частоты аллергических заболеваний, обращений пациентов за медицинской помощью.

Об эпидемиологической ситуации по аллергическим заболеваниям, о современном состоянии аллергологической службы Республики Казахстан и некоторых других аспектах мы попросили рассказать главного аллерголога МЗСР РК, руководителя Республиканского аллергологического центра НИИ КиВБ, доктора медицинских наук Нурпеисова Таира Темырлановича

– Таир Темырланович, расскажите, пожалуйста, о современном состоянии аллергологической службы Республики Казахстан.

– Аллергологическая служба страны представлена Республиканским Аллергологическим Центром НИИ кардиологии и внутренних болезней (г. Алматы), мной (как главным аллергологом и руководителем этого центра), региональными аллергоцентрами в гг. Астана, Актобе, Караганда, Усть-Каменогорск, Шымкент, аллергологическими отделениями, врачами-аллергологами государственных и частных клиник.

Сейчас под руководством Министерства здравоохранения и социального развития РК происходит расширение аллергослужбы, ее переоснащение, разработка концепции до 2020 года. Естественно при этом продолжается и текущая работа по диагностике, лечению и профилактике аллергических заболеваний.

Мы в настоящее время имеем огромный арсенал средств борьбы с аллергией. Хочу заметить, что отставание от мирового фармацевтического рынка мы практически преодолели. В республике есть все необходимые для лечения аллергии препараты, оборудование и реактивы. Естественно, что самые передовые технологии развернуты здесь, в Республиканском АллергоЦентре НИИ КиВБ.



Огромный шаг сделан в последнее время Министерством здравоохранения и РАЦ НИИ КиВБ в отношении пересмотра подходов к специализированной помощи вообще, и аллергологии в частности. Расширение нашего центра, выделение специального государственного заказа на консультативно-диагностическую помощь позволяет любому гражданину РК в любой момент обратиться к нам за бесплатной консультацией и полным обследованием. Для этого надо только получить направление в своей поликлинике.

– Оцените, пожалуйста, ситуацию по раннему выявлению и рациональной терапии аллергическими заболеваниями в регионах.

– Раннее выявление не всегда зависит от врача. В первую очередь – это ответственность самого пациента: необходимо обратить внимание на новые симптомы, пока они еще существенно не снизили качество его жизни. К сожалению, зачастую такие заболевания, как бронхиальная астма диагностируются на запущенных



стадиях, когда о полном выздоровлении говорить не приходится. Отчасти, конечно, это и вина отдельных врачей, прячущих диагноз астмы за другими заболеваниями – бронхит, ОРЗ и т.п.

**– Каково в целом в нашей стране положение с распространением аллергических заболеваний и какова структура основных аллергических нозологий?**

– Наша страна, показывая рекордные темпы экономического роста, входя уже в 50 самых развитых стран мира и стремясь в 30-ку, одновременно с этим и получает неизбежные проблемы, через которые прошли и проходят западные высокоразвитые страны. В том числе это и аллергические болезни, распространенность которых увеличивается при индустриализации, увеличении доли городского населения, «западном» образе жизни и т.п.

Самое частое заболевание – это, конечно, аллергический ринит. По ориентировочным оценкам, его распространенность составляет до 20% городских и 10% сельских жителей. Бронхиальная астма встречается немного реже, ее ориентировочные показатели – 5–7 и 2–3%, соответственно. К сожалению, официальная статистика не в состоянии ответить на эти вопросы более точно.

**– Вы упомянули, что бронхиальная астма порой диагностируется на запущенных стадиях. Какова доля заболеваемости бронхиальной астмой (среди взрослого, детского населения) в структуре аллергопатологий в нашей республике?**

– Обратите внимание на таблицу.

	1996 г.	2004 г.	2012 г.	2013 г.
Заболеваемость астмой на 100 тыс. населения	26,4	39,2	48,4	56,3

Как видно из данных цифр каждый год от 5 до 8 человек заболевают астмой на каждые 10 тысяч населения РК, при этом отмечается быстрый рост показателей (в более чем 2 раза за 17 лет). Естественно, что эти показатели далеки от истинных, но они отражают основные тенденции. Ну и конечно, на одного пациента с астмой приходится как минимум 5 пациентов с аллергическим ринитом и другими, более редкими видами аллергических патологий.

**– Одним из этапов аллергологического обследования является проведение провокационных тестов. Насколько это безопасно?**

– Провокационные тесты, как видно из названия, небезопасны. Должны проводиться только в специализированных аллергоцентрах врачом-аллергологом, который может провести противошоковые и даже реанимационные мероприятия. Естественно, они проводятся

в период полной ремиссии. В связи с этим они выполняются крайне редко, в исключительных случаях.

**– Ваши пациенты – особая категория больных. Важна не только длительность действия препарата, но и быстрота наступления его эффекта. Какие лекарственные средства, удовлетворяющие этому требованию, сейчас доступны?**

– Инъекционные формы препаратов были доступны и в советское время, сейчас же есть современные представители противоаллергических средств, в таблетках и ингаляторах, начинающие действовать практически моментально, но при этом продолжительно. К ним относятся антигистаминные препараты 3-го поколения (левоцетиризин, дезлоратадин), а также ингаляционные средства (комбинация формотерола и будесонида).

В каждом конкретном случае мы подбираем препараты индивидуально.

**– Таир Темурылович, расскажите, пожалуйста, про АСИТ. На что она направлена? Для АСИТ применяются те же аллергены, что и для кожного тестирования?**

– АСИТ (аллерген-специфическая иммунотерапия) – высший пилотаж противоаллергического лечения, направленная на настройку иммунитета на молекулярном уровне, заключается во введении в организм виновных аллергенов в наноконцентрациях в течение продолжительного времени, что ведет к устранению неадекватной гиперреактивности нашего иммунитета к этому веществу. АСИТ должна проводиться только специалистами, и только после тщательного обследования и выявления показаний и противопоказаний. В противном случае очень велика вероятность побочных реакций, усиления аллергии или, в лучшем случае, просто отсутствие должного эффекта. Аллергены, используемые для АСИТ, должны совпадать с аллергенами для кожных проб. Причем слепое использование зарубежных аллергенов неэффективно вследствие географических особенностей. В нашем аллергоцентре доступны различные варианты АСИТ, специально адаптированные под условия Казахстана.

**– В базисной терапии бронхиальной астмы применяют ИГКС. Однако глюкокортикостероиды имеют множество побочных эффектов – безопасно ли их применение?**

– Применение современных ингаляционных глюкокортикостероидов вполне безопасно, так как проникновение их в кровь и в другие органы минимально. Но, естественно, принимать их нужно только по назначению врача и соблюдая правильную технику. Надо сказать, что ингаляционное введение средств (в первую очередь, гормональных) не только в десятки раз безопаснее приема таблеток или инъекций, но и намного эффективнее. Пора наконец отойти от на-

шей общей привязанности к «капельницам» и стационарам!

**– Расскажите, пожалуйста, о современной концепции применения антилейкотриеновых препаратов в аллергологии.**

– Антилейкотриеновые препараты – представители монтелукаста – являются отличной группой противоаллергических и противоастматических средств, очень безопасной (не запрещены даже беременным и кормящим) и эффективной. Применяются 1 раз в день, обычно вечером, в дозе 4, 5 или 10 мг, в зависимости от возраста. На нашем рынке есть брендовый препарат и целый ряд генериков, производимых другими фирмами по лицензии и по более низкой цене.

**– Таир Темырланович, возможен ли полный контроль над течением болезни у больных бронхиальной астмой?**

– Конечно, возможен, ее необходимо контролировать. Это основная цель лечения.

**– Существует ли База данных (реестр) больных бронхиальной астмой? Ведется ли учет эффективности лечения больных бронхиальной астмой?**

– В нашем Центре разработан электронный регистр «Астма», который активно используется, однако мы не планируем его распространение на всю страну, так как в настоящее время под эгидой Министерства активно участвуем в разработке национального проекта «Электронное здравоохранение», в котором будет выделена отдельная часть под аллергологию.

**– Больные с сочетанной аллергопатологией, с аутоиммунными заболеваниями (АИТ, АИГ, СКВ и др.), с микогенными аллергиями и др. Кто должен лечить эти категории больных?**

– На самом деле в каждом конкретном случае лечится сначала та патология, которая приносит наибольший вред. Но в целом, я бы советовал начать с консультации аллерголога, так как усиление аллергического фона и лекарственная аллергия может свести на нет усилия всех остальных специалистов.

**– В своей повседневной деятельности Вы ориентируетесь на национальные протоколы диагностики и лечения, или руководствуетесь международными стандартами?**

– Я и другие сотрудники нашего АллергоЦентра являемся авторами всех основных стандартов диагностики и лечения аллергических заболеваний в РК, которые мы создавали с учетом современного мирового опыта и последних международных клинических рекомендаций. Естественно, слепое копирование зарубежного опыта нецелесообразно, именно поэтому адаптация так важна.

**– Как Вы оцениваете специализированную помощь на амбулаторно-поликлиническом, стационарном, экстренном уровнях больным аллергическими заболеваниями?**

– В нашем центре – на пять с плюсом, разумеется.

В целом по стране по-разному: к сожалению, есть регионы, где нет ни одного аллерголога на всю область. Наибольшая доступность аллергологической помощи, конечно, в городе Алматы, чему в огромной степени способствовали сотрудники РАЦ НИИ КиВБ.

**– Таир Темырланович, каким Вы видите дальнейшее развитие аллергологической службы Казахстана?**

– Мы достигли очень много успехов. Даже за этот год. Государство выделило нашему Центру субсидии для бесплатной диагностики и лечения аллергиков со всего Казахстана. Со следующего года мы рассчитываем, что этот госзаказ еще больше расширится.

Наш Центр расширяется. Если в прошлом году у нас в штате было всего 5 аллергологов, то теперь 12. Увеличиваются и возможности, закупается новая аппаратура, реактивы, медикаменты. Консультативная помощь оказывается как взрослым, так и детям.

Буквально на днях, я как главный аллерголог МЗСР РК, представил в Министерство концепцию развития аллергослужбы страны до 2020 года, где была обоснована необходимость скорейшего усиления мер по борьбе с аллергией в национальном масштабе.

**– И в завершение нашей беседы, подскажите, пожалуйста, как попасть к вам на прием?**

– Наш Республиканский Аллергологический Центр НИИ КиВБ МЗСР РК всегда готов оказать любую помощь больным аллергическими патологиями любого возраста. Причем большую часть услуг вы можете получить бесплатно. Достаточно обычного направления из участковой поликлиники (его должны выдавать при любых подозрениях на наличие аллергии, мы не возьмем оплаты ни с вас, ни с вашей поликлиники), подписанной врачом и закрепленной печатью врача и самой поликлиники.

Обращайтесь к нам, мы сделаем все возможное для полноценной диагностики и лечения аллергических заболеваний вас и ваших детей!

**– Спасибо за беседу.**

*Вопросы задавала Айгуль Рахметова*

**Контактная информация**  
НИИ кардиологии и внутренних болезней МЗСР РК  
Республиканский Аллергологический Центр  
г. Алматы, ул. Айтеке би, 120  
Телефоны: 233-01-31, 233-01-33.  
Телефон/факс: 272-45-01  
Электронный адрес:  
Allergolog@mail.kz и Dr.TT@mail.ru (личный)

# Терапия – за и против

В Астане в рамках Международной научно-практической конференции «Инновационные технологии в респираторной медицине» состоялся симпозиум по антибактериальной терапии в пульмонологии, организатором которого выступила компания SANDOZ.



Сегодня респираторная медицина – одно из наиболее бурно развивающихся направлений в современном здравоохранении. Болезни органов дыхания продолжают занимать лидирующие позиции в структуре заболеваемости и смертности, определяя актуальность и кооперацию усилий различных специалистов в вопросах респираторной патологии.

Развивается респираторная медицина и в Казахстане, активно занимая лидирующие позиции в Центрально-Азиатском регионе. О том, какой сегодня может быть оптимальная антибактериальная терапия при лечении пневмонии и сопутствующих заболеваний рассказал профессор кафедры пропедевтики внутренней медицины Винницкого национального медицинского университета им. М.И. Пирогова Юрий Мостовой.

По его словам, практикующим врачам часто приходится

встречаться в жизни с такими ситуациями, когда приходится лечить пневмонию у пациента с сопутствующей патологией. И таких пациентов, как правило, больше, чем пациентов, страдающих только пневмонией. Но вот только как часто учитывается то, что у человека есть сопутствующая патология, то, как будет влиять антибиотик у пациента с гипертонией, с ишемической болезнью, на его основное заболевание? Как он будет сочетаться с теми препаратами, которые принимает сам пациент? Будет ли суммарный эффект или наоборот будет отрицательное восприятие этой комбинации? Для того чтобы узнать это, на обычном клиническом случае можно проследить ряд ситуаций, максимально приближенных к ситуациям, происходящим в жизни. Главное – необходимо обращать внимание на нюансы и детали, потому что из них как раз и складывается работа врача.

Итак, для примера, мужчина, 68 лет. Диагноз – ишемическая болезнь сердца, прогрессирующая стенокардия, фибрилляция предсердий, сахарный диабет, и острая респираторная инфекция. Лечение проводилось самостоятельно, принимался парацетамол, после чего температура была снижена, однако продолжали беспокоить боли в сердце, сердцебиение и одышка, стали отмечаться отеки нижних конечностей. К вечеру температура повысилась снова, усилился кашель, что стало причиной обращения в больницу. Анамнез – отягчающих профессиональных факторов нет, 10 лет лечился по поводу ИБС, пять лет назад поставили сахарный диабет, в течение последних шести месяцев не принимал антибиотики (что будет важно для выбора следующего шага терапии!). Не имеет вредных привычек, но имеет тахикардию – 120 ударов в минуту, тахипноэ – 34, артериальное



давление на момент осмотра – 100/60 при рабочем 130/80. То есть, по мнению профессора Мостового, здесь присутствует три необычных момента: тахикардия, тахипноэ и гипотония по отношению к реальной ситуации. Кроме того, ослабленное дыхание и звучные мелкопузырчатые хрипы – один из частых признаков пневмонии, крепитация 10 процентов. Тоны сердца ослаблены, аритмичны, печень увеличена на три сантиметра. Анализы: лейкоцитоз, увеличенное СОЭ, существенно повышен уровень глюкозы, изменены практически все печеночные пробы. Столь подробное описание приводится Юрием Мостовым для того, чтобы в дальнейшем правильно учитывать выбор антибиотиков. Также имеется фактор риска – пациент с избыточным весом, с воспалительным процессом, что дает риск тромбоэмболии легочной артерии, а значит необходима госпитализация.

При этом важен вопрос частоты негоспитальной пневмонии у лиц пожилого возраста с появлением симптомов декомпенсации сердечно-сосудистой системы. Как правило, эта цифра достигает более 30 процентов, причем зачастую первыми признаками пневмонии у паци-

ента является не респираторная симптоматика, а декомпенсация имеющейся сопутствующей патологии. И часто такие пациенты рассматриваются как больные не с пневмонией, а с ИБС. Их лечат, но опаздывают с назначением антибактериального препарата, что в дальнейшем приводит к целому ряду критических ситуаций. А значит, необходимо применение интенсивной терапии, используя определение оптимальной шкалы пневмонии, которая позволяет отсечь эмоциональный компонент, выводя на документированный показатель.

Исходя из сказанного, можно сделать вывод, что данный пациент должен лечиться кратко-временно, в терапевтическом отделении. Но каковы будут варианты выбора терапии, ведь сегодня существует достаточно широкий арсенал базисных антибактериальных препаратов? Встает вопрос, что назначить из перечисленного:

- амоксициллин/клавуланат в диспергированной форме;
- амоксициллин плюс макролид;
- респираторный фторхинолон.

По мнению профессора Мостового, первый вариант по

многим показателям оказывается предпочтительнее, тем более этот лекарственный препарат собирается сейчас выйти и на казахстанский рынок фармпродукции. Его рекомендуется применять два раза в день по одному грамму.

Необходимо также подобрать сопутствующую терапию. Здесь Юрий Мостовой рекомендует небиволол. Это наиболее либеральный бета-блокатор в отношении респираторной системы, в отношении сахарного диабета, и который рекомендован при респираторной патологии. Необходимые лекарственные препараты в этой клинической ситуации: небольшая доза дигоксина для уменьшения тахикардии, диуретик для снятия отека легкого, спиронолактон, который является препаратом первой линии при лечении недостаточного кровообращения, как антагонист альдостерона, по мнению специалистов, именно с ним связана хорошая перспектива. Также выбор падает на ривароксабан, который единственный может применяться для профилактики и лечения ТЭЛА, признаки которого в данном случае налицо. К слову, пациенту показано пероральное употребление лекарственных препаратов, потому что это не травмирует сосуды и слизистую кишечника и желудка, так как в данном случае пациенту противопоказано внутривенное введение препарата.

Но все-таки основой служит выбранный профессором амоксициллин/клавуланат. По его словам, согласно международным протоколам, этот препарат является препаратом выбора, когда пациент имеет документированную пневмонию. Есть еще ряд причин. Во-первых, Амоксиклав® отличается широким спектром действия. Он работает на грамположительные –



пневмококк, грамотрицательные – гемофильус-инфлюэнце, микрорганализмы. Однако спектр действия Амоксиклава не покрывает атипичные возбудители, такие как хламидии, микоплазмы. Но клиническая картина приведенного пациента абсолютно не соответствует развитию у него пневмонии, вызванной атипичной флорой. Кроме того, у лиц пожилого возраста атипичная

зистентность, которая основывается на многочисленных данных клинических исследований (Пегас-III). Уже через 48–72 часа можно отслеживать, как и положено, динамику эффективности действия антибиотика. И, если через 72 часа нет положительной динамики, то следует думать о том, что это не пневмония, либо это осложненная пневмония, или неправильно назначе-

максимум семь дней: подобрали лечение, довели до стабильного состояния, перевели на ступенчатую терапию, отправили домой. И не 18, не 21 день.

Кроме того, профессор приводит еще несколько методов лечения, для которых в качестве сравнения с чистым амоксициллином/клавуланатом были выбраны макролиды, которые кардиотоксичны и способствуют развитию аритмии. Необходимо отметить, что это довольно новые данные, и это касается лиц пожилого возраста, женского пола, а также сопутствующих заболеваний всех категорий.

Таким образом, у нашего пациента мерцательная аритмия, артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, и назначение ему макролида могло вызвать необратимую реакцию. Или кларитромицин, на который также в данном случае стоит обратить внимание, поскольку его прием может спровоцировать инфаркт миокарда, аритмию. Аналогичная ситуация с азитромицином, второй молекулой из макролидов, которая эксплуатируется во всем постсоветском пространстве, что приводит к печальной статистике по уровню смертности пациентов, принимающих его. Пусть это не частые случаи, но, тем не менее, думая и грамотный врач, имея такого пациента, о котором шла речь выше, с нарушением сердечного ритма, сердечной недостаточностью, должен помнить, что такой случай – один на сто тысяч, но он может быть – кларитромицин и азитромицин вызывает целый ряд кардиорисков.

Пациенту был также назначен дигоксин, который так же увеличивает риск кардиотоксического действия на 10 процентов. Кроме того, не очень хорошая комбинация назначения макролидов со статинами. А ведь пациенты ИБС все время применяют статины, и риск эндобиоза



флора не является провокатором пневмонии. Тут чаще всего или пневмококк, или гемофильная палочка. А Амоксиклав покрывает спектр возбудителей, которые наиболее часто вызывают инфекции нижних дыхательных путей. Кроме того, этот препарат один из немногих генериков, который прошел полную процедуру биоэквивалентности с оригинальной молекулой и рекомендован как препарат выбора при лечении инфекций, спровоцированных гемофильус-инфлюэнце и пневмококком. Кроме того, все наиболее значимые микроорганизмы пневмонии имеют очень высокую чувствительность к амоксициллин/клавуланату, которая достигает практически 100 процентов. Это последователь пенициллина, который, несмотря на десятилетия применения себя не скомпрометировал, имеет высокую активность и минимальную ре-

зистентность к назначенному препарату. Если через 72 часа отмечается нормализация температуры, уменьшение одышки, снижение интоксикационного синдрома, уменьшение сердцебиения, частота дыхания снижается с 34 до 22, пульс 76 ударов в минуту, то очевидны все задокументированные показатели положительной динамики лечения пневмонии. Положительная динамика в легких будет видна через пару недель, но уже можно убедиться в том, что получена нормализация уровня лейкоцитов и уровня глюкозы. Продолжительность лечения пациента не должна быть длительной, он должен пролечиться в стационаре пять-семь дней до стабилизации состояния, потому что более длительное пребывание пациента ведет к внутригоспитальной инфекции. Надо понимать, что кратность движения койки – это



увеличивается при длительном употреблении. То есть налицо все показатели того, что макролиды в данной клинической ситуации не рекомендованы к применению.

Или вот, респираторный фторхинолон, который есть сегодня на любом фармрынке. Некоторые пытаются их вывести даже на первую линию, но это, по словам профессора Мостового, неправильно и преждевременно. Пусть это очень хороший препарат резерва, но у него есть две проблемы. Это снова нарушение ритма – редко, но может быть, и вторая очень серьезная причина – непрогнозируемые уровни колебания сахара в крови, что приводит к последующей гипогликемии. Поэтому пациенту с сахарным диабетом назначение фторхинолона также не должно быть показано.

Поэтому правильно то, что пациенту не был назначен макролид ввиду высокого риска развития кардиотоксичности, но был назначен амоксициллин/клавуланат, в плане лечения основной инфекции, потому что он, не затрагивая основную функцию тех же почек, один из наиболее безопасных препаратов по влиянию на другие органы системы. А также, не имея взаимодействия с другими лекарственными препаратами, не оказывает токсичных эффектов ни на печень, ни на поджелудочную железу.

Таким образом, назначение препарата Амоксиклав® при лечении внебольничной пневмонии у лиц с сопутствующей патологией является, по мнению профессора Мостового, наиболее оправданным, так как имеет минимальное количество побочных эффектов, и минимальный риск возникновения их при взаимодействии с другими лекарственными препаратами (согласно протоколам лечения пневмонии).

Список литературы находится в редакции и доступен по запросу

### Торговое название

Амоксиклав®QT

### Международное непатентованное название

Нет

### Лекарственная форма

Таблетки диспергируемые 500 мг/125 мг, 875 мг/125 мг

### Показания к применению

- инфекции верхних дыхательных путей и ЛОР-органов (острый бактериальный синусит, острый средний отит)
- инфекции нижних дыхательных путей (обострение хронического бронхита, внебольничная пневмония)
- инфекции мочевыводящих путей (цистит, пиелонефрит)
- инфекции костей и суставов (в том числе и остеомиелит)
- инфекции кожи и мягких тканей (в частности флегмона, укусы животных, пародонтальный абсцесс тяжелой формы с распространением флегмоны, инфицированные раны)

### Способ применения и дозы

Таблетки растворить в половине стакана воды, размешать и выпить, или подержать во рту для полного растворения, после чего проглотить.

*Взрослые и дети старше 12 лет или с массой тела более 40 кг*

Назначают по 1 таб. 625 мг 3 раза в сутки или 1 таб. 1000 мг 2 раза в сутки.

### Побочные действия

*Очень часто:*

- диарея

*Часто:*

- кандидоз (кожи и слизистых оболочек)
- тошнота
- рвота

### Противопоказания

- повышенная чувствительность к амоксициллину, клавулановой кислоте или другим компонентам
- гиперчувствительность к другим бета-лактамам антибиотикам, таким как пенициллины и цефалоспорины
- желтуха и дисфункция печени при приеме амоксициллина/клавуланата в анамнезе
- дети до 12 лет и с весом тела меньше 40 кг

### Особые указания

*Беременность*

Не рекомендуется использовать препарат во время беременности, применение возможно только в случае крайней необходимости по назначению врача.

*Лактация*

Может назначаться при грудном вскармливании.

*Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами*

Амоксиклав может вызывать такие нежелательные реакции, как головокружение, судороги, аллергические реакции, которые могут повлиять на возможность управлять автомобилем и движущимися механизмами.

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции (товара)

Представительство акционерного общества «Сандоз Фармасьютикалс д.д.» в Республике Казахстан

Алматы, ул. Луганского, 96

Тел.: +7 (727) 2581048 Fax: +7 (727) 2581047

e-mail: kzsddz.drugsafety@sandoz.com

KZ1410253375

# Хроническая обструктивная болезнь легких: обновленные протоколы диагностики и лечения



Козлова И.Ю.

АО «Медицинский Университет Астана», г. Астана

Одним из наиболее распространенных хронических респираторных заболеваний является хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). Исследования последнего десятилетия внесли существенные изменения и дополнения в механизмы развития, диагностику, лечение и профилактику ХОБЛ.

## Определение ХОБЛ

С учетом результатов многочисленных клинических исследований, в настоящее время под ХОБЛ подразумевается распространенное заболевание, которое можно предупредить и лечить, в основе патологического процесса лежит стойкое ограничение скорости воздушного потока, обычно прогрессирующее и связанное с усиленным хроническим воспалительным ответом дыхательных путей и легких на воздействие патогенных частиц и газов. Тяжесть состояния пациентов и в целом прогноз при ХОБЛ определяется обострениями заболевания и сопутствующими патологиями.

В понятие ХОБЛ не входит бронхиальная астма (БА) и другие заболевания, связанные с плохо обратимой бронхиальной обструкцией (бронхоэктазии, облитерирующий бронхолит, гипоплазии, муковисцидоз).

## Эпидемиология

ХОБЛ для всех стран мира глобальная проблема. Распространен-

ность заболевания колеблется от 6 до 20%. Так, например, в Мексике частота ХОБЛ около 6%, в то же время в Чили – свыше 20%. Согласно данным исследования BOLD распространенность ХОБЛ стадии II и более у лиц старше 40 лет составила в среднем 10,1%. Такая вариабельность определяется различием образа жизни населения, частотой курения и воздействием патогенных агентов, аэрополлютантов и др. По данным официальной статистики, в Казахстане заболеваемость ХОБЛ составляет 360–400 на 100 тыс. взрослого населения. Однако, по прогнозам экспертов ВОЗ, эта цифра в действительности может быть в 7–10 раз выше.

В структуре летальности ХОБЛ занимает 4-ую строку в мире. Каждый год ХОБЛ уносит жизни более 2,7 млн. человек, что составляет около 5% всех причин смерти. Кроме того, если летальность от сердечно-сосудистых заболеваний за период 1990–2000 гг. снизилась в среднем на 19,9%, летальность от ХОБЛ выросла более чем на 25%.

Непосредственные причины

смерти при ХОБЛ – это дыхательная недостаточность, сердечно-сосудистые катастрофы, рак легкого и другой локализации.

## Классификация ХОБЛ

Классификация ХОБЛ ранее основывалась только на функциональных показателях, преимущественно постбронходилатационном значении  $ОФВ_1$ , что предусматривало 4 стадии заболевания. Комитет экспертов GOLD в 2011 г. отказался от термина «стадии», т.к. данное деление основано только на величине  $ОФВ_1$  и недостаточно для характеристики в целом заболевания и определения прогноза. Показатель  $ОФВ_1$  используется в современной интерпретации ХОБЛ, отражая степень ограничения скорости воздушного потока от легкой (соответствующей I стадии) до крайне тяжелой (IV стадии).

Согласно GOLD 2011 г., используется интегральная оценка тяжести ХОБЛ, которая учитывает не только степень тяжести бронхиальной обструкции, но и клиниче-

ские данные: выраженность клинических симптомов, количество обострений за год. Комплексная оценка позволяет оценить влияние ХОБЛ на состояние здоровья пациента, определить риск будущих неблагоприятных событий (обострение, госпитализации, смертность), определить и регулировать объем терапии.

Для оценки выраженности симптомов ХОБЛ рекомендуется использовать опросники: тест оценки ХОБЛ (COPD Assessment Test – CAT) или модифицированный вопросник Британского медицинского исследовательского совета (Modified British Medical Research Council – mMRC questionnaire). Тест CAT позволяет оценить влияние ХОБЛ на жизнь и здоровье пациента, состоит из 8 пунктов, количество баллов при выполнении теста находится в диапазоне от 0 до 40. Опросник mMRC оценивает нарушение физической активности, связанное с одышкой, позволяет прогнозировать риск смерти.

Степень тяжести ограничения скорости воздушного потока определяется по уровню постбронхиолатационного ОФВ<sub>1</sub>. Выделяют следующие степени тяжести ограничения скорости воздушного потока при ХОБЛ (при наличии отношения ОФВ<sub>1</sub> к форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) менее 0,70): легкую (ОФВ<sub>1</sub> ≥80% от д.в.), среднюю (ОФВ<sub>1</sub> 79–

50% от д.в.), тяжелую (ОФВ<sub>1</sub> 49–30%) и крайне тяжелую (ОФВ<sub>1</sub> <30% от должной величины).

**Риск обострений ХОБЛ** рассматривается как оценка неблагоприятного клинического исхода в целом. Наилучшим прогностическим признаком частых обострений (2 и более в год) является история предыдущих обострений.

ХОБЛ часто развивается у длительно курящих людей, у которых обычно имеется ряд сопутствующих заболеваний, связанных с курением или возрастом. ХОБЛ, с учетом патогенеза, также сопровождается внелегочными (системными) проявлениями, включая сердечно-сосудистые заболевания, метаболический синдром, остеопороз, депрессию, потерю массы тела, дисфункцию скелетных мышц, что в конечном итоге усиливает непереносимость физической нагрузки, ухудшает состояние здоровья, влияют на смертность и частоту госпитализаций пациентов с ХОБЛ. В связи с этим, всех пациентов с ХОБЛ следует обследовать на предмет сопутствующих заболеваний с последующей коррекцией данных состояний.

Интегральная оценка ХОБЛ объединяет оценку симптомов со спирометрической классификацией и оценкой риска обострений. Ранжирование пациентов позволяет выделить тип ХОБЛ (А, В, С или D) (рисунок 1).

Клинические категории больных ХОБЛ соответствуют следующим критериям:

**Категория А:** по опроснику CAT <10 или по опроснику mMRC – 0–1 баллов; 1–2 степень ограничения воздушного потока по данным спирографии; число обострений в течение года – 0–1.

**Категория В:** опросник CAT ≥10 или mMRC ≥2 баллов; 1–2 степень ограничения воздушного потока по данным спирографии; число обострений в течение года – 0–1.

**Категория С:** по опроснику CAT <10 или mMRC – 0–1 баллов; 3–4 степень ограничения воздушного потока по данным спирографии; >2 обострений в течение года.

**Категория D:** по опроснику CAT ≥10 или по опроснику mMRC ≥2 баллов; 3–4 степень ограничения воздушного потока по данным спирографии; >2 обострений в течение года.

**Среди осложнений ХОБЛ** наиболее значимыми являются дыхательная недостаточность (определяемая как по клиническим данным, так и по сатурации и газам артериальной крови) и хроническое легочное сердце (ХЛС).

Прогноз ХОБЛ определяется частотой и тяжестью обострений заболевания, определяемых как острое состояние, характеризующееся усилением респираторных симптомов, превышающих по выраженности ежедневные прояв-

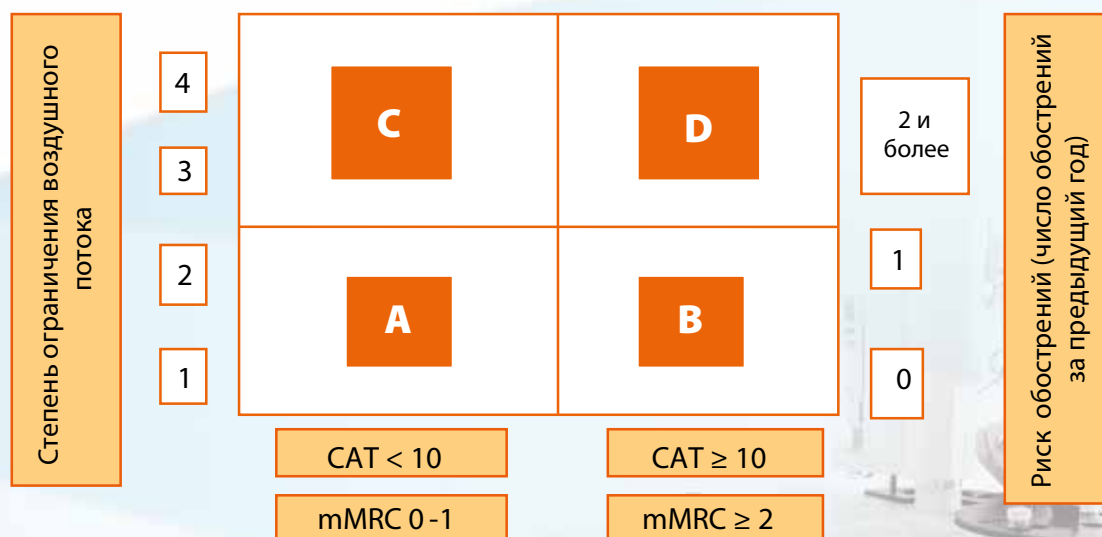


Рисунок 1. Суммарная таблица интегральной оценки ХОБЛ



ления заболевания и требующее пересмотра проводимой терапии.

### Диагностика ХОБЛ

Исходя из определения, ХОБЛ следует заподозрить у всех пациентов с одышкой, хроническим кашлем или выделением мокроты и с воздействием характерных факторов риска в анамнезе. Однако в реальной жизни на ранних стадиях заболевания курящий человек не считает себя больным, ассоциируя кашель как обычную ситуацию при курении. Появление одышки, при физической нагрузке чаще расценивается как результат детренированности или более старшего возраста.

Основным анамнестическим фактором, позволяющим предположить диагноз ХОБЛ, является выявление патогенного ингаляционного воздействия на дыхательную систему, а именно табачного дыма в форме как активного так и пассивного курения, профессиональные факторы, а также воздействие дыма от органического топлива в домашних условиях.

Для диагностики ХОБЛ наряду с клиническими и анамнестическими данными необходимо спирографическое подтверждение. Постбронходилатационный показатель  $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 0,70$  (70%) – обязательный признак ХОБЛ на всех стадиях заболевания. В связи с тем, что ХОБЛ не имеет специфических клинических проявлений, а критерием диагноза является спирографический показатель, заболевание длительно может быть не диагностировано. К сожалению, в большинстве случаев диагноз ХОБЛ выставляется на инвалидизирующей стадии. В связи с этим, необходимо учитывать, что отсутствие физикальных изменений не исключает диагноз ХОБЛ.

Специфических изменений при лабораторном исследовании также не выявляется, за исключением нейтрофильного лейкоцитоза периферической крови, подтверждающего инфекционную причину обострения ХОБЛ.

Рентгенография грудной клетки должна быть проведена всем па-

циентам с ХОБЛ, хотя она и неэффективна в диагностике, но важна для исключения альтернативного и выявления сопутствующих заболеваний. Рентгенологические изменения при ХОБЛ включают признаки гиперинфляции (уплощенная диафрагма, увеличение объема ретростернального воздушного пространства), повышенной прозрачности легких, исчезновения сосудистого рисунка. Компьютерная томография высокого разрешения (КТВР) грудной клетки может помочь провести дифференциальную диагностику. Проведение электрокардиографии и эхокардиографии необходимо для исключения кардиального генеза респираторной симптоматики и выявления гипертрофии правых отделов сердца и легочной гипертензии.

Пульсоксиметрия используется для оценки степени насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом (сатурации) и потребности в дополнительной кислородотерапии. Пульсоксиметрию необходимо проводить всем стабильным пациентам с  $ОФВ_1 < 35\%$  от должного или с клиническими признаками дыхательной недостаточности и/или легочного сердца. Если сатурация по данным пульсоксиметрии  $< 92\%$ , необходимо проведение исследования газов артериальной крови.

Большинству пациентов с ХОБЛ может потребоваться консультация других специалистов: пульмонолога, кардиолога, эндокринолога.

Перечень дополнительных лабораторных и инструментальных исследований может значительно расширяться с учетом необходимости выявления сопутствующих заболеваний и тяжести течения ХОБЛ.

### Лечение ХОБЛ

Основными целями лечения ХОБЛ является уменьшение выраженности симптомов, снижение частоты и тяжести обострений, улучшение состояния здоровья и переносимости физической нагрузки, предотвращение прогрес-

сирования заболевания, появления и лечения осложнений и снижение смертности.

**Немедикаментозное лечение** складывается из образовательных программ, устранении факторов риска, физической активности, легочной реабилитации и вакцинации.

Образовательные программы должны включать информацию по отказу от курения, о самом заболевании, общих подходах к лечению ХОБЛ, отдаленных перспективах и возможных исходах заболевания.

Для всех курящих пациентов наиболее важным мероприятием является отказ от курения (*уровень доказательности А*). Целесообразно рекомендовать избегать контакта с любыми возможными факторами риска ХОБЛ (*уровень доказательности D*). Снижение влияния дыма от биоорганического топлива, особенно на детей, подростков и женщин, является основным мероприятием по предупреждению и уменьшению заболеваемости ХОБЛ во всем мире (*уровень доказательности B*).

Всем пациентам с ХОБЛ необходима ежедневная физическая активность. При типах В, С и D рекомендована легочная реабилитация (*уровень доказательности А*).

Для большинства пациентов с ХОБЛ целесообразна вакцинация (против гриппа, против пневмококковой инфекции).

**Медикаментозное лечение.** Классы препаратов, обычно применяемые при лечении ХОБЛ: бронхолитики; глюкокортикостероиды; ингибиторы фосфодиэстеразы-4; иммунорегуляторы; мукоактивные препараты; антибиотики; антиоксидантные средства.

**Бронхолитики** повышают  $ОФВ_1$  и другие спирометрические показатели; уменьшают динамическую гиперинфляцию, улучшают переносимость физической нагрузки. Бронхолитики применяются по потребности или постоянно в качестве базисной терапии (*уровень доказательности А*). Ингаляционные бронхолитики более эффективны, чем таблетированные формы, ока-

зывают меньше побочных эффектов (уровень доказательности А).

Как для  $\beta_2$ -агонистов, так и для антихолинергических препаратов (АХП) в качестве базисной терапии предпочтительны длительнодействующие препараты (уровень доказательности А).

**$\beta_2$ -агонисты (симпатомиметики).** Бронхолитический эффект  $\beta_2$ -агонистов короткого действия (сальбутамол, фенотерол) длится 4–6 час., не рекомендуется использовать их в высоких дозах по потребности у пациентов, применяющих длительнодействующие бронхолитики, в связи с увеличением риска побочных эффектов. Длительнодействующие ингаляционные  $\beta_2$ -агонисты (ДДБА), действующие 12 час. и более (формотерол и сальметерол) значительно улучшают показатели ОФВ<sub>1</sub>, легочных объемов, качества жизни, уменьшают выраженность одышки и частоту обострений (уровень доказательности А). Сальметерол позволяет снизить частоту госпитализаций (уровень доказательности В). Индакатерол –  $\beta_2$ -агонист однократного применения, действует 24 часа, его бронхолитический эффект превосходит по эффективности сальметерол и формотерол и схож с тиотропиумом (уровень доказательности А).

**Антихолинергические препараты (АХП).** Короткодействующие АХП (ипратропия бромид) блокируют М2- и М3-рецепторы, их бронхолитический эффект длится дольше, чем у короткодействующих  $\beta_2$ -агонистов, продолжаясь до 8 час. Длительнодействующий антихолинергический препарат тиотропий имеет фармакокинетическую селективность к М3- и М1-рецепторам, имеет продолжительность терапевтического эффекта более 24 час. Тиотропий позволяет уменьшить частоту обострений и госпитализаций, уменьшает выраженность симптомов, улучшает общее состояние здоровья (уровень доказательности А), увеличивает эффективность легочной реабилитации (уровень доказательности В).

**Метилксантин.** Данных о длительности действия метилксантинов при ХОБЛ, как обычных, так и форм замедленного высвобождения, недостаточно. Теофиллин – наиболее часто применяемый метилксантин. Клиренс препарата уменьшается с возрастом, многие физиологические процессы и лекарства изменяют его метаболизм. Во всех исследованиях, в которых была продемонстрирована эффективность теофиллина при ХОБЛ, использовались препараты замедленного высвобождения. Теофиллин менее эффективен чем ингаляционные длительнодействующие бронхолитики, и не рекомендуется к применению при возможности использования  $\beta_2$ -агонистов и АХП. В сравнении с плацебо теофиллин оказывает умеренный бронхолитический эффект (уровень доказательности А).

В связи с относительно низкой эффективностью и наличием побочных эффектов теофиллин применяется только, когда ингаляционные бронхолитики отсутствуют (уровень доказательности В).

**Комбинированная бронхолитическая терапия.** Комбинация бронхолитиков с различными механизмами действия увеличивает бронходилатацию и уменьшает выраженность симптомов с равными или меньшими побочными эффектами (уровень доказательности В).

Комбинация короткодействующего  $\beta_2$ -агониста и АХП (фенотерол + ипратропия бромид) вызывает большее увеличение ОФВ<sub>1</sub>, чем каждый в отдельности, не вызывает тахифилаксии (уровень доказательности В). Применение комбинации ДДБА и тиотропия оказывает более выраженное влияние на ОФВ<sub>1</sub>, чем применение одного из препаратов (уровень доказательности В).

**Глюкокортикостероиды (ГКС)**  
**Ингаляционные ГКС (ИГКС).** Влияние ГКС на легочное и системное воспаление при ХОБЛ неоднозначно. Длительное лечение ИГКС рекомендуется при более тяжелой ХОБЛ, с частыми обострениями, не контролируемые применением

длительнодействующими бронхолитиками (уровень доказательности А). Плановое лечение ИГКС в средних и/или высоких дозах оказывает положительное влияние на симптоматику заболевания, функцию легких, качество жизни и снижает частоту обострений при ХОБЛ с ОФВ<sub>1</sub> < 60% от должного (уровень доказательности А). Плановая терапия ИГКС не оказывает влияния на снижение ОФВ<sub>1</sub> и общую смертность пациентов с ХОБЛ (уровень доказательности А). При ХОБЛ не рекомендуется монотерапия ИГКС, более эффективна комбинация ИГКС/ДДБА (уровень доказательности А).

**Системные (таблетированные) ГКС** имеют побочные эффекты, важным среди которых является стероидная миопатия, приводящая к мышечной слабости, снижению функциональной способности больных и дыхательной недостаточности у больных с развернутой клинической картиной ХОБЛ. При ХОБЛ не рекомендуется длительная терапия пероральными ГКС (уровень доказательности А).

**Комбинированная терапия ИГКС и ДДБА** более эффективна, чем отдельные компоненты, в улучшении легочной функции, снижении частоты обострений и улучшения состояния здоровья пациентов с ХОБЛ (уровень доказательности А). Добавление комбинации ДДБА/ИГКС к терапии тиотропием улучшает функцию легких и качество жизни, снижает частоту обострений (уровень доказательности В).

**Ингибиторы фосфодиэстеразы-4 (ФД-4).** Подавляют воспаление путем блокирования распада внутриклеточной цАМФ; подавляет активность нейтрофилов, что отличает рофлумиласт от ИГКС и длительнодействующих бронхолитиков. Рофлумиласт не обладает непосредственной бронхолитической активностью, хотя увеличивает ОФВ<sub>1</sub> у пациентов, употребляющих сальметерол или тиотропий. Рофлумиласт лишен недостатков, присущих ингаляционным формам до-

ставки, хорошо сочетается со всеми препаратами для терапии ХОБЛ и выступает в качестве их синергиста, снижает частоту среднетяжелых и тяжелых обострений, при которых требуется применение ГКС (уровень доказательности А). Ингибитор ФД-4 используется при более тяжелом течении ХОБЛ с частыми обострениями, не поддающимися контролю применением длительнодействующих бронхолитиков (уровень доказательности В). Эффективен при метаболическом синдроме за счет благоприятных эффектов: снижением избыточной массы тела у пациентов с ожирением и улучшением гликемического профиля у больных сахарным диабетом 2-го типа.

Выбор препарата внутри каждого класса зависит от ответа пациента на лечение.

**Иммунорегуляторы (иммуностимуляторы, иммуномодуляторы).** В исследованиях, касающихся применения иммунорегуляторов у больных ХОБЛ, было выявлено снижение тяжести и частоты обострений.

Для пациентов **группы А** препаратами выбора являются короткодействующие антихолинергики или симпатомиметики. При неэффективности монотерапии используется комбинация короткодействующих или длительнодействующих бронхолитиков.

При **группе В** рекомендуется назначение длительнодействующих бронхолитиков. Выбор класса препарата (антихолинергик или симпатомиметик) зависит от восприятия пациентом степени облегчения симптомов. При выраженной одышке сразу целесообразна комбинация ДДАХ и ДДБА. При отсутствии эффекта от применения комбинации длительнодействующих бронхолитиков к ДДАХ добавляется комбинация ИГКС с  $\beta_2$ -агонистами длительного действия (флутиказон/сальметерол или будесонид/формотерол) независимо от величины ОФВ<sub>1</sub>. Альтернативный метод включает применение комбинации короткодействующего бронхолитика и теофиллина, последний следует использовать в ситуациях, когда ингаляционные

бронхолитики недоступны.

У пациентов **группы С** как первая линия терапии используется комбинация ИГКС/ДДБА или длительнодействующий АХП. Ко второй линии терапии относится комбинация двух длительнодействующих бронхолитиков. При недостаточной эффективности комбинации разных классов препаратов (ДДАХ, ДДБА, ИГКС) целесообразно дополнительное назначение ингибитор фосфодиэстеразы-4.

Терапия первой линии пациентов **группы D** отличается от таковой у пациентов типа С. В качестве терапии второй линии рекомендуется комбинация трех классов препаратов (ИГКС/длительнодействующий  $\beta_2$ -агонист/длительнодействующий АХП). Возможно добавить к терапии первой линии ингибитор фосфодиэстеразы-4.

#### Дополнительные компоненты базисной терапии ХОБЛ

**Кислородотерапия.** Длительное назначение кислорода (>15 ч. в сутки) (с использованием кис-

Таблица 1. Медикаментозная терапия ХОБЛ стабильного течения в зависимости от категории пациентов

Пациент	Препараты первого ряда	Альтернативные препараты	Другие возможные препараты
А	КДАХ или КДБА по требованию	ДДАХ или ДДБА или КДБА и КДАХ	Теофиллин
В	ДДАХ или ДДБА	ДДАХ и ДДБА	КДБА и/или КДАХ Теофиллин
С	ИГКС + ДДБА или ДДАХ	ДДАХ и ДДБА или ДДАХ и ингибиторы ФДЭ-4 или ДДБА и ингибиторы ФДЭ-4	КДБА и/или КДАХ Теофиллин
Д	ИГКС + ДДБА и/или ДДАХ	ИГКС + ДДБА и ДДБА или ИГКС + ДДБА и ингибиторы ФДЭ-4 или ДДАХ и ДДБА или ДДАХ и ингибитор ФДЭ-4	Карбоцистеин КДБА и/или КДАХ Теофиллин

КДАХ – короткодействующий антихолинергический; ДДАХ – длительнодействующий антихолинергический; КДБА – короткодействующий бета-агонист; ДДБА – длительнодействующий бета-агонист; ИГКС – ингаляционный глюкокортикостероид; ФДЭ-4 – фосфодиэстераза 4 типа.

**Примечание:** \* – у пациентов категории В при отсутствии эффекта от применения антихолинергика (АХЭ) длительного действия комбинация ИГКС с  $\beta_2$ -агонистами длительного действия назначается независимо от величины ОФВ<sub>1</sub>.



лородных концентраторов) увеличивает выживаемость у больных с хронической дыхательной недостаточностью и выраженной гипоксемией в покое (уровень доказательности В). Длительная кислородотерапия показана следующим пациентам:

$\text{PaO}_2 \leq 55$  мм рт.ст. или  $\text{SaO}_2 \leq 88\%$  в сочетании с гиперкапнией или без нее (уровень доказательности В);

При 55 мм рт.ст.  $\leq \text{PaO}_2 \leq 60$  мм рт.ст. или  $\text{SaO}_2 \leq 90\%$  при наличии легочной гипертензии, периферических отеков или полицитемии (гематокрит  $>55\%$ ) (уровень доказательности D).

Решение о применении длительной кислородотерапии у стабильных пациентов базируется на измерении  $\text{PaO}_2$  или сатурации в покое дважды в течение 3 недель, что позволяет рекомендовать амбулаторное применение кислорода у пациентов, которые не соответствуют указанным выше критериям.

**Респираторная поддержка (вентиляционное пособие):** неинвазивная вентиляция легких (НИВЛ) используется у пациентов с крайне тяжелой ХОБЛ стабильного течения с гиперкапнией. Комбинация НИВЛ с кислородотерапией увеличивает выживаемость, снижает частоту госпитализации пациентов с ХОБЛ. НИВЛ показана при наличии хотя бы одного из следующих состояний: респираторный ацидоз ( $\text{pH} \leq 7,35$ ) и/или  $\text{PaCO}_2 \geq 45$  мм рт.ст. или тяжелая одышка с клиническими признаками усталости дыхательных мышц и/или повышенной нагрузки на дыхательные мышцы (использование вспомогательных дыхательных мышц, парадоксальное движение живота или втяжение межреберных промежутков).

### Лечение обострений ХОБЛ

Обострение ХОБЛ – это острое состояние, характеризующееся усилением респираторных симптомов, превышающих по выраженности ежедневные проявления заболевания и требующее пересмотра проводимой терапии.

Обострения ХОБЛ имеют весьма важное значение, т.к. сопровождаются значительным усилением

симптомов, негативно влияют на функцию легких, ухудшают качество жизни, увеличивают риск летальности. При развитии обострения, приведшего к госпитализации и необходимости вентиляционной поддержки, летальность в течение года достигает 40%. Профилактика, своевременное диагностирование и адекватная терапия обострений снижают социально-экономический ущерб и бремя от ХОБЛ.

Наиболее частыми причинами обострения ХОБЛ являются респираторные инфекции.

Факт наличия обострения устанавливается только на основании клинических проявлений в виде усиления жалоб пациента.

Для объективизации тяжести обострений ХОБЛ дополнительно проводятся: пульсоксиметрия, определение газового состава артериальной крови (при  $\text{SaO}_2 \leq 92\%$ ), общий анализ крови, рентгенография грудной клетки, ЭКГ, биохимические тесты, бактериологическое исследование мокроты с определением чувствительности к антибиотикам (в случае отсутствия ответа на начальную антибактериальную терапию).

Наличие гнойной мокроты при обострении является достаточным основанием для начала эмпирической антибактериальной терапии. Наиболее распространенными возбудителями при обострениях ХОБЛ являются *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* и *Moraxella catarrhalis*. У пациентов со степенью ограничения воздушного потока 3–4 приобретает значение *Pseudomonas aeruginosa*.

**Определение места лечения обострений ХОБЛ.** В зависимости от тяжести обострения и/или тяжести заболевания лечение обострений проводится «на дому» или в стационаре. Пациенты с обострениями ХОБЛ без дыхательной недостаточности могут лечиться амбулаторно в условиях «стационара на дому» при условии посещения их медицинскими сестрами.

Лекарственная терапия обострений включает в основном три группы препаратов: бронхолитики, глюкокортикостероиды (ГКС),

антибиотики. При необходимости дополнительно назначаются другие лекарственные препараты (мукоактивные, противовоспалительные, для коррекции аритмий, метаболических нарушений и др.).

**Бронхолитики.** Наиболее эффективными в лечении обострений ХОБЛ являются ингаляционные  $\beta_2$ -агонисты короткого действия (фенотерол, сальбутамол) в комбинации с короткодействующими антихолинергическими препаратами (ипратропия бромид) (уровень доказательности С). Одним из наиболее удобных является фиксированная комбинация фенотерола и ипратропия бромида. У тяжелых пациентов и в условиях отделений интенсивной терапии небулайзеры более удобны и эффективны, чем аэрозольные устройства со спейсерами. Внутривенное введение метилксантинов не является основной терапией и может использоваться только в отдельных случаях при недостаточном ответе на применение короткодействующих бронхолитиков (уровень доказательности В). Метилксантины имеют большое число побочных эффектов, их бронхолитический эффект значительно уступает ингаляционным симпатомиметикам и антихолинергическим препаратам.

**Глюкокортикостероиды.** Системные ГКС сокращают длительность обострений (особенно при тяжелых вариантах со значением  $\text{ОФВ}_1 < 50\%$  от должных величин), улучшают функцию легких и положительно влияют на гипоксемию (уровень доказательности А). Обычно рекомендуется преднизолон в дозе 30–40 мг/сут. в течение 10–14 дней (уровень доказательности D). Однако длительное применение системных ГКС может сопровождаться увеличением риска инфекционных осложнений ХОБЛ, в связи с чем, альтернативой преднизолону рассматривается использование будесонида (по 1–2 мг  $\times$  2 раза в день) через небулайзер. В большинстве случаев это эффективнее и безопаснее с точки зрения возможных побочных эффектов системных ГКС.

Антибактериальная терапия проводится эмпирически. Анти-

## КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

биотики не рекомендуется использовать профилактически.

Для упрощения выбора антибактериального препарата выделяются три группы обострений ХОБЛ с учетом особенностей заболевания и спектра возбудителей (таблица 2).

Факторы риска *P. aeruginosa* при ХОБЛ:

- Недавняя госпитализация по любому поводу;
- Частые (более 4-х раз в год) обострения ХОБЛ или недавний прием антибиотиков (последние 3 месяца);
- Тяжелая ХОБЛ (FEV1 <30%), наличие бронхоэктазов;
- Недавние инвазивные иссле-

дования (ФБС, ФГДС и др.);

- Прием оральных стероидов (преднизолон в дозе >10 мг в день) в последние 2 недели.

В период обострения при ХОБЛ показаны мукоактивные препараты различного механизма действия (амброксол, бисолвон, ацетилцистеин, карбоцистеин,

Таблица 2. Выбор антибактериального препарата при инфекционном обострении ХОБЛ

Характеристика	Возбудители	Терапия выбора	Альтернативная терапия	Парентеральная терапия
Простое обострение: нетяжелая ХОБЛ, без сопутствующих заболеваний	<i>H. influenza</i> <i>S. pneumon.</i> <i>M. catarrhal.</i> Вирусы	Амоксициллин вн. 0,5 г 3 р./сут. или 1,0 г 2 р./сут.	Амоксициллин/клавуланат вн. 0,625 г 3 р./сут. или 1,0 г 2 р./сут. Амоксициллин/сульбактам вн. 0,5 г 3 р./сут. или 1,0 г 2 р./сут. Макролиды вн.: Спирамицин 3 млн. 2 р./сут. Азитромицин 250–500 мг 1 р./сут. Кларитромицин 500 мг 2 р./сут. Джозамицин 500 мг 3 р./сут. Фторхинолоны вн.: Левифлоксацин 500–750 мг 1 р./сут. Моксифлоксацин 400 мг/с. 1 р./сут. Цефалоспорины III Цефексим вн. 400 мг 1 р./сут.	–
Осложненное обострение: средне-тяжелая ХОБЛ без факторов риска <i>P. aeruginosa</i>	<i>H. influenza</i> <i>S. pneumon.</i> <i>M. catarrhal.</i> Вирусы плюс <i>Enterobacteriaceae</i>	Амоксициллин/клавуланат вн. 0,625 г 3 р./сут. или 1,0 г 2 р./сут. Амоксициллин/сульбактам вн. 0,5 г 3 р./сут. или 1,0 г 2 р./сут.	Фторхинолоны вн.: Левифлоксацин 500–750 мг 1 р./сут. Моксифлоксацин 400 мг 1 р./сут. Цефалоспорины III Цефексим вн. 400 мг 1 р./сут.	Амоксициллин/клавуланат в/в Цефалоспорины III в/м, в/в (цефтриаксон, цефтазидим, цефексим, цефоперазон) Фторхинолоны в/в: левифлоксацин, моксифлоксацин Карбапенемы: Эртапенем в/м
Осложненное обострение: средне-тяжелая ХОБЛ с факторами риска <i>P. aeruginosa</i>	<i>H. influenza</i> <i>S. pneumon.</i> <i>M. catarrhal.</i> Вирусы <i>Enterobacteriaceae</i> плюс <i>P. aeruginosa</i>	Фторхинолоны вн.: Ципрофлоксацин 0,5 г 2 р./сут. Левифлоксацин 750 мг/сут. или по 500 мг 2 р./сут.	–	Фторхинолоны в/в: Ципрофлоксацин, Левифлоксацин или β-лактамы с активностью к <i>P. aeruginosa</i> ± аминогликозиды

**Примечание:** вн – внутрь, р/с – раз в сутки

β-лактамы с активностью к *P. aeruginosa*: пенициллины (пиперацillin, тикарциллин, тикарциллин/клавуланат, пиперацillin/тазобактам), монобактамы (азтреонем), цефалоспорины (цефтазидим, цефепим), карбапенемы (имипинем, меропенем, дорипенем)

эрдостеин) внутрь, инъекционно или в виде ингаляций через небулайзер (при наличии соответствующей формы выпуска). Возможно назначение препаратов рефлекторного действия, экспекторантов (обычно, отхаркивающие травы) внутрь.

Могут применяться внутрь комбинированные препараты, содержащие в своем составе экспекторанты, муколитики, бронхолитики.

N-ацетилцистеин обладает антиоксидантным эффектом, эффективен в лечении пациентов с повторяющимися обострениями (уровень доказательности B). У больных ХОБЛ, которых не лечили ИГКС, длительная терапия такими муколитиками, как карбоцистеин и N-ацетилцистеин, может уменьшить частоту обострений (уровень доказательности B).

Особое внимание уделяется поддержанию должного водного баланса и введению диуретиков.

При тяжелом течении ХОБЛ, наличии сопутствующей сердечно-сосудистой патологии применяют антикоагулянты.

Проводится лечение сопутствующих заболеваний и коррекция питания.

### **Дополнительные компоненты терапии**

#### **Респираторная поддержка**

Наиболее актуальна длительная кислородотерапия (>15 час./сутки) с применением кислородных концентраторов.

Некоторые пациенты нуждаются в немедленной госпитализации в отделение интенсивной терапии. Вентиляционное пособие может осуществляться методом НИВЛ (с помощью носовой или лицевой маски), либо методом искусственной вентиляции легких (с помощью оротрахеальной трубки или через трахеостому). Применение дыхательных стимуляторов при острой дыхательной недостаточности не рекомендуется.

НИВЛ корректирует респираторный ацидоз, уменьшает гиперкапнию, снижает частоту дыхательных движений, интенсивность одышки, а также сокращает сроки

госпитализации, снижает летальность и частоту интубации (уровень доказательности A).

**Показания для НИВЛ** (при условии, что больному не показана немедленная интубация трахеи и ИВЛ):

Нарастание работы дыхания (одышка в покое, ЧДД >20 дых./мин., участие вспомогательной мускулатуры);

Гиперкапния ( $\text{PaCO}_2 > 45$  мм. рт. ст.) и/или прогрессивное ее нарастание;

Отсутствие эффекта от кислородотерапии: сохраняющаяся гипоксемия ( $\text{PaO}_2 \leq 60$  мм. рт.ст.,  $\text{SaO}_2 \leq 90\%$ ), расстройства газообмена ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$  мм. рт.ст.) на фоне кислородотерапии;

Обязательные условия для проведения НИВЛ: контактность больного, сохранение ясного сознания и адекватной оценки, хорошая синхронизация с респиратором.

Комбинация НИВЛ с кислородотерапией более эффективна.

Важным является быстрое определение неэффективности НВЛ. Больные с выраженной гипоксемией ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$  мм рт. ст.) являются неподходящими кандидатами для НИВЛ.

**Показаниями к проведению ИВЛ являются:**

- непереносимость или неэффективность НИВЛ;
- остановка дыхания или сердечной деятельности;
- дыхательные паузы с потерей сознания или ощущением удушья;
- нарушение сознания, психомоторное возбуждение;
- аспирация;
- неспособность к эвакуации бронхиального секрета;
- частота сердечных сокращений <50 мин. с потерей активности;
- гемодинамическая нестабильность с отсутствием ответа на инфузию и вазоактивные препараты;
- тяжелые желудочковые аритмии;
- жизнеугрожающая гипоксемия у пациентов, которым невозможно провести НИВЛ.

Целесообразность проведения

ИВЛ при ХОБЛ зависит от возможной обратимости данного состояния, наличия соответствующего персонала, оборудования и желания больного. Основными осложнениями ИВЛ являются развитие ИВЛ-ассоциированной пневмонии, баротравма и трудности с последующим переводом на самостоятельное дыхание.

Прекращение ИВЛ (отлучение от аппарата) должно быть как можно более ранним, однако это может быть трудным процессом при ХОБЛ в связи с дисбалансом между респираторной нагрузкой и возможностью респираторных мышц справиться с этой нагрузкой. НИВЛ может помочь отлучить от аппарата ИВЛ больных ХОБЛ и снижает смертность больных. Раннее начало НИВЛ после экстубации уменьшает риск дыхательной недостаточности и смертность в течение последующих 90 дней у пациентов с гиперкапнией.

Не существует четких клинических данных по оптимальной длительности госпитализации больных с обострением ХОБЛ. При наличии возможности посещения больных медицинскими сестрами на дому возможна более ранняя выписка пациентов из стационара без риска увеличения повторной госпитализации и летальности.

Критериями выписки из стационара рассматриваются следующие ситуации:

- пациент способен принимать базисные препараты и понимает схему ежедневной терапии;
- прием короткодействующих ингаляционных  $\beta_2$ -агонистов требуется не чаще чем каждые 4 часа;
- пациент способен самостоятельно передвигаться по комнате, принимать пищу и может спать без частых пробуждений из-за одышки;
- клиническая стабильность состояния со стабильными значениями газов артериальной крови в течение 12–24 часов;
- решены вопросы дальнейшего наблюдения за больным



(посещения больного медицинской сестрой, снабжение кислородом и др.).

Хирургическое вмешательство: операция уменьшения объема легкого (ОУОЛ), при которой удаляется часть легкого для уменьшения гиперинфляции и достижения более эффективной работы респираторных мышц; увеличивает эластическую тягу легких, повышая скорость выдыхаемого воздуха и уменьшая частоту осложнений. Применение данного метода более эффективно у пациентов с верхнедолевой эмфиземой и низкой переносимостью физической нагрузки. ОУОЛ позволяет увеличить выживаемость у пациентов с ХОБЛ.

**Трансплантация легких.** В далеко зашедших стадиях ХОБЛ трансплантация легких может улучшать качество жизни и функциональные возможности. Основные осложнения трансплантации легких при ХОБЛ: острое отторжение трансплантата, облитерирующий бронхиолит, цито-

мегавирусная инфекция, другие оппортунистические грибковые (*Candida*, *Aspergillus*, *Cryptococcus*, *Pneumocystis*) или бактериальные (*Pseudomonas*, *Staphylococcus species*) инфекции и лимфопролиферативные заболевания. Трансплантация легких ограничена дефицитом донорских органов и стоимостью.

**Буллезектомия** – хирургическая процедура при буллезной эмфиземе. Удаление булл приводит к расправлению окружающей легочной паренхимы. Легочная гипертензия, гиперкапния и тяжелая эмфизема не являются абсолютными противопоказаниями для буллезектомии.

### Профилактические мероприятия

Уменьшение воздействия на пациентов факторов риска: отказ от курения (в том числе пассивного), уменьшение воздействия профессиональных факторов, уменьшение воздействия домашних и внешних загрязнителей. Нормализация массы тела. Ежегодная вакцинация от грип-

па и антипневмококковая, особенно при более тяжелом течении ХОБЛ.

Лечение сопутствующих заболеваний (болезни системы кровообращения, нарушений обмена веществ, желудочно-кишечного тракта), коррекция психологических нарушений.

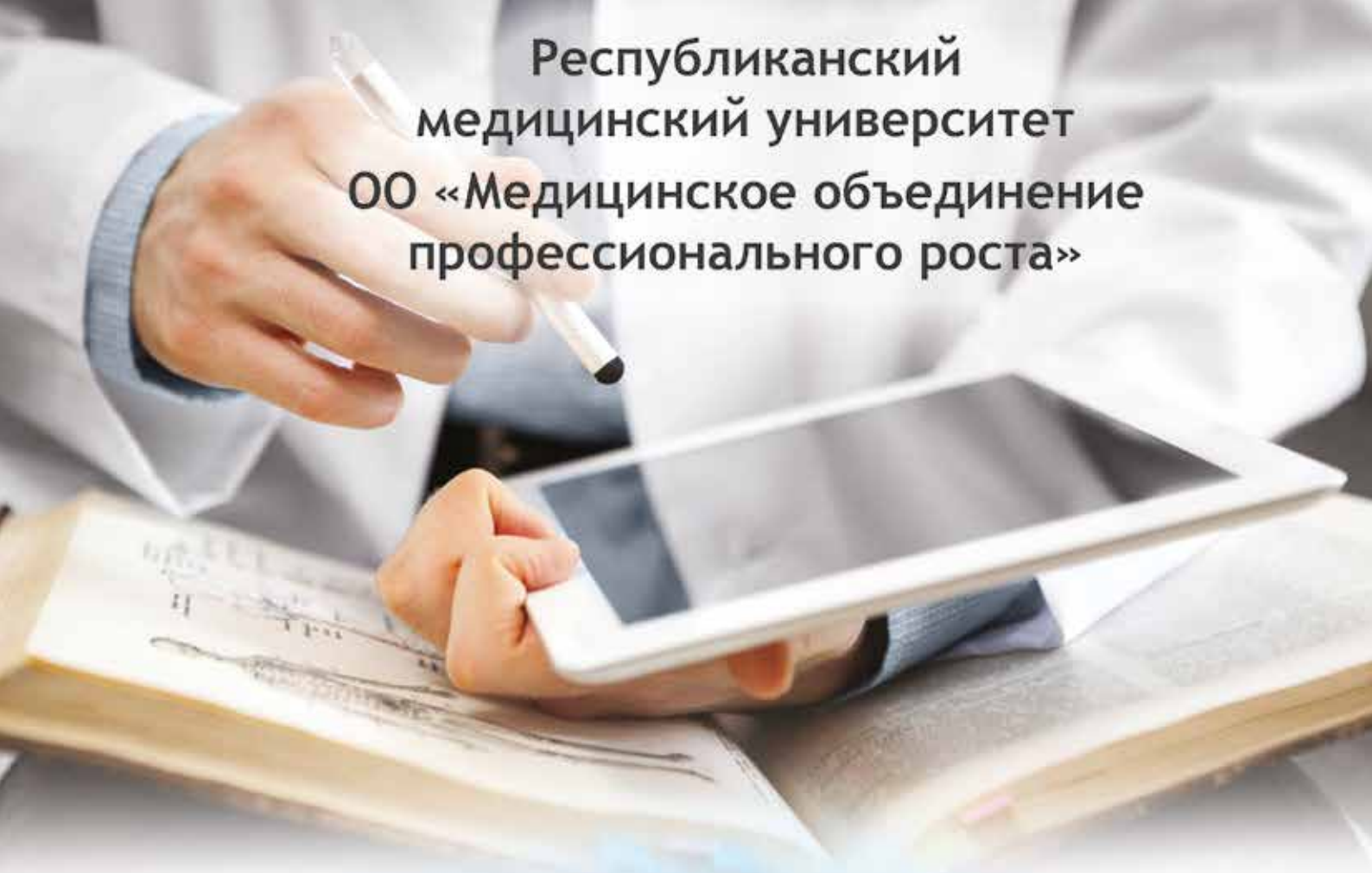
Профилактические мероприятия по предупреждению обострений заболевания – применение пневмококковой и гриппозной вакцин.

### Оценка и мониторинг заболевания

При ХОБЛ необходимо регулярное наблюдение за пациентом. Следует ожидать постепенного ухудшения функции легких даже на фоне оптимального лечения. Проводится мониторинг симптомов и показателей скорости воздушного потока для своевременной коррекции терапии и выявления возможных осложнений. Диспансеризация с частотой наблюдения 4 раза в год осуществляется врачами ПМСП.

### Список литературы

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD. Updated 2013. [http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD\\_Report\\_2013\\_Feb20.pdf](http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2013_Feb20.pdf)
2. World Health Organization. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Fact Sheet. 2012. [www.who.int/mediacentre/factsheets/fs315](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs315)
3. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. NICE Clinical Guideline 101. 2010.
4. Buist A.S., McBurnie M.A., Vollmer W.M. et al. BOLD Collaborative Research Group International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study // *Lancet*, 2007. 370 (9589): 741–50.
5. Пульмонология. Национальное руководство Российской Федерации, 2010.
6. Респираторная медицина. Рук-во в 2-х томах. Под общ. ред. А.Г. Чучалина. М. «ГЭОТАР-Медиа», 2007. 1616 с.
7. Jones P.W., Harding G., Berry P., Wiklund I., Chen W.H., Kline Leidy N. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J* 2009; 34: 648–54.
8. Bestall J.C., Paul E.A., Garrod R., Garnham R., Jones P.W., Wedzicha J.A. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999; 54: 581–6.
9. Hurst J.R., Vestbo J., Anzueto A., et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*, 2010; 363: 1128–38.
10. Agusti A., Calverley P.M., Celli B., et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir Res* 2010; 11:122.
11. Mannino D.M., Thorn D., Swensen A., Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur Respir J* 2008; 32: 962–9.
12. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections – Summary, Woodhead M., Blasi F., Ewig S. et al. // *Clin Microbiol Infect* 2011; 17 (Suppl. 6): 1–24
13. Lange P., Marott J., Dahl M., Ingebrigtsen T.S., Vestbo J., Nordestgaard B. Predicting the natural course of COPD using the old and the new GOLD classification. // *Eur Respir J* 2012, Suppl 56:278s.
14. Lange P., Marott J.L., Dahl M., Ingebrigtsen T.S., Vestbo J., Nordestgaard B.G. Substantial need for early diagnosis, rehabilitation and treatment of COPD. *Dan Med J* 2012; 59:A4396.
15. Ulrik C.S., Løkke A., Dahl R., Dollerup J., Hansen G., Cording P.H., Andersen K.K.; TOP Study Group. Early diagnosis of COPD in general practice. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2011; 6:123–127.
16. P. Lange, J.L. Marott, J. Vestbo, K.R. Olsen et al. Prediction of the Clinical Course of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Using the New GOLD Classification: A Study of the General Population // *Am J Respir Crit Care Med*, 2012, Vol 186, Iss. 10, p. 975–981.



Республиканский  
медицинский университет  
ОО «Медицинское объединение  
профессионального роста»

**Дистанционное обучение  
врачей в Казахстане на сайте**

**[www.med-obuch.kz](http://www.med-obuch.kz)**

**ВАМ НЕОБХОДИМО**  
ПОДТВЕРДИТЬ/ПОВЫСИТЬ КАТЕГОРИЮ?

**Зайдите на сайт и получите  
ДО 20 ДОПОЛНИТЕЛЬНЫХ  
ЗАЧЕТНЫХ ЕДИНИЦ К АТТЕСТАЦИИ**



# Политика рациональной антибактериальной терапии обострения хронической обструктивной болезни легких: подход, основанный на минимизации риска параллельного ущерба



Гучев И.А.<sup>1</sup>, Сидоренко С.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГКУ «1586 Военный клинический госпиталь Западного военного округа» МО РФ, г. Смоленск

<sup>2</sup>ФГБУ «НИИ детских инфекций» ФМБА, г. Санкт-Петербург

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) представляет собой одну из наиболее серьезных, но управляемых проблем системы здравоохранения и медицинского страхования. Согласно расчетам Всемирного банка и Всемирной организации здравоохранения, к 2020 г. заболеваемость ХОБЛ будет занимать 5-е место в мире [1, 2], а летальность по причине ХОБЛ – 4-е [2, 3]. Применение кардинальных мер по ограничению курения табака (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/index2.html>) и защите окружающей среды от токсичных аэроирритантов рассматривается как основной фактор предотвращения дальнейшего распространения ХОБЛ и сокращения индивидуальных и общественных затрат [4] на лечение этой инвалидизирующей патологии, а также других коморбидных состояний [5], в т.ч. тесно ассоциированной с ХОБЛ депрессии [6, 7].

Современная прогностическая классификация ХОБЛ (GOLD, 2013) [5] исходит из выделения групп риска – комплексного показателя, оцениваемого по унифицированной системе опросников физического состояния организма (выраженность одышки), анамнеза (курение и частота обострений – <2 или ≥2) и выраженности бронхиальной обструкции (индекс DOSE и др.) [5, 8]. В свою очередь, обструкция стратифицирована по 4 степеням (табл. 1), согласно которым определены риски обострений, госпитализации и летального исхода (табл. 2).

При комплексной оценке понятия ХОБЛ следует помнить, что,

по мнению Американского торакального общества, хронический бронхит с обструкцией, а также эмфизема легких и некоторые формы бронхиальной астмы (при наличии необратимой бронхиальной обструкции) отнесены к группе ХОБЛ.

Основной чертой заболевания является наличие кашля, гиперсекреция мокроты, одышка той или иной степени, обструкция дыхательных путей, а также прогрессирующее течение с частыми обострениями и постепенным ухудшением газообменной функции легких, обусловленные воспалительной реакцией, развивающейся в ответ на по-

вреждающее действие вдыхаемых микрочастиц – поллютантов [5, 9].

Обязательным маркером является прогрессирование болезни, проявляющееся ежегодным снижением ОФВ<sub>1</sub> на ≥50 мл.

Первоначально, в процессе эволюции ХОБЛ под воздействием аэроирритантов у лиц, предрасположенных к заболеванию, происходят последовательные и взаимосвязанные между собой структурные изменения воздухоносных путей и легочной ткани, реологии бронхиального секрета, местной иммунологической защиты с развитием каскада хронической воспалительной реакции. Перестройка эпите-





Таблица 1. Классификация тяжести бронхиальной обструкции при стабильной ХОБЛ (постбронходилатационный тест). Оценивается у лиц с показателем  $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 0,7$

Степень обструкции по GOLD	Показатель $ОФВ_1$ , %долж.
I (легкая)	$\geq 80$
II (умеренная)	50–79
III (тяжелая)	30–49
IV (очень тяжелая)	$< 30$

**Примечание:**  $ОФВ_1/ФЖЕЛ$  – отношение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду к форсированной жизненной емкости легких.

Таблица 2. Прогностическое значение выраженности бронхиальной обструкции (исследования TORCH, UPLIFT, ECLIPSE) [69–71]

Степень обструкции по GOLD	Обострения [69–71]	Ежегодная госпитализация [69–71]	3-летняя летальность, % [69–70]
I	?	?	?
II	0,7–0,9	0,1–0,2	11
III	1,1–1,3	0,25–0,3	15
IV	1,2–2	0,4–0,5	24

для дыхательных путей приводит к нарушению мукоцилиарного клиренса, влекущего за собой нарушение физиологической санации дыхательных путей. Снижается естественная неспецифическая резистентность и создаются условия, благоприятные для присоединения инфекции – колонизация микроорганизмами и их адгезия на поверхности эпителия. В последующем повторные эпизоды вирусной или бактериальной респираторной инфекции выступают в качестве ведущей причины прогрессирования заболевания даже в отсутствие воздействия аэроирритантов. Существенную роль в поддержании хронического воспаления играет и длительная микробная колонизация бронхиального дерева, наблюдаемая вне обострений [10–14].

Вот почему адекватная антибактериальная терапия (АБТ), наряду с обязательной элиминацией аэроирритантов, назначением короткодействующих бронхолитиков ( $\beta_2$ -агонисты, антихолинергические средства, теофиллин), муколитиков с антиоксидантными свойствами (N-ацетилцистеин), в ряде случаев – системных глюкокортикостероидов (ГКС) и ингаляций кислорода, относится к главному

компоненту комплексной терапии. Основу профилактики обострений составляет регулярная вакцинация против гриппа, пневмококковой инфекции и применение длительно действующих бронходилататоров в сочетании с ингаляционными ГКС или без таковых [5].

### Обострение ХОБЛ

Обострение ХОБЛ – это относительно быстрое (в течение 48 ч.) ухудшение состояния больного, по своей тяжести выходящее за пределы нормальной суточной вариабельности симптомов, характеризующееся острым началом и требующее изменения схемы обычной терапии [5]. По определению GOLD (2013), обострение – это ухудшение состояния от стабильного и обычных вариаций «день-на-день» с острым усилением симптоматики, требующее изменения в регулярной терапии [5, 16].

Следует проводить дифференциальную диагностику с состояниями, которые могут ошибочно расцениваться как обострение ХОБЛ. К ним, в частности, относится пневмония (оценка акустического, перкуторного и пальпаторного феномена уплотнения легочной ткани или плеврита, рентгенологическое

исследование), тромбоэмболия ветвей легочной артерии (наличие злокачественного новообразования, тромбоэмболий в анамнезе, тромбофлебита, варикозной болезни вен нижних конечностей), декомпенсация хронической сердечной недостаточности и др., менее частые патологические состояния.

Не до конца изучен вопрос оценки тяжести обострения. Нормализация данного понятия важна не только при определении тактики лечения, но и для понимания выводов исследовательских программ. Рабочей группой специалистов по болезням легких США и Европы была предложена шкала тяжести обострений ХОБЛ (табл. 3) [15].

Как подчеркивалось выше, обострение является не только фактором, способствующим прогрессирующему снижению функции респираторного тракта. Обострение – очевидный фактор риска летального исхода, особенно у пациентов с выраженной бронхиальной обструкцией. В ходе изучения высокоспецифичного кардиального тропонина Т (hs-cTnT) установлено повышение уровня последнего в период обострения в 4 раза, что может указывать на практически универсальное повреждение ми-

Таблица 3. Шкала степени тяжести обострения ХОБЛ [15]

Степень тяжести обострения	Описание и характеристика
Легкая	Требуется АБТ, но не системными ГКС. При невозможности оценки газового состава крови подразумевается отсутствие ДН (по клиническим признакам)
Умеренно выраженная	Требуется лечение системными ГКС в сочетании с АБТ или без таковой. При невозможности оценки газового состава крови подразумевается отсутствие ДН
Тяжелая	ДН I степени – гипоксемия без ацидоза и гиперкапнии. $PaO_2 < 8$ кПа (60 мм рт.ст.), $PaCO_2 < 6$ кПа (45 мм рт.ст.)
Очень тяжелая	ДН II степени компенсированная. Гипоксия, гиперкапния, отсутствие ацидоза. $PaO_2 < 8$ кПа (60 мм рт.ст.), $PaCO_2 > 6$ кПа (45 мм рт.ст.), концентрация ионов водорода $< 44$ нмоль/л ( $pH > 7,35$ )
Угрожающая жизни	ДН II степени декомпенсированная. Гиперкапния, ацидоз. $PaCO_2 > 6$ кПа (45 мм рт.ст.), концентрация ионов водорода $> 44$ нмоль/л ( $pH < 7,35$ )

**Примечание:** ДН – дыхательная недостаточность;  $PaCO_2$  – парциальное давление углекислого газа в артериальной крови.

окарда [17]. И это неудивительно, поскольку внезапная кардиальная смерть, наряду с неблагоприятными исходами, обусловленными злокачественными новообразованиями, является ведущей причиной смерти при ХОБЛ [18, 20].

### Этиология обострений ХОБЛ

Бактериальная инфекция выявляется в  $\frac{1}{2}$  случаев обострений [14, 21, 22]. Основными бактериальными возбудителями при обострении нетяжелой ХОБЛ являются [14, 23–25]:

- *Haemophilus spp.* (50%), *Haemophilus influenzae* (38,3%), *Haemophilus parainfluenzae* (41%);
- *Moraxella catarrhalis* (12,6%);
- *Streptococcus pneumoniae* (10–15%);
- *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterobacteriaceae spp.* (<5%).

При выраженной бронхиальной обструкции и наличии осложняющих факторов (возраст старше 65 лет, бронхоэктазы,  $ОФВ_1 < 50\%$  долж., острая ДН) соотношение возбудителей иное. Преобладают *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *Escherichia coli* и *Pseudomonas spp.* [22, 24, 26, 27]. При обследовании пациентов в возрасте  $64,4 \pm 9,0$  года с осложненным течением заболевания ( $ОФВ_1 = 1,14 \pm 0,69$  л) продемонстрирован следующий спектр возбудителей: *S. pneumoniae* – 15,9%, *H. influenzae* – 11,2%, *Enterobacteriaceae* – 8,6%, *P. aeruginosa* – 6,9%,

*M. catarrhalis* – 6,0%, *Acinetobacter spp.* – 1,3% [28]. При выраженной острой ДН, требующей помещения пациента в отделение интенсивной терапии, основные возбудители представлены *P. aeruginosa* [22].

- Малоизученной до сих пор остается роль т.н. атипичных микроорганизмов. *Chlamydomphila pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae*, по данным серологической диагностики, редко выявляются при ХОБЛ и ее обострении. Кроме того, частота выявления атипичных микроорганизмов, впрочем, как и вирусов, имеет зависимость от региона исследования и используемых методов диагностики. Отрицательным моментом является и факт того, что только в единичных исследованиях для идентификации микроорганизмов, помимо серологических, используются молекулярно-биологические методы исследования. А ведь именно на основании комбинации этих 2 методов можно относительно уверенно судить о роли атипичного микроорганизма, преимущественно хламидии. Существующие данные, как подчеркивалось, противоречивы. По результатам одних исследований роль атипичных возбудителей не рассматривается [31], согласно другим, атипичные микроорганизмы

выявляются в <2,3–10,0% случаев [22, 32]. Показано, что при ХОБЛ имеется достоверный прирост анти-*Chlamydomphila pneumoniae* иммуноглобулина А [33]. Однако значение этого феномена дискуссионно, более того, известно, что препараты, неактивные против атипичной микрофлоры (ингибиторы защищенные аминокислоты, цефалоспорины III поколения), эффективно элиминируют гемофильную инфекцию [34–36], быстро купируют обострение и обеспечивают более продолжительный период без обострений, чем, например, неактивные против гемофильной палочки макролиды [34–37]. Эффективность  $\beta$ -лактамов при атипичной инфекции, в частности микоплазменной, отмечена в клинических исследованиях и мета-анализах [38–40].

Установлена приоритетная роль вирусной инфекции в этиологии обострения нетяжелой ХОБЛ. По данным серологической диагностики, наиболее часто выявляется вирус гриппа А (у 20% пациентов) [31]. О высокой частоте идентификации вирусной инфекции свидетельствует систематический обзор 8 оригинальных исследований, в которых использовались молекулярно-биологические методы диагностики [41]. Высокая встречаемость вирусной инфекции (34%)



подтверждена анализом (95%-ный доверительный интервал – 24–44): наиболее часто идентифицировались пикорнавирусы (17%; преобладают в Европейских исследованиях), вирусы гриппа (7%; преобладают в странах Юго-восточной Азии), а также респираторно-синцитиальный вирус (5%) и т.п.

В рутинной практике определить этиологию, равно как и разграничить бактериальную и вирусную этиологию обострения нетяжелой ХОБЛ, вряд ли целесообразно, в частности с точки зрения дополнительных затрат. Это связано с длительной колонизацией трахеобронхиального дерева, как вне обострения, так и после успешной АБТ. Также не выявлено диагностической ценности таких маркеров бактериальной инфекции, как С-реактивный белок и прокальцитонин [42–45]. Неправильная интерпретация симптомов, укладывающихся в рамки обострения, может быть обусловлена сложностями в диагностике, прогрессирующей сердечной недостаточностью, бронхиальной астмой, тромбоэмболией ветвей легочной артерии [21]. Игнорирование этих особенностей дифференциальной диагностики способствует необоснованному началу АБТ и неправильной интерпретации данных микробиологической диагностики, когда колонизация расценивается как этиологический фактор обострения [21].

#### Обоснование выбора антибактериальных препаратов при обострении нетяжелой ХОБЛ

Роль рациональной АБТ при обострении ХОБЛ трудно переоценить. Показано, что у госпитализированных по поводу обострения ХОБЛ лиц, принимающих системные кортикостероиды, АБТ обеспечивает дополнительное снижение внутрибольничной летальности на 40%, а повторных обострений, сопровождающихся поступлением в стационар в течение 1 мес. – на

Таблица 4. Показания для проведения АБТ обострения ХОБЛ

Показание	Сила рекомендаций
Обострение 1-го типа по N. Anthonisen: гнойная мокрота, увеличение объема мокроты, нарастание одышки	A2
Обострение 2-го типа по N. Anthonisen: гнойная мокрота в сочетании с одним из основных признаков – увеличение объема или нарастание одышки	A2
Тяжелое обострение, потребность в инвазивной или неинвазивной искусственной вентиляции	A2
АБТ, как правило, не рекомендована при обострении 2-го типа по N. Anthonisen при отсутствии гнойной мокроты	A2

13% [46]. Роль АБТ при обострении нетяжелой ХОБЛ с минимальной обструкцией менее очевидна, хотя практический опыт подтверждает возможность минимизации риска развития пневмонии у лиц пожилого возраста при остром бронхите [47, 48].

Предпринимаемые в последнее время попытки отграничить, с одной стороны, бактериальную, а с другой – вирусную или иную, не требующую проведения АБТ, этиологию ХОБЛ, не привели к кардинальным изменениям. По-прежнему гнойное обострение 1-го и 2-го типов по N. Anthonisen [5, 49–53] является обоснованием для назначения АБТ. На основании многих валидирующих исследований предложены показания для начала АБТ при обострении ХОБЛ (табл. 4) [36].

Исходя из этиологии обострения нетяжелой ХОБЛ, спектр активности антибактериального препарата (АБП) должен, учитывая локальную эпидемиологию и факторы риска резистентности, «покрывать» основных возбудителей (*H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*) и в редких случаях – грамотрицательные энтеробактерии [22, 24]. В соответствии с рекомендациями экспертов Европейского союза, изложенными в руководстве 2011 г., препаратом выбора при лечении нетяжелых форм инфекций нижних дыхательных путей, в т.ч. при обострении ХОБЛ, а также внебольничной пневмонии и острого бронхита предположи-

тельно бактериальной этиологии является амоксициллин или доксициклин [36], нейтральная соль которого (моногидрат) наиболее приемлема для применения.

Подобная логика выделения АБП 1-й линии понятна и объяснима. Она исходит из современного принципа – оценки показателя «риск–польза». Применение бактерицидного АБП узкого спектра действия не только обеспечивает безопасность пациента. Амоксициллин (слабый индуктор распространения устойчивых стрептококков) является препаратом, для которого характерен наименьший эффект сопутствующего ущерба.

Поскольку при нетяжелой форме ХОБЛ (GOLD I–II), характеризующейся редкими (<2 раз в год) гнойными обострениями (группы риска А и В по GOLD 2013), основной задачей является быстрое купирование симптомов. Обеспечение длительного интервала между обострениями – показатель эффективности, рассматриваемый в группах высокого риска обострений, в данной ситуации отступает на 3-й план. Приоритетная задача, решаемая в практической деятельности врача – «перекрытие» спектром активности пневмококка – возбудителя наиболее грозного осложнения ХОБЛ – пневмонии. Как правило, пневмококк при нетяжелой ХОБЛ (GOLD I–II), вызывает пневмонию у каждого 5-го пациента с обострением [47, 48]. И именно амоксициллин является оптимальным АБП (при суточной



дозе 2,0–3,0 г 2–3 раза в сутки) для лечения пневмококковых немененгальных инфекций [54]. Применение препарата в повышенной дозе (до 1,0 г в сутки) показано в редких случаях повышенного риска умеренной резистентности: у лиц старше 60–65 лет с сопутствующей патологией; у лиц, принимавших в течение 3 мес. до настоящего обострения  $\beta$ -лактамы; при указании в анамнезе на длительный и тесный контакт с детьми, посещающими детские дошкольные учреждения, особенно в т.н. «респираторный» сезон.

Зачастую встает вопрос о целесообразности применения в группах низкого риска обострений ХОБЛ ингибиторозащищенных аминопенициллинов и цефалоспоринов III поколения. Данные препараты характеризуются лучшей активностью против штаммов *H. influenzae*, синтезирующих  $\beta$ -лактамазы. Широкая распространенность подобных микроорганизмов отмечена в США и ряде других стран, но не в России.

Что касается выбора доксициклина моногидрата, то в данном случае эксперты подчеркивают, что при высоком риске гемофильной инфекции, наблюдаемом при ХОБЛ, именно активный в отношении возбудителя доксициклин является средством выбора в случае непереносимости амоксициллина. Несмотря на относительно высокую, хотя и имеющую территориальные отличия устойчивость пневмококка к доксициклину, европейские эксперты подчеркивают значительно более низкую резистентность инвазивных штаммов, что позволяет использовать препарат при нетяжелых инфекциях, не опасаясь «прорыва» инфекции. И действительно, до сих пор не описаны случаи нетяжелой инфекции, вызванной устойчивыми к доксициклину штаммами пневмококка, которая привела бы к системной бактериемии и сепсису. С другой стороны, подобные случаи подтверждены для макролидов, в особенности характеризующихся длительным периодом полувыведения [55–58].

В связи с недостаточной эффективностью в отношении гемофильной палочки и умеренно резистентных пневмококков, 14- и 15-членные макролиды рассматриваются в респираторной патологии как резервные средства. Применение их возможно исключительно при непереносимости препаратов 1-й линии или при убедительных данных о наличии микоплазменной инфекции. Подобное положение, к сожалению, до сих пор не находит поддержки среди практикующих врачей ряда стран, в т.ч. США. В ходе фармакоэпидемиологических исследований показано, что применение макролидов, как и других АБП широкого спектра действия, остается на высоком уровне. Подобный диссонанс с клиническими рекомендациями связан, по мнению экспертов, не с преимуществами с точки зрения эффективности, а исключительно с удобством применения и успешной маркетинговой политикой фармацевтических компаний. В настоящий момент только пенициллины сохранили свою позицию в качестве препаратов 1-го ряда при нетяжелых респираторных инфекциях [59], в т.ч. при обострении ХОБЛ.

В программах ведения респираторной патологии при заболеваниях, где роль гемофильной инфекции высоковероятна (ХОБЛ, острый бронхит, предположительно бактериальной этиологии, острый отит и риносинусит), помимо амоксициллина и доксициклина, весьма высок потенциал пероральных цефалоспоринов III поколения. Одним из наиболее активных в отношении грамотрицательных бактерий (в т.ч. *H. influenzae*, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* и *Proteus mirabilis*) является цефиксим. Согласно современным руководствам, данный бактерицидный препарат применяется в случае неанафилактического типа непереносимости аминопенициллина, а также при высоковероятной нетяжелой грамотрицательной инфекции ЛОР-органов [60] и нижних дыхательных путей [61, 62]. Преимуществом препарата, в т.ч. перед ингибиторозащищенными аминопенициллинами, является

не только удобство применения, но и активность против штаммов, не синтезирующих  $\beta$ -лактамазы, но устойчивых к ампициллину (BLNAR) [63, 64].

При выборе АБП необходимо учитывать не только спектр их активности, но и возможность безопасного применения на фоне сопутствующих заболеваний. Показано, что при ХОБЛ в 1,6–2 раза чаще развивается депрессия [7, 65] – один из факторов риска удлиненного интервала QT [66], который в свою очередь может приводить к развитию фатальных пируэтных желудочковых аритмий TdP [66, 67]. В этих условиях при назначении кардиотоксичных, согласно инструкции по медицинскому применению препаратов, в т.ч. антибактериальных (фторхинолоны, некоторые макролиды), должен учитываться показатель «польза–риск». Именно о разумном подходе и осторожности при применении кардиотоксичных АБП предупреждают эксперты Администрации США по контролю за средствами медицинского применения и пищевыми продуктами (FDA) в своем обращении, опубликованном на официальном сайте [68].

### Заключение

Современная концепция АБТ при обострении нетяжелой ХОБЛ (GOLD I–II, группы риска А и В) исходит из положения о преобладающей роли грамотрицательных бактерий – *H. influenzae* и *M. catarrhalis*, а также *S. pneumoniae*, являющейся возбудителем осложняющей ХОБЛ пневмонии.

Исходя из спектра активности и учитывая возможность и безопасность совместного применения амоксициллина и цефиксима с широко используемыми при ХОБЛ и сопутствующей патологии (сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, метаболический синдром, депрессия) препаратами, а также осознавая необходимость контроля распространения резистентности, данные препараты рассматриваются как средство выбора в лечении обострений нетяжелой ХОБЛ (хронического бронхита с обструкцией).



## Список литературы

1. Lopez A.D., Shibuya K., Rao C. et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur. Respir. J.* 2006; 27: 397–412.
2. Mathers C.D., Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med.* 2006; 3: e442.
3. World Bank / WHO Global Burden of Disease Study. Available from URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/index.html>. Last access 2013–10–01.
4. European Respiratory Society. European Lung White Book: Huddersfield. *Eur. Respir. Soc. J. Ltd*; 2003.
5. Vestbo J., Hurd S.S., Agusti A.G. et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 187: 347–365.
6. Papaioannou A.I., Bartzikas K., Tsikrika S. et al. The impact of depressive symptoms on recovery and outcome of hospitalised COPD exacerbations. *Eur. Respir. J.* 2013; 41: 815–823.
7. Atlantis E., Fahey P., Cochrane B. et al. Bidirectional associations between clinically relevant depression or anxiety and COPD: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 2013; 144: 766–777.
8. Motege T., Jones R.C., Ishii T. et al. A comparison of three multidimensional indices of COPD severity as predictors of future exacerbations. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2013; 8: 259–271.
9. Pauwels R.A. National and international guidelines for COPD: the need for evidence. *Chest* 2000; 117: 20S–22S.
10. Sethi S. Infection as a comorbidity of COPD. *Eur. Respir. J.* 2010; 35: 1209–1215.
11. Patel I.S., Seemungal T.A., Wilks M. et al. Relationship between bacterial colonisation and the frequency, character, and severity of COPD exacerbations. *Thorax* 2002; 57: 759–764.
12. Sethi S., Evans N., Grant B.J. et al. New strains of bacteria and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347: 465–471.
13. Sethi S., Wrona C., Eschberger K. et al. Inflammatory profile of new bacterial strain exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 177: 491–497.
14. Sethi S., Murphy T.F. Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 2355–2365.
15. Burge S., Wedzicha J.A. COPD exacerbations: definitions and classifications. *Eur. Respir. J. Suppl.* 2003; 41: 46s–53s.
16. Rodriguez-Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. *Chest* 2000; 117: 398S–401S.
17. Soyseth V., Bhatnagar R., Holmedahl N.H. et al. Acute exacerbation of COPD is associated with fourfold elevation of cardiac troponin T. *Heart* 2013; 99: 122–126.
18. Maclay J.D., MacNee W. Cardiovascular disease in COPD: mechanisms. *Chest* 2013; 143: 798–807.
19. Houghton A.M. Mechanistic links between COPD and lung cancer. *Nature Rev. Cancer* 2013; 13: 233–245.
20. McGarvey L.P., Magder S., Burkhart D. et al. Cause-specific mortality adjudication in the UPLIFT(R) COPD trial: findings and recommendations. *Respir. Med.* 2012; 106: 515–521.
21. Connors A.F. Jr, Dawson N.V., Thomas C. et al. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. The SUPPORT investigators (Study to understand prognoses and preferences for outcomes and risks of treatments). *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 154: 959–967.
22. Boixeda R., Rabella N., Sauca G. et al. Microbiological study of patients hospitalized for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AE-COPD) and the usefulness of analytical and clinical parameters in its identification (VIRAE study). *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2012; 7: 327–335.
23. Kim N., Leeper K.V. Jr. Epidemiology of chronic bronchitis and acute infective exacerbations of chronic bronchitis. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 21: 73–78.
24. Reissig A., Mempel C., Schumacher U. et al. Microbiological diagnosis and antibiotic therapy in patients with community-acquired pneumonia and acute COPD exacerbation in daily clinical practice: comparison to current guidelines. *Lung* 2013; 191: 239–246.
25. Domenech A., Ardanuy C., Pallares R. et al. Some pneumococcal serotypes are more frequently associated with relapses of acute exacerbations in COPD patients. *PLoS One* 2013; 8: e59027.
26. Anzueto A., Niederman M.S., Tillotson G.S. Etiology, susceptibility, and treatment of acute bacterial exacerbations of complicated chronic bronchitis in the primary care setting: ciprofloxacin 750 mg b.i.d. versus clarithromycin 500 mg b.i.d. *Bronchitis Study Group. Clin. Ther.* 1998; 20: 885–900.
27. Eller J., Ede A., Schaberg T. et al. Infective exacerbations of chronic bronchitis: relation between bacteriologic etiology and lung function. *Chest* 1998; 113: 1542–1548.
28. Sayiner A., Okyay N., Unsal I. et al. Infective exacerbations of COPD. *Chest* 1999; 115: 1481.
29. Авдеев С.Н., Шанина А.Г., Чучалин А.Г. Бактериальная инфекция у больных ХОБЛ с острой дыхательной недостаточностью. *Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер.* 2005; 7: 245–254.
30. Hvidsten D., Halvorsen D.S., Berdal B.P. et al. *Chlamydia pneumoniae* diagnostics: importance of methodology in relation to timing of sampling. *Clin. Microbiol. Infect.* 2009; 15: 42–49.
31. Goh S.K., Johan A., Cheong T.H. et al. A prospective study of infections with atypical pneumonia organisms in acute exacerbations of chronic bronchitis. *Ann. Acad. Med. Singapore* 1999; 28: 476–480.
32. Sethi S. Infectious exacerbations of chronic bronchitis: diagnosis and management. *J. Antimicrob. Chemother.* 1999; 43 (Suppl. A): 97–105.
33. Tang L.F., Wang D.F., Cao L.Q. et al. [Correlation between *Chlamydia pneumoniae* infection and chronic obstructive pulmonary disease]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 2012; 33: 1072–1074.
34. Dagan R., Leibovitz E. Bacterial eradication in the treatment of otitis media. *Lancet Infect. Dis.* 2002; 2: 593–604.
35. Lieberthal A.S., Carroll A.E., Chonmaitree T. et al. The diagnosis and management of acute otitis media. *Pediatrics* 2013; 131: e964–999.
36. Woodhead M., Blasi F., Ewig S. et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections – full version. *Clin. Microbiol. Infect.* 2011; 17 (Suppl. 6): E1–E59.
37. Jacobs M.R., Felmingham D., Appelbaum P.C. et al. The Alexander Project 1998–2000: susceptibility of pathogens isolated from community-acquired respiratory tract infection to commonly used antimicrobial agents. *J. Antimicrob. Chemother.* 2003; 52: 229–246.
38. Maimon N., Nopmaneejumrussers C., Marras T.K. Antibacterial class is not obviously important in outpatient pneumonia: a meta-analysis. *Eur. Respir. J.* 2008; 31: 1068–1076.



39. Mulholland S., Gavranich J.B., Gillies M.B. et al. Antibiotics for community-acquired lower respiratory tract infections secondary to *Mycoplasma pneumoniae* in children. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; 9: CD004875.
40. Guchev I.A., Yu V.L., Sinopalnikov A. et al. Management of nonsevere pneumonia in military trainees with the urinary antigen test for *Streptococcus pneumoniae*: an innovative approach to targeted therapy. *Clin. Infect. Dis.* 2005; 40: 1608–1616.
41. Mohan A., Chandra S., Agarwal D. et al. Prevalence of viral infection detected by PCR and RT-PCR in patients with acute exacerbation of COPD: a systematic review. *Respirology* 2010; 15: 536–542.
42. Holm A., Pedersen S.S., Nexoe J. et al. Procalcitonin versus C-reactive protein for predicting pneumonia in adults with lower respiratory tract infection in primary care. *Br. J. Gen. Pract.* 2007; 57: 555–560.
43. Van der Meer V., Neven A.K., van den Broek P.J. et al. Diagnostic value of C-reactive protein in infections of the lower respiratory tract: systematic review. *Br. Med. J.* 2005; 331: 26.
44. Engel M.F., Paling F.P., Hoepelman A.I. et al. Evaluating the evidence for the implementation of C-reactive protein measurement in adult patients with suspected lower respiratory tract infection in primary care: a systematic review. *Fam. Pract.* 2012; 29 (4): 383–393.
45. Graffelman A.W., Knuistingh Neven A., le Cessie S. et al. A diagnostic rule for the aetiology of lower respiratory tract infections as guidance for antimicrobial treatment. *Br. J. Gen. Pract.* 2004; 54: 20–24.
46. Stefan M.S., Rothberg M.B., Shieh M.S. et al. Association between antibiotic treatment and outcomes in patients hospitalized with acute exacerbation of COPD treated with systemic steroids. *Chest* 2013; 143: 82–90.
47. File T.M. Jr, Monte S.V., Schentag J.J. et al. A disease model descriptive of progression between chronic obstructive pulmonary disease exacerbations and community-acquired pneumonia: roles for underlying lung disease and the pharmacokinetics/pharmacodynamics of the antibiotic. *Int. J. Antimicrob. Agents* 2009; 33: 58–64.
48. Mannino D.M., Davis K.J., Kiri V.A. Chronic obstructive pulmonary disease and hospitalizations for pneumonia in a US cohort. *Respir. Med.* 2009; 103 (2): 224–229.
49. Anthonisen N.R., Manfreda J., Warren C.P. et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann. Intern. Med.* 1987; 106: 196–204.
50. Stockley R.A., O'Brien C., Pye A. et al. Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. *Chest* 2000; 117: 1638–1645.
51. Sapely E., Stockley R.A. COPD exacerbations. 2: aetiology. *Thorax* 2006; 61: 250–258.
52. O'Donnell D.E., Aaron S., Bourbeau J. et al. Canadian Thoracic Society recommendations for management of chronic obstructive pulmonary disease – 2003. *Can. Respir. J.* 2003; 10 (Suppl. A): 11A–65A.
53. Ram F.S., Rodriguez-Roisin R., Granados-Navarrete A. et al. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006; 2: CD004403.
54. Козлов Р.С., Сивая О.В., Кречикова О.И. и др. Динамика резистентности *Streptococcus pneumoniae* к антибиотикам в России за период 1999–2009 гг. (Результаты многоцентрового исследования ПеГАС). *Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер.* 2010; 12: 329–341.
55. Schentag J.J., Klugman K.P., Yu V.L. et al. *Streptococcus pneumoniae* bacteraemia: pharmacodynamic correlations with outcome and macrolide resistance – a controlled study. *Int. J. Antimicrob. Agents* 2007; 30: 264–269.
56. Lisby J.G., Brasholt M., Teglbjerg L.L. [Bacteremia and meningitis caused by *Streptococcus pneumoniae* during treatment with azithromycin]. *Ugeskr. Laeg.* 2002; 164: 2629.
57. Kelley M.A., Weber D.J., Gilligan P. et al. Breakthrough pneumococcal bacteremia in patients being treated with azithromycin and clarithromycin. *Clin. Infect. Dis.* 2000; 31: 1008–1011.
58. Jackson M.A., Burry V.F., Olson L.C. et al. Breakthrough sepsis in macrolideresistant pneumococcal infection. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1996; 15: 1049–1051.
59. Kronman M.P., Hersh A.L., Feng R. et al. Ambulatory visit rates and antibiotic prescribing for children with pneumonia, 1994–2007. *Pediatrics* 2011; 127: 411–418.
60. Chow A.W., Benninger M.S., Brook I. et al. IDSA Clinical Practice Guideline for Acute Bacterial Rhinosinusitis in Children and Adults. *Clin. Infect. Dis.* 2012; 54: e72–e112.
61. Lorenz J. Comparison of 5-day and 10-day cefixime in the treatment of acute exacerbation of chronic bronchitis. *Chemotherapy* 1998; 44 (Suppl. 1): 15–18.
62. Falagas M.E., Avgeri S.G., Matthaiou D.K. et al. Short versus long-duration antimicrobial treatment for exacerbations of chronic bronchitis: a meta-analysis. *J. Antimicrob. Chemother.* 2008; 62: 442–450.
63. Garcia-Cobos S., Arroyo M., Perez-Vazquez M. et al. Isolates of beta-lactamase-negative ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* causing invasive infections in Spain remain susceptible to cefotaxime and imipenem. *J. Antimicrob. Chemother.* 2013 [Epub ahead of print].
64. Jansen W.T., Verel A., Beitsma M. et al. Surveillance study of the susceptibility of *Haemophilus influenzae* to various anti-bacterial agents in Europe and Canada. *Curr. Med. Res. Opin.* 2008; 24: 2853–2861.
65. Schneider C., Jick S.S., Bothner U. et al. COPD and the risk of depression. *Chest* 2010; 137: 341–347.
66. Minoretti P., Politi P., Martinelli V. et al. QT interval duration in apparently healthy men is associated with depression-related personality trait neuroticism. *J. Psychosom. Res.* 2006; 61: 19–23.
67. Kaye A.D., Volpi-Abadie J., Bensler J.M. et al. QT interval abnormalities: risk factors and perioperative management in long QT syndromes and Torsades de Pointes. *J. Anesth.* 2013; 27: 575–587.
68. Food and Drug Administration (USA) Safety Information. Azithromycin (Zithromax or Zmax): Drug Safety Communication – Risk of Potentially Fatal Heart Rhythms. Available at URL: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm3433.htm>. [Posted 03/12/2013]. Last accessed 2013–10–01.
70. Jenkins C.R., Jones P.W., Calverley P.M. et al. Efficacy of salmeterol/ fluticasone propionate by GOLD stage of chronic obstructive pulmonary disease: analysis from the randomised, placebo-controlled TORCH study. *Respir. Res.* 2009; 10: 59.
71. Decramer M., Celli B., Kesten S. et al. Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 1171–1178.
72. Hurst J.R., Vestbo J., Anzueto A. et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 1128–1138.





# Принципы легочной реабилитации больных хронической обструктивной болезнью легких



**Мещерякова Н.Н.**

НИИ пульмонологии ФМБА России, г. Москва

В статье рассматриваются системные проявления хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Оценивается выраженность этих проявлений у больных тяжелой ХОБЛ. Одной из форм воздействия на течение ХОБЛ являются методы легочной реабилитации, в частности физическая реабилитация, заключающаяся в тренировке дыхательной и скелетной мускулатуры, упражнениях, направленных на увеличение объемов движения в суставах. Разработанные методы физической реабилитации влияют на толерантность к физической нагрузке, маркеры системного воспаления и тестостерон, уменьшают депрессивные изменения у больных ХОБЛ.

## Системные проявления ХОБЛ

В последние годы многое изменилось в понимании патологических процессов, происходящих при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и не только затрагивающих легкие как орган-мишень, но и воздействующих на различные системы человека. При изучении указанных процессов было установлено, что в клинической картине ХОБЛ существенное значение имеет патология дыхательной и периферической мускулатуры, сердечная дисфункция, эндокринная патология, психологические расстройства, нарушение когнитивных функций и питательного статуса, снижение толерантности к физической нагрузке (ТФН). И это очень важно, так как ХОБЛ является одним из наиболее распространенных заболеваний и одной из ведущих причин смертности в мире, занимая 4–5-е место [1]. Кроме широкой распространенности важнейшей характеристикой ХОБЛ служит ее прогрессирующая

и инвалидизирующее течение, большое значение в котором имеют системные проявления болезни [2].

Особенностью течения ХОБЛ является формирование системного воспаления (СВ), приводящего к внелегочным проявлениям заболевания. Существует несколько гипотез по поводу причин формирования СВ, и до конца они не изучены. В качестве факторов формирования СВ рассматривают влияние сигаретных смол и газов, длительную гипоксемию, малоподвижный образ жизни, пожилой возраст, влияние воспалительных цитокинов [3]. Наиболее важные системные проявления ХОБЛ – дисфункция скелетной и дыхательной мускулатуры (ДМ), приводящая к снижению ТФН, а также изменения в психологической сфере, значительно влияющие на социальную адаптацию больных и их качество жизни (КЖ).

Одной из ведущих причин системных проявлений ХОБЛ является воздействие маркеров СВ: С-реактивного белка (СРБ), фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), ин-

терлейкинов – ИЛ-6 и ИЛ-1 $\beta$ . В проведенных исследованиях доказано, что воспалительные цитокины – ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6 и ИЛ-1 $\beta$ , могут вызывать утомление мышц у животных [4–6]. В некоторых исследованиях было отмечено повышение уровня ФНО- $\alpha$  у больных ХОБЛ при низких показателях индекса массы тела (ИМТ), аналогичные изменения выявлены и у больных с нормальным ИМТ, таким образом, увеличение содержания циркулирующих цитокинов не связано с нарушением питания и, возможно, является одним из факторов проявления заболевания [7, 8]. В серии работ была выявлена сильная корреляционная зависимость между повышением уровней ИЛ-6, ИЛ-1 $\beta$  и уменьшением индекса скелетной мышечной массы у больных ХОБЛ, а также обнаружено повышение уровня циркулирующих цитокинов, приводившее к увеличению СВ и мышечному истощению [9–11]. В рамках исследования ECLIPSE (Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints) было

выдвинуто предложение о выделении в отдельную фенотипическую группу больных ХОБЛ с постоянно повышенным уровнем маркеров СВ, характеризующихся крайне тяжелым течением болезни с неблагоприятным исходом [12].

При ХОБЛ значительное влияние на организм пациента оказывает пониженный уровень тестостерона. Тестостерон обладает анаболическими свойствами, увеличивая синтез белка в мышцах, что ведет к их гипертрофии, поэтому уровень тестостерона очень важен для мышечного каркаса человека [13, 14]. У мужчин уровень тестостерона снижается с возрастом, у женщин его снижение обусловлено менопаузой, так как половые гормоны связываются с глобулином, с которым связан тестостерон [15]. У больных ХОБЛ уровень тестостерона снижен и имеет сильную корреляцию с показателями артериальной гипоксемии и гиперкапнии [16]. Известен факт, что у мужчин, страдающих ХОБЛ, уровень тестостерона ниже, чем у пациентов без патологии легких в том же возрасте [17]. Однако в настоящее время не ясно, имеет ли место у больных ХОБЛ гипогонадизм и влияет ли изменение уровня тестостерона на силу и выносливость мускулатуры.

Дисфункция скелетной мускулатуры и ДМ – одно из наиболее распространенных системных проявлений у больных ХОБЛ. Дисфункция ДМ связана с изменением геометрии мышц у больных с дыхательной недостаточностью, при которой существует дисбаланс между нагрузкой на дыхательные мышцы и объемом ДМ. Дисбаланс в ДМ усиливает одышку и приводит к разрыву афферентных и эфферентных связей, которые играют важную роль в регуляции функции легких [18].

Дыхательные мышцы формируют сложную систему, участвуя не только в работе легких, но и в формировании каркаса грудной клетки, поддерживают позвоночный столб, создают каркас брюшной полости. Кроме того, к дыхательным относятся мышцы, отвечающие за работу бронхиального дерева. Интен-

сивная работа дыхательных мышц приводит к одышке, которая затрудняет физическую нагрузку.

Основная мышца вдоха – диафрагма. Место расположения диафрагмы связано с двумя полостями – грудной и брюшной. Когда диафрагма начинает работу, ее купол уплощается и опускается в брюшную полость как поршень. Это движение увеличивает объем грудной клетки, создавая отрицательное давление, которое пропорционально движению диафрагмы и силе ее сокращения. Сокращение диафрагмы побуждает другие мышцы грудной клетки двигаться вверх и вперед и участвовать в механике дыхания. Когда диафрагма опускается, она перемещается в брюшную полость, это повышает внутрибрюшное давление и воздействует на работу брюшной мускулатуры, создающей каркас не только брюшной полости, но и частично позвоночника.

Межреберные мышцы – это мышцы грудной клетки. К ним относятся мышцы, отвечающие как за вдох, так и за выдох. Сокращение грудных мышц обеспечивает стабильную работу грудной клетки, делая последнюю более подвижной, что очень важно при физической нагрузке. Напряжение межреберных мышц позволяет противостоять отрицательному давлению в грудной клетке, производимому работой диафрагмы. Без этого феномена работа грудной клетки и диафрагмы была бы менее эффективной, особенно при физических нагрузках, что делает работу межреберных мышц крайне важной. При СВ изменения, происходящие в ДМ, приводят к дисбалансу между нагрузкой на дыхательные мышцы и их объемом, это способствует изменению каркаса грудной клетки, что, в свою очередь, влияет на работу мышц грудной клетки.

Кроме межреберных мышц в работе дыхания также играют роль мышцы, находящиеся в области шеи и отвечающие за работу верхних отделов легких.

Основными экспираторными мышцами являются мышцы, формирующие корсет брюшной полости. Когда эти мышцы начинают со-

кращаться, они сжимают брюшную полость, повышается внутрибрюшное давление, которое оказывает отталкивающее действие на диафрагму, и диафрагмальная мышца поднимается в грудную клетку, тем самым влияя на работу легких. Однако эта работа важна только при интенсивном дыхании или при принудительных маневрах дыхания (к примеру, при интенсивной физической нагрузке или при дыхательной недостаточности), так как выдох в основном является пассивным процессом, после активного расширения во время вдоха легкие и стенка грудной клетки стремятся занять положение равновесия.

Одно из важных системных проявлений ХОБЛ – депрессивная симптоматика. Негативные эмоции от болезни и невозможность заниматься привычной деятельностью могут быть причиной раздражительности, пессимизма и агрессивного поведения. Чем более выражена симптоматика ХОБЛ, тем более выражены депрессивные симптомы у больных [19]. В одних исследованиях депрессивные симптомы отмечались у 45% больных среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ, в других работах депрессивные изменения (ДИ) наблюдались лишь у 25% пожилых больных [20]. В клинике Национального университета Сингапура провели исследование по изучению ДИ у больных ХОБЛ. Среди 376 пациентов, включенных в исследование, у 167 (44,4%) были выявлены ДИ, из них у 17,3% ДИ были тяжелой степени, и только у 5,8% больных они отсутствовали, но и проявления ХОБЛ у них наблюдались в меньшей степени [21]. В исследованиях, проведенных в Северо-Западном университете Чикаго, распространенность депрессивных признаков у больных ХОБЛ составила от 40–50%. Наличие ДИ у больных ХОБЛ может оказывать влияние на успех лечения, снижение функционального состояния, КЖ и смертность [22]. Лечение больных с коморбидными депрессивными состояниями антидепрессантами достаточно эффективно, однако для больных ХОБЛ эффективность такой терапии противоречива [23].

В НИИ пульмонологии ФМБА



России проводилось исследование по изучению выраженности системных проявлений у больных ХОБЛ, в котором участвовало 294 пациента с тяжелой и крайне тяжелой ХОБЛ. Средние показатели маркеров СВ и тестостерона у обследованных были следующими: СРБ  $15,9 \pm 12,0$  мг/л, ИЛ-6  $16,1 \pm 12,9$  пкг/мл, ИЛ-1 $\beta$   $22,4 \pm 11,9$  пкг/мл, тестостерон  $0,89 \pm 1,0$  пмоль/л, – что свидетельствовало о достаточно выраженном СВ у больных тяжелой ХОБЛ. Депрессивные изменения оценивались по шкале CES-D (Center for Epidemiological Studies-Depression; разработана в США в 1977 г., валидизирована в России в 2003 г.) в баллах: 0–17 баллов – депрессии нет, 18–25 баллов – легкая депрессия, 26–30 баллов – депрессия средней тяжести, более 31 балла – тяжелая депрессия. Средний показатель у больных тяжелой ХОБЛ составил  $26,8 \pm 8,6$  балла. Распределение по тяжести ДИ было следующим: 29,2% больных с тяжелой депрессией, 33,3% – с депрессией средней степени, 25,0% – с легкой депрессией, и только у 12,5% больных тяжелой ХОБЛ признаки депрессии отсутствовали.

### Принципы легочной реабилитации

В последние годы значительно расширилась доказательная база по легочной реабилитации (ЛР) больных ХОБЛ, продемонстрировано уменьшение одышки, улучшение переносимости физических нагрузок и КЖ на фоне ЛР. В основе принципов ЛР лежит воздействие на все патологические звенья системных проявлений заболевания.

Согласно рекомендациям GOLD 2008 г., ЛР, основное значение в которой имеют физические тренировки, необходимо применять у пациентов начиная со 2-й стадии заболевания (ХОБЛ средней степени тяжести), а по данным GOLD 2011 г., уже на стадии А (легкая степень тяжести) рекомендуется физическая активность. Целью ЛР является уменьшение симптомов заболевания, улучшение КЖ пациентов и увеличение социальной активности. В физическую реабилитацию (ФР)

как метод ЛР входят упражнения, направленные на улучшение ТФН, уменьшение симптомов одышки и утомления ДМ [24]. Методы физических тренировок позволяют не только уменьшить указанные симптомы, но и улучшить статус пациента, а также сохранять его как можно дольше [25, 26]. Реабилитация, и в частности физические тренировки, – пожалуй, единственный эффективный метод борьбы с системными проявлениями болезни на всех ее стадиях.

В НИИ пульмонологии ФМБА России нами была разработана программа ФР больных ХОБЛ. В программу входили ежедневные занятия в течение 35–40 мин. на госпитальном этапе и  $30 \pm 13$  мин. на амбулаторном этапе в зависимости от тяжести состояния. Каждое занятие включало:

- тренировку ДМ: создание сопротивления на выдохе при дыхании через неплотно сомкнутые губы во время физической нагрузки и диафрагмальное дыхание по 5 мин. 3–4 раза во время занятий. Использовались дыхательные тренажеры (ДТ), направленные на тренировку инспираторной (Threshold IMT, Respironics, США) и экспираторной (Threshold PER, Respironics, США) мускулатуры. Эти тренажеры имеют пружинный клапан, который открывается только тогда, когда инспираторное или экспираторное давление, создаваемое пациентом, превышает напряжение пружины [27]. Тренировка инспираторных и диафрагмальных мышц позволяет изменить привычный для больного ХОБЛ паттерн дыхания, при котором активно используется сила сокращения диафрагмы и мышц брюшной стенки, что приводит к улучшению вентиляционно-перфузионных отношений, повышению оксигенации крови, уменьшению одышки. Тренировка с ДТ проводилась 3 раза в день по 5 мин. с каждым тренажером с заданной нагрузкой;

- тренировку верхней группы мышц: упражнения с гантелями весом по  $1,2 \pm 0,3$  кг, направленные на повышение выносливости мышц рук, плеч, груди, совместно с оптимизацией дыхательного цикла. Время проведения тренировки 15 мин.;
- тренировку нижней группы мышц: ходьба по ровной поверхности, упражнения на тредмиле, упражнения с мячом. Длительность тренировки на тредмиле составляла 10 мин., мощность нагрузки постепенно наращивалась (на начальном этапе тренировки она обычно составляла  $35,7 \pm 23,4$  Вт (протокол Брюса, 1971 г.), одновременно проводилась оптимизация дыхательного цикла;
- упражнения с помощью гимнастической палки, гимнастического мяча, ручного эспандера по 10–15 мин. для оптимизации работы мелких и крупных суставов конечностей.

Для эффективности ФР все занятия должны проводиться в аэробном режиме, что позволяет избежать утомления ДМ и скелетной мускулатуры.

### Влияние ФР на системные проявления ХОБЛ

В процессе проведения ФР оценивали показатели, влияющие на различные проявления СВ. При сравнении данных двух групп – группы ФР и группы с традиционной медикаментозной терапией (ТМТ) – были получены следующие результаты (таблица).

В первую очередь удалось улучшить ТФН по тесту с 6-минутной ходьбой (6-МТ). У больных обеих групп были выявлены низкие показатели ТФН, показатели 6-МТ в начале исследования колебались от  $266,3 \pm 177,3$  до  $354,8 \pm 150,3$  м. Однако применение комплекса упражнений по ФР в течение 4 нед. способствовало увеличению этих показателей в группе ФР на  $80,7 \pm 68,5$ – $88,1 \pm 12,5$  м, а в группе ТМТ – на  $20,3 \pm 16,3$ – $27,0 \pm 16,5$  м (рис. 1).

Сила инспираторной ( $P_{\text{инс}}$ ) и экспираторной ( $P_{\text{экс}}$ ) мускулату-



Таблица. Характеристика групп исследования

Показатель	Группа ФР (n=16)	Группа ТМТ (n=15)
Возраст, годы	64,9±7,8	63,9±7,5
Стаж курения, пачек-лет	38,4±5,8	34,6±11,5
ОФВ <sub>1</sub> % от должного	33,8±16,2	36,4±11,0
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ	38,8±15,0	39,2±9,4
6-МТ, м	266,7±215,4	266,3±177,3
СРБ, мг/л	15,2±13,4	14,8±8,9

**Обозначения:** 6-МТ – тест с 6-минутной ходьбой, ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду, ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких.

ры в начале исследования в обеих группах также оказалась довольно низкой (54,8±27,5 и 75,3±39,0 соответственно), однако применение ДТ позволило увеличить эти показатели в группе ФР ( $P_{инс}$  – до 77,2±46,2 Дж и  $P_{экс}$  – до 89,8±56,6 Дж); в группе ТМТ указанные показатели повысились незначительно. Применение ДТ наряду с физической тренировкой привело к значительному улучшению показателей функции внешнего дыхания: объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>) увеличился на 11,7±3,5%, пиковая скорость выдоха – на 10,8±2,7%, произошло снижение функциональной остаточной емкости (ФОЕ) и общей емкости легких (ОЕЛ), отвечающих за показатели гиперинфляции: со 157,6±84,4 до 143,0±76,6% и со 186,9±98,0 до 156,5±80,5% соответственно, причем эти изменения были достоверными (рис. 2).

При исследовании маркеров СВ выявлено повышенное значение

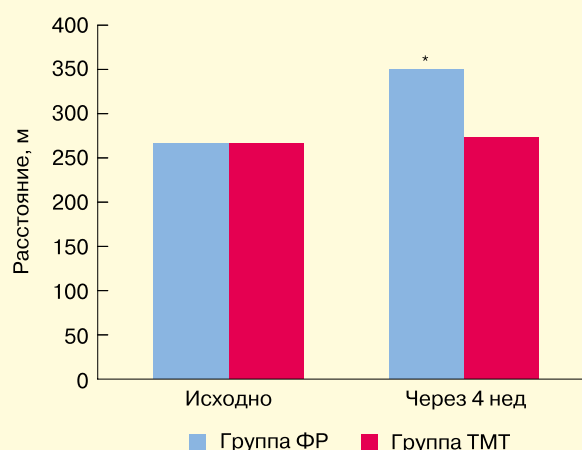


Рисунок 1. Динамика показателей теста 6-МТ. \*  $p < 0,01$

ФНО-а у 3 пациентов группы ФР и у 1 больного группы ТМТ. Через 4 нед. отмечено достоверное снижение этого показателя у больных группы ФР. Учитывая, что данные изменения выявлены у единичных пациентов, полученные результаты не могут быть экстраполированы на всю группу. Повышение уровня СРБ выявлено на начальном этапе у пациентов обеих групп. Но только в

группе ФР отмечено значимое снижение указанных показателей – на 8,13±7,6 мг/мл, а в группе ТМТ наблюдалось увеличение концентрации СРБ на 3,57±3,6 мг/л (рис. 3а). Повышенные уровни ИЛ-6 были выявлены в обеих группах, отмечено их уменьшение как в группе ФР, так и в группе ТМТ – на 8,3±4,41 и 4,5±3,7 пкг/мл ( $p < 0,05$ ) соответственно (рис. 3б).

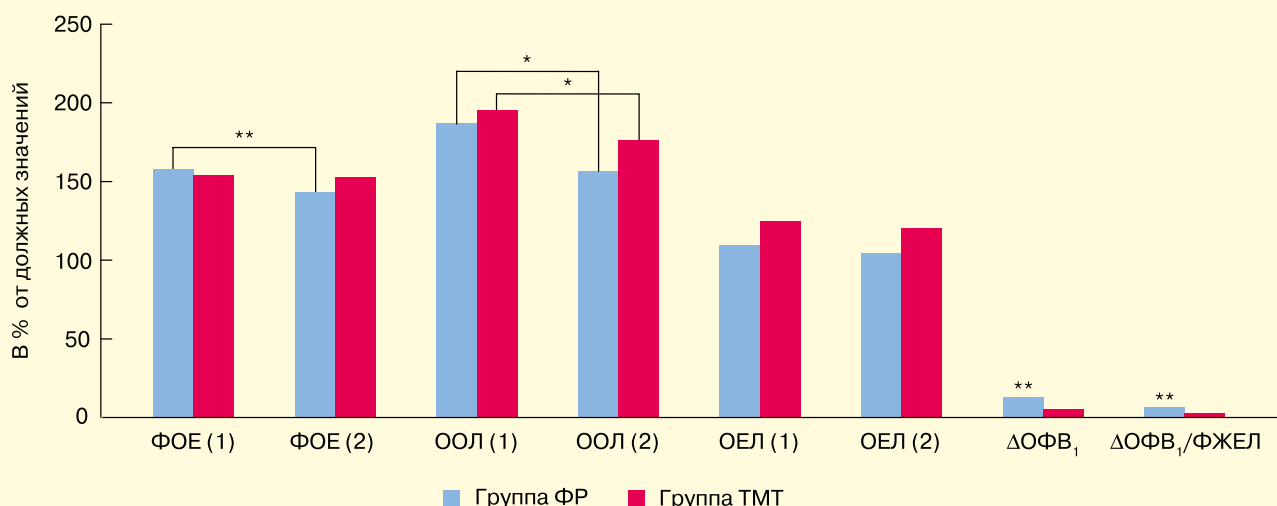
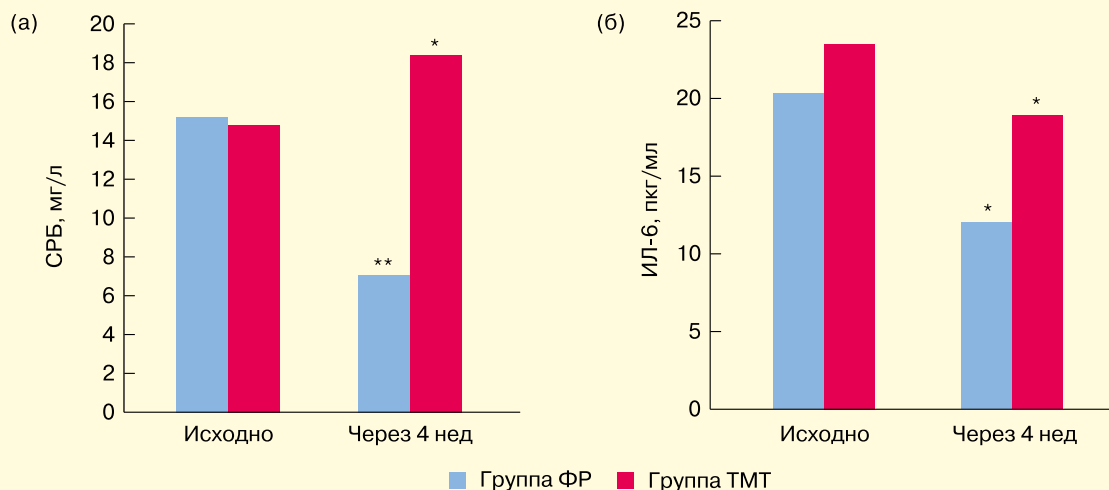


Рисунок 2. Показатели бодиплетизмографии до (1) и через 4 нед. с момента начала (2) программы по ФР. ООЛ – остаточный объем легких. \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$



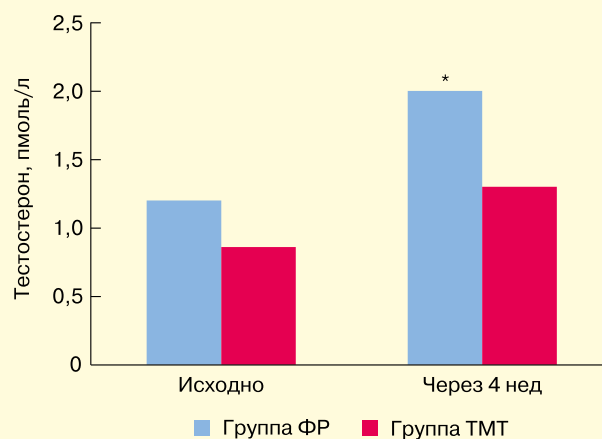
**Рисунок 3.** Динамика показателей СРБ (а) и ИЛ-6 (б). \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$

Показатель тестостерона на фоне физической нагрузки достоверно увеличился у пациентов группы ФР – на  $0,79 \pm 0,32$  пмоль/л, изменения в группе ТМТ были незначительными (рис. 4).

В группе ФР отмечено снижение показателей депрессии с  $26,8 \pm 10,2$  до  $17,4 \pm 6,3$  балла, что соответствует отсутствию ДИ. В группе ТМТ наблюдалось незначительное снижение депрессии – с  $25,9 \pm 12,2$  до  $24,2 \pm 9,3$  балла.

### Обсуждение

Применение методов ЛР, и в частности одного из ее компонентов – ФР, приводит к улучшению функции легких за счет воздействия на паттерн дыхания больных ХОБЛ и улучшения работы ДМ. Ежедневные тренировки скелетных и дыхательных мышц повышают ТФН, улучшают показатели теста 6-МТ и силу дыхательных мышц. Тренажеры с регулируемым инспираторным и экспираторным сопротивлением позволяют задать необходимый уровень нагрузки, который пациент должен преодолеть при дыхании. Тренировка инспираторных и экспираторных мышц способствует изменению привычного для больного ХОБЛ паттерна дыхания, при котором активно используется сила сокращения диафрагмы. Увеличение толщины диафрагмы на вдохе и на выдохе, а также повышение силы инспи-



**Рисунок 4.** Динамика показателей тестостерона. \*  $p < 0,001$

раторных и экспираторных мышц приводят к улучшению вентиляционно-перфузионных отношений, повышению оксигенации крови, уменьшению одышки [28].

Применение методов ФР способствует снижению уровня СВ и за счет этого оказывает влияние на системные эффекты ХОБЛ.

Уровень тестостерона изначально в двух группах был неодинаковым. У пациентов, которые отказались проходить методы физической тренировки вошли в группу контроля, уровень тестостерона был ниже (0,86 пкг/мл), чем в группе ФР, в которой исходный уровень тестостерона составлял 1,2 пкг/мл. Это связано с тем, что снижение уровня тестостерона значительно понижает приверженность пациентов к физической нагрузке. Поэтому повышение уровня тестостерона

на фоне физической тренировки, с одной стороны, было ожидаемым, с другой – увеличило приверженность пациентов к занятию ФР.

Уменьшение ДИ у больных ХОБЛ на фоне физической тренировки было связано с улучшением функции легких и уменьшением за счет этого гипоксии, а также с увеличением двигательной активности, однако большую роль в уменьшении ДИ как одного из системных эффектов ХОБЛ играет снижение уровня маркеров СВ.

Разработанная в НИИ пульмонологии ФМБА России система ЛР и одной из ее составляющих – ФР влияет на все звенья системных проявлений ХОБЛ и имеет важное значение в лечении этого заболевания.

Список литературы находится в редакции

Впервые опубликовано в журнале «Атмосфера. Пульмонология и аллергология», 2/2013, стр. 27–31.

# Место респираторных фторхинолонов при внебольничных инфекциях дыхательных путей



Козлова И.Ю.

АО «Медицинский Университет Астана», г. Астана

**Инфекции дыхательных путей – одна из наиболее частых причин обращения за медицинской помощью и назначения антибактериальных препаратов [1]. Инфекции нижних дыхательных путей, а именно внебольничная пневмония (ВП) и обострение хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) повсеместно занимают ведущие позиции в структуре смертности [2–5].**

Несмотря на наличие большого числа различных групп антибактериальных препаратов, сохраняется высокий уровень смертности с тенденцией к увеличению от пневмонии и других респираторных инфекций во всех странах. Одна из основных причин данной ситуации – растущая антибиотикорезистентность наиболее распространенных возбудителей внебольничных инфекций дыхательной системы. Это обстоятельство увеличивает заинтересованность клиницистов в антибактериальных препаратах с низким уровнем резистентности микроорганизмов.

В адекватном лечении респираторных инфекций первостепенное значение имеет знание наиболее вероятного этиотропного агента. Однако этиологическая диагностика имеет определенные сложности в связи с длительностью выделения ми-

кроорганизма и изучением его чувствительности, что несопоставимо с необходимостью как можно более раннего назначения антибактериальной терапии. В связи с чем в последние десятилетия в большинстве стран проводится регулярный мониторинг антибиотикочувствительности и антибиотикорезистентности микроорганизмов, вызывающих респираторные инфекции. Причиной внебольничных респираторных инфекций нижних отделов дыхательной системы может быть большое количество микроорганизмов, однако определяющее значение имеет ограниченное количество патогенов. Большинство внебольничных инфекций нижних дыхательных путей, в частности пневмония и обострение ХОБЛ вызывается *S. pneumoniae* – от 35 до 90% при ВП. У пациентов в возрасте до 60 лет значительный вклад

вносят внутриклеточные микроорганизмы (*Chlamydomphila spp.* и *M. pneumoniae*). У пожилых и у пациентов, имеющих сопутствующие заболевания, возрастает вероятность наличия *H. influenzae* [6–8]. При обострении ХОБЛ не существует единой микробиологической структуры, что определяется как особенностями микроорганизма, так и самого заболевания (длительность, тяжесть, степень выраженности нарушений бронхиальной проходимости, наличие дыхательной недостаточности, предшествующие госпитализации, частота назначения антибактериальных препаратов и др.). Вероятность наличия конкретного возбудителя зависит от степени тяжести обострения [9]. При обострениях легкой и средней степени тяжести наиболее характерными патогенами являются *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis* и



*Clamidophila spp.* Иная флора наблюдается при тяжелых обострениях или при наличии бронхоэктазов, частом применении антибактериальной терапии (>4 раз в год), недавней госпитализации: возрастает вероятность наличия синегнойной палочки или энтеробактерий в качестве действующего агента [8, 10, 11, 12].

Микробиологическая характеристика ВП и обострений ХОБЛ во многом схожа, среди которых можно выделить три группы микроорганизмов по уровню природной резистентности. Это патогены с невысоким уровнем антибиотикорезистентности: *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*. Занимают до 50% в структуре всех этиологических агентов респираторных инфекций. Вторая группа объединяет так называемых атипичных «внутриклеточных» микроорганизмов (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *L. pneumophila*), составляющих 10–30% в генезе инфекционных процессов. Наиболее значимая в плане частоты антибиотикорезистентности – третья группа микроорганизмов, включающая *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacteriaceae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*. Данная группа возбудителей может привести к неудаче эмпирической антибактериальной терапии.

Основные группы антибактериальных препаратов, применяемых в настоящее время, были синтезированы к концу 1960-х годов, что дало определенные надежды в успехе лечения инфекционных заболеваний. Но уже через короткий период применения первых антибактериальных препаратов выявилась «невосприимчивость» микроорганизмов к антибиотикам [13]. В последующем открытие и широкое использование антибиотиков способствовало эволюционному отбору резистентных штаммов микроорганизмов, что на сегодняшний день создает большую

проблему с лечением инфекционных заболеваний, сохранению и увеличению госпитализации и летальности, особенно при пневмонии и обострении ХОБЛ.

Учитывая данные особенности, разработаны и широко используются руководства и практические рекомендации по antimicrobial терапии внебольничных инфекций, основным принципом которых является эмпирический выбор антибактериального препарата.

С учетом известного пейзажа внебольничных респираторных инфекций препаратами первого ряда в современных условиях рассматриваются группы аминопенициллинов, защищенных аминопенициллинов, макролидов, цефалоспоринов. Данные классы препаратов сохраняют достаточную активность против наиболее вероятных возбудителей пневмонии и обострений ХОБЛ, в частности аминопенициллины против *S. pneumoniae* и *H. influenzae*; защищенные аминопенициллины и цефалоспорины – против умеренно резистентных штаммов пневмококка и золотистого стафилококка; макролиды – против *S. pneumoniae* и внутриклеточных возбудителей, несмотря на повсеместный рост резистентности микроорганизмов к антибиотикам [8].

Среди антибактериальных препаратов, охватывающих практически весь спектр указанных возбудителей, рассматривается группа «респираторных» фторхинолонов, эффективных как в отношении *S. pneumoniae*, *H. influenzae* и *M. catarrhalis*, внутриклеточных возбудителей, так и *S. aureus* и *P. aeruginosa*. Однако необходимость сохранения эффективности этих препаратов и предотвращения развития резистентности предполагает использование их как альтернативных с первоочередным назначением аминопенициллинов, макролидов [8, 14].

Встречаемость пенициллин-резистентных штаммов

*S. pneumoniae* в некоторых регионах достигает существенных цифр. Так в Японии пенициллин-резистентные штаммы *S. pneumoniae* выявлены в 44,5% [15].

В исследовании Project за 1998–2000 гг. резистентность к пенициллину *S. pneumoniae* составила 18,2%, тогда как по в 1996 г. лишь 10,4% [16]. Кроме того, устойчивость *S. pneumoniae* к пенициллину часто ассоциируется и с ростом резистентности к макролидам, тетрациклину, ко-тримоксазолу, а также некоторым цефалоспорином [16, 17].

Программа Всемирной оценки развития резистентности к антибактериальным препаратам (Assessing Worldwide Antimicrobial Resistance Evaluation (AWARE)) выявила, что 16,3% штаммов *S. pneumoniae*, выделенных от пациентов с инфекциями нижних дыхательных путей в 19 странах Европы, были резистентными к пенициллину, 13,3% – умеренно резистентными. Среди умеренно резистентных штаммов сохранялась чувствительность к защищенным аминопенициллинам и цефалоспорином III поколения, в то время как среди резистентных штаммов эффективность продемонстрировали лишь «респираторные» фторхинолоны и гликопептиды [18].

### Общая характеристика фторхинолонов

Фторхинолоны III (спарфлоксацин, левофлоксацин) и IV поколений (моксифлоксацин, гатифлоксацин, гемифлоксацин) появились в 1990–2000-х гг. Они получили название «респираторные» за высокую активность против наиболее значимых возбудителей респираторных инфекций. Эта группа в Казахстане представлена левофлоксацином, моксифлоксацином, гемифлоксацином.

В современных условиях значимой резистентности основных респираторных возбудителей к фторхинолонам III–IV класса не

выявлено. Препараты характеризуются достаточно хорошей фармакокинетикой, с высокой биодоступностью [19]. Оказывают бактерицидное действие, создают высокие концентрации в слизистой оболочке бронхов, бронхиальном секрете, альвеолярных макрофагах, проникают внутрь клеток, что дает возможность применения их при внутриклеточных инфекциях.

«Респираторные» фторхинолоны применяются 1–2 раза в сутки

за счет длительного периода полувыведения. Это создает условия для достижения наибольшего комплаенса приема препарата и увеличения эффективности антибактериальной терапии. Как известно, однократный прием антибиотика, в том числе при респираторных инфекциях более эффективен, в сравнении с частым режимом дозирования и как следствие – частым отклонением от врачебных предписаний. Возможность применения «респираторных» фтор-

хинолонов, например, моксифлоксацина, непродолжительными курсами при нетяжелой пневмонии и неосложненном обострении ХОБЛ также способствует лучшей приверженности пациентов к лечению [20, 21].

Респираторные фторхинолоны отличаются хорошей переносимостью и безопасностью. Частота побочных и нежелательных реакций в этой группе в 1,5 раза ниже, чем у аминопенициллинов, и в 2,5 раза, в сравнении с гликопептидами [22].

Таблица 1. Антибактериальная терапия внебольничной пневмонии

Клинический «сценарий»	Антибиотики выбора
Амбулаторные больные без сопутствующих заболеваний, не принимавшие в последние 3 месяца АБП, младше 60 лет	Амоксициллин внутрь или Макролиды (спирамицин, азитромицин, кларитромицин, джозамицин) внутрь
Амбулаторные больные с сопутствующими заболеваниями или принимавшие последние 3 месяца АБП, старше 60 лет	Амоксициллин/клавуланат (сульбактам) внутрь + макролиды внутрь или Респираторный фторхинолон (левофлоксацин, моксифлоксацин) внутрь или Цефалоспорины III ген (цефексим, цефтриаксон) внутрь, в/м
Госпитализированные пациенты (отделение общего профиля)	Амоксициллин/клавуланат (сульбактам) (в/в, в/м) + макролид (внутрь, в/в) или Неантисинегнойные цефалоспорины III ген (цефотаксим, цефтриаксон, цефепим) (в/в, в/м) + макролид (внутрь, в/в) или Неантисинегнойный карбапенем (эртапенем) в/в, в/м или Респираторный фторхинолон (левофлоксацин, моксифлоксацин) в/в
Отделение интенсивной терапии без факторов риска <i>P. aeruginosa</i>	Амоксициллин/клавуланат (сульбактам) + макролид (в/в) Неантисинегнойные цефалоспорины III (в/в) + макролид (в/в) или Неантисинегнойный карбапенем (в/в) + макролид (в/в) или Респираторный фторхинолон (в/в) + цефотаксим/цефтриаксон (в/в)
Отделение интенсивной терапии с факторами риска* <i>P. aeruginosa</i>	Антисинегнойные пенициллины (пиперациллин, тикарциллин, тикарциллин/клавуланат, пиперациллин/тазобактам) в/в, Антисинегнойные цефалоспорины (цефтазидим, цефепим) в/в Монобактамы (азтреонем) в/в, Антисинегнойные карбапенемы (меропенем, имипинем, дорипенем) + Ципрофлоксацин или аминогликозид или Левофлоксацин в/в или Моксифлоксацин в/в

\*Факторы риска *P. aeruginosa*: Недавняя госпитализация по любому поводу; Недавний прием антибиотиков (последние 3 месяца), тяжелая ХОБЛ (FEV1<30%), наличие бронхоэктазов, гипоплазий; недавние инвазивные исследования (ФБС, ФГДС и др.); прием оральных стероидов (преднизолон в дозе >10 мг в день) в последние 2 недели.

Среди респираторных фторхинолонов наибольшей активностью против грамположительных бактерий (пневмококков и стафилококков) обладает моксифлоксацин, превосходя ципрофлоксацин и другие ранние фторхинолоны по действию на пневмококки, стрептококки, стафилококки, хламидии и не уступая по активности против грамотрицательных бактерий [23, 24]. Моксифлоксацин сохраняет активность против пневмококков, устойчивых к другим антибиотикам [25]. Моксифлоксацин – антибактериальный препарат с высокой активностью против всех возбудителей (в т.ч. полирезистентных) тяжелой ВП, что делает его применение в виде монотерапии обоснованным [26]. В Казахстане зарегистрирован препарат Авелокс, оригинальный моксифлоксацин, который выпускается в виде раствора для инъекций и в таблетках, что создает возможность для ступенчатой

терапии – вначале внутривенное введение в стационаре, затем переход на пероральную форму.

Рекомендации по эмпирической антибактериальной терапии ВП суммированно представлены в таблице 1. Среди пациентов с не тяжелой ВП, получающих лечение амбулаторно для оптимизации выбора антибактериального препарата, можно выделить две группы (с учетом наиболее вероятного возбудителя и уровня резистентности флоры). **Первая группа:** пациенты без сопутствующих заболеваний, не принимавшие за последние 3 месяца антибактериальные препараты, в возрасте до 60 лет. В качестве препаратов выбора рекомендуются амоксициллин или макролиды (уровень D). У этих больных адекватный клинический эффект может быть получен при применении пероральных препаратов (уровень C). В случае неэффективности или непереносимости оптимальными альтернативными препаратами

рассматриваются респираторные фторхинолоны, в частности моксифлоксацин или левофлоксацин (уровень A).

**Вторая группа амбулаторных пациентов:** с сопутствующими заболеваниями и/или принимавшие за последние 3 месяца антибактериальные препараты, что влияет на этиологию и обуславливает неблагоприятный исход заболевания. В качестве стартовой терапии рекомендуются защищенные амоксициллины, возможно в комбинации с макролидом. Альтернативой может быть применение респираторного фторхинолона.

С точки зрения фармакоэкономики целесообразнее назначение монотерапии респираторным фторхинолоном, например, моксифлоксацином, в сравнении с комбинацией бета-лактама и макролида [26].

При выборе антибиотика у госпитализированных пациентов с ВП учитывается тяжесть

Таблица 2. Выбор антибактериального препарата при инфекционном обострении ХОБЛ

Характеристика	Возбудители	Терапия выбора	Альтернативная терапия	Парентеральная терапия
Простое обострение: не тяжелая ХОБЛ, без сопутствующих заболеваний	<i>H. influenza</i> <i>S. pneumon</i> <i>M. catarrhal</i> Вирусы	Амоксициллин внутрь	Амоксициллин/клавуланат (сульбактам) вн. <b>Макролиды</b> внутрь <b>Фторхинолоны</b> внутрь Левофлоксацин Моксифлоксацин <b>Цефалоспорины III</b> внутрь	–
Осложненное обострение: средне-тяжелая ХОБЛ без факторов риска <i>P. aeruginosa</i>	<i>H. influenza</i> <i>S. pneumon</i> <i>M. catarrhal</i> Вирусы <b>плюс</b> <i>Enterobacteriaceae</i>	Амоксициллин/ клавуланат (сульбактам) вн.	<b>Фторхинолоны вн.:</b> Левофлоксацин Моксифлоксацин <b>Цефалоспорины III</b>	Амоксициллин/ клавуланат в/в Цефалоспорины III в/м, в/в <b>Фторхинолоны в/в:</b> левофлоксацин Моксифлоксацин <b>Карбапенемы:</b> Эртапенем в/м
Осложненное обострение: средне-тяжелая ХОБЛ с факторами риска <i>P. aeruginosa</i>	<i>H. influenza</i> <i>S. pneumon</i> <i>M. catarrhal</i> Вирусы <i>Enterobacteriaceae</i> <b>плюс</b> <i>P. aeruginosa</i>	<b>Фторхинолоны вн.:</b> Ципрофлоксацин Левофлоксацин Моксифлоксацин	–	<b>Фторхинолоны в/в:</b> Ципрофлоксацин Левофлоксацин Моксифлоксацин или β-лактам с активностью к <i>P. aeruginosa</i> + аминогликозиды



заболевания. Выделяется две группы пациентов: госпитализируемые в отделение общего профиля или ОРИТ, что предполагает различную этиологию и обуславливает возможный неблагоприятный исход заболевания. При тяжелой ВП назначение антибиотиков должно быть неотложным (*уровень В*). Препаратами выбора являются ингибиторозащищенные пенициллины или цефалоспорины III генерации, или карбапенемы без антисинегнойной активности в комбинации с макролидами (в/в). Указанные комбинации перекрывают практически весь спектр потенциальных возбудителей тяжелой ВП. В качестве альтернативы может применяться монотерапия респираторными фторхинолонами [8, 14, 26–28].

Перспективы применения «респираторных» фторхинолонов, в том числе моксифлоксацином, связаны с рядом исследований, в которых было показано, что использование данных препаратов сопровождается меньшей частотой неэффективности лечения респираторных инфекций в сравнении с другими антибактериальными препаратами [29, 30].

Инфекционное обострение ХОБЛ – более сложная задача в плане выбора адекватного антибактериального препарата. Эмпирическая антибиотикоте-

рапия обострения ХОБЛ предусматривает выбор препаратов, активных в отношении наиболее вероятных возбудителей с учетом антибиотикорезистентности к различным классам антибиотиков. Используются β-лактамы, макролиды, «респираторные» фторхинолоны. Сравнительная оценка эффективности и безопасности использования макролидов, «респираторных» фторхинолонов и амоксициллина/клавуланата при обострении ХОБЛ показала схожую клиническую эффективность, но применение «респираторных» фторхинолонов характеризовалось более высокой эффективностью и меньшей частотой рецидивов заболевания по сравнению с макролидами и амоксициллином/клавуланатом [31]. Одним из важных критериев эффективности антибиотикотерапии при ХОБЛ является длительность периода между обострениями. Проведенные клинические исследования показали, что применение «респираторных» фторхинолонов, в особенности моксифлоксацина, обеспечивает максимальную степень эрадикации возбудителей обострения ХОБЛ, в том числе бактерий, формирующих биопленки [32–33]. В связи с чем у пациентов с осложненным обострением ХОБЛ рекомендуется применение «респираторных» фторхи-

нолонов (моксифлоксацин, левофлоксацин).

С учетом тяжести обострения и предполагаемого возбудителя с определенным прогнозируемым уровнем предлагается выделение групп пациентов для выбора эмпирической антибактериальной терапии (табл. 2).

В заключение хочется отметить, что на практике выбор оптимальной антибактериальной терапии для пациента с респираторными инфекциями (ВП или обострение ХОБЛ) – непростая задача для врача, как первичного звена, так и стационара. Необходимо взвесить все «за» и «против» в отношении выбираемого антибактериального препарата и принять наиболее оптимальное правильное решение. Учитывая спектр действия «респираторных» фторхинолонов, в особенности моксифлоксацина, низкий уровень резистентности, удобство приема и высокую приверженность приема препаратов с возможностью ступенчатой терапии, хорошую доказательную базу и указание в клинических рекомендациях, данная группа препаратов является оптимальной для лечения большинства внебольничных респираторных инфекций тяжелого, осложненного течения, а также при неэффективности или непереносимости другой стартовой антибактериальной терапии.

### Список литературы

1. Arroll B., Kenealy T. Antibiotics for the common cold (Cochrane Review). The Cochrane Library. 2003; issue 4. Chichester, UK, John Wiley.
2. Davies S.C. (2012) Annual Report of the Chief Medical Officer, Volume One, 2011, On the State of the Public's Health. London: Department of Health.
3. Ashton C., Bajekal M., Raine R. (2010) Quantifying the contribution of leading causes of death to mortality decline among older people in England, 1991–2005. Health Stat Q: 100–127. PubMed: 20383167.
4. Eurostat (2013/3/1) Causes of death statistics – people over 65. Statistics Explained.
5. Lodenkemper R., Gibson G.J., Sibille et al. European Lung White Book. The first comprehensive survey on respiratory health in Europe, 2003. P. 34–43.
6. Woodhead M. Community acquired pneumonia in Europe: causative pathogens and resistance patterns // Eur Respir J. 2002. Vol. 20. P. 20–27.
7. Welte T., Torres A., Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe // Thorax. 2012. Vol. 67. P. 71–79.
8. Woodhead M., Blasi F., Ewig S. et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections – Summary // Clin Microbiol Infect 2011; 17 (Suppl. 6): 1–24.

9. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Update 2013.
10. Blasi F, Legnani D, Lombardo V.M. et al. Chlamydia pneumoniae infection in acute exacerbations of COPD // *Eur Respir J*. 1993. Vol. 6. P. 19–22.
11. Eller J, Ede A, Schaberg T, Niederman M.S. et al. Infective exacerbations of chronic bronchitis: relation between bacteriologic etiology and lung function // *Chest*. 1998. Vol. 113. P. 1542–1545.
12. Hurst J.R., Vestbo J., Anzueto A., et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*, 2010; 363: 1128–38.
13. Spellberg B., Dr. William H. Stewart: Mistaken or Maligned? // *Clin Infect Diseases*. 2008. Vol. 47. P. 294–297.
14. Lim W.S., Baudouin S.V., George R.C. et al. British Thoracic Society Guidelines for the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults: Update 2009 // *Thorax*. 2009. Vol. 64 (Suppl III). P. 1–55.
15. Innoue M., Farrell D.J., Kaneko K. et al. Antimicrobial susceptibility of respiratory tract pathogens in Japan during PROTEKT years 1–5 (1999–2004) // *Microb Drug Resist*. 2008. Vol. 14. P. 109–117.
16. Felmingham D., Gruneberg R.N. & the Alexander Project Group. The Alexander Project 1996–1997: latest susceptibility data from this international study of bacterial pathogens from community-acquired lower respiratory tract infections // *J Antimicrob Chemother*. 2000. Vol. 45. P. 191–203.
17. Jacobs M.R., Felmingham D., Appelbaum P.C. et al. The Alexander Project 1998–2000: susceptibility of pathogens isolated from community-acquired respiratory tract infections to commonly used antimicrobial agents // *J Antimicrob Chemother*. 2003. Vol. 52. P. 229–246.
18. Farrell D.J., Flamm R.K., Jones R.N., Sader H.S. Spectrum and potency of ceftaroline tested against leading pathogens causing community-acquired respiratory tract infections in Europe // *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 2013. Vol. 75. P. 86–88.
19. Zanel G.G., Noreddin A.M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the new fluoroquinolones: focus on respiratory infections // *Curr Opin Pharmacol*. 2001; Vol. 1. P. 459–463.
20. Kardas P. Comparison of patient compliance with once-daily and twice-daily antibiotic regimens in respiratory tract infections: result of a randomized trial. *J Antimicrob Chemother* 2007; 59: 531–536.
21. Falagas M., Avgeri S., Matthaïou D., Dimopoulos G., Siempos I. Short-versus long-duration antimicrobial treatment for exacerbations of chronic bronchitis: a meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62 (3): 442–50
22. Lode H. Safety and Tolerability of Commonly Prescribed Oral Antibiotics for the Treatment of Respiratory Tract Infections // *The American Journal of Medicine*. 2010. Vol. 123. P. 26–38.
23. Saravolatz L., Manzor O., Check C. et al. Antimicrobial activity of moxifloxacin, gatifloxacin and six fluoroquinolones against *Streptococcus pneumoniae* // *J Antimicrob Chemother*. 2001; 47: 875–7.
24. Schentag J.J. Pharmacokinetic and pharmacodynamic predictors of antimicrobial efficacy: moxifloxacin and *Streptococcus pneumoniae* // *J Chemotherapy*. 2002; 14: Suppl 2: 13–21.
25. Blondeau J.M., Felmingham D. In vitro and in vivo activity of moxifloxacin against community respiratory tract pathogens // *Clin Drug Invest*. 1999; 18: 1: 57–78.
26. Drummond M., Finch R., Duprat-Lomon I, et al. Superior outcomes with moxifloxacin IV/PO monotherapy compared to IV/PO amoxicillin/clavulanate +/- clarithromycin in the treatment of community-acquired pneumonia [Poster 864]. 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, USA, 16–19 December, 2001.
27. Watkins R.R., Lemonovich T.L. Diagnosis and Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults // *Am Fam Physician*. 2011, 1; 83 (11): 1299–1306.
28. Guidelines for the management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. Nottingham Antimicrobial Guidelines Committee Revised, May 2010 Review May 2012.
29. Menendez R., Torres A., Zalacain R., et al. Risk factors of treatment failure in community acquired pneumonia: implications for disease outcome. *Thorax* 2004; 59: 960–5.
30. Calbo E., Alsina M., Rodriguez-Carballeira M., Lite J., Garau J. Systemic expression of cytokine production in patients with severe pneumococcal pneumonia: effects of treatment with a beta-lactam versus a fluoroquinolone. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52: 2395–2402.
31. Siempos I., Dimopoulos G., Korbila I., Manta K., Falagas M. Macrolides, quinolones, and amoxicillin/clavulanate for chronic bronchitis: a meta-analysis. *Eur Respir J* 2007; Доступно на: <http://www.antibiotic.ru/print.php?sid=1538>
32. Canut A., Martn-Herrero J.E., Labora A., Maortua H. What are the most appropriate antibiotics for the treatment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease? A therapeutic outcomes model. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60: 605–612.
33. Ruiz-Gonzalez A., Gimenez A., Gomez-Arbones X., et al. Open-label, randomized comparison trial of long-term outcomes of levofloxacin versus standard antibiotic therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology* 2007; 12 (1): 117–121.

# Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

# Авелокс®

## Торговое название

Авелокс®

## Международное непатентованное название

Моксифлоксацин

## Лекарственная форма

Раствор для инфузий 400 мг/250 мл, таблетки, покрытые оболочкой 400 мг

## Состав

1 флакон/1 таблетка содержит активное вещество – моксифлоксацин гидрохлорид 436,0 мг (эквивалентно моксифлоксацину 400,0 мг)

## Показания к применению

Авелокс® раствор для инфузий показан для лечения следующих бактериальных инфекций, вызванных чувствительными к препарату микроорганизмами:

- внебольничная пневмония, включая вызванную мультирезистентными штаммами\*
- осложненные инфекции кожи и мягких тканей, включая инфицированную «диабетическую стопу»
- осложненные интраабдоминальные инфекции, включая полимикробные инфекции, такие как абсцессы.

Авелокс® таблетки показан для лечения следующих бактериальных инфекций, вызванных чувствительными к препарату микроорганизмами:

- инфекции дыхательных путей, в т.ч. обострение хронического бронхита, внебольничная пневмония, включая вызванную мультирезистентными штаммами\*
- острый синусит
- неосложненные инфекции кожи и мягких тканей
- осложненные инфекции кожи и мягких тканей, включая инфицированную «диабетическую стопу»
- неосложненные воспалительные заболевания органов малого таза (инфекции верхних отделов женских половых путей, включая сальпингит и эндометрит)
- осложненные интраабдоминальные инфекции, включая полимикробные инфекции, в том числе внутрибрюшинные абсцессы

\* Мультирезистентный *Streptococcus pneumoniae* (MDRSP) включает изоляты, известные как PRSP (пенициллин-резистентный *S. pneumoniae*) и штаммы, резистентные к следующим двум и более антибиотикам: пенициллин (MIC  $\geq 2$  мкг/мл), второе поколение цефалоспоринов (например, цефуросим), макролиды, тетрациклины и триметоприм/сульфаметоксазол.

Следует принимать во внимание официальные рекомендации по надлежащему использованию антибактериальных препаратов.

## Способ применения и дозы

### Взрослые

Рекомендуемый режим дозирования Авелокса® для перечисленных выше показаний составляет 400 мг 1 раз в день (250 мл раствора для инфузий или 1 таблетка) и не должна быть превышена. Таблетку следует проглатывать целиком, запивая достаточным количеством жидкости. Возможен прием независимо от приема пищи.

Длительность терапии

Продолжительность лечения определяется тяжестью показаний или клиническим эффектом.

На начальных этапах лечения может применяться раствор Авелокса® для инфузий, а затем для продолжения терапии при наличии клинических показаний препарат может быть назначен внутрь в таблетках.

Существуют следующие общие рекомендации для лечения инфекций верхних и нижних дыхательных путей:

**Внебольничная пневмония** – рекомендованная общая продолжительность лечения ступенчатой терапии (внутривенная с последующей пероральной терапией) – 7-14 дней.

**Осложненные инфекции кожи и мягких тканей** – общая продолжительность лечения ступенчатой терапии (внутривенная с последующей пероральной терапией) – 7-21 день.

**Осложненные внутрибрюшные инфекции** – общая продолжительность лечения ступенчатой терапии (внутривенная с последующей пероральной терапией) составляет 5-14 дней.

**Обострение хронического бронхита** – 5 дней.

**Внебольничная пневмония** – 10 дней.

**Острый синусит** – 7 дней.

**Неосложненные инфекции кожи и мягких тканей** – 7 дней.

**Неосложненные воспалительные заболевания органов малого таза** – 14 дней.

**Осложненные инфекции кожи и мягких тканей** – общая длительность ступенчатой терапии Авелоксом® (внутривенное введение препарата с последующим приемом внутрь) составляет 7-21 день.

Не следует превышать рекомендуемую продолжительность лечения.

Раствор Авелокс® для инфузий и таблетки Авелокс® были исследованы в клинических испытаниях до 21 дня (при осложненных инфекциях кожи и кожной структуры).

## Дополнительная информация по особым категориям пациентов

### Дети и подростки

Эффективность и безопасность Авелокса® у детей и подростков младше 18 лет не установлена.

### Пациенты пожилого возраста

Изменения режима дозирования у пожилых пациентов не требуется.

### Этнические различия

Изменения режима дозирования в этнических группах не требуется.

### Пациенты с нарушениями функции печени

Пациентам с нарушениями функции печени, изменения режима дозирования не требуется.

### Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с почечной недостаточностью (включая клиренс креатинина  $\leq 30$  мл/мин/1,73 кв.м), а также у пациентов, находящихся на непрерывном гемодиализе и длительном амбулаторном перитонеальном диализе, изменения режима дозирования не требуется.

## Побочные действия

Нежелательные явления, отнесенные к категории «часто» наблюдались менее чем у 3 % пациентов, кроме тошноты и диареи.

Часто ( $\geq 1/100$  и  $1/10 < 10$  %)

- кандидозные суперинфекции
- головокружение, головная боль
- удлинение интервала QT на ЭКГ у больных с гипокалиемией



- тошнота, рвота, боли в животе, диарея
- повышение уровня трансаминаз в крови
- реакции на месте инъекции и инфузии

## Противопоказания

- известная гиперчувствительность к моксифлоксацину или другим хинолонам, а также к любому из компонентов препарата
- детский и подростковый возраст до 18 лет
- беременность и период лактации

## Лекарственные взаимодействия

Не требуется коррекция дозировки при совместном применении с ателололом, ранитидином, кальций-содержащими добавками, теofilлином, пероральными контрацептивными средствами, глицерилфосфатом, итраконазолом, дигоксином, морфином, пробенацидом (подтверждено отсутствие клинически значимого взаимодействия с Авелоксом®).

### Варфарин

При сочетанном применении с варфарином фармакокинетика, протромбиновое время и другие параметры свертывания крови не изменяются.

### Изменение значения МНО (международного нормализованного отношения)

У пациентов, получавших антикоагулянты в сочетании с антибиотиками, в том числе с Авелоксом®, отмечаются случаи повышения антикоагуляционной активности противосвертывающих препаратов. Факторами риска являются наличие инфекционного заболевания (и сопутствующий воспалительный процесс), возраст и общее состояние пациента. Несмотря на то, что взаимодействия между Авелоксом® и варфарином не выявляются, у пациентов, получающих сочетанное лечение этими препаратами, необходимо проводить мониторинг МНО и при необходимости корректировать дозу пероральных противосвертывающих препаратов.

### Дигоксин

Авелокс® и дигоксин не оказывают существенного влияния на фармакокинетические параметры друг друга. При назначении повторных доз препарата у здоровых лиц максимальная концентрация дигоксина увеличивалась приблизительно на 30%, при этом соотношение площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) и минимальная концентрация дигоксина не изменяются.

### Активированный уголь

При внутривенном введении с одновременным пероральным приемом активированного угля системная биодоступность препарата незначительно снижается (приблизительно на 20 %) вследствие адсорбции препарата в просвете желудочно-кишечного тракта в процессе энтерогепатической рециркуляции.

### Пищевые и молочные продукты

Всасывание препарата не изменяется при одновременном приеме пищи (включая молочные продукты). Авелокс® можно принимать независимо от приема пищи.



## Несовместимость

С раствором Авелокса® несовместимы следующие растворы:

- раствор натрия хлорида 10% и 20%
- раствор натрия гидрокарбоната 4,2% и 8,4%

## Особые указания

В некоторых случаях уже после первого применения препарата может развиваться гиперчувствительность и аллергические реакции, о чем необходимо немедленно информировать врача.

Очень редко анафилактические реакции могут прогрессировать до угрожающего жизни анафилактического шока, в некоторых случаях после первого применения препарата. В этих случаях Авелокс® следует отменить и провести необходимые лечебные мероприятия (в том числе противошоковые).

Применение препаратов хинолонового ряда сопряжено с возможным риском развития судорожного припадка. **Авелокс® следует применять с осторожностью у пациентов с заболеваниями ЦНС и с состояниями, подостергительными в отношении вовлечения ЦНС, предрасполагающими к возникновению судорожных припадков или снижающими порог судорожной активности.**

При применении Авелокса® у некоторых пациентов может отмечаться удлинение интервала QT на электрокардиограмме.

Учитывая, что женщины имеют тенденцию к удлинению интервала QT в сравнении с мужчинами, они могут быть более чувствительны к препаратам, способствующим удлинению интервала QT. Пожилые пациенты могут быть также более чувствительны к таким препаратам.

Степень удлинения интервала QT может нарастать с повышением концентрации препарата, поэтому не следует превышать рекомендованную дозу и скорость инфузии (400 мг за 60 минут). Однако у пациентов с пневмонией не было выявлено корреляции между концентрацией препарата в плазме крови и удлинением интервала QT. Удлинение интервала QT сопряжено с повышенным риском желудочковых аритмий, включая полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт». При приеме препарата не отмечалось кардиоваскулярных осложнений и летальных случаев, связанных с удлинением интервала QT. Однако, у пациентов с определенными состояниями, предрасполагающими к аритмиям, при применении Авелокса® может увеличиваться риск развития желудочковых аритмий.

В связи с этим следует избегать назначения препарата у следующих пациентов, поскольку опыт применения Авелокса у этих пациентов ограничен:

- с удлинением интервала QT
- с нелеченой гипокалиемией
- которые получают антиаритмические препараты класса IA (хинидин, прокаинамид) или класса III (амиодарон, соталол), Авелокс® следует назначать с осторожностью, поскольку аддитивный эффект моксифлоксацина не может быть исключен при следующих состояниях:
- у пациентов, получающих сопутствующее лечение препаратами, удлиняющих интервал QT (цизаприд, эритромицин, антипсихотические препараты, трициклические антидепрессанты)
- у пациентов с предрасполагающими к аритмиям состояниями, такими как клинически значимая брадикардия, острая ишемия миокарда
- у пациентов с циррозом печени, поскольку наличие удлинения интервала QT у них не может быть исключено
- у женщин или пожилых пациентов, которые могут быть более чувствительны к препаратам, удлиняющим интервал QT.

При применении Авелокса® сообщалось о случаях развития молниеносного гепатита, потенциально приводящего к жизнеугрожающей печеночной недостаточности, в том числе с

летальным исходом. При появлении признаков печеночной недостаточности, перед тем как продолжить лечение пациентам следует незамедлительно обратиться к врачу.

Сообщалось о случаях развития буллезных кожных реакций, например, синдрома Стивенса-Джонсона или токсического эпидермального некролиза (потенциально опасного для жизни). При появлении реакций со стороны кожи и/или слизистых оболочек также следует незамедлительно проконсультироваться с врачом перед тем, как продолжить лечение.

Поскольку применение антибактериальных препаратов широкого спектра действия, включая Авелокс®, сопряжено с риском развития псевдомембранозного колита, ассоциированного с приемом антибиотиков, этот диагноз следует иметь в виду у пациентов, у которых на фоне лечения препаратом наблюдается тяжелая диарея. В этом случае должна быть назначена соответствующая терапия немедленно. Пациентам, у которых наблюдается тяжелая диарея, противопоказаны препараты, ингибирующие перистальтику кишечника.

Авелокс® следует использовать с осторожностью у больных с миастенией, поскольку препарат может обострять симптомы данного заболевания. На фоне терапии фторхинолонами, в том числе Авелоксом®, особенно у пожилых и пациентов, получающих глюкокортикостероиды, возможно развитие тендинита и разрыва сухожилия; имелись отдельные случаи развития в течение нескольких месяцев после завершения терапии. При первых симптомах боли или воспаления в месте повреждения прием препарата следует прекратить и разгрузить пораженную конечность.

При применении хинолонов отмечаются реакции фоточувствительности. Однако при применении Авелокса® реакций фоточувствительности не отмечалось, ни в специально разработанных клинических исследованиях, ни в условиях обычной клинической практики. Тем не менее, пациенты, получающие препарат, должны избегать прямых солнечных лучей и ультрафиолетового облучения.

Для пациенток с осложненными воспалительными заболеваниями органов малого таза (например, связанными с тубоовариальными или тазовыми абсцессами), для которых показано внутривенное лечение, прием Авелокса® в таблетках по 400 мг не рекомендуется.

Авелокс® не рекомендуется для лечения инфекции, вызванной метициллин-резистентным золотистым стафилококком (MR3C). В случае подозрения или подтверждения указанной инфекции, следует начать с применения соответствующего антибактериального препарата (см. раздел «Фармакодинамические свойства»).

Изучение активности моксифлоксацина «in vitro» показало, что возможно взаимодействие с культурой *Mycobacterium* благодаря супрессии микобактериального роста, что может привести к ложно-отрицательному результату в образцах, полученных у пациентов, получающих Авелокс®. При применении хинолонов, в том числе Авелокса сообщалось о случаях развития сенсорной и сенсомоторной полинейропатии, приводящих к парестезии, гипестезии, дисестезии или слабости. При развитии симптомов нейропатии, такие как боль, жжение, покалывание, онемение или слабость у пациентов, находящихся на лечении Авелоксом® следует незамедлительно проконсультироваться с врачом перед тем, как продолжить лечение.

Психические реакции могут появиться даже после первого применения препаратов фторхинолонового ряда, включая Авелокс®.

В очень редких случаях депрессия или психотические реакции прогрессировали до развития суицидальных мыслей или поведения с тенденцией к самоповреждению (см. раздел «Побочные действия»).

Если у пациента развиваются указанные реакции необходимо прекратить лечение Авелоксом® и

принять соответствующие меры. Рекомендовано соблюдать осторожность при использовании препарата у психотических пациентов или у пациентов, у которых в анамнезе имеется психиатрическое заболевание.

Учитывая широкую распространенность и возростание частоты фторхинолонрезистентных форм инфекции *Neisseria gonorrhoeae*, рекомендуется назначать монотерапию Авелоксом® у пациенток с воспалительными заболеваниями органов малого таза после исключения резистентности *N. gonorrhoeae* к фторхинолонам.

Если резистентность инфекции *Neisseria gonorrhoeae* к фторхинолонам не может быть исключена, дополнительно к терапии Авелоксом® следует рассмотреть вопрос назначения соответствующего антибиотика, который действует против *N. gonorrhoeae* (например, цефалоспорины).

Для пациентов, соблюдающих диету с пониженным содержанием натрия (при застойной сердечной недостаточности, почечной недостаточности, нефротическом синдроме и т.п.) следует принимать во внимание дополнительный прием натрия с раствором для инфузий.

## Беременность и период лактации

Безопасность Авелокса® при беременности не установлена. Обратимое повреждение суставов описано у детей, получавших некоторые хинолоновые антибиотики, однако не сообщалось об аналогичном эффекте, вызванным воздействием на плод. Потенциальный риск для людей неизвестен.

Следовательно, применение Авелокса® в период беременности противопоказано.

Данные о применении Авелокса® у женщин в период лактации и кормления отсутствуют. Поэтому применение Авелокса® у кормящих женщин противопоказано.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять автотранспортом и потенциально опасными механизмами.

Фторхинолоны, включая Авелокс®, могут приводить к нарушению способности управлять автомобилем или управлять механизмами вследствие реакций со стороны ЦНС.

## Форма выпуска и упаковка

По 1 флакону 250 мл в картонной пачке. По 5 таблеток в контурной ячейковой упаковке в картонной пачке.

## Условия отпуска из аптек

По рецепту.

## Производитель

Байер Фарма АГ, D-51368 Лёверкузен, Германия.

**Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукта (товара)**

ТОО «Байер КАЗ»

ул. Тимирязева, 42,  
бизнес-центр «Экспо-Сити», пав. 15  
050057 Алматы, Республика Казахстан  
тел. +7 727 258 80 40  
факс: +7 727 258 80 39  
e-mail: [kz.claims@bayer.com](mailto:kz.claims@bayer.com)

Научно-информационный материал для работников здравоохранения.

Полная информация содержится в инструкции по медицинскому применению лекарственного средства Авелокс® раствор для инфузий, одобренной Приказом Председателя КФК МЗ РК №361 от 17.05.2012 г. (РК-ЛС-5-№003600), а также в инструкции по медицинскому применению лекарственного средства Авелокс® таблетки, одобренной Приказом Председателя КФК МЗ РК №361 от 17.05.2012 г. (РК-ЛС-5-№003599).

# Неизвестные условно-патогенные бактерии представители микрофлоры человека как возможные возбудители пневмонии



Тец Г.В.<sup>1</sup>, Викина Д.С.<sup>2</sup>, Вечерковская М.Ф.<sup>2</sup>, Доморад А.А.<sup>2</sup>, Харламова В.В.<sup>2</sup>, Тец В.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Лаборатория инновационных программ и методов исследований НПЦ «Стоматология», г. Санкт-Петербург

<sup>2</sup>Санкт-Петербургский государственный медицинский университет (СПбГМУ) им. акад. И.П. Павлова, г. Санкт-Петербург

**Идентификация микроорганизмов, представляющих нормальную микрофлору ротовой полости, является актуальной проблемой пульмонологии. Некоторые представители микрофлоры ротовой полости человека являются возбудителями заболеваний респираторного тракта, а плохое состояние полости рта, болезни зубов и десен увеличивают риск возникновения пневмонии. Недостаточная изученность нормальной микрофлоры связана с отсутствием методов культивирования, обеспечивающих выделение чистых культур этих микробов. Целью работы было изучение смешанных микробных биопленок в нормальной микрофлоре ротовой полости, выявление и идентификация малоизученных или неизвестных ранее аэробных условно-патогенных бактерий, способных вызывать заболевания бронхолегочной системы, а также оценка их устойчивости к антибиотикам.**

## Введение

Расширение представлений о роли бактерий в возникновении патологических процессов различной локализации потребовало детального изучения и идентификации состава нормальной микрофлоры человека (микробиота). Выявлено, что среди бактерий, обитающих в организме человека, много условно-патогенных, способных вызывать заболевания различной локализации, возникновение которых связано с внешними воздействиями, например стоматологическими процедурами, или снижением уровня иммунной защиты организма

[1]. Известно, что представители микрофлоры ротовой полости могут вызывать пневмонию [2–4]. Плохое состояние полости рта, болезни зубов и десен увеличивают риск пневмонии. Существует очевидная и опасная корреляция между наличием заболеваний ротовой полости и респираторными инфекциями. Установлено, что заболевания пародонта связаны с развитием различных поражений органов дыхания, таких как внебольничные и внутрибольничные пневмонии, вентилятор-ассоциированные пневмонии и внебольничные пневмонии в учреждениях закрытого типа (домах

престарелых) [2, 3]. Последний тип пневмонии распространен среди пожилых обитателей домов-интернатов для престарелых и по клиническим признакам более близок к внебольничной пневмонии, нежели к нозокомиальной.

Несмотря на значимость для медицины, микроорганизмы, обитающие в ротовой полости человека, остаются недостаточно изученными: считается, что мы знаем от 5 до 30% микроорганизмов нормальной микрофлоры. Трудности в ее изучении связаны прежде всего с отсутствием методов культивирования. Последнее

определяется организацией жизни бактерий в биопленках, которая подразумевает гораздо большую взаимозависимость микроорганизмов и создает им условия, пока невоспроизводимые в лаборатории [4, 5]. При изучении генов микробиоты выявлено, что в число неизученных и практически неизвестных входят различные бактерии, археи, грибы и вирусы.

**Цель исследования:** выявление и идентификация в нормальной микрофлоре ротовой полости человека малоизученных или неизвестных ранее аэробных условно-патогенных бактерий, которые могут вызывать поражения различных отделов дыхательной системы.

### Материал и методы

Материалом для исследования являлась слюна людей в возрасте от 19 до 60 лет. Слюну собирали в стерильные пробирки и в течение 1 ч. после забора материала делали высевы.

Для выделения бактерий использовали жидкие и агаризованные питательные среды: бруцелла-агар, эндо-агар, кровяной агар, агаризованную среду LB (bioMerieux, Франция). Колонии анализировали по характеру роста, морфологии и изменениям свойств среды.

Для изучения бактерий использовали методы окраски по Граму и световой микроскопии (микроскоп Olympus BX51 TF (Olympus Corp., Япония), Digital Microscope Camera ProgRes CF), программу для компьютера Jenoptik (Германия), Camera adapter (Projection lens) U-TV0.63X-C, Sensor CCD, Color 2/3". Чистые культуры идентифицировали по биохимической активности с помощью автоматической системы Vitec-2 (BioMerieux). Чувствительность к антибиотикам определяли с использованием панели Vitec-2.

### Результаты и обсуждение

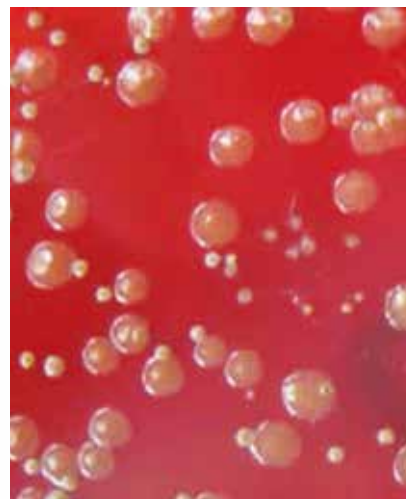
Использованный метод культивирования позволил получить смешанные биопленки, похожие

по морфологии на обычные колонии, образованные бактериями одного вида (рис. 1), включающие от 2 до 8 различных бактерий (рис. 2). Чистые бактериальные культуры в данных условиях культивирования в первом высеve практически не были обнаружены.

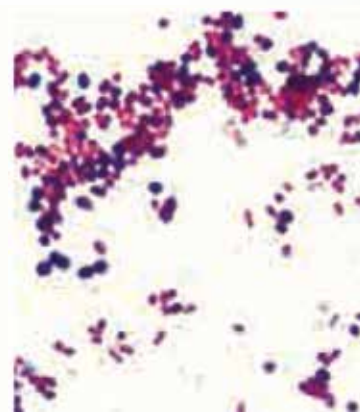
По организации выявленные биопленки были идентичны смешанным микробным сообществам, полученным нами ранее экспериментально [6, 7].

В результате расщепов на разные среды некоторые смешанные биопленки удалось разделить и получить из них чистые культуры бактерий, пригодные для идентификации. Вместе с тем большинство из смешанных биопленок разделить в имеющихся условиях не удалось. Они оказались устойчивыми сообществами, которые выдерживали многократные (более 10) пересевы на аналогичные среды. Образование на питательных средах большого числа разнообразных смешанных биопленок свидетельствует о существовании в микробиоте тесного взаимодействия между различными неродственными бактериями. Устойчивое воспроизведение смешанных бактериальных биопленок и невозможность получения чистых культур указывают на выраженный мутуализм бактерий нормальной микрофлоры. При таком взаимодействии каждый вид бактерий получает от другого вида дополнительные факторы, которые не может выработать самостоятельно. Очевидно, что эти факторы отсутствуют и в использованных нами питательных средах.

Часть бактерий, изолированных из смешанных биопленок в виде чистых культур и идентифицированных по биохимическим тестам с достоверностью 98–99%, принадлежат к известным родам и видам, представители которых являются возбудителями заболеваний человека различной локализации. Вместе с тем они не описаны или малоизвестны как представители нормальной микрофлоры ротовой полости человека.



**Рисунок 1.** Морфология смешанных биопленок. Все представленные на снимке «колонии» являются смешанными бактериальными биопленками.



**Рисунок 2.** Микроскопия смешанной биопленки. Биопленка включает грамположительные и грамотрицательные бактерии. Окраска по Граму.

Среди **грамположительных бактерий** обнаружен *Aerococcus viridans*, микроорганизм, относящийся к возбудителям оппортунистических инфекций. Известны заболевания, которые может вызывать *A. viridans*: менингиты, инфекции мочевыделительной системы и эндокардиты у детей и взрослых, септические артриты и бактериемии. Этот микроорганизм способен распространяться в стационарах и считается возбудителем внутрибольничных (нозокомиальных) инфекций [8]. Другими грамположительными бактериями оказались различные стафилококки, недавно обнаруженные в ротовой полости: *Staphylococcus*



*hominis*, *Staphylococcus lugdunensis* и *Staphylococcus warneri*, а также *Staphylococcus pasteurii* и *S. hominis subsp. novobiosepticus*, которые ранее в слюне практически не выявлялись [9]. Все эти кокки относятся к возбудителям оппортунистических и нозокомиальных инфекций [10, 11]. Среди стафилококков, выделенных в смешанных биопленках из ротовой полости, *S. hominis subsp. novobiosepticus* характеризуется выраженной устойчивостью к новобиоцину, налидиксовой кислоте, пенициллину, оксациллину, канамицину и стрептомицину. Известно, что у этого вида также часто встречаются штаммы, устойчивые к эритромицину, клиндамицину, хлорамфениколу, сульфаниламидам и ципрофлоксацину [12]. Устойчивость к азилидам (азитромицину), макролидам (эритромицину) и клиндамицину продемонстрировал *S. hominis*. Другой стафилококк, ранее не описанный в микрофлоре ротовой полости, – *Staphylococcus pasteurii* был устойчив к эритромицину.

Из слюны были также изолированы чистые культуры **грамотрицательных аэробных бактерий**. Так, была идентифицирована *Pseudomonas putida*, известная как представитель микрофлоры воды, почвы и некоторых животных [13]. Описаны случаи заболеваний людей,

вызванные *P. putida*, однако в составе нормальной микрофлоры человека эта бактерия ранее не описана. Другая выявленная псевдомонада – *Pseudomonas oryzae* обитает в сточных водах и недавно была обнаружена на поверхности языка человека [14, 15]. Грамотрицательная бактерия *Klebsiella oxytoca*, известная как условно-патогенный микроорганизм, не является типичным представителем нормальной микрофлоры ротовой полости человека и описана как возбудитель оппортунистических инфекций [10]. Выявленные псевдомонады продемонстрировали устойчивость к нитрофуранам (нитрофурантоину) и цефалоспорином (цефазолину), пенициллинам (ампициллину и амоксициллину/клавуланату), фосфомицину, триметоприму/сульфаметоксазолу, хлорамфениколу и клиндамицину.

Из ротовой полости были также выделены микробы, которые по морфологии похожи на известные бактерии, но по биохимической активности не могли быть достоверно отнесены к представителям идентифицированных родов и видов (сходство не превышало 85%). Бактерии, имеющие сходство с *Micrococcus luteus*, отличались от известного вида характером роста, размером и формой клеток, пигментом и другими признаками. Часть

бактерий по биохимической активности не могли быть идентифицированы автоматической системой Vitec-2 с последней версией базы данных и отнесены к категории «неидентифицированный организм».

Носительство условно-патогенных бактерий в ротовой полости считается важным фактором в появлении различных соматических заболеваний [1]. Практически все выделенные и идентифицированные бактерии способны вызывать гнойно-воспалительные процессы и являются потенциальными возбудителями различных заболеваний органов дыхания, и в частности пневмонии. С наличием таких бактерий, не растущих на стандартных лабораторных средах, может быть связана часть случаев неэффективной лабораторной диагностики заболеваний респираторного тракта. Обращает на себя внимание устойчивость выделенных штаммов к различным антибиотикам, что повышает потенциальную опасность этих микроорганизмов.

Таким образом, в ходе исследования выделены смешанные микробные биопленки, из которых изолированы бактерии, неизвестные ранее как представители микробиоты ротовой полости, способные вызывать заболевания бронхолегочной системы человека.

### Список литературы

1. Тец В.В. // Стоматология. 2008. №87 (3). С. 76.
2. El-Solh A.A. et al. // Chest. 2004. V. 126. P. 1575.
3. Koeman M. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2006. V. 173. P. 1348.
4. Lewis K., Epstein S.S. // Microbiology Monographs / Ed. by A. Steinbuchel. Berlin; Heidelberg, 2009. P. 181–194.
5. Epstein S.S. // Microbiology Monographs / Ed. by A. Steinbuchel. Berlin; Heidelberg, 2009. P. 131–150.
6. Tetz V.V. // Microbios. 1994. V. 80. P. 63.
7. Tetz V.V. // Acta Pathol. Microbiol. Immunol. Scand. 1999. V. 107. P. 645.
8. Kerbaugh M.A., Evans J.B. // Appl. Microbiol. 1968. V. 16. P. 519.
9. Ohara-Nemoto Y. et al. // J. Med. Microbiol. 2008. V. 57. P. 95.
10. Menard A. et al. // J. Clin. Microbiol. 2010. V. 48. P. 3021.
11. Brennan M.T. et al. // Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod. 2004. V. 98. P. 665.
12. Palazzo I.C.V. et al. // J. Antimicrob. Chemother. 2008. V. 62. P. 1222.
13. Anaissie E. et al. // Am. J. Med. 1987. V. 82. P. 1191.
14. Conti S. et al. // Appl. Oral Sci. 2009. V. 17. P. 375.
15. Kodama K. et al. // Int. J. Syst. Evol. Microbiol. 1985. V. 35. P. 467.

Впервые опубликовано в журнале «Атмосфера. Пульмонология и аллергология», 1/2013, стр. 32–34.

# Ликопид®

таблетки 1 мг

## Показания к применению

### Дети с 3-х лет и взрослые:

- хронические, рецидивирующие инфекции верхних и нижних дыхательных путей в стадии обострения и в стадии ремиссии
- острые и хронические гнойно-воспалительные заболевания кожи и мягких тканей (пиодермия, фурункулез и другие)
- герпетическая инфекция

### Профилактический прием (взрослые):

- профилактика и снижение сезонной заболеваемости ОРЗ и частоты обострений хронических заболеваний ЛОР-органов, верхних и нижних дыхательных путей

## Способ применения и дозы

Ликопид® в дозировке 1 мг применяют внутрь или сублингвально натощак. При пропуске приема препарата, если прошло не более 12 часов от запланированного времени, можно принять пропущенную дозу; в случае, если прошло более 12 часов от запланированного времени приема, необходимо принять только следующую по схеме дозу и не принимать пропущенную.

### Дети (с 3-х лет) и взрослые:

- Острые и хронические гнойно-воспалительные заболевания кожи и мягких тканей (пиодермия, фурункулез и другие): детям по 1 мг 1 раз в сутки под язык в течение 10 дней; взрослым по 2 мг 2-3 раза в сутки под язык в течение 10 дней.
- Хронические, рецидивирующие инфекции верхних и нижних дыхательных путей (в стадии обострения и в стадии ремиссии): детям Ликопид® назначают 3 курсами по 1 мг 1 раз в сутки под язык в течение 10 дней, с перерывом между курсами в 20 дней; взрослым по 2 мг 1 раз в сутки под язык в течение 10 дней.
- Герпетическая инфекция: детям по 1 мг 3 раза в сутки под язык в течение 10 дней; взрослым по 2 мг 3 раза в сутки под язык в течение 10 дней.

### Профилактика:

#### Взрослые (старше 18-ти лет):

- для профилактики или снижения сезонной заболеваемости ОРЗ и частоты обострений заболеваний ЛОР-органов, верхних и нижних дыхательных путей Ликопид® принимают по 1 мг 3 раза в сутки под язык в течение 10 дней.

### Лекарственные взаимодействия

Препарат повышает эффективность противомикробных препаратов, отмечается синергизм в отношении противовирусных и противогрибковых препаратов. Антациды и сорбенты значительно снижают биодоступность препарата. Глюкокортикостероиды снижают биологический эффект Ликопида®.

## Состав

Активное вещество - глюкозаминилмурамилдипептид (ГМДП) 1,0 мг, вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, сахар (сахароза), крахмал картофельный, метилцеллюлоза, кальция стеарат.

## Особые указания

Каждая таблетка Ликопид® 1 мг содержит сахарозу в количестве 0,00042 х.е. (хлебных единиц), что следует учитывать пациентам с сахарным диабетом. Каждая таблетка Ликопид® 1 мг содержит 0,074 грамма лактозы, что следует учитывать больным, страдающим гиполактазией (непереносимость лактозы, при котором в организме наблюдается снижение уровня лактазы - фермента, необходимого для переваривания лактозы).

## Противопоказания

- индивидуальная повышенная чувствительность к препарату
- беременность и лактация
- аутоиммунный тиреозидит в фазе обострения
- состояния, сопровождающиеся фебрильной температурой (>38,0°C) на момент приема препарата
- редко встречающиеся врожденные нарушения обмена веществ: алактазия, галактоземия, синдром мальабсорбции глюкозы и галактозы, непереносимость сахарозы, непереносимость фруктозы, дефицит сукреазомальтазы.

## Побочные действия

### Часто (1-10%):

- в начале лечения может отмечаться кратковременное повышение температуры тела до субфебрильных значений (до 37,9°C), что не является показанием к отмене препарата; чаще всего вышеописанный побочный эффект наблюдается при приеме таблеток Ликопид® в высоких дозах (20 мг).

### Редко (0,01-0,1%):

- кратковременное повышение температуры тела до фебрильных значений (>38,0°C). При повышении температуры тела больше 38,0°C возможен прием жаропонижающих средств, что не снижает фармакологических эффектов таблеток Ликопид®.

### Очень редко (меньше 0,01%):

- для дозировки 1 мг:
- диарея

Условия отпуска из аптек - по рецепту врача.

Перед назначением и применением внимательно прочтите инструкцию по медицинскому применению.

Регистрационное удостоверение:

РК-ЛС-5№010764 07.12.2012 г.

Разрешение на рекламу № №4126 от 22.05.2013 г.

Товар сертифицирован

За подробной информацией обращайтесь:

ТОО «Extra 5» Республика Казахстан, г. Алматы, мкр. 9, д. 34/57

E-mail: extra5@inbox.ru

тел.: +7 (727) 328 38 74



Производитель: ЗАО «Пептек»,  
117992, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 18/10  
т/ф: +7 (495) 3307450  
peptek@peptek.ru www.peptek.ru





# Эффективность и безопасность джозамицина при лечении нетяжелой внебольничной пневмонии: результаты многоцентрового клинического исследования



Белоусов Ю.Б.<sup>1</sup>, Синопальников А.И.<sup>2</sup>,  
Яковлев С.В.<sup>3</sup>, Мухина М.А.<sup>1</sup>, Шаляпина О.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Кафедра клинической фармакологии

Российского государственного медицинского университета, г. Москва

<sup>2</sup>Кафедра пульмонологии с курсом фтизиатрии Государственного  
института усовершенствования врачей МО РФ, г. Москва

<sup>3</sup>Кафедра госпитальной терапии №2 Московской медицинской академии  
им. И.М. Сеченова, г. Москва

В рамках многоцентрового проспективного несравнительного открытого клинического исследования оценивалась клиническая и бактериологическая эффективность, а также безопасность 16-членного природного макролидного антибиотика джозамицина при нетяжелой внебольничной пневмонии (ВП) у взрослых. Пациентам, соответствующим критериям включения/исключения, джозамицин назначался внутрь по 0,5 г каждые 8 ч независимо от приема пищи. В исследовании приняли участие 88 амбулаторных и госпитализированных пациентов (средний возраст  $45,5 \pm 13,7$  лет) с нетяжелой ВП и низким/средним риском неблагоприятного прогноза. Средняя продолжительность курса антибактериальной терапии составила  $7,8 \pm 1,4$  дней.

Клиническая эффективность джозамицина наблюдалась в 92,8% случаев. Бактериологическая эффективность препарата (эрадикация и предполагаемая эрадикация возбудителей) составила 85,7%.

Нежелательные явления (все – со стороны желудочно-кишечного тракта), возможно связанные с джозамицином, были зарегистрированы у 8% пациентов. Во всех случаях они носили легкий транзиторный характер и только у 1 пациента потребовали отмены исследуемого препарата. Переносимость джозамицина была оценена как хорошая у 98,9% пациентов.

## Введение

Внебольничная пневмония (ВП) – одно из наиболее распространенных инфекционно-воспалительных

заболеваний, имеющее важное медицинское, социальное и экономическое значение. Так, по оценочным данным, в России число пациентов с ВП достигает 1,5 млн. в год [1]. Несмотря на совершенствование методов диагностики и лечения, в настоящее время имеется отчетливая тенденция к увеличению количества госпитализаций и летальности при ВП, особенно среди пожилых пациентов. В России смертность при ВП находится в интервале 15,5–52,2 на 100 000 населения, причем наиболее высокие показатели отмечены в Ленинградской области и Хабаровском крае [1]. По данным исследования, проведенного в Санкт-Петербурге, пневмония оказалась причиной смерти более чем в 40% аутопсий среди лиц, умерших на дому [1].

Современный этиологический спектр ВП во многом зависит от возраста пациента, наличия сопутствующей патологии, тяжести течения заболевания и других факторов. В большинстве случаев антибактериальная терапия (АБТ) ВП в амбулаторной практике предполагает назначение препаратов, активных в отношении пневмококка, являющегося основным возбудителем ВП во всех возрастных группах, а также внутриклеточных респираторных патогенов – *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae*. Последние имеют наибольшее клиническое значение у лиц молодого и среднего возраста [2]. Кроме того, при наличии у пациентов ряда хронических сопутствующих заболеваний, например, хронической обструктивной болезни



легких (ХОБЛ), сахарного диабета, хронической сердечной недостаточности, а также в пожилом возрасте необходимо учитывать активность препаратов в отношении *Staphylococcus aureus* и энтеробактерий [3].

Вопрос рациональной АБТ внебольничных инфекций дыхательных путей особенно актуален в условиях быстрого роста резистентности респираторных патогенов к наиболее широко используемым антибиотикам. Макролиды, наряду с аминопеницилинами, по-прежнему сохраняют ключевую роль в лечении ВП [4–8]. Достоинством этой группы препаратов является стабильная активность в отношении «атипичных» микроорганизмов с внутриклеточной локализацией (на долю которых приходится до 30% случаев ВП), наряду с высокой антипневмококковой активностью. Антибиотики группы макролидов в монотерапии предусмотрены для лечения нетяжелой ВП преимущественно у пациентов молодого и среднего возраста без серьезной сопутствующей патологии [9]. У госпитализированных пациентов макролиды могут применяться в комбинации с бета-лактамами антибиотиками [8]. Как показывают исследования, комбинированная АБТ, включающая бета-лактамы и макролиды, способствует улучшению клинических исходов заболевания и сокращению продолжительности пребывания пациентов в стационаре [10, 11]. Отличительной особенностью макролидов также является наличие иммуномодулирующего, мукорегулирующего и противовоспалительного эффектов [12].

**Общая характеристика джозамицина.** Джозамицин, природный 16-членный макролидный антибиотик, применяется в клинической практике с 1970 г. Механизм действия джозамицина, как и других макролидов, связан с нарушением синтеза белка в клетках чувствительных микроорганизмов вследствие обратимого связывания с 50S-субъединицей рибосом.

По спектру действия и уровню активности *in vitro* джозамицин близок к другим макролидам [13]. Препарат оказывает преимуще-

ственно бактериостатическое действие, однако в отношении высокочувствительных возбудителей, при его высокой концентрации и при низкой микробной плотности возможен бактерицидный эффект [13].

Уровень устойчивости возбудителей к макролидам значительно варьирует во всем мире и зависит от частоты клинического использования этих препаратов, вида возбудителя, преобладания тех или иных механизмов резистентности. Одним из наиболее значимых механизмов устойчивости к макролидам, характерным для *Streptococcus pneumoniae*, является модификация мишени вследствие метилирования аденина в 23S рРНК 50S-субъединицы рибосомы. Экспрессия генов резистентности, обуславливающих модификацию рибосом, может быть конститутивной и индуцибельной. Индуцибельно резистентные штаммы устойчивы к макролидам-индукторам (14- и 15-членным), но сохраняют чувствительность к неиндуцирующим 16-членным макролидам, включая джозамицин, а также к линкозамидам [14, 15].

Другой распространенный механизм устойчивости к макролидам связан с активным выведением антибиотика из микробной клетки (эффлюксом). Он проявляется только в отношении 14- и 15-членных макролидов, поэтому чувствительность к 16-членным макролидам, линкозамидам и стрептограмину В сохраняется [16, 17]. Хотя существуют другие, более редкие, механизмы резистентности к макролидам, можно с определенной уверенностью утверждать, что благодаря особенностям химической структуры джозамицин сохраняет активность в отношении пневмококков, устойчивых к 14- и 15-членным макролидам [18, 19]. При этом важно отметить, что рутинная практика оценки активности макролидов в отношении стрептококков, основанная на определении чувствительности к эритромицину, не может достоверно отражать активность джозамицина.

Так, по данным многоцентрового исследования ПеГАС-II, среди клинических штаммов *S. pneumoniae* <1% были нечувствительными к

16-членным макролидам, в то время как резистентными к эритромицину, кларитро- и азитромицину были 6,6, 6,4 и 6,4% штаммов соответственно [20].

Таким образом, целесообразность использования джозамицина при лечении ВП обосновывается его высокой активностью в отношении *S. pneumoniae* (в том числе штаммов, устойчивых к 14- и 15-членным макролидам) и внутриклеточных возбудителей (*M. pneumoniae* и *C. pneumoniae*), играющих ключевую роль при нетяжелом течении заболевания у пациентов без факторов риска.

Другими достоинствами джозамицина, определяющими интерес к его применению при ВП, особенно у амбулаторных пациентов, являются стабильная биодоступность при пероральном приеме, создание высоких концентраций в бронхолегочной ткани, низкая частота лекарственных взаимодействий, а также хороший профиль безопасности [21, 22].

### Материал и методы исследования

Для оценки клинической, бактериологической эффективности, безопасности и переносимости джозамицина при лечении нетяжелой ВП в нескольких клиниках Москвы было проведено открытое проспективное несравнительное исследование.

В исследование включались амбулаторные или госпитализированные пациенты 18–70 лет с документированной клинически и рентгенологически ВП нетяжелого течения.

Критериями исключения являлись:

- наличие реакций гиперчувствительности на макролиды в анамнезе;
- беременность и кормление грудью;
- предшествующая эффективная АБТ по поводу данного эпизода ВП;
- высокий риск неблагоприятного исхода ВП (количество баллов по модифицированной шкале PORT >90);

- декомпенсация сопутствующих хронических заболеваний, тяжелые нарушения функции печени;
- наличие других заболеваний органов дыхания, затрудняющих оценку течения ВП и трактовку результатов исследования;
- необходимость назначения парентеральных антибиотиков или более длительного курса АБТ;
- выделенные возбудители ВП, устойчивые к эритромицину;
- участие в других клинических исследованиях в течение предшествующих 6 месяцев.

После подписания информированного согласия, клинического и инструментально-лабораторного обследования пациентам, соответствующим критериям включения/исключения, назначался джозамицин в таблетках по 0,5 г каждые 8 ч. независимо от приема пищи в течение 7–10 дней. В период исследования пациенты не получали других системных антибиотиков, но допускалось использование препаратов симптоматической терапии (НПВС, противокашлевых, муколитиков и др.) при клинической необходимости.

Всем пациентам проводилось обследование в соответствии с существующими стандартами диагностики и лечения ВП [7]. Исходно и в динамике выполнялось лабораторное обследование: общий анализ крови (количество лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитарная формула, СОЭ), биохимический анализ крови (уровень АЛТ, АСТ, содержание глюкозы, креатинина, мочевины, натрия), общий анализ мочи, рентгенография органов грудной клетки, электрокардиографическое исследование, оценивались симптомы ВП, данные физикального исследования, АД, ЧСС, ЧДД, температура тела (двукратное измерение в сутки), определялась сатурация кислорода  $SpO_2$ ).

Критериями для завершения АБТ являлись:

- нормализация температуры тела (в течение как минимум 3 последовательных дней);
- разрешение или значитель-

ная положительная динамика основных клинических симптомов ВП (кашель, одышка, плевральные боли, аускультативные признаки и т.д.);

- отсутствие признаков интоксикации;
- нормализация показателей в общем анализе крови.

Бактериологическое исследование мокроты проводилось до начала терапии, на третьи сутки и после завершения лечения исследуемым препаратом и включало посев на искусственные питательные среды для выделения и идентификации возбудителей и определение их чувствительности к пенициллину и эритромицину.

За клинически значимые принимали микроорганизмы, выделенные в количестве  $\geq 10^5$  КОЕ/мл. Чувствительность возбудителей к антибиотикам определялась диск-диффузионным методом. Интерпретация результатов осуществлялась в соответствии с критериями Института по клиническим и лабораторным стандартам США [22].

Клиническая и бактериологическая эффективность терапии оценивалась в соответствии с критериями Европейского руководства по оценке противоинфекционных лекарственных средств [23].

Оценка клинической и бактериологической эффективности проводилась после завершения терапии и на 7–14-й день после приема последней дозы исследуемого препарата (контрольное обследование). Использовались следующие критерии оценки клинической эффективности:

- **выздоровление** – исчезновение всех симптомов и признаков ВП; пациент не нуждается в продолжении или смене АБТ; улучшение или отсутствие прогрессирования рентгенологических признаков ВП;
- **улучшение** – улучшение состояния, но без полного исчезновения всех признаков и симптомов заболевания, отмеченных перед началом исследования; пациент не нуждается в продолжении или

смене АБТ; улучшение или отсутствие прогрессирования рентгенологических признаков ВП;

- **отсутствие эффекта** – отсутствие динамики симптомов заболевания или ухудшение состояния; необходимость назначения другого антибактериального препарата;
- **рецидив** – улучшение или исчезновение исходных симптомов с последующим их ухудшением или повторным появлением в течение 7–14 дней после завершения антибактериальной терапии;
- **невозможно оценить** – лечение исследуемым препаратом прекращено вследствие развития аллергической или других нежелательных реакций; прогрессирование другого инфекционного заболевания, требующего отмены терапии исследуемым препаратом.

При оценке бактериологической эффективности использовали следующие критерии:

- **эрадикация** – исчезновение первоначального возбудителя после лечения из места локализации инфекционного процесса;
- **предполагаемая эрадикация** – отсутствие материала для микробиологического исследования после лечения при условии положительного клинического эффекта;
- **персистенция** – сохранение первичного возбудителя к моменту завершения терапии в месте локализации инфекционного процесса;
- **суперинфекция** – появление в процессе лечения или после его окончания нового микроорганизма в месте первичной локализации инфекционного процесса, либо в другом месте, при сохранении клинических признаков инфекции;
- **колонизация** – исчезновение первичного возбудителя с появлением нового микроорганизма (в месте первичной локализации инфекции или в другом месте) в процессе

лечения при условии положительного клинического эффекта и отсутствии признаков инфекции.

За положительный бактериологический эффект принимали случаи эрадикации и предполагаемой эрадикации возбудителя из мокроты.

Оценка безопасности и переносимости терапии проводилась клинически и с помощью инструментально-лабораторных методов исследования. Все *нежелательные явления* (НЯ), наблюдавшиеся в процессе исследования, как связанные, так и не связанные с исследуемым препаратом, регистрировались в Индивидуальной регистрационной карте пациентов с указанием даты начала и окончания, связи с приемом исследуемого препарата, серьезности, степени выраженности, необходимости отмены джозамицина или дополнительной лекарственной терапии.

Переносимость исследуемого режима терапии оценивалась как хорошая при отсутствии НЯ или выявлении легких транзиторных НЯ, не требующих отмены препарата и медикаментозной коррекции.

При статистической обработке количественные признаки, соответствующие нормальному рас-

пределению, представлялись в виде среднего значения и стандартного отклонения, а признаки, отличающиеся от нормального распределения – в виде медианы, 25%-ного и 75%-ного квартилей; качественные признаки – в виде абсолютных чисел и долей (в %).

### Результаты исследования Клиническая эффективность

В исследование было включено 88 пациентов, средний их возраст составил  $45,5 \pm 13,7$  лет, из них 10 (11,3%) пациентов были старше 65 лет. Включенные в исследование пациенты не имели факторов риска (44,3%) или имели невысокий риск неблагоприятного прогноза ВП (55,7%).

В 36 (41%) случаях пневмония протекала на фоне сопутствующих заболеваний без признаков декомпенсации, чаще – заболеваний сердечно-сосудистой системы (ИБС, артериальная гипертензия и др.). Общая характеристика больных представлена в табл. 1.

Неэффективную АБТ до начала лечения джозамицином получали 36 (40,9%) пациентов. Среди препаратов, примененных в амбулаторных условиях, чаще других назначались таблетированный ампициллин

(50%), доксициклин (8,3%), линкомицин (16,7%) и гентамицин (11,1%). Неэффективность догоспитальной АБТ можно объяснить присутствием в назначениях: нереконмендованных препаратов (гентамицин, цефазолин, ко-тримоксазол, линкомицин); антибиотиков, к которым высок уровень вторичной резистентности основных респираторных возбудителей (доксициклин, ко-тримоксазол); лекарственных форм с низкой биодоступностью (таблетированный ампициллин); неадекватных доз препаратов, а также низкой комплаентностью, связанной с частым дозированием препаратов (ампициллин) или необходимостью амбулаторно посещать процедурный кабинет для выполнения инъекций.

По данным рентгенологического исследования, у большинства пациентов отмечалось правостороннее поражение, не выходящее за пределы одной доли легкого (табл. 2).

Средняя продолжительность курса АБТ составила  $7,8 \pm 1,4$  дней. На фоне лечения джозамицином отмечалась довольно быстрая положительная динамика клинической симптоматики ВП и лабораторных изменений (рис. 1). Нормализация температуры тела наблюдалась в

Таблица 1. Общая характеристика пациентов с ВП

Показатель	Число больных	% от всех больных, включенных в исследование
Мужчины/женщины	47/41	46,6/53,4
Возраст старше 65 лет	10	11,3
Курение	22	25
Сопутствующие заболевания:	36	40,9
сердечно-сосудистые заболевания	15	17
ХОБЛ	7	7,9
другие заболевания	14	15,9
АБТ на догоспитальном этапе	36	40,9

Таблица 2. Характеристика рентгенологических изменений у пациентов с ВП

Локализация поражения	Число больных
Односторонняя	53 (60%) 27 (31%)
Двусторонняя	8 (9%)



# ВНЕБОЛЬНИЧНАЯ ПНЕВМОНИЯ: НОВОЕ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ

среднем через  $3,2 \pm 0,4$  дня, исчезновение кашля – на  $4,1 \pm 0,7$  день, аускультативных изменений – на  $5,0 \pm 0,3$  сутки терапии. Исчезновение воспалительных изменений в крови отмечалось в среднем на 4-е сутки приема исследуемого препарата.

Распределение клинических исходов лечения представлено на рис. 2. Клиническая эффективность джозамицина у пациентов с нетяжелой ВП оказалась высокой, составив 92,8%. У 5 пациентов клинический ответ был расценен как «отсутствие эффекта», у одного – как «рецидив». Отсутствие эффекта при применении джозамицина могло быть связано с пожилым возрастом пациентов и наличием хронической сопутствующей патологии – факторов, повышающих риск выявления грамотрицательных бактерий в качестве возбудителей ВП, в отношении которых макролиды неактивны. При бактериологическом исследовании у 2 из этих 5 пациентов не было выделено этиологически значимых возбудителей, а у 3 из них не было продукции мокроты. Пациенты с клинической неэффективностью джозамицина в качестве второго курса терапии получали парентеральные цефалоспорины II–III поколения, что сопровождалось положительной клинической динамикой.

Рецидив был зафиксирован у пациента 53 лет, госпитализированного в отделение общего профиля с ВП в области нижней доли левого легкого. Продолжительность заболевания на момент включения в исследование составляла 10 дней. Больной получал джозамицин в течение 10 дней с положительным эффектом. На третьи сутки после отмены препарата у пациента снова повысилась температура, усилилась одышка, появилась гнойная мокрота, что потребовало назначения дополнительной АБТ.

У 4 пациентов оценить эффект не представлялось возможным по причине отказа двух больных от дальнейшего лечения без объяснения причин, одного – в связи с возникшими нежелательными явлениями, у четвертого пациента отмечалась положительная клиническая динамика, однако, в связи с диагностированной ВИЧ-инфекцией,

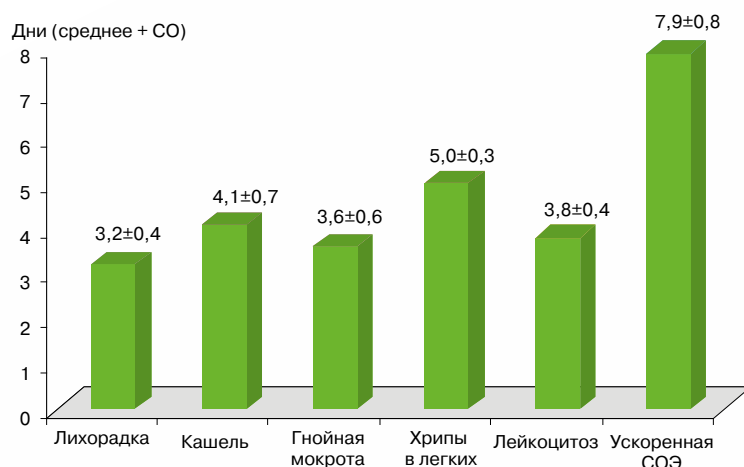


Рисунок 1. Сроки исчезновения признаков ВП на фоне лечения джозамицином

Таблица 3. Микроорганизмы, выявленные у пациентов с ВП

Микроорганизмы	Количество штаммов
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	23 (54,8%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	9 (21,4%)
<i>Haemophilus influenzae</i>	4 (9,5%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3 (7,15%)
<i>Proteus mirabilis</i>	3 (7,15%)

Таблица 4. Частота и характеристика НЯ на фоне терапии джозамицином при ВП

Нежелательные явления	Количество случаев НЯ
Диарея	3 (3,4%)
Тошнота	1 (1,1%)
Рвота	1 (1,1%)
Горечь во рту	1 (1,1%)
Изжога	1 (1,1%)
Всего	7 (8%)

в соответствии с протоколом клинического исследования он был исключен из исследования.

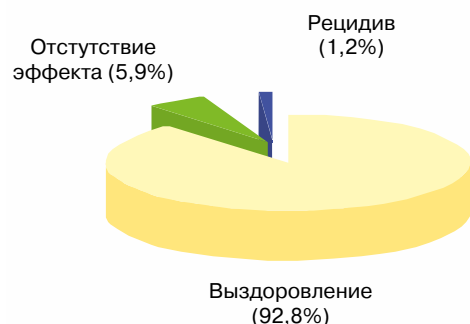
## Бактериологическая эффективность

Анализ бактериологической эффективности выполнен у 76 (90,4%) из 84 пациентов, включенных в исследование (рис. 3). В результате микробиологического исследования мокроты до начала терапии джозамицином возбудитель был выявлен у 42 (55,3%) из 76 пациентов. Спектр микроорганизмов, выделенных в диагностически значимом титре ( $\geq 10^5$  КОЕ/мл), представлен в табл. 3. У всех пациентов

была выявлена монокультура. Все штаммы *S. pneumoniae* и *S. aureus* были чувствительны к эритромицину, штаммы *Haemophilus influenzae* характеризовались промежуточной резистентностью. Бактериологическая эффективность препарата (эрадикация и предполагаемая эрадикация) составила 85,7% (см. рис. 3).

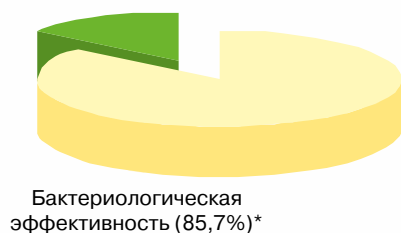
## Переносимость и безопасность терапии

Переносимость терапии была оценена как хорошая у 98,9% пациентов. Легкие НЯ, возможно связанные с исследуемым препаратом, зарегистрированы у 8% пациентов. Структура НЯ пред-



**Рисунок 2.** Исходы лечения ВП на фоне применения джозамицина (% от клинически оцениваемых пациентов)

Персистирование возбудителей (14,3%)



**Рисунок 3.** Бактериологическая эффективность джозамицина при ВП (% от пациентов с положительным результатом бактериологического исследования мокроты)

\* - эрадикация + предполагаемая эрадикация

ставлена в табл. 4. Отмена препарата потребовалась только в одном случае у пациента с изжогой. Отмеченные НЯ исчезали в течение 1–2 дней после окончания курса лечения, не требовали каких-либо дополнительных обследований и медикаментозной коррекции. Ни в одном случае не было зарегистрировано серьезных НЯ или значимых изменений лабораторных показателей.

В течение всего периода лечения и последующего наблюдения не было отмечено каких-либо лекарственных взаимодействий между джозамицином и другими лекарственными препаратами.

### Обсуждение результатов исследования

Результаты исследования свидетельствуют о высокой клинической и бактериологической эффективности джозамицина при лечении нетяжелой ВП у лиц молодого и среднего возраста без серьезных сопутствующих заболеваний и факторов риска неблагоприятного прогноза. Этот факт также находит подтверждение в литературе при анализе ранее выполненных исследований.

В частности, в исследовании J. Mensa и соавт. у пациентов с ВП, предположительно вызванной «атипичными» возбудителями (у 33% пациентов этиология была подтверждена серологически, выявлены *M. pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Chlamydia psittaci* и *Coxiella burnetii*), на фоне терапии джозамицином в 100% случаев наблюдалось выздоровление без последующих рецидивов заболевания [24]. При этом средняя продолжительность применения джозамицина составила 9 дней.

Сходные результаты отмечены и в исследовании D. Grendel и соавт., где джозамицин показал высокую эффективность при лечении ВП у детей в случае назначения в качестве препарата второй линии при неэффективности стартовой терапии бета-лактамами антибиотиками [25].

Высокая клиническая эффективность короткого 5-дневного курса джозамицина в суточной дозе 2 г в режиме двукратного приема была также отмечена при лечении нетяжелой ВП у пациентов моложе 60 лет без факторов риска грамотрицательных возбудителей в этиологии ВП [26]. У всех 84 пациентов наблюдалось разрешение ВП, не было зарегистрировано ни одного случая рецидива заболевания. Авторы отметили быстрое разрешение клинических симптомов ВП на фоне применения джозамицина и высокую комплаентность пациентов к проводимой терапии.

В ряде исследований джозамицин продемонстрировал сравнимую эффективность с другими препаратами, традиционно применяемыми при лечении ВП. Так, в клиническом исследовании у 72 взрослых госпитализированных пациентов, получавших кларитромицин по 0,5 г 2 раза в сутки или джозамицин по 1 г 2 раза в сутки продолжительностью до 14

дней, клиническая эффективность препаратов составила 91,5 и 87,0%, бактериологическая – 85,7 и 90% для кларитромицина и джозамицина соответственно, достоверных различий между препаратами не отмечалось [27].

В постмаркетинговом исследовании Lozano R. и соавт. эффективность джозамицина при лечении ВП достигала 96,5%; исследователи отметили хорошую переносимость препарата и быстрое развитие клинического эффекта [28].

Опыт успешного применения джозамицина, накопленный к настоящему времени, а также результаты настоящего исследования свидетельствуют о том, что джозамицин обладает высокой эффективностью при ВП, и, наряду с другими макролидами, может рассматриваться как опция для терапии при нетяжелом течении заболевания у лиц молодого и среднего возраста при отсутствии факторов риска осложненного течения заболевания.

### Выводы

Джозамицин при приеме в дозе 0,5 г 3 раза в сутки в течение 7–10 дней у пациентов с нетяжелой ВП без факторов риска неблагоприятного прогноза характеризовался высокой клинической (92,8%) и бактериологической эффективностью (85,7%).

Джозамицин в вышеуказанном режиме обладал благоприятным профилем безопасности, не вызывал серьезных НЯ и изменений лабораторных показателей; отмечавшиеся НЯ в большинстве случаев имеют легкий транзиторный характер и не требуют отмены препарата.

Для достижения оптимального эффекта лечения ВП джозамицин целесообразно использовать у пациентов молодого и среднего возраста без серьезной сопутствующей патологии и с низкой вероятностью грамотрицательной этиологии заболевания.

## Список литературы

1. Чучалин А.Г. Пульмонология. Белая книга. Москва; 2003.
2. Нонилов В.Е. Диагностика и лечение атипичных пневмоний. Consilium Medium 2001; 3(3):138–140.
3. Зубков М.Н., Стецюк О.У., Козлов Р.С., Страчунский Л.С. Этиология и микробиологическая диагностика внебольничных пневмоний. В кн.: Пневмония. Под ред. Чучалина А.Г., Синопальникова А.И., Чернеховской Н.Е. Москва: Экономика и информатика; 2002.
4. Bartlett J.G., Dowell S.F., Mandell L.A., et al. Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2000; 31:347–82.
5. British Thoracic Society. Guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults. Thorax 2001; 56 (Suppl. IV): 1–64.
6. Mandell L.A., Bartlett J.G., Dowell S.F., et al. Update of practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults. Clin Infect Dis 2003; 37:1405–33.
7. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Страчунский Л.С. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Москва; 2006.
8. Bryskier A., Butzler J.P. Macrolides. In: Finch R.G., Greenwood D., Norrby S.R., Whitley R.J., editors. Antibiotic and Chemotherapy. Anti-infective agents and their use in therapy. Churchill Livingstone, 8th Ed., 2003, p. 310–325.
9. Stahl J.E., Barza M., Desjardins J., et al. Effect of macrolides as part of initial empiric therapy on length of stay in patients hospitalized with community-acquired pneumonia. Arch Intern Med 1999; 159:2576–80.
10. Martinez J.A., Horcajada J.P., Almela M., et al. Addition of a macrolide to a beta-lactam-based empirical antibiotic regimen is associated with lower in-hospital mortality for patients with bacteremic pneumococcal pneumonia. Clin Infect Dis 2003; 36:389–95.
11. Синопальников А.И. Новые горизонты применения макролидов при инфекциях дыхательных путей. Материалы XIV конгресса ECCMID. Российские медицинские вести 2004; 9(2):16–22.
12. Попкова А.М., Верткин А.Л., Колобова С.В. Макролиды (монография). Москва; 2000.
13. Sauermann R., Gattringer R., Graninger W., et al. Phenotypes of macrolide resistance of group A streptococci isolates from outpatients in Bavaria and susceptibility to 16 antibiotics. J Antimicrob Chemother 2003; 51:53–7.
14. Buxbaum A., Forsthuber S., Graninger W., et al. Serotype distribution and antimicrobial resistance of Streptococcus pneumoniae in Austria. J Antimicrob Chemother 2004; 54:247–50.
15. Giovanetti E., Brensiani A., Burioni R., et al. A novel efflux system in inducibly erythromycin-resistant strains of Streptococcus pyogenes. Antimicrob Agents Chemother 2002; 46:3750–5.
16. Nicaido H., Zgurskaya H.I. Antibiotic efflux mechanism. Curr Opin Infect Dis 1999; 12:529–36.
17. Tait-Kamradt A., Davies T., Appelbaum P. Two new mechanism of macrolide resistance in clinical strains of Streptococcus pneumoniae from Eastern Europe and North America. Antimicrob Agents Chemother 2000; 44:3395–401.
18. Klugman K., Capper T., Widdowson C., et al. Increased activity of 16-membered lactone ring macrolides against erythromycin resistant Streptococcus pyogenes and Streptococcus pneumoniae: characterization of South African isolates. J Antimicrob Chemother 1998; 42:729–34.
19. Козлов Р.С., Сивая О.В., Шпынев К.В. и др. Антибиотикорезистентность Streptococcus pneumoniae в России в 1999–2005 гг.: результаты многоцентровых проспективных исследований ПеГАС-I и ПеГАС-II. Клин. Микробиол. Антимикроб. Химиотер. 2006; 8(1):33–47.
20. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Макролиды в современной клинической практике. Смоленск: Русич; 1998.
21. Privitera G., Bonino S., Del Mastro S. Clinical multicentre trial with josamycin propionate in paediatric patients. Int J Clin Pharmacol Res 1984; 4:201–7.
22. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Eighth informational supplement. NCCLS Document M100-S8. West Valley Road, Wayne. Pennsylvania; 1998.
23. Европейское руководство по клинической оценке противомикробных лекарственных средств. Под ред. Beam T.R. Jr., Gilbert D.N., Kunin C.M. Смоленск: Амипресс; 1996.
24. Mensa J., Trilla A., Tarello I., et al. Treatment of atypical pneumonia with josamycin. Med Clin (Barc) 1989; 92:285–87.
25. Gendrel D., Raymond J., Moulin F., et al. Etiology and response to antibiotic therapy of community-acquired pneumonia in French children. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1997; 16:388–91.
26. Mensa J., Trilla A., Moreno A., et al. Five-day treatment of non severe community-acquired pneumonia with josamycin. J Antimicrob Chemother 1993; 31:749–54.
27. Straneo J., Scarpazza G. Efficacy and safety of clarithromycin versus josamycin in the treatment of hospitalized patients with bacterial pneumonia. J Int Med Res 1990; 18:164–70.
28. Lozano R., Balaguer A. Josamycin in the treatment of bronchopulmonary infections. Clin Ther 1991; 13:181–288.

Впервые опубликовано в журнале «Клиническая микробиологическая антимикробная химиотерапия», №1, том 9, 2007 г., стр. 48–56



# Диагностика и лечение бронхиальной астмы. Сообщение 1



Дядык А.И., Ефременко В.А., Вишневский И.И.,  
Цыба И.Н., Бабанина Т.В., Шукина Е.В.

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, г. Донецк

**Бронхиальная астма (БА) характеризуется высокой распространенностью и морбидностью, что делает ее серьезной медицинской и социально-экономической проблемой. По данным эпидемиологических исследований, в мире около 300 млн. человек болеют БА. Однако истинная ее распространенность значительно превышает эту цифру, так как у довольно большого количества больных заболевание диагностируется с существенным запозданием. БА болеют лица обоих полов и всех возрастных групп. Она сопровождается необходимостью постоянного медикаментозного контроля, значимыми финансовыми затратами на лечение, снижением качества жизни, потерей трудоспособности, а при неадекватных лечебных подходах – увеличением летальности. В последние десятилетия в большинстве стран (особенно с низким экономическим уровнем) отмечается увеличение распространенности БА. Вместе с тем в странах с высоким экономическим уровнем наблюдаются стабилизация распространенности заболевания и существенное снижение смертности, что объясняется определенным уменьшением загрязненности окружающей среды, своевременной диагностикой и адекватным применением высокоэффективных лечебных подходов.**

Настоящая статья посвящена вопросам диагностики, лечения и профилактики БА.

## Определение

БА – хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, в патогенезе которого задействованы различные клеточные элементы, включая преимущественно тучные клетки, эозинофилы, Т-лимфоциты и многочисленные маркеры воспаления. Хроническое воспаление ассоциируется с развитием бронхиальной гиперреактивности, что ведет к повторным эпизодам свистящих хрипов, одышки, удушья, ощущения сдавления грудной клетки и кашля, особенно в ночное время или ранние утренние часы. Эти эпизоды обычно сопровождаются распространенной обструкцией дыхательных путей, которая в подавляющем большинстве случаев

обратима спонтанно или под влиянием лечения.

Сегодня мы располагаем убедительными доказательствами, что клинические проявления БА, включая симптоматику, нарушения сна, ограничения физической активности, нарушения дыхательной функции, могут успешно контролироваться адекватными лечебными подходами. При этом рецидивы развития симптомов заболевания существенно снижаются, а тяжелые обострения астмы наблюдаются редко.

## Распространенность

Данные о распространенности БА существенно разнятся в различных сообщениях, что объясняется неоднозначными подходами к определению заболевания, его запоздалой диагностикой и значимыми отличиями частоты заболевания в различных регионах мира. В крупных эпидемиологических исследо-

ваниях распространенность БА в различных странах составляет от 1 до 18%. Очевидно, более реальная распространенность БА среди взрослого населения может базироваться на результатах крупного эпидемиологического исследования World Health Survey, проводимого экспертами Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). В общей популяции среди 178 215 человек из 70 стран распространенность БА составила от 4,3 до 8,6% (колебания зависели от используемого определения заболевания). В ряде масштабных эпидемиологических исследований показано увеличение распространенности БА во многих регионах мира (прежде всего в странах с низким социальным уровнем и загрязненной окружающей средой). В мире около 300 млн. человек страдает БА, и эта цифра увеличивается на 50% каждые 10 лет. Определенный оптимизм внушают данные о

прекращении роста распространенности БА, а также существенное снижение летальности в странах с высоким социальным уровнем.

### **Морбидность, смертность, экономический ущерб**

В проведенном экспертами ВОЗ исследовании (The Global Burden of Asthma), посвященном изучению глобального бремени БА, показано существенное увеличение распространенности, морбидности и экономического ущерба, связанного с этим заболеванием, во многих регионах мира (Африка, Азия, Латинская Америка), прежде всего в странах с низким социальным уровнем и плохими экологическими характеристиками. При этом отмечается высокий уровень запоздалой диагностики заболевания, увеличение частоты госпитализаций по поводу обострений (особенно у детей), а также летальности.

Ежегодно около 250 000 летальных исходов связано с БА. Причем летальность значительно выше в странах с низким социальным уровнем, где имеют место несвоевременная диагностика заболевания и неадекватная лечебная тактика в стабильном периоде (прежде всего ограниченное использование ингаляционных глюкокортикоидов – ИГК), а также ограниченные возможности оказания качественной помощи при обострениях.

По оценкам экспертов ВОЗ, ежегодно БА обуславливает потерю 15 млн. так называемых DALY (disability adjusted life year – год жизни, потерянный в связи с нетрудоспособностью), что составляет около 1% общего всемирного ущерба от болезней.

Существенные финансовые затраты обусловлены как прямыми медицинскими затратами на лечение БА (стоимость лекарственных препаратов, пребывание в стационарах), так и затратами, обусловленными днями нетрудоспособности и инвалидизации. В глобальном масштабе финансовые расходы на ведение больных с БА превышают таковые у больных туберкулезом и у лиц, инфицированных ВИЧ.

### **Этиология**

БА является многофакторным заболеванием, характеризующимся сложными взаимодействиями многочисленных факторов, включая генетические, климатические особенности, загрязненность окружающей среды, социально-экономический уровень, расовую принадлежность и др.

Факторы риска БА можно разделить на обуславливающие ее развитие и/или провоцирующие обострения. Выделяют:

1. так называемые факторы макроорганизма (внутренние факторы):
  - генетические:
    - гены, предрасполагающие к атопии;
    - гены, предрасполагающие к бронхиальной гиперреактивности;
    - ожирение;
    - пол (мужской в детском возрасте, женский у взрослых);
2. факторы окружающей среды (внешние факторы):
  - аллергены:
    - аллергены помещений (домашние клещи), шерсть домашних животных (собак, кошек, мышей), аллергены тараканов, грибы (плесневые, дрожжевые);
    - наружные аллергены (пыльца, грибы – плесневые, дрожжевые);
  - инфекции (преимущественно вирусные);
  - профессиональные сенситизаторы;
  - табакокурение:
    - активное;
    - пассивное;
  - загрязнение воздуха внутри и снаружи помещений;
  - особенности питания.

### **Патогенез**

Патогенез БА представляется сложным, многогранным и недостаточно изученным. БА – воспалительное заболевание дыхательных путей, в развитии которого участвуют ряд воспалительных клеток и множество медиаторов воспаления, что приводит к характерным патофизиологическим изменениям.

Различные сочетания и сложные взаимоотношения указанных выше этиологических факторов у предрасположенных лиц обуславливают развитие хронического воспаления в дыхательных путях, сопровождающегося бронхиальной гиперреактивностью и астматическими симптомами.

Несмотря на разнообразие клинических проявлений БА и особенностей патофизиологических механизмов, хроническое воспаление дыхательных путей является фундаментальной характеристикой заболевания. При этом воспалительный процесс в дыхательных путях персистирует, даже когда симптомы заболевания эпизодические, а тяжесть астмы и интенсивность воспаления далеко не всегда коррелируют. Воспалительные процессы наблюдаются во всех отделах респираторного тракта, включая верхние дыхательные пути, нос, но более выражены в бронхах среднего калибра. Воспаление дыхательных путей присутствует при всех клинических формах БА – аллергической, неаллергической и аспириновой.

### **Воспалительные клетки и медиаторы воспаления**

Воспаление при БА имеет ряд особенностей, характерных для аллергических заболеваний. К ним относятся наличие активированных тучных клеток, повышенное количество активированных эозинофилов и рецепторов неизменных естественных киллерных Т-клеток, а также Т-лимфоцитов-хелперов 2-го типа (Th2), продуцирующих воспалительные медиаторы, обуславливающие развитие симптомов заболевания.

### **Функциональные характеристики воспалительных клеток в дыхательных путях больных БА**

Тучные клетки: активированные тучные клетки слизистой высвобождают бронхоконстрикторные медиаторы (гистамин, цистеинил-лейкотриены, простагландин D2). Эти клетки активируются аллергенами посредством высокочувствительных IgE-рецепторов, а также осмо-

тическими стимулами. Увеличенное количество тучных клеток в гладкой мускулатуре дыхательных путей обусловлено гиперчувствительным ответом дыхательных путей.

Эозинофилы, представленные в повышенных количествах в дыхательных путях, высвобождают белки, повреждающие эпителиальные клетки дыхательных путей. Они также могут играть роль в высвобождении факторов роста и ремоделировании дыхательных путей.

Т-лимфоциты, представленные в увеличенных количествах в дыхательных путях, высвобождают специфические цитокины, включая интерлейкины (ИЛ)-4, -5, -9 и -13, которые обуславливают эозинофильное воспаление и продукцию IgE В-лимфоцитами.

Дендритные клетки захватывают аллергены на поверхности дыхательных путей и мигрируют в региональные лимфатические узлы, где они взаимодействуют с регуляторными Т-клетками и в конечном итоге стимулируют продукцию Th2-клеток.

Макрофаги: их количество в дыхательных путях увеличено, они могут активироваться аллергенами посредством низкочувствительных IgE-рецепторов, высвобождая при этом воспалительные медиаторы и цитокины, усиливающие воспалительный ответ.

Нейтрофилы: количество их повышено в дыхательных путях и мокроте больных с тяжелой БА и курящих астматиков. Их патофизиологическая роль окончательно не установлена, а увеличенное количество, возможно, обусловлено глюкокортикоидной терапией.

#### Место структурных клеток дыхательных путей в патогенезе БА

Эпителиальные клетки дыхательных путей, контактируя с факторами окружающей среды (в том числе с вирусами), экспрессируют множество воспалительных протеинов, высвобождают цитокины, хемокины и липидные медиаторы.

Гладкомышечные клетки дыхательных путей экспрессируют воспалительные протеины, подобно эпителиальным клеткам.

Эндотелиальные клетки играют роль в рекрутировании из бронхиальной циркуляции воспалительных клеток в дыхательные пути.

Фибробласты и миофибробласты продуцируют такие соединительнотканые компоненты, как коллаген и протеогликаны, вовлеченные в процесс ремоделирования дыхательных путей.

Нервы дыхательных путей также участвуют в патофизиологии БА. Холинергические нервы при активации вызывают бронхokonстрикцию и секрецию слизи. Сенсорные нервы, активированные воспалительными стимулами, включая нейтрофилы, вызывают развитие рефлекторных изменений и симптомов, таких как кашель, сдавливание грудной клетки.

#### Ключевые медиаторы в патогенезе БА

Хемокины играют важную роль в привлечении воспалительных клеток в дыхательные пути и экспрессируются преимущественно эпителиальными клетками.

Цистеинил-лейкотриены, являющиеся потенциальными бронхokonстрикторами и провоспалительными медиаторами, продуцируются главным образом из тучных клеток и эозинофилов. Они являются единственными воспалительными медиаторами, ингибирование которых ассоциируется с улучшением легочной функции и симптомов астмы.

Цитокины индуцируют воспалительный ответ и определяют его тяжесть. Ключевыми цитокинами являются Ил-1b и фактор некроза опухоли, которые усиливают воспалительный ответ; гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор пролонгирует персистенцию эозинофилов в дыхательных путях. Ил-5, продуцируемый Th2, необходим для дифференциации и выживания эозинофилов; Ил-4 играет важную роль в дифференциации Th2-клеток; Ил-13 необходим для формирования IgE.

Гистамин продуцируется тучными клетками, способствует бронхokonстрикции, определяет выраженность воспалительного ответа.

Оксид азота (NO) – активный вазодилатор, формирующийся

преимущественно в результате взаимодействия индуцибельной синтазы оксида азота с эпителиальными клетками дыхательных путей.

Простагландин D2 – бронхokonстриктор, продуцируемый преимущественно тучными клетками, также рекрутирует Th2-клетки в дыхательные пути.

Таким образом, при БА наблюдается воспаление, характерное для аллергических заболеваний, с наличием активированных тучных клеток, повышенным количеством активированных эозинофилов, неизменных естественных Т-киллеров и Th2-лимфоцитов, которые продуцируют медиаторы, обуславливающие развитие клинических проявлений заболевания. Структурные клетки дыхательных путей также продуцируют воспалительные медиаторы, что способствует персистенции воспаления. Известно, что более 100 различных воспалительных медиаторов вовлечены в развитие комплекса воспалительных процессов в дыхательных путях у больных БА.

Финальным этапом описанных патофизиологических процессов является констрикция дыхательных путей, обуславливающая клинические проявления и физиологические изменения при астме. Развитие констрикции дыхательных путей обусловлено многочисленными факторами.

Важное место в развитии и персистенции БА отводится гиперчувствительности дыхательных путей, механизмы которой изучены недостаточно. Гиперчувствительность обуславливает функциональные нарушения, приводящие к сужению дыхательных путей в ответ на различные стимулы, не оказывающие негативного влияния на здоровых людей. В свою очередь, сужение дыхательных путей ведет к переменным нарушениям воздушных потоков и развитию интермиттирующих симптомов. Гиперчувствительность дыхательных путей частично обратима под влиянием лечения.

Механизмами развития бронхиальной гиперреактивности являются увеличение объема и/или контрактильности гладкомышечных клеток бронхов, десинхронизация сокращений гладкой мускулатуры



дыхательных путей, изменение геометрии бронхов и сенсibilизация афферентных нервов, что ведет к чрезмерному сокращению гладких мышц дыхательных путей и бронхоконстрикции. В патогенезе бронхиальной обструкции важное место также отводится отеку дыхательных путей, утолщению стенки бронхов вследствие их ремоделирования и гиперсекреции слизи.

#### Структурные изменения дыхательных путей

Наряду с воспалительным ответом и бронхиальной гиперреактивностью у больных БА развиваются характерные структурные изменения, часто обозначаемые как ремоделирование дыхательных путей, обуславливающее плохую обратимость бронхообструкции.

Структурные изменения характеризуются:

- субэпителиальным фиброзом, развивающимся вследствие депозиции коллагеновых фибрилл и протеогликанов под базальной мембраной и наблюдающимся у всех больных БА, включая детей, еще до развития симптомов. Фиброз наблюдается и в других слоях стенки бронхов, где он также обусловлен депозицией коллагена и протеогликанов;
- увеличением толщины гладких мышц дыхательных путей, что обусловлено как их гипертрофией (возрастание размера клеток), так и гиперплазией. Это ведет к увеличению толщины стенки дыхательных путей. Интенсивность этого процесса коррелирует с тяжестью заболевания, а его развитие обусловлено воспалительными медиаторами, например факторами роста;
- пролиферацией кровеносных сосудов в стенке дыхательных путей под влиянием таких факторов, как сосудистый эндотелиальный фактор роста. Это способствует увеличению толщины стенки дыхательных путей;
- гиперсекрецией слизи в результате увеличения числа бо-

каловидных клеток в эпителии дыхательных путей и размера подслизистых желез.

#### Патофизиологические особенности БА при ряде специфических ситуаций

Обострения астмы. Транзиторные ухудшения течения БА могут быть результатом экспозиции таких факторов риска, как чрезмерная физическая нагрузка, загрязнение воздуха и некоторые погодные факторы. Более длительные ухудшения обычно обусловлены вирусной инфекцией верхних дыхательных путей (особенно риновирусами и респираторно-синцитиальными вирусами), а также экспозицией аллергенов, усиливающих воспаление в нижних дыхательных путях (острое или хроническое), которое может сохраняться в течение дней или недель.

Ночная астма. Ухудшение астмы в ночное время связывают с циркадными ритмами циркулирующих гормонов, таких как норадреналин, кортизол или мелатонин, а также нейрогенными механизмами (ночное увеличение холинергического тонуса). В ночное время наблюдается усиление воспаления в дыхательных путях, что может быть связано со снижением эндогенных противовоспалительных механизмов.

Необратимая бронхообструкция (irreversible airflow limitation). У части больных с тяжелой астмой развивается прогрессирующее нарушение дыхания, которое полностью необратимо под влиянием современных лечебных подходов.

БА, трудно поддающаяся лечению. Остаются неизвестными причины, почему у некоторых больных астма довольно плохо контролируется и снижена чувствительность к глюкокортикоидам. В части случаев это связано с плохой приверженностью больных к лечению. Иногда такой вариант астмы обусловлен генетическими особенностями.

Курение и астма. Табакокурение существенно затрудняет контроль БА, ассоциируется с более частыми обострениями и госпитализациями, более быстрым развитием нарушения легочной функции и повышением риска летальных исходов.

У таких больных воспаление носит нейтрофил-доминирующий характер, а также отмечается плохой ответ на глюкокортикоиды.

#### Клиника, диагностика, классификация и лечебная тактика Клиническая картина

Жалобы. Типичные для БА жалобы включают эпизоды одышки, свистящего дыхания, кашля (с мокротой или без таковой) и ощущение сдавления грудной клетки. Эти симптомы не являются специфическими для БА и могут наблюдаться при различных острых и хронических заболеваниях дыхательных путей. Рассматриваемые симптомы также могут наблюдаться у части больных с хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ), при этом дифференциальная диагностика между БА и ХОЗЛ нередко вызывает затруднения.

Некоторым пациентам затруднительно оценить тяжесть собственных симптомов, около 10% больных во время приступа не ощущают удушья и одышки, отмечая лишь свистящее дыхание и кашель.

Для БА характерно появление симптомов после контакта с аэроаллергенами и ирритантами. Часто развивается сенсibilизация к аллергенам домашних животных, клещей, домашней пыли, тараканов. У ряда больных наблюдаются сезонные обострения БА, связанные с сенсibilизацией к пыли цветущих растений.

Кашлевой вариант БА. При кашлевом варианте БА кашель является ведущим, а в части случаев – единственным симптомом заболевания. Кашлевая БА чаще наблюдается у лиц молодого возраста и детей. При постановке диагноза у таких больных важную роль играют исследования вариабельности показателей функции легких, выявление бронхиальной гиперреактивности и определение эозинофилов в мокроте.

Кашлевой вариант БА следует отличать от ряда состояний, проявляющихся кашлем и эозинофилией мокроты. Например, при эозинофильном бронхите наблюдаются хронический малопродук-

тивный кашель, повышение содержание эозинофилов в мокроте или бронхиальных смывах, но показатели функции легких остаются неизменными. Также следует учитывать возможность развития кашля, индуцированного приемом ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, гастроэзофагеальным рефлюксом, хроническим синуситом и дисфункцией голосовых связок.

Бронхоконстрикция, индуцированная физическими нагрузками. У многих больных ведущей (а в некоторых случаях – единственной) причиной развития симптомов бронхоконстрикции является физическая активность. Постнагрузочный бронхоспазм обычно развивается через 5–10 минут после прекращения физической активности (реже – во время нагрузки), при этом у пациентов наблюдаются типичные симптомы БА или иногда упорный кашель, самостоятельно проходящий через 40–45 минут. Некоторые виды физической активности (например, бег) провоцируют бронхоспазм чаще. Он также значительно более часто наблюдается при вдыхании сухого холодного воздуха. Быстрое устранение симптомов постнагрузочного бронхоспазма после ингаляции  $\beta_2$ -агонистов свидетельствует о наличии БА.

Таким образом, на высокую вероятность наличия БА указывают: изменчивость симптомов (одышка, свистящее дыхание, кашель, сдавление грудной клетки), развитие их при контакте с аэроаллергенами, раздражителями или после физической нагрузки, появление или ухудшение симптомов в ночные часы, эффективность антиастматической терапии (при их применении *ex juvantibus*).

При постановке диагноза БА важное место занимает тщательный собранный анамнез, включая ответы на следующие вопросы:

- был ли у пациента эпизод (эпизоды) свистящего дыхания?
- отмечается ли у пациента мушкетерный ночной кашель?
- бывают ли у пациента свистящее дыхание и/или кашель через 5–10 минут после физической нагрузки?
- наблюдаются ли у пациента

свистящее дыхание, сдавление в грудной клетке или кашель после контакта с аэроаллергенами или загрязнителями?

- отмечает ли пациент, что у него часто «простуда опускается в грудную клетку» или продолжается более 10 дней?

При расспросе больного и оценке медицинской документации также важно установить наличие различных факторов, способных указывать на наличие БА или усугублять ее течение. К ним следует отнести:

- патологию носа или околоносовых пазух;
- атопический дерматит/крапивницу/поллиноз;
- пищевую аллергию;
- гастроэзофагеальный рефлюкс;
- непереносимость аспирина.

### Физикальное обследование

Из-за изменчивости проявлений БА симптомы заболевания дыхательной системы при физикальном обследовании часто могут отсутствовать.

Для острого приступа и обострения БА характерно наличие тахипноэ до 25–30 в минуту и тахикардии около 100 в минуту. Примерно в 25–30% случаев частота дыхания может быть более 30 в минуту, а пульса – более 120 в минуту.

Развитие синусовой тахикардии нередко связывают с применением  $\beta_2$ -агонистов и теофиллина для купирования обструкции. Тем не менее, ведущей причиной тахикардии во время острого приступа БА является гипоксемия. Тахикардия обычно устраняется при применении  $\beta_2$ -агонистов на фоне разрешения бронхообструкции.

Для больных с острым приступом БА характерно ослабление везикулярного дыхания, удлинение выдоха, наличие свистящих хрипов, прослушивающихся на вдохе и выдохе.

У части больных при наличии выраженной обструкции дыхательных путей свистящие хрипы могут отсутствовать или прослушиваться только на форсированном выдохе («немое легкое»). Этот феномен обусловлен тяжелыми нарушениями

вентиляции. У таких больных обычно также имеют место цианоз, тахипноэ, тахикардия, сонливость, ступор, вздутие грудной клетки, участие в акте дыхания вспомогательных мышц и втяжение межреберных промежутков, парадоксальный пульс и обильное потоотделение.

### Дополнительные методы диагностики и мониторингирования БА

Постановка диагноза БА базируется на сочетании характерных клинических симптомов и инструментальных доказательств наличия гиперреактивности бронхов при изучении функции внешнего дыхания (ФВД). Вспомогательную роль в диагностике также имеют методы исследования, подтверждающие связь с сенсибилизацией и эозинофильным характером воспаления в дыхательных путях. Количество дополнительных методов исследования, которые следует использовать при диагностике БА, зависит от исходной, так называемой претестовой вероятности диагноза, основанной на наличии и выраженности характерных клинических проявлений. В общих чертах подходы к диагностике БА показаны на рис. 1.

У лиц с типичными клиническими проявлениями и высокой претестовой вероятностью БА изучение ФВД является необходимым не столько для подтверждения диагноза, сколько для оценки степени тяжести заболевания. У бессимптомных пациентов или у лиц с недостаточно характерными проявлениями без факторов риска (с низкой претестовой вероятностью БА) изучение ФВД и других инструментальных и лабораторных параметров не имеет существенной диагностической ценности из-за высокой частоты ложноположительных результатов. Наиболее информативны результаты дополнительных исследований у лиц со средней вероятностью наличия БА. При этом наличие признаков обратимой бронхиальной обструкции при спирометрическом исследовании или значительная изменчивость пиковой скорости выдоха (ПСВ) в течение суток являются достаточными для постановки

точного диагноза БА. В случае их отсутствия при стандартном исследовании ФВД необходимо проведение бронхопровокационного тестирования, которое способно выявить ключевой признак БА – гиперреактивность бронхов.

Наличие лабораторных и инструментальных данных об эозинофильном характере воспаления в дыхательных путях (эозинофилия мокроты и крови, фракция оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO)) и аллергической сенсibilизации может свидетельствовать о наличии БА. Но отрицательные результаты не позволяют исключить наличие астмы. Ряд других методов исследования (рентгенологические, эндоскопические) может представить дополнительные данные, позволяющие провести дифференциальную диагностику. Ниже представлено описание методов, используемых для диагностики и мониторингирования течения БА.

Спирометрия и бронходилатационный тест. Спирометрия является методом выбора для оценки наличия, выраженности и обратимости бронхиальной обструкции. Объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ<sub>1</sub>) и форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ) определяют с помощью спирометра при форсированном выдохе.

Спирометрическим критерием, подтверждающим наличие обструкции, является отношение ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ, составляющее менее 0,7. Критерием диагностики БА также в течение длительного времени считалось наличие обратимости брон-

хиальной обструкции после ингаляции 400 мкг сальбутамола (т.е. после проведения бронходилатационного теста). Критерием обратимой бронхиальной обструкции считают наличие прироста ОФВ<sub>1</sub>  $\geq 12\%$  или  $\geq 200$  мл при выполнении бронходилатационного теста. Однако в последние годы в целом ряде масштабных исследований показано, что выраженный ответ на бронходилатацию (т.е. прирост ОФВ<sub>1</sub> более 12%, а иногда и до 30–40%) может наблюдаться более чем у 1/3 больных ХОЗЛ. При этом обструкция является лишь частично обратимой, то есть полностью не разрешается после пробы с бронходилататором. Кроме того, примерно у 30% больных с тяжелой или длительно текущей астмой после ингаляции сальбутамола не отмечается значительный прирост ОФВ<sub>1</sub> и обструкция у них также является не полностью обратимой. Приведенные данные свидетельствуют, что наличие прироста ОФВ<sub>1</sub>  $\geq 12\%$  или  $\geq 200$  мл после бронходилатации не может служить надежным спирометрическим признаком БА. Достаточно характерным для БА признаком является полное устранение обструкции после ингаляции 400 мкг сальбутамола (в среднем у 2/3 пациентов).

Кроме того, результаты бронходилатационного теста не могут служить основанием для выбора бронходилатационной терапии ( $\beta_2$ -агонисты или антихолинергические средства) из-за отсутствия соответствующей доказательной базы.

Пикфлоуметрия. Для оценки степени бронхиальной обструкции

и эффективности терапии также используется пикфлоуметрия – измерение пиковой скорости выдоха (ПСВ). Обычно ПСВ измеряют утром, до приема препаратов; при этом чаще всего получают близкое к минимальному значение ПСВ. Вечером ПСВ измеряют перед сном, как правило, получая более высокие значения. Суточную вариабельность ПСВ обычно определяют следующим образом.

Проводят измерение ПСВ несколько раз в сутки и рассчитывают среднее значение (ПСВ<sub>ср.</sub>).

1. Предпочтительнее рассчитать усредненную ПСВ за 7–14 дней.
2. Рассчитывают амплитуду ПСВ в течение суток (ПСВ<sub>макс.</sub> – ПСВ<sub>мин.</sub>).
3. Вычисляют отношение (ПСВ<sub>макс.</sub> – ПСВ<sub>мин.</sub>)/ПСВ<sub>ср.</sub>, выраженное в процентах.

Изменение ПСВ в течение суток более чем на 20% (при его измерении 2 раза в сутки – более чем на 10%) указывает на наличие БА.

Другим способом оценки вариабельности ПСВ является определение минимальной ПСВ за 1 нед. в процентах от лучшего показателя за этот же период (Min/Max). Предполагается, что данный метод имеет ряд преимуществ, поскольку он проще и лучше коррелирует с бронхиальной гиперреактивностью.

Оценка бронхиальной гиперреактивности. У пациентов с характерными симптомами БА, но с нормальными показателями функции легких значительную диагностическую ценность имеет исследование реакции бронхов на метахолин,



Рисунок 1. Общие подходы к диагностике БА



гистамин, маннитол, аденозин, гипертонический солевой раствор или физическую нагрузку. Бронхиальная реактивность отражает чувствительность дыхательных путей к так называемым триггерам, т.е. факторам, способным вызывать появление симптомов БА. Результаты теста обычно приводятся в виде провокационной концентрации (или дозы) агента, вызывающего определенное снижение  $ОФВ_1$  (как правило, на 20%). Достигнутая концентрация характеризует наличие и степень выраженности бронхиальной гиперреактивности.

Неинвазивное определение маркеров воспаления дыхательных путей. Для оценки наличия и активности воспаления в дыхательных путях при БА проводится специальное цитологическое исследование спонтанно продуцируемой или индуцированной ингаляцией гипертонического солевого раствора мокроты. Стандартная микроскопия мокроты не может быть заменой данному исследованию, так как не позволяет полноценно оценить характер и интенсивность воспалительных явлений.

Кроме того, в качестве неинвазивных маркеров воспаления в дыхательных путях при БА были предложены уровни оксида азота в выдыхаемом воздухе. У больных БА отмечается повышение уровня FeNO по сравнению с лицами без БА.

Оценка аллергического статуса. У части больных выявляется тесная взаимосвязь БА с различными атопическими состояниями, и особенно аллергическим ринитом. Выявление у больных БА аллергии (подтвержденной с помощью кожных проб или определения специфических IgE в сыворотке крови) позволяет установить факторы риска и триггеры ухудшения течения заболевания.

Кожные пробы с аллергенами представляют собой основной метод оценки аллергического статуса. Они просты в применении, не требуют больших затрат времени и средств и обладают высокой чувствительностью. Однако неправильное выполнение проб может привести к получению ложноположительных

или ложноотрицательных результатов. Определение специфических IgE в сыворотке крови не превосходит кожные пробы по надежности, но является более дорогостоящим методом. Главным недостатком методов оценки аллергического статуса является то, что положительные результаты тестов не обязательно указывают на аллергическую природу заболевания и на связь аллергена с развитием БА, так как у части лиц специфические IgE могут обнаруживаться в отсутствие симптомов заболевания и не играть какой-либо роли в развитии БА.

### Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику следует проводить со следующими заболеваниями:

- гипервентиляционный синдром и панические атаки;
- обструкция верхних дыхательных путей и аспирация инородных тел;
- дисфункция голосовых связок;
- гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь;
- другие обструктивные заболевания легких, в особенности хроническое обструктивное заболевание легких;
- необструктивные заболевания легких (например, интерстициальные);
- нереспираторные заболевания (например, левожелудочковая недостаточность).

БА может сочетаться с любым из перечисленных выше состояний, что нередко затрудняет диагностику, оценку степени тяжести и уровня ее контроля.

Отдельного обсуждения заслуживает проведение дифференциальной диагностики между БА и ХОЗЛ, учитывая их высокую распространенность и принципиально разные подходы к лечению. Основные дифференциально-диагностические критерии ХОЗЛ и БА приведены в табл. 1.

### Классификация БА

Традиционно при классификации БА используют три параметра: этиологию, тяжесть заболевания и

степень достижения его контроля.

По этиологии. Возможности классификации БА на основе этиологии с учетом сенсibilизирующих внешних факторов заметно ограничены, так как у некоторых больных не удается выявить внешние факторы риска. Руководство GINA (2012) указывает, что выделение аллергической (атопической, экзогенной) и неаллергической (эндогенной) БА нецелесообразно, так как причиной БА редко является единственный специфический аллерген. Несмотря на это, поиск внешних факторов развития БА (например, профессиональной, аспериновой) должен обязательно проводиться у каждого пациента. Кроме того, указание на этиологию при формулировке диагноза является привычным и в ряде случаев полезным для определения тактики лечения.

По степени тяжести. Классификация БА по степени тяжести также является традиционным подходом, который основывается на результатах анализа комплекса клинических и функциональных признаков бронхиальной обструкции. Прежде считалось, что классификация БА по степени тяжести может оказаться полезной при выборе тактики лечения заболевания. Однако далеко не всегда первоначальная оценка выраженности клинических проявлений у больного может служить надежным критерием выбора оптимальной лечебной тактики и прогноза. Кроме того, тяжесть клинических проявлений у конкретного больного может существенно меняться с течением времени под влиянием адекватной терапии.

Тяжесть БА тесно коррелирует со сложностью достижения медикаментозного контроля над астмой. В совместных рекомендациях Американского торакального общества и Европейского респираторного общества, а позже и в Рекомендациях GINA (пересмотр 2012 г.) эксперты пришли к заключению, что целесообразно выделять тяжелую (или трудноконтролируемую) и легкую (или легкоконтролируемую) БА. Тяжелая БА диагностируется, когда для достижения полного контроля необходим большой объем терапии

Таблица 1. Основные критерии дифференциальной диагностики ХОЗЛ и БА

Признаки	БА	ХОЗЛ
Возраст начала болезни	Чаще детский и молодой*	Как правило, старше 40 лет
Курение в анамнезе	+/-	+++
Внелегочные проявления аллергии**	Характерные	Не характерны
Симптомы (кашель и одышка)	Симптомы изменчивы, появляются приступообразно: в течение дня, с каждым днем, сезонно	Постоянные, прогрессируют медленно
Отягощенная наследственность по астме	Характерна	Не характерна
Бронхиальная обструкция	Преимущественно обратимая	Малообратимая или необратимая
Суточная вариабельность ПСВ	>20%	<10%
Наличие легочного сердца	Не характерно	Характерно из-за тяжелого течения
Тип воспаления***	Преобладают эозинофилы	Преобладают нейтрофилы
Эффективность глюкокортикоидной терапии	Высокая	Умеренная

**Примечания:** \* – бронхиальная астма может начинаться в среднем и пожилом возрасте; \*\* – аллергический ринит, конъюнктивит, атопический дерматит, крапивница; \*\*\* – тип воспаления дыхательных путей наиболее часто определяется путем цитологического исследования мокроты и жидкости бронхоальвеолярного лаважа.

Таблица 2. Уровни контроля БА

А. Оценка текущего клинического контроля (предпочтительно в течение 4 нед.)			
Характеристики	Контролируемая БА (все нижеперечисленное)	Частично контролируемая БА (любое проявление в течение любой недели)	Неконтролируемая БА
Дневные симптомы	Отсутствуют (или ≤2 эпизодов в неделю)	>2 эпизодов в неделю	Наличие трех или более признаков частично контролируемой БА Наличие обострения длительностью более 1 недели*
Ограничения активности	Отсутствуют	Есть	
Ночные симптомы/ пробуждения	Отсутствуют	Есть	
Потребность в препаратах неотложной помощи	Отсутствует (или ≤2 эпизодов в неделю)	>2 эпизодов в неделю	
Функция легких (ПСВ или ОФВ <sub>1</sub> )	Нормальная	<80% от должного значения или от наилучшего для данного пациента показателя (если таковой известен)	
Б. Оценка будущего риска (риск обострений, дестабилизации, быстрого снижения функции легких, побочных эффектов)			
Признаки, ассоциируемые с риском будущих осложнений: плохой контроль над БА, частые обострения в течение последнего года*, любая госпитализация по поводу обострения БА*, низкий ОФВ <sub>1</sub> *, воздействие табачного дыма, высокие дозы ингаляционных или системных ГК			

**Примечание:** \* – при любом обострении необходимо пересмотреть адекватность базисной терапии. Полный контроль над БА обычно достигается с помощью терапии, направленной на достижение и длительное поддержание контроля, с учетом должного внимания к переносимости лечения, риску развития побочных эффектов и стоимости лекарственных средств, необходимых для достижения этой цели.

(например, высокие дозы ИГК в сочетании с пролонгированными  $\beta_2$ -агонистами) или, несмотря на большой объем терапии, контроля БА достигнуть не удастся. В случае достижения полного контроля заболевания при относительно небольшом объеме терапии (например, монотерапия низкими/средними

дозами ИГК) БА обозначается как легкая.

По уровню контроля БА. Для оценки ответа пациента на назначенную терапию введено понятие контроля БА.

Термин «контроль» обозначает устранение проявлений заболевания. В идеале это должно от-

носиться не только к клиническим проявлениям, но и к лабораторным маркерам воспаления и патофизиологическим признакам заболевания (например, гиперреактивности бронхов). В клинической практике целесообразно использовать классификацию БА по уровню контроля над заболеванием (табл. 2).

# Противовоспалительная терапия при бронхиальной астме



Ералиев С.М.

Региональный диагностический центр, г. Алматы

Бронхиальная астма (БА) остается одной из актуальных проблем в системе респираторных патологий. Эпидемиологические исследования последних лет свидетельствуют о том, что от 4 до 12% населения планеты страдают БА различной степени тяжести. Ежегодный рост заболеваемости и смертности сохраняется, несмотря на существенные успехи в понимании механизмов возникновения заболевания и постоянное увеличение количества противоастматических препаратов [1]. Причин для этого много, в некоторых случаях не удается обеспечить доступность препаратов базисной терапии и/или проследить за приверженностью больных к лечению. Но настоящей проблемой является так называемая тяжелая, резистентная (к лечению) астма, которая встречается у 10–15% больных. Именно этот вид астмы приводит к росту смертности и инвалидности среди больных БА. Кроме того, тяжелая астма приводит к огромным затратам ресурсов здравоохранения – это почти 50% финансовых затрат, предназначенных на это заболевание [7].

Экспертами ВОЗ было разработано определение тяжелой астмы [1], которое основывается не только на выявлении уровня клинического контроля и получаемой терапии, но и на определении ответа на терапию и оценке будущего риска. Согласно данному подходу выделяется три типа тяжелой астмы:

- Нелеченая тяжелая астма;
- БА, трудно поддающаяся лечению вследствие плохой приверженности к лечению или неадекватной терапии;
- Резистентная тяжелая астма:
  - БА, контроль которой может поддерживаться только на максимально высоком уровне терапии;
  - БА, контроль которой не достигается, несмотря на максимальный высокий уровень терапии: рефрактерная БА и ГКС-резистентная БА

Что же служит причиной резистентности астмы к лечению?

В последнее время одной из причин исследователи все чаще называют коморбидный фон. Выяснилось, что ряд сопутствующих патологий и/или состояний (рис. 1) ухудшают течение астмы, снижая эффективность противовоспалительной терапии. Взаимосвязь астмы и аллергических ринитов, как и психопатологических состояний («астма эмоционального напряжения»), известна давно. Как и то, что гормональные нарушения приводят к возникновению астмы в предклимактерическом периоде. В проспективных эпидемиологических исследованиях последних лет выявлено, что ожирение, которое само по себе является серьезной медико-социальной и экономической проблемой современного общества, ассоциируется с астмой, как у детей, так и у взрослых [9], а повышение массы тела является фактором риска

в развитии БА [8]. Поэтому в GINA и стандартах National Heart, Lung, and Blood Institute повышенный ИМТ указан как фактор риска развития БА, хотя данные о механизмах влияния ожирения на риск развития БА и ее течение противоречивы и до конца непонятны. Но здесь уже речь идет не о триггере болезни. Наличие этих факторов, даже если они не служат причиной астмы, может привести к резистентности астмы в базисной терапии.

Например, распространенность курения среди лиц, страдающих бронхиальной астмой не отличается от распространенности курения в популяции в целом и составляет от 25 до 35% [5]. Между тем курение резко утяжеляет течение астмы. Это связано с индукцией воспаления (преимущественно нейтрофильного) в дыхательных путях. Нейтрофильное воспаление практически резистентно к ГКС терапии. К тому же курение





Рисунок 1. БА и коморбидность

блокирует работу глюкокортикоидных рецепторов, тем самым снижая, опять же, эффективность кортикостероидов. Еще одной из причин резистентности к терапии при БА является персистирующая инфекция *Chlamydia* и *Mycoplasma pneumoniae* [12]. Поэтому в последние годы при подозрении на наличие этих инфек-

ций при нейтрофильном типе воспаления при астме стали применять азитромицины и/или кларитромицины.

Исходя из этого, в случае неконтролируемых симптомов, частых обострениях БА, персистирующей фиксированной обструкции, несмотря на максимальную стандартную

терапию, необходимо ответить на следующие вопросы:

- Действительно ли пациент имеет БА?
- Устранены ли (или минимизированы) все возможные триггеры?
- Учтены ли все коморбидные состояния?
- Привержен ли пациент назначенному лечению?

На рисунке 2 предложен алгоритм поиска в таких случаях [6].

При утвердительном ответе на все вопросы можно думать о тяжелой астме. В функциональном плане признаком тяжелой БА является необратимая или плохо обратимая бронхообструкция. Причем эта фиксированная обструкция не отвечает или плохо отвечает на терапию, включающую и курс преднизолона.

При длительном наблюдении отмечается ускоренное снижение ОФВ<sub>1</sub>, что характерно для ХОБЛ, чем для обычного течения БА. С точки зрения полноты и качества назначаемого лечения оно может вполне соответствовать рекомендациям ступенчатого подхода, но по общему объему медикаментозного лечения и недостаточному ответу соответство-

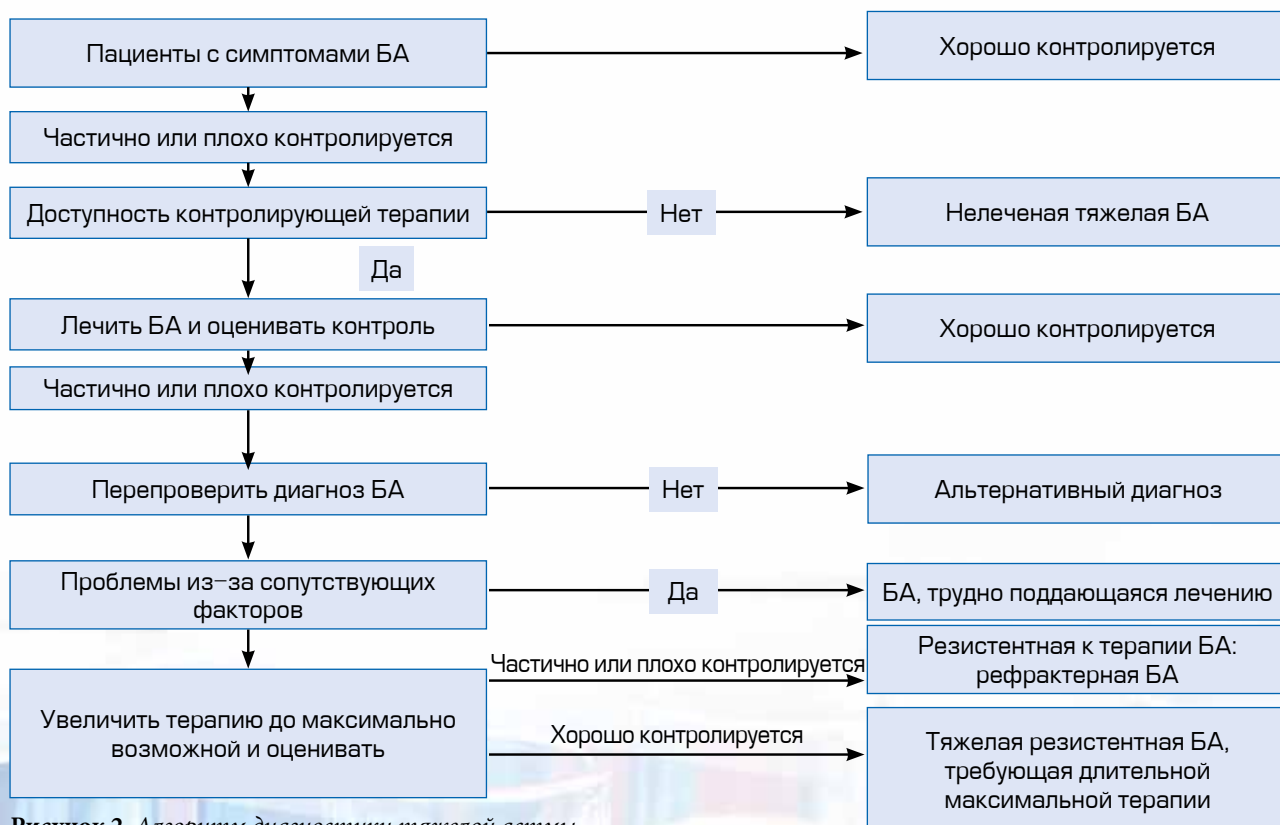


Рисунок 2. Алгоритм диагностики тяжелой астмы

вать тяжелой, резистентной к терапии БА.

В повседневной практике для постановки диагноза тяжелой астмы мы обычно пользуемся критериями тяжелой астмы, разработанными Американским Торакальным Обществом (АТО) (табл. 1).

К сожалению, более половины больных персистирующей БА не имеют контроля заболевания, несмотря на прогресс в фармакотерапии. Поэтому современный менеджмент БА требует разработки целевого лечения с учетом клинических и биологических фенотипов заболевания, в том числе тяжелой астмы, на основе кластерного анализа. Конечно, в идеале каждый пациент может иметь свой собственный специфический фенотип. Но, в реальности выделение «фенотипа БА» подразумевает группу или подгруппу больных общими клиническими и/или биологическими признаками заболевания. Персонализированная медицина не предполагает создание отдельного лекарственного препарата или метода исследования для каждого больного, а скорее предполагает подбор больных или индивидуумов, чувствительных к данному препарату или склонных к данному типу заболевания [3]. Цель выделения фенотипов – это оптимизация лечения. Фенотипизация конечно же, коснулась и тяжелой астмы:

Клинические фенотипы тяжелой астмы:

- с частыми тяжелыми обострениями;

- с персистирующей фиксированной обструкцией;
- ГКС-резистентная астма.

Фенотипы, определяемые типом воспаления:

- Эозинофильная;
- Нейтрофильная;
- Малогранулоцитарная.

Фенотипы, выявленные на основании кластерного анализа:

- Ранняя атопическая астма;
- Поздняя БА, с выраженным эозинофильным воспалением (в т.ч. аспириновая БА);
- Поздняя БА, ассоциированная с ожирением.

В основе любого патобиологического фенотипа лежит воспаление нижних дыхательных путей. Поэтому основу лечения БА составляет противовоспалительная терапия.

**Глюкокортикостероиды (ГКС)** с их многогранным действием на все звенья патогенеза заболевания занимают в терапии БА особое место. Они оказывают свое воздействие на клетку путем взаимодействия со специфическими глюкокортикоидными рецепторами, усиливая или подавляя синтез того или иного вещества [14].

Появление ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) открыло новые перспективы и подходы к лечению бронхиальной астмы. В настоящее время ИГКС являются наиболее эффективными противовоспалительными препаратами для лечения БА. Исследования подтвердили эффективность ИГКС. Они:

- снижают частоту и выраженность симптомов астмы;

- улучшают качество жизни;
- улучшают функцию легких;
- снижают гиперреактивность дыхательных путей;
- улучшают контроль воспаления дыхательных путей;
- снижают частоту и тяжесть обострений астмы;
- снижают смертность, связанную с астмой.

В настоящее время ИГКС рассматриваются в качестве средств первой линии в терапии бронхиальной астмы. Являясь наиболее эффективным методом профилактической и поддерживающей терапии тяжелой бронхиальной астмы, ИГКС рассматриваются как препараты выбора у больных со среднетяжелым течением заболевания, при ухудшении состояния, наличии неконтролируемых симптомов, снижении функции внешнего дыхания [1]. Наиболее зрелищной демонстрацией эффективности ИГКС являются результаты, представленные D. Santostefano (рис. 3): с 1990 по 2004 годы количество выписанных ИГКС в США выросло до 30 млн. штук, что привело чуть ли не к двукратному снижению смертности от астмы в этой стране. Такое снижение смертности не продемонстрировал ни один препарат не только при астме, но и при любой болезни!

Результаты ряда многоцентровых исследований показали, что пациенты, начавшие лечение ИГКС на ранних этапах астмы (не позднее двух лет от начала заболевания), намного лучше контролировали заболевание, чем пациенты, начавшие лечение

Таблица 1. Критерии диагноза тяжелой, рефрактерной БА\*

Главные	Использование пероральных ГКС > 50% времени Продолжительное использование высоких доз ИГКС (>1200 мкг БПД или эквивалент)
Второстепенные	Потребность в ежедневном лечении ДДБА, теофиллинами или антилейкотриеновыми препаратами Ежедневные симптомы БА, требующие применения бронхолитических препаратов Персистирующая бронхиальная обструкция (ОФВ <sub>1</sub> < 80%), дневная вариабельность ПСВ > 20%) 1 и более случаев потребности в неотложной помощи по причине БА за последний год 3 и более курсов пероральной ГКС за последний год Быстрое ухудшение при снижении дозы пероральной ГКС или ИГКС на 25% и более Угрожающее жизни обострение БА

Примечание. По крайней мере, один главный и два и более второстепенных критериев необходимы для диагноза рефрактерной астмы.

\* – Am. J. Respir. Crit. Care Med 2000; 162:2341–51

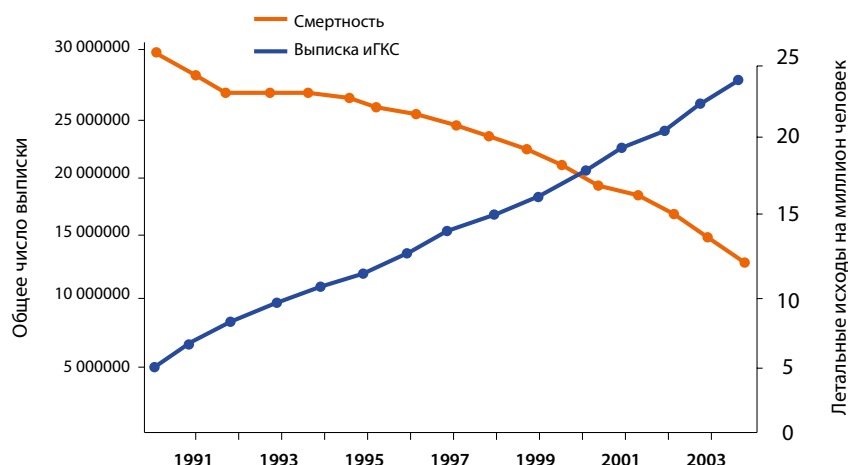
ИГКС позднее (через 5 и более лет от дебюта заболевания) [7].

Таким образом, ИГКС на сегодняшний день занимают ведущее место в лечении и профилактике обострений бронхиальной астмы тяжелого и среднетяжелого течения, вытесняя системное применение кортикостероидов [15].

Особо хотелось бы остановиться на препарате **мометазона фуруат** (в Казахстане препарат зарегистрирован в 2013 году под торговым названием **Асманекс® Твистхейлер®**). В рандомизированных исследованиях было установлено, что мометазона фуруат в дозировке 400 мкг превосходит плацебо и сравним по эффективности с лечением флутиказона пропионатом, два раза в сутки у пациентов, зависимых от ИГКС и превосходит будесонид, при однократном применении последнего [23, 24]. При этом важным преимуществом является отличный комплаенс мометазона фуруата. Уже давно известно, что одним из проблемных моментов в лечении БА является низкая приверженность пациентов к лечению ИГКС, которые традиционно назначаются два раза в сутки. Поэтому разработка такого препарата, как мометазона фуруат, который применяется один раз в сутки, открывает новые возможности в лечении астмы. Доказано, что снижение частоты дозирования до одного раза в сутки резко повышает приверженность лечению [22]. Мометазона фуруат (**Асманекс® Твистхейлер®**), один из самых широко применяемых на территории США и Великобритании ИГКС, представляет собой дозированный порошковый ингалятор с встроенным счетчиком доз, простой и удобный в использовании, высокоселективный и высокоактивный, со значимой респираторной фракцией.

Одним из уязвимых мест ГКС остаются их нежелательные эффекты. Фобия перед стероидами до сих пор остается важнейшим фактором как среди пациентов, так и среди врачей. О побочных действиях системных кортикостероидов написано много.

Сведения об относительно системном эффекте ИГКС весьма разноречивы. Общая системная биодос-



**Рисунок 3.** Летальность от астмы на фоне выписки ингаляционных кортикостероидов

ступность ИГКС определяется той долей препарата, которая попала в системный кровоток с поверхности слизистой бронхов, и частью проглоченной доли, которая не была метаболизирована при первом прохождении через печень (оральная биодоступность). В среднем около 10–50% препарата оказывает свое терапевтическое действие в легких и в последующем попадает в системный кровоток в активном состоянии. Эта фракция полностью зависит от эффективности легочной доставки. 50–90% препарата проглатывается, и конечная системная биодоступность этой фракции определяется интенсивностью последующего метаболизма в печени [15].

Рассмотрим критерии предельных доз, используемых при тяжелой астме. Медицинские эксперты исследовательской группы «Новейшие медицинские инициативы» (Innovative Medicine Initiative, IMI) [13] предлагают максимально интенсивную терапию ИГКС для всех пациентов с тяжелой астмой:

**Для взрослых:** 1000 мкг/день флутиказона пропионата или эквивалент другого ИГКС (будесонид 1600 мкг или бекламетазон 1000 мкг или циклесонид 1280 мкг) в комбинации с ДДБА (или с другим препаратом для длительного контроля);

**Для детей школьного возраста:** 500 мкг/день флутиказона пропионата или эквивалента другого ИГКС (будесонид 800 мкг или бекламетазон 500 или циклесонид 320 мкг)

**Для детей дошкольного воз-**

**раста:** 400 мкг/день будесонида или эквивалент другого ИГКС (флутиказон 250) и оральных антагонистов лейкотриеновых рецепторов.

Вместе с тем, при всех достоинствах этого метода ИГКС в ряде случаев оказываются недостаточно эффективными.

У больных с обострением БА или очень тяжелым течением заболевания, сопровождающимся значительным снижением бронхиальной проходимости, применение ИГКС неэффективно, так как выраженная бронхообструкция существенно снижает их поступление в дыхательные пути. Считается, что при бронхообструкции, при которой величина пиковой скорости выдоха снижается до уровня менее 200 мл/с., применение ингаляционных ГКС малоэффективно [16]. У ряда пациентов (пожилой возраст, заболевания, протекающие с нарушением памяти и интеллекта) при использовании ингаляторов возникают значительные проблемы, из-за снижения когнитивных способностей невозможно проводить полноценную ингаляционную терапию. При очень тяжелом течении астмы или наличии относительной резистентности больного к действию ГКС может отмечаться полная или частичная неэффективность ИГКС, даже при использовании в больших дозах [17]. Ингаляционные ГКС практически неэффективны у ряда больных, страдающих особыми клиническими формами БА, например БА с лабильным течением [18].



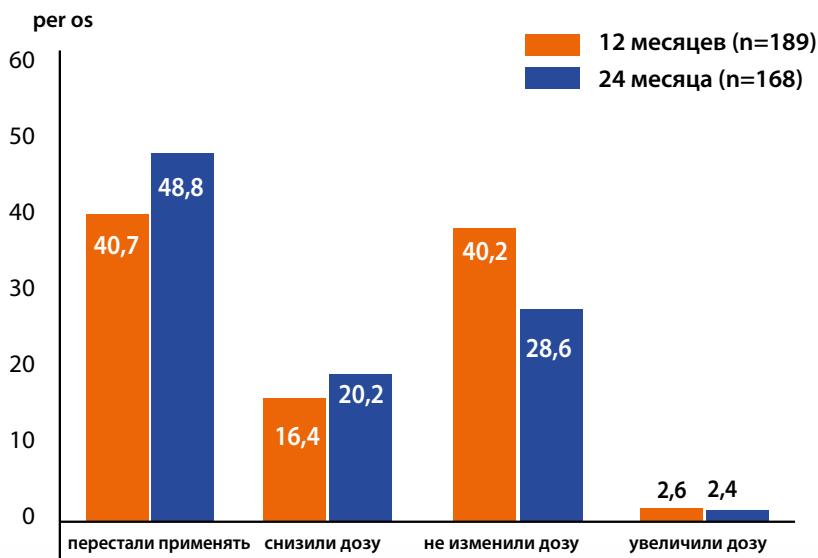
Таким образом, вопрос о применении системных ГКС (ГКС для приема внутрь, внутривенно или внутримышечно в виде препаратов пролонгированного действия – депо-форм) остается достаточно актуальным, несмотря на высокий риск нежелательных лекарственных реакций. Согласно глобальной стратегии по бронхиальной астме, системные ГКС должны применяться при всех обострениях БА (уровень рекомендаций А), кроме самых легких, особенно в тех случаях, когда [1]:

- после первого введения b2-агонистов не отмечается длительного улучшения состояния больного;
- обострение БА развилось, несмотря на то, что больной уже принимает ГКС;
- предшествующие обострения требовали приема системных ГКС;
- необходимо увеличение доз ингаляционных ГКС при обострениях БА (уровень рекомендаций D).

Подобного мнения придерживаются эксперты Британского торакального общества, которое также выработало свои критерии назначения системных ГКС при обострениях астмы (уровень рекомендаций D) [11]:

- ухудшение состояния и усиление симптомов «день ото дня»;
- падение пиковой скорости выдоха ниже 60% от индивидуального лучшего показателя;
- нарушение сна из-за симптомов БА;
- постоянное наличие симптомов астмы в утренние часы (до полудня);
- уменьшение ответа на ингаляционные бронхолитические средства;
- появление/увеличение потребности в ингаляциях бронхолитических средств.

Исходя из этих рекомендаций, для купирования обострений БА кортикостероиды следует принимать перорально, так как внутривенное назначение не обеспечивает дополнительных преимуществ. Внутривенно ГКС должны применяться только у тех больных, которые по



G. Braunstahl et al. reduction in oral corticosteroid use in patients with severe allergic (IgE-mediated) asthma receiving omalizumab in real-world setting international Severe Asthma Forum annual meeting 11–13 October 2012

**Рисунок 4.** Изменение объема гормональной терапии у больных с тяжелой БА на фоне анти-IgE терапии

ряду причин не могут принимать таблетированные кортикостероиды (уровень рекомендаций А).

**Омализумаб** (omalizumab) – представляет собой рекомбинантное человеческое моноклональное антитело, специфичное к области IgE, связывающееся с высокой аффинностью с IgE-рецептором базофилов и тучных клеток кортикостероидов и пролонгированных бета-2-агонистов.

В Европе омализумаб рекомендован для лечения тяжелой персистирующей аллергической (IgE-опосредованной) БА – плохо контролируемой даже высокими дозами ИГКС. Так, по данным американских ученых, добавление омализумаба к терапии ингаляционными стероидами при астме сопровождается улучшением у значительной части больных и уменьшает число обострений астмы на 19–75% (вне зависимости от использования бета-агонистов длительного действия или антилейкотриеновых средств) [20].

Результаты одного из исследований по применению омализумаба представлены на рисунке 4.

Критериями показания к назначению омализумаба являются [19]:

- Тяжелая астма, плохо или частично контролируемая, применением базисной терапии;
- Верифицированный диагноз

атопической астмы;

- Возраст 6 лет и старше;
- Уровень IgE от 30 до 1300 МЕ.

К сожалению, препятствием к широкому применению омализумаба является его высокая цена.

**Лейкотриены** относятся к семейству липидных медиаторов и подразделяются на два класса: цистеиниловые лейкотриены (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>) и гидроксилькотриены (LTB<sub>4</sub>).

Из них цистеиниловые лейкотриены (ЦЛ) играют важную роль в патогенезе БА. Они обладают провоспалительными эффектами: индуцируют миграцию эозинофилов в очаг воспаления; стимулируют секрецию слизи (бронхоконстрикторный эффект); усиливают сосудистую проницаемость (дополнительно снижают мукоцилиарный клиренс). Кроме того, ЦЛ вызывают сокращение и пролиферацию миоцитов бронхов [22]. Из этого вытекает, что блокировка этих медиаторов привела бы к существенному подавлению воспаления при БА. Так были разработаны блокаторы антилейкотриенов. В последние годы были синтезированы несколько классов антилейкотриеновых препаратов. В клинической практике в нашей стране широко применяется монтелукаст. Ожидания от этих препаратов были большие, но патофизиология астмы оказала

лась сложной. Блокировка одного из медиаторов не привела к существенным сдвигам. Тем не менее, эти относительно безопасные препараты нашли свою нишу, чаще как дополнение к ИГКС. В частности, хороший клинический эффект наблюдается при «аспириновой» астме [21].

В заключение отмечу, что взгляды на менеджмент, на принципы лечения БА меняются. Большинство случаев смертности от астмы связаны именно с тяжелой, резистентной к лечению БА, но в ряде исследований показано, что смертность наступает и от «легкой» аст-

мы. Именно это и привело к разработке нового Руководства, где особое внимание уделяется изменению взгляда, основанного на тяжести заболевания, **на достижение индивидуального контроля над симптомами у каждого пациента.** Тем не менее тяжелая астма остается большой медицинской проблемой, но появление таких лечебных препаратов, как ИГКС и их комбинации с длительно действующими  $\beta$ -агонистами, моноклональных антител вселяет надежду, что нам, клиницистам, удастся существенно улучшить качество жизни таких больных.

*Настоящая информация представлена компанией MSD в качестве профессиональной поддержки специалистов здравоохранения. Информация, относящаяся к любому продукту(ам), может не совпадать с Инструкцией по медицинскому применению препарата. Пожалуйста, ознакомьтесь с полным текстом инструкции для получения точной информации или данными по продуктам, рассматриваемым в настоящей публикации, до назначения.*

*MSD не рекомендует использовать продукцию для целей, отличных от описанных в инструкции по использованию.*

### Список литературы

1. GINA (Global Initiative for Asthma) Workshop Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention <http://www.ginasthma.com/Guidelineitem.asp>.
2. Княжеская Н.П., Чучалин Г. Ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) – основа противовоспалительной терапии бронхиальной астмы. / Российский медицинский журнал – [http://www.rmj.ru/articles\\_6211.htm](http://www.rmj.ru/articles_6211.htm).
3. Н.М. Ненашева. Современное представление о фенотипах бронхиальной астмы Фарматека, 2014 №3-<http://www.pharmateca.ru/ru/archive/article/8775>.
4. Demoly P., Gueron B., Annunziata K., et al. Update on asthma control in five European countries: results of a 2008 survey. Eur. Respir. Rev. 2010; 116:150–57.
5. Курбачева О.М., Павлова К.С., Козулина И.Е. Современный подход к выбору терапии бронхиальной астмы: от понимания клинических фенотипов к практическим аспектам/ РМЖ – [http://www.rmj.ru/articles\\_9009.htm](http://www.rmj.ru/articles_9009.htm).
6. Bousquet J., Mantzouranis E., Cruz A.A. et al J. Allergy Klin. Immunol. 2010; 126:926–38.
7. Future research directions in asthma. An NHLBI working group report / W. Busse et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2004 – Vol. 170. – P. 683–690.
8. Prospective study of body mass index, weight change, and risk of adult onset asthma in women [Text] / C.A. Camargo [et al.] // Arch. Intern. Med. – 1999. – Vol. 159. – P. 2582–2588.
9. Shore S.A. Obesity and asthma: implications for treatment / S.A. Shore // Curr. Opin. Pulm. Med. 2007. Vol. 13. – P. 56–62.
10. Moore W.C., Meyers D.A., Wenzel S.E., et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2010; 181:315–23.
11. Hay D.W. // Chest. 1997. V. 111. p. 35.
12. Т.В. Спичак, Л.К. Катосова. Роль хламидийной инфекции при бронхиальной астме у детей / <http://www.pediatrjournal.ru/MagazinArticles/9230/19.pdf>.
13. Bel E.H., Sousa A., Fleming L. et al. / Thorax, 2011 – 66:910–70
14. Adcock I.M., Ito K. Molecular mechanisms of corticosteroid actions. Monaldi Arch. Chest. Dis. 2000; 55:256–266.
15. NAEP: Executive Summary of the NAEP Expert Panel Report: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma: Update on Selected Topics, Bethesda, MD, NIH, 2002.
16. Barnes P.J. Efficacy of inhaled corticosteroids in asthma. J Allergy Clin. Immunol. 1998; 102:531–538.
17. Цой А.Н., Архипов В.В. Место системных глюкокортикостероидов в терапии бронхиальной астмы. / Лечащий врач-<http://www.lvrach.ru/2003/03/4530136/>
18. Barnes P.J., Woolcock A.J. Difficult asthma // Eur. Respir. J. 1998. 12:1209–1218.
19. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма: новые перспективы в терапии / Казанский мед. журнал, 2011, №3, том 92.
20. G. Braunstahl et al. reduction in oral corticosteroid use in patients with severe allergic (IgE-mediated) asthma receiving omalizumab in real-world setting international Severe Asthma Forum annual meeting 11–13 October 2012.
21. Ducharme F.M. Inhaled glucocorticoids versus leukotriene receptor antagonists as single agent asthma treatment: Systematic review of current evidence. BMJ 2003; 326:621.
22. Wechsler M.E., Finn D., Gunawardena D., et al. Churg-Strauss syndrome in patients receiving montelukast as treatment for asthma. Chest 2000; 117:708–713.
23. J. Corren и соавт. Сравнение мометазона фууроата и один раз в день и будесонида один раз в день у пациентов с персистирующей астмой средней степени тяжести. Int. J Clin.Pract. 2003; 57 (7);567–572.
24. Anthony D'Urzo и соавт. Эффективность и безопасность мометазона фууроата при назначении один раз в сутки, вечером, у больных с персистирующей астмой, зависимой от ИГКС. Vol. 21, Curr. Med. Res. Opin №8, 2005, 1281–1289
25. Andy Wardlaw и соавт. Сравнение эффективности и безопасности применения ПИ с мометазона фууроатом и ДАИ с флутиказона пропионатом. Ann. Allergy Asthma. Immunol. 2004; 93:4955

# Беродуал и его место в лечении больных бронхиальной астмой



Овчаренко С.И.

Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, г. Москва

**Бронхиальная астма (БА), несмотря на свое многовековое существование, до сих пор остается глобальной проблемой человечества [1].**

**Люди всех возрастов во всем мире страдают этим хроническим заболеванием дыхательных путей, которое при недостаточно эффективном лечении может значительно ограничивать повседневную жизнь пациентов и даже заканчиваться летальным исходом. Около 5% взрослого населения и почти 10% детей в развитых странах мира страдают БА, и в большинстве стран распространенность ее возрастает, особенно среди детей. Такая же тенденция наблюдается и в России. На настоящий момент в мире около 300 млн. человек болеют БА.**

Заболевание может возникнуть в любом возрасте, но чаще в детстве и в большинстве случаев сопровождает человека всю жизнь. Периоды обострения заболевания сменяются периодами так называемого затишья, когда симптомы исчезают и создается мнимое благополучие. Вместе с тем следует помнить, что БА – это хроническое воспалительное заболевание с поражением дыхательных путей, в развитии которого принимают участие разнообразные клеточные элементы, включая тучные клетки, эозинофилы, Т-лимфоциты, нейтрофилы и эпителиоциты [2, 3]. При наличии предрасположенности этот воспалительный процесс приводит к развитию генерализованной бронхиальной обструкции разной степени выраженности. Она может быть полностью или частично обратимой, иногда даже спонтанно (когда прекращается контакт с аллергеном), но чаще – под влиянием лечения. Это хроническое воспале-

ние вызывает гиперреактивность дыхательных путей, которое приводит к повторяющимся эпизодам свистящих хрипов, чувства стеснения в груди, одышки и кашля, особенно ночью и/или ранним утром. Заболевание наносит значительный ущерб, связанный не только с затратами на лечение, но также с потерей трудоспособности и менее активным участием больных как в трудовой, так и в семейной жизни. Важно объяснить пациенту, что БА – это хроническое заболевание и лечиться придется всю жизнь.

**Объясните пациенту, что бронхиальная астма – это хроническое заболевание и лечиться ему придется всю жизнь, но при правильно подобранной терапии и четком следовании врачебным рекомендациям пациент сможет контролировать симптомы заболевания и внешне ничем не будет отличаться от здоровых людей.**

Хотя на настоящий момент излечиться от БА полностью невозможно, но, зная это, при правильно подобранной терапии и четком следовании рекомендациям, даваемым врачом, пациент сможет контролировать симптомы заболевания и внешне ничем не будет отличаться от здоровых людей.

В реальной клинической практике для правильного подбора и объема лекарственной терапии и, конечно, для оценки ответа на проводимое лечение введено понятие «контроля заболевания». Выделяют контролируемое течение БА, частично контролируемое и неконтролируемое течение.

Когда можно сказать, что астма «под контролем»?

О достижении контроля над клиническими проявлениями заболевания свидетельствуют следующие признаки:

- симптомы БА отсутствуют в дневное время (или имеется



два или менее эпизодов в неделю);

- отсутствуют ограничения в повседневной активности, включая физические упражнения;
- отсутствуют ночные симптомы или пробуждения из-за БА;
- частота использования препаратов «скорой помощи» не превышает двух эпизодов в неделю;
- нормальные или близкие к нормальным показатели функции легких;
- отсутствуют обострения.

Если симптомы возникают чаще и показатели ПСВ <80% от должной величины, есть одно или несколько обострений в год, то можно говорить о частично контролируемом течении заболевания. При усугублении проявлений болезни (наличие трех и более признаков частично контролируемой БА) говорят о неконтролируемом течении БА. Отсюда следует, что задача пациента в сотрудничестве с врачом – достижение и поддержание полного контроля над клиническими проявлениями заболевания.

Препараты для лечения БА традиционно разделяют на две группы: препараты базисной терапии и препараты неотложной помощи для облегчения и купирования симптомов заболевания. В основе действия препаратов базисной (поддерживающей) терапии лежит возможность их воздействия на воспалительный процесс в дыхательных путях, и принимать их нужно ежедневно и длительно. Ведущими препаратами в этой группе являются ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС). Они и призваны обеспечить контроль над клиническими симптомами заболевания.

Препараты для купирования симптомов применяются лишь по требованию, т.е. тогда, когда пациент чувствует, что у него возникает затрудненное дыхание или он находится под воздействием неблагоприятных факторов, которые могут вызвать острое нарушение брон-

хиальной проходимости – приступ бронхоспазма. Такие ситуации могут возникнуть даже на фоне полного контроля БА, когда пациент попадает в зону неблагоприятных условий (табачный дым, загрязнение воздуха, пыльца цветов), и в связи с этим даже по критериям полного контроля он может не более двух раз в неделю пользоваться так называемой «спасательной терапией» – использовать дозированные аэрозольные ингаляторы (ДАИ) с короткодействующими бронхорасширяющими препаратами.

**Задача пациента с бронхиальной астмой – достижение и поддержание полного контроля над клиническими проявлениями заболевания.**

Возникает вопрос: «Какому препарату отдать предпочтение?»

Прежде чем ответить на этот вопрос, напомним возможный спектр лекарственных препаратов, применяемых в этой ситуации. Для купирования бронхиальной обструкции используют бронхолитики (бронходилататоры). Их можно разделить на несколько основных групп:

- $\beta_2$ -агонисты короткого действия;
- М-холинолитики короткого действия;
- комбинированные препараты;
- метилксантины.

Несмотря на различные механизмы действия препаратов, самым важным их свойством является способность устранять спазм мускулатуры бронхов и облегчать прохождение воздуха в легкие.

**К ингаляционным  $\beta_2$ -агонистам короткого действия** относятся фенотерол (беротек) и сальбутамол (вентолин, саламол и др.). Основное место приложения их действия – дистальные отделы дыхательных путей. Достоинством этих препаратов служит быстрый (через 3–5 мин.) и выраженный бронхолитический эффект, длящийся, как правило, 3–4 ч. Вместе с тем препараты этой группы обладают большим количеством побочных действий: тремор (чаще

отмечается у пациентов пожилого и старшего возраста), нередко сердцебиение. Более редкими и менее выраженными осложнениями являются гипокалиемия и раздражительность. Кроме того, для  $\beta_2$ -агонистов короткого действия свойственно явление тахифилаксии – быстрое снижение лечебного эффекта при повторном их применении [4].

Основным представителем **ингаляционных М-холинолитиков короткого действия** служит ипратропия бромид (атровент) – короткодействующий антихолинергический препарат, обладающий выраженным бронхолитическим эффектом, который наступает через 30–45 мин., но длится существенно дольше (до 6–8 ч.), чем эффект короткодействующих  $\beta_2$ -агонистов. Точкой его приложения являются проксимальные отделы дыхательных путей, где в большей степени выражена холинергическая регуляция.

Стоит подчеркнуть неоспоримые преимущества ипратропия бромида при его применении [5]:

- нет кардиотоксического действия, свойственного  $\beta_2$ -агонистам короткого действия, что делает его препаратом выбора у пациентов с сердечно-сосудистой патологией и у лиц пожилого возраста;
- отсутствует тахифилаксия при повторном применении;
- стабильная рецепторная активность, т.е. количество М-холинорецепторов с возрастом не уменьшается (в отличие от  $\beta_2$ -адренорецепторов) и их активность не снижается.

Побочные эффекты встречаются редко. К ним относятся сухость и горький привкус во рту. Условным недостатком М-холинолитиков короткого действия служит медленное начало их действия: через 30–45 мин. после ингаляции, что послужило одной из причин создания комбинации М-холинолитиков короткого действия с  $\beta_2$ -агонистами короткого действия. Кроме того, в связи с описанными недостат-

ками обеих групп бронхолитических препаратов терапия должна осуществляться с использованием минимально возможных, но активных дозировок лекарственного вещества.

Но основная цель создания комбинации состояла в необходимости одновременного воздействия лекарственным препаратом как на холинергическую, так и на адренергическую иннервацию. Известно, что при БА активируются оба рецепторных компонента – холинергический (в большей степени выражен в проксимальных отделах бронхиального дерева) и адренергический (преимущественно в дистальных отделах), поэтому применение бронхолитика, влияющего на оба компонента, представляется целесообразным. При этом как адренорецепторы, так и холинорецепторы располагаются в одних и тех же синапсах, взаимодействуют и регулируют активность друг друга [6].

**Беродуал одновременно воздействует на симпатическую (адренергическую) и парасимпатическую (холинергическую) рецепцию и полностью подходит для всех ситуаций, требующих неотложной терапии бронхоспазма у пациентов с бронхиальной астмой.**

Таким примером удачной комбинации является препарат Беродуал (компания Берингер Ингельхайм), содержащий короткодействующий М-холинолитик – ипратропия бромид (20 мкг) и короткодействующий  $\beta_2$ -агонист – фенотерол (50 мкг) в дозе в два раза меньшей, чем он используется в качестве монотерапии. Такое уменьшение разовой дозы в комбинированном препарате не уменьшило его активность, но существенно снизило возможность развития побочных эффектов [7]. Сочетание антихолинергика (М-холинолитика) и  $\beta_2$ -агониста в одном препарате обеспечивает Беродуалу неоспоримые преимущества:

- более выраженный и длительный бронхолитический эффект, чем у каждого компонента в отдельности (эффект наступает через 5–10 мин. и держится 6–8 ч.);
- большая безопасность при сочетании БА с сердечно-сосудистой патологией, чем монотерапия  $\beta_2$ -агонистами (отсутствие кардиотоксического действия);
- отсутствие тахифилаксии при длительном применении;
- широкий спектр показаний, включающий БА и хроническую обструктивную болезнь легких;
- возможность применения препарата как с помощью ДАИ, так и небулайзера;
- удобство для больных и экономичность лечения по сравнению с использованием двух отдельных ДАИ.

Выпускается препарат под коммерческим названием Беродуал Н в форме бесфреонового ДАИ и Беродуал в форме раствора для ингаляций через небулайзер.

С учетом одновременного воздействия на симпатическую (адренергическую) и парасимпатическую (холинергическую) рецепцию препарат полностью подходит для всех ситуаций, требующих неотложной терапии бронхоспазма у пациентов с БА. Необходимым считается назначение Беродуала для купирования бронхиальной обструкции при БА в следующих ситуациях [8]:

- наличие у пациента измененного  $\beta_2$ -рецептора (генетическая несостоятельность  $\beta_2$ -рецептора, заключающаяся в замещении в 16 позиции Gly на Arg с формированием генотипа  $\beta_2$  APB16Arg/Arg рецептора, нечувствительного к любым  $\beta_2$ -агонистам) – так называемый аргининовый тип БА;
- при уменьшении рецепторной  $\beta_2$ -активности;
- при наличии выраженных проявлений сопутствующей сердечно-сосудистой патологии;

- при вирусных инфекциях, способных уменьшать экспрессию гена  $M_2$ , усиливая бронхиальную обструкцию;
- при сочетании у одного больного БА и хронической обструктивной болезни легких;
- при «ночной астме» (вариант БА, при котором приступы удушья возникают во второй половине ночи на фоне бронхиальной обструкции, вызванной активностью n. vagus – парасимпатической активностью).

Ряд авторов даже выделяют так называемый «холинергический» вариант БА, ее особенностями, как правило, являются пожилой возраст (но не всегда), повышенная потливость, гипергидроз ладоней, частое сочетание с язвенной болезнью, нередко продуктивный кашель и, конечно, приступы удушья преимущественно в ночные и утренние часы. У таких пациентов необходимость применения Беродуала также научно и клинически обоснована.

При использовании ДАИ нужно строго соблюдать правила пользования ими. Врач должен ознакомить больного, а затем и проверить технику выполнения ингаляций больным.

Пять основных правил пользования ДАИ просты и заключаются в следующем:

- снять защитный колпачок;
- сделать медленный полный выдох;
- удерживая баллончик дном вверх, плотно обхватить губами мундштук и, производя глубокий вдох, одновременно нажать на дно баллончика для высвобождения одной ингаляционной дозы. На несколько секунд задержать дыхание, затем вынуть мундштук изо рта и медленно выдохнуть. Повторить действие для получения второй ингаляционной дозы;
- надеть защитный колпачок;
- если аэрозольный баллончик не использовался более

3 дней, перед применением следует однократно нажать на дно баллончика до появления облака аэрозоля.

**Среди достоинств Беродуала – возможность применения в виде раствора для ингаляций с помощью небулайзера, а также возможность применения при сопутствующих заболеваниях сердечно-сосудистой системы.**

Безусловным достоинством Беродуала является возможность применения его в виде раствора для ингаляций с помощью небулайзера.

Показания для применения раствора Беродуала через небулайзер определяются необходимостью использования высоких доз бронхолитиков, а также затруднением координации вдоха при использовании ДАИ (пациентами преклонного возраста или детьми). Ингаляции раствора Беродуала через небулайзер широко используются в интенсивной терапии пациентов с обострением БА. Использование небулайзерных ингаляций по сравнению с ДАИ на 40% повышает проникновение препарата в дыхательные пути, отличается высокой эффективностью и позволяет существенно уменьшить финансовые затраты на лечение, особенно у пациентов с тяжело протекающим заболеванием [9].

Большим преимуществом Беродуала является возможность его применения при сопутствующих заболеваниях сердечно-сосудистой системы. После ингаляции

препарата даже в высоких дозах, как правило, не отмечается кардиотоксических реакций. Наш собственный опыт и результаты проведения небулайзерной терапии Беродуалом у пациентов с обострением БА и сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы (ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь) показали, что препарат не оказывал заметного кардиотоксического действия [10]. Вместе с тем Беродуал нежелательно назначать пациентам с гипертрофической обструктивной кардиомиопатией, тахикардией, а также при повышенной чувствительности к его составным частям (фенотеролу и другим компонентам препарата) или к атропиноподобным лекарственным средствам.

Нежелательные эффекты Беродуала аналогичны тем, которые могут развиваться при назначении его составляющих (фенотерола, ипратропия бромид): тремор рук, нервозность, сухость во рту и изменения вкуса. Но они отличаются меньшей выраженностью и более редко встречаются. Так, реже отмечаются головная боль, головокружение, тахикардия.

При БА Беродуал не рекомендуется для постоянного применения в качестве базисной терапии. Но в период обострения БА его следует использовать как один из препаратов первого выбора в сочетании с базисной терапией ИГКС. При обострении БА на фоне вирусных респираторных инфекций возникает нарушение парасимпатической регуляции тонуса бронхов, связанное с дисфункцией рецепторов,

отмечается значительное снижение активности  $\beta_2$ -рецепторов, что делает не только оправданным, но и необходимым использование Беродуала при появлении симптомов обструкции у этой категории больных.

В период ремиссии заболевания использование Беродуала возможно «по потребности» для предотвращения бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой, контактом с аллергеном, раздражителем. По нашему опыту, многие пациенты с БА предпочитают использовать для облегчения симптомов заболевания Беродуал Н.

Беродуал Н может применяться на всех этапах лечения БА на фоне базисной терапии в качестве препарата экстренной помощи. В качестве монотерапии препарат следует применять только в случаях интермиттирующей БА, когда симптомы возникают реже 1 раза в неделю и слабо выражены, а ночные симптомы – 2 раза в месяц или реже. Возможно длительное отсутствие симптомов и нормальные значения показателей функции внешнего дыхания (пиковая скорость выдоха  $>80\%$  от должного объема, а ее колебания  $<20\%$ ) в период между обострениями.

Многолетний опыт использования Беродуала дает основания рекомендовать его применение широкому спектру больных БА. Этот оригинальный комбинированный препарат, несмотря на появление новых бронхолитиков длительного действия, по-прежнему занимает достойное место в лечении больных БА как в клинической, так и в амбулаторной практике.

### Список литературы

1. Глобальная стратегия лечения и профилактики астмы. Пересмотр 2011 г. М., 2012.
2. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма. М., 1997.
3. Федосеев Г.Б. Механизмы обструкции бронхов. СПб., 1996.
4. Огородова Л.М. и др. Клиническая фармакология бронхиальной астмы. М., 2002. С. 157–160.
5. Авдеев С.Н. // Consilium Medicum. 2002. Т. 4. №9. С. 42.
6. Зыков К.А., Агапов О.Ю. // Трудный пациент. 2011. Т. 11. №9. С. 16.
7. Чучалин А.Г. и др. // Сов. медицина. 1985. №11. С. 81.
8. Бабак С.Л. и др. // Трудный пациент. 2010. Т. 11. №8. С. 3.
9. Лещенко И.В. и др. // Тер. архив. 2000. №8. С. 13.
10. Маколкин В.И. и др. // Кардиология. 2004. №2. С. 65.

Впервые опубликовано в журнале «Астма и аллергия», 3/2013, стр. 25–29.



# Влияние осложненного течения заболеваний на характер иммунопатологии и эффективность лечения



Земсков А.М., Земсков В.М., Добросоцких Г.В.,  
Коруняк Д.И., Толмачева А.В., Земскова В.А.  
Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко,  
г. Воронеж

**Главными постулатами клинической иммунологии в настоящее время являются доказательства феномена индукции иммунопатологических реакций практически при всех заболеваниях, утяжеляющих, осложняющих, хронизирующих течение патологических процессов, и повышение эффективности лечения последних с выздоровлением или достижением устойчивой клинической ремиссии после дополнительного назначения больным профильной иммунокоррекции [1].**

Назначение иммуномодулирующих воздействий (адресной иммунотерапии) основывается на: традиционной клинко-лабораторной диагностике заболеваний у больного, определении (диагностике) характера иммунологических расстройств у конкретного пациента, его совпадении с мишенями действия предполагаемого корректора, наличии данных об эффективности модулятора при данной патологии [1, 2].

При этом необходимо различать собственно заболевания иммунной системы, при которых изменения реактивности являются устойчивыми, патогенетическими, требующими коррекции, и компенсированные временные нарушения иммунной системы в результате различных причин, не нуждающиеся в лечении [3].

Высокая приспособительная способность иммунной системы, ее многокомпонентность и многоуровневая организация затрудняют направленные изменение ее функций при достаточно высоком риске индукции иммунных реакций. Поэтому реализация свойств иммунотропных препаратов никогда не бывает линейной, она зависит от заболева-

ния, характера и степени нарушения иммунной системы, стадии, фазы патологического процесса и многих других причин. Это требует проведения точного иммунологического анализа у конкретного пациента с учетом всех особенностей развития патологического процесса/процессов [2, 4].

Цель исследования – определение влияния различных осложнений заболеваний на характер изменений лабораторного статуса у больных, эффективности традиционного лечения заболеваний с выявлением ключевых параметров – формул расстройств лимфоидной системы и мишеней иммунокоррекции.

## Материалы и методы исследования

Под наблюдением находились более 400 больных, страдающих гнойной инфекцией мягких тканей (ГИМТ) и ГИМТ + аллергический дерматит (ГИМТ+АД); глубокой пиодермией (ГП) и ГП + аллергический дерматит (ГП+АД); острым сальпингоофоритом (ОСО), обострением хронического сальпингоофорита (ОХСО), ОХСО + дисбактериоз вла-

галища (ОХСО+ДВ), ОХСО с осложненным течением – вульвиты, цервициты и др. (ОХСО+ОТ); острым пиелонефритом (ОПН), обострением хронического пиелонефрита (ОХПН), ОХПН с мочекаменной болезнью (ОХПН+МКБ); бронхиальной астмой смешанного генеза (БА), БА с псевдоаллергическими реакциями (БА+ПАР).

Иммунологическое обследование больных реализовывали до и после традиционного для каждой нозологии лечения. Содержание клонов и субклонов лимфоцитов осуществляли иммунофенотипированием методом проточной цитометрии. Для идентификации Т-В-клеток, их регуляторных субпопуляций, фагоцитов, НК-клеток использовали моноклональные антитела CYTO-STATtetraCHROM. Согласно рекомендациям Р.М. Хаитова и соавт., 2000, Д. Мейл и соавт., 2007, Р.И. Сепиашвили, И.П. Балмасовой, 2005, Л.А. Хайдукова, 2008, определяли следующие фенотипы лимфоцитов: Т-лимфоциты – CD45+CD3+; Т-хелперы – CD45+CD3+CD4+; Т-цитотоксические лимфоциты, цитотоксические киллерные

Т-лимфоциты – CD45+CD3+CD8+; НК-клетки – CD3–CD16+CD56+; В-клетки – CD19+; лимфоциты с экспрессией интегриновых молекул адгезии Mac-1 – CD11b+. Для оценки фагоцитарной способности нейтрофилов использовался метод проточной цитометрии (Van Eedenetal, 1999) с набором Phagotest. Для оценки функциональной активности нейтрофилов использовали спонтанный и активированный индукторами фагоцитоза – липополисахаридами тесты с нитросиним тетразолием. Определение уровня циркулирующих иммунных комплексов осуществлялось спектрофотометрическим методом по Haskova. Количественное определение сывороточных иммуноглобулинов классов А, М, G реализовывалось методом радиальной иммунодиффузии в геле с помощью моноспецифических сывороток против иммуноглобулинов человека производства НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи МЗ РФ (Москва). Концентрацию цитокинов: интерлейкинов – 4, 6, 8 (ИЛ-4,-6,-8), фактора некроза опухоли альфа (α-ФНО) в сыворотке крови оценивали иммуноферментным методом с наборами фирмы «Протеиновый контур», «Цитокин» (Санкт-Петербург), ЗАО «БиоХимМАК» на иммуноферментном анализаторе УНИПЛАН ЗАО «Пикон» (Москва).

Достоверность полученных данных обеспечивалась предварительной рандомизацией пациентов в группы, репрезентативностью выборки, стандартизацией клиничко-лабораторного мониторинга, лечения больных, адекватного математического анализа полученных результатов – выравнивание цифровых рядов с помощью поправки Йетса, определение степени изменений лабораторных показателей, использование частотного, результирующего частотного, корреляционного, графического, рангового анализов, с помощью коэффициента диагностической значимости, исходной, итоговой формул расстройств иммунной системы, мишеней иммунокоррекции, рейтинга эффективности воздействий, разработкой лабораторных показаний для назначения вариантов модуляции. Перед проведением статистического анализа предварительно

определялась «нормальность» распределения полученных показателей, и с учетом этого избирался соответствующий критерий – Стьюдента или Вилкоксона-Манна-Уитни.

Алгоритм выявления характера иммунных расстройств у больных включал: определение достоверно измененных параметров от нормативного уровня здоровых лиц до и после традиционного лечения; отбор из их числа с помощью коэффициента диагностической значимости (Kj) ключевых слагаемых исходной и итоговой формул расстройств иммунной системы (ФРИСисх, ФРИСит), на основании математически значимой динамики показателей от исходного уровня в группах и использования Kj определяли состав формул мишеней иммунокоррекции для традиционного лечения заболевания (ФМИ).

### Результаты и обсуждение

Полученные данные обобщены в таблице 1. Как следует из данных таблицы, общая количественная динамика иммунных параметров в остром периоде заболевания, оцененная процентом измененных показателей от нормативного уровня, оказалась следующей.

Например, у больных с неотягощенной и отягощенной аллергией инфекцией мягких тканей процент изменения тестов составил 30 и 20,8% соответственно; при глубокой пиодермии – 25 и 34,2% соответственно; в 4-х вариантах клинического течения сальпингоофорита – острого, хронического, хронического с дисбактериозом влагалища и прочими осложнениями – от 23,3 до 36,1%. В то же время острый пиелонефрит, обострение хронического пиелонефита и ОХПН с мочекаменной болезнью обусловили вариации процента параметров с 16,7 до 33%. Динамика слагаемых иммунного статуса у пациентов с бронхиальной астмой и ее комбинацией с псевдоаллергическими реакциями также оказалась недостоверной – 45–35%. Эти данные свидетельствуют, что анализ количественных изменений составляющих лабораторного статуса больных 13 вариантами заболеваний оказался недемонстративным, что послужило основой для оценки качественных

вариаций изменения параметров с помощью определения ключевых тестов формул расстройств иммунной системы и мишеней коррекции.

Установлено, что отягощение ГИМТ кожным аллергозом практически полностью модифицирует состав исходной ФРИС: с Тс+3 Тх–2 В–2 на IgM+3 Нкц+3 ФЧ–3. Анализ формул показывает, что избыточное содержание цитотоксических киллерных Т-лимфоцитов, дефицит Т-хелперов и В-клеток у пациентов с ГИМТ сменилось на гипериммуноглобулинемию по классу М, накопление цитотоксических натуральных киллеров и снижение поглотительной способности фагоцитов периферической крови. В свою очередь развитие кожного аллергоза на фоне другого гнойно-воспалительного заболевания – глубокой пиодермии – обеспечило вариацию ключевых параметров – ИЛ-8, ЦИК и активированного НСТ-теста – на тот же провоспалительный интерлейкин и молекулы средней массы, а также цитотоксические киллерные Т-лимфоциты.

Как оказалось, первичное острое и вторичное обострение хронического воспалительного процесса на клинических моделях сальпингоофорита и пиелонефрита обусловили дифференцированный характер иммунопатологии. Так, при ОСО исходная ФРИС включала избыток ЦИК, дисбаланс регуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов, при ОХСО – стимуляцию уровня цитотоксических киллерных Т-лимфоцитов, «тяжелых» иммунных глобулинов класса М, циркулирующих иммунных комплексов; при ОПН – подавление Т и стимуляцию гуморального звена иммунитета, при ОХПН+МКБ – увеличение содержания В-клеток, ЦИК и цитотоксических киллерных Т-лимфоцитов.

В то же время комбинация ОХСО с кандидозом влагалища или прочими вторичными заболеваниями – цервицитами, вагинитами и др. в каждом случае способствовала различной качественной типовой реакции иммунной системы больных женщин (табл. 1). У пациентов с бронхиальной астмой и ее комбинацией с псевдоаллергическими реакциями состав исходной ФРИС отличался по двум слагаемым из трех соответственно –

Таблица 1. Диагностически значимые параметры иммунных расстройств и мишеней коррекции у больных с различными осложнениями заболевания до и после традиционного лечения

Заболевание	Сроки исследований					
	исходный		после традиционного лечения			
	%	ФРИС исх.	%	ФМИ	%	ФРИС ит.
ГИМТ	60	Tc+3Tx-2B-2	30	Tx+2IgG+2ФП+2	40	IgM+2МСМ+2B+2
ГИМТ+АД	62,5	IgM+3Нкц+3ФЧ-3	20,8	IgM-3ФНО-3ЦИК-3	41,7	Нкц+3ИЛ8+3IgG-3
ОСО	60,9	ЦИК+3Tx-2Tc+2	36,1	B+3ЦИК-2IgG-2	43,5	ЦИК+3B+3НСТак-2
ОХСО	55,6	Tc+3IgM+3ЦИК+2	30	Tx-2Tc-2IgG+2	61,1	T-2IgM+3IgG+2
ОХСО+ДВ	62,5	Нкц+3ЦИК+3Так-3	29,2	B+3ФЧ-2Нкц-3	58,3	IgG+3B+3Tc+3
ОХСО+ОТ	66,6	ЦИК+3Tx-2Так-2	23,3	Tc+2Нкц-2IgM+2	56,7	Tc+3IgM+3T+3
ОПН	90,5	Tx-2IgG+3Tc-2	33,3	B-3МСМ-2ИЛ4-2	81	T-3B+2IgG+2
ОХПН	66,4	B+3МСМ+3НСТсп-3	16,7	IgM-3МСМ-3ЦИК-3	62,5	МСМ+3Нкц+3IgG-2
ОХПН+МКБ	75	B+3ЦИК+3Tc+3	16,7	B-3Так-3ЦИК-2	66,7	Tc+3Нкц+3ИЛ6+3
ГП	70,8	ИЛ8+3ЦИК+3НСТак-3	34,2	Ф+3ФП+3ИЛ8-3	70,8	IgM+3ИЛ8+3T-2
ГП+АД	83,3	ИЛ8+3МСМ+3Tc-3	25	ФП+3Tc+2НСТакт+3	50	IgM+2ФНО+3IgG+2
БА	75	B+2Tx-2T-2	45	T-2IgM+2Tx-2	30	T-3Tx-3ЦИК+3
БА+ПАР	85	ЦИК+2T-2НСТак+2	35	НК+2IgM+2ИЛ4-2	66,7	ФЧ-3IgA+3МСМ+3

**Обозначения:** ФРИС – формула расстройства иммунной системы, ФМИ – формула мишеней иммунокоррекции, Tc – цитотоксические киллерные Т-лимфоциты, Tx – Т-лимфоциты хелперы, T – Т-лимфоциты, B – В-лимфоциты, IgG – иммуноглобулин G, IgM – иммуноглобулин M, IgA – иммуноглобулин A, Нкц – натуральные киллеры, Ф – периферические фагоциты, ФЧ – фагоцитарное число, ФП – фагоцитарный показатель, ФНО – фактор некроза опухоли, ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы, МСМ – молекулы средней массы, НСТсп. – тест с нитросиним тетразолием спонтанный, НСТак. – тест с нитросиним тетразолием активированный, ИЛ8 – интерлейкин, знак «+» или «-» – вектор достоверной динамики показателя от нормативного уровня, цифры – степень изменения параметров, остальные – см. выше.

B+2Tx-2T-2 и ЦИК+2T-2НСТак+2. Как следует из полученных данных, количественный мобильный эффект лечения больных всеми видами заболеваний от исходного уровня по проценту измененных параметров оказался математически несущественным и монотонным, поскольку измерялось 16,7–45% показателей.

Более информативно емким оказалось определение изменений качественных типовых характеристик иммунопатологии с помощью итоговой ФРИС и ФМИ в острой стадии заболеваний, при наличии и отсутствии осложнений, острого или хронического воспалительного процесса. Как следует из данных таблицы, ФМИ традиционного лечения ГИМТ, ГИМТ+АД; ОСО, ОХСО, ОХСО+ОТ; ОХСО, ОХСО+ДВ; ОПН, ОХПН были принципиально различными; ОХПН, ОХПН+МКБ, БА, БА+ПАР – дифференцировались по двум слагаемым формул мишеней из трех и т.д.

Указанная закономерность отразилась на дифференциации состава итоговых формул расстройств иммунной системы пролеченных больных с различными заболеваниями, отражая уровень измененной иммунной реактивности пациентов при выписке из стационара. Так, в

группе больных, страдающих ГИМТ, после традиционного лечения преимущественные изменения относились к гуморальному иммунитету; то же – ГИМТ+АД – к параметрам клеточного, интерлейкинового и B-зависимого звеньев; то же – ГП – к иммунным глобулинам M, ИЛ-8, Т-клеткам; то же – ГП+АД – IgM, ФНО, IgG; то же – ОСО и ОХСО, соответственно – к двум гуморальным и одному фагоцитарному или клеточному показателям; то же – ОХСО+ДВ и ОХСО+ОТ – к иммунным глобулинам класса G, B-клеткам, цитотоксическим киллерным Т-лимфоцитам или цитотоксическим киллерным Т-лимфоцитам, IgM, Т-клеткам; то же – ОПН – Т-В-клеткам, IgG; то же – ОХПН – МСМ, Нкц, IgG; ОХПН+МКБ – цитотоксическим киллерным Т-лимфоцитам, цитотоксическим натуральным киллерам, ИЛ-6; то же – БА – к Т-клеткам, Т-хелперам, ЦИК; то же – БА+ПАР – ФЧ, иммунные глобулины класса A, молекулы средней массы.

Таким образом, на различных клинических моделях широкого спектра заболеваний показано, что их отягощение истинной или ложной аллергией, дисбактериозами, вторичными патологическими про-

цессами, наличием острого или хронического воспаления способствует качественной вариации типовых реакций иммунной системы, изменению мишеней действия традиционного лечения.

### Выводы

Формирование истинной и ложной аллергии у больных, страдающих ГИМТ, глубокой пиодермией, БА, обуславливало существенную вариацию иммунопатологии, мишеней действия, лечения, специфического для каждого варианта заболевания.

Индукция вторичных заболеваний – дисбактериоза, цервицитов, кольпитов, мочекаменной болезни и др., также являлась модифицируемым фактором иммунных расстройств и механизмов их устранения у больных.

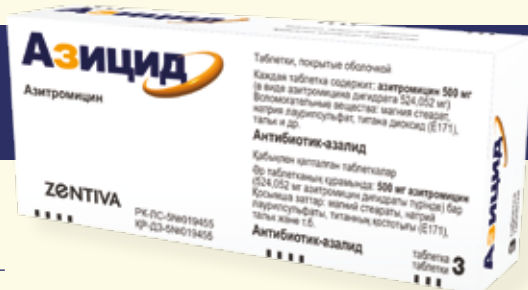
Характер инфекционного воспаления (острое, обострение хронического) оказывал дифференцированное качественное влияние на процессы изменения и коррекции защитных реакций иммунной системы пациентов.

Список литературы находится в редакции

Впервые опубликовано в «Русском медицинском журнале», 9/2013.



# Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства **АЗИЦИД**



УТВЕРЖДЕНА  
Приказом председателя Комитета контроля  
медицинской и фармацевтической деятельности  
Министерства здравоохранения  
Республики Казахстан  
от 11.06.2014 г. № 413

## Торговое название

Азицид

## Международное непатентованное название

Азитромицин

## Лекарственная форма

Таблетки, покрытые оболочкой

## Состав

Одна таблетка содержит  
активное вещество – азитромицина 500.000 мг (в виде  
азитромицина дигидрата 524.052 мг)  
вспомогательные вещества: крахмал кукурузный пре-  
желатинизированный, натрия кроскармеллоза,  
кальция гидрофосфат, магния стеарат, натрия  
лаурилсульфат  
оболочка: гипромеллоза 2910/5, титана диоксид (E171),  
макроголь 6000, тальк, эмульсия симетикона  
SE4, полисорбат 80

## Описание

Таблетки белого или почти белого цвета, продолгова-  
той формы, покрытые пленочной оболочкой, размером  
от 17.1 мм до 10.1 мм, толщиной от 6.1 мм до 6.6 мм.

## Фармакотерапевтическая группа

Противомикробные препараты для системного ис-  
пользования. Макролиды, линкозамиды и стрептогра-  
мины. Макролиды. Азитромицин.  
Код АТХ J01FA10

## Фармакологические свойства

### Фармакокинетика

#### Всасывание

Биодоступность после перорального введения состав-  
ляет примерно 37%. Пиковые концентрации в плазме  
достигаются через 2-3 часа после приема лекарствен-  
ного препарата.

#### Распределение

Азитромицин после перорального приема широко рас-  
пределяется в органах и тканях организма.  
В фармакокинетических исследованиях было пока-  
зано, 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 зави-  
симости от концентрации в плазме и находится в диа-  
пазоне от 12% при 0,5 мкг/мл до 52% при 0,05 мкг/мл  
концентрации в сыворотке.

### Фармакодинамика

Азитромицин является макролидным антибиотиком,  
принадлежащим к группе азалидов. Механизм дей-  
ствия азитромицина основан на подавлении бактери-  
ального синтеза протеина посредством связывания с  
рибосомальной субъединицей 50S и ингибирования  
транслокации пептида. Азитромицин обладает ши-  
роким спектром действия; он активен в отношении  
различных аэробных грамположительных и грамотри-  
цательных бактерий, анаэробных, внутриклеточных  
микроорганизмов и клинически атипичных микроор-  
ганизмов.

## Показания к применению

Азицид показан для лечения следующих инфекций,  
вызванных одним или несколькими чувствительными  
микроорганизмами:

- Инфекции верхних дыхательных путей: бактериаль-  
ный фарингит, тонзиллит, синусит, средний отит
- Инфекции нижних дыхательных путей: бактериаль-  
ный бронхит и обострение хронического бронхита,  
внебольничная пневмония
- Инфекции кожи и мягких тканей: хроническая мигри-  
рующая эритема (1 стадия болезни Лайма), рожистое  
воспаление, импетиго и вторичная пиодермия
- Венерические заболевания, генитальные инфекции

без осложнений, вызванные хламидийной инфекци-  
ей (уретрит, цервицит)

## Способ применения и дозы

Взрослым и детям с массой тела свыше 45 кг

При инфекции верхних и нижних дыхательных путей,  
а также кожи и мягких тканей (кроме хронической  
мигрирующей эритемы), принимают по 500 мг один  
раз в день в течение трех дней (общая доза азитро-  
мицина – 1500 мг).

Хроническая мигрирующая эритема (1 стадия болез-  
ни Лайма): в первый день 1000 мг (две таблетки по  
500 мг одновременно), на 2-5 день – 500 мг в день  
(по 1 таблетке 500 мг). Общая доза азитромицина со-  
ставляет 3000 мг.

При неосложненных генитальных инфекциях, вы-  
званных *Chlamydia trachomatis*, доза составляет  
1000 мг единовременно пероральным путем.

Дети с массой тела менее 45 кг

Азицид таблетки следует давать только тем детям,  
масса тела которых более 45 кг, когда назначается  
обычная доза для взрослых. Детям весом до 45 кг  
можно назначать другие фармацевтические формы  
азитромицина, например, суспензии.

### Пожилые люди

Пожилым людям назначается та же доза, что и взрос-  
лым пациентам. Поскольку пожилые люди могут быть  
склонны к аритмии, рекомендуется соблюдать осо-  
бую осторожность в связи с риском развития сер-  
дечной аритмии и желудочковой тахикардии типа  
«пируэт» (см. раздел «Особые указания»).

### Пациенты с почечной недостаточностью

Для пациентов с легкой и средней выраженной по-  
чечной недостаточностью (клиренсом креатинина  
>40 мл/мин) коррективная дозы не требуется. Ис-  
следования пациентов с клиренсом креатинина  
<40 мл/мин не проводились. Таким образом, азитро-  
мицин следует назначать этим больным с осторож-  
ностью.

Процедура в случае пропущенного приема препарата  
В случае пропуска приема одной дозы препарата  
следует пропущенную дозу принять как можно рань-  
ше, а последующие – с перерывами в 24 часа.

### Способ приема

Азицид таблетки применяется внутрь целиком. Допу-  
скается одновременный прием с пищей.

## Побочные действия

Очень часто ( $\geq 1/10$ )

- диарея

Часто ( $\geq 1/100$  до  $<1/10$ )

- головная боль
- рвота, боли в животе, тошнота
- уменьшение количества лимфоцитов, увеличение  
количества эозинофилов, снижение бикарбоната  
крови, повышение уровня базофилов, моноцитов и  
нейтрофилов
- анорексия
- головокружение, головная боль, парестезия, извра-  
щение вкуса
- нарушения зрения
- глухота
- сыпь, зуд
- усталость
- артралгия

## Противопоказания

- пациентам с повышенной чувствительностью к ази-  
тромицину, эритромицину или любым другим анти-  
биотикам макролидной или кетолидной групп, или к  
любому из наполнителей, перечисленных в составе  
препарата
- детям с массой тела менее 45 кг
- тяжелые нарушения печени и почек
- первый триместр беременности
- период лактации

## Лекарственные взаимодействия

Необходимо соблюдать осторожность при лечении  
больных, одновременно принимающих другие актив-  
ные вещества, которые, как известно, продлевают QT  
интервал (см. раздел «Особые указания»).

### Антациды

В фармакокинетическом исследовании последствий  
одновременного приема антацидов с азитромицином

не отмечалось влияние на общую  
биодоступность, хотя пиковые концентрации  
сыворотки снижались примерно на 25%. Пациентам,  
которым одновременно назначен азитромицин и ан-  
тациды, не следует принимать их одновременно. Ази-  
тромицин необходимо принимать по крайней мере за  
1 час до или через 2 часа после приема антацидов.

### Цетиризин

У здоровых добровольцев совместный прием азитро-  
мицина с цетиризином 20 мг в стационарных услови-  
ях на протяжении 5 дней не привел к фармакокине-  
тическому взаимодействию и существенным измене-  
ниям в интервале QT.

## Особые указания

### Аллергические реакции

Как и в случае с эритромицином и другими макро-  
лидами, сообщалось о редких серьезных аллерги-  
ческих реакциях, включая ангионевротический отек и  
анафилаксию (редко со смертельным исходом). Не-  
которые из этих реакций на азитромицин привели к  
появлению рецидивирующих симптомов и требуют  
увеличения периода наблюдения и лечения.

### Печеночная недостаточность

Поскольку печень является основным маршрутом  
выведения азитромицина, азитромицин следует с  
осторожностью назначать больным с выраженным  
заболеванием печени. При приеме азитромицина  
были зафиксированы случаи развития молниенос-  
ного гепатита, потенциально ведущие к опасной для  
жизни печеночной недостаточности (см. раздел «По-  
бочные эффекты»).

Безопасность и эффективность для профилактики  
или лечения комплекса, вызванного *Mycobacterium*  
*avium*, у детей не была установлена.

### Беременность

Применение препарата во втором и третьем три-  
местре беременности возможно, когда ожидаемая  
польза превышает потенциальный риск для плода.

Особенности влияния лекарственного средства на  
способность управлять транспортным средством или  
потенциально опасными механизмами

Нет оснований полагать, что азитромицин может  
иметь влияние на способность пациента управлять  
автомобилем или механизмами.

## Передозировка

Побочные эффекты, зафиксированные при приеме  
доз выше рекомендуемых, были аналогичны эффек-  
там, которые наблюдаются при приеме обычных доз.  
Симптомы: типичные симптомы передозировки ма-  
кролидами включают обратимую потерю слуха, силь-  
ную тошноту, рвоту и понос.

Лечение: прием активированного угля и общее сим-  
птоматическое лечение.

## Форма выпуска и упаковка

По 3 таблетки в контурной ячейковой упаковке из  
пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой.  
По 1 контурной ячейковой упаковке вместе с ин-  
струкцией по медицинскому применению на госу-  
дарственном и русском языках помещают в пачку из  
картона.

## Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте!

## Срок хранения

3 года.

Не использовать после истечения срока годности.

## Условия отпуска из аптек

По рецепту.

## Производитель

«Зентива к.с.», Чешская Республика  
У Кабеловых 130, Долни Мехолупы Прага 10, 102 37

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции (товара)

ТОО «Санofi-авентис Казахстан» Республика Казахстан, 050016,  
г. Алматы, ул. Кунаева, 21Б, телефон: +7 (727) 244-50-96, факс: +7 (727) 258-25-96  
e-mail: quality.info@sanofi.com

# Эффективность L-аргинина (Тивортина) у горцев с легочной гипертензией на почве хронической обструктивной болезни легких



Сооронбаев Т.М., Турсуналиева У.,  
Эшенкулова В.С., Естебесова Б.М., Маражапов Н.Х.  
Национальный центр кардиологии и терапии им. акад. М. Миррахимова, г. Бишкек

**В последние годы пристальное внимание исследователей привлекают вопросы лёгочной артериальной гипертензии (ЛАГ), связанной с хронической обструктивной болезнью лёгких (ХОБЛ), определяющих высокий риск осложнений и смертности [1, 2, 3, 4]. Серьезной и отдельной проблемой является легочная артериальная гипертензия у горцев, страдающих одновременно хронической обструктивной болезнью лёгких. Известно более тяжелое течение легочной артериальной гипертензии у горцев на почве ХОБЛ [5, 6]. Выявлена связь даже умеренных обструктивных нарушений вентиляции с развитием выраженной ЛАГ, ранним вовлечением правой половины сердца и развитием правожелудочковой недостаточности [7].**

Вместе с тем мало разработаны методы лечения различных форм гипоксической легочной гипертензии, в том числе на почве ХОБЛ.

Известно, что одним из патогенетических механизмов развития легочной гипертензии является нарушение продукции вазодилататорных медиаторов, таких как NO. Так ингаляция NO ослабляет спазм легочных сосудов и предотвращает их ремоделирование [8]. В этом контексте следует отметить важную физиологическую роль L-аргинина, который является основным субстратом (донатором) синтеза оксида азота [9, 10]. К тому же биологическая активность NO опосредуется через продукцию ц-ГМФ. Альтернативным подходом для повышения уровня ц-ГМФ в легочных сосудах является ингибирование ФДЭ, которые гидролизуют этот циклический нуклеотид в легких. Основным подтипом цГМФ-ФДЭ, присутствующим в легочном сосудистом

русле, является 5'-ФДЭ [11, 12]. Более того, в легких присутствует значительно большее количество 5'-ФДЭ, чем в других органах, что создает возможность практически селективной легочной вазодилатации

В последнее время все более широкое применение находит селективный ингибитор 5'-ФДЭ силденафил. В ряде публикаций показано, что ингибитор 5'-ФДЭ снижает ЛАД и улучшает легочную гемодинамику. Так в 1993 году, Braner et al. [13] в опытах на животных показали, что запринаст расширяет легочные сосуды, не снижая системного давления. В дальнейшем было показано, что силденафил эффективно снижает ЛАД, улучшает физическую работоспособность и качество жизни у больных первичной легочной артериальной гипертензией и высотной легочной гипертензией [14, 15].

Таким образом, исследования в поиске наиболее подходящих

препаратов для лечения легочных гипертензий, которые обладают минимальными побочными эффектами и не влияют на системное кровообращение, являются актуальными и продолжаются.

## Цель исследования

Изучить влияние L-аргинина (Тивортина) на лёгочную гемодинамику у горцев с лёгочной гипертензией на почве ХОБЛ.

## Материал и методы исследования

В исследование было включено 58 больных горцев с лёгочной гипертензией на почве ХОБЛ, сопоставимых по возрасту, полу, уровню лёгочного артериального давления (ЛАД), показателям вентиляции и газов крови.

Критерии включения в исследование:

- ХОБЛ II и III стадии (GOLD, 2011);

- мужчины и женщины в возрасте 40–65 лет;
- среднее ЛАД выше 30 мм. рт.ст., или систолическое ЛАД выше 50 мм. рт.ст;
- письменное согласие пациента на участие.

Критерии исключения из исследования:

- больные с ХОБЛ IV стадии с дыхательной недостаточностью III степени и тяжелой правожелудочковой сердечной;
- больные с тяжелой сердечной недостаточностью (NYHA III–IV) или нестабильной стенокардией в течение последних 6 месяцев;
- беременные или кормящие женщины;
- больные с клинически значимым аллергическим заболеванием, особенно с лекарственной аллергией;
- больные с нарушенной функцией печени и почек;
- больные с наркотической зависимостью;
- больные, по мнению исследователя, не склонные к точному выполнению назначений по различным причинам.

**Дизайн исследования.** Исследование рандомизированное, плацебо-контролируемое. После проведения фоновых исследований больные рандомизированы по полу, возрасту, уровню давления в легочной артерии, показателям спирометрии, сатурации ( $\text{SaO}_2$ ) и разделены на 3 группы, чтобы они не различались по этим показателям в соответствии с планируемым лечебным вмешательством:

**Группа 1.** Больные из этой группы принимали L-аргинин 100 мл в/в капельно 1 раз в день 3 дня, затем L-аргинин 5 г в сутки внутрь в 5 приёмов (2 недели).

**Группа 2.** Больные из этой группы принимали L-аргинин 100 мл в/в капельно 1 раз в день 3 дня, затем L-аргинин 5 г в сутки внутрь в 5 приёмов + силденафил 75 мг в сутки внутрь в 3 приёма (2 недели).

**Группа 3.** Больные из этой группы принимали L-аргинин (плацебо) 100 мл в/в капельно 1 раз в день 3 дня, затем L-аргинин (плацебо) 5 г в

сутки внутрь в 5 приёмов (2 недели).

Каждый пациент принимал L-аргинин и плацебо, а также силденафил в одно и то же время. Помимо этого все пациенты в 4 группах получали базисные препараты и другие необходимые лечебные подходы, рекомендуемые при ХОБЛ.

Для осуществления поставленных задач нами использовались следующие методы исследования: оценка одышки по шкале MRC, САТ-тест, 6-минутный шаговый тест, спирометрия с бронходилатационной пробой, пульсоксиметрия (измерение  $\text{SaO}_2$ ),  $\text{CO}_2$  в выдыхаемом воздухе, ЭКГ и ЭХО-КГ.

Исследования были проведены до начала терапии, после острой пробы и в конце 2-недельного лечения L-аргинином.

Данные заносились в специальные персональные карты участников исследования, включающие информацию о пациенте (Ф.И.О., дата рождения, пол, рост, вес), установленном диагнозе, какие лекарства он применяет в настоящее время, указание на вредные привычки (курение: сколько пачек в день, сколько лет; алкоголь: сколько единиц в неделю. 1 единица алкоголя равна 285 мл пива, 25 мл спирта или 1 стакану вина), данные физикального обследования, предполагающие наличие легочной гипертензии: акцент II тона на легочной артерии, смещение границ сердца, признаки правожелудочковой сердечной недостаточности и т.д., значения артериального давления, ЧСС,  $\text{SaO}_2$ , показатели ЭКГ, ЭХО-КГ, спирометрии.

ЭКГ записывалась в состоянии покоя в 12 общепринятых отведениях на электрокардиографе фирмы «Fukuda Denishi» (Япония) при скорости движения ленты 25 мм/сек. Для получения качественной записи кожа на месте наложения электродов обрабатывалась специальным гелем. Анализ и интерпретация ЭКГ проводилась общепринятыми методами по кодам Миннесоты.

У обследованных нами больных доплер-эхокардиографическое исследование проводилось на ультразвуковой системе «Acuson Sequoia-612», кардиологическим датчиком частотой 2,5 МГц,

фирмы «Acuson» (США), в стандартном положении исследуемого на спине или на левом боку, из парастерального и верхушечного доступов, в позиции длинной и короткой осей левого желудочка определялись размеры полостей сердца и толщина его стенок. Используя парастеральную позицию короткой оси аортального клапана визуализировалась легочная артерия для доплеровского исследования кровотока в ней. Среднее ЛАД высчитывалось по времени ускорения потока в выходном отделе правого желудочка по методу, предложенному Kitabatake et al. (1983).

Вентиляционную функцию легких оценивали по результатам трехкратного исследования с помощью аппарата «Spiro Pro» фирмы «Jeger» (Германия), где оценивались наилучшие показатели.

6-минутный шаговый тест проводился в соответствии со стандартным протоколом. Пациенты были проинструктированы о целях теста, им предлагалось пройти максимальное расстояние в течение 6 мин. Перед началом и в конце теста оценивали одышку по шкале Борга или визуальной аналоговой шкале, ЧСС, ЧД и  $\text{SaO}_2$ . Пациенты прекращали ходьбу при возникновении следующих симптомов: очень тяжелая одышка, боль в грудной клетке, головокружение, боль в ногах, а также при снижении  $\text{SaO}_2$  до 80–86%.

Измеряли пройденное в течение 6-ти минут расстояние в метрах (6MWD) и сравнивали с должным показателем 6MWD (i), которое вычислялось по нижеприведенным формулам.

**Для мужчин:**  $6\text{MWD} (i) = 7,57 \times \text{рост} - 5,02 \times \text{возраст} - 1,76 \times \text{масса} - 309$  или  $6\text{MWD} (i) = 1140 - 5,61 \times \text{BMI} - 6,94 \times \text{возраст}$ .

Нижняя граница нормы = должный 6MWD (i) – 153 м.

**Для женщин:**  $6\text{MWD} (i) = 2,11 \times \text{рост} - 2,29 \times \text{возраст} - 5,78 \times \text{масса} + 667$  или  $6\text{MWD} (i) = 1017 - 6,24 \times \text{BMI} - 5,83 \times \text{возраст}$ .

Нижняя граница нормы = должный 6MWD (i) – 139 м.

Статистическая обработка полученного материала проводилась с использованием стандартных статистических программ. Достоверность



различий между группами определяли с помощью непараметрических критериев  $\chi^2$  и Z, а также, параметрического t-критерия Стьюдента с поправкой Бонферони. Эффективность применения силденафила оценивалась с помощью парного t-критерия Стьюдента. Различия считали достоверными при ( $p < 0,05$ ).

### Результаты исследования

#### Показатели легочной гемодинамики и состояние правых отделов сердца у больных ХОБЛ, жителей высокогорья.

Оценка и сравнительный анализ показателей легочной гемодинамики нами проведены у больных ХОБЛ II стадии в зависимости от высоты проживания.

Используя такой подход, больные с ХОБЛ II стадии были распределены на три следующие группы, сравнимые по полу, возрасту и показателям спирометрии: I группа ( $n=18$ ) – больные, проживающие на высотах 3200–3800 метров над уровнем моря; II группа ( $n=20$ ) – больные, проживающие на высоте 2200 метров над уровнем моря; III группа ( $n=12$ ) – больные, проживающие на высоте 760 метров над уровнем моря (табл. 1).

Результаты исследования показали, что во всех обследованных группах больных с ХОБЛ II стадии имело место повышение уровня среднего ЛАД при сопоставлении с данными здоровых. В то же время выявлены существенные различия значений среднего ЛАД между группами больных.

Так, более высокие показатели среднего ЛАД наблюдались в I-ой группе больных до  $29,9 \pm 0,2$  мм. рт.ст; ниже уровень среднего ЛАД был во II-ой группе больных. У низкорослых (III группа) изменения среднего ЛАД были незначительными и составили  $22,2 \pm 1,0$  мм. рт.ст. (табл. 1). Оценка состояния правых отделов сердца, у больных с ХОБЛ II стадии не выявила признаков гипертрофии и дилатации правого желудочка, хотя между группами имелись некоторые колебания значений.

Интерес представляют результаты исследования диастолической функции правого желудочка в I-ой и II-ой группах больных. Так, более выраженные изменения диастолической функции правого желудочка выявлены в I-ой группе больных, проживающих на значительных высотах.

Таким образом, даже при ХОБЛ II стадии с умеренными обструктивными нарушениями вентиляции, у горцев имеет место заметное повышение уровней среднего ЛАД, изменения диастолической функции правого желудочка, причем степень ее выраженности зависит от высоты проживания.

Безусловно, заслуживает внимания и изменения сатурации у горцев с ХОБЛ II стадии. Как видно из таблицы 1, значительное и достоверное снижение сатурации до  $85,1 \pm 1,48\%$  наблюдалось в I-ой группе больных, напротив, у жителей низкогорья (III группа) сатурация оставалась в пределах нормальных значений. Эффекты

L-аргинина (Тивортина) на легочное кровообращение у больных легочной артериальной гипертензией на почве ХОБЛ при 2-х недельном применении (результаты плацебо-контролируемого исследования). У 58 больных легочной артериальной гипертензией на почве ХОБЛ (44 мужчин и 14 женщин) в возрасте 44–65 лет, в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании оценено влияние L-аргинина (Тивортина) на легочное кровообращение, физическую работоспособность при 2-недельном применении по возрасту, функции внешнего дыхания, уровню насыщения артериальной крови кислородом и пройденному расстоянию при 6-минутном шаговом тесте группы пациентов достоверно не отличались друг от друга (табл. 2).

После двухнедельного лечения среднее ЛАД снизилось у пациентов ХОБЛ, принимавших как L-аргинин (I группа), так и комбинированную терапию L-аргинином и силденафилом 25 мг 3 раза в день (II группа) в среднем на  $4,2 \pm 4,5$  мм. рт.ст. ( $p=0,044$ ) и  $5,8 \pm 4,0$  мм. рт.ст. ( $p=0,05$ ) соответственно. Однако достоверных различий между этими двумя группами не было. При приеме плацебо (III группа) среднее ЛАД достоверно не изменилось через 2 недели терапии ( $p=0,87$ ).

Системное АД, ЧСС,  $SpO_2$  достоверно не изменялись ни в одной группе пациентов.

Нами также проводился 6-минутный шаговый тест для определения переносимости физических на-

Таблица 1. Показатели легочной гемодинамики и диастолическая функция правого желудочка у здоровых и больных ХОБЛ жителей высокогорья (по данным Допплер-ЭхоКГ)

Показатели	Здоровые ( $n=18$ ) 3200–3800 м	ХОБЛ II ( $n=18$ ) 3200–3800 м	ХОБЛ II ( $n=20$ ) 2200 м	ХОБЛ III ( $n=12$ ) 760 м
Возраст	$46,3 \pm 0,7$	$48,2 \pm 5,7$	$60,2 \pm 2,4^*$	$57,1 \pm 3,5^*$
ЛАД ср, мм Нq	$21,4 \pm 0,61$	$29,9 \pm 0,2^*$	$26,9 \pm 1,64$	$22,2 \pm 1,0^*$
ПЗРП, см	$1,78 \pm 0,08$	$2,08 \pm 0,2^*$	$1,47 \pm 0,1^*$	$1,7 \pm 0,08^*$
ПСПЖ, см	$0,40 \pm 0,01$	$0,47 \pm 0,04$	$0,41 \pm 0,01$	$0,34 \pm 0,02^*$
Е/А	$1,14 \pm 0,05$	$0,64 \pm 0,05^*$	$0,93 \pm 0,09^*$	
ЧСС	$86,2 \pm 2,1$	$90,7 \pm 3,5$	$88,4 \pm 1,8$	$81,7 \pm 2,5^*$
$SpO_2$ , %	$90,9 \pm 0,63$	$85,1 \pm 1,48^*$	$91,7 \pm 0,8$	$93,4 \pm 1,0^*$
ОФВ1 %	$108,3 \pm 2,5$	$74 \pm 4,7^*$	$73,4 \pm 2,7$	$65,6 \pm 5,4$

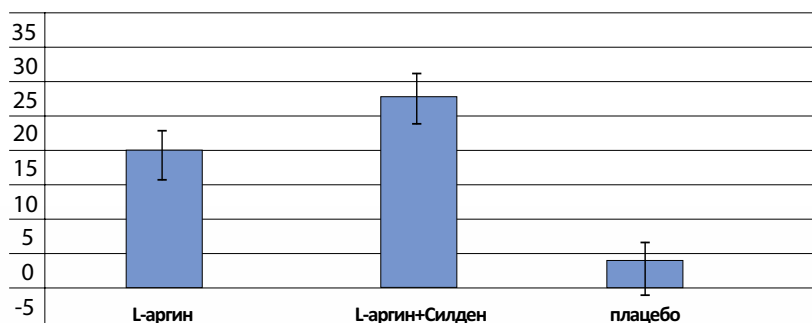
Примечание: \* – различие показателя в сравниваемых группах статистически достоверно ( $p < 0,001$ ).

Таблица 2. Исходная характеристика пациентов рандомизированных в группы L-аргинина (Тивортин) и плацебо

	L-аргинин (Тивортин)		Плацебо (n=19)
	L-аргинин (Тивортин) (n=20)	L-аргинин (Тивортин) + силденафил (n=19)	
Средний возраст	56,4±8,0	58,2±6,8	54,4±6,2
ОФВ, л/мин	2,4±0,7	2,5±1,2	1,8±0,7
SaO (%)	91,4±2,6	92,2±2,0	90,4±5,2
Пройденное расстояние, (м)	388,4±91,0	349,8±84,0	356,6±52,2

грузок до и через 2 недели терапии L-аргинином и плацебо. Следует отметить, что пройденное расстояние увеличилось как в I-ой, так и во II-ой группах больных на 22,4±23,6 метров (p=0,05) и 28,4±27,4 метров (p=0,048) соответственно. В среднем в обеих группах пройденное расстояние увеличилось на 26,8±24,0 метра (p=0,03). В группе пациентов, принимавших плацебо пройденное расстояние достоверно не изменилось и составило 3,9±19,8 метра (рис. 1).

Таким образом, L-аргинин (Тивортин) и особенно комбинация L-аргинина с силденафилом в дозе 25 мг 3 раза в сутки эффективно снижает среднее ЛАД, не влияя на системное артериальное давление, увеличивает толерантность к физическим нагрузкам у пациентов с ЛАГ на почве ХОБЛ.



Примечание: \*p=0,04, \*\*p=0,05 - различия достоверны по сравнению с фоном

Рисунок 1. Влияние L-аргинина и плацебо на пройденное расстояние при 6-минутном шаговом тесте через 2 недели терапии.

### Выводы

У горцев с ХОБЛ II стадии (средней тяжести) наблюдается повышение уровней среднего ЛАД, что требует проведения диагностических и лечебных мероприятий.

Выявлено, что L-аргинин, и особенно комбинация L-аргинина

с силденафилом при 2-недельном применении эффективно снижает легочное артериальное давление, не влияя на системное артериальное давление, улучшает переносимость физических нагрузок у пациентов с легочной артериальной гипертензией на почве ХОБЛ.

### Список литературы

1. Chaouat A., Naeije R., Weitzenblum E. Pulmonary hypertension in COPD. Eur Respir J 2008; 32: 1371–1385.
2. Jean-Luc V., Sean J. Challenges in the diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. Eur Respir Rev December 1, 2012, vol. 21, №126, 313–320.
3. Peacock A. Pulmonary hypertension. Eur Respir Rev March 1, 2013, vol. 22, №127, 20–25.
4. T.M. Sooronbaev, A.T. Altymysheva, S.B. Shabykeeva, J.K. Kadyraliev, M.M. Mirrakhimov. Effects of theophylline on respiratory function in patients with chronic obstructive pulmonary diseases. J. of Central Asian pulmonologists association, 2006; S. 34–38.
5. Aldashev A.A. High altitude pulmonary hypertension and signal transduction in cardiovascular system. In signal transduction in lung cell. Eds. J. Brody, D. Center, V.A. Tkachuk. Marcel Dekkers, New-York, P. 459–482.
6. Drama Y., Hanaoka M., Ota M., Katsuma Y., Koisumi, Kobayashi, Kubo K. Positive association of the endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism with high altitude pulmonary edema. High Altitude Medicine and Biology. 2002, 3, №1, P. 104.
7. Aldashev A.A., Sarybaev A.Sh., Sydykov A.S., Kalmursayev B.B., Kim E.V., Mamatova L., Maripov R., Kojonazarov B.K., Mirrakhimov M.M., Wilkins M.R., Morrell N.W. characterization of high altitude pulmonary hypertension.
8. Morrell N.W., Sarybaev A.Sh., Alikhan A., Mirrakhimov M.M., Aldashev A.A. ACE genotype and risk of high altitude pulmonary hypertension in Kyrgyz highlanders. Lancet, 1999, V. 353 (9155), P. 814.
9. Böger R.H. The pharmacodynamics of L-arginine. J. Nutr., 2007; 137:1650S–1655S.
10. Wu G., Morris S.M. Jr. Arginine metabolism: nitric oxide and beyond. Biochem. J., 1998; 336:1–17.
11. Morrell N.W., Atochina E.N., Morris K.G., Danilov S.M., Stenmark K.R. Angiotensin converting enzyme expression in increased in small pulmonary arteries of rats with hypoxia-induced pulmonary hypertension. J. Clin. Invest. 1995, V. 96, P. 1823–1833.
12. A.A. Aldashev, B.K. Kojonazarov, T.A. Amatov, T.M. Sooronbaev, M.M. Mirrakhimov, N.W. Morrell, J. Wharton, M.R. Wilkins. Phosphodi-esterase type 5 and high altitude pulmonary hypertension. Thorax 2005; 60: 683–687.

# Рациональная терапия острых респираторных инфекций у детей: эффективность и безопасность



Заплатников А.Л., Коровина Н.А., Глухарева Н.С., Короид Н.В.  
Российская медицинская академия последипломного образования, г. Москва

**Острые респираторные инфекции (ОРИ) являются наиболее распространенными инфекционными заболеваниями у детей. Этиология ОРИ весьма разнообразна и может быть представлена вирусными, бактериальными и атипичными возбудителями, а также различными их ассоциациями [1–3].**

В подавляющем большинстве случаев острые респираторные инфекции обусловлены разнообразными вирусами. В этих случаях говорят об острых респираторных вирусных инфекциях (ОРВИ). Известно, что более 200 вирусных возбудителей, относящихся к нескольким семействам и родам, могут вызывать ОРВИ [4]. При этом установлено, что независимо от этиологии все ОРВИ характеризуются воздушно-капельным путем передачи, тропностью возбудителей к эпителию слизистой дыхательных путей, а также однотипными патогенетическими механизмами и сходными клиническими проявлениями [1–9]. Наиболее частыми возбудителями ОРВИ являются риновирусы, респираторно-синцитиальные вирусы, аденовирусы, вирусы гриппа, парагриппа, коронавирусы [1–4]. Следует отметить, что долевое участие различных вирусных возбудителей в структуре ОРВИ непостоянно и существенно меняется неравнозначно на протяжении года. Для ОРВИ негриппозной этиологии характерна активность на протяжении всего

календарного года при небольших колебаниях в осенние и весенние месяцы. В то же время, для вирусов гриппа четко определена сезонность – появление и активное распространение в зимне-весенние месяцы года, причем штаммы вирусов гриппа В обычно завершают эпидемический подъем заболеваемости [5–7].

Среди бактериальных возбудителей ОРИ особое место занимают пиогенный стрептококк, пневмококк, гемофильная палочка, моракселла и др. Инфекции органов дыхания нередко вызываются такими атипичными возбудителями, как *Chlamydia pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae* [1–3].

В зависимости от топики поражения респираторного тракта принято выделять инфекции верхних – ВДП (ринит, назофарингит, тонзиллофарингит и др.) и нижних – НДП (ларинготрахеит, трахеит, бронхит, пневмония) дыхательных путей.

## Антибактериальная терапия

Принципы рациональной терапии детей с ОРИ основаны на комплексном подходе, включающем

адекватный режим, диету, этиотропное и симптоматическое лечение. Учитывая широкий спектр потенциальных возбудителей ОРИ, вопрос о выборе этиотропной терапии требует специального обсуждения в каждом конкретном случае. Решение при этом должно базироваться на результатах детального анализа клинико-анамнестических данных. Особенно важно избегать шаблонного подхода при определении необходимости назначения антибиотиков. Среди инфекций ВДП абсолютными показаниями для назначения антибактериальной терапии являются такие заболевания, как ангина, острый средний отит и гнойный синусит. При инфекционных поражениях НДП антибиотики показаны при пневмонии. Кроме этого, антибиотики назначают в тех случаях ОРИ, когда отсутствуют признаки преимущественного очага инфекционного поражения, но имеют место: фебрильная лихорадка более 3 дней, выраженные симптомы интоксикации, нейтрофильный лейкоцитоз (особенно при увеличении уровня лейкоцитов выше 15 тыс.), повышение концентрации



С-реактивного белка более 30 мг/л и/или увеличение прокальцитонина до 2 нг/мл [8].

Выбор конкретных антибактериальных средств зависит от этиологии и нозологической формы заболевания, а также анамнестических данных (указание на предшествующее использование антибиотиков и их переносимость и т.д.). Так, при тонзиллите, вызванном бета-гемолитическим стрептококком группы А, препаратом выбора является пенициллин (феноксиметилпенициллин – при пероральном применении или бензилпенициллин – в случае необходимости его парентерального введения). В тех случаях, когда у ребенка имеет место аллергия на пенициллин, терапию проводят современными макролидами (рокситромицин, кларитромицин, азитромицин, джозамицин и др.). У детей с хроническим тонзиллитом, рецидивирующим аденоидитом при интеркуррентной острой вирусной инфекции для снижения риска обострения может быть показана местная антибактериальная терапия фузафуном.

При остром среднем отите и гнойном синусите терапию начинают с амоксициллина. Аналогичен стартовый выбор и при нетяжелых формах внебольничной терапии, вызванной типичными пневмотропными возбудителями (пневмококк, гемофильная палочка). В то же время, если указанные заболевания развиваются у ребенка, который в предшествующие месяцы уже получал амоксициллин, терапию следует начинать с β-лактамаз-защищенных антибиотиков (амоксициллин/клавуланат или ампициллин/сульбактам или цефалоспорины II-III поколения). При непереносимости β-лактамов терапию проводят современными макролидами. Кроме этого, макролиды являются также препаратами выбора при хламидийных и микоплазменных респираторных инфекциях [1-3, 8, 10].

### Противовирусные средства

Для этиотропного лечения острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) у детей используются специфические и не-

специфические противовирусные лекарственные средства [2-6]. Возможности специфической этиотропной терапии ОРВИ ограничены и представлены только препаратами противогриппозного действия. К неспецифическим противовирусным лекарственным средствам относятся интерфероны и их индукторы.

Специфическим противогриппозным действием обладают римантадин и его производные, осельтамивир и занамивир [7, 10]. Производные римантадина ингибируют раннюю стадию специфической репродукции вируса гриппа, нарушают процессы передачи вирусного генетического материала в цитоплазму клетки, а также угнетают выход вирусных частиц из клетки. Однако применение препаратов римантадина ограничено теми формами гриппозной инфекции, которые вызваны вирусом гриппа типа А. Кроме этого, в настоящее время отмечена высокая резистентность циркулирующих вирусов гриппа к римантадину и его производным [7].

Осельтамивир и занамивир являются специфическими противогриппозными препаратами, которые избирательно ингибируют нейраминидазу вирусов гриппа типа А и В. Нейраминидаза вируса гриппа принимает активное участие в процессах вирусной репликации, а также в высвобождении дочерних вирионов из инфицированных клеток. Ингибируя нейраминидазу, данные препараты нарушают репликацию вирусов гриппа, препятствуют выходу вирионов из инфицированной клетки и тем самым предотвращают дальнейшее распространение инфекции в организме.

Неспецифическая противовирусная терапия ОРВИ проводится препаратами интерферона и его индукторами [1-3, 6, 8-10]. Интерферон активирует синтез специфических внутриклеточных ферментов, ингибирующих процессы вирусной репликации. Активируя цитотоксические Т-лимфоциты и натуральные киллеры, интерфероны стимулируют лизис клеток, инфицированных вирусами. Среди препаратов интерферона выделяют природные интерфероны (интерферон человеческий

лейкоцитарный) и рекомбинатные (реаферон, виферон, гриппферон и др.). К индукторам интерферона относят лекарственные препараты, повышающие способность клеток организма к синтезу эндогенного интерферона. К химиотерапевтическим индукторам эндогенного интерферона относятся амиксин, арбидол, циклоферон и др. Кроме этого, эффектом усиления образования интерферона обладает анаферон – иммуномодулятор, содержащий сверхмалые дозы аффинноочищенных антител к γ-интерферону. Выбор конкретных препаратов интерферона и индукторов эндогенного интерферона для лечения ОРВИ у детей определяется возрастом ребенка, комплаентностью и индивидуальной переносимостью. Максимальный терапевтический эффект противовирусных препаратов возможен лишь при их своевременном назначении – с первых часов заболевания.

### Симптоматическая терапия

Симптоматическая терапия при ОРВИ направлена на уменьшение тех клинических проявлений заболевания, которые нарушают самочувствие ребенка и при определенных обстоятельствах могут привести к развитию осложнений. Наиболее часто таковыми являются лихорадка, насморк и кашель, что и определяет применение лекарственных средств для купирования указанных симптомов [1-3, 6, 8, 9]. Так как лихорадка является защитно-приспособительной реакцией организма, активирующей иммунитет, то при хорошем самочувствии у детей, не имеющих факторов риска, повышение температуры в пределах 38,5°C не требует применения антипиретиков. При этом можно ограничиться физическими методами охлаждения. Детей первых 2 мес жизни, пациентов с тяжелыми заболеваниями органов дыхания, кровообращения, центральной нервной системы (ЦНС), метаболическими нарушениями, а также с фебрильными судорогами в анамнезе рассматривают как группу риска по развитию осложнений на фоне лихорадки, что и определяет необходимость применения жаропонижающих средств, даже при невы-

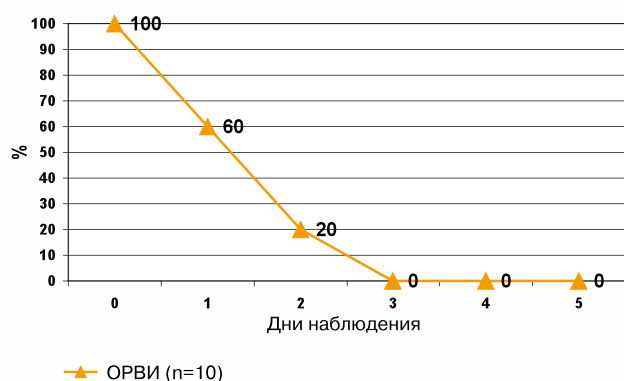
соком (до 38,0°C) уровне гипертермии. Препаратами выбора при этом являются парацетамол и ибупрофен. Повторное применение препаратов, при использовании рекомендуемых доз, возможно не ранее чем через 4-6 ч. Применение ацетилсалициловой кислоты и ее производных при ОРВИ недопустимо в связи с высоким риском развития синдрома Рейе.

## Ринит

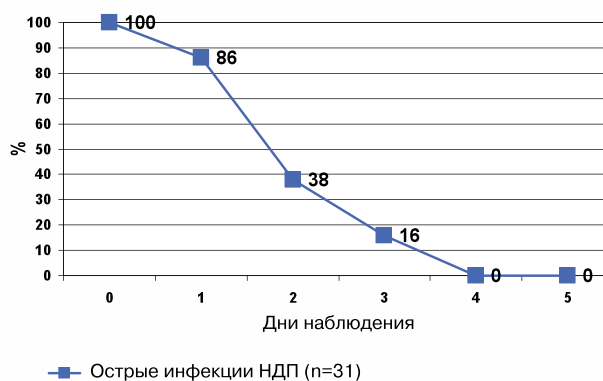
Насморк является также одним из наиболее частых клинических проявлений ОРВИ [1-3, 6, 8]. Из-за вирусного воспаления слизистой носа, приводящего к развитию отека, уменьшается просвет носовых ходов, затрудняется носовое дыхание, нарушается адекватный дренаж параназальных синусов и аэрация среднего уха. Для купирования насморка у детей до 12-летнего возраста используются местные сосудосуживающие препараты (топические

деконгестанты), среди которых выделяют производные имидазолина (оксиметазолин, ксилометазолин, тетризолин, инданазолин, нафазолин) и бензолметанола (фенилэфрин). При выборе деконгестантов должен учитываться возраст ребенка, а также характеристики конкретного препарата (форма выпуска, продолжительность терапевтического эффекта, степень цитотоксичности и др.). При этом нарушение рекомендованных режимов дозирования может привести к развитию нежелательных эффектов: как местных (медикаментозный ринит, атрофия слизистой носа), так и системных (тахикардия, сердечная аритмия, изменения артериального давления, беспокойство, нарушение сна, а в крайне тяжелых случаях – гипотермия и угнетение ЦНС вплоть до комы). Терапия сосудосуживающими препаратами не должна превышать 3-5 дней [1, 8, 9].

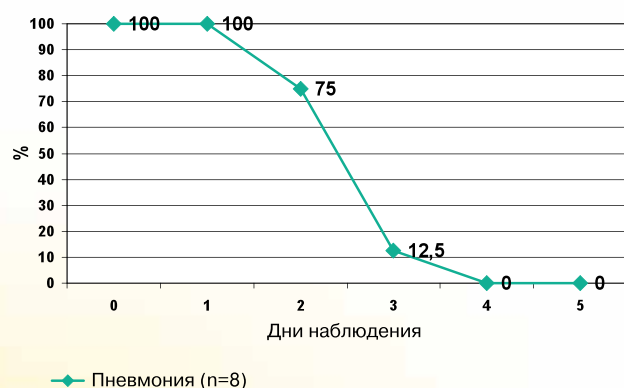
В целях повышения эффективности терапии ринита и снижения риска развития нежелательных эффектов от применения топических деконгестантов может использоваться ирригационно-элиминационная терапия. Промывание полости носа приводит к многократному разбавлению действующих на слизистую оболочку факторов (бактерий, аллергенов, триггеров и др.), механическому ее очищению. При этом преимущество имеют средства, содержащие гипертоническую концентрацию солей. Это обосновано механизмом их действия: они способны облегчать носовое дыхание посредством осмотического эффекта, в то время как изо- и гипотонические солевые растворы только очищают и увлажняют слизистую оболочку. Противоотечное и муколитическое действие гипертонических растворов реализуется за счет выпота тканевой жидкости в полость носа согласно осмотическому градиенту.



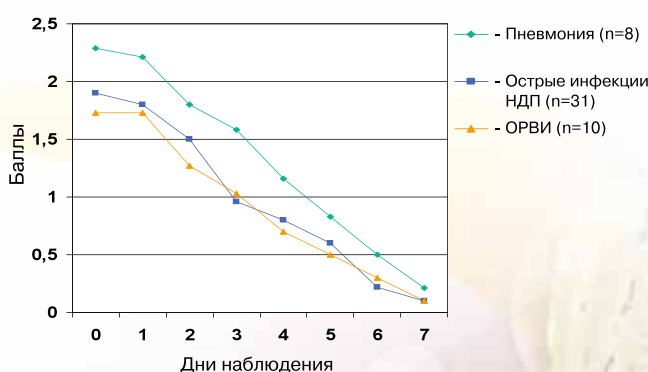
**Рисунок 1.** Терапевтическая эффективность препарата Флавамед® у детей при ОРВИ. Скорость трансформации кашля из непродуктивного в продуктивный (дети с непродуктивным кашлем)



**Рисунок 2.** Терапевтическая эффективность препарата Флавамед® у детей при острых инфекциях НДП. Скорость трансформации кашля из непродуктивного в продуктивный (дети с непродуктивным кашлем)



**Рисунок 3.** Терапевтическая эффективность препарата Флавамед® у детей при острой пневмонии. Скорость трансформации кашля из непродуктивного в продуктивный (дети с непродуктивным кашлем)



**Рисунок 4.** Терапевтическая эффективность препарата Флавамед® у детей при острых инфекциях органов дыхания (n=49). Динамика интенсивности кашля

### Средства от кашля

Выбор лекарственных средств от кашля при лечении ОРВИ у детей должен проводиться на основе детального анализа клинических особенностей (частота, интенсивность, болезненность, наличие мокроты и ее характер и т.д.) [1, 6, 8-12]. В тех случаях, когда кашель редкий, а скудная мокрота не отличается высокой вязкостью, могут быть использованы отхаркивающие препараты (производные гвайфенезина, различные фитопрепараты). У детей раннего возраста отхаркивающие препараты применять нужно с большой осторожностью, так как избыточная стимуляция рвотного и кашлевого центров может привести к аспирации, особенно если ребенок имеет поражение ЦНС. Назначение противокашлевых препаратов при ОРВИ может быть оправдано, когда отмечается сухой, навязчивый, частый кашель. Целесообразно подчеркнуть, что в этих случаях предпочтение должно отдаваться ненаркотическим противокашлевым препаратам (бутамират, окселадин, глауцин декстрометорфан и др.), которые обладают выраженным эффектом, не уступающим кодеин-содержащим препаратам, но при этом не оказывают угнетающего влияния на дыхательный центр и не вызывают привыкания.

### Муколитики

В тех случаях, когда кашель характеризуется наличием густой, вязкой, трудноотделяемой мокроты, показано назначение одного из муколитиков (амброксол, бромгексин, ацетилцистеин, карбоцистеин).

### Амброксол

Следует отметить, что среди муколитических препаратов в последние годы все более широкое применение находят производные амброксола, что определяется высокой терапевтической эффективностью и высоким профилем безопасности [1, 9-15]. Амброксол – активный N-деметилованный метаболит бромгексина – обладает секретомоторным, секретолитическим и отхаркивающим действием. Основными фармакологическими

эффектами амброксола являются: усиление образования трахеобронхиального секрета путем стимуляции железистых клеток слизистой оболочки; стимуляция альвеолярной секреции сурфактанта; усиление образования поверхностно-активных субстанций на уровне альвеол; стимуляция двигательной активности мерцательного эпителия и нормализация мукоцилиарного транспорта. Фармакокинетика амброксола характеризуется быстрым развитием терапевтического эффекта и длительным его сохранением. При пероральном приеме амброксола эффект наступает уже через 30 мин и продолжается в течение 6-12 ч. Период полувыведения препарата из плазмы при этом составляет 7-12 ч.

Установлено, что амброксол характеризуется высокой клинической эффективностью при разных заболеваниях ВДП и НДП. При этом показано, что кроме муколитического эффекта, препарат обладает рядом дополнительных позитивных терапевтических свойств [8-17]. Так, результаты исследования J. Peralta и соавт. (1987 г.) наглядно показали возможность амброксола потенцировать проникновение антибактериальных препаратов в легочную ткань и бронхиальное дерево как при острых, так и при хронических инфекционно-воспалительных заболеваниях респираторного тракта. При этом было установлено, что благодаря сочетанному использованию антибиотика и амброксола эрадикация возбудителей происходит существенно быстрее [14].

М. Bianchi и соавт. (1987 г.) и В. Gibbs и соавт. (1999 г.) установили, что амброксол обладает противовоспалительной активностью. Указанный эффект связывают со способностью препарата ингибировать продукцию провоспалительных цитокинов и биологически активных веществ [15, 16]. Так, М. Bianchi и соавт. (1987 г.) показали, что под действием амброксола уменьшается продукция интерлейкина-1 и фактора некроза опухоли [15]. Кроме этого, оказалось, что амброксол оказывает ингибирующее влияние на процессы высвобождения гистамина, лейкотриенов и цитокинов из лейкоцитов

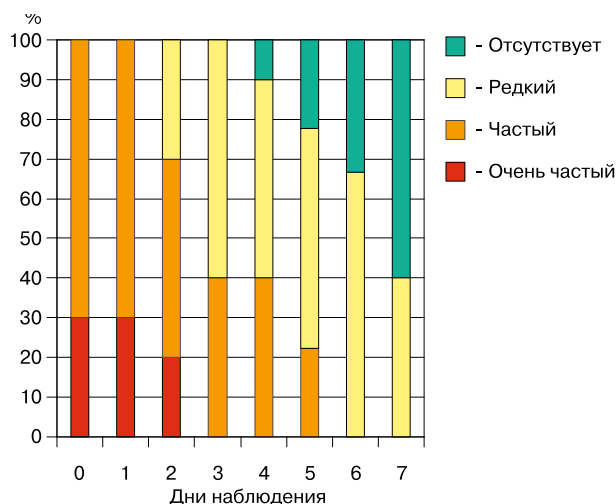
и тучных клеток [16], что в сочетании с его способностью препятствовать развитию бронхообструкции за счет усиления продукции фосфатидилхолина альвеолоцитами 2-го типа определяет эффективность применения в комплексной терапии бронхообструктивного синдрома [17].

### Флавамед®

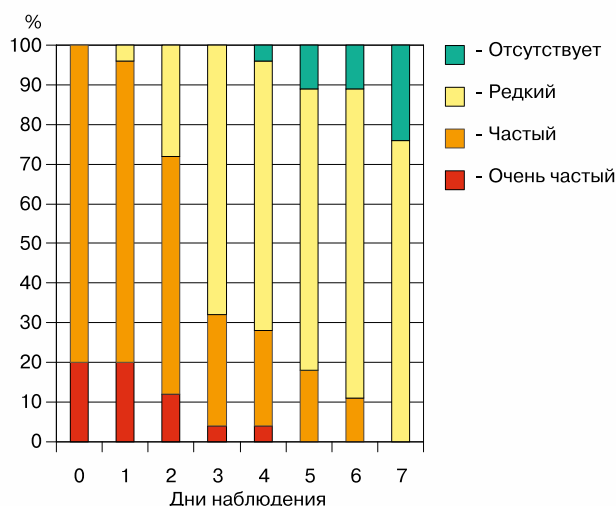
В настоящее время в России зарегистрировано несколько препаратов амброксола, среди которых – Флавамед® (Берлин-Хеми АГ, Германия) – совсем недавно появился в арсенале практикующих врачей. Флавамед® выпускается в двух формах: в виде раствора, содержащего 15 мг амброксола в 5 мл, и в виде таблеток по 30 мг. Раствор Флавамед® имеет приятный вкус с ароматом малины, не содержит глюкозы и спирта [10].

Нами была проведена клиническая апробация препарата Флавамед® при лечении кашля у детей в возрасте от 1 мес до 14 лет с острыми инфекциями ВДП и НДП, которые сопровождались непродуктивным кашлем с плохо отделяемой мокротой. Протокол апробации предусматривал включение детей не позднее 3-го дня с начала заболевания, отсутствие другой муколитической и отхаркивающей терапии, а также добровольное информированное согласие родителей. Лечащий врач ежедневно оценивал интенсивность и частоту кашля, а также такие его показатели, как продуктивность и характер мокроты. Для оценки интенсивности и частоты кашля использовали балльную систему, в которой максимальные значения признака соответствовали 3 баллам, а отсутствие симптома принимали за 0 баллов. Особое внимание уделяли переносимости апробируемого препарата. Кроме этого, анализировали результаты анкетирования родителей, которые оценивали удобство формы выпуска и способ применения препарата Флавамед®, а также его органолептические свойства. Клиническую эффективность препарата изучали на основании результатов статистической обработки данных, полученных из карт наблюдения тех пациентов, лечение которых соответствовало протоколу.

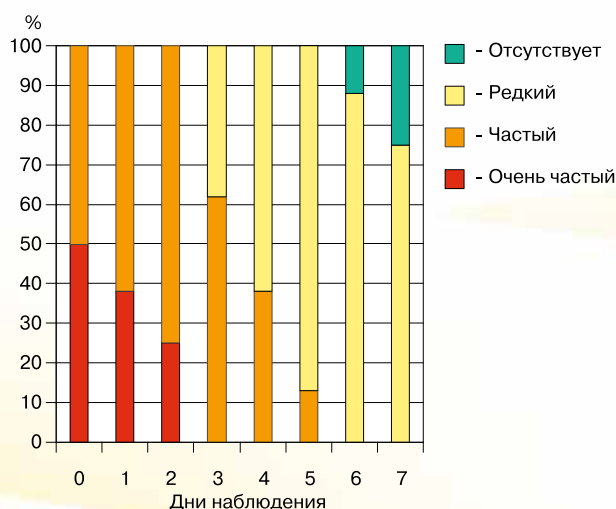




**Рисунок 5.** Терапевтическая эффективность препарата Флавамед® у детей с ОРВИ (n=10). Динамика частоты кашля



**Рисунок 6.** Терапевтическая эффективность препарата Флавамед® у детей с острыми инфекциями НДП (n=31). Динамика частоты кашля



**Рисунок 7.** Терапевтическая эффективность препарата Флавамед® у детей с острой пневмонией (n=8). Динамика частоты кашля

### Клиническое исследование

Всего было обследовано 55 детей, которые полностью соответствовали критериям включения. Подавляющее большинство пациентов, включенных в программу клинической апробации препарата Флавамед®, было представлено детьми дошкольного возраста (76,3%; n=42). При этом дети первых 2 лет жизни составили 30,9% (n=17), дети в возрасте 2–5 лет – 45,4% (n=25), дети 6–12 лет – 18,2% (n=10) и дети старше 12 лет – 5,3% (n=3). Анализ распределения пациентов по нозологическим формам показал, что острые инфекции ВДП переносили лишь 18,2% (n=10) детей, в то время как острые инфекционные поражения нижних отделов респираторного тракта имели место в 81,8% (n=44) случаев. При этом острый ларинготрахеит, острый трахеобронхит и острый простой бронхит были выявлены у 65,5% (n=36) детей. У 16,4% (n=9) пациентов, включенных в программу клинической апробации препарата Флавамед®, была диагностирована пневмония. Флавамед® назначали в строгом соответствии с официальными рекомендациями по режиму дозирования и способу применения. При этом детям до 2 лет Флавамед® назначали в виде раствора по 2,5 мл 2 раза в день, от 2 до 5 лет – в виде раствора по 2,5 мл 3 раза в день, от 6 до 12 лет – в виде раствора по 5 мл (1 мерная ложка) 2–3 раза в день или по 1 /2 таблетки (1 таблетка по 30 мг) 2–3 раза в день. Детям старше 12 лет Флавамед® назначали по 10 мл раствора первые 2–3 дня 3 раза в день, затем 2 раза в день или в виде таблеток: в первые 2–3 дня по 1 таблетке (1 таблетка по 30 мг)

3 раза в день, затем по 1 таблетке 2 раза в день. Апробацию закончили все 55 детей, однако оценка клинической эффективности препарата Флавамед® была проведена на основании статистической обработки данных 49 пациентов, так как из-за некорректного заполнения 6 карт наблюдения их данные не использовали. Учитывая, что результаты апробации не выявили статистических различий между значениями анализируемых показателей при остром ларинготрахеите, остром трахеобронхите и остром простом бронхите, все указанные нозологические формы были объединены в одну группу наблюдения, которую условно обозначили как «острые инфекционные поражения НДП, исключая пневмонию» («острые инфекции НДП»). В целом клиническую эффективность препарата Флавамед® изучали в 3 группах пациентов: у детей с острыми инфекциями ВДП – группа «ОРВИ» (20,4%; n=10); у детей с острыми инфекциями НДП, исключая пневмонию – группа «острые инфекции НДП» (63,3%; n=31); у детей с пневмонией – группа «острая пневмония» (16,3%; n=8). Корректное проведение анкетирования родителей позволило провести анализ изучаемых данных во всех 55 случаях.

### Результаты и выводы

Результаты клинической апробации свидетельствуют о том, что включение препарата Флавамед® в комплексную терапию детей с ОРИ приводило к быстрой трансформации непродуктивного кашля в продуктивный, а также к уменьшению интенсивности и частоты кашля. Так, использование препарата Флавамед® для лечения

кашля у 40% детей с ОРВИ сопровождалось позитивным эффектом уже через 1-е сутки от начала приема. К концу 3-х суток терапии муколитический эффект препарата Флавамед® был отмечен у всех детей из данной группы (рис. 1). Аналогичная тенденция была отмечена и у детей с инфекциями НДП. Трансформация сухого кашля во влажный при этом происходила к концу 2-х суток терапии у 62% пациентов, на 3-и сутки – у 84% и на 4-е сутки – у 100% (рис. 2). Назначение апробируемого препарата детям с острой пневмонией также характеризовалось его высокой терапевтической эффективностью (рис. 3). Так, появление влажного кашля и более легкое отхождение мокроты у 87,5% детей с пневмонией были отмечены уже к концу 3-х суток лечения. При этом особо следует отметить, что после 4 дней терапии препаратом Флавамед® у всех детей с пневмонией кашель становился продуктивным, с хорошо отделяемой мокротой (см. рис. 3).

Быстрая трансформация характера кашля из непродуктивного в продуктивный, а также более легкое

отхождение при этом мокроты сопровождалось и значимым снижением его интенсивности и частоты. Двукратный регресс интенсивности кашля был отмечен уже на 3–4-й день использования препарата Флавамед® независимо от нозологической формы заболевания (рис. 4). Снижение выраженности кашля отмечали как в утренние и дневные часы, так и в ночное время. Установлено также, что назначение препарата Флавамед® сопровождалось снижением частоты кашля. Так, у детей с ОРВИ к 5-му дню терапии частый кашель оставался только у 2 пациентов из 10, к 7-му дню лечения кашель был купирован в 60% случаях, а у остальных детей был редкий и неинтенсивный (рис. 5). Аналогичные данные были получены и при анализе изучаемых параметров у детей с острыми инфекциями НДП, а также при пневмонии (рис. 6, 7).

Особо отмечено, что препарат Флавамед® хорошо переносился. Побочных эффектов и/или нежелательных явлений при его применении отмечено не было. Аналогичная оценка переносимости препарата Флава-

мед® была получена и при проведении анкетирования родителей, дети которых получали препарат. Анализ результатов анкетирования родителей показал не только отличную или хорошую переносимость препарата в подавляющем большинстве случаев (91,5%), но и удобную форму выпуска и режим дозирования препарата Флавамед®, что определило его высокий комплаенс (94,5%).

В заключение следует еще раз подчеркнуть, что терапия детей с ОРВИ должна быть комплексной и включать режим, диету, этиотропное и симптоматическое лечение. Рациональное использование современных лекарственных средств позволяет быстро купировать основные симптомы заболевания и существенно снижает риск развития осложнений. Строгое соблюдение официальных рекомендаций по выбору лекарственных средств и режиму дозирования позволяет добиться не только терапевтической эффективности, но и высокого профиля безопасности, что и определяет в целом позитивный результат лечения.

### Список литературы

1. Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика. Научно-практическая программа Союза педиатров России. М.: Международный фонд охраны здоровья матери и ребенка, 2002.
2. Учайкин В.Ф., Нисевич Н.И., Шамшева О.В. Инфекционные болезни у детей. – М.: Гэотар Медиа, 2013. – 688 с.
3. Red Book: 2010. Report of the Committee on Infection Diseases. 27rd: American Academy of Pediatrics, 2010.
4. Медицинская вирусология/ Под ред. Д.К. Львова. М.: Медицинское информационное агентство, 2008, 656 с.
5. О мероприятиях по профилактике гриппа и острых респираторных вирусных инфекций в эпидсезоне 2013-2014 годов. (<http://www.rosпотреbnadzor.ru/epidemiologic>).
6. Заплатников А.Л., Бурцева Е.И., Гирина А.А. и др. Современные возможности и принципы рациональной терапии гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций у детей. Вопросы современной педиатрии. – 2014. – Том 13. – №1. – С. 129-133.
7. WHO: Influenza Update N°200 ([http://www.who.int/influenza/gisrs\\_laboratory/updates/summary\\_report/en/index.html](http://www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/updates/summary_report/en/index.html))
8. Таточенко ВК. Педиатру на каждый день. М.: Контент Пресс, 2009.
9. Коровина НА, Заплатников А.Л. Острые респираторные вирусные инфекции в амбулаторной практике врача-педиатра. М.: Медпрактика, 2004.
10. Государственный реестр лекарственных средств. М.: МЗ РФ. Интернет-версия: [www/drugreg.ru](http://www.drugreg.ru), обновление 18.09.2014.
11. Геппе Н.А, Малахов А.Б. Муколитические и противо-кашлевые средства в практике педиатра (лекция). Детский доктор. 1999; 4:42-5.
12. Коровина Н.А, Захарова И.Н, Заплатников А.Л, Овсянникова Е.М. Кашель у детей. Противокашлевые и отхаркивающие лекарственные средства в педиатрической практике. М.: Посад, 2000.
13. Косенко И.М. Муколитические препараты в современной клинической практике. Cons. Med. Педиатрия (Прил.). 2010; 1:52-8.
14. Peralta J., Paderoso J., Corazza C. et al. Ambroxol plus amoxicillin in the treatment of exacerbation of chronic bronchitis. Drug Res 1987; 8:37 (II).
15. Bianchi M., Mantovani A., Erroi A. et al. Ambroxol inhibits interleukin 1 and tumor necrosis factor production in human mononuclear cells. Agents and actions 1990; p. 31-14.
16. Gibbs BF, Schmutzler W. Ambroxol inhibits the release of histamine, leukotrienes and cytokines from human leukocytes and mast cells. Inflamm Res 1999; 48: 86-93.
17. Strittmatter WJ, Hirata F, Axelrod J. Phospholipid methylation unmasks cryptic beta-adrenergic receptors in rat reticulocytes. Science 1979; 204: 1205-7.





# Флавамед<sup>®</sup> АМБРОКСОЛ<sup>®</sup>

**У меня есть свой секрет -  
пью при кашле Флавамед!**

## ФЛАВАМЕД РАСТВОР ОТ КАШЛЯ ДЛЯ ДЕТЕЙ

- ✓ ОКАЗЫВАЕТ ДВОЙНОЕ ДЕЙСТВИЕ: РАЗЖИЖАЕТ ВЯЗКУЮ МОКРОТУ И ОБЛЕГЧАЕТ ОТКАШЛИВАНИЕ
- ✓ ПРИЯТНЫЙ ВКУС И МАЛИНОВЫЙ АРОМАТ
- ✓ НЕ СОДЕРЖИТ В СОСТАВЕ АЛКОГОЛЬ
- ✓ ИМЕЕТ МЕРНУЮ ЛОЖКУ ДЛЯ УДОБСТВА ДОЗИРОВАНИЯ



### ФЛАВАМЕД РАСТВОР / СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ\*

Раствор	После еды
Дети до 2 лет	½ мерной ложки (2,5 мл) 2 раза в день
Дети 2-5 лет	½ мерной ложки (2,5 мл) 3 раза в день
Дети 6-12 лет	1 мерная ложка (5 мл) 2-3 раза в день
Взрослые и дети от 12 лет	2 мерные ложки (10 мл) первые 2-3 дня - 3 раза в день Затем: 2 раза в день

#### Показания к применению

- показан при острых хронических заболеваниях бронхов и легких

#### Побочные явления

Иногда

- реакции гиперчувствительности (кожная сыпь, отек лица, затруднение дыхания, зуд)
- тошнота, боль в животе, рвота

#### Противопоказания

- повышенная чувствительность к амброксолу или одному из компонентов препарата
- 1 триместр беременности

#### Особые указания

При появлении любых изменений со стороны кожи или слизистых следует немедленно прекратить прием амброксола и обратиться к врачу.

С осторожностью применять при нарушениях бронхиальной моторики и усиленной секреции слизи, при нарушении функции почек и при тяжелых заболеваниях печени, при непереносимости гистаминных препаратов.

У детей младше 2 лет Флавамед<sup>®</sup> раствор от кашля следует применять только под наблюдением врача.

Следует соблюдать меры предосторожности: в период беременности, в первом триместре беременности и не рекомендуется в период лактации.

#### Отпускается из аптек без рецепта врача

Перед применением и назначением необходимо изучить инструкцию по медицинскому применению.

Представительство АО «Берлин-Хеми АГ» в РК, Г.Алматы, ул.Луганского № 54, коттедж №2  
Тел. +7 (727) 244-61-83, 244-61-84, 244-61-85



# Интерстициальные заболевания легких: точка зрения практического врача



Петров Д.В., Овсянников Н.В., Капралов Э.А., Капустян О.В.  
Городская клиническая больница №1 им. Кабанова А.Н., г. Омск.

**В статье рассматривается гетерогенная группа заболеваний, классифицируемых как интерстициальные заболевания легких, с позиции практического врача-пульмонолога.**

*Редкие болезни важны потому, что они действуют не только на наши чувства, но и на разум.*

*Р. Вирхов*

Высказывание, послужившее эпиграфом к этой статье, имеет самое непосредственное отношение к группе заболеваний, называемых интерстициальными заболеваниями легких (ИЗЛ). Еще 40 лет назад эти заболевания диагностировались крайне редко и были малоизвестны большинству практикующих врачей. Исключение составляли отдельные специалисты в академических центрах и НИИ. Первая монография по этой проблеме в нашей стране была издана 30 лет назад [1]. Позднее новый уровень знаний по данной проблеме был представлен в руководстве для врачей под названием «Интерстициальные заболевания легких» [2]. Разделы, посвященные заболеваниям легких, проявляющимся рентгенологическим синдромом диссеминации, неизменно находили отражение в руководствах по болезням органов дыхания, респираторной медицине и пульмонологии [3–6].

Внедрение в реальную клиническую практику таких методов исследования, как фибробронхоскопия, мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ), компьютерная томография высокого разрешения

(КТВР), малоинвазивных методов биопсии легкого, плевры и внутригрудных лимфатических узлов (пункционная трансторакальная биопсия, видеоторакоскопия, медиастиноскопия, эндобронхиальная биопсия), современных методов исследования функции внешнего дыхания, методов молекулярной генетики позволило значительно улучшить диагностику и дифференциальную диагностику заболеваний, относящихся к этой группе, добиться определенного прогресса в их лечении и улучшить прогноз больных.

Интерстициальные заболевания легких – преимущественно хронические заболевания легочной ткани, проявляющиеся воспалением и нарушением структуры альвеолярных стенок, эндотелия легочных капилляров, перивазальных и перилимфатических тканей [7].

Интерстициальные заболевания легких могут быть классифицированы по этиологическому признаку [7].

## **I. Вдыхание различных веществ из окружающей атмосферы.**

*Неорганические вещества:*

- силикоз;
- асбестоз;

- бериллиоз.

*Органические вещества:*

- гиперсенситивный пневмонит, или экзогенный аллергический альвеолит.

**II. Реакция на лекарственные препараты** (антибиотики, препараты для химиотерапии, антиаритмические препараты).

**III. Системные заболевания соединительной ткани:**

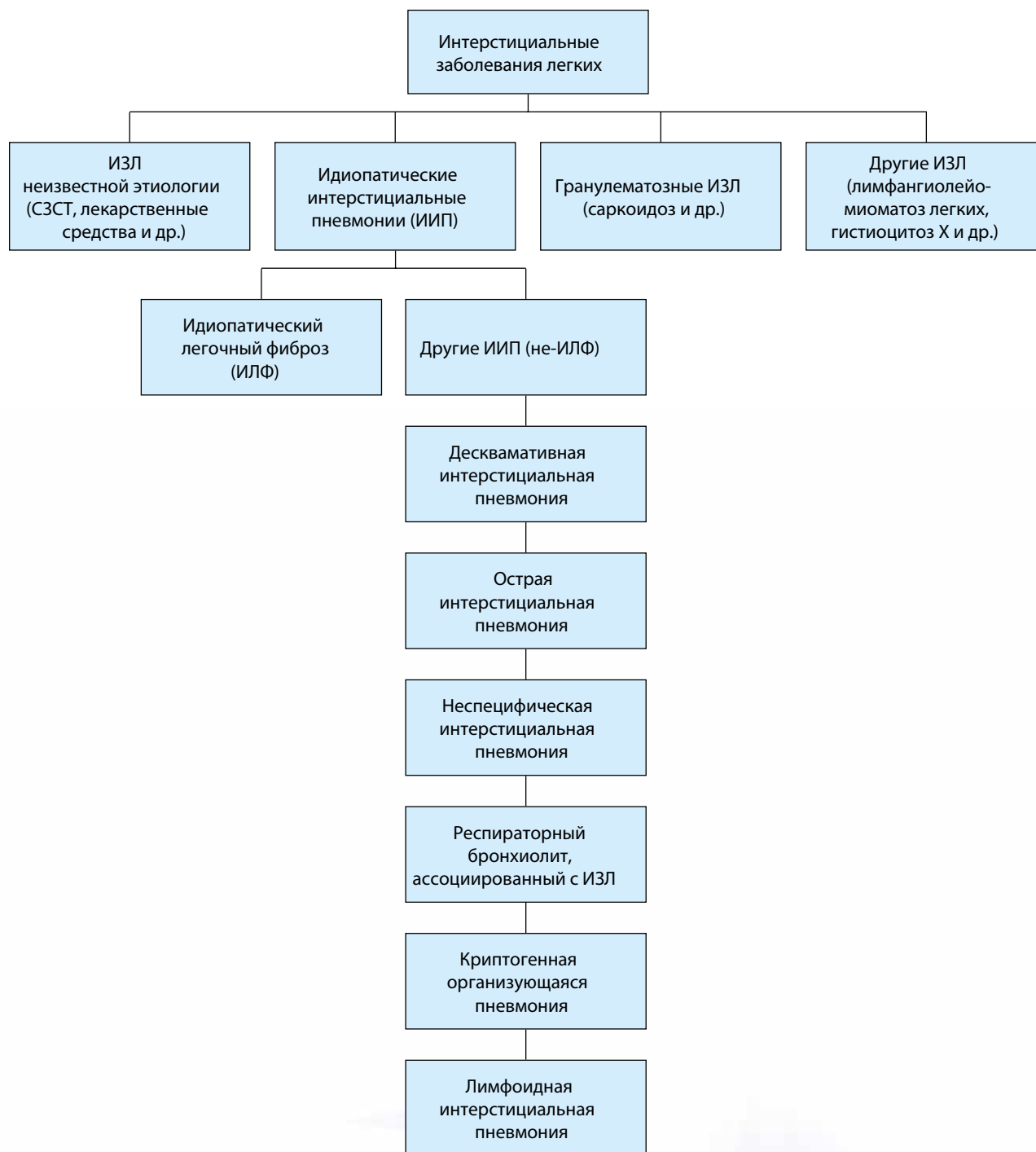
- склеродермия;
- системная красная волчанка;
- ревматоидный артрит;
- дерматомиозит.

**IV. Инфекции:**

- атипичная пневмония (тяжелый острый респираторный синдром);
- пневмоцистная пневмония;
- туберкулез.

**V. Идиопатические:**

- саркоидоз;
- идиопатический пневмофиброз;
- гистиоцитоз X;
- альвеолярный протеиноз;
- идиопатические интерстициальные альвеолиты – острый интерстициальный альвеолит (острая интерстициальная



**Рисунок.** Классификация ИЗЛ, предложенная ATS/ERS (2002) (по [8]). СЗСТ – системные заболевания соединительной ткани.

пневмония, синдром Хаммена-Рича) и др.

#### VI. Злокачественные опухоли:

- лимфангитный карциноматоз.

#### VII. Интерстициальные заболевания легких, ассоциированные:

- с заболеваниями печени (хронический активный гепатит, первичный билиарный цирроз печени);

- с легочными васкулитами (гранулематоз Вегенера, лимфоматоидный гранулематоз, системный некротизирующий васкулит, гиперсенситивный васкулит);

- с реакцией «трансплантат против хозяина».

Если принять за основу морфологические особенности, то ИЗЛ могут быть разделены на следующие группы:

1) фиброзирующие альвеолиты (идиопатический интерстициальный фиброз, экзогенный аллергический альвеолит, токсические альвеолиты; фиброзирующие альвеолиты как синдром при системных заболеваниях соединительной ткани, при хроническом активном гепатите);

2) гранулематозы (саркоидоз легких, гистиоцитоз Х легких, диссеминированный туберкулез легких,

пневмокониозы, пневмомикозы);

3) васкулиты при коллагеновых заболеваниях (узелковый периартериит, гранулематоз Вегенера и другие некротизирующие васкулиты; при идиопатическом гемосидерозе легких и синдроме Гудпасчера);

4) группа так называемых болезней накопления (альвеолярный протеиноз, альвеолярный микролитиаз, первичный амилоидоз легких, остеопластическая пневмопатия);

5) легочные диссеминации опухолевой природы (бронхиолоальвеолярный рак, карциноматоз легких первичный и метастатический, поражение легких при лимфогранулематозе, лейкозах, лимфангиолейомиоматоз легких) [2].

Как видно из приведенных классификаций, при разных подходах совершенно различные ИЗЛ могут оказаться в одной группе. Поэтому Американским торакальным обществом и Европейским респираторным обществом (ATS/ERS) была предложена клиничко-патологическая классификация ИЗЛ, которая на сегодняшний день в большей степени соответствует задачам реальной клинической практики (рисунок) [8].

Диагностика ИЗЛ сложна и основывается на комплексной оценке клинической картины заболевания, результатов рентгенологических исследований (в первую очередь МСКТ и КТБР органов грудной клетки), функциональных легочных тестов, лабораторных данных и патоморфологического исследования.

Клиническая картина ИЗЛ в силу большой гетерогенности этой группы заболеваний неспецифична. Например, при саркоидозе органов дыхания заболевание часто не манифестирует. В случае идиопатической интерстициальной пневмонии может отмечаться период высокой лихорадки, общий интоксикационный синдром, кашель, чаще непродуктивный, одышка при физической нагрузке. При формировании «сотового» легкого в клинической картине преобладает выраженная одышка с вентиляционными нарушениями по рестриктивному типу и снижением диффузионной способности легких. В этом случае развивается карти-

на хронического легочного сердца. В ряде случаев ИЗЛ может сопровождаться или даже впервые манифестировать развитием спонтанного пневмоторакса (гистиоцитоз Х).

Рентгенологические проявления ИЗЛ также весьма разнообразны [9, 10]. R.W. Webb, C.B. Higgins предложили следующие характерные томографические паттерны ИЗЛ:

1) узелковый и ретикулярный паттерн:

- силикоз;
- пневмокониоз/антракоз;
- аллергический пневмонит (гиперсенситивный пневмонит);
- гистиоцитоз Х;
- лимфангический карциноматоз;
- саркоидоз;
- альвеолярный микролитиаз;

2) линейный паттерн:

- идиопатический легочный фиброз;
- неспецифическая интерстициальная пневмония;
- саркоидоз;
- постлучевой пневмонит;
- фиброз легких при коллагенозах;
- асбестоз;
- реактивные пневмониты в ответ на определенные лекарственные препараты;
- лимфангический карциноматоз;

3) кистозный паттерн:

- идиопатический легочный фиброз («пчелиные соты») – этот паттерн представляет собой сочетание линейных плотностей и кистозных полостей;
- лимфангиолейомиоматоз;
- гистиоцитоз Х;
- лимфоцитарная интерстициальная пневмония;

4) паттерн плотности по типу «матового стекла»:

- аллергический пневмонит (гиперсенситивный пневмонит);
- острый интерстициальный пневмонит;
- десквамативный интерстициальный пневмонит;
- неспецифический интерстициальный пневмонит;
- альвеолярный протеиноз (в сочетании с утолщением меж-

долькового интерстиция);

- идиопатический легочный фиброз;
- альвеолярное кровоизлияние;

5) паттерн альвеолярной консолидации:

- криптогенная организующаяся пневмония;
- хроническая эозинофильная пневмония;
- бронхиолоальвеолярный рак;
- лимфома;
- альвеолярный протеиноз;
- васкулит;
- легочное кровоизлияние;
- интерстициальный отек (легочное сердце);

Гистоморфологическая верификация ИЗЛ является важнейшим методом постановки диагноза. Для получения материала могут быть использованы следующие методы: цитологическое исследование плевральной жидкости; исследование бронхиальных и бронхоальвеолярных смывов; чрескожная тонкоигольная биопсия легкого; браш-биопсия и щипковая биопсия бронхов; биопсия плевры, легочной ткани и внутригрудных лимфоузлов при проведении видеоторакоскопии, медиастиноскопии или торакотомии.

Морфологически при ИЗЛ могут выявляться следующие изменения [11]:

1. диффузное альвеолярное повреждение (ранняя – острая экссудативная и поздняя – пролиферативная фазы);
2. гранулема (эпителиоидноклеточная с казеозным некрозом или без него, с гигантскими многоядерными клетками Пирогова-Лангханса, мелкая некротизирующая, эозинофильная);
3. гиалинизированные узелки;
4. бронхиолит;
5. интерстициальный фиброз;
6. изменения при болезнях накопления и эндогенной миелинизации.

Встречаются такие случаи, когда у одного больного обнаруживаются гистологические и/или компьютерно-томографические признаки нескольких ИЗЛ одновременно. Морфологические признаки различных



Таблица. Распределение больных, состоящих на диспансерном учете в пульмонологическом кабинете городской клинической больницы №1 им. Кабанова А.Н., по нозологическим формам

Нозологическая форма	Количество пациентов
Саркоидоз	438
Лимфангиолейомиоматоз	4
Синдром Черджа-Стросс	12
Идиопатический интерстициальный фиброз	45
Идиопатический гемосидероз	2
Амилоидоз легких	1
Облитерирующий бронхиолит	3
Интерстициальная лимфоидная пневмония	5
Альвеолярный микролитиаз	1
Эпителиоидно-клеточная гемангиоэндотелиома	2
Недифференцированный васкулит	6

ИЗЛ могут выявляться в одном или нескольких биоптатах, взятых в различных участках легких [12].

Гетерогенность ИЗЛ, сложность и многообразность их проявлений привели к пониманию того, что гистологическое заключение не является «золотым стандартом» диагностики этой патологии [13]. В настоящее время в диагностике ИЗЛ наиболее эффективен «динамический интегральный подход», или «многопрофильный» подход с участием клинициста, специалиста лучевой диагностики и патоморфолога [11]. На наш взгляд, в состав специалистов, участвующих в постановке диагноза ИЗЛ, должен быть включен и торакальный хирург, выполняющий забор биопсийного материала. Материал должен быть получен из анатомических об-

разований, где отмечаются наиболее выраженные изменения, и в необходимом для полноценного морфологического исследования объеме, а не так, как это удобнее выполнить хирургу.

До 2005 г. в Омске больные ИЗЛ наблюдались в общей лечебной сети, где участковые терапевты и врачи общей практики, не имея достаточной подготовки, не могли адекватно лечить, наблюдать и проводить реабилитацию таких пациентов. С 2005 г. больные ИЗЛ наблюдаются на базе городской клинической больницы №1 им. Кабанова А.Н., где им проводится МСКТ, фибробронхоскопия, видеоторакоскопия с биопсией внутригрудных лимфатических узлов, плевры, легких, эфферентные методы терапии и гипербарическая оксигенация. Организация процес-

сов диагностики, лечения и реабилитации больных с орфанной патологией органов дыхания включает в себя следующие этапы:

1. пульмонологический кабинет поликлиники (обследование: МСКТ, фибробронхоскопия, спирография, эхокардиография, лабораторное обследование, консультации смежных специалистов);
2. отделение торакальной хирургии (биопсия);
3. пульмонологическое отделение (дообследование и начало лечения);
4. дневной пульмонологический стационар (продолжение терапии);
5. пульмонологический кабинет поликлиники (коррекция терапии, реабилитация и пожизненный диспансерный учет).

Нозологические формы, представленные на сегодняшний день в группе диспансерного учета пульмонологического кабинета поликлиники, приведены в таблице.

Таким образом, ИЗЛ из редкой патологии превратились в весьма актуальную проблему. Сложность диагностики ИЗЛ диктует необходимость «многопрофильного» подхода с участием пульмонолога, специалиста лучевой диагностики, патоморфолога и торакального хирурга. Работа с этой категорией пациентов должна осуществляться в учреждениях здравоохранения, имеющих соответствующую диагностическую базу и подготовленных специалистов.

## Список литературы

1. Диссеминированные процессы в легких / Под ред. Н.В. Путова. М., 1984.
2. Интерстициальные заболевания легких: Рук. для врачей / Под ред. М.М. Ильковича, А.Н. Кокосова. СПб., 2005.
3. Болезни органов дыхания: Рук. для врачей / Под ред. Н.Р. Палеева. Т. 4. М., 1990.
4. Болезни органов дыхания: Рук. по внутренним болезням / Под ред. Н.Р. Палеева. М., 2000. С. 574–665.
5. Респираторная медицина: Руководство / Под ред. А.Г. Чучалина. М., 2007. Т. 2. С. 217–311.
6. Пульмонология: Национальное руководство / Под ред. А.Г. Чучалина. М., 2009. С. 634–731.
7. Кристал Р.Дж. // Внутренние болезни: В 10 кн. / Под ред. Е. Браунвальда и др. М., 1995. Кн. 6. С. 111–126.
8. American Thoracic Society; European Respiratory Society // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2002. V. 165. №2. P. 277.
9. Webb R.W., Higgins C.B. Thoracic Imaging: Pulmonary and Cardiovascular Radiology. N.Y., 2005.
10. Collins J., Stern E.J. Chest Radiology: the Essentials. 2nd ed. Philadelphia, 2008. P. 37.
11. Черняев А.Л., Самсонова М.В. Патологическая анатомия легких: Атлас. М., 2011.
12. Travis W.D. et al. // Пульмонология. 2013. №5. С. 9.
13. Визель И.Ю., Визель А.А. // Практическая медицина. 2013. №5 (74). С. 68.

Впервые опубликовано в журнале «Практическая пульмонология» №1, 2014, стр. 34–38.

# Применение кларитромицина в терапии острых респираторных болезней у детей



Симонова А.Ю.

Научный центр здоровья детей РАМН, г. Москва

**Острые респираторные болезни продолжают лидировать в структуре заболеваемости детей и подростков. В статье представлены современные данные об этиологии острых и рецидивирующих бронхитов, а также внебольничных пневмоний у детей. Особое внимание уделено выбору антибактериального препарата при лечении пневмоний на основании недавно принятой научно-практической программы «Внебольничная пневмония у детей: распространенность, диагностика, лечение и профилактика» (2010 г.). Приведены современные отечественные и зарубежные данные о резистентности микроорганизмов к антибактериальным препаратам. В статье представлено описание биологических, фармакокинетических и антимикробных свойств макролидных антибиотиков. Дана подробная характеристика свойств макролидного антибиотика кларитромицина, приведена тактика его использования при болезнях органов дыхания у детей.**

В настоящее время респираторные болезни занимают одно из ведущих мест в структуре заболеваемости детей и подростков [1]. На их долю приходится до 70% всей инфекционной заболеваемости в этой возрастной группе.

Под термином острые респираторные болезни подразумевают все острые неспецифические инфекционные болезни респираторного тракта, этиология которых может быть различна: вирусная, вирусно-бактериальная, бактериальная. Из всей этой группы болезней особое внимание педиатров и пульмонологов принадлежит острым, рецидивирующим бронхитам и внебольничным пневмониям. Установлено, что чаще всего этим заболеваниям подвержены дети, входящие в группу так называемых

«часто болеющих». На их долю приходится до 67,7–75% всех случаев острых респираторных инфекций. При этом часто болеющие дети являются группой риска по развитию бактериальных осложнений [1, 2].

Острый бронхит – острое воспаление слизистой оболочки бронхов, вызываемое различными инфекционными, реже физическими или химическими факторами (по МКБ-10 J20,0–J20,9). Рецидивирующим (J40) называют бронхит, эпизоды которого имеют место 2–3 раза в течение года и более лет подряд при заболевании ОРВИ [3].

По данным ряда авторов, заболеваемость детей острым бронхитом составляет 75–250 случаев на 1000 человек в год (это на 2 порядка выше, чем заболеваемость пневмонией); максимальных значений за-

болеваемость острым бронхитом достигает в группе детей в возрасте от 1 до 3 лет. Распространенность рецидивирующего бронхита в возрастной группе от 1 до 3 лет составляет 40–50 случаев на 1000 человек; в группе детей в возрасте 4–6 лет – 75–100 случаев на 1000 человек; в возрасте 7–9 лет – 30–40 случаев на 1000 детей [4, 5]. В экологически неблагоприятных зонах, а также среди детей, подверженных воздействию табачного дыма, частота рецидивирующих бронхитов достигает 250 случаев на 1000 детей [4].

Среди этиологических факторов бронхитов у детей основное значение имеет вирусная инфекция (парагрипп, респираторно-синцициальная инфекция, аденовирусная инфекция и др.) и вирусно-бакте-

риальные ассоциации. Бактериальные бронхиты у детей могут развиваться как осложнение острой респираторной инфекции [4]. При рецидивирующих бронхитах в микробном пейзаже преобладает *Haemophilus influenzae* (более чем у половины больных) и *Streptococcus pneumoniae* (у каждого третьего), реже обнаруживается *Moraxella (Branhamella) catarrhalis* [6].

В последние годы отмечается рост распространенности атипичных внутриклеточных возбудителей (*Chlamydia trachomatis*, *Chlamydophila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*) при острых бронхолегочных болезнях у детей. Частота выделения *S. pneumoniae* и *M. pneumoniae* колеблется от 10 до 20–50%, особенно в период эпидемических вспышек [7]. Атипичные возбудители определяются также при рецидивирующем бронхите (*S. pneumoniae* – 7–31%, *M. pneumoniae* – 15–20%) [6, 7].

Внебольничные пневмонии до настоящего времени остаются актуальной проблемой педиатрии и пульмонологии в связи с высокой распространенностью и высокой смертностью, особенно среди детей первого года жизни. По данным на 2009 г., распространенность внебольничных пневмоний среди детей первого года жизни в Российской Федерации составила 3,5 на 10 000 родившихся живыми [8]. Заболеваемость внебольничными пневмониями среди детей в возрасте от 0 до 14 лет составила 8,86% на 1000 детей, проживающих в РФ. Среди подростков в возрасте 15–17 лет эта цифра составила 3,96% на 1000 человек [8].

Под внебольничной пневмонией понимают острое инфекционное заболевание легких различной (преимущественно бактериальной) этиологии, развивающееся вне больницы или в первые 48–72 ч. госпитализации, сопровождаемое лихорадкой и симптомами поражения нижних дыхательных путей (одышка, кашель и др.), наличием инфильтративных изменений на рентгенограмме [3, 9].

Внебольничная пневмония классифицируется по этиологии, морфологическим формам, по течению и тяжести. Выделяют следующие формы пневмонии по этиологии: бактериальная, вирусная, грибковая, паразитарная, хламидийная, микоплазменная, смешанная (J12–J18). По морфологическим формам (на основе клинико-рентгенологических данных) выделяют: очаговую, очагово-сливную, сегментарную, полисегментарную, лобарную и интерстициальную пневмонии. По течению болезни различают острые (длительностью до 6 нед.) и затяжные пневмонии (длительностью более 6 нед.) [3]. По тяжести выделяют пневмонию средней тяжести и тяжелую. Тяжесть пневмоний определяется выраженностью клинических проявлений и наличием осложнений. Осложнения: плевральные (плеврит), легочные (полостные образования, абсцесс), легочно-плевральные (пневмоторакс, пиопневмоторакс), инфекционно-токсический (бактериальный) шок [3, 9, 10].

Своевременная диагностика и адекватная терапевтическая тактика острых бронхолегочных болезней во многом определяет исход заболевания. Необходимость унификации подходов к диагностике и терапии пневмоний у детей нашла свою реализацию в разработке новой Рабочей классификации основных клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей (2009 г.) и национального стандарта – научно-практической программы «Внебольничная пневмония у детей: распространенность, диагностика, лечение и профилактика» (2010 г.). Данная программа была разработана под руководством акад. РАМН, проф. А.Г. Чучина. Программа была принята Российским респираторным обществом в ноябре 2010 г. и рекомендована к широкому внедрению.

В программе приведены определения, критерии диагностики внебольничной пневмонии, принципы ее терапии и профилактики, а также представлена этиологическая

структура внебольничных пневмоний, которая различается в зависимости от возраста.

Внебольничные пневмонии у детей первых 6 мес. жизни можно разделить на две группы по клиническим проявлениям и этиологии: типичные пневмонии – фокальные (очаговые, сливные), развивающиеся на фоне фебрильной лихорадки, и атипичные – с преимущественно диффузными изменениями в легких, протекающие при незначительно повышенной и нормальной температуре тела. Возбудители типичных пневмоний – кишечная палочка и другая грамотрицательная кишечная флора, стафилококки, реже – *M. catarrhalis*, пневмококки, *H. influenzae*. Возбудителем атипичных пневмоний чаще всего является *S. trachomatis* [10].

В большинстве случаев внебольничные пневмонии у детей в возрасте от 6 мес. до 5 лет вызваны *S. pneumoniae* (70–80%) [11, 12]; до 10% пневмоний в этом возрасте – *H. influenzae* типа b. Атипичные пневмонии, вызванные *M. pneumoniae*, наблюдают у 15% больных, а *S. pneumoniae* – у 3–7% [11, 12]. У детей в возрасте старше 5 лет типичные внебольничные пневмонии пневмококковой этиологии составляют 35–40% всех случаев, атипичные пневмонии, вызванные *M. pneumoniae* и *S. pneumoniae* – 23–44 и 15–30%, соответственно [11, 12]. Редкими возбудителями внебольничных пневмоний в этом возрасте являются *H. influenzae*, *Staphylococcus aureus* и *Klebsiella pneumoniae* [13].

Антибиотикотерапия – важнейший компонент комплексного лечения болезней органов дыхания у детей. Особое внимание в настоящее время уделяется изучению резистентности микроорганизмов к антибиотикам.

Важным аспектом данной проблемы является рост числа штаммов *S. pneumoniae* со сниженной чувствительностью к пенициллину. По данным зарубежных авторов, в США их число достигает 21,2% [14], в Испании – 22,9% [15], в Японии – 44,5% [16]. В России изучению



уровня устойчивости пневмококков к основным антибактериальным препаратам было посвящено многолетнее многоцентровое клинико-бактериологическое исследование ПеГАС (1999–2009 гг.). Мониторинг антибиотикорезистентности *S. pneumoniae* позволил получить достоверные и сопоставимые данные о чувствительности *S. pneumoniae* к антимикробным препаратам в различных регионах России [17]. Высокую активность на протяжении десяти лет продемонстрировал амоксициллин (также в комбинации с ингибиторами бета-лактамаз). Чувствительность штаммов *S. pneumoniae* к данным антибиотикам 99,6% [17].

Главная роль в терапии средне-тяжелых и тяжелых пневмококковых инфекций принадлежит цефалоспорином III поколения – цефотаксиму и цефтриаксону, которые на протяжении 10 лет демонстрируют высокую активность в отношении пневмококков (99,6–99% чувствительных штаммов). Однако настораживает рост числа устойчивых штаммов с 0,4% (1999–2003 гг.) до 1% (2006–2009 гг.) [17].

Широкое использование во всем мире для терапии пневмококковых инфекций в разных возрастных группах получили макролиды. Примечательным фактом является отсутствие проблемы в России макролидорезистентности пневмококков. Уровень устойчивости *S. pneumoniae* к представителям данной группы антибиотиков в различные периоды не превышал 8,2% [17]. Данные антибактериальные препараты могут быть рекомендованы для терапии нетяжелых пневмококковых инфекций (пневмоний, бронхитов, отитов, синуситов). Достоинством макролидов является возможность их сочетания с бета-лактамами при тяжелых бронхолегочных болезнях, что повышает эффективность терапии [10].

Учитывая роль возбудителей в развитии болезней, актуальной является проблема резистентности других возбудителей, играющих важное этиологическое значение

при респираторной патологии; обсуждаются данные чувствительности к антибиотикам, чья роль доказана при данной патологии у детей.

Большинство макролидов неактивны в отношении *H. influenzae*. Это связано с природной низкой чувствительностью этого микроорганизма к эритромицину. Исключения составляют два препарата: азитромицин и кларитромицин. Имеются сообщения, свидетельствующие, что кларитромицин действует *in vitro* на *H. influenzae* слабее, чем азитромицин, при этом активность кларитромицина *in vivo* усиливается в 2–4 раза благодаря образованию активного метаболита (14-гидроксикларитромицина) [18].

Основной механизм резистентности *H. influenzae* к антибиотикам пенициллинового ряда связан с продукцией бета-лактамаз. Как показывает исследование ПеГАС II, уровень устойчивости к аминопенициллинам (ампициллину, амоксициллину) среди клинических штаммов *H. influenzae* в России в 2003–2005 гг. составлял 5,4%. Не было выделено устойчивых штаммов к амоксициллину/клавуланату, цефалоспорином III поколения и фторхинолонам [10]. *M. catarrhalis* продуцирует бета-лактамазу, в связи с чем обладает природной резистентностью к пенициллину и аминопенициллинам, сохраняя высокую чувствительность к макролидам, цефалоспорином II и III поколения [19].

Известно, что атипичные возбудители *M. pneumoniae* и *C. pneumoniae* устойчивы к бета-лактамам антибиотикам. Однако они обладают высокой чувствительностью к макролидным антибиотикам, в связи с чем последние являются препаратами выбора при лечении болезней, вызванных атипичной флорой.

Выбор антибактериального препарата и пути его введения до сих пор является сложной задачей для врача. В научно-практической программе «Внебольничная пневмония у детей: распространенность, диагностика, лечение и про-

филактика» (2010 г.) этой проблеме уделено особое внимание. Выбор антибактериального препарата для этиотропной терапии внебольничной пневмонии проводится с учетом наиболее вероятного возбудителя, характера его резистентности и природной активности препаратов [9].

В педиатрической практике отдается предпочтение пероральному введению антибиотиков, что исключает психотравмирующее действие медицинских манипуляций при парентеральных способах введения лекарств [19–21]. Новые пролонгированные формы антибиотиков сокращают кратность их введения, обладают широким спектром действия и низкой токсичностью, что позволяет их широко использовать в поликлинических условиях. Однако пероральная антибактериальная терапия показана только при легких и средне-тяжелых формах болезни. При тяжелом течении бронхолегочного заболевания и при возникновении осложнений обосновано парентеральное введение антибактериальных препаратов (внутривенное, внутримышечное) с переходом на пероральный прием антибиотика при положительной клинической динамике (ступенчатый метод лечения) [6, 19].

При проведении антибактериальной терапии острых бронхолегочных болезней у детей используются, главным образом, три группы антибактериальных препаратов: макролиды и представители бета-лактамов антибиотиков (пенициллины и цефалоспорины). Учитывая этиологию бронхолегочного воспаления, чувствительность к антибиотикам основных пневмотропных микроорганизмов, рост инфекционных болезней, вызванных атипичными внутриклеточными возбудителями [6, 7], и аллергической патологии в популяции (в т.ч. реакций на препараты пенициллинового ряда), обосновано широкое применение макролидных антибиотиков при болезнях органов дыхания у детей.

Антимикробные препараты

группы макролидов используются в клинической практике более 50 лет и за это время зарекомендовали себя как высокоэффективные и наиболее безопасные антибиотики [21–24]. Основу химической структуры макролидов составляет макроциклическое лактонное кольцо, связанное с одним, двумя или тремя боковыми углеводородными цепями.

Первым антибиотиком из группы макролидов, нашедшим клиническое применение, стал эритромицин А, полученный в 1952 г. из культуры почвенного гриба *Streptomyces erythreus*. Макролиды классифицируются по происхождению (природные, полусинтетические, кетолиды) и химической структуре (14-, 15- и 16-членные). «Новые» макролиды (препараты II поколения – полусинтетические антибиотики) отличаются наличием бактерицидного эффекта, большей эффективностью в отношении *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, большей кислотоустойчивостью, более высокой биодоступностью, увеличенной способностью проникать в ткани и внутрь клеток, пролонгированным действием и лучшей переносимостью [22]. Одним из представителей «новых» макролидов является кларитромицин. По химической структуре он относится к 14-членным макролидным антибиотикам.

**Спектр антимикробного действия** макролидов разнообразен [21, 23]. Макролиды высокоэффективны в отношении грамположительных микроорганизмов и грамотрицательных кокков, а именно стрептококка, пневмококка, менингококка, гонококка, трепонем, клостридий, листерий, коринебактерий дифтерии и эритразмы, бациллы сибирской язвы. Макролиды эффективны и против пенициллин-назообразующего стафилококка, грамотрицательных бактерий (гемофильной палочки, моракселлы, бордетеллы, хеликобактера, боррелий), внутриклеточных микроорганизмов (легионеллы, хламидии, микоплазмы, уреаплазмы, гарднереллы,

коксииеллы, риккетсии), атипичных микобактерий (*Mycobacterium avium*, *Mycobacterium leprae*). Имеются указания, что кларитромицин превосходит другие макролиды также по действию на хламидии, микоплазмы, уреаплазмы, легионеллы, стафилококки, стрептококки, хеликобактер, коксииеллы и бартонеллы, атипичные микобактерии [21]. Новый класс макролидов – кетолиды (телитромицин) характеризуются высокой активностью против *S. pneumoniae* и других грамположительных кокков [24]. Другой представитель макролидов – спирамицин обладает противопротозойным эффектом (в отношении токсоплазм).

Для всех макролидов характерен постантибиотический эффект, который заключается в сохранении антимикробного действия препарата после прекращения приема антибиотика. Это обусловлено необратимыми изменениями рибосом возбудителя и, как следствие, блокированием синтеза белка в рибосомах [22]. В отличие от других антибактериальных препаратов макролиды оказывают не только антибактериальное действие, но и обладают неантибактериальной активностью: противовоспалительной, иммуномодулирующей и секретолитической [25].

Неантибактериальные эффекты макролидов [22, 26]:

- уменьшение выработки провоспалительных цитокинов моноцитами (ИЛ-1, TNF±) и лимфоцитами (ИЛ-1, ИЛ-2, ФНО-α);
- снижение образования медиаторов воспаления (простагландинов, лейкотриенов и тромбоксанов);
- повышение активности Т-киллеров;
- при накоплении в нейтрофилах и макрофагах усиление их фагоцитарной активности и миграции в очаг воспаления;
- влияние на окислительные реакции в фагоцитах и способствование их дегрануляции;
- антиоксидантный эффект;
- улучшение мукоцилиарного

транспорта;

- уменьшение степени эозинофильного воспаления;
- уменьшение гиперреактивности бронхов, снижение бронхоконстрикции, обусловленной угнетением выработки ацетилхолина;
- уменьшение секреции слизи бокаловидными клетками.

Всеми вышеперечисленными свойствами обладает кларитромицин, что послужило основанием для изучения его эффективности у пациентов с бронхиальной астмой и другими аллергическими болезнями [26].

Механизм действия макролидов состоит в связывании с каталитическим пептидил-трансферазным центром 50s-субъединицы рибосом. Это приводит к нарушению процессов транслокации и транспептидации, преждевременному отщеплению растущей тРНК – полипептидной цепочки и, в результате, к подавлению синтеза белка в рибосомах микробных клеток. Характер действия макролидов бактериостатический. В высоких концентрациях макролиды II поколения (азитромицин и кларитромицин) оказывают бактерицидное действие [22].

### Фармакокинетика

Для макролидов характерно быстрое всасывание в ЖКТ. Пища значительно уменьшает биодоступность эритромицина, в меньшей степени – рокситромицина, азитромицина и mideкамицина. Биодоступность кларитромицина никак не зависит от приема пищи [24]. Оптимальный pH для всасывания кларитромицина 7,5. Максимальная концентрация действующего вещества в крови после приема внутрь достигается через 1–3 ч.

Из-за высокой растворимости в липидах макролиды хорошо проникают в различные ткани. Макролиды обнаруживаются в высоких концентрациях в ткани миндалин, среднего уха, придаточных пазух носа, легких, желудка, печени, почек, предстательной желе-

зы, уретры, матки и ее придатков, щитовидной железы, селезенки, мышечной ткани, лимфатических узлах, бронхиальном секрете, альвеолярной, плевральной и перитонеальной жидкостях. Через гематоэнцефалический барьер макролиды не проникают, но проходят через плаценту и экскретируются с материнским молоком.

В отличие от других антибактериальных препаратов, макролиды хорошо проникают внутрь клеток организма человека, создавая длительно сохраняющиеся высокие внутриклеточные концентрации. Содержание кларитромицина в клетках в 16–24 раза выше, чем в сыворотке крови, что имеет важное значение для лечения инфекционных болезней, вызываемых внутриклеточными возбудителями [22].

Важной особенностью макролидов является их способность накапливаться в макрофагах, которые транспортируют их в инфекционно-воспалительный очаг, создавая в нем концентрацию выше, чем в здоровых тканях [24]. Под воздействием бактериальных стимулов происходит выделение и обратный активный захват «неутилизированного» микроорганизмами препарата [24].

Макролиды метаболизируются в системе цитохрома P450 3A (CYP3A) печени, выводятся преимущественно с желчью. Почечная экскреция составляет 5–10% [21–24].

Особенностью кларитромицина является и то, что он создает высокие концентрации в моче (15–40% дозы). При почечной недостаточности требуется коррекция дозы антибиотика [22–24]. Хорошая переносимость макролидов делает их одной из наиболее безопасных групп антибиотиков. В пульмонологической практике макролиды назначают в 70–80% случаев, побочные эффекты наблюдаются значительно реже, чем на пенициллины и цефалоспорины [24]. Наиболее часто побочные эффекты наблюдаются со стороны ЖКТ: тошнота, рвота, метеоризм, боли в животе и другие (часто имеют ме-

сто при приеме эритромицина). При применении кларитромицина они возникают редко и не требуют отмены препарата. Несколько чаще непереносимость макролидов наблюдается при их длительном применении или назначении в высоких дозах. Однако и в этом случае необходимость прекращения терапии отмечена не чаще чем в 3% случаев. Реже отмечаются другие нежелательные реакции (со стороны печени, ЦНС, сердца, аллергические). Данные о перекрестной аллергии сразу к нескольким антибиотикам отсутствуют [24].

### Лекарственные взаимодействия

При сочетании макролидов с бактерицидными антибиотиками антибактериальный эффект снижается. Антагонизм наблюдается при сочетании макролидов с линкозамидами или амфениколами, механизм действия которых также состоит в связывании 50s-субъединицы рибосом. Синергизм действия отмечается при комбинировании макролидов с тетрациклинами и сульфаниламидами.

Антациды и  $H_2$ -гистаминоблокаторы уменьшают всасывание всех макролидов (до 50%). Все макролиды повышают биодоступность дигоксина [22].

Показания к применению макролидов определяются спектром их активности, фармакокинетическими особенностями и противовоспалительным действием. Интрацеллюлярное накопление позволяет использовать их при инфекциях, вызванных внутриклеточными микроорганизмами. Высокие концентрации в очаге воспаления делают их средством выбора при лечении инфекций дыхательных путей, органов малого таза, кожи и мягких тканей, *H. pylori*-ассоциированной патологии, коклюше, дифтерии, токсоплазмозе и других болезнях. Макролиды широко применяются для лечения внебольничных пневмоний и бронхитов.

Многочисленные исследования свидетельствуют о том, что макролидные антибиотики являются

препаратами первого выбора при атипичных пневмониях, вызванных внутриклеточными возбудителями, при выявлении *M. catarrhalis*; также при внебольничных пневмониях пневмококковой этиологии, особенно у детей с аллергическими заболеваниями (бронхиальная астма, аллергический ринит, атопический дерматит и другие) и повышенной чувствительностью к антибиотикам пенициллинового ряда, при неэффективности бета-лактамов антибиотиков [6, 9, 19].

Большинство бронхитов у детей любого возраста не требуют антибактериальной терапии вследствие вирусной этиологии процесса. Вопрос о назначении антибактериальных препаратов возникает при наличии или присоединении бактериальной флоры: стойкая лихорадка более 3 сут., неблагоприятный преморбидный фон, нарастание интоксикации, гнойная мокрота, воспалительная реакция со стороны периферической крови [27].

Одним из наиболее часто назначаемых антибактериальных препаратов, входящих в группу макролидов, является кларитромицин. Он высокоэффективен в отношении микоплазм, хламидий, легионелл, пневмококков и наряду с азитромицином имеет клинически значимую активность против гемофильной палочки [10], устойчив к разрушающему действию бета-лактамаз. Кларитромицин имеет высокую тропность к легочной ткани, в которой накапливается в концентрациях, многократно превышающих таковые в сыворотке крови, что обуславливает его эффективность против внутриклеточных возбудителей [24]. Кларитромицин проникает в фагоцитирующие клетки, что обуславливает его высокие концентрации в очаге воспаления; обладает противовоспалительным, иммуномодулирующим и секретолитическим действием. Кларитромицин уменьшает гиперреактивность бронхов и бронхоконстрикцию [18, 24, 26].

Антибактериальный препарат представлен несколькими лекарственными формами как для па-



рентерального введения, так и для приема внутрь. Важным является наличие детских лекарственных форм в виде суспензий (в 5 мл 125 мг и в 5 мл 250 мг) для различных возрастных групп. Прием кларитромицина не связан с приемом пищи. Исследована безопасность и эффективность антибактериального препарата у детей с 6 мес. Суточная доза кларитромицина у детей 7,5 мг/кг 2 раза в сут. Длительность курса лечения в среднем составляет 7–14 дней.

Кларитромицин включен в стандарты медицинской помощи больным пневмонией и острым бронхитом (приказ №263 от 23.11.2004 г. и приказ №108 от 12.02.2007 г.) и рекомендован Российским респираторным обществом [9, 10] в качестве препарата выбора при нетяжелой внебольничной пневмонии и при подозрении на атипичную этиологию бронхолегочного заболевания у детей и взрослых.

Таким образом, кларитромицин занимает одно из лидирующих мест среди антибактериальных препаратов при лечении острых, рецидивирующих бронхитов у детей, а также при внебольничных пневмониях, и может быть широко использован в педиатрической практике с учетом этиологического спектра заболевания.

Таким образом, кларитромицин занимает одно из лидирующих мест среди антибактериальных препаратов при лечении острых, рецидивирующих бронхитов у детей, а также при внебольничных пневмониях, и может быть широко использован в педиатрической практике с учетом этиологического спектра заболевания.

Таким образом, кларитромицин занимает одно из лидирующих мест среди антибактериальных препаратов при лечении острых, рецидивирующих бронхитов у детей, а также при внебольничных пневмониях, и может быть широко использован в педиатрической практике с учетом этиологического спектра заболевания.

## Список литературы

1. Инфекционная заболеваемость в РФ за 2006 год // Детские инфекции. 2007; 6 (1): 3–17.
2. Романцов М.Г., Ершов Ф.И. Часто болеющие дети: современная фармакотерапия. 2006.
3. Геппе Н.А., Розина Н.Н., Волков И.К., Мизерницкий Ю.Л. Классификация клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей. М.: Российское респираторное общество, 2009. 18 с.
4. Таточенко В.К. Практическая пульмонология детского возраста (справочник). М., 2006. 254 с.
5. Таточенко В.К., Волков И.К., Рачинский С.В. и соавт. Бронхиты у детей: Пособие для врачей. М., 2004. 96 с.
6. Середа Е.В., Катосова Л.К. Этиология и инновационные подходы в лечении острых и хронических инфекционно-воспалительных бронхолегочных болезней у детей // Вопросы современной педиатрии. 2011; 10 (3): 124–130.
7. Самсыгина Г.А. Инфекции респираторного тракта у детей раннего возраста. М.: Миклош, 2009. 279 с.
8. Заболеваемость населения России в 2000–2009 гг. Статистические материалы МЗСР РФ.
9. Внебольничная пневмония у детей: распространенность, диагностика, лечение и профилактика. Научно-практическая программа. Российское респираторное общество. М., 2011. 64 с.
10. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. и соавт. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике: Пособие для врачей. М., 2010. 106 с.
11. Таточенко В.К. Клинические рекомендации. Педиатрия (Пневмония у детей) / под ред. А.А. Баранова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. 28 с.
12. McIntosh K. Community – acquired pneumonia in children // N. Engl J. Med. 2002; 346 (6): 429–437.
13. Don M., Canciani M., Korppi M. Community – acquired pneumonia in children: What's old? What's new? // Acta Paediatr. 2010; 22.
14. Jenkins S.G., Brown S.D., Farrel D.J. Trends in antimicrobial resistance among Streptococcus pneumoniae isolated in the USA: update from PROTEKT US Years 1–4 // Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob. 2008; 11: 7–11.
15. Trallero P.E., Yerrero M.J.E., Mazon A. et al. Antimicrobial resistance among respiratory pathogens in Spain: latest data and changes over 11 years (1996–1997 to 2006–2007) // Antimicrob. Agents Chemother. 2008; 54: 2953–2959.
16. Inoue M., Farrel D.J., Kaneko K. et al. Antimicrobial susceptibility of respiratory tract pathogens in Japan during PROTEKT years 1–5 (1999–2004) // Microb. Drug. Resist. 2008; 14: 109–117.
17. Козлов Р.С., Сивая О.В., Кречикова О.И. и соавт. Динамика резистентности Streptococcus pneumoniae к антибиотикам в России за период 1999–2009 гг. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2010; 12 (4): 329–341.
18. Дворецкий Л.И. Место макролидов в лечении обострений хронического бронхита. Клиническая фармакология // Consilium medicum. 2004; 6 (10): 774–779.
19. Середа Е.В., Катосова Л.К. Оральные антибактериальные препараты при бронхолегочных заболеваниях у детей // Русский медицинский журнал. 2001; 16 (17): 706–709.
20. Таточенко В.К., Середа Е.В., Федоров А.М. и соавт. Антибиотикотерапия пневмоний у детей // Антибиотики и химиотерапия. 2000; 45 (5): 33–40.
21. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Современная антимикробная химиотерапия: Руководство для врачей. М.: Боргес, 2002. 436 с.
22. Лукьянов С.В. Макролиды в терапии инфекций дыхательной системы. Клиническая фармакология // Consilium medicum. 2004; 6 (10): 769–773.
23. Белоусов Ю.В., Шатунов С.М. Антибактериальная химиотерапия. М.: Ремедиум, 2001.
24. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов дыхания / под ред. А.Г. Чучалина. М.: Литтерра, 2004. 874 с.
25. Tamaoki J. The effects of macrolides on inflammatory cells // Chest. 2004; 125: 41–51.
26. Gotfried M. Macrolides for the treatment of chronic sinusitis, asthma and COPD // Chest. 2004; 125: 52–61.
27. Таточенко В.К. Антибиотико- и химиотерапия инфекций у детей. М., 2008. С. 40.

Впервые опубликовано в журнале «Вопросы современной педиатрии», Том 11, №1, 2012, стр. 152–157.

# Назальная обструкция: некоторые аспекты морфологии, этиопатогенеза, клиники и лечения



Ходзицкая В.К.<sup>1</sup>, Ходзицкая С.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Харьковская медицинская академия последипломного образования, г. Харьков

<sup>2</sup>Городская клиническая больница №1, г. Харьков

**Актуальность проблемы назальной обструкции воспалительного генеза объясняется ее широкой распространенностью. Основной причиной назальной обструкции являются острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), с которыми часто сталкиваются врачи в амбулаторной и клинической практике, особенно в период сезонного эпидемического подъема ОРВИ.**

*Дышать ртом – все равно что есть носом.*

*Народная мудрость*

## **Анатомия носовой полости и особенности носового дыхания**

У лиц без патологии органов дыхания нормой является дыхание носом. Полость носа как начальный отдел респираторного тракта регулирует количество и качество доставляемого в легкие воздуха. Полости носа свойственны следующие анатомические особенности: относительная узость, значительные изгибы носовых ходов и неровные латеральные стенки полости носа способствуют ускорению воздушного потока, увеличению его турбулентности, усилению аэродинамической фильтрации ингалируемых частиц за счет инерционных механизмов и максимально эффективного мукоцилиарного клиренса.

Около 45% общего сопротивления дыхательных путей формируется за счет полости носа. Носовое сопротивление имеет физиоло-

гическое обоснование: давление струи воздуха на слизистую оболочку носа участвует в возбуждении дыхательного рефлекса. Сопротивление носовой полости воздушному потоку обеспечивает колебание давления в грудной и брюшной полостях, оптимальное для работы сердечно-сосудистой системы. Ключевую роль в регуляции дыхательного объема легких играют естественные образования полости носа – носовой «клапан», носовые раковины, носовые ходы, носовая перегородка.

Полость носа регулирует температуру, влажность, давление, состав поступающего в легкие воздуха, скорость перемещения воздушного потока к альвеолярно-капиллярному барьеру. Носовое дыхание обеспечивает аэрацию полостей околоносовых пазух, которые в значительной мере дополняют физиологические функции носа и среднего уха.

Вдыхаемый воздух, проходя через носовые ходы, согревается вследствие обильной васкуляризации слизистой оболочки носа и наличия кавернозной ткани, состоящей из сосудистых пространств, лакун и венозных сосудов. Кровь притекает от задних отделов полости носа вперед, к преддверию, то есть в направлении, противоположном потоку вдыхаемого воздуха, что способствует более эффективному его согреванию. Проходимость носовой полости для воздушного потока регулируется состоянием кавернозной ткани, локализуемой в слизистой оболочке полости носа. Ее активность циклично изменяется с попеременным увеличением и уменьшением ширины просвета каждой из половин полости носа в зависимости от биологического ритма. Это и есть так называемый носовой цикл, продолжительность которого является очень вариа-

бальной величиной и составляет 1–6 ч.

Инспираторный воздушный поток насыщается необходимым количеством влаги за счет активной испаряемости носового секрета, высокой поверхностной температуры тканей, относительно высокой скорости движения воздуха и большой площади соприкосновения воздуха со слизистой оболочкой полости носа. В этом процессе принимает участие и сеть кровеносных сосудов в передней части перегородки носа – так называемое поле Киссельбаха.

Носовая полость является начальным отделом высокоэффективного фильтра, задерживающего подавляющую часть ингалированных частиц, инфекционных агентов, аллергенов и других потенциально патогенных факторов. Бактерии, не удаленные механическим путем, обезвреживаются лизоцимом носовой слизи, обладающим бактерицидным действием.

Состояние цилиарного аппарата слизистой оболочки полости носа, определенное соответствие ресничек и толщины слоев слизистого покрытия, а также реологические свойства последнего обеспечивают мукоцилиарный клиренс носа.

Нос также участвует в реализации функции обоняния. Для возникновения обонятельного ощущения необходимо, чтобы воздух доставлял мелкие частицы к рецепторам обонятельной области. Кроме того, в нижний носовой ход открывается носослезный канал: слеза способствует усилению секреции слизистых желез полости носа, нейтрализации и выведе-

нию раздражающих веществ.

Нос с околоносовыми пазухами является одним из голосовых резонаторов. В носовой полости имеется разветвленная густая сеть чувствительных нервных окончаний, которые служат начальным звеном рефлекторных дуг, влияющих на функции самого носа и других органов и систем.

### **Нарушение носового дыхания**

Нарушение носового дыхания снижает уровень дыхательной, защитной, обонятельной, резонаторной, слезовыводящей и рефлекторной функций носа. Патологические процессы в слизистой оболочке оказывают существенные изменения на всех уровнях дыхательных путей.

Сужение просвета полости носа и увеличение аэродинамического сопротивления обуславливают переход на дыхание через рот. Дыхание ртом не создает необходимых условий для полноценного газообмена в легких. Кроме того, в ротовой полости отсутствуют морфофункциональные структуры, подготавливающие вдыхаемый воздух к оптимальному газообмену. Вдыхаемый воздух недостаточно очищается, согревается и увлажняется.

Различного генеза острые и хронические воспалительные процессы слизистой оболочки носа, заболевания околоносовых пазух, аллергические процессы нарушают аэродинамику воздушного потока и могут отрицательно сказаться на клиренсе дыхательных путей. Отек слизистой оболочки, гиперсекреция слизи в результате воспаления ведут к наруше-

Воспаление  
слизистой  
оболочки



**Примеры**  
1. Аллергический ринит  
2. Риносинусит  
3. Полипы носа

Структурные  
нарушения



**Примеры**  
1. Искривление носовой перегородки  
2. Атрезия хоан.  
3. Concha bullosa

Другие



**Примеры**  
1. Опухоли  
2. Инородное тело  
3. Аденоидная гипертрофия

**Рисунок 1.** Основные причины назальной обструкции (Пухлик С.М., 2010)

нию функции основных звеньев мукоцилиарной системы – реснитчатого аппарата и слизистого покрытия полости носа, что благоприятствует развитию бактериальной инфекции и прогрессированию воспаления.

Наиболее частой причиной назальной обструкции является острое воспаление слизистой оболочки. Назальная обструкция вносит существенный вклад в патогенез заболеваний как верхних, так и нижних дыхательных путей (рис. 1).

Ринит представляет собой заболевание слизистой оболочки носа, сопровождающееся ежедневно в течение >1 ч как минимум двух из следующих симптомов: заложенность, выделения из носа, чихание и щекотание в носу.

### **Этиопатогенез ринита**

В настоящее время принято различать инфекционный, аллергический и неаллергический неинфекционный персистирующий ринит (Non-Allergic, Non-Infectious Persistent Rhinitis – NANIPER). Острый инфекционный ринит может быть самостоятельным заболеванием при вирусных инфекциях верхних дыхательных путей или симптомом других инфекций. В педиатрической практике особое значение имеет острый вирусный ринит. В качестве этиологических факторов этого заболевания выступает множество вирусных агентов – представители как минимум 6 семейств. Наиболее часто (в 85–90% случаев) острый ринит вызван риновирусами. Репликация риновирусов в клетках многоядного мерцательного эпителия слизистой оболочки носа вызывает цитотоксический эффект – дистрофически-деструктивные изменения мерцательного эпителия, его десквамацию, повреждение ресничек и снижение частоты их пульсации, увеличение объема носового секрета и нарушение его реологических свойств. Поверхность большинства реснитчатых клеток внешне напоминает плоский эпителий, наблюдаются только отдельные островки нормальной слизистой оболочки, что создает предпосылки к нарушению очист-



тельной функции мукоцилиарной системы (Кривоустов С.П., 2009).

### Клинические проявления

Клинические признаки ринита таковы: ощущение заложенности носа, жжение, щекотание в полости носа, чихание, выделения из носа (на ранних стадиях воспаления серозный, а затем слизисто-серозный экссудат), нередко субфебрилитет. Реже больных беспокоят снижение обоняния, головная боль, общее недомогание, изменение тембра голоса. Стеkanie слизи по задней стенке глотки вызывает кашель, особенно ночью; кашель усиливается из-за пересыхания слизистой оболочки глотки при дыхании через рот, что способствует нарушению полноценного ночного сна. Не следует забывать, что течение ОРВИ у детей часто осложняется развитием отита, евстахиита, синусита, тонзиллофарингита и т.д.

Как правило, при вирусной инфекции катаральное воспаление ЛОР-органов отмечается уже с первых дней заболевания. В результате отека, повышения продукции секрета слизистых желез и десквамации эпителия у 5–13% детей при рините происходит блокирование естественных соустьев околоносовых пазух отечной слизистой оболочкой и патологическим секретом с затруднением естественного транспорта секрета из синусов. Аналогичная ситуация наблюдается и при поражении слизистой оболочки носоглотки – у 5–30% детей развивается блокирование глоточных отверстий слуховой трубы (Овчаренко Л.С. и соавт., 2008).

Среди аллергических заболеваний у детей в возрасте старше 5 лет чаще всего встречается аллергический ринит – воспаление слизистой оболочки носа, в основе которого лежит воспалительная IgE-опосредованная реакция, вызванная контактом

с аллергенами. Аллергический ринит – известный предиктор высокого риска развития бронхиальной астмы. В клинической практике двумя наиболее распространенными симптомами его служат приступы внезапной заложенности носа и обильные водянисто-слизистые выделения (ринорея), которые обычно появляются первыми и способны к обратному развитию после прекращения экспозиции аллергенов. Признано, что аллергическое воспаление слизистой оболочки носовой полости, как и инфекционное, не может протекать без вовлечения в патологический процесс околоносовых пазух и носоглотки. Лимфатические сосуды слизистой оболочки носа сообщаются с субдуральным и субарахноидальным пространствами головного мозга. Затруднение носового дыхания при рините вызывает венозный застой в нижних отделах головного мозга и нарушение циркуляции цереброспинальной жидкости, что приводит к нарушению активности мозга (у детей снижаются успеваемость в школе, память), с длительным затруднением носового дыхания связывают также детский энурез.

### Лечение ринита

Решающее значение в лечении насморка принадлежит своевременному применению сосудосуживающих средств – назальных деконгестантов (НД). НД называют группу препаратов, вызывающих вазоконстрикцию сосудов слизистой оболочки полости носа. Являясь  $\alpha$ -адреномиметиками, НД стимулируют адренергические рецепторы гладких мышц сосудистой стенки, что ведет к сужению просвета патологически расширенных сосудов, нормализует кровоток, уменьшает реактивный отек слизистой оболочки и патологическую секрецию (табл. 1) (Лопатин А.С., 2003). Микроциркуляторное русло

носа обеспечивает быстрое поступление в просвет сосудов различных лекарственных препаратов, в том числе адреномиметических средств, глюкокортикостероидов.

Адреналин вызывает недифференцированную стимуляцию всех типов адренорецепторов и оказывает быстрый, однако, непродолжительный сосудосуживающий эффект. Эфедрин лишь в малой степени непосредственно стимулирует адренорецепторы. При передозировке таких препаратов могут возникнуть головная боль, ощущение сердцебиения, гипертензия, возбуждение, тремор (Лопатин А.С., 2003).

Рекомендуя препараты для уменьшения отека слизистой оболочки носа и облегчения отхождения секрета при синусите или отите (для устранения окклюзии евстахиевой трубы), приходится соблюдать баланс между эффективностью и безопасностью. Сейчас предпочтительнее обычно отдается НД – производным имидазолина.

По продолжительности действия препараты группы  $\alpha_2$ -адреномиметиков подразделяют на препараты короткого действия (до 4–6 ч.) – нафазолин, тетризолин и инданазолин; средней продолжительности (8–9 ч.) – ксилометазолин; а также длительного действия (начало действия через 15–20 мин. после применения, длительность – до 12 ч.) – оксиметазолин (табл. 2).

Длительное (>5–7 дней) бесконтрольное применение НД (чаще короткого действия) может вызвать такие неприятные эффекты, как преходящее ощущение жжения, сухость слизистой носа и носоглотки; синдром рикошета (rebound-syndrome), который клинически проявляется увеличением объема нижних носовых раковин после прекращения действия препарата; нарушение вегетативной регуляции сосудов и желез полости носа с развитием назальной ги-

Таблица 1. Классификация топических сосудосуживающих препаратов по механизму действия

Механизм действия	Международное непатентованное наименование
$\alpha_1$ -Адреномиметики	Фенилэфрин
$\alpha_2$ -Адреномиметики	Инданазолин, ксилометазолин, нафазолин, оксиметазолин, тетризолин
$\alpha, \beta$ -Адреномиметики	Эпинефрин
Средства, способствующие выделению норадреналина	Эфедрин

Таблица 2. Сравнение эффективности и безопасности НД (Passali D. et al., 2006)

Действующее вещество	Начало действия	Продолжительность действия	Побочные эффекты
Симпатомиметики			
Эпинефрин	5–6 с.	20–30 мин.	++++
Эфедрин	10 мин.	3–4 ч.	+++
Туаминогептан	15 мин.	1,5 ч.	+++
Производные имидазолина			
Нафазолин	15 мин.	2–6 ч.	++
Тетризолин	15 мин.	4–6 ч.	++
Ксилометазолин	20 мин.	10–11 ч.	++
Оксиметазолин	20 мин.	10–12 ч.	++
Трамазолин	5 мин.	11–12 ч.	+

перреактивности (Заплатников А.Л., 2006).

Одним из побочных эффектов местных сосудосуживающих средств является сухость слизистой оболочки носа. За счет анемизации снижается секреторная активность бокаловидных клеток, слизистых желез. Также снижается мукоцилиарный клиренс, затрудняется самоочищение околоносовых пазух, что ограничивает длительность применения НД. Чтобы уменьшить высушивание слизистой оболочки при применении НД у пациентов с назальной обструкцией, можно применять комбинированные препараты.

В настоящее время особенно популярны назальные препараты с маслами лекарственных растений, в свете чего актуальным становится вопрос, не нарушается ли при использовании масел мукоцилиарный клиренс? При по-

падании масел на слизистую носа они распределяются равномерным слоем на ее поверхности (в геле), не опускаясь в золь носового секрета, а следовательно, не нарушая мукоцилиарного клиренса. Эфирные масла представляют собой смеси летучих органических соединений, которые при нанесении на слизистую оболочку оказывают местное раздражающее действие и за счет этого вызывают как рефлекторный, так и трофический эффект (Тарасова Г.Д., 2006).

Одним из перспективных препаратов для устранения отека слизистой оболочки ЛОР-органов и облегчения дыхания является селективный симпатомиметик Лазорин® («Берингер Ингельхайм», Германия) с оригинальным действующим веществом трамазолином. Дозирующее устройство Лазорин® позволяет равномерно

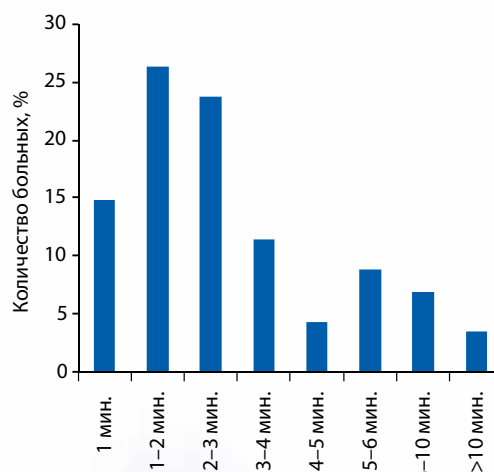
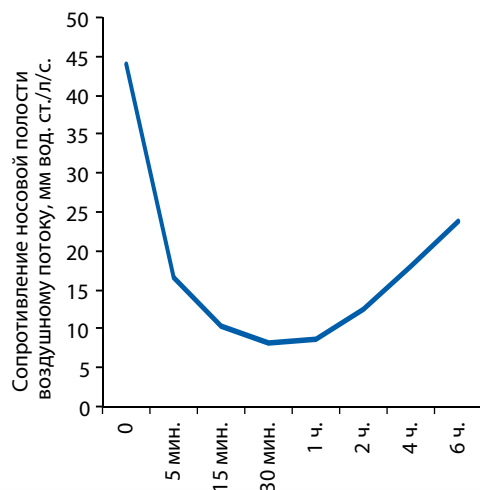


Рисунок 2. Быстрота действия трамазолина

распределять невысокую дозу (0,077 мл) активного вещества на большую площадь слизистой оболочки полости носа. Также Лазорин® содержит глицерин, эвкалипitol, ментол и камфору для уменьшения выраженности побочных эффектов НД, связанных с сухостью слизистой носа.

Результаты клинического исследования с участием 136 пациентов с острым, хроническим и аллергическим ринитом, проведенного K.G. Liebrich и H.D. Renovan



**Рисунок 3.** Продолжительность действия трамазолина

(1962), продемонстрировали высокую активность трамазолина. Трамазолин быстро, в течение первых 2–4 мин., вызвал вазоконстрикцию сосудов слизистой оболочки полости носа у большинства пациентов (рис. 2).

K. Schumann, W. Mann (1975) в еще одном клиническом исследовании с участием пациентов с острым инфекционным ринитом получили подтверждение того факта, что трамазолин оказывает быстрый сосудосуживающий эффект, который сохраняется в течение длительного времени. Нормальный уровень сопротивления носовой полости воздушному потоку составляет 17–18 мм вод. ст./л/с. У пациентов, участвующих в исследовании, сопротивление носовой полости при рините перед началом лечения в среднем превышало нормальные показатели в 2,5 раза (44 мм вод. ст./л/с).

Однако после применения трамазолина уже через 5 мин. был достигнут нормальный уровень носового сопротивления. Максимальное уменьшение отека слизистой оболочки носа было достигнуто за 30 мин., после чего в течение 5 ч. сохранялся нормальный уровень сопротивления носовой полости воздушному потоку. Даже по истечении 6 ч. эффект препарата оставался значительным (рис. 3).

Сопротивление носовой полости. Согласно обзору D. Passali и соавторов (2006), среди производных имидазолина трамазолин является одним из самых быстрых (эффект достигается в течение 5 мин.) и

продолжительно действующих (11–12 ч.) деконгестантов с наиболее благоприятным профилем безопасности (см. табл. 2). Помимо того, эффективность трамазолина подтверждена данными акустической ринометрии (Hochban W. et al., 1999).

Необходимо подчеркнуть, что подходы к лечению инфекционного и аллергического ринита отличаются от принципов терапии ринитов другой этиологии. Для лечения пациентов с аллергическим ринитом с выраженными симптомами назальной обструкции можно применять интраназальные глюкокортикостероиды (ГКС) с минимальной системной биодоступностью. Топические ГКС уменьшают аллергическое воспаление слизистой носа, назальную гиперреактивность, однако их действие наступает постепенно, спустя 5–7 дней после начала курсовой терапии. Кроме того, ГКС имеют низкий профиль безопасности при длительном их применении у детей. Также для лечения аллергического ринита интраназально применяют ипратропия бромид, который блокирует холинэргические рецепторы, расположенные в эпителии носовой полости, тем самым уменьшая выраженность ринореи.

Многочисленными исследованиями подтверждена эффективность НД в устранении заложенности носа при аллергическом рините. Такие препараты, в том числе производные имидазолина, применяют в начале курса лечения, пока еще не развился эффект основного лекарственного средства (антигистаминного средства, топического ГКС) (Лопатин А.С., 2003).

Трамазолин в ряде клинических исследований продемонстрировал высокую эффективность в уменьшении отека слизистой оболочки носа у пациентов с аллергическим ринитом. Согласно результатам исследования L. Endre из Венгрии, у большинства (87%) пациентов с аллергическим ринитом, вызванным пылью растений, препарат начинал действовать уже через 5 мин., при этом у 89% пациентов продолжительность действия трамазолина составила 2–6 ч., а у 2% – >6 ч. Степень уменьшения заложенности носовых ходов на фоне применения препарата была выраженной у 64% и умеренной – у 34% участников. Большинство (69%) пациентов оценили общую эффективность препарата как очень хорошую, а 29% – как хорошую.

Таким образом, препараты трамазолина, в том числе Лазорин®, достоверно демонстрируют быстрое (в течение 5 мин.) и продолжительное (по разным данным, от 6 до 12 ч.) действие. При этом дополнительное применение в составе препарата Лазорин® глицерина, ментола, эвкалиптола и камфоры уменьшают выраженность такого неприятного побочного эффекта всех НД, как сухость слизистой оболочки носа. За счет удобного впрыскивающего устройства, равномерно распределяющего активное действующее вещество по поверхности слизистой оболочки, введение препарата возможно в любом положении пациента, что способствует повышению комплаенса.

Список использованной литературы:  
[www.ujm.com.ua](http://www.ujm.com.ua)

Впервые опубликовано в УКР. МЕД. ЧАСОПИС, 1 (87) – I/II 2012, с. 111–113.

LAS.KZ.2014.37



# Окончательный диагноз в отделении пульмонологии



Ноников В.Е.  
ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой»  
Управления делами Президента России, г. Москва

Основными критериями качества клинической практики являются точная диагностика и эффективное лечение. В последние годы значительно расширились диагностические возможности учреждений здравоохранения, однако вероятность диагностических ошибок есть всегда. Высокая техническая оснащенность дает результат только в сочетании с хорошей клинической практикой. Правильно сформулированный клинический окончательный диагноз суммирует все данные, полученные о больном в результате врачебного наблюдения и вспомогательных исследований. Анатомический диагноз всегда более точен, поскольку основывается на морфологической верификации заболеваний. Сопоставление клинических и патолого-анатомических диагнозов является важным механизмом оценки качества диагностики и лечения, существенным элементом совершенствования врачебного мышления с помощью анализа ошибок.

Клиницисты редко обращаются к теме диагностических ошибок. О чужих ошибках писать некрасиво, а о своих не хочется. Практически нет публикаций, рассматривающих большие объемы клинико-анатомических данных. Рекомендации по улучшению диагностики обычно носят общий характер. Существующие стандарты обследования больных ориентированы на конкретные нозологические формы, а не на сочетанную патологию и тем более не на полипатию.

Настоящее исследование проведено на базе отделения пульмонологии ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УД Президента РФ. Целью исследования являлось изучение результатов лечения и причин диагностических ошибок путем клинико-анатомических сопоставлений.

## Данные статистики

В 1980–2011 гг. в отделении лечилось 26 369 пациентов, из которых 23 117 имели непосредственное поражение органов дыхания.

За рассматриваемые годы умерло 945 больных, летальность составила 3,5%. Всего произведено 663 аутопсии, что составило 70% от общего числа умерших. Абсолютное большинство умерших – 815 (86%) составили лица старше 60 лет. Причиной смерти у лиц моложе 60 лет были только онкологические и лимфопролиферативные заболевания. С 2000 г. среди больных отделения преобладают (65%) лица в возрасте старше 70 лет, средний возраст умерших 80 лет.

Среди прочих заболеваний наиболее частой причиной смерти была дисциркуляторная энцефалопатия, застойная сердечная недостаточность, повторные инсульты, ХПН.

Представленные в таблице данные свидетельствуют об эффективном лечении легочных заболеваний. Показатели летальности при пневмониях, ХОБЛ, бронхиальной астме, учитывая средний возраст умерших, значительно ниже соответствующих показателей, приводимых зарубежными исследователями.

## Возможности диагностики и лечения

За многолетний период, рассматриваемый в настоящем исследовании, диагностические возможности значительно расширились. С 1980 г. для диагностики заболеваний легких применяется компьютерная томография легких (КТ), а в последние годы – мультиспиральная компьютерная томография легких (МСКТ) и позиционно-эмиссионная томография (ПЭТ). Лабораторная диагностика улучшилась за счет новых методик, многие из которых выполняются в круглосуточном режиме.

Алгоритмы диагностики и лечения в отделении соответствуют федеральным и московским городским стандартам, а также международным стандартам лечения пневмонии, ХОБЛ (GOLD), бронхиальной астмы (GINA). Эффективная терапия бронхиальной астмы на догоспитальном этапе привела к уменьшению частоты астматических состояний и госпитализации по поводу этого заболевания.

Таблица. Летальность по нозологическим формам

Диагноз	Всего лиц	Умерло	Летальность, %
Пневмония	8418	66	0,8
Хронический бронхит/ ХОБЛ	5122	114	2,0
Бронхиальная астма	4008	1	0,02
Альвеолит	256	8	3,1
Туберкулез легких	156	5	3,2
ТЭЛА	170	15	8,8
Рак легкого	2210	187	8,5
Внелегочные опухоли	1063	181	17
Инфаркт миокарда	108	28	26
Сепсис	57	18	31
Прочие заболевания	4801	322	6,7
Итого	26 369	945	3,5

Значительное место в работе отделения занимает лечение инфекций нижних отделов дыхательных путей (пневмонии, обострения ХОБЛ), в связи с чем широко используется антибактериальная терапия. С целью этиологической расшифровки используются посевы мокроты на флору и чувствительность к антибиотикам, определение антител к микоплазме и хламидиям в сыворотке крови. Посевы крови на стерильность назначаются при синдроме бактериемии (гектическая лихорадка с ознобами). Самыми распространенными этиологическими агентами являются пневмококки, микоплазма, хламидии, гемофильные палочки.

При пневмонии средней тяжести и тяжелого течения исходная терапия проводится цефалоспорином 3-й генерации (чаще назначается цефтриаксон 2,0 г/сут. внутривенно) в сочетании с макролидами. Эта терапия проводится до получения результатов серотипирования на атипичные агенты. При выявлении антител класса IgM к микоплазме или хламидиям отменяется цефалоспориновый препарат и лечение продолжается макролидным антибиотиком (чаще азитромицином). Напротив, при негативных результатах серотипирования отменяются макролиды и завершается терапия

цефтриаксоном. Предпочтение цефтриаксону отдается из-за возможности применения препарата раз в сутки.

При пневмонии легкого течения обычно назначается один антибактериальный препарат – цефтриаксон или цефотаксим внутримышечно, а если врач предполагает (по клиническим или эпидемиологическим данным) возможность внутриклеточной инфекции, то азитромицин.

При аллергии к пенициллину (ампициллину) β-лактамы антибиотиков не назначаются и препаратами первого ряда являются фторхинолоны. Обычно внутривенно применяем ципрофлоксацин в суточной дозе 400–800 мг, реже левофлоксацин или моксифлоксацин. При нетяжелых обострениях ХОБЛ нередко фторхинолоны применяются перорально.

Другая схема лечения применяется при субтотальных пневмониях крайне тяжелого течения, терапия которых обычно проводится в условиях реанимационного отделения, нередко с использованием ИВЛ. По данным последних 7–8 лет, наилучшие результаты лечения обеспечиваются при назначении меропенема (3,0 г/сут.) в сочетании с фторхинолонами 3–4 генераций (левофлоксацин, моксифлоксацин), причем в

начале лечения применяются увеличенные дозировки этих препаратов (левофлоксацин 1000 мг/сут., моксифлоксацин 800 мг/сут.) с последующим переходом на среднетерапевтические дозировки.

При лечении стафилококковых абсцедирующих пневмоний также применялись амоксициллин/клавуланат, ванкомицин, Зивокс.

Важно отметить, что при тяжелом течении инфекций нижних отделов дыхательных путей исходная антибактериальная терапия должна применяться внутривенно и в кратчайшие сроки (в пределах 1–2 часов) от момента постановки диагноза. Естественно, что при наличии вязкой мокроты применяются муколитики (Лазолван, Флуимуцил), а при пневмонии тяжелого и среднетяжелого течения используется дезинтоксикационная терапия. При тяжелом течении пневмонии нередко проявления синдрома внутрисосудистого свертывания, что оправдывает назначение прямых антикоагулянтов. Практически у всех больных, проходивших лечение в отделении реанимации, применялись Гепарин или Клексан. На этапе, когда клинически и рентгенологически подтверждена положительная динамика, в программу терапии включаются противовоспалительные средства, антиагре-

ганты, немедикаментозные методы лечения.

В последние годы при лечении бронхиальной обструкции у больных бронхиальной астмой и ХОБЛ стали широко использовать небулайзерную терапию. Чаще всего с помощью небулайзеров обеспечивали ингаляционную терапию Беродуалом. Высокая эффективность такой терапии позволила уменьшить частоту внутривенных инфузий Эуфиллина и в некоторых случаях не применять высокие дозы системных глюкокортикоидов.

С 1980 г. для диагностики заболеваний легких применяется компьютерная томография легких (КТ), а в последние годы – мультиспиральная компьютерная томография легких (МСКТ) и позиционно-эмиссионная томография (ПЭТ).

Диагностика некоторых заболеваний за последние годы существенно изменилась. В прошлом при подозрении на тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА) проводилась сцинтиграфия легких с изотопом технеция, а в некоторых случаях – ангиопульмонография. В последние годы при подозрении на ТЭЛА стали проводить МСКТ легких с внутривенным контрастированием.

В ряде случаев, когда больные находились на обследовании во многих клиниках и диагноз не был установлен, стали проводить открытую биопсию легких. С помощью этого инвазивного метода морфологически верифицировались такие заболевания, как лимфоангиолейоматоз легких, карнифицирующаяся пневмония, редкие варианты альвеолитов, бронхоальвеолярный рак.

Увеличение частоты случаев первично-множественного рака определило необходимость определения маркеров рака различных локализаций. Если раньше при установлении первичной легочной локализации опухоли решалась задача морфологической верификации и поиска регионарных и отдаленных метастазов, то в последние годы при выявлении одной опухоли проводится онкологическое обследование по всем органам и систе-

мам, а также сцинтиграфия скелета для выявления метастазов в кости. В отдельных случаях применяется и позитронно-эмиссионная томография. Цитологические исследования, как правило, стали проводиться в вариантах двойной, а иногда тройной верификации.

Работая в Центральной клинической больнице с поликлиникой на протяжении 32 лет, автор участвовал в 5200 консилиумах. Частое проведение консилиумов обусловлено стремлением обеспечить высокий уровень лечебно-диагностического процесса, как это и предусмотрено федеральным законодательством [1]. Так, например, при впервые установленном диагнозе рака легкого (как правило, с морфологическим подтверждением диагноза) созывается консилиум, в состав которого включаются торакальный хирург, онколог-химиотерапевт, радиолог, лечащий врач и заведующий отделением. Если у больного имеется серьезная внелегочная патология, приглашается также специалист соответствующего профиля. Это позволяет одновременно решить вопросы о достоверности установленного диагноза и тактике терапии.

При пневмонии легкого течения обычно назначается один антибактериальный препарат – цефтриаксон или цефотаксим внутримышечно, а если врач предполагает (по клиническим или эпидемиологическим данным) возможность внутриклеточной инфекции, то азитромицин.

**Пример 1.** Пациент Б., 52 года, проходивший лечение в другом городе по поводу пневмонии затяжного течения, госпитализирован для уточнения диагноза. Морфологически верифицирован плоскоклеточный рак с поражением обеих главных бронхов. Решением консилиума случай признан неоперабельным и решено начать лечение с лучевой и полихимиотерапии с последующим решением вопроса о возможности оперативного лечения. При обследовании через 3 месяца установлен регресс опухоли левого главного бронха, консилиум признал возможность

оперативного вмешательства. Произведена правосторонняя пульмонэктомия. Трудоспособность восстановлена.

**Пример 2.** Больной В., 63 года, в течение 3 месяцев наблюдался за рубежом и в двух онкологических центрах Москвы по поводу метастатического поражения легких без первично выявленного очага. Госпитализирован для уточнения диагноза. При наличии субфебрилитета общее состояние было вполне удовлетворительным, рентгенологические данные были характерны для легочных метастазов, однако уточнить первичную локализацию опухоли не удалось при всестороннем обследовании. Созванный консилиум предложил пациенту проведение открытой биопсии легкого. Морфологически был верифицирован облитерирующий бронхиолит с карнифицирующейся пневмонией. Применение сочетанной терапии глюкокортикостероидами и антибиотиками обеспечило эффективный результат.

#### **Клинико-анатомические сопоставления диагнозов**

При проведении 663 аутопсий установлено 33 (4,9%) расхождения клинических и анатомических диагнозов. Абсолютное большинство (31 из 33) диагностических ошибок зафиксировано у лиц пожилого и старческого возраста. В 20 из 33 случаев причиной ошибок была неточная диагностика онкологических заболеваний. Почти в половине случаев ошибки были обусловлены гипердиагностикой или гиподиагностикой злокачественных опухолей.

В ряде наблюдений клиническая ситуация была сложной, и правильный окончательный диагноз мог быть сформулирован только на основании морфологической верификации [2], которая была невозможна из-за тяжести состояния пациентов. В единичных наблюдениях ошибки были обусловлены неправильной интерпретацией рентгенологических данных. В одном наблюдении клинический диагноз основывался на результатах цитологических исследований, которые, к сожалению,



оказались неточными.

Наконец, кратковременность пребывания в отделении 18 из 33 умерших не оставляла времени для уточнения диагноза. Фактически во всей серии этих расхождений клинических и анатомических диагнозов имели место секционные находки, не влияющие на тактику лечения и прогноз заболевания. В то же время в трех наблюдениях выявление при аутопсии вторых локализаций злокачественных опухолей переносит диагнозы в раздел первично-множественного рака. Клинический интерес представляет вероятность второй первичной локализации среди массивных метастазов. Дважды подобные варианты первично-множественного рака были диагностированы только при аутопсии, когда опухоль второй локализации идентифицирована среди метастазов в легкие и печень.

Иногда при диссеминированном поражении легких метастатическим процессом не были установлены первичные локализации опухолей. Из-за крайней тяжести состояния пациентов эти ошибки по установлению первичной локализации опухоли не влияли на характер лечения (только симптоматическая терапия) и прогноз заболевания.

Клинико-анатомические сопоставления диагнозов по остальным классам болезней (кроме класса II – новообразования) показывают, что часть клинических ошибок объективна, т.к. почти половина умерших в крайне тяжелом состоянии находились в стационаре от 2 часов до 2 суток.

Причинами расхождения клинических и анатомических диагнозов в последнее время часто становится неправильное построение окончательного диагноза. В некоторых наблюдениях в клиническом диагнозе

фигурируют те же нозологические формы, которые были доказаны при секционном исследовании.

Из 13 диагностических ошибок 3 могут быть расценены как субъективные.

### Обсуждение результатов

Причины расхождения диагнозов могут быть объективными или субъективными. К объективным причинам осложнений относят краткость пребывания больного в учреждении, тяжесть состояния, трудность диагностики. Субъективные причины ошибок кроются в недостаточном обследовании, недоучете анамнестических и клинических данных, неправильной трактовке данных обследования, неверной оценке заключения консультанта, неправильном построении или оформлении окончательного диагноза.

Представляется неслучайным, что расхождения диагнозов в 20 из 33 случаев связаны с диагностикой онкологических заболеваний. Анализ расхождений клинических и анатомических диагнозов по разделам дефектов диагностики первично-множественных опухолей, расхождений по локализации рака и выявлению отдаленных метастазов явился основой для изменения программы обследования онкологических больных.

Заключительный клинический диагноз формулируется по стандартизованным правилам [3], и важно соблюдать общепризнанную рубрификацию: формулируется диагноз основного заболевания, затем осложнения основного заболевания, затем сопутствующие заболевания. Основным заболеванием может быть одна болезнь, два заболевания – конкурирующих (если каждое из них могло привести к смерти)

или сочетанных (если они взаимно отягощали друг друга). Основным заболеванием также могут быть три и более (полипатия) болезни, что особенно характерно для лиц пожилого и старческого возраста. Реанимационные мероприятия отражаются в разделе осложнения.

При оформлении диагноза нельзя употреблять аббревиатуры за исключением общепринятых: ИБС (ишемическая болезнь сердца), ХСН (хроническая сердечная недостаточность), НК (недостаточность кровообращения), ТЭЛА (тромбоэмболия легочной артерии), ФК (функциональный класс), ЭКС (электрокардиостимулятор).

Важно отметить, что при тяжелом течении инфекций нижних отделов дыхательных путей исходная антибактериальная терапия должна применяться внутривенно и в кратчайшие сроки (в пределах 1–2 часов) от момента постановки диагноза.

Не допускается в диагнозе указывать только групповые понятия, такие как ИБС, цереброваскулярная болезнь, хроническая обструктивная болезнь легких. Так, диагноз ХОБЛ должен формулироваться как хроническая обструктивная болезнь легких: хронический обструктивный бронхит в стадии обострения, диффузный пневмосклероз, эмфизема легких. Далее отражается дыхательная недостаточность, легочная гипертензия, хроническое легочное сердце. В приведенной транскрипции патогенетический диагноз отвечает требованиям рубрификации.

Клинико-анатомические сопоставления диагнозов являются существенным фактором оценки качества лечебно-диагностического процесса и важным механизмом совершенствования профессиональных знаний врача.

### Список литературы

1. Закон Российской Федерации // Основы законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан (с изменениями на 2 февраля 2006 г.).
2. Ноников В.Е. Клинико-анатомические сопоставления диагнозов в отделении пульмонологии за 28 лет // Кремлевская медицина – клинический вестник, 2008. №3. С. 86–91.
3. Зайратьянц О.В., Кактурский Л.В. Формулировка и сопоставление клинического и патолого-анатомического диагнозов // Справочник. М.: «Медицинское информационное агентство», 2008. 420 с.

Впервые опубликовано в журнале «Медицинский совет» №11, 2012, стр. 44–47.

# Детский кашель: особенности патогенеза и терапии



Симонова О.И.

Научный центр здоровья детей РАМН, г. Москва

**Рассматриваются причины, механизмы и особенности детского кашля, а также возможности его терапии N-ацетилцистеином – эффективным муколитиком прямого типа действия и анти-оксидантом – в первые дни начала ОРВИ. Приводятся показания, противопоказания, схемы и особенности приема препарата у детей.**

Кашель (лат. *tussis*) – это рефлекторный акт (защитный механизм), играющий большую роль в самоочищении трахеи и бронхов как от инородных тел, попавших извне, так и от эндогенно образовавшихся продуктов (слизь, кровь, гной, продукты тканевого распада и т.д.). Главная функция кашля – восстановление проходимости дыхательных путей посредством удаления секрета и восстановления транспорта бронхиального секрета (мукоцилиарного клиренса).

По статистике, кашель – самая частая жалоба, с которой родители обращаются за помощью к педиатру [1]. Нередко установить его причину и правильно выбрать препарат для терапии – сложная задача. Некоторые авторы называют более 50 причин появления кашля.

В большинстве случаев (до 90%) кашель является симптомом острых респираторных вирусных инфекций с локализацией воспаления в нижних (гортань, трахея, бронхи, легкие) и в верхних (нос, носоглотка, ротоглотка) дыхательных путях. Аденоидит, тонзиллит и др. болезни ЛОР-органов часто являются причиной кашля [2]. Кашель может быть единственным симптомом при бронхиальной астме как эквивалент

приступов удушья [3]. Недопустимо для детского врача назначать лекарственное средство, не видя больного ребенка, не разобравшись, о каком кашле и о какой болезни идет речь.

В течение дня, как утверждают физиологи, здоровый ребенок может кашлять 10–15 раз, обычно по утрам. Редкие кашлевые толчки физиологичны, они удаляют скопление слизи из гортани. Иногда это происходит незаметно даже для родителей и не должно их тревожить. Маленький ребенок из-за невысокого роста вдыхает самую загрязненную часть воздуха, обычно на расстоянии 60–70 см от пола, а кашель является естественной реакцией очищения дыхательных путей. За сутки через дыхательные пути и легкие проходит огромный объем холодного и загрязненного воздуха – до 12 000 литров. При этом в дистальных отделах дыхательных путей оседает до 50% частиц диаметром 5 мкм и до 70% – диаметром 2 мкм. Очень мелкие частицы диаметром менее 0,5 мкм выдыхаются во время выдоха и частично при вдохе, не успевая осесть на слизистую оболочку дыхательных путей. Примечательно, что бактериальные клетки имеют диаметр 0,5–3 мкм, что позволяет им закрепиться на стенках дыхательных

путей. Становится понятно, насколько важен для ребенка кашель как защитный рефлекс.

Кашель возникает при воздействии на так называемые «быстрые» рецепторы механических и химических раздражителей и на «медленные» рецепторы – медиаторов воспаления. Факторы, которые могут запустить кашлевой рефлекс, бывают внешние и внутренние: колебания температуры и влажности воздуха, аэрополлютанты, табачный дым, назальная слизь, мокрота, воспаление слизистой оболочки дыхательных путей и др. Они раздражают нервные рецепторы блуждающего нерва (*n. vagus*) в тусситических (кашлевых) зонах (рис. 1). Рецепторы заложены в слизистой оболочке носа, ушей, задней стенки глотки, трахеи, бронхов, плевры, диафрагмы, перикарда и пищевода. Раздражение передается нейронам «кашлевого центра», который расположен в продолговатом мозге. Там информация анализируется, после чего формируется импульс соответствующим эффекторам.

Выделяют три фазы кашля:

- 1 фаза – глубокий вдох;
- 2 фаза – резкое и сильное напряжение дыхательной мускулатуры; голосовая щель при этом закрыта; внутригрудное

давление моментально повышается (давление воздуха в грудной клетке во время кашля увеличивается в среднем до 140 мм рт.ст.);

- 3 фаза – голосовая щель открывается, и воздух с силой вырывается из дыхательных путей наружу (воздух при кашле выбрасывается из глотки со скоростью до 120 м/с.), создавая при этом характерный шум. Образующийся поток воздуха выносит из дыхательных путей все то, что вызвало раздражение чувствительных нервных окончаний – скопления мокроты, пыли, инородные тела и пр.

Для того чтобы кашель был эффективным, необходимо одновременное соблюдение следующих условий:

- нормальное одновременное функционирование афферентно-эфферентных путей для кашлевого рефлекса (см. рис. 1);
- способность достичь высокого внутригрудного давления и высокоскоростного потока газа через дыхательные пути;
- согласованное действие грудной клетки, диафрагмы и респираторной системы;
- эффективное взаимодействие между газом,двигающимся с большой скоростью, и слизью, покрывающей дыхательные пути;

- физические свойства слизи (вязкость, адгезия и эластичность), которые обеспечивают ее эвакуацию потоком газа.

Детский организм представляет собой сложный комплекс рефлексов, присущих определенному возрасту. Известно, что кашлевой рефлекс у ребенка является врожденным, но способность эффективно откашливать мокроту формируется у него к возрасту 4–6 лет. Этот факт необходимо учитывать при оценке состояния ребенка во время болезни, при выборе лекарственного средства и реабилитационных мероприятий, например, проведения массажа грудной клетки, дренажа бронхиального дерева и дыхательной гимнастики. У совсем маленьких детей носоглотка устроена так, что большая часть слизистых выделений при насморке стекает по задней стенке глотки и попадает на голосовые связки, раздражая их и вызывая рефлекторный кашель. То же самое происходит и при прорезывании зубов, когда усиливается слюноотделение.

Детский кашель отличается от взрослого не только причинами возникновения, но и клиническими проявлениями. У больного ребенка кашель от незаметного покашливания, практически не оказывающего влияния на его самочувствие и поведение, варьирует до сильного, мучительного, приступообразного, сопровождающегося рвотой (из-за высокого рвотного рефлекса у де-

тей), беспокойством, болевым синдромом, нарушением сна, самочувствия и поведения. Поэтому вопрос быстрого выбора муколитического средства особенно актуален для педиатров [4–6].

Способность секретировать мокроту с нормальными реологическими свойствами формируется только к возрасту 5–6 лет, поэтому изначально секрет ребенка более вязкий, адгезия нарушена (свойство слизи скользить по стенкам бронхов), снижена мышечная работа, все это приводит к так называемому «непродуктивному кашлю»: признаков выделения мокроты нет, хотя идет процесс ее образования.

Единой классификации кашля в настоящее время нет. Обычно указываются классификации, в т.ч. для педиатрии, которые по отдельным характеристикам этого симптома помогают врачу приблизиться к диагнозу. Необходимо использовать все предлагаемые варианты, чтобы правильно оценить клиническую ситуацию.

При оценке кашля необходимо обращать внимание на следующие характеристики (табл. 1–3):

- его ритм;
- тембр;
- характер;
- интенсивность;
- время появления;
- положение тела в момент кашля;
- продолжительность;
- длительность.

Условно можно дать характеристику кашлю в зависимости от респираторного заболевания, понимая, что это лишь общая клиническая характеристика, которая поможет врачу в постановке диагноза (табл. 4).

Для правильной диагностики важно знать, в какое время суток появляется кашель. Появление кашля в определенное время может быть характерным признаком той или иной болезни. Например, кашель, продолжающийся весь день, характерен для остroteкущих дыхательных инфекций (грипп, парагрипп, коклюш), а также для острого ларингита, острого трахеита, острого бронхита. Кашель, возникающий по утрам, характерен для хроническо-



Рисунок 1. Дуга кашлевого рефлекса



Таблица 1. Оценка ритма кашля

Характеристика	Причина
Кашель в виде отдельных кашлевых толчков, так называемое покашливание	Наблюдается при ларингитах, трахеобронхитах, часто у курильщиков, при начальных формах туберкулеза, иногда у нервных пациентов
Кашель в виде следующих друг за другом кашлевых толчков, повторяющихся с некоторыми промежутками	Легочно-бронхиальный кашель
Приступообразный кашель	Наблюдается при попадании в дыхательные пути инородного тела, при коклюше, бронхиальной астме, легочных кавернах (полостные образования), поражении бронхиальных лимфатических узлов

Таблица 2. Оценка тембра кашля

Характеристика	Причина
Короткий и осторожный кашель	Сопровождающийся болезненной гримасой, наблюдается при сухих плевритах и в начале крупозной пневмонии
Лающий кашель	При набухании ложных голосовых связок, отек слизистой гортани
Сиплый кашель	При воспалении голосовых связок
Беззвучный кашель	При изъязвлении голосовых связок, их отеке, при общей слабости

Таблица 3. Оценка характера и длительности кашля

Характер		Длительность
Сухой — непродуктивный	Трахеит, инородное тело, экспираторный стеноз гортани	Острый — до 3 нед
Влажный (с мокротой) — продуктивный	Бронхит (острый, хронический — в т.ч. аллергический)	Подострый — от 3 до 8 нед
1) желто-зеленый цвет мокроты 2) мокрота с примесью крови	1) обострение хронического бронхита 2) туберкулез легких	Хронический — более 8 нед

го бронхита, бронхоэктатической болезни, абсцесса легкого, когда после сна скапливается большое количество мокроты. Вечерний кашель чаще отмечается при бронхитах и пневмониях. Ночной кашель характерен для больных с сердечно-сосудистой патологией, туберкулезом легких. Ночной кашель усиливается из-за влияния блуждающего нерва и повышения его возбудимости. Нередко ночной кашель является единственным симптомом гастроэзофагеального рефлюкса, хронического синусита или хронического ринита. Возникновение кашля при смене положения тела или в момент физической нагрузки может быть связано с инородным телом (баллатирующее инородное тело). Аллергический кашель возникает в любое время при контакте с аллергеном. Для аллергического кашля и для кашля астматиков характерно сезонное появление

весной или осенью.

Все описанные проявления кашля могут меняться на протяжении развития болезни, что необходимо учитывать при диагностике и терапии. Кашель – это «вторая линия обороны» респираторной системы. Он появляется тогда, когда другие защитные системы не помогают. Кашель значительно ухудшает состояние больного ребенка и осложняет течение болезни. Нельзя забывать о серьезных осложнениях, которые быстро развиваются у детей:

- обморок;
- бессонница;
- рвота;
- недержание мочи;
- кровохаркание;
- спонтанный пневмоторакс;
- эмфизема;
- повышение артериального давления;
- формирование грыж передней

брюшной стенки (длительное повышение внутрибрюшного давления);

- истощение организма при длительном кашле;
- ухудшение качества жизни ребенка.

Кашель способствует распространению вирусных и бактериальных инфекций. Стоит ли блокировать этот полезный рефлекторный механизм очищения бронхов?

Лечение необходимо только в случае, когда кашель существенно нарушает общее состояние больного и из защитного рефлекса превращается в фактор, способный навредить организму. Как сделать так, чтобы кашель был максимально эффективным и ребенок быстрее выздоравливал? Как правильно «лечить кашель»? Прежде всего, надо разобраться, симптомом какого заболевания или состояния он является.

Таблица 4. Симптомы и диагностика заболеваний, вызвавших кашель

Диагноз	Длительность кашля	Тембр кашля	Продуктивность кашля	Отделяемое при кашле	Температура тела
ОРВИ	Периодический, в первые дни заболевания	Звонкий, лающий	Сухой	Мало или практически нет	Есть
Ларингит	Периодический	Сиплый	Сухой	Нет	Невысокая
Бронхит (начальная стадия)	Периодический	Звонкий, грудной	Сухой	Мало	Есть
Бронхит (длительный)	Периодический	Приглушенный	Влажный	Мокрота	Есть
Пневмония (начало, первые часы болезни)	Периодический	Приглушенный	Сухой	Нет	Может быть невысокой
Пневмония (развитие)	Периодический	Приглушенный	Влажный		Высокая
Плеврит	Непрерывный, короткий	Глухой	Сухой	Нет	Возможна
Коклюш	Приступообразный	Лающий	Сухой	Нет	Нет
Аллергия	Внезапное появление, постоянное покашливание	Приглушенный	Сухой	Нет	Нет
Бронхиальная астма	Приступообразный	На фоне свистящего дыхания, глубокий	Сухой	Нет	Нет
Хронический бронхит	Надсадный, постоянный, в т.ч. ночью	Глухой	Малопродуктивный	Трудно отделяемая	Нет
Хронический бронхит с бронхоэктазами	Периодический	Звонкий, грудной	Влажный	Мокрота в различном объеме, как правило, гнойного характера	Нет или невысокая
Муковисцидоз	Периодический, навязчивый, особенно по ночам	Звонкий, грудной	Влажный	Гнойная мокрота в большом количестве	Нет или невысокая
Инородное тело	Непрерывный, может появляться при движении, смене положения тела	Громкий	Сухой	Нет	Нет
Воспаление голосовых связок	Периодический	Беззвучный	Сухой	Нет	Нет или невысокая

Затем решить, какое лекарственное средство следует применить.

Средств, которые влияют на кашель, достаточно много. Это антибиотики, противокашлевые, отхаркивающие, муколитические, бронхорасширяющие, противовоспалительные и комбинированные препараты. Все они имеют не только различный состав и химическую формулу, но и различный механизм действия.

К сожалению, часто родители самостоятельно, не посоветовавшись с педиатром, выбирают для ребенка противокашлевые препараты, например наркотические средства на основе кодеина и его производных, ненаркотические препараты центрального действия (активное вещество – бутамират цитрат, глауцин гидрохлорид, оксаладин цитрат, пентоксиверин, декстрометорфан) или периферического действия (преноксидиазин гидрохлорид). Это может быть не только неэффективным, но и опасным. Центральный противокашлевый эффект связан с подавлением кашлевого центра, что абсолютно недопустимо при влажном кашле и наличии мокроты. У данной группы препаратов имеется большой спектр нежелательных эффектов: угнетение дыхания, сонливость, запор и др. Противокашлевые средства должны применяться в педиатрии по строгим показаниям: при коклюше, коревом бронхите, пневмотораксе, состояниях после торакальных операций или мучительном кашле, резко ухудшающем состояние ребенка (изнуряющий характер кашля, сопровождается рвотой, нарушается сон), когда возникает риск развития аспирации, например у детей с тяжелой патологией центральной нервной системы.

Долгое время для лечения кашля применялись лекарства, которые усиливают откашливание: отхаркивающие препараты или секретомоторные средства. По механизму действия все секретомоторные лекарственные средства делятся на две группы:

Препараты алтея, истода, термopsis и др. лекарственных трав, терпингидрат, ликорин, эфирные масла. Они оказывают слабое раз-

дражающее действие, что приводит к усиленному образованию слизи в бронхах, но при этом также стимулируются и слюнные железы.

Препараты натрия и калия йодид, аммония хлорид и др. солевые препараты. Они выделяются слизистой оболочкой бронхов, стимулируя бронхиальную секрецию, и частично разжижают мокроту [7]. Однако существуют ограничения для применения подобных препаратов: повышенный рвотный рефлекс, непереносимость йода, аллергические реакции, необходимость частого приема микстур и др. [7, 8].

Отхаркивающие препараты растительного происхождения очень часто используются при лечении респираторных болезней. Необходимо помнить, что при их применении всегда высок риск развития аллергических реакций, особенно у детей; невозможна стандартизация препарата, что затрудняет подбор доз для детей в зависимости от возраста и веса; не всегда известен источник лекарственного средства. Большинство препаратов растительного происхождения обладают системным действием, поэтому имеют много других побочных эффектов; при использовании сборов растений невозможно предсказать последствия взаимодействия компонентов препарата.

Многочисленные научные исследования показывают, что именно реологические свойства мокроты (вязкость, эластичность и адгезия/липкость) определяют возможность свободного ее отделения. Поэтому большое значение в лечении состояний, сопровождающихся образованием вязкой мокроты, отводится лекарственным средствам, известным как муколитики (лат. *mucus* – слизь), или бронхосекретолитические препараты [7, 9, 10].

Мукоцилиарный клиренс первым реагирует на попадание инфекционных агентов на слизистую оболочку дыхательных путей гиперсекрецией слизи, изменением ее физико-химических свойств, скорости движения ресничек [10–12]. Слизь (мокрота) состоит из бронхиального секрета и слюны [13]. 85–95% бронхиального секрета составляет вода и

лишь 5–15% – ее компоненты в следующем составе: ионы  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ; гликопротеины – муцины (2–3%) (нейтральные и кислые); белки плазмы (альбумины, протеины); плазматические гликопротеины, молекулы которых связаны между собой дисульфидными и водородными связями; иммуноглобулины класса A, G, E (2–3%); антипротеолитические ферменты (1–2%); липиды (0,3–0,5%). Структура бронхиального секрета представляет собой довольно сложный комплекс, который состоит из секрета бронхиальных желез и бокаловидных клеток, поверхностного эпителия, продуктов метаболизма клеток, альвеолярного сурфактанта и тканевого трансудата [14].

По физико-химической структуре бронхиальный секрет представляет собой многокомпонентный коллоидный раствор, который состоит из двух фаз: золь и геля. Золь – жидкая, растворимая фаза, представляет собой глубокий слой толщиной 2–4 мкм, который прилегает непосредственно к слизистой оболочке, в нем плавают и сокращаются реснички, энергия которых передается на него без задержки. В состав золь входят электролиты, сывороточные компоненты, местносекретируемые белки, биологически активные вещества, ферменты и их ингибиторы. Золь продуцируется в респираторной зоне (альвеолах и дыхательных бронхиолах), где участвует в очищении воздуха благодаря своим умеренным адгезивным свойствам. По мере продвижения секрета к нему присоединяется содержимое бокаловидных клеток и серомукоидных желез, формирующих гель. Гель – нерастворимая, вязкоэластичная фаза – представляет собой верхний, наружный слой бронхиального секрета толщиной 2 мкм, расположенного над ресничками. Он состоит из гликопротеинов, которые формируют фибриллярную структуру, представляющую собой широкую ячеистую сеть, элементы которой содержат водородные связи. Гель способен перемещаться только после повышения минимального напряжения сдвига (предела текучести), т.е. тогда, когда разрываются между собой ригидные цепи. Соотношение



двух фаз геля и золя определяется активностью серозных и слизистых желез. Преобладающая активность серозных подслизистых желез приводит к образованию большого количества секрета с низким содержанием гликопротеинов – бронхорее. В противоположность этому, гиперплазия слизиобразующих клеток с возрастом их функциональной активности, наблюдаемая, например, при хроническом бронхите, бронхиальной астме и т.д., характеризуется повышением содержания гликопротеинов, фракции геля и, соответственно, увеличением вязкости бронхиального секрета [14].

При острых или хронических воспалительных болезнях дыхательных путей увеличивается число бокаловидных клеток и площадь их распространения [10]. Соотношение реснитчатых и бокаловидных клеток достигает 5:1. В норме оно равно 10:1. Особенно это нарушенное соотношение проявляется в терминальных бронхиолах, что еще больше утяжеляет течение заболевания.

Увеличивается не только объем и вязкость мокроты, но и снижается ее эластичность из-за повышения активности протеолитических ферментов бактериального происхождения и нейтрофильной эластазы лейкоцитов. Отмечается также функциональная неполноценность секреторного  $\alpha$ 1-ингибитора протеиназы, которая также снижает эластические свойства мокроты.

Таким образом, мукоцилиарный клиренс нарушается при различных болезнях дыхательных путей из-за изменения физико-химического состава мокроты и дисбаланса в работе реснитчатого эпителия.

Все известные на сегодня муколитики делятся на ферментные и неферментные. Фермент, который был специально создан для больных муковисцидозом, это дорназа-альфа, рекомбинантная человеческая ДНaza [15–17]. Протеолитические ферменты (например, хемотрипсин и др.) в качестве муколитиков сегодня не используются [18]. Их муколитический эффект невелик по сравнению с осложнениями из-за повреждения легочного матрикса, а также аллергических реакций, кровохаркания,

бронхоспазма и др. [7, 10, 19].

Муколитическим эффектом обладает также обычный физиологический раствор (0,9% NaCl) или гипертонический раствор NaCl (от 3–6 до 20% NaCl), применяемые в виде ингаляций через небулайзер. Умеренную муколитическую активность показал 2,3-димеркаптопропансульфонат, применяемый в виде ингаляций. Широкого применения это направление в настоящее время не имеет.

Из неферментных муколитиков выделяют 3 группы препаратов в зависимости от химической формулы действующего начала: N-ацетилцистеин и его производные; амброксол гидрохлорид и его производные; карбоцистеин и его производные [7, 10].

N-ацетилцистеин успешно используется на практике более 30 лет не только как муколитическое средство для лечения болезней респираторной системы – описаны его свойства, как активного антиоксидантного (дополнительная защита органов дыхания от повреждающего воздействия свободных радикалов, эндо- и экзотоксинов, образующихся при воспалительных болезнях респираторного тракта) и антиоксического препарата (применяется в военном деле и при отравлении парацетамолом, альдегидами и др. фенолами).

Важно понимать, что из всех мукоактивных препаратов только N-ацетилцистеин является прямым муколитиком – в его структуре содержится свободная сульфгидрильная группа, которая и разрушает дисульфидные связи между молекулами кислых мукополисахаридов и гликопротеидов, изменяя структуру мокроты. В этом заключается его прямой и быстрый муколитический эффект [14, 20]. Бронхиальный секрет становится более жидким. Препарат остается активным в отношении любого вида мокроты: слизистой, слизисто-гнойной, гнойной. Это важно особенно при бактериальных инфекциях, когда необходимо быстро уменьшить вязкость мокроты с гнойными включениями, чтобы дать возможность эвакуировать ее из дыхательных путей и предотвра-

тить распространение инфекции.

Большое терапевтическое значение имеет свойство N-ацетилцистеина усиливать двигательную активность ресничек цилиарного эпителия за счет снижения вязкости мокроты и увеличивать секрецию альвеолярного сурфактанта альвеолоцитами. Его прямое антиоксидантное свойство связано с тем, что тиольные группы соединяются электрофильными группами свободных радикалов. Непрямое действие NAC, как предшественника глутатиона, заключается в усилении активности глутатион-S-трансферазы и др. ферментов.

Представителем прямых муколитиков является препарат АЦЦ<sup>®</sup> (компания Sandoz), основу которого составляет действующее вещество N-ацетилцистеин. Линейка препарата представлена разнообразными лекарственными формами, которые могут применяться в педиатрической практике: таблетки 100 и 200 (шипучие таблетки или гранулы для приготовления раствора для приема внутрь по 100 и 200 мг), а также гранулы для приготовления сиропа (5 мл/100 мг).

Гранулы для приготовления сиропа (в 5 мл сиропа 100 мг ацетилцистеина), легко дозируется, особенно для детей в возрасте младше 2 лет. Данная лекарственная форма не содержит сахара и спирта, имеет приятные органолептические свойства, охотно принимается детьми. Флакон рассчитан на один полный курс лечения.

Важно знать, когда и в какие сроки заболевания следует назначать препарат. До определенного момента гиперпродукция слизи носит защитный характер (рис. 2А). В здоровом бронхе обязательно должна присутствовать слизь в небольшом количестве для осуществления функции очищения слизистой оболочки от инородных агентов. Ее немного, что не мешает движению воздуха по бронхиальному дереву, но вполне достаточно для работы цилиарного эпителия.

В первые минуты и часы от начала заболевания, когда вирус или бактерия внедрились в слизистую оболочку дыхательных путей, начи-

нается защитная реакция – количество слизи увеличивается. Секретообразующие элементы воспаленной слизистой оболочки начинают продуцировать вязкую слизь, т.к. изменяется ее химический состав в сторону увеличения содержания гликопротеинов. Это, в свою очередь, приводит к увеличению фракции геля, его преобладанию над золей и, соответственно, к повышению вязкостно-эластических свойств бронхиального секрета. Развитию гипер- и дискринии способствует также значительное увеличение числа и площади распространения бокаловидных клеток вплоть до терминальных бронхиол [21]. Существенно изменяется и качественный состав секрета: снижается содержание секреторного IgA, интерферона, лактоферрина, лизоцима – основных компонентов местного иммунитета, обладающих противовирусной и противомикробной активностью [22].

В результате ухудшения реологических свойств бронхиального секрета нарушается подвижность (биение) ресничек мерцательного эпителия, что блокирует их очистительную функцию: скорость движения бронхиального секрета замедляется или совсем прекращается. Усугубляется адгезия. Вязкий бронхиальный секрет становится хорошей питательной средой для размножения микроорганизмов (в т.ч. вирусов, бактерий, грибов). Заболевание прогрессирует, нарастает бронхиальная обструкция, развивается оксидативный стресс [10, 11]. Несмотря на то что мокрота уже образована в дыхательных путях, она еще не отделяется, ребенок ее еще не откашливает (рис. 2Б). Клинически это проявляется сухим, непродуктивным кашлем. Получается, что именно в первые часы и сутки целесообразно назначать N-ацетилцистеин, чтобы уменьшить адгезию бактерий в слизистую оболочку бронхов, разжижить мокроту, улучшить ее реологические свойства, облегчить ее скорейшее удаление из бронхов.

С 4-х сут. болезни клиническая картина усугубляется (рис. 2В). Мокроты секретируется много, она ста-



**Рисунок 2.** Стадии патологического процесса в слизистой оболочке бронхиального дерева при ОРВИ

новится вязкой, трудно отделяется, мукоцилиарный транспорт практически блокирован. У больного появляется влажный кашель, но малоэффективный.

Таким образом, очевидна необходимость применения N-ацетилцистеина как прямого муколитика в самом начале заболевания, что предотвратит мукостаз и улучшит мукоцилиарный клиренс. Как антиоксидант в первые часы интоксикации он может предотвратить развитие оксидантного стресса и облегчить состояние больного. Быстрое начало лечения не только облегчит отделение секрета, но и устранил один из важных факторов обратимой бронхиальной обструкции, уменьшит вероятность микробной колонизации дыхательных путей.

Исходя из фармакологических свойств препарата, его назначают при различных болезнях органов дыхания, которые сопровождаются вязкой, трудноотделяемой мокротой. Препарат ацетилцистеина успешно применяется при острых состояниях: ОРВИ, бронхитах, бронхиолитах, пневмониях, осложнениях в виде ателектазов [6]. Используется для базисной терапии: как муколитик при хронических бронхолегочных процессах на фоне врожденной и наследственной патологии органов дыхания (муковисцидоз, синдром Зиверта-Картагенера, бронхоэктазы, пороки развития бронхов, иммунодефицитные состояния, цилиарная дискинезия). У больных бронхиальной астмой препарат имеет свои показания в случае развития осложнений. Фтизиатры широко используют его при активном респираторном компоненте заболевания [23, 24].

Препарат также успешно применяется при ЛОР-патологии (отитах, синуситах, ринитах) [25].

Существует ряд противопоказаний для применения препарата: прежде всего, это гиперчувствительность к ацетилцистеину, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, кровохаркание, легочное кровотечение или риск его возникновения, беременность, кормление грудью.

С осторожностью следует применять препарат при варикозном расширении вен пищевода, болезнях надпочечников, печеночной и/или почечной недостаточности.

Больным с сахарным диабетом нужно принять к сведению, что в таблетках содержится сахараза (10 мл готового перорального раствора содержат 0,31 углеводную ед.).

При работе с препаратом необходимо пользоваться стеклянной посудой, избегать контакта с металлами, резиной, кислородом, легко окисляющимися веществами из-за активности сульфгидрильной группы молекулы ацетилцистеина, которая может быстро вступать в различные химические реакции, снижая эффективность препарата. Размешивать препарат в стакане рекомендуется пластмассовой или деревянной ложечкой.

Инструкцией по медицинскому применению препарата рекомендован следующий режим дозирования:

1. Взрослые и подростки в возрасте старше 14 лет: 2–3 раза в день по 200 мг ацетилцистеина (400–600 мг в день).
2. Дети в возрасте от 6 до 14 лет: 3 раза в день по 100 мг, или 2 раза в день по 200 мг ацетилцистеина (300–400 мг в день).

3. Дети в возрасте от 2 до 5 лет: 2–3 раза в день по 100 мг ацетилцистеина (200–300 мг в день).
4. У детей в возрасте до 2 лет используются гранулы для приготовления сиропа в следующих дозировках: 2–3 раза в день по 50 мг ацетилцистеина (100–150 мг в день).

АЦЦ Лонг® – рекомендуется подросткам в возрасте старше 14 лет и взрослым по 600 мг ацетилцистеина однократно в сут.

Ацетилцистеин разрешен для применения у детей с 10-го дня жизни, однако у детей первого года жизни – только под строгим врачебным контролем из-за того, что у детей данного возраста не всегда можно эффективно провести дренаж. Чем младше ребенок, тем сложнее применять муколитики из-за особенностей детского организма, описанных выше.

Очень важно соблюдать режим приема: последний прием не позже 18 ч., чтобы успеть после наступления муколитического эффекта (через 30–45 мин.) перед сном провести эффективный дренаж бронхиального дерева. Прием муколитиков непосредственно перед сном является серьезной тактической ошибкой. В положение лежа (дренажное) после приема препарата начинается активное отхождение мокроты, появляется кашель, ночь проходит в беспокойстве, что усиливает физические и психологические страдания больного.

Через 30–60 мин. после приема препарата необходимо провести дренаж бронхиального дерева (продуктивно откашляться, сделать дыхательную гимнастику), что является также активной терапией любого респираторного эпизода [14, 26].

Особую осторожность следует соблюдать при использовании любых муколитиков у маленьких детей, т.к. муколитический эффект порой может достигаться быстро и легко, но после него необходимо тщательно провести дренаж и освободить легкие от разжиженной мокроты, что довольно трудно выполнить у малышей.

Все эти ошибки создают миф о «заболачивании» легких. Поэтому необходимо соизмерять дозировку препарата и возраст больного, подробно объяснять родителям, в чем заключается действие препарата, какие эффекты нужно ожидать, и главное, как проводить дренаж легких после приема муколитиков и почему.

Как следует принимать препарат? Его растворяют в стеклянной посуде и принимают после еды. Препарат следует принимать сразу после растворения, в исключительных случаях можно оставить готовый для применения раствор на 2 ч., но не дольше. Дополнительный прием жидкости усиливает муколитический эффект препарата. Поэтому в момент заболевания и приема ацетилцистеина необходимо увеличить количество потребляемой жидкости.

При внезапных кратковременных простудных болезнях длительность приема обычно составляет 5–7 дней. При хронических бронхитах различной этиологии, например при синдроме Зиверта-Картагенера, врожденных пороках развития бронхов, иммунодефицитных состояниях с тяжелыми респираторными проявлениями, и особенно при муковисцидозе, препарат принимают длительное время не только с лечебной целью, но и для достижения профилактического эффекта от инфекций и чрезмерного мукостаза, под строгим врачебным контролем.

Ацетилцистеин является активным веществом и поэтому очень важно знать, как он взаимодействует с другими лекарственными средствами. Препарат хорошо сочетается с бронхолитиками, усиливая их действие. На практике назначение такого сочетания медикаментов встречается довольно часто. Практически любой респираторный эпизод, связанный либо с острой инфекцией, либо с обострением хронического заболевания легких, сопровождается бронхоспазмом, который резко снижает дренаж бронхиального дерева и способствует развитию мукостаза. Поэтому назначение сначала препарата, который расширяет и стабилизирует дыхательные пути, а затем препарата, который разжижает мо-

кроту, не только оправдано, но и необходимо в данном случае.

Особое внимание педиатров необходимо обратить на то, что частой ошибкой является одновременное применение ацетилцистеина и противокашлевых средств: из-за подавления кашлевого рефлекса может возникнуть опасный застой слизи, следовательно, подобные комбинации недопустимы.

Респираторные эпизоды нередко протекают с бактериальными осложнениями, когда к симптоматической терапии приходится добавлять антибактериальную. Препарат успешно сочетается с антибиотиками, если учитываются особенности взаимодействия этих препаратов. Ацетилцистеин способен уменьшать всасываемость некоторых пероральных антибиотиков, не влияя на их биодоступность, например β-лактамов (аминопенициллинов и цефалоспоринов), и тетрациклинов (доксидиклин), также слегка снижает абсорбцию цефалексина [27, 28]. В сочетании ацетилцистеина с эритромицином значительно повышается абсорбция последнего [29]. Поэтому антибиотики рекомендуется принимать не ранее чем через 2 ч. после приема внутрь ацетилцистеина, чтобы не уменьшать их всасывание и эффективность.

Терапия с использованием секретолитических и секретомоторных средств всегда носит патогенетический характер, но ее эффективность самым существенным образом зависит от целого ряда сопутствующих факторов. В целом анализ эффективности муколитического средства весьма затруднителен именно в связи с необходимостью учета большого числа сопутствующих факторов.

В качестве критериев эффективности терапии муколитическими средствами на практике обычно используют такие клинические параметры, как:

- изменение кашлевого дренажа – продуктивность кашля, временной интервал, в течение которого сухой кашель трансформировался в продуктивный;
- динамика аускультативных из-



## Торговое название

АЦЦ® юниор

## Международное непатентованное название

Ацетилцистеин

## Лекарственная форма

Порошок для приготовления орального раствора 20 мг/мл.

## Показания к применению

Для разжижения слизи и облегчения отхаркивания при бронхите или других простудных заболеваниях.

## Способ применения и дозировка

АЦЦ® юниор, порошок для приготовления раствора для приема внутрь, 20 мг/мл, принимают только в виде приготовленного раствора, после еды.

*Дети и подростки от 6 до 14 лет*

По 1 мерной ложке (5 мл) 3-4 раза в день (соответствует 300-400 мг ацетилцистеина в сутки).

*Дети в возрасте от 2 до 5 лет*

По 1 мерной ложке (5 мл) 2-3 раза в день (соответствует 200-300 мг ацетилцистеина в сутки).

*Дети от 1 года до 2-х лет*

По ½ мерной ложки (2,5 мл) 2-3 раза в день (соответствует 100-150 мг ацетилцистеина в сутки).

Продолжительность лечения зависит от типа и тяжести заболевания и должна определяться лечащим врачом.

## Побочные действия

*Нечасто*

- аллергические реакции (зуд, крапивница, экзантема, кожная сыпь, бронхоспазм, ангионевротический отек, тахикардия и артериальная гипотензия)
- головная боль
- лихорадочное состояние
- стоматит
- боли в животе, тошнота, рвота, диарея
- шум в ушах

*Редко*

- диспноэ
- бронхоспазм – чаще всего у больных с повышенной реактивностью бронхиальной системы, связанной с бронхиальной астмой

## Противопоказания

- гиперчувствительность к ацетилцистеину или компоненту препарата
- наследственная непереносимость фруктозы
- почечная недостаточность
- печеночная недостаточность
- детский возраст до 1 года

## Особые указания

*Беременность и лактация*

Назначение АЦЦ® юниор не рекомендуется, т.к. отсутствует опыт применения во время беременности и лактации.

*Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами*

Препарат не влияет на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами.

## Перед применением ознакомьтесь с полной инструкцией по применению

### Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции (товара)

г. Алматы, ул. Луганского, 96

Номер телефона: +7 727 258 10 48, факс: +7 727 258 10 47

e-mail: [kzsdz.drugsafety@sandoz.com](mailto:kzsdz.drugsafety@sandoz.com)

- менений в легких;
- частота бактериальных осложнений;
- продолжительность периода болезни, при котором сохраняется обструкция на одном из участков респираторного тракта.

Правильный выбор противокашлевой терапии всегда основан на четком представлении о механизмах действия препаратов с противокашлевым эффектом. Знание элемен-

тарных особенностей кашля при различных болезнях у детей чрезвычайно важно для педиатра.

Таким образом, АЦЦ обладает прямым муколитическим эффектом, а также антиоксидантным и антиоксидическим. Выпускается в разных лекарственных формах, что удобно при назначении препарата детям в зависимости от возраста и массы тела. Ацетилцистеин эффективен и безопасен у детей при терапии острых и хронических болезней

верхних и нижних дыхательных путей, которые сопровождаются образованием вязкой слизи [23]. Он способен нормализовать реологические свойства бронхиального секрета, облегчить отделение мокроты, предотвратить мукостаз и улучшить мукоцилиарный клиренс, уменьшить симптомы интоксикации. Назначать препарат целесообразно в самом начале ОРВИ (первые дни болезни) для предотвращения развития мукостаза и оксидантного стресса.

### Список литературы

1. Nisevich L.L., Namazova L.S., Volkov K.S. etc. *Pediatric pharmacology*. 2008; 5 (3): 64–71.
2. Volkova O.V. *Pediatrics*. 2004; 3: 16–20.
3. Balabolkin I.I. *Pediatrics*. 2003; 6: 99–102.
4. Samsygina G.A. *Pediatrics im. G.N. Speranskogo* – *Pediatrics-Moscow*. 2004; 3.
5. Tatochenko V.K., Volkov I.K., Rachinskii S.V. etc. *Kriteriidiagnostiki printsipy lecheniya retsidiviruyushchikh i khronicheskikh zabolevaniy legkikh u detei. Posobie dlya vrachei* [Criterion of Diagnostics and Principles of Treatment of Anticipate and Chronic Lung Disease. Guideline]. Moscow, MZ RF i NTsZD RAMN, 2001, p. 23.
6. Korppi M., Laurikainen K. et al. Antitussives in the treatment of acute transient cough in children. *Acta Paediatrica Scandinavica*. 1991; 80: 969–971.
7. Rossiiskii natsional'nyi pediatricheskii formulyar. Pod red. A.A. Baranova [Russian National Pediatric Formulary. Edited by A.A. Baranov]. Moscow, GEOTAR-Media, 2009. 912 p.
8. Soroka N.D. *Voprosi sovremennoi pediatrii* – *Current Pediatrics*. 2008; 7 (4): 111–115.
9. Nurmukhamedov R.Kh. *Consilium provisorum* – *Consilium provisorum*. 2001; 1 (1): 15–18.
10. Mukoaktivnaya terapiya. Pod red. A.G. Chuchalina, A.S. Belevskogo [Mucoactive Therapy. Edited by A.G. Chuchalin, A.S. Belevskii]. Moscow, Atmosfera, 2006. 127 p.
11. Shmelev E.I. *Patogeneza vospaleniya pri khronicheskikh obstruktivnykh boleznyakh legkikh. Khronicheskie obstruktivnye bolezni legkikh*. Pod red. A.G. Chuchalina [Pathogenesis of Inflammation during the Chronic Obstructive Lung Diseases. Chronic Obstructive Lung Diseases. Edited by A.G. Chuchalin]. Moscow, 1998, p. 82–92.
12. Simonova O.I. *Vrach – The Doctor*. 2010; 2: 56–61.
13. Maev I.V., Busarova G.A. *Lechashchii vrach – Practicing Doctor*. 2003; 1.
14. Simonova O.I. *Voprosi sovremennoi pediatrii* – *Current Pediatrics*. 2011; 1: 153–159.
15. Simonova O.I. *Pediatric pharmacology*. 2008; 5 (2): 26–32.
16. Simonova O.I. *Voprosi sovremennoi pediatrii* – *Current Pediatrics*. 2009; 8 (4): 130–136.
17. Simonova O.I. *Voprosi sovremennoi pediatrii* – *Current Pediatrics*. 2011; 4: 145–152.
18. *Prakticheskaya pulmonologiya detskogo vozrasta*. Pod red. V.K. Tatochenko [Practical Pediatric Pulmonology. Edited by V.K. Tatochenko]. Moscow, 2000, p. 26–29, 57–62, 183–192.
19. Rachinskii S.V. etc. *Bronkhity u detei* [Bronchitis in Children]. Leningrad, Meditsina, 1978. 211 p.
20. Kakhnovskii I.M., Gostishcheva O.V. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya* – *Clinical pharmacology and therapy*. 1997; 6: 29–30.
21. Belousov Yu.B., Omel'yanovskii V.V. *Klinicheskaya farmakologiya boleznei organov dykhaniya. Spravochnoe rukovodstvo* [Clinical pharmacology of Respiratory Diseases. Guideline]. Moscow, 1996, p. 144–147.
22. *Mezhdunarodnyi zhurnal meditsinskoi praktiki* – *International journal of medical practice*. 1997; 4: 29.
23. Yvonne C.M.D. et al. Acetilcisteina y carbocisteina para las infecciones agudas de las vias aereas superiores e inferiores en pacientes pediatricos sin enfermedad broncopulmonar cronica (Revision Cochrane traducida). *Biblioteca Cochrane Plus*. 2009; 2.
24. Tatochenko V.K. *Pediatru na kazhdyi den'. Spravochnik po diagnostike i lecheniyu* [Everyday Pediatrics. Guideline on Diagnostics and Treatment]. Moscow, 2012. p. 274.
25. Radtsig E.Yu. *Pediatrics. Prilozhenie k Consilium medicum* – *Consilium medicum. Appendix Pediatrics*. 2010; 1: 20–23.
26. Khrushchev S.V., Simonova O.I. *Fizicheskaya kul'tura detei s zabolevaniyami organov dykhaniya. Uchebnoe posobie* [Physical Culture of Children with Respiratory Diseases. Manual]. Moscow, Meditsina, 2006, p. 304.
27. Lualdl P., Marca G. Effect de la N-acetylcysteine orale sur la biodisponibilite des antibiotics chagez l'homme. *Ars Med*. 1979; 34: 761–769.
28. Nonikov V.E. *RMZh – RMJ*. 2001; 9 (21): 923–929.
29. Paulsen O. et al. No effect of oral N-acetylcysteine on the bioavailability of erythromycin and bacampicillin. *Eur. Respir. J*. 1988; 1: 171–175.

Впервые опубликовано в журнале «Вопросы современной педиатрии», Том 11, №3, 2012 г., стр. 34–42.

# Выбор оптимальной бронхолитической терапии больному ХОБЛ в свете новых международных рекомендаций



Юдина Л.В.

Национальная академия последипломного образования им. П.Л. Шупика,  
г. Киев

**Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) относится к числу наиболее распространенных заболеваний человека. Распространенность ХОБЛ, по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), составляет 9,3 на 1 тыс. населения среди мужчин и 7,3 на 1 тыс. населения – среди женщин старше 40 лет. Выделение хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) в самостоятельную нозологическую единицу произошло относительно недавно и было связано с ростом частоты встречаемости, инвалидизации и, соответственно, затрат на лечение пациентов с этой патологией.**

На начальных этапах изучения и разработки лечения ХОБЛ основное внимание уделялось лишь легочным ее проявлениям: необратимому либо не полностью обратимому ограничению скорости воздушного потока, главным показателем которого служил объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ<sub>1</sub>). На основании этих данных в 2001 году был опубликован первый доклад в рамках Глобальной инициативы по хронической обструктивной болезни легких – *The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)* [1]. Последующие десять лет ознаменовались большим количеством исследований, посвященных особенностям патогенеза, патоморфологии, течения и лечения ХОБЛ. Результатом многолетней работы стал первый пересмотр GOLD 2007 г., где были введены четыре спирометрических стадии ХОБЛ [2]. Именно на основании данных показателей и была сформирована схема терапии этого заболевания.

Значительные изменения были внесены в документ GOLD в 2011 г.

(и закрепились в редакции 2013 г.), в которой предлагается:

- отказаться от стадийности ХОБЛ, а разделить по ОФВ<sub>1</sub> называть степенями тяжести бронхиальной обструкции;
- разделить пациентов на четыре группы в зависимости от выраженности симптомов и прогноза обострений в будущем, предлагая медикаментозное лечение для каждой группы;
- симптомы оценивать по тесту САТ и шкале mMRC;
- прогноз обострений делать на основании оценки предыдущих обострений и тяжести бронхиальной обструкции.

По данным GOLD пересмотра 2011–2013 гг., для характеристики ХОБЛ необходимо: оценить симптоматику; оценить выраженность ограничения воздушного потока; оценить риск обострений; оценить вклад коморбидных состояний.

Таким образом, оценка ХОБЛ перестала быть линейной, а стала комплексной, как это представлено в табл. 1.

Главную роль в обосновании необходимости пересмотра предыдущей классификации ХОБЛ сыграли проведенные за последние 5 лет рандомизированные исследования, показавшие слабую корреляцию между значением ОФВ<sub>1</sub> и симптомами заболевания, ответом на терапию и прогнозом, выявившие также большую гетерогенность среди больных той или иной стадии ХОБЛ [3]. На первый план в определении прогноза прогрессирующего снижения функциональных показателей [4], статуса здоровья [5] и смертности выступают обострения заболевания [6].

Следуя рекомендациям данного пересмотра и делая упор на симптоматике заболевания для разделения по группам и, соответственно, разделяя при этом лечение, врачам непременно надо принимать во внимание субъективность жалоб и их возможное несоответствие функциональным показателям легких. Наконец, при использовании новой классификации необходимо учитывать фенотипы пациентов, так как это напрямую сказывается на выборе лечения.



Таблица 1. Новая классификация ХОБЛ

Спирометрический класс	4	C	D	≥2	Риск обострений
	3				
	2	A	B	1	
	1			0	
		mMRC 0–1 CAT<10	mMRC≥2 CAT≥10		

Таблица 2. Фармакотерапия стабильной ХОБЛ

Пациент	Препараты первого ряда	Альтернативные препараты	Другие возможные препараты
A	КДАХ или КДБА по требованию	ДДАХ или ДДБА или КДБАи КДАХ	Теофиллин
B	ДДАХ или ДДБА	ДДАХ и ДДБА	КДБА и/или КДАХ Теофиллин
C	ИГКС+ДДБА или ДДАХ	ДДАХ и ДДБА или ДДАХ и ингибиторы ФДЭ-4 или ДДБА и ингибиторы ФДЭ-4	КДБА и/или КДАХ Теофиллин
D	ИГКС+ДДБА и/или ДДАХ	ИГКС+ДДБА и ДДБА или ИГКС+ДДБА и ингибиторы ФДЭ-4 или ДДАХ и ДДБА или ДДАХ и ингибиторы ФДЭ-4	Карбоцистеин КДБА и/или КДАХ Теофиллин

**Примечание:** КДАХ – короткодействующий антихолинергический; КДБА – короткодействующий бета-агонист; ДДАХ – длительнодействующий антихолинергический; ДДБА – длительнодействующий бета-агонист.

Адаптировано из Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of CORD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2014/

В настоящее время согласно международным согласительным документам GOLD, рекомендациям Американского торакального общества/Европейского респираторного общества по диагностике и лечению применение бронхолитиков является терапией первой линии в лечении больных ХОБЛ любой группы (табл. 2).

Эффективность бронходилататоров в терапии ХОЗЛ доказана результатами многоцентровых двойных слепых плацебо-контролируемых исследований. Выбор бронхолитика имеет важное значение для длительной терапии пациентов ХОБЛ. Однако прием бронхорасширяющих препаратов может приводить к возникновению нежелательных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы. Некоторые препараты обладают аритмогенным и положительным хронотропным действием, могут ухудшать кровоснабжение миокарда, провоцируя ишемию. Такие осложнения чаще развиваются на фоне терапии метилксантинами

и  $\beta_2$ -агонистами. Поэтому особое внимание следует уделять пациентам ХОЗЛ с сопутствующей ишемической болезнью сердца, т.к. при сочетании ИБС и ХОЗЛ происходит взаимное отягощение течения этих патологий и более быстрое их прогрессирование. Мета-анализ ряда рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, посвященных изучению влияния  $\beta_2$ -агонистов при ХОБЛ, показал, что даже однократное применение этих лекарственных препаратов приводит к увеличению частоты сердечных сокращений (ЧСС) в среднем на 9 ударов в минуту. Также установлено, что при длительном приеме  $\beta_2$ -агонистов риск возникновения синусовой тахикардии возрастает более чем в три раза. В ряде крупных международных исследований, проведенных в последние годы, в частности, CASS, IVEST показано, что ЧСС является независимым фактором риска как общей, так и кардиоваскулярной смертности. В исследовании BEAUTIFUL проанализирована

связь сердечно-сосудистых исходов с базовой ЧСС. Увеличение ЧСС на каждые 5 ударов в минуту приводит к повышению риска смерти от сердечно-сосудистой патологии на 8%, госпитализаций в связи с сердечной недостаточностью на 16%, возникновения инфаркта миокарда на 7% [7]. Поэтому ЧСС должна учитываться при выборе оптимальной консервативной терапии у больных с ХОБЛ с сочетанной патологией сердечно-сосудистой системы. Следует помнить, что  $\beta_2$ -агонисты как короткого, так и длительного действия могут вызывать не только тахикардию, но и нарушение ритма, особенно при продолжительном применении. Длительный прием пролонгированных  $\beta_2$ -агонистов может вызывать развитие гипокалиемии и других метаболических и электрофизиологических изменений, включая удлинение интервала QT. Тем не менее, продолжительное использование ингаляционных  $\beta_2$ -агонистов длительного действия не сопряжено с ростом смертности.

К неблагоприятным свойствам  $\beta_2$ -агонистов относится их селективность, которая зависит от величины принятой дозы, а также возможная потеря чувствительности (десенситизация)  $\beta_2$ -адренорецепторов при их частой повторной стимуляции. Если же воздействие высоких доз  $\beta_2$ -агониста осуществляется регулярно, то возможно стойкое снижение функциональной активности рецепторов (*down regulation*) преимущественно за счет уменьшения их количества/плотности на мембране миоцита. Способность через снижение плотности адренорецепторов приводить к их десенситизации в той или иной степени присуща всем  $\beta_2$ -агонистам.

Одним из способов уменьшения десенситизации  $\beta_2$ -агонистов является добавление к бронхолитику ингаляционных глюкокортикоидов (ИГКС). Еще одним способом снижения риска развития неблагоприятных эффектов  $\beta_2$ -агонистов является добавление к проводимой терапии бронхолитиков другой группы – ингаляционных антихолинергических препаратов. М-холинолитики в комбинации с  $\beta_2$ -агонистами оказывают синергидное бронхолитическое действие, в результате чего снижается количество приемов короткодействующих бронходилататоров «по требованию». Холинолитики по влиянию на сердечно-сосудистую систему более безопасны. Одним из холинолитиков (у нас в стране он единственный), который используется для длительного применения у больных ХОБЛ, является тиотропиум бромид (Спирива®). Бронходилатационный эффект препаратов антихолинергического действия развивается вследствие подавления активности блуждающего нерва, а блокада  $M_1$ - и  $M_3$ -холинорецепторов способствует уменьшению выраженности основного симптома ХОБЛ – одышки; блокада  $M_3$ -холинорецепторов дополнительно способствует уменьшению количества мокроты, избыточная продукция которой также является элементом клинической картины данного заболевания. К достоинствам тиотропиума бромида относится селективность по отношению

к  $M_1$ - и  $M_3$ -рецепторам и длительная продолжительность действия. Препарат обеспечивает бронходилатацию и протекцию против холинергических бронхоконстрикторных стимулов в течение 24 ч., что делает возможным назначение его 1 раз в сутки. Это значительно упрощает режим дозирования и улучшает приверженность больных к терапии. Применение 18 мкг/сут. Спиривы® не сопровождается возникновением аритмий, ухудшением кровоснабжения миокарда и изменением вегетативного статуса пациента, что позволяет спокойно применять Спириву® у больных ХОЗЛ с сопутствующей ИБС. Так, результаты исследования UPLIFT продемонстрировали, что тиотропиум бромид не только не повышает риск сердечно-сосудистых событий и смертности, а, наоборот, снижает риск летальности от ССЗ (на 27%) и число серьезных сердечно-сосудистых нежелательных реакций (на 16%). Примечательно, что степень системной абсорбции тиотропиума бромида настолько мала, что даже значительное превышение рекомендованной дозы не приводит к росту частоты нежелательных явлений, в том числе и со стороны сердечно-сосудистой системы. Так, в 12-недельном исследовании [9], в рамках которого больные ХОЗЛ получали тиотропиум бромид в дозах от 4,5 до 36 мкг, частота развития тех или иных ЭКГ-нарушений во всех группах была незначительна и сопоставима.

В настоящее время тиотропиум бромид относится к базисным препаратам для длительной поддерживающей терапии ХОЗЛ. Препарат **улучшает функциональные легочные показатели, симптомы, физическую работоспособность, качество жизни больных ХОЗЛ, уменьшает число обострений заболевания**. В настоящее время только терапия тиотропиум бромидом продемонстрировала те преимущества, которые пока не были показаны при изучении всех других известных  $\beta_2$ -агонистов длительного действия: замедление прогрессирования заболевания, уменьшение летальности больных ХОЗЛ, снижение риска сердечно-сосудистых событий и вы-

сокая эффективность препарата при всех изученных фенотипах ХОЗЛ.

Субгрупповые анализы исследования UPLIFT позволили изучить эффективность терапии тиотропиум бромида в отдельных фенотипах больных ХОЗЛ [8–12]. Фенотип – это «...характерная черта или комбинация таких черт, которые описывают различия между пациентами ХОБЛ, связанные с клинически значимыми исходами (симптомы, обострения, ответ на терапию, скорость прогрессирования заболевания или смерть)...» [13]. Как уже говорилось, прием тиотропиума бромида замедлил прогрессирование ХОЗЛ у «наивных» больных и у больных моложе 50 лет [9, 10]. Кроме того, независимо от фенотипа ХОЗЛ («наивные» больные, больные моложе 50 лет, курильщики, бывшие курильщики, мужчины и женщины) терапия тиотропиум бромидом приводила к заметному стойкому улучшению показателей ОФВ<sub>1</sub> и форсированной жизненной емкости легких, снижению числа обострений и улучшению качества жизни [9–12].

Рассмотрим клинические ситуации, в которых мы использовали холинолитик длительного действия для базисной терапии ХОБЛ.

### Клинический случай 1.

Пять лет назад в нашу клинику обратился больной В., 58 лет с жалобами на выраженную одышку при малейшей физической нагрузке (не мог подняться на второй этаж), кашель с выделением слизисто-гнойной мокроты, слабость, периодически боли в сердце в течение 2–3 минут при физической нагрузке (подъем на лестницу, ускоренная ходьба). Больной курил с детства, в последние годы выкуривал по 1 пачке сигарет в сутки. Ежегодно заболевание обострялось 3–4 раза в год. Лечился антибиотиками, отхаркивающими препаратами, настоями трав, теофилином. Ингаляционными бронхолитиками никогда не пользовался. При осмотре больной пониженного питания, отмечался цианоз кожных покровов, акроцианоз. Частота дыхания 22 в 1 минуту, ЧСС – 102 в 1 минуту, АД – 160/95 мм рт.ст. Тоны сердца приглушены, небольшой ак-



цент II тона на легочной артерии. Над легкими на фоне ослабленного дыхания выслушивались сухие свистящие хрипы. Живот без особенностей. При рентгенографии органов грудной полости в прямой (рис. 1) и боковой проекции (рис. 2) выявлена эмфизема легких и усиление легочного рисунка в проекции средней доли справа как следы перенесенной ранее пневмонии, плотная аорта.

При первичном спирометрическом исследовании  $ОФВ_1$  составлял 19,2% от должных величин, что говорило о крайне тяжелой степени тяжести заболевания. При проведении бронхолитической пробы выяснилось, что у пациента отсутствует положительная реакция на  $\beta_2$ -агонист короткого действия сальбутамол.

При поступлении в стационар больному В. была произведена лечебно-диагностическая фибробронхоскопия (ФБС), которая выявила диффузный гнойный эндобронхит (рис. 3). Данную процедуру мы считаем очень важной и, по возможности, стараемся сделать ее большему числу пациентов с легочными заболеваниями. Во-первых, это позволяет нам определить тип и степень воспаления и при показаниях назначить антибактериальную терапию. Во-вторых, с помощью ФБС мы можем просанировать (очистить) бронхиальное дерево, что совсем не лишнее при наличии обильного количества мокроты, ибо это иногда затрудняет проведение бронхолитического теста (бронхолитик просто не может попасть на слизистую оболочку дыхательных путей), а, следовательно, и дифференциальную диагностику.

После клинико-рентгенологического исследования был выставлен диагноз (новой классификации еще не было): ХОБЛ, крайне тяжелая степень тяжести в фазе обострения. ИБС, стенокардия напряжения, II ФК, гипертоническая болезнь I, НК 0.

В стационаре обострение было снято путем назначения антибиотика (моксифлоксацин) в таблетированной форме, флутиказона 2000 мкг и лазолвана 2,0 через небулайзер на протяжении 7 дней. Сальбутамол не назначался ввиду отсутствия эффекта при проведении бронхолитического теста. Спирометрическое



Рисунок 1.

исследование показало улучшение функции внешнего дыхания (ФВД) (табл. 3).

При первичном исследовании  $ОФВ_1$  составлял 19,2%, через 10 дней – 21,4% от должных величин. Дальнейшее лечение мы назначили исходя из рекомендаций GOLD и отечественных рекомендаций тех лет, изложенных в приказе МЗ Украины №128.

ХОБЛ является заболеванием с многокомпонентной патофизиологией. Основу патогенеза ХОБЛ составляет хроническое диффузное, неаллергическое воспалительное поражение дыхательных путей [14, 15]. Предложенные схемы базисной терапии ХОБЛ предусматривают регулярный прием бронхолитических препаратов, а для борьбы с воспалением рекомендован прием глюкокортикостероидов, которые являются самыми мощными противовоспалительными препаратами. При крайне тяжелой степени ХОБЛ рекомендуется назначение одного или двух бронхолитических препаратов длительного действия разных групп (холинолитик и  $\beta_2$ -агонист) в сочетании с ингаляционным глюкокортикостероидом (ИГКС). В соответствии с рекомендациями GOLD регулярный прием ИГКС больным ХОБЛ был показан в тех случаях, когда:

- у пациента по данным спирометрии отмечается их положительное влияние,



Рисунок 2.



Рисунок 3. Эндоскопическая картина больного В.: диффузный гнойный эндобронхит



- у пациентов с объемом форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ<sub>1</sub>) менее 50% и
- повторяющимися обострениями, требующими лечения антибиотиками или системными ГКС.

При современном уровне знаний (GOLD пересмотра 2011, 2013 гг.) добавление ИГКС к бронхолитикам длительного действия также рекомендуется больным со средне-тяжелой и тяжелой степенью обструкции в клинических группах С и D. Важно учитывать, что лечение ИГКС является местным (топическим). Это обеспечивает выраженные противовоспалительные эффекты непосред-

ственно в бронхиальном дереве при минимальных системных проявлениях. Длительное лечение ИГКС не влияет на долгосрочное прогрессирующее снижение ОФВ<sub>1</sub> у пациентов с ХОЗЛ [1], однако в исследовании ISOLDE выявлено, что длительная терапия ИГКС способствует сокращению числа обострений.

Учитывая наличие ИБС, сопровождающейся тахикардией и опасаясь побочного действия  $\beta_2$ -агониста длительного действия, выбор для постоянного применения в качестве базисной терапии был сделан в пользу тиотропия бромид. Спириву назначили в дозе 18 мкг, т.е. 1 вдох 1 раз в день вместе с флутиказоном про-

пионатом по 500 мкг 2 раза в сутки. Одновременно назначен амлодипин по 5 мг 1 раз в сутки. Был рекомендован контрольный осмотр через 3 месяца.

При повторном осмотре больной чувствовал себя значительно лучше, у него уменьшилась одышка и слабость, легче стало ходить, кашель стал более редким. При контрольном спирометрическом исследовании оказалось, что показатели ФВД еще больше улучшились (табл. 4).

Данные спирометрии показали, что ОФВ<sub>1</sub> увеличился до 26,1% (при выписке он составлял 21,1% от должных величин), уменьшилась обструкция на мелких бронхах (до

Таблица 3. Спирометрическое исследование после выписки из стационара

	Pred	Act%Act1	Pred
VC MAX	4,03	1,50	37,2
IC	2,87	1,22	42,7
ERV	1,16	0,16	13,9
FVC	3,88	1,50	38,6
FEV 1	3,13	0,67	21,4
FEV 1%M	77,49	44,79	57,8
PEF	8,08	1,90	23,5
FEF 25	7,08	0,62	8,7
FEF 50	4,31	0,27	6,3
FEF 75	1,61	0,24	14,9
MVV	117,27		
MV	8,00	8,52	106,5
VC EX	4,03	1,50	37,2

Таблица 4. Спирометрическое исследование больного В. через 3 месяца

	Pred	Act%Act1	Pred
VC MAX	4,03	1,84	45,8
IC	2,87	1,30	45,4
ERV	1,16	0,36	30,7
FVC	3,88	1,84	47,6
FEV 1	3,13	0,82	26,1
FEV 1%M	77,49	44,28	57,1
PEF	8,08	2,71	33,5
FEF 25	7,08	0,60	8,4
FEF 50	4,31	0,30	7,0
FEF 75	1,61	0,27	16,7
MVV	117,27		
MV	8,00	15,44	193,0
VC EX	4,03	1,84	45,8

Таблица 3. Спирометрические показатели больного В. через 2 года

	Pred	Act%Act1	Pred
VC MAX	4,00	2,37	59,3
IC	2,85	1,46	51,1
ERV	1,15	0,32	28,3
FVC	3,85	1,82	47,3
FEV 1	3,10	0,90	29,1
FEV 1%M	77,31	37,96	49,1
PEF	8,04	1,92	23,9
FEF 25	7,05	0,76	10,8
FEF 50	4,27	0,48	11,2
FEF 75	1,59	0,30	18,8
MVV	116,45		
MV	8,00	18,95	236,9
VC EX	4,00	1,82	45,5

лечения составляла 14,95 от должных, через 3 месяца – 16,7%). Соотношение  $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ , как и бывает у таких пациентов, было ниже 70 (57,1%).

Лечение пациенту оставили без изменений: Спирива 1 вдох в день в сочетании с флутиказоном по 500 мг 2 раза в сутки.

При очередном осмотре через 2 года оказалось, что за это время было только 1 обострение, одышка значительно уменьшилась, может выполнять несложную физическую работу, улучшилось качество жизни, связанное со здоровьем. Показатели внешнего дыхания улучшились (табл. 5).

При приеме тиотропия бромид наблюдается замедление падения показателей ФВД, что характерно для больных ХОБЛ. Обращает на себя внимание, что у данного пациента  $ОФВ_1$  даже увеличился и составил 29,1% от должных величин, проходимость мелких бронхов также улучшилась (18,8%).

В настоящее время состояние больного удовлетворительное, обострения заболевания стали значительно реже (1–2 раза в году), уменьшилась одышка, работает сторожем. Следует отметить, что на протяжении последних пяти лет лечения пациент, все-таки, продолжает курить.

Как видно на примере данного клинического примера, возможности постоянной терапии бронхо-

литиками длительного действия (в первую очередь тиотропия бромид как патогенетически обоснованного препарата) в сочетании с ИГКС в лечении ХОБЛ не только ранних, но и поздних стадий, достаточно велики.

### Клинический случай 2.

Больной К., 65 лет. Курил с 5 летнего возраста. Долгие годы кашлял с выделением мокроты. За медицинской помощью не обращался. Два года назад появилась одышка при физической нагрузке. В поликлинику обратился в 2010 году. После клинко-рентгенологического исследования пациенту был выставлен диагноз: ХОБЛ, тяжелое течение в фазе обострения. В качестве базисной терапии больному был рекомендован сальметерол/флутиказона пропионат 50/500 по 1 вдоху 2 раза в сутки, который он принимал до настоящего времени.

Внедрение в клиническую практику длительно действующих антихолинергических препаратов (АХП), а также длительно действующих  $\beta_2$ -агонистов (ДДБА) и ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) в виде фиксированных комбинаций привело к значительному улучшению ведения пациентов с ХОБЛ. Данные лекарственные средства улучшают легочную функцию и качество жизни, а также уменьшают число обострений заболевания, что особенно важно, поскольку они

(обострения) могут ускорять прогрессирование заболевания.

В 2012 году больной К. обратился к пульмонологу, т.к. усилилась одышка, особенно при подъеме на небольшое возвышение, увеличилось выделение мокроты, которая приобрела гнойный характер. На протяжении последнего года дважды лечился в стационаре по поводу обострения ХОБЛ. Температура тела была нормальной, ЧД – 22 в 1 минуту, ЧСС – 82 в 1 минуту, тоны сердца приглушены, шумов и акцентов не было. Над легкими выслушивалось ослабленное везикулярное дыхание, сухие гудящие хрипы с обеих сторон. При спирометрическом исследовании  $ОФВ_1$  составил 46,5%, соотношение  $ОФВ_1/ФЖЕЛ$  после бронхолитика – 57,0. Снижение  $ОФВ_1/ФЖЕЛ$  менее 70%, определяемое после применения бронхолитика короткого действия в период ремиссии болезни, свидетельствует об обструктивных нарушениях независимо от степени тяжести ХОБЛ и является ранним признаком ограничения воздушного потока. Бронхолитический тест с Беродуалом у пациента оказался положительным и составил 9,1%. Показатель  $ОФВ_1$  50,7% от должных величин после пробы с бронхолитиком короткого действия в сочетании с соотношением  $ОФВ_1/ФЖЕЛ$  менее 70% позволило оценить степень бронхиальной обструкции как средне-тяжелую (табл. 6).

Одышка по шкале MRC оценена в 1 балл. Количество обострений 2 и более в течение года, по данным GOLD пересмотра 2011 года, считается частым. Исходя из вышеуказанных данных, пациент был отнесен к клинической группе С (табл. 1). Состояние пациента позволило выставить ему диагноз: «ХОБЛ, клиническая группа С, фаза обострения».

В настоящее время мы располагаем результатами исследования UPLIFT, в котором была доказана способность М-холинолитика тиотропия бромид (Спирива®) улучшать легочную функцию, повышать

качество жизни, увеличивать период до первого обострения заболевания, снижать частоту обострений, снижать уровень смертности во время лечения у больных ХОБЛ. В дополнение к этому, лечение данным препаратом снижает риск сердечно-сосудистых заболеваний и частоту развития дыхательной недостаточности. Именно этими данными мы руководствовались при выборе терапии больному К. К назначенной ранее терапии (сальметерол/флутиказона пропионат) мы добавили тиотропия бромид по 1 вдоху (18 мкг) 1 раз в день для постоянного приме-

нения, а также антибактериальный препарат на 7 дней (амоксциллин/клавулановую кислоту), т.к. у пациента было диагностировано инфекционное обострение ХОБЛ.

При повторном осмотре через 6 месяцев состояние пациента улучшилось, уменьшилась одышка, не было обострений. Показатель ОФВ<sub>1</sub> увеличился до 52,9% от должных величин (табл. 7), т.е. добавление тиотропия бромида к базисной терапии сыграло свою положительную роль.

Следует отметить, что эффекты тиотропия бромида были тщательно изучены в крупных клинических

Таблица 6. Спирометрическое исследование больного К. при первичном осмотре

	Pred	Act1	%Act1/Pr	Act2	%Act2/Pr	%Act2/1
VC IN	4,33	3,45	79,7	3,81	88,0	110,4
VC EX	4,33	2,81	64,8	2,87	66,3	102,2
VC MAX	4,33	3,45	79,7	3,81	88,0	110,4
IC	3,23					
ERV	1,10					
FVC	4,17	2,81	67,3	2,87	68,8	102,2
FEV 1	3,22	1,50	46,5	1,63	50,7	109,1
FEV 1%M	75,15	43,36	57,7	42,85	57,0	98,8
FEV 1%F		53,32		56,90		106,7
MEF 75	7,31	1,38	18,9	1,65	22,5	119,3
MEF 50	4,32	0,69	16,0	0,48	11,1	69,3
MEF 25	1,56	0,11	7,0	«	«	«
PEF	8,20	3,88	47,3	4,34	53,0	112,0
MMEF	3,27	0,39	12,0	0,26	7,8	65,3

Таблица 7. Спирометрические показатели больного К. через 6 месяцев

	Pred	Act1	%Act1/Pr
VC IN	4,33	4,03	93,1
VC EX	4,33	3,35	77,3
VC MAX	4,33	4,03	93,1
IC	3,23		
ERV	1,10		
FVC	4,17	3,35	80,3
FEV 1	3,22	1,70	52,9
FEV 1%M	75,15	42,25	56,2
FEV 1%F		50,88	
MEF 75	7,31	1,52	20,8
MEF 50	4,32	0,70	16,1
MEF 25	1,56	0,15	9,6
PEF	8,20	4,18	51,0
MMEF	3,27	0,43	13,2



исследованиях. В частности, в исследовании MISTRAL (*Mesure de l'influence de SPIRIVA sur les Troubles Respiratoires Aigus à Long terme*), проведенного во Франции [13, 14]. Изучалось влияние этого препарата на частоту возникновения обострений заболевания у пациентов с ХОЗЛ. Результаты исследования MISTRAL показали, что терапия тиотропия бромидом приводит к значительному уменьшению частоты, тяжести и длительности обострений у больных ХОБЛ, позволяет продлить время до первого обострения, причем уменьшение числа обострений не зависит от тяжести заболевания и приема глюкокортикостероидов (ГКС).

Так как на фоне комбинированной терапии (сальметерол/флутиказон в сочетании со Спиривой) состояние больного и показатели внешнего дыхания улучшились, назначенная терапия оставлена без изменений.

В течение следующего года у пациента было одно обострение, не требующее госпитализации. Через год показатели ФВД не только не снизились, а наоборот еще улучши-

лись: ОФВ<sub>1</sub> составил 57% от должных величин, а соотношение ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ увеличилось до 63,6. Это говорит о том, что постоянное применение бронхолитиков длительного действия (холинолитиков и/или  $\beta_2$ -агонистов длительного действия) в сочетании с ИГКС уменьшает симптомы заболевания, снижает частоту обострений, продлевает активный период жизни пациента, повышает качество его жизни, связанное со здоровьем, увеличивает толерантность к физической нагрузке.

Поскольку у пациентов с ХОБЛ отмечается более высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний, чем в среднем по популяции, аспект сердечно-сосудистой безопасности при лечении ХОБЛ имеет очень большое значение. Данные анализа 30 рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований с включением 19 545 пациентов с ХОБЛ (тиотропия бромид – 10 846, плацебо – 8699) показали отсутствие увеличения риска смерти вообще, или смерти вследствие сердечно-сосудистых ослож-

нений у пациентов, получающих лечение препаратом Спирива® [16].

Спирива® воздействует на основной обратимый механизм бронхообструкции при ХОБЛ – холинергический бронхоспазм. Спирива® – первый ингаляционный антихолинергический препарат пролонгированного действия, применение которого в виде одной дозы в день обеспечивает значительное и длительное улучшение легочных функций, облегчает дыхание пациентам с ХОБЛ, расширяет суженные воздушные пути и сохраняет их открытыми в течение 24 часов. Спирива® позитивно влияет на клиническое течение ХОБЛ, помогая пациентам жить с их заболеванием.

В настоящее время препарат Спирива® рекомендован для длительного применения в клинических группах В, С и D. У пациентов группы В его можно назначать в виде монотерапии или в сочетании с БАДД, а в группах С и D его следует сочетать с ИГКС или с комбинированным препаратом ( $\beta_2$ -агонист длительного действия/ИГКС).

### Список литературы

1. Pauwels R.A., Buist A.S., Calverley P.M. et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (GOLD) Workshop summary // *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 163: 1256–1276
2. Rabe K.F., Hurd S., Anzueto A. et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary // *Am J Respir Crit Care Med*. 2007; 176: 532–555.
3. Agusti A., Calverley P.M., Celli B. et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort // *Respir Res*. 2010; 11:122.
4. Donaldson G.C., Seemungal T.A., Bhowmik A. et al. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease // *Thorax* 2002; 57: 847–852.
5. Seemungal T.A., Donaldson G.C., Paul E.A. et al. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Am J Respir Crit Care Med*. 1998; 157: 1418–1422.
6. Coler-Cataluna J.J., Martinez-Garcia M.A., Roman Sanchez P. et al. Severe acute exacerbation and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Thorax* 2005; 60: 925–931
7. Мостовой Ю.М. с соавт. Хроническое обструктивное заболевание легких и распространенные болезни сердечно-сосудистой системы: в фокусе внимания – кардиобезопасность. «Здоровье Украины», 2009, №9/1; 10–11.
8. Авдеев С.Н. Базисный препарат для терапии хронической обструктивной болезни легких. *Consilium Medicum* том 13/№3. <http://www.consilium-medicum.com/article/20624>
9. Troosters T., Celli B., Lystig T. et al. Tiotropium as a first maintenance drug in COPD: secondary analysis of the UPLIFT trial. *Eur Respir J* 2010; 36: 65–73.
10. Morice A.H., Celli B., Kesten S. et al. COPD in young patients: A pre-specified analysis of the four-year trial of tiotropium (UPLIFT). *Respir Med* 2010; 104: 1659–67.
11. Tashkin D.P., Celli B., Kesten S. et al. Long-term efficacy of tiotropium in relation to smoking status in the UPLIFT trial. *Eur Respir J* 2010; 35: 287–94.
12. Tashkin D.P., Celli B., Kesten S. et al. Effect of tiotropium in men and women with COPD: Results of the 4-year UPLIFT trial. *Respir Med* 2010; 104: 1495–504.
13. Han M.K., Agusti A., Calverley P.M. et al. COPD phenotypes: The future of COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182: 598–604.
14. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. National Institutes of Health; lung and Blood Institute undated.
15. Хроническая обструктивная болезнь легких. Практические рекомендации. Под ред. Чучалина А.Г., М.: Атмосфер, 2003.
16. Huiart L., Ernst P., Suissa S. Cardiovascular morbidity and mortality in COPD. *Chest*. 2005; 128:2640–2646.

# Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства **РОВАМИЦИН®**

УТВЕРЖДЕНА  
Приказом председателя Комитета контроля  
медицинской и фармацевтической деятельности  
Министерства здравоохранения  
Республики Казахстан  
от 22.04.2013 г. №384

## Торговое название

Ровамицин®

## Международное непатентованное название

Спирамицин

## Лекарственная форма

Таблетки, покрытые оболочкой, 1,5 млн МЕ

Таблетки, покрытые оболочкой, 3,0 млн МЕ

## Состав

Одна таблетка содержит

активное вещество - спирамицин 1,5 млн МЕ или 3,0 млн МЕ,

вспомогательные вещества: кремний коллоидный безводный, магния стеарат, крахмал кукурузный прежелатинизированный, гидроксипропилцеллюлоза низкозамещенная, натрия кроскармеллоза (натрия карбоксиметилцеллюлоза), целлюлоза микрокристаллическая,

состав оболочки: титана диоксид (E171), макрогол 6000, гипромеллоза

## Описание

- Таблетки, покрытые оболочкой 1,5 млн. МЕ - круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые оболочкой белого или кремового цвета с маркировкой «RPR 107» на одной стороне
- Таблетки, покрытые оболочкой 3,0 млн. МЕ - круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые оболочкой белого или кремового цвета с маркировкой «ROVA 3» на одной стороне

## Фармакотерапевтическая группа

Антибактериальные препараты для системного использования. Макролиды, линкозамиды и стрептограммины. Макролиды. Спирамицин

Код АТХ J01FA02

## Фармакологические свойства

### Фармакокинетика

#### Всасывание

Спирамицин всасывается быстро, но не полностью. Прием пищи не влияет на всасывание спирамицина.

#### Распределение

После приема внутрь 6 миллионов МЕ спирамицина максимальные концентрации в плазме составляют 3,3 мкг/мл. Период полувыведения из плазмы составляет примерно 8 часов.

Спирамицин не проникает через гематоэнцефалический барьер. Однако, он проникает в грудное молоко. Связывание белков плазмы низкое (10%).

Распределение в ткани и слюну очень вы-

сокое (легкие: от 20 до 60 мкг/г, небные миндалины: от 20 до 80 мкг/г, инфицированные пазухи: от 75 до 110 мкг/г, кости: 5-100 мкг/г).

Через десять дней после прекращения лечения от 5 до 7 мкг/г лекарственного вещества остается в селезенке, печени и почках. Макролиды проникают и накапливаются в фагоцитах (нейтрофилах, моноцитах, перитонеальных и альвеолярных макрофагах). В организме человека концентрации лекарственного вещества в фагоцитах высокие. Данные свойства объясняют действие макролида на внутриклеточные бактерии.

#### Метаболизм

Спирамицин метаболизируется в печени, образуя химически неизвестные, но активные метаболиты.

#### Выведение

- с мочой: 10% принятой дозы.

- выведение с желчью очень высокое: концентрации в 15-40 раз выше, чем концентрации в плазме.

- существенное количество спирамицина может быть обнаружено в фекалиях.

#### Фармакодинамика

##### Спектр антимикробного действия

Критические концентрации, различающие восприимчивые штаммы от промежуточных штаммов, а также последние штаммы от резистентных штаммов, представлены далее:

S ≤ 1 мкг/л и R > 4 мкг/л.

Распространенность приобретенной резистентности у некоторых видов может варьировать в географическом отношении и с течением времени. Следовательно, полезно иметь местную информацию о распространенности резистентности, особенно при лечении тяжелых инфекций. Эти данные являются лишь ориентирами, указывающими на вероятность восприимчивости бактериального штамма к данному антибиотику.

Спирамицин проявляет активность по отношению к *Toxoplasma gondii in vitro* и *in vivo*.

\* Частота резистентности метициллина составляет приблизительно от 30 до 50% для всех стафилококков и обнаруживается, главным образом, в больничных условиях.

## Показания к применению

Терапевтические показания основаны на антибактериальной активности и фармакокинетических свойствах спирамицина. Показания представлены с учетом как клинических исследований, выполненных по данному лекарственному препарату, так и его места в ассортименте антибактериальных средств, доступных в настоящее время на рынке.

Использование спирамицина ограничивается лечением инфекций, вызываемых микроорганизмами, чувствительными к лекарственному средству:

- подтвержденный фарингит, вызванный бета-гемолитическим стрептококком А, в качестве альтернативы лечению бета-лактамом, особенно когда бета-лактамы не могут быть применены
- острый синусит: с учетом микробиологических характеристик данных инфекций использование макролидов показано, когда лечение бета-лактамом невозможно
- суперинфекции острого бронхита
- обострение хронического бронхита
- внебольничная пневмония у субъектов:
  - без факторов риска
  - без тяжелых клинических симптомов
  - без клинических факторов, указывающих на пневмококковую этиологию.

При наличии подозрения на атипичную пневмонию, использование макролидов уместно независимо от тяжести заболевания и анамнеза.

- доброкачественные кожные инфекции: импетиго, эктима, инфекционный дермо-гиподермит (особенно, рожистое воспаление), эритразма





- инфекции ротовой полости
- негонококковые генитальные инфекции
- химиопрофилактика рецидивов острой ревматической лихорадки у пациентов с аллергией на бета-лактамы
- токсоплазмоз у беременных женщин

Необходимо принимать во внимание официальные рекомендации в отношении надлежащего использования антибактериальных средств.

## Способ применения и дозы

Пациентам с нормальной почечной функцией:

**Взрослые:** внутрь 2-3 таблетки по 3 млн МЕ или 4-6 таблеток по 1,5 млн МЕ (суточная доза 6-9 млн МЕ) в день в 2 или 3 приема.

**Дети старше 6 лет:** 1.5-3 миллиона МЕ на 10 кг веса тела в день за 2 или 3 приема.

Продолжительность лечения ангины составляет 10 дней.

**Профилактика менингококкового менингита:** для взрослых 3 миллиона МЕ/12 часов; для детей 75 000 МЕ/кг/12 часов в течение 5 дней.

Таблетки с дозировкой 3 млн МЕ не приемлемы для детей. Они применяются только у взрослых.

**Пациентам с почечной недостаточностью:**

Корректировка дозы не требуется.

Таблетки необходимо проглатывать целиком, запивая стаканом воды.

## Побочные действия

- боль в желудке, тошнота, рвота, диарея
- высыпания, крапивница, зуд

*Редко*

- проходящая парестезия

*Очень редко*

- псевдомембранозный колит
- ангионевротический отек, анафилактический шок
- острый генерализованный экзантематозный пустулез (см. «Особые указания»)
- отклонение от нормы функциональных проб печени
- случаи гемолитической анемии (см. «Особые указания»).

## Противопоказания

повышенная чувствительность к спирамицину и другим компонентам препарата  
период лактации

## Лекарственные взаимодействия

Комбинации, которое необходимо принимать во внимание:

- Леводопа (в сочетании с карбидопой):

ингибирование абсорбции карбидопы с пониженными концентрациями леводопы в плазме.

Клинический мониторинг и возможная коррекция дозирования леводопы.

*Особые проблемы, связанные с дисбалансом МНО (международное нормализованное отношение)*

Сообщалось о многочисленных случаях повышенной активности перорального антикоагулянтного средства у пациентов, проходящих терапию антибиотиками. Тяжесть инфекции или воспаления, возраст пациента и общее состояние здоровья, помимо этого, являются факторами риска. При данных обстоятельствах, кажется, трудно определить, в какой степени инфекция сама по себе или ее лечение играют роль в дисбалансе МНО. Однако, некоторые классы антибиотиков в большей степени причастны к этому, особенно: фторхинолоны, макролиды, циклины, котримоксазол и некоторые цефалоспорины.

## Особые указания

Если в начале лечения у пациентов возникает генерализованная эритема и пустулы, сопровождающиеся лихорадочным состоянием, следует заподозрить острый генерализованный экзантематозный пустулез (см. «Побочные действия»). При возникновении подобной реакции лечение необходимо сразу прекратить, а дальнейшее лечение спирамицином в виде монотерапии или в комбинации противопоказано.

Использование таблеток для лечения детей младше 6 лет противопоказано в связи с риском случайного удушья.

Так как активное вещество не выводится через почки, нет необходимости корректировать дозу для пациентов с почечной недостаточностью.

Об очень редких случаях гемолитической анемии сообщалось в отношении пациентов с недостаточностью глюкоза-6-фосфатдегидрогеназы. Использование спирамицина для лечения данных пациентов, следовательно, не рекомендуется.

*Беременность и период лактации*

Использование спирамицина может рассматриваться во время беременности при необходимости. На сегодняшний день широкое использование спирамицина во время беременности не доказало тератогенного или фетотоксического воздействия, оказываемого лекарственным средством.

Значительные количества лекарственного препарата выделяются в грудное молоко женщины. Сообщалось о желудочно-кишечных расстройствах у новорожденных.

Грудное вскармливание в период применения препарата не рекомендуется.

*Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами*

Не влияет.

## Передозировка

**Симптомы:** не известно ни о каких токсичных дозах для спирамицина.

Симптомами, ожидаемыми при высоких дозах, являются желудочно-кишечные расстройства, такие как тошнота, рвота и диарея. Случаи удлиненного QT-интервала, регрессирующего после прекращения лечения, были отмечены у новорожденных, леченых высокими дозами спирамицина, а также после внутривенного введения спирамицина у пациентов с риском удлинения интервала QT. В случае передозировки спирамицином рекомендуется ЭКГ для измерения интервала QT, особенно при наличии других факторов риска (гипокалиемия, врожденный удлиненный интервал QTc, сопутствующее введение других лекарственных препаратов, которые удлиняют интервал QT и/или индуцируют пируэтную желудочковую тахикардию).

**Лечение:** специфического антидота нет. Рекомендуется симптоматическое лечение.

## Форма выпуска и упаковка

По 8 таблеток 1,5 млн. МЕ или по 5 таблеток 3,0 млн. МЕ в контурные ячейковые упаковки из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой. По 2 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в пачку картонную.

## Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

## Срок хранения

Для таблеток 1,5 млн МЕ – 3 года, для таблеток 3 млн МЕ – 4 года.

Не применять по истечении срока годности.

## Условия отпуска из аптек

По рецепту

## Производитель/Упаковщик

Фамар Лион, Франция

Адрес местонахождения: 29, avenue Charles de Gaulle, 69230 Saint Genis Laval, France

## Владелец регистрационного удостоверения

Санофи-Авентис Франция, Франция

## Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции (товара)

ТОО «Санофи-авентис Казахстан»

050016, г. Алматы, ул. Кунаева 21Б

телефон: +7 (727) 244-50-96

факс: +7 (727) 258-25-96

e-mail: quality.info@sanofi.com



## Инновационные технологии в респираторной медицине

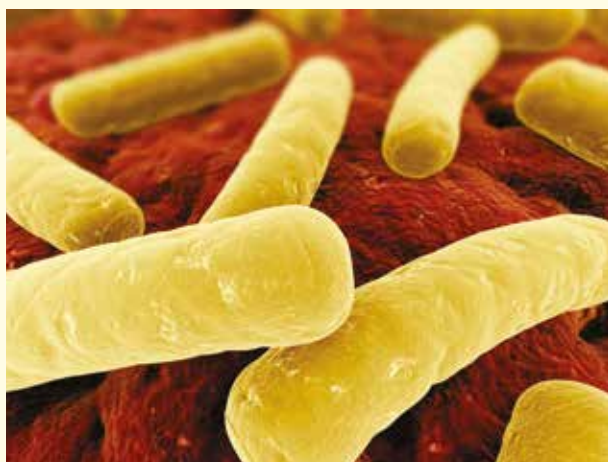
Евро-Азиатское респираторное общество совместно с Казахстанским респираторным обществом и Ассоциацией специалистов респираторной медицины 2-3 октября в г. Астана провела Международную научно-практическую конференцию «Инновационные технологии в респираторной медицине». Респираторная медицина в Казахстане активно развивается и занимает одну из лидирующих позиций в Центральной Азии. В проводимой конференции приняли участие врачи различных специальностей, включая пульмонологов, терапевтов, педиатров, ВОП, отоларингологов, фтизиатров, торакальных хирургов, реаниматологов, аллергологов, фармакологов, реабилитологов, организаторов здравоохранения, республиканских и международных лидеров в области респираторной медицины.

Целью столь масштабного мероприятия стало обсуждение актуальных вопросов диагностики и лечения респираторных заболеваний.

В рамках научной программы конференции проходили симпозиумы, школы для врачей, семинары, круглые столы, клинические разборы по актуальным вопросам и инновационным технологиям респираторной медицины. Во время конференции состоялась выставка лекарственных препаратов, медицинского оборудования, новых технологий.



## Найдены защищающие от пищевой аллергии кишечные бактерии



Присутствие в составе кишечной микрофлоры условно-патогенных бактерий рода *Clostridia* защищает от пищевых аллергий, выяснили исследователи из Чикагского университета в ходе экспериментов на

мышях. Запуская реакцию иммунного ответа, препятствующую поступлению аллергенов в кровоток, клостридии минимизируют их воздействие и предотвращают сенсибилизацию – ключевой этап в развитии пищевых аллергий. Сделанное открытие, чьи результаты опубликованы в журнале *Proceedings of the National Academy of Sciences*, говорит о возможности превентивной пробиотической терапии острых аллергических реакций на продукты питания.

Результаты исследований заставляют предположить, что существенное влияние на значительный рост в последние годы распространенности пищевых аллергий в развитых странах, в особенности среди детей оказывают нарушающие нормальный состав микрофлоры кишечника гигиенические и диетические привычки, а также широкое применение антимикробных препаратов.

«Такие факторы окружающей среды, как неоправданное назначение антибиотиков, жирная пища, распространенность кесарева сечения, недостаточный контакт с обычными патогенами, искусственное вскармливание – все они влияют на состав бактериального сообщества, присутствующий в кишечнике, – отметила ведущий автор работы Кэтрин Наглер».

Наглер и ее коллеги, в целях изучения влияния кишечных бактерий на выраженность реакции иммунной системы на пищу, подвергали выращенных в стерильных условиях мышей, у которых полностью отсутствовали резидентные микроорганизмы, и мышей, подвергшихся сразу после рождения антибиотикотерапии, воздействию арахисового аллергена. Организмы обеих групп животных продемонстрировали сильнейшую ответную иммунную реакцию, продуцируя значительно более высокие уровни антител к аллергену, чем мыши с нормальной микрофлорой кишечника.

Эксперименты показали, что уровень сенсibilизации (повышения реактивной чувствительности организма к чужеродным агентам) снижается при внесении в кишечную микрофлору животных условно-патогенных бактерий рода *Clostridia*. Эти микроорганизмы обычно входят в состав нормальной флоры желудочно-кишечного тракта, некоторые из них, при определенных условиях, вырабатывают наиболее сильные из известных ядов – ботулотоксин, тетаноспазмин и другие. Как установили исследователи, возвращение в состав микрофлоры мышей кишечных бактерий, принадлежащих к другому распространенному роду, *Bacteroides*, эффекта, аналогичного внесению клостридий, не вызывало, что заставило предположить уникальную защитную

роль последних при пищевых аллергиях.

Для выявления биологического механизма, лежащего в основе такого феномена, Наглер и ее коллеги провели генетический анализ иммунной реакции на присутствие клостридий в кишечнике на клеточном и молекулярном уровне. Анализ показал, что бактерии заставляют местные иммунные клетки синтезировать высокие уровни интерлейкина 22 (IL-22), сигнальной молекулы, снижающей проницаемость слизистой оболочки кишечника. Эксперименты на мышах, подвергшихся сразу после рождения антибиотикотерапии, продемонстрировали, что искусственное введение IL-22, равно как и заселение кишечника клостридиями, снижает уровень присутствия антител к арахисовому аллергену в крови животных. В то же время этот показатель резко возрос при нейтрализации IL-22, что доказывает, сделали вывод исследователи, защитную роль этого белка межклеточного взаимодействия, предотвращающего поступление аллергена в кровоток.

Основываясь на полученных результатах, Наглер и ее коллеги в настоящее время работают над разработкой и тестированием включающих клостридии пробиотических композиций, которые можно было бы использовать для профилактической терапии пищевой аллергии.

## Ингаляционные кортикостероиды при астме уличили в торможении роста у детей

Ингаляционная терапия бронхиальной астмы кортикостероидными препаратами может оказывать тормозящее влияние на процесс роста детей, свидетельствуют итоги двух систематических обзоров, опубликованных в *The Cochrane Library*. Темп роста особенно замедляется в первый год применения ингаляторов, но этот эффект, как предполагается, может быть минимизирован снижением дозы лекарства.

В клинической практике обычно применяются семь препаратов: беклометазон (beclomethasone), будесонид (budesonide), циклесонид (ciclesonide), флутиказон (fluticasone), флунисолид (flunisolide), мометазон (mometasone) и триамцинолон (triamcinolone). Авторы первого из двух систематических обзоров сфокусировались на результатах 25 клинических исследований, в которых принимали участие почти восемь с половиной тысяч детей в возрасте до 18 лет со средневыраженными и умеренными симптомами бронхиальной астмы. В ходе испытаний тестировались все препараты, кроме триамцинолона.

Было установлено, что применение ингаляционных кортикостероидов за первый год тормозит рост

у детей примерно 2 на полсантиметра

в сравнении с приемом плацебо или нестероидных препаратов.

В то же время, поскольку этот эффект оказался менее выраженным в

последующие годы,

как полагают авторы,

им вполне можно пре-

небречь в свете благотворного

влияния препаратов на функцию легких и общее состояние пациентов.

Во втором обзоре те же авторы проанализировали данные 22 клинических исследований, в ходе которых изучался эффект применения более низких доз ингаляционных кортикостероидов. Тестировались различные дозы всех препаратов, кроме триамцинолона и флунисолида. Авторы обнаружили, что данные о связи между дозировкой препаратов и ростом детей варьируются от исследования к исследованию. Сделать определенные выводы о наличии такой корреляции и преимуществах одного препарата перед другим пока невозможно ввиду дефицита данных.

