

Учредитель:  
ТОО «Masters Trade»  
Журнал зарегистрирован в  
Министерстве связи и информации РК  
№12055-Ж, свид. о перерегистрации  
от 14.10.2011 г.  
Зарегистрированный тираж: 4000 экз.  
Территория распространения:  
Республика Казахстан.

Выпускающий редактор:  
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)  
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)  
Кайшибаев Н. 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)  
Тогизбаев Г.А. (Алматы)  
Тохтарова Н.Н. (Астана)  
Табеева Г.Р. (Москва)

Журналисты:  
Тленчиева Нагима, Шматова Ольга,  
Карманова Нуртолкын

Технический редактор:  
Орлова Светлана

Выпускающий дизайнер:  
Тарадай Татьяна

Фотографы:  
Юсупова Гульжанат, Судаков Николай,  
Новиков Алексей

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

При использовании материалов ссылка на  
источник обязательна.

Ответственность за достоверность  
информации несут авторы и рекламодатели.

Полученные от авторов научные статьи не  
рецензируются и не возвращаются.

Редакция может не разделять мнения  
авторов и консультантов.

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

Редакция не несет ответственности  
за содержание рекламных материалов.

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

По вопросам распространения  
обращаться в редакцию.

Адрес редакции:

050059, Республика Казахстан,  
г. Алматы, мкр. «Самал-1», д.23, оф.13  
Тел: +7(727)327 72 45, факс: +7 (727) 263 22 46  
E-mail: masters.trade@mail.ru

Журнал не для продаж.

Отпечатано в типографии  
«Print House Geron»  
г. Алматы пр. Сейфуллина, 458/460

# Человек и Лекарство – Казахстан

Научно-практический  
тематический журнал

№ 3 (7), 2012

Пульмонология. Аллергология

Уважаемые читатели!

Мы рады приветствовать вас со  
страниц нашего журнала «Человек  
и Лекарство – Казахстан».

Редакция журнала благодарит  
вас за положительные отзывы о  
содержании и оформлении нашего  
журнала. Очевидно, что интерес  
к журналу растет, и у нас стано-  
вится все больше новых авторов и  
читателей.

Этот номер журнала посвящен  
таким областям медицины, как  
пульмонология и аллергология.

Традиционно, наш журнал от-  
крывает интервью. На этот раз у  
нас в гостях заведующая кафедрой  
пульмонологии и фтизиатрии  
«Медицинского университета Астана», главный внештатный пуль-  
монолог Минздрава РК, председатель общественного объединения  
«Ассоциация специалистов респираторной медицины»  
д.м.н., проф. Козлова Ирина Юрьевна. В интервью отмечается, что  
бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь легких яв-  
ляются в настоящее время наиболее распространенными и социально  
значимыми заболеваниями органов дыхания.

Главный внештатный аллерголог МЗ РК, заведующий отделением,  
д.м.н., доцент Республиканского научно-практического аллерголо-  
гического центра НИИ кардиологии и внутренних болезней МЗ РК  
Нурпеисов Таир Темуранович в своем интервью раскрывает причины  
распространения аллергических заболеваний, особенно у детей, и на-  
сколько успешно можно с ними бороться.

Практическим врачам будут полезны и познавательны лекции.  
В этом номере вы найдете первую часть лекции руководителя отдела  
респираторной медицины АО «ННМЦ» Пак Александра Михайловича:  
«Синдром обструктивного апноэ сна», которая найдет свое продол-  
жение в последующих номерах. Также в номере размещены клинические  
рекомендации по внебольничной пневмонии и ХОБЛ.

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

Желаем вам, уважаемые коллеги, приятного и познавательного  
чтения!

С уважением, Дуйсеева Гульмира



# СОДЕРЖАНИЕ

## ИНТЕРВЬЮ И КОММЕНТАРИИ

От пульмонологии до респираторной медицины.	
Интервью с главным пульмонологом Минздрава РК проф. Козловой И.Ю.....	6
Как жить в век аллергии? Интервью с главным аллергологом Минздрава РК д.м.н. Нурпеисовым Т.Т. ....	11

## ЛЕКЦИИ

Синдром обструктивного апноэ сна. Пак А.М.....	14
Устранение неизбежности аллергического ответа. Гуцин И.С.....	20

## КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких .....	32
Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике.....	40

## НОВОСТИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Место Эреспала в фармакотерапии респираторных заболеваний. Бердникова Н.Г., Мальцева Н.А., Цой А.Н.....	46
Применение тиотропиума бромида у больных хронической обструктивной болезнью легких в пожилом возрасте. Куликова Е.Е.....	52
Место Супракса в лечении заболеваний верхних дыхательных путей в амбулаторных условиях. Упор на целесообразность. Садовникова И.И.....	55
Хроническое обструктивное заболевание легких: не так все безнадежно. Юдина Л.В. ....	60
Результаты лечения острых респираторных инфекций (ОРИ) у детей азитромицином. Куттыкужанова Г.Г., Джоджуа Е.А., Скопинцева О.В., Асметова Г.И., Ценкер Л.Ж., Алимшеева Д.А. ....	64

## ОБЗОРЫ

Современные макролиды в терапии респираторных инфекций у детей. Белобородова Н.В. ....	66
Беродуал – бронхолитик с доказанной эффективностью и очевидной целесообразностью использования при лечении бронхоспастического синдрома у детей. Гуляев А.Е., Ермакбаева Б.А., Нургожина Э.О., Абуова Г.Т., Нургожин Т.С. ....	76
Терапия сезонного аллергического ринита у детей и подростков. Жумамбаева С.М., Розенсон Р.И., Моренко М.А. ....	80
Роль макролидных антибиотиков в лечении инфекций дыхательных путей. Бильченко А.В. ....	84

## КОНФЕРЕНЦИИ. СЕМИНАРЫ. МАСТЕР-КЛАССЫ

Новая редакция GOLD. Значение для клинициста .....	90
Лечение респираторных инфекций у детей: философия успеха .....	100
Синдром кашля: профессиональный подход к лечению .....	108

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН  
АССОЦИАЦИЯ МЕЖДУНАРОДНЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДИТЕЛЕЙ В РК

# V МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС – 2012

## ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО – КАЗАХСТАН

**24-25 ноября Алматы**

**26 ноября Шымкент**

### **Направления Конгресса:**

кардиология, пульмонология,  
антибиотикотерапия, гастроэнтерология,  
эндокринология, неврология, педиатрия, дерматология

Ведущие  
ученые  
Казахстана,  
России,  
Украины

Генеральный спонсор

**Лекции, мастер-классы,  
круглые столы, симпозиумы**



# От пульмонологии до респираторной медицины

Такой путь предстоит пройти отрасли, чтобы соответствовать мировым тенденциям



В последние годы в нашей республике, как и во всем мире, наблюдается неуклонный рост числа респираторных заболеваний. Болезни органов дыхания составляют весомую часть в структуре общей заболеваемости, как взрослого, так и детского населения страны – до 20–30 процентов. Распространенность болезней дыхательной системы составляет 25–30 тысяч на 100 тыс. населения, превышая по количеству болезни сердечно-сосудистой системы. Это основная причина обращения за медицинской помощью, в том числе, среди экстренных ситуаций. В структуре смертности болезни органов дыхания занимают 2–3 место, уступая только сердечно-сосудистым и онкологическим заболеваниям. Обо всем этом мы разговариваем с заведующей кафедрой пульмонологии и фтизиатрии «Медицинского университета Астана», главным внештатным пульмонологом Минздрава РК, председателем общественного объединения «Ассоциация специалистов респираторной медицины», д.м.н., профессором Ириной КОЗЛОВОЙ.

– Ирина Юрьевна, есть медицинские специальности, которые у всех на слуху – практически все первокурсники мечтают стать хирургами, затем, поразмыслив, они с удовольствием идут, к примеру, в кардиологию, так как эта отрасль медицины в последние годы стремительно преобразуется, выбирают другие востребованные специальности, а вот что касается пульмонологии – много желающих посвятить себя этому делу?

– К сожалению, пока еще не очень много, но в последние годы в нашей отрасли происходят такие стремительные перемены, что не удивлюсь, если уже через несколько лет молодые выпускники медицинских вузов будут говорить: «Мечтаю быть пульмонологом...» И они не ошибутся – наша профессия, мало того, что очень интересная, она и очень перспективная. Они будут востребованы, как профессионалы, смогут сделать хорошую карьеру. Распространенность респираторных патологий из года в год растет, это общемировая тенденция, и происходит это, независимо от уровня социально-экономического развития государств. По прогнозам экспертов ВОЗ, болезни органов дыхания будут продолжать увеличиваться как среди общей заболеваемости, так и в структуре причин смертности населения, выйдя на второе-третье место. Значительная распространенность и неуклонный рост патологий дыхательной системы объясняются, в первую очередь, воздействием экологических факторов, особенностями изменения климата, появлением новых высоковирулентных микроорганизмов, ростом резистентных вирусов и бактерий, множественной лекарственной устойчивостью возбудителей и другими причинами. Это проблема всего мирового здравоохранения. Учитывая высокую распространенность, значительный рост болезней органов дыхания и смертность от них, Всемирная организация здравоохранения в 2006 году создала комитет GARD – Глобальный Альянс против хронических респираторных заболеваний (Global Alliance against Chronic Respiratory Diseases), объединивший национальные и международные организации, институты и агентства с целью уменьшения бремени респираторных заболеваний на жителей планеты.

– Что сегодня отечественная пульмонология может противопоставить этому «вызову времени»?

– До последнего десятилетия в республике диагностика и лечение заболеваний бронхо-легочной системы не

всегда соответствовали мировым стандартам. Но сейчас, благодаря открытию новых, оснащенных современным оборудованием, крупных медицинских центров, клиник, стационаров, мы уже имеем возможность своевременно диагностировать даже редкие заболевания органов дыхания, что дает шанс нашим больным получить адекватную терапию, уменьшить риск осложнений и неблагоприятных исходов. Современная пульмонология не замыкается на таких известных нозологиях, как астма, бронхит, пневмония. Болезни органов дыхания – это большая разнородная группа целого ряда заболеваний. К ним относятся, в частности, и ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, которая в последние годы заявляет о себе все громче, а также огромное количество более редких и менее известных общеврачебной аудитории патологий. Это интерстициальные заболевания органов дыхания – достаточно тяжелые, среди которых значительное число самостоятельных нозологий. Это врожденные патологии органов дыхания, различные гипоплазии, дисплазии, бронхоэктазии и др.; заболевания, связанные с патологией соединительной ткани, иммунодефицитом. Многие из этих заболеваний при отсутствии своевременной диагностики и коррекции сопровождаются формированием дыхательной недостаточности, что может привести к инвалидизации в достаточно молодом, трудоспособном возрасте. Большую группу составляют профессиональные заболевания органов дыхания. Кроме того, существуют патология не только непосредственно бронхов и легких, но и их сосудов, например, первичная легочная гипертензия – очень тяжелое заболевание, которое встречается у молодых людей, чаще женщин, и требует больших финансовых затрат, является тяжелым бременем как для пациентов, так и государства.

Есть ряд заболеваний, которые встречаются только у детей, и, к сожалению, не все проблемы тут решены. То есть, перечень проблем, находящихся в ведении пульмонологии, очень большой. Легкие устроены таким образом, что они вовлекаются в патологический процесс при многих заболеваниях других органов и систем организма – сердца, сосудов, печени, почек. Поэтому пульмонолог работает в связке с врачами практически всех специальностей. Наши больные, как правило, очень тяжелые, сложные, для их лечения требуются полная отдача и хорошая профессиональная подготовка.

**– Долгое время диагноз «бронхиальная астма» звучал для наших земляков, как приговор, и означал только выход на инвалидность. Сегодня как с этим обстоят дела?**

– Да, бронхиальная астма (БА) и ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, являются в настоящее время наиболее распространенными и социально значимыми заболеваниями органов дыхания. В Казахстане, благодаря усилиям специалистов в области респираторной медицины, достигнуты определенные успехи в диагностике, лечении и профилактике этих заболеваний. Внедрены и успешно применяются международные рекомендации по менеджменту астмы и ХОБЛ. В частности,

следуя основным положениям программы «GINA» (Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы) удалось добиться существенных изменений в диагностике, лечении и профилактике обострений БА, что в конечном этапе значительно улучшило качество жизни таких больных.

Второй момент – это появление образовательных программ, таких, как Астма-школа. В Астане, например, она функционирует с 1993 года, и это первая подобная школа в республике, мы уже имеем достаточно большой опыт их организации и деятельности. Сегодня пациенты с астмой не являются инвалидами, они работают, ведут активный образ жизни. Здесь учатся не только пациенты, но и врачи, они видят результаты своей работы, и это является хорошим стимулом для совершенствования.

Большую помощь пациентам оказывает государство. Наша страна – одна из немногих на постсоветском пространстве, где на протяжении ряда лет пациенты с БА бесплатно обеспечиваются качественными и дорогостоящими препаратами, что в итоге привело к значительному уменьшению числа тяжелых форм заболевания, инвалидности и смертности от астмы. Начиная с 2012 года, все пациенты с ХОБЛ также получают бесплатно качественные базисные препараты. Причем, это не ограничивается одним препаратом – мы имеем весь набор лекарственных средств, применяемых в мире для лечения ХОБЛ и астмы.

**– Да, судя по тому, что такие больные у нас не устраивают пресс-конференций, не выходят на митинги и пикеты, как, к примеру, больные гемофилией, с лечением этих патологий все в порядке.**

– Да, им есть к кому обратиться со своими проблемами. Астма-школы сейчас действуют во многих городах Казахстана, и там работают настоящие энтузиасты. Мы планируем расширить образовательные программы, открыть школы для пациентов с ХОБЛ и других респираторных заболеваний, а также для получающих длительную кислородотерапию в амбулаторных условиях. В Казахстане уже внедрены методики мирового уровня в лечении пневмонии, астмы, ХОБЛ, дыхательной недостаточности и др. Наши клиники хорошо оснащены для этого, лечение в них не отличается от мирового. Поэтому иностранные пациенты спокойно лечатся у наших пульмологов, и наши пациенты, попав за рубеж, смело идут к врачам с нашими заключениями и результатами обследований.

**– Ирина Юрьевна, ХОБЛ – относительно новое явление в медицине, расскажите об этом заболевании подробнее, пожалуйста.**

– Да, в последние годы и врачам, причем, не только пульмонологам, но и всех других специальностей, пришлось овладевать новыми сведениями в интерпретации данного заболевания. Многие годы термин ХОБЛ заменялся другими нозологическими формами – хронические неспецифические заболевания легких, хронический обструктивный бронхит, хроническая пневмония. Это

вызвало определенные разногласия в статистических данных, представляемых Казахстаном на международном уровне. За последние годы достигнут значительный прогресс в понимании сути ХОБЛ, его этиологии, патогенетических механизмов, диагностике и лечении. Внедрение рекомендаций «Глобальной инициативы по ХОБЛ» («GOLD») в систему здравоохранения нашей республики и льготное медикаментозное обеспечение пациентов позволяют облегчить бремя ХОБЛ, уменьшить прогрессирование заболевания, предупредить развитие осложнений и снизить уровень смертности таких пациентов.

**– Повышению авторитета многих медицинских специальностей в обществе в последние годы во многом способствуют общественные объединения врачей различных специальностей. К примеру, Диабетическая ассоциация РК немало поспособствовала тому, чтобы в стране увеличилось число эндокринологов, встал вопрос об абсолютно новом для отечественного здравоохранения направлении – диабетологии. С появлением Ассоциаций кардиологов, ревматологов, онкологов значительно оживились и эти отрасли. А в пульмонологии есть такие же активные НПО?**

– Да, конечно, в 2005 году было создано Евро-Азиатское респираторное общество, куда вошло десять стран СНГ, включая Казахстан и Россию. Возглавляет его главный терапевт и главный пульмонолог Российской Федерации Александр Григорьевич Чучалин, который имеет очень большой авторитет в России и за рубежом. Исполнительным директором этого общества является директор Национального научного медицинского центра Абай Кабатаевич Байгенжин, который также имеет достаточно большой авторитет. Он представляет интересы объединенных под эгидой Евро-Азиатского респираторного общества стран СНГ в Глобальном альянсе по респираторным заболеваниям при Всемирной Организации Здравоохранения.

Сегодня Евро-Азиатское респираторное общество признано Европейским респираторным обществом, его хорошо знают в Азии, Европе, Америке. Казахстан в вопросах респираторной медицины уже узнаваем в мире, у нас есть свои научные авторитеты в этой отрасли, есть определенные успехи в деятельности, и, естественно, это помогает молодым докторам, выбравшим нашу специальность, приобщиться к мировым достижениям в области респираторной медицины.

Благодаря этому обществу, было проведено огромное количество конференций, три конгресса, последний из которых прошел в Астане, что естественно, позволило «разбудить» интерес к пульмонологии, привлечь в наши ряды врачей разных специальностей, интернов.

Вопросами пульмонологии вплотную мы начали заниматься с 90-ых годов. Толчком к тому, что у казахстанских врачей появился гораздо больший, чем раньше, интерес к этой отрасли, стало интенсивное развитие в этот

период мировой пульмонологии. Появились принципиально новые методы диагностики и лечения, которые стали давать достаточно хорошие результаты, позволили уберечь пациента от инвалидности, и это очень воодушевляло нас в работе.

Кроме того, у нас есть Ассоциация специалистов респираторной медицины, где мы объединили не только пульмонологов (пульмонология является, по сути, частью большой респираторной проблемы), в нее входят торакальные хирурги, бронхологи и другие специалисты. То есть, у этой ассоциации несколько больший статус, следовательно, и больше возможностей.

**Уделяет ли казахстанская медицинская наука проблемам пульмонологии, а если брать шире, респираторным заболеваниям, должное внимание?**

– Да, в последние годы защищено очень большое количество диссертаций – кандидатских, докторских, именно по вопросам респираторной медицины. Это достаточно серьезные научные работы и по пульмонологии, и на стыке с кардиологией, морфологией и других дисциплин. Раскрыты вопросы пневмонии, особенности течения таких заболеваний, как астма, ХОБЛ в Казахстане сочетанных заболеваний, врожденных аномалий. Сейчас интенсивно развивается большое направление – неинвазивная вентиляционная поддержка, изучение обструктивного апноэ сна, что для нашей республики является относительно новыми темами для исследований. Наши пациенты в последние 10 лет активно используют современные методы коррекции дыхательной недостаточности, в частности, длительную кислородотерапию в домашних условиях, и все это, благодаря появлению специалистов, интенсивному развитию отечественной пульмонологии.

**– О каких бы заболеваниях мы не говорили, встает вопрос профилактики, и здесь все настойчивее звучат призывы к здоровому образу жизни. А для респираторной медицины это тоже актуально? Припоминаю давнюю публикацию журналиста-натуралиста Василия Пескова в «Комсомольской правде» о судьбе семьи Лыковых, более полувека безбедно проживших в таежном ските без всяких благ цивилизации, вырастивших крепких детей. И буквально под корень изведенной из-за банальных вирусов, занесенных зашедшими к ним «на огонек» геологами. И что же, надо всем нам поголовно и круглогодично ходить в масках, или, лучше того, в скафандрах? Каким образом ЗОЖ может уберечь нас от ОРЗ, ОРВИ и прочих невидимых, но зловредных вирусов-вредителей?**

– Если наше население будет больше знать о причинах и особенностях течения этих заболеваний, то, наверное, будет больше людей, которые задумаются, как от них убе-

речься. В первую очередь, это, конечно, отказ от курения. Наша жизнь итак сопряжена с большими загрязнениями окружающей среды – растет количество автотранспорта, сохраняются выбросы вредных производств, во всех регионах у нас достаточно сложные климатические условия, появилось большое количество новых микроорганизмов, устойчивых к препаратам. В принципе, всего этого уже достаточно для будущих проблем в организме, поэтому здоровый образ жизни по отношению к дыхательной системе очень актуален. Это также здоровое питание, адекватное соотношение труда и отдыха, отсутствие вредных факторов окружающей среды, которые человек сам себе создает. Кроме того, профилактика вирусных и бактериальных инфекций, что выражается в своевременном проведении вакцинации, других профилактических мероприятий, занятий спортом. И своевременное обращение за медицинской помощью с целью своевременного выявления заболевания, так как основное правило медицины «болезнь легче предупредить, чем лечить» в нашей специальности очень актуально и своевременно. Дело в том, что особенность хронических легочных заболеваний в том, что формируются они годами, не давая ярких симптомов, помогающих их вовремя распознать. Поэтому диспансеризация населения, скрининговые обследования, которые сейчас проводятся в рамках программы «Саламатты Қазақстан», помогут выявить таких больных и своевременно начать их лечить.

**– Но я не припомню, чтобы бронхо-легочные заболевания становились предметом таких скрининговых обследований. Сейчас вот все силы первичного звена брошены на раннее выявление онкологической патологии, перед этим предметно изучалось здоровье матери и ребенка...**

– Да, над этим нам всем предстоит еще поработать. В стране достаточно динамично развивается здравоохранение, но все проблемы сразу решить невозможно. В частности, для выявления респираторных заболеваний достаточно проведение хотя бы одного исследования – т.н. спирография – изучение функции внешнего дыхания, что позволит выявить многие заболевания уже на раннем этапе, в частности ХОБЛ. Это даст возможность избавиться от тяжелых осложнений, прогрессирования заболевания, перехода в хроническую форму, инвалидизации больного. В результате уменьшится финансовая нагрузка на бюджет страны, улучшится качество и длительность жизни пациентов.

**– Каким образом, на Ваш взгляд, можно убедить наших сограждан не относиться «свысока» к респираторным заболеваниям?**

– Проблема хронических бронхо-легочных заболеваний – общемировая, в связи с чем, специалистами разных стран уже сделаны определенные шаги для привлечения внимания общественности к данной проблеме. В частности, на протяжении ряда лет проводятся Всемирный день борьбы с астмой, Всемирный день борьбы с курением,

Всемирный день борьбы с ХОБЛ, одобренные и контролируемые ВОЗ. Кроме того, существует Международный день спирографии, который отмечается в июне. В этот день во многих странах специалисты функциональной диагностики выходят на улицы городов и предлагают провести исследование функции дыхания всем желающим. У нас тоже есть такие задумки, и мы уже начали понемногу их воплощать. Однако для осуществления подобного мероприятия в масштабах города и республики необходима дополнительная подготовительная работа. Собственно говоря, для того, чтобы проводить и у нас Всемирный день спирографии, нужно дополнительное оснащение – портативные спирографы, но, к сожалению, ими располагают еще не все наши лечебные учреждения. Конечно, нужны и обученные специалисты, но в этом плане проводится определенная работа в рамках профессиональной переподготовки или повышения квалификации врачей.

**– А куда пойти человеку, если он, послушав наше с вами интервью, решил проверить, все ли у него в порядке с бронхами и легкими? В участковых поликлиниках им могут предложить что-то, кроме флюорографии?**

– К сожалению, в большинстве наших поликлиник нет кабинета доврачебного приема, где можно было бы проверить функцию дыхательной системы. Для этого, кстати, нужно минимальное оснащение, существует такой прибор – пикфлоуметр, достаточно дать его в руки среднему медработнику, чтобы он провел первоначальный скрининговый тест. А врач поликлиники – терапевт, врач общей практики или семейный, путем опроса пациента может определить, есть ли необходимость дальнейшего детального обследования или нет. Возможно заполнение скрининговых специальных анкет – пока пациент сидит в очереди на прием к врачу, он может ответить на предложенные ему вопросы, и уже будет ясно, есть у него проблемы с бронхо-легочной системой или нет.

**– Но не упрется ли вопрос их проведения в пресловутый кадровый голод? Ведь пульмонологов предметно, целенаправленно у нас до сего времени нигде не готовили?**

– Да, подготовка пульмонологов – не быстрый процесс. В данный момент у нас в республике подготовка пульмонологов ведется на стадии последиplomного усовершенствования в виде первичной специализации на 4-5 месячных курсах и резидентуры. Самый идеальный вариант – это, конечно, двухгодичная резидентура, она предоставляет максимальные возможности для овладения этой специальностью. Сейчас эта структура будет расширяться, таким образом, будет увеличиваться количество специалистов для лечебных учреждений страны.

**– В данный момент кто занимается этой работой?**

– Подготовка врачей-пульмонологов проводится на кафедрах последиplomного образования и усовершен-

ствования врачей медицинских вузов республики. В частности, этим занимается и кафедра пульмонологии и фтизиатрии, созданная на базе «Медицинского университета Астана» в 2012 году. Подобных кафедр раньше у нас не было, и сейчас здесь проходят обучение 12 врачей, которые в последующем станут пульмонологами.

Среди них есть такие, кто уже поработал некоторое время в области респираторной медицины, они уже имеют представление о нашей специальности и пришли в специальность осознанно. Есть молодые специалисты, которые в процессе обучения в университете заинтересовались пульмонологией и решили углубиться в данную специальность. Часть докторов пришла к нам на обучение из поликлиник Астаны, это уже, так сказать, результаты целенаправленного поиска будущих пульмонологов из числа практикующих врачей. У одного врача, к примеру, 20-летний стаж работы, но он решил сменить медицинскую специальность и стать пульмонологом. То есть, среди обучающихся нет случайных людей, пульмонология – это их осознанный выбор, и с этой группой работать очень интересно. С таких позиций мы намереваемся и дальше формировать кадровый потенциал казахстанской пульмонологии.

**– И куда можно обратиться врачу, если он решит поменять свою профессиональную жизнь и посвятить себя пульмонологии?**

– Лучше всего – к главным внештатным пульмонологам, которые есть в каждом регионе. К счастью для нашей отрасли, их не упразднили в ходе многочисленных реформ, надобность в них не отпала, они работают, и в деле становления отечественной респираторной медицины мы делаем на них основную ставку. Можно обращаться и на кафедру пульмонологии и фтизиатрии Медицинского университета Астана, с радостью примем и выслушаем будущих своих коллег!

**– Ирина Юрьевна, для Вас, как для главного внештатного пульмонолога Минздрава РК, пульмонологическая служба какой страны является идеальной, более подходящей для нас? С кого нам можно смело брать пример?**

– Во многих странах, и в нашей стране в настоящее время за образец взяты системы здравоохранения тех государств, где первый визит в поликлинику начинается именно с семейного врача, врача общей практики. Он помогает пациенту сориентироваться в необходимости консультации дополнительными специалистами, определяет круг необходимых диагностических процедур. И это правильный подход! Но во всех крупных поликлиниках, в районных, областных диагностических структурах должны быть пульмонологи, которые будут заниматься дальнейшим диагностическим поиском, принимать решение,

где и как правильно лечить пациента: на дому, в условиях дневного стационара или специализированного пульмонологического отделения соответствующего уровня. Поэтому существующая у нас сейчас система оказания первичной медицинской помощи населению, наша гордость – ПМСП, правильная, но требуется увеличение количества подготовленных специалистов и некоторого дооснащения поликлиник.

**– А что касается высокоспециализированной пульмонологической помощи, ее у нас кто оказывает? Ведь отраслевого научно-исследовательского института в вашей отрасли нет.**

– Да, к сожалению, Института пульмонологии, по примеру других стран, в частности, в России, у нас действительно нет. Но сейчас появился Центр респираторной медицины при Национальном научном медицинском центре в Астане, и он быстро расширяется. Думаю, что со временем, возможно, этот центр станет самостоятельной структурой. Тем более, что в республике назрела необходимость открытия Института пульмонологии или, может быть, Института респираторных проблем, где бы объединились специалисты разных направлений.

**– Но для казахстанского здравоохранения понятие «респираторная медицина» еще недостаточно привычное, не так ли?**

– Во всем мире сейчас все-таки больше используют термин «респираторные» – проблемы, заболевания, потому что очень сложно разграничить болезни бронхов, легких от патологии верхних дыхательных путей, от торакальной хирургии, бронхологии и т.д. И чтобы не делить их на отдельные мелкие специальности, во всем мире сейчас, по примеру Европы, Америки, где уже давно существуют респираторные общества, переходят на эту терминологию. Российское общество пульмонологов преобразовалось в Российское респираторное общество, есть такое общество во многих других странах. Соответственно, открываются уже не пульмонологические, а респираторные центры, кабинеты, службы. Это более универсальное понятие, оно лучше отражает положение дел в этой отрасли здравоохранения. И главное, что подходы к лечению и диагностике этих заболеваний подразумевают междисциплинарный, комплексный подход, требуют консолидации усилий многих медицинских дисциплин.

То есть, задел для дальнейшего становления отечественной респираторной медицины уже создан, запас прочности есть, перспективы определены, надо просто работать!

Беседовала Нагима ТЛЕНЧИЕВА

# Как жить в век аллергии?



**– Таір Темырланович, расскажите о распространении аллергических заболеваний, какова статистика по миру, в нашей стране.**

– Да, высокая распространенность аллергических заболеваний является общепризнанным фактом. «Век аллергии», «пандемия», «болезнь XXI-го века» – все это сказано не раз, но, к сожалению, не всегда ведет к осознанию реальных масштабов проблемы.

Давайте сразу определимся, «аллергия» – это наличие измененной чувствительности организма к определенным веществам-аллергенам (обычно практически безобидным), аллергические заболевания же (далее «АЗ») – это наличие именно острых или хронических патологических изменений органов и тканей аллергического происхождения. То есть АЗ=аллергия+контакт с аллергеном. Я с каждым годом укрепляюсь во мнении, что у каждого жителя планеты имеется аллергия хотя бы на одно вещество, просто многие из нас со своим аллергеном не встречаются, либо эта «встреча» остается незамеченной. АЗ развиваются при неоднократном контакте с аллергеном, наличии факторов риска, стечении обстоятельств, в конце концов.

Статистика в мировой науке если и имеется, то как раз только по распространенности основных АЗ, а не аллергии как таковой. Да и как любая статистика, цифры очень приблизительные. Ведущие зарубежные авторы сходятся во мнении, что в развитых странах западной Европы, северной Америки и Австралии распространенность аллергическими заболеваниями превышает 20% населения! Причем городские жители страдают чаще, и распространенность постоянно растет. Экология, урбанизация и так называемый «западный» образ жизни вносят несомненный вклад. В развивающихся странах ситуация на первый

**Рост аллергических заболеваний – факт известный.**

**В чем причина распространения этих патологий, особенно у детей, и насколько успешно мировая, а также наша наука, может с ними бороться? На наши вопросы отвечает главный внештатный аллерголог МЗ РК, заведующий отделением, д.м.н., доцент Республиканского научно-практического аллергологического центра НИИ кардиологии и внутренних болезней МЗ РК**

**Таір Темырланович НУРПЕИСОВ.**

взгляд лучше, но это может быть ложное впечатление, обусловленное недостатками системы здравоохранения.

За предыдущие полвека распространенность этих заболеваний удваивалась каждые 10-15 лет. Самым распространенным видом является аллергический ринит. Самым опасным из острых – анафилактический шок, из хронических – бронхиальная астма. Дети болеют даже чаще, чем взрослые, что и обеспечивает прирост распространенности аллергических болезней в целом.

**– А какова ситуация в нашей стране и какие именно виды больше распространены?**

– По Казахстану, к сожалению, цифры еще менее точные. Доступны лишь ориентировочные показатели, полученные с помощью исследований ряда отечественных ученых, в том числе и нашего центра. С уверенностью могу сказать, что «лидирует» по частоте г. Алматы, где распространенность аллергического ринита, по нашим данным, превышает 15%, а астмы – 5%. Быстрое развитие нашей страны в индустриальном плане, рост уровня жизни неизбежно повлекут за собой дальнейший рост этих показателей. Мы идем по пути всех ведущих мировых держав, но имеем отличную возможность не повторять их ошибок!

Бороться с аллергией как таковой очень сложно, необходимо вмешательство в иммунитет на молекулярном уровне. Причем можно заблокировать аллергию не всю сразу, а только к конкретным, точно установленным у данного пациента аллергенам. Аллергия является извращенной иммунной реакцией, поэтому 100%-я гарантия от аллергии возможна только при полном отсутствии иммунитета. Тем не менее, лечение АЗ возможно и даже должно. Счастлив заметить, что в данном аспекте отечественная медицина развивается быстрыми темпами и уже совсем незначительно отстает от мировой. Отечественные специали-

сты располагают всеми необходимыми возможностями, чтобы обеспечить достойное качество жизни пациентам с АЗ, при условии содействия со стороны пациента, естественно. Главная проблема – нехватка специалистов.

**– Как раз в связи с этим следующий вопрос. Республиканскому научно-практическому аллергологическому центру в этом году исполняется десять лет. Каковы его функции, оснащение и кадры, кто может обращаться для консультаций и лечения к вам?**

– Надо сказать, что за десять лет достигнуто очень многое. Как в научном и организационном, так и в практическом плане, а также в отношении образовательных программ. И тем большие открываются перспективы. РНПАЦ стал реальным центром отечественной аллергологии, занимающимся помимо лечебной работы, научными изысканиями, внедрением современных технологий, обучением специалистов (студентов, резидентов, врачей), организационно-методической помощью всем регионам РК, вопросами экспертизы, участием в международных проектах. Мы оказываем практически все виды аллергологической помощи – амбулаторную, стационарную, стационар-замещающую (дневной стационар).

Оснащение Центра техникой, материалами и кадрами сейчас на высоком уровне и постоянно модернизируется благодаря фондам Министерства здравоохранения, Министерства образования и науки, НИИ кардиологии и внутренних болезней, помощи наших отечественных и иностранных коллег и коллабораторов.

Естественно, всегда остается простор для роста и стремлений, потребности в новых технологиях, что присуще всем мировым клиникам. Наука и практика не стоят на месте, то, что актуально сегодня, устаревает через пару лет. Но хочу отметить, что в настоящий момент наш Центр обеспечен всем необходимым для диагностики и лечения всех аллергических заболеваний. Лечение, диагностика и профилактика АЗ проводятся по последним мировым и отечественным стандартам.

Наш Центр организовывался с расчетом не на какие-то отдельные регионы, а для помощи всему населению РК. С внедрением Единой Национальной системы здравоохранения этот принцип стал работать в полную силу. Обратиться к нам за помощью может любой житель Казахстана, процедура эта сейчас упрощена до минимума. Мы стараемся оказать помощь любыми удобными для пациентов способами – непосредственные визиты, телефон, электронная почта, интернет, факс, письменные запросы. В нашем НИИ активно функционирует телемедицинский центр.

**– Считается, что наиболее сложным является диагностика причин появления аллергии. Многочисленные тесты, говорят некоторые пациенты, не дают точного ответа. Что Вы можете сказать по этому поводу, насколько продвинулась диагностика в последнее время?**

– Правильный диагноз – половина успеха лечения.

Диагностические технологии в последние годы радуют быстрым прогрессом. Высокая достоверность и 100%-я безопасность – первоочередные требования, которым соответствуют все внедренные нами инновации. Количество потенциальных аллергенов в мире бесконечно, но мы способны подтвердить наличие (или отсутствие) аллергии к основным из них. Это называется специфической аллергодиагностикой и является одним из условий дальнейшего эффективного лечения.

**– Какие новые методы, технологии, внедряемые в вашей области, могут вызывать оптимизм своими результатами? Что Вас самого радует в научных исследованиях и практики в аллергологии?**

– Новые технологии всегда приносят результаты. Истинно отечественные разработки пока редки. Мы стараемся перенимать ведущий мировой опыт, с учетом наших особенностей, трудностей и преимуществ. Финансовые моменты вносят, конечно, свои ограничения. К сожалению, в медицине очень трудно посчитать экономический эффект, так как здоровье человека, спасенные трудовые дни и качество жизни сложно перевести на цифры.

Тем не менее, ситуация в последние годы внушает оптимизм. Не хочу вдаваться в технические подробности и хвалебные речи, но за последние 5 лет мы внедрили больше новых технологий, чем за предыдущие 15. Казахстан вместе с, так сказать, политической узнаваемостью, приобретает и узнаваемость в мировом медицинском сообществе. Современное оснащенные медицинские центры и рост числа квалифицированных кадров, наличие здоровой конкуренции между государственными и частными медицинскими организациями, как в плане практического здравоохранения, так и в плане медицинской науки, современные реформы, проводимые правительством и министерством здравоохранения, заметно повысили планку требований и уровень ожиданий нашего населения. А это ли не главный маркер роста и развития? От нас с каждым днем ждут больше, чем вчера, но, наверное, мало кто из наших пациентов способен оценить размеры той пропасти, что разделяет наше нынешнее здравоохранение в целом и аллергологию, в частности, от того, что было еще 10-15 лет назад.

Основной же оптимизм и веру в светлое будущее нашей медицины внушает мне восстановление былого престижа врача, как профессии, несмотря на все имеющиеся трудности и проблемы.

**– Включена ли помощь пациентам с такими заболеваниями в гарантированный государством объем медицинских услуг? Применяется ли стационарзамещающая помощь?**

– Конечно. Все основные аллергические заболевания, перечисленные в международной классификации болезней, включены в объем бесплатной гарантированной медицинской помощи. Существуют утвержденные стандарты, протоколы и схемы. Сейчас все максимально прозрачно и понятно. Квалифицированную помощь любой пациент может получить по месту жительства, специали-

зированную – в областном центре или городе, высокоспециализированную – в нашем Центре.

В соответствии с мировыми тенденциями и внедрением Единой Национальной системы здравоохранения мы одними из первых внедрили стационарзамещающую аллергологическую помощь (дневной стационар) для пациентов с острыми и хроническими аллергическими заболеваниями. Уже в течение 3 лет данный вид помощи доступен жителям Алматы и всего региона, объем оказания вырос за это время более чем на 20%!

**– Какова в республике ситуация с кадрами аллергологов, особенно в регионах, в сельской местности?**

– Ситуация с кадрами в аллергологии – это большая тема, являющаяся основной, на мой взгляд, причиной недостаточной доступности специализированной аллергологической помощи и инвалидизации пациентов в государственном масштабе. Многие областные центры не имеют ни одного аллерголога в государственных структурах, что уж говорить о сельских районах. И это несмотря на существовавшее положение о том, что на каждые 50 тыс. человек должен быть один аллерголог.

В августе 2011 года в рамках программы «Саламатты Қазақстан» я с коллегами участвовал в работе медицинского автопоезда по Мангыстаускому региону, включая г. Актау, г. Жана-Озен и другие населенные пункты. Мы консультировали тяжелых пациентов, читали лекции для врачей, общались с населением, анализировали возможности здравоохранения. И, к сожалению, при наличии мощных и неплохо оснащенных больниц и поликлиник на весь регион не было ни одного аллерголога! Естественно, что подобная ситуация никак не может способствовать улучшению менеджмента аллергических заболеваний. И проблема не в том, что у области нет денег, а в том, что нет специалистов-аллергологов. И одним врачом тут делу не поможешь. Врач не может существовать в профессиональном вакууме, необходимо постоянное и непрерывное повышение квалификации, обмен опытом, коллегиальное принятие решений в трудных ситуациях. Поэтому аллергология хорошо развита только в городах, где есть аллергоцентры – Алматы, Астана, Актобе.

Мы постоянно обучаем врачей, медицинских сестер, однако заставить их работать в государственной сфере, отдаленных регионах и в сельском здравоохранении, когда даже в Алматы есть вакансии, трудно. Необходим комплексный подход с неременной поддержкой государственных и региональных организаторов здравоохранения. Но и в этом плане с недавнего времени наметился значительный прогресс. Теперь на каждого врача государство выделяет средства на регулярное повышение квалификации, причем деньги эти идут непосредственно в регион, где и решается, какие специальности развивать в первую очередь. Надеюсь, аллергология будет в числе первых.

По моему глубокому убеждению, каждый врач любого профиля должен иметь курс повышения квалификации по аллергологии, поскольку аллергия может поразить любой орган или систему, способна утяжелять любое заболевание и присутствует у значительной части населения.

**– Пожалуйста, расскажите о Вашем пути в медицину. Насколько я понимаю, это тот случай, когда есть семейная династия, преемственность?**

– Да, вы правы, наша медицинская династия существует уже в третьем поколении и, надеюсь, что не в последнем. Все это, в принципе, получилось само собой, учеба и работа всегда были очень интересны и разнообразны, что для меня очень важно. Аллергология – это одна из самых молодых медицинских наук, у нее широкие горизонты, ежегодные открытия, перспективы и достижения. Тем более сейчас, когда Казахстан занял видное место среди мировых держав, и весь мир открыт для людей, стремящихся к знаниям и самосовершенствованию.

**– Что бы Вы посоветовали, в первую очередь, родителям, дети которых страдают аллергией, а также взрослым больным? Что такое жизнь с аллергией? Насколько это грозный диагноз?**

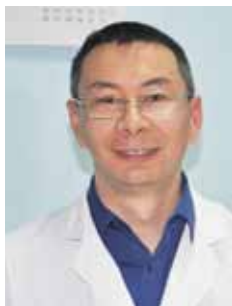
– Что посоветовать? Не верить слухам и «проверенной» информации из Интернета и от работников аптек. Аллергия – объективное заболевание со своими причинами и следствиями, закономерностями и механизмами. Тяжесть сильно варьирует, угроза здоровью и даже жизни есть. Но лечение существует. Не спорю, полностью избавиться от аллергии удастся не всем и не навсегда, но сделать так, чтобы ваше здоровье и качество жизни не зависели от аллергии, вполне по силам. Главное – научный, современный и продуманный подход. Дети, в данном случае, особенно уже не получающие грудного вскармливания, мало чем отличаются от взрослых. Наследственность в настоящие дни уже не играет такой большой роли, как раньше, порог распространенности аллергии уже перешел критическую точку. Гены аллергии, если можно так выразиться, есть у всех. Все решает окружающая среда, условия жизни и своевременное обращение к специалистам. Еще раз повторюсь – в Казахстане есть все необходимые технологии для успешной диагностики и лечения всех аллергических заболеваний!

**– По всей вероятности, аллергия как болезнь цивилизации будет сопровождать человека и в дальнейшем. Над чем сейчас работают ученые в этой области, каких нужно ждать открытий?**

– Открытия совершаются постоянно и ежегодно, в чем я убеждаюсь каждый раз, открывая новый номер журнала или слушая доклады на международных конференциях. Фантастика не успевает за реальностью. Нанотехнологии, стволовые клетки и рекомбинантные препараты – все это уже настоящее. Мы пристально следим за новыми достижениями в области аллергологии, чтобы наши сограждане имели возможность получить лучшее, что есть в мире. Но я призываю наших граждан помнить, что настоящий подвиг – это повседневный труд медиков, которые не оставили свое призвание даже в самые трудные времена.

Беседовала Ольга МАРКИНА

# Синдром обструктивного апноэ сна



**Пак А.М.**  
Отдел респираторной медицины  
АО «ННМЦ», г. Астана

Одним из наиболее часто встречаемых заболеваний человека является синдром обструктивного апноэ сна (СОАС). По разным данным СОАС страдает 4–7 % взрослого населения, причем доля апноэ сна в структуре соннозависимых расстройств дыхания составляет – 85% [1]. Обструктивное апноэ сна стоит в ряду основных независимых причин развития целого ряда хронических соматических заболеваний (ИБС, артериальная гипертензия (АГ), ожирение, сахарный диабет 2 типа и др.) [2]. Особенностью «апноэ-ассоциированных» соматических заболеваний является быстро прогрессирующее течение с высоким риском развития осложнений, таких как инсульт, инфаркт миокарда, тромбозы, нарушения ритма сердца [3,4,5]. Например, риск развития инсульта у больных СОАС в 7,5 раз превышает аналогичный показатель у пациентов с АГ без апноэ [4]. Не меньшую опасность для больных СОАС и окружающих их людей несет характерная для этого заболевания избыточная дневная сонливость, следствием которой могут быть дорожные происшествия и инциденты на производстве и в быту [6].

Главным условием успешной терапии «апноэ-ассоциированных» соматических заболеваний, является устранение нарушений дыхания во сне, что требует от врачей любых специальностей знания клинических проявлений, принципов диагностики и лечения синдрома обструктивного апноэ сна.

## Определение и терминология

*Синдром обструктивного апноэ сна (СОАС)* – состояние, характеризующееся наличием храпа, периодическим спаданием верхних дыхательных путей (ВДП) на уровне глотки и прекращением легочной вентилизации, при сохраняющихся дыхательных усилиях, снижением уровня кислорода крови, грубой фрагментацией сна и избыточной дневной сонливостью [5].

*Апноэ* – отсутствие вентилизации в течение 10 и более секунд.

*Индекс апноэ/гипопноэ (ИАГ)* – количество остановок дыхания

и/или гипопноэ зарегистрированных за 1 час сна.

В Международной классификации болезней 10 пересмотра, синдром обструктивного апноэ сна имеет код – G47.3.

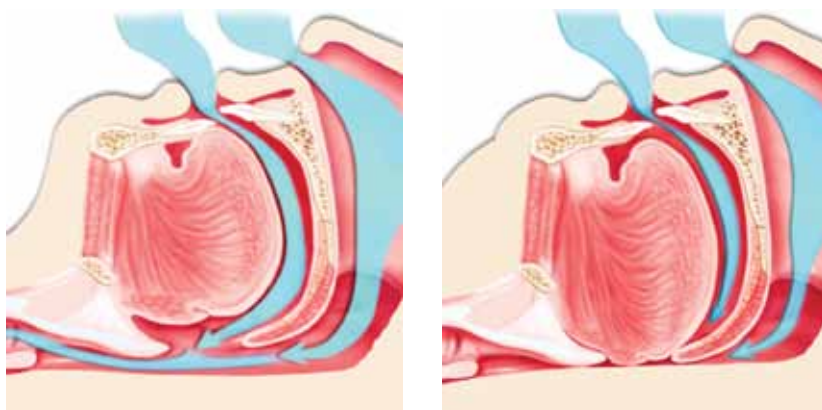
## Патогенез

В основе патогенеза СОАС лежит периодическое прекращение дыхания во сне, обусловленное патологически высоким сопротивлением верхних дыхательных путей (ВДП) на уровне глотки из-за полного или частичного спадания ее стенок и/или западения корня языка (рис.1). В свою очередь, храп обычно возникает вследствие вибрации мягкого неба при от-

крытых дыхательных путях.

Величина сопротивления дыхательных путей зависит от их просвета, силы вдоха, тонуса мускулатуры, анатомических образований и возможных сопутствующих патологических состояний. Доказано, что любые состояния, приводящие к сужению глоточного сегмента ВДП, предрасполагают к развитию СОАС [7,8]. Провоцирующими факторами развития храпа и обструктивного апноэ во сне являются:

- Мужской пол;
- Ожирение (ИМТ>30);
- Наследственная узость верхних дыхательных путей;



А.

Б.

**Рисунок 1.** Проходимость ВДП во время вдоха в норме (А) и в момент развития апноэ (Б)

- Избыточное мягкое небо;
- Массивная шея (окружность шеи > 40 см у женщин и 43 см у мужчин);
- Отдельные формы хронических заболеваний ЛОР-органов;
- Эндокринные и метаболические нарушения, например, гипотиреоз и акромегалия.

Дополнительными причинами формирования соннозависимых нарушений дыхания могут быть частое употребление алкоголя и седативных средств, курение, пожилой возраст.

Одним из ведущих факторов риска СОАС является избыточная масса тела [9,10,11]. При ожирении происходит жировая инфильтрация стенок глотки и отложение жировой клетчатки в латеральных парафарингеальных пространствах, что ведет к снижению эластичности стенок глотки и увеличению боковой нагрузки на них, что подтверждается результатами компьютерной томографии [12]. Многими исследователями доказано, что объем шеи и талии является важным предиктором значения ИАГ [13,14,15]. Абдоминальный тип ожирения более предрасполагает к развитию СОАС, т.к. приводит к развитию гиповентиляции, способствующей развитию гипоксемии и гиперкапнии с последующим снижением

активации мышц ВДП [16].

### Классификация

Классификация СОАС основана на определении индекса апноэ/гипопноэ (ИАГ). Наиболее распространена классификация СОАС Американской академии медицины сна (1999 г.) [17].

У здорового человека допускается наличие апноэ во время сна, но не более 4 остановок дыхания в час.

Дополнительными критериями оценки тяжести СОАС могут служить показатели снижения насыщения крови кислородом (десатурация) на фоне эпизодов апноэ/гипопноэ, степень деструктурирования ночного сна и связанные с нарушениями дыхания, ишемия миокарда, нарушения ритма и проводимости, артериальная гипертензия.

### Клиническая картина

**Жалобы.** Основные клинические проявления СОАС можно условно разделить на ночные и

дневные симптомы:

*Ночные симптомы*

- **Громкий храп\***
- **Остановки дыхания во сне**
- **Беспокойный неосвежающий сон**
- Никтурия
- Повышенная двигательная активность во сне
- Ночная изжога или отрыжка
- Ночные приступы удушья или кашля

*Дневные симптомы*

- Избыточная дневная сонливость
- Снижение когнитивной функции
- **Изменение личности (раздражительность)**
- Ночная и утренняя головная боль или тошнота
- Охриплость голоса и сухость в горле по утрам
- Сексуальные дисфункции

**\*Наиболее характерные симптомы СОАС выделены жирным шрифтом**

**Сбор анамнеза.** Анамнез заболевания, собранный у пациента и ближайших его родственников, имеет важное значение в диагностике СОАС. Из анамнеза выясняют основные факторы риска развития СОАС, уточняют время начала интенсивного храпа и апноэ, а также положение тела, при котором возникают или усиливаются храп и апноэ.

**ЛОР-анамнез.** Учитывая, что нарушение проходимости верхних дыхательных путей один из основных факторов риска СОАС, необходимо детально расспросить пациента о заболеваниях носо- и ротоглотки, а также об

Таблица 1. Классификация тяжести СОАС  
Американской академии медицины сна

Тяжесть СОАС	ИАГ
Легкая форма	от >5 до <15
Умеренная форма	от >15 и <30
Тяжелая форма	>30

операциях и травмах в этой области.

**Вредные привычки.** Доказано, что злоупотребление алкоголем и курение заметно утяжеляют течение СОАС [18,19]. При опросе пациента выясняют влияние алкоголя на выраженность ночных симптомов СОАС. У курящих пациентов, определяют индекс курящего человека, а также исключают ХОБЛ. Сочетание СОАС и ХОБЛ обозначается как «overlap» – синдром, требующий особой врачебной тактики [20].

**Наследственность.** Необходимо выяснить наличие «храпунов», среди родственников больного апноэ сна. Уточняется, какими заболеваниями они страдают, а если они умерли, то в каком возрасте и какова причина смерти.

**Общий осмотр.** Большинство больных СОАС, особенно с тяжелыми формами заболевания, имеют характерный внешний вид. Обычно это полные люди с гиперстенической конституцией с т.н. «абдоминальной» формой ожирения, с толстой, короткой шеей. В области шеи у пациентов с СОАС часто отмечается избыточное отложение подкожного жира в виде т.н. «двойного, тройного» подбородка. Лицо больных СОАС одутловато и часто имеет красный или багрово-синюшный цвет. Иногда встречаются больные СОАС с высокими значениями ИАГ без избыточной массы тела, что обычно указывает на сравнительно короткий (1-3 года) период с момента возникновения апноэ во сне. Тембр голоса у «апноиков» часто хриплый и низкий, а дыхание шумное, нередко с «подхрапыванием».

В спокойной обстановке эти пациенты быстро засыпают и начинают громко храпеть. В дневное время, многие больные СОАС засыпают в кресле, на диване или за столом. При тяжелых формах СОАС пациенты нередко засыпают стоя, например, в очереди. Нами отмечен случай, когда

пациент с тяжелой формой СОАС в течение 1,5 лет периодически спал стоя, опершись локтями на холодильник или подоконник.

**Осмотр ЛОР-органов.** Учитывая, что аномалии строения полости носа и носоглотки являются одной из причин коллапса верхних дыхательных путей, осмотр лор-органов является важным элементом осмотра пациентов с признаками СОАС.

Вероятными причинами храпа и апноэ могут быть:

- Увеличение небного язычка и его отечность;
- Уменьшение просвета ротоглотки за счет отложения жира и отека в подслизистых структурах;
- Аденоиды и гипертрофия небных миндалин;
- Макроглоссия;
- Увеличение размеров небной занавески;
- Ретрогнатия, микрогнатия;
- Опухоли верхних дыхательных путей.

### Диагностика СОАС

**Анкетирование.** Первым этапом диагностики апноэ сна

является опрос. Для систематизации опроса больного используются специализированные анкеты, помогающие выявлять симптомы апноэ, факторы риска и возможные осложнения апноэ сна. Наиболее распространенным инструментом опроса при СОАС является шкала Эпворта (Epworth Sleepiness Scale, ESS), предназначенная для оценки дневной сонливости [21].

При интерпретации результатов опроса пациентов по шкале Эпворт используют следующие критерии: <8 баллов – норма, 8-10 баллов – пограничное состояние, >10 баллов – избыточная дневная сонливость

Также, могут использоваться многофункциональные опросники, включающие вопросы ориентированные не только на детекцию обструктивного апноэ сна, но и других соннозависимых патологических состояний (парасомнии, диссомнии, синдрома «беспокойных ног» и т.д.).

**Инструментальная диагностика.** Важнейшим этапом диагностики СОАС является инструментальная диагностика.

Таблица 2. Шкала дневной сонливости Эпворт (ESS)

СИТУАЦИЯ	вероятность засыпания
Читая сидя	
Просматривая телепередачи	
Сидя в общественном месте без проявления активности (в театре или на собрании)	
В качестве пассажира в машине при движении без остановки в течение часа	
Во время отдыха в кровати во второй половине дня, если позволяет ситуация	
Сидя в спокойной обстановке после обеда без потребления алкоголя	
Сидя и разговаривая с кем-либо	
За рулем машины, остановившись на несколько минут на светофоре или в пробке	

0=никогда; 1=низкая вероятность;

2=умеренная вероятность; 3=высокая вероятность.

Абсолютным показанием для аппаратной диагностики являются остановка дыхания во время сна, или наличие трех или более из перечисленных ниже признаков:

- Остановка дыхания во сне;
- Громкий или прерывистый храп;
- Избыточная дневная сонливость;
- Частое ночное мочеиспускание (2 и более раз);
- Нарушение ночного сна (> 6 мес);
- Артериальная гипертензия (особенно ночная и утренняя);
- Ожирение 2-4 ст.

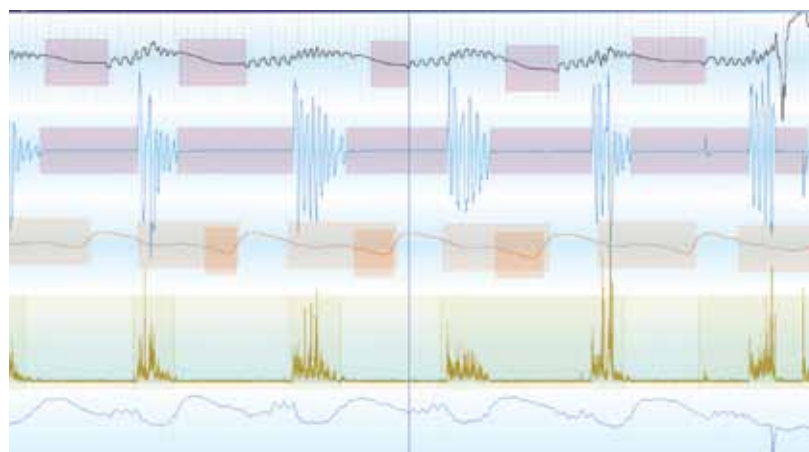
Относительным показанием к углубленному изучению дыхания может быть высокий риск СОАС, включающий:

- Ожирение 2-4 степени (ИМТ >35);
- Сердечная недостаточность 2-3 степени;
- Дыхательная недостаточность 2-3 степени;
- Метаболический синдром;
- Пиквикский синдром;
- Рефрактерная артериальная гипертензия (не поддающаяся контролю при применении 3-компонентной схемы лечения);
- Ожирение I степени (ИМТ >30 и <35) в сочетании с хотя бы одним из следующих состояний:
  - Артериальная гипертензия 2-3 степени
  - ИБС 2-4 ФК, мерцательная аритмия, ночные аритмии, инфаркт миокарда или оперативное лечение ИБС в анамнезе
  - Сердечная недостаточность 1 степени
  - Дыхательная недостаточность 1 степени
  - Инсульт в анамнезе

**Полисомнография.** Эталонным методом диагностики расстройств дыхания во сне является полисомнография (ПСГ) – метод



**Рисунок 2.** Подготовка пациента к проведению полисомнографии.



**Рисунок 3.** Фрагмент записи КРМС больного с СОАС.

Каналы (сверху-вниз): реопневмограмма, спирограмма, SpO2, храп, кардиоинтервалограмма.

длительной регистрации различных функций человеческого организма в период сна. Во время ПСГ регистрируются следующие физиологические параметры сна:

1. Электроэнцефалограмма (ЭЭГ);
2. Электроокулограмма (ЭОГ);
3. Электромиограмма (ЭМГ);
4. Движения нижних конечностей;
5. Электрокардиограмма (ЭКГ);
6. Храп;
7. Носоротовой поток воздуха;
8. Дыхательные движения грудной клетки и брюшной стенки;

9. Положение тела;
10. Степень насыщения крови кислородом.

С помощью ПСГ можно поставить точный диагноз СОАС, оценить степень отрицательного влияния обструкции верхних дыхательных путей на насыщение крови кислородом, структуру ночного сна и работу сердца. Также методом ПСГ диагностируется целый ряд патологических состояний возникающих в период сна (инсомния, центральные формы апноэ, эпилепсия, синдром «беспокойных ног», дыхание «Чейн-Стокса» и др). Обычно ПСГ применяется в специализированных сомнологических цен-



Рисунок 4. Мини-скрининговая система SOMNOmicro (Weinmann, Германия).



Рисунок 5. Компьютерный пульсоксиметр SPOmedical, Израиль

трах или крупных многопрофильных клиниках (рис. 2).

**Кардио-респираторный мониторинг сна.** Как и полисомнография, кардио-респираторный мониторинг сна (КРМС) относится к базовым методам диагностики СОАС. В отличие от ПСГ, КРМС включает меньший набор регистрирующих каналов, прежде всего электроэнцефалографических. Отсутствие многоканальной ЭЭГ ограничивает возможность КРМС при оценке структуры сна, но практически не влияет на точность диагностики СОАС, особенно при средние – и тяжелых формах заболевания (рис. 3).

Набор регистрируемых каналов у КРМС – мониторов производимых разными фирмами может существенно отличаться, например «SOMNOchek2» (Weinmann, Германия) кро-

ме спирограммы, положения тела, храпа, пульсоксигаммы и ЭКГ может дополнительно регистрировать еще 3 канала: ЭЭГ, окулограмму и миограмму. Оригинальным набором регистрирующих датчиков оснащен кардио-респираторный монитор «Кардиотехника-04-3Р (М)» фирмы ИНКАРТ, Россия. Этот монитор, помимо реопневмограммы, дыхания, храпа, положения тела, пульса, сатурации крови кислородом способен регистрировать от 3-12 каналов ЭКГ. Дополнительная регистрация многоканальной ЭКГ позволяет выявлять не только ночные эпизоды аритмии и ишемии сердца, но и оценить их связь с обструктивным апноэ сна.

В отличие от ПСГ, проведение КРМС не предусматривает обязательного пребывания пациента в стационаре, что замет-

но снижает затраты на исследование.

**Мини-скрининговые систем.** В сравнении с ПСГ и КРМ, несколько меньшими диагностическими возможностями обладают мини-скрининговые системы (МСС). МСС способны регистрировать дыхание и храп, а также сатурацию крови кислородом. Отдельные модели МСС дополнительно регистрируют дыхательные усилия пациента. Примерами мини-скрининговых систем могут служить SOMNOLink (RES-MED, Австралия) и SOMNOmicro (Weinmann, Германия) (рис. 4).

Простота использования, наличие респираторного и пульсоксиметрического каналов, а также относительно невысокая стоимость, делает мини-скрининговые системы перспективными для широкого внедрения.

**Компьютерная пульсоксиметрия.** Важнейшим патогенетическим эффектом апноэ на организм больного является гипоксемия. В отличие от постоянной гипоксемии при хронической дыхательной недостаточности, гипоксия при СОАС возникает только на фоне апноэ, т.е. имеет транзиторный характер. Характерным признаком гипоксемии при СОАС, является циклический её характер, обусловленный повторяющимися эпизодами апноэ во сне. Для диагностики апноэ сна используются компьютерные пульсоксиметры регистрирующие на протяжении многих часов уровень насыщения крови кислородом – SpO<sub>2</sub> (рис. 5). Результаты измерений обрабатываются на компьютере. Анализ результатов длительной пульсоксиметрии позволяет выявить эпизоды гипоксемии, степень выраженности и продолжительность каждого эпизода десатурации, рассчитать индекс десатурации (ИД) и частоту сердечных сокращений. Практически каждый эпизод апноэ сопровождается десатурацией, что позволяет использовать ИД для косвенной

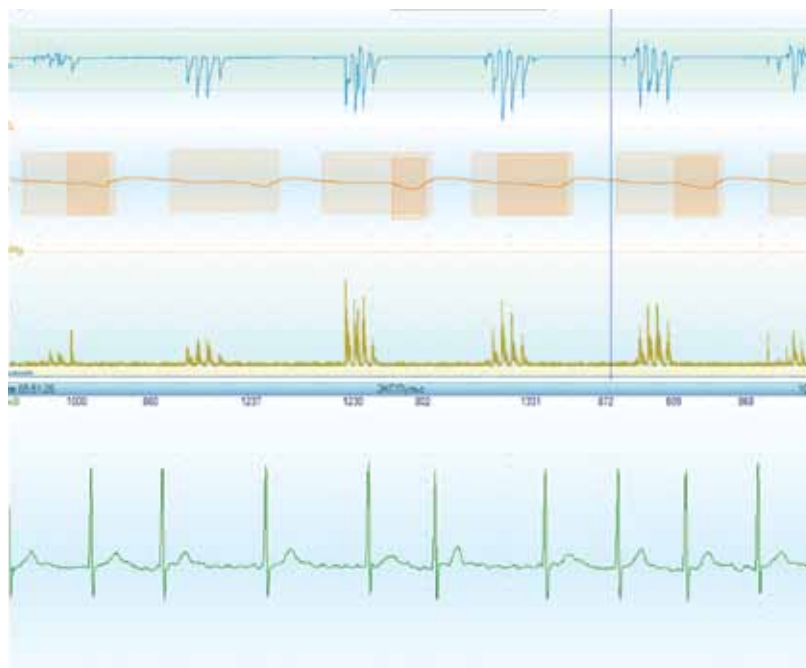
оценки уровня ИАГ. Доказана высокая степень корреляции между индексом десатурации, определяемым с помощью пульсоксиметрии и ИАГ полученным с помощью ПСГ [22].

Отдельные модели КП, помимо анализа ночной сатурации и ЧСС, способны проводить анализ РАТ (Peripheral Arterial Tone). РАТ – это физиологический сигнал изменений пульсирующего потока артериальной крови на кончике пальца. РАТ – сигнал отражает деятельность вегетативной нервной системы и связанных с этим сосудистых реакций, что позволяет дополнительно выделять REM-стадий сна [23].

**Видеонаблюдение во время сна.** Видеорегистрация позволяет проводить непосредственное наблюдение за пациентом во время сна. На мониторе врач может наблюдать моменты возникновения апноэ, сопровождаемые прекращением дыхательных шумов. Во время обструктивного апноэ у пациентов наблюдаются попытки дыхания, что заметно по нарастающим движениям грудной клетки и живота. Как правило, эпизоды апноэ завершаются «взрывным» храпом, после которого нередко возникает серия глубоких и частых дыхательных движений. Также у больных СОАС видеонаблюдение может зафиксировать избыточную двигательную активность во сне, сопровождаемую обрывками слов и фраз, что указывает на нарушения структуры сна. Видеонаблюдение является вспомогательным методом диагностики, часто входящим в состав ПСГ или КРМС.

### Другие методы диагностики

Ряд инструментальных методов исследования, специально не предназначенных для диагностики апноэ, могут быть полезными при диагностике СОАС. Так, при анализе результатов суточного мониторингирования ЭКГ необходимо обращать внимание на



**Рисунок 6.** Фрагмент КРМС с признаками пароксизма фибрилляции предсердий возникшего на фоне апноэ сна. Каналы (сверху-вниз): спирограмма, SpO<sub>2</sub>, храп, ЭКГ.

динамику частотных показателей variability сердечного ритма (ВСР) во сне. Для СОАС весьма характерна высокая ВСР во время сна, обусловленная абнормальной симпатической активацией во время апноэ [24,25]. Также для больных с тяжелыми формами апноэ сна характерны пароксизмальные нарушения ритма и проводимости сердца, регистрируемые преимущественно в период сна (рис. 6).

Мониторирование артериального давления у больных СОАС часто обнаруживает отсутствие физиологического снижения АД в ночной период («non-deeper») или даже превалирование ночных и утренних значений уровня АД над дневными.

Спирография у больных СОАС нередко выявляет эпизоды ограничения воздушного потока, легко обнаруживаемые при визуальном анализе петли «поток-объем», получаемой во время маневра ФЖЕЛ. Кроме этого, при выполнении маневра ФЖЕЛ больные СОАС могут испытывать ощущение «закрывшейся заслонки», сопровождаемое кашлем, вплоть до эпизодов

бетапсии. Принято считать, что появление вышеописанных изменений вызвано нестабильностью мягких тканей образующих стенки ротоглотки.

Эхокардиографическое исследование, особенно у больных с тяжелыми формами СОАС часто выявляет признаки легочной гипертензии, перегрузки и ремоделирования правых отделов сердца.

В общем анализе крови у больных с тяжелой формой СОАС обнаруживается вторичный эритроцитоз (гипоксемического) генеза. В биохимическом анализе крови нередко выявляется гипергликемия, гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, гиперурикемия.

Таким образом, СОАС имеет достаточно яркую клиническую картину, позволяющую врачу любой специальности, даже при отсутствии специальной диагностической аппаратуры, заподозрить апноэ сна у своих пациентов. Дальнейшее уточнение диагноза СОАС и апноэассоциированных состояний необходимо проводить в условиях специализированных сомнологических центров.

# Устранение неизбежности аллергического ответа



Гущин И.С.  
ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии ФМБА России»

Рост частоты аллергических заболеваний за последние 30–40 лет превысил все ожидаемые показатели. Действительно, в настоящее время 25–40 % населения разных стран страдают IgE-опосредованными аллергическими заболеваниями (IgE – иммуноглобулин E), такими как бронхиальная астма (БА), аллергический риноконъюнктивит, атопический дерматит, и их распространенность продолжает повышаться, особенно среди детей [1, 2]. Появившиеся сообщения о том, что за последние годы этот рост приостановился [3, 4], к сожалению, не подтвердились. Недавно выполненный систематизированный обзор всемирных эпидемиологических данных продемонстрировал на примере БА, что в настоящее время признаки снижения частоты и распространенности аллергических заболеваний отсутствуют [5]. Создается впечатление, что скоро аллергия станет обязательным спутником большинства людей. Таким образом, исследования, направленные на выяснение сущности аллергии, становятся все более актуальными.

Общая схема аллергической реакции I типа (IgE-опосредованной), приведенная в 1964 г. в наиболее популярной классификации реакций гиперчувствительности [6], остается вполне приемлемой и сегодня. Однако имеющиеся фактические данные, особенно собранные в последние 10 лет, позволяют расширить эти представления. Принципиальное же понимание сущности аллергической реактивности за этот период почти не изменилось. До сих пор аллергию часто рассматривают как результат «ненормального» ответа организма на экзогенные, и как считают, «безобидные» молекулы [7]. Такая оценка сохранялась на всех этапах приобретения новых сведений, относящихся к механизму аллергии. В 70-е годы XX в. аллергия нередко приравнивалась к состоянию, ха-

рактеризующемуся повышением в крови антител, преимущественно изотипа IgE. Затем стали считать, что у некоторых лиц иммунная система имеет предрасположенность к формированию Th2-ответа (Th2 – Т-хелперные клетки II типа). В настоящее время аллергия рассматривается как нарушение регуляторных звеньев ответной иммунологической реакции, облегченное особенной генетической конституцией или вызванное некоторыми воздействиями среды. Особое место в этих представлениях отводится средовым эпигенетическим механизмам пре- и постнатального формирования предрасположенности к аллергии у потомства [8–10].

**Трансбарьерное проведение аллергена – механизм принуждения к аллергическому ответу**

На протяжении последних 20 лет появилось множество сведений, подтверждающих, что аллергия является, скорее, обязательным (вынужденным), чем случайным ответом организма на проникновение в него аллергенов/антигенов преимущественно через барьерные ткани в определенном дозовом и временном режиме [11–13]. В этом случае она рассматривается как следствие поражения гисто-гематических барьеров (опосредованного как генетическими, так и средовыми факторами), которое состоит в организации аллерген-специфического воспаления и проявляется реакцией гиперчувствительности. Биологическая основа этого процесса, как и любой реакции воспаления, заключается в отграничении зоны действия повреждающего агента (в данном случае – аллерги-

на) и в удалении его из организма.

Это представление подкрепляется постоянно пополняемым обширным экспериментальным и клиническим материалом, позволяющим определенно считать, что, во-первых, повышение проницаемости барьерных тканей для аллергена облегчает формирование аллергии, а, во-вторых, у больных аллергией выявляются признаки этой повышенной проницаемости. Это справедливо по отношению к разным естественным барьерным тканям, но наиболее показательным в данном случае является эпидермальный барьер. На этом примере установлены конкретные клинически значимые формы повышения барьерной проницаемости, обусловленные действием как средовых, так и генетических факторов. Наиболее убедительной иллюстрацией последних являются данные о том, что у больных с аллергией (в частности, с атопическим дерматитом) генетически обусловленная повышенная проницаемость кожи связана с множественными локусами на хромосоме, в которой располагается эпидермальный дифференцировочный locus (~ 30 генов, кодирующих белки построения и регуляции функции эпидермального барьера). При этом сильным предрасполагающим генетическим фактором является утрата функции гена филагрина – ключевого белка, участвующего в конечной дифференцировке эпидермиса и образовании кожного барьера. Причем обнаруженные у человека варианты мутаций этого гена различаются по клиническому фенотипу.

Сведения о том, что прохождение аллергенов в определенном дозово-временном режиме через естественные барьеры является важнейшим фактором индукции аллергической формы реагирования, позволяют сделать предположение о существовании функционального звена, опосредующего направление ответной реакции в сторону предпочтительного образования аллергических антител (антител изотипа IgE) и

подготовку клеточных участников аллергической реакции. В последнее время получены данные о том, что наиболее вероятным кандидатом (возможно, далеко не единственным) может быть молекула тимического стромального лимфопоэтина (TSLP – *thymic stromal lymphopoietin*). Природа и свойства TSLP подробно описаны в нескольких исчерпывающих литературных обзорах [14–17]. Здесь же стоит обсудить лишь основные данные, относящиеся к обсуждаемому вопросу.

TSLP является отдаленным родственником интерлейкина-7 (IL-7), принадлежащего к большому цитокиновому семейству интерлейкина-2 (IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-13, IL-15, IL-21 и TSLP). Впервые TSLP идентифицирован в надосадочной жидкости клеток стромы тимуса мышей как фактор, обеспечивающий пролиферацию В-клеток. Активность TSLP мыши перекрывает таковую IL-7, который является гемопоэтическим фактором роста, секретируемым клетками стромы костного мозга и тимуса, и стимулирует дифференцировку плюрипотентных гемопоэтических стволовых клеток в лимфоидные клетки-предшественники и пролиферацию лимфоидных клеток (В-, Т- и NK-клеток). TSLP и другие цитокины этой группы представляют собою мономерный относительно небольшой белок (140 аминокислотных остатков) в виде пучка 4 спирализованных доменов с 3 участками N-гликозилирования и 7 остатками цистеина. TSLP человека, хотя и имеет относительно невысокую гомологию с TSLP мыши по аминокислотной последовательности (порядка 43% аминокислотных остатков), но обладает принципиально сходной спирализованной структурой с 2 участками N-гликозилирования и 6 остатками цистеина. Следует отметить, что TSLP как человека, так и мышей преимущественно экспрессируется эпителиальными клетками, в особенности в легких, коже, кишечнике, и его функциональные свойства оказываются сходными.

TSLP осуществляет свое действие на клетки через рецептор (TSLPR), который является атипичным: вместо  $\gamma$ -цепи, общей для всех других рецепторов интерлейкинов этой группы, он имеет специфичную для TSLPR субъединицу, родственную  $\gamma$ -цепи (идентичность по 24 % аминокислотных остатков). Другая субъединица идентична  $\alpha$ -цепи рецептора для IL-7 (IL-7R $\alpha$ ). TSLP связывается с TSLPR с низкой аффинностью, но взаимодействие с IL-7R $\alpha$  значительно повышает аффинность связывания. Транскрипт TSLPR определяется в дендритных клетках, периферических CD4<sup>+</sup> Т-клетках, тучных клетках и миелоидных клетках человека и мыши. Эти данные позволяют предположить, что у TSLP имеется довольно широкий функциональный диапазон. Вместе с тем у человека миелоидные дендритные клетки экспрессируют TSLPR в наибольшей степени по сравнению с другими клетками – как по уровню транскрипта, так и самого белка. Это обстоятельство позволяет допустить, что они являются первичными отвечающими клетками на этот цитокин эпителиального происхождения.

Тот факт, что TSLP человека может очень сильно активировать CD11c<sup>+</sup> незрелые дендритные клетки (в культуральных условиях), свидетельствует о ранее неизвестной биологической функции TSLP, прямо указывающей на связь цитокина эпителиального происхождения с опосредуемым дендритными клетками развитием аллергического ответа.

Дендритные клетки, как известно, являются антигенпредставляющими: воспринимают проникший в организм антиген и затем представляют его переработанные фрагменты Т-клеткам. Человеческие дендритные клетки, экспрессирующие TSLPR в высокой степени, отвечают на действие TSLP быстрым повышением количества на клеточной поверхности таких молекул, как MHC II класса, CD40,

CD80, CD86 и маркера активации дендритных клеток – DC-lamp (*dendritic cell-lysosomal associated membrane protein*). В отличие от других стимуляторов дендритных клеток (лигандов *toll*-подобных рецепторов и CD40L), TSLP не вызывает продукции цитокинов, характерных для поляризации в сторону Th1-ответа (IL-12, провоспалительных цитокинов фактора некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), IL-1 $\beta$  и IL-6), не индуцирует в миелоидных дендритных клетках экспрессию mPHK, кодирующих семейство интерлейкина-12 (IL-12, IL-23, IL-27) или интерферонов (INF) I типа, которые, как известно, вызывают дифференцировку Th1-клеток.

В миелоидных дендритных клетках TSLP вызывает образование ряда цитокинов, включающих в себя положительный хемотаксис Th2-клеток (*T-helper type attracting chemokine* – TARC), I-309/CCL1 (также обладающих хемотаксическим действием по отношению к Th2-клеткам), эотаксина-2, IL-8, которые важны для вовлечения в ответ Th2-клеток и других участников аллергического ответа (эозинофилов, нейтрофилов). Эти данные позволили предположить, что наиболее заметная функция TSLP заключается в его способности наделять дендритные клетки свойством индуцировать Th2-тип ответа и одновременно снижать продукцию цитокинов, осуществляющих поляризацию в сторону Th1-ответа.

Накопилось немало данных, полученных как в эксперименте на животных, так и в наблюдениях людей в условиях *in vivo*, которые свидетельствуют о высокой экспрессии TSLP в эпителиальных клетках слизистых оболочек и кератиноцитах при аллергическом воспалении. Это лишний раз подтверждает высокую вероятность участия TSLP в передаче информации от эпителиального покрова дендритным клеткам, находящимся в тесном контакте с ним. Последствием такой информации является организация микроокружения, допускающего (разреша-

ющего) переключение иммунного ответа на Th2-тип.

Как полагают, этот разрешающий сигнал состоит в том, что активированные цитокином TSLP дендритные клетки индуцируют воспалительные Th2-клетки и поддерживают пул Th2-клеток памяти. На миелоидных дендритных клетках человека, активированных TSLP, быстро возрастает представленность TSLPR в значительно большей степени, чем на преактивированных CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитах.

Зрелые дендритные клетки, индуцированные TSLP, опосредуют дифференцировку наивных CD4<sup>+</sup>Т-клеток в особый тип Th2-клеток. Особенность их состоит в том, что они образуют наряду с типичными для Th2-клеток цитокинами (IL-4, IL-13, IL-5) относительно большое количество провоспалительного цитокина – TNF- $\alpha$ , но очень мало IL-10. Помимо этого, активированные дендритные клетки могут запускать дифференцировку CD8<sup>+</sup> Т-клеток в так называемые «проаллергические цитотоксические Т-клетки», которые продуцируют IL-13.

В экспериментах на мышах получены сходные данные о способности TSLP вызывать созревание и активацию дендритных клеток, которые, в свою очередь, индуцируют дифференцировку наивных CD4<sup>+</sup> Т-клеток в Th2-клетки. Таким образом, описанное свойство TSLP является универсальным, проявляющимся у разных видов животных.

Помимо прочего, дендритные клетки, активированные TSLP, вызывают значительный прирост и Th2-клеток памяти, проходящих последующую Th2-поляризацию и экспрессирующих гены проаллергических белков – рецептора для IL-25 (IL-25R, иначе обозначаемого как IL-17RB), белка кристаллов Шарко-Лейдена, синтазы простагландина D2.

Ключевым механизмом проаллергического влияния активированных TSLP дендритных клеток является взаимодействие 2 молекул – OX40L (CD252) на поверх-

ности дендритной клетки и OX40 (CD134) на поверхности активированной CD4<sup>+</sup> Т-клетки. Лиганд OX40L (гликопротеин с молекулярной массой 34 кДа) экспрессируется дендритными клетками, активированными TSLP, и вступает в связь со своим рецептором – OX40, представленным на мембране активированных CD4<sup>+</sup> Т-клеток. В отличие от других костимулирующих молекул (CD28), участвующих в премировании Т-клеток, OX40 конститутивно не экспрессирован на наивных Т-клетках и индуцируется через 24-48 ч после связывания антигена с Т-клеточным рецептором (TCR). Это очень важное обстоятельство, т.к. оно показывает, что последующее отклонение в сторону Th2-ответа, провоцируемое взаимодействием OX40L и OX40, возможно лишь после антигенной подготовки Т-клеток, т.е. это склонение сохраняет высокую антигенную специфичность.

Основная функция TSLP, склоняющая вызванную аллергеном реакцию в сторону Th2-ответа, проиллюстрирована на рис. 1 [18].

Блокада взаимодействия OX40L с OX40, осуществляемая нейтрализующими антителами к OX40L, тормозит продукцию Th2-цитокинов и TNF- $\alpha$ , но усиливает образование IL-10 дифференцированными CD4<sup>+</sup> Т-клетками, сокультивируемыми с активированными дендритными клетками. Дифференцировка воспалительных Th2-клеток, индуцированных OX40L, происходит в отсутствие IL-12 (IL-12 блокирует этот процесс).

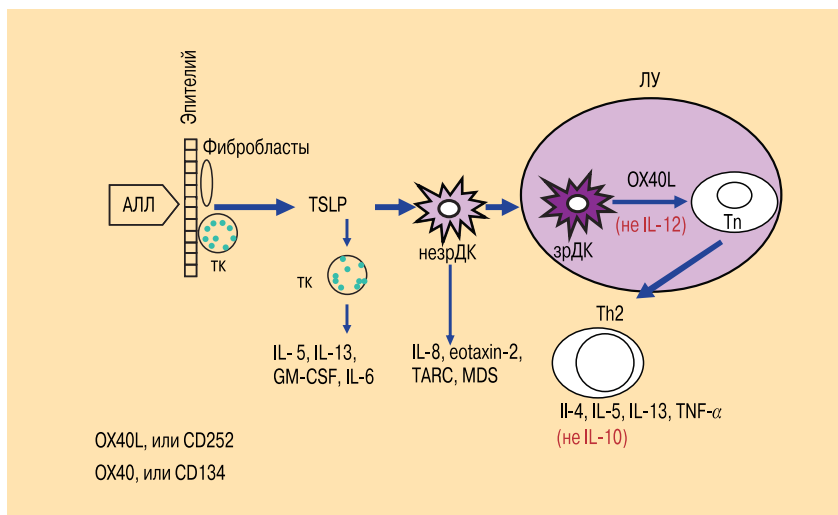
Наконец, *in vivo* показано, что моноклональные антитела против OX40L угнетают продукцию Th2-цитокинов и аллергенспецифического IgE. Кроме того, эпидермальная индукция образования TSLP усиливает системный иммунный ответ на сенсибилизирующий аллерген, о чем свидетельствует прирост концентрации в крови животных (мышей) аллерген-специфического IgE [19].

Таким образом, оказывается вполне вероятным, что транс-

эпителиальное прохождение аллергена является стимулом к продукции эпителиальными клетками TSLP. Будучи активированными TSLP, дендритные клетки за счет экспрессии OX40L создают условия, разрешающие Th2-ответ, но не допускающие продукцию Th1-поляризующих цитокинов. Тем самым осуществляется направление ответа на синтез антител изотипа IgE и параллельно подготавливается более активное вовлечение в процесс Th2-клеток при повторных проникновениях аллергена через тканевые барьеры.

Клинические и экспериментальные данные свидетельствуют о том, что вне периода аллергенных провокаций в легочной ткани сенсibilизированного организма сохраняются клетки, соответствующие Th2-клеткам памяти. Эти клетки превращаются в активированные эффекторы при экспозиции аллергена. Поддержание и активация Th2-клеток памяти также осуществляется при участии дендритных клеток, активированных TSLP. Последние вызывают повышенную экспрессию активированными Th2-клетками памяти рецептора IL-17RB (IL-25R), с которым взаимодействует IL-17E (до недавнего времени обозначавшийся как IL-25). Одним из свойств IL-17E (IL-25) является стимуляция продукции Th2-цитокинов. Источником образования IL-17E в зоне аллергической реакции могут выступать различные клетки, участвующие в аллергическом ответе (эпителиальные клетки, а также тучные клетки, базофилы, эозинофилы). В этом можно усмотреть высокую степень надежности включения в процесс Th2-клеток в зоне аллергической реакции, когда на них представлен IL-17RB.

Таким образом, можно говорить об определенной регуляторной положительной обратной связи между эффекторным звеном аллергического процесса и собственно иммунологическим звеном, что, в конечном счете, ведет к закреплению и усилению аллергического воспаления.



**Рис. 1.** Трансбарьерное склонение в сторону Th2-ответа [16]

Примечание: Трансэпителиальное действие аллергена (на эпителиальные клетки слизистых тканей, кератиноциты, а также фибробласты, тучные клетки кожи) вызывает образование TSLP, который активирует незрелые (незр) дендритные клетки (ДК), что сопровождается образованием IL-8 и эотаксина-2, а также хемокинов, привлекающих Th2-клетки (TARC, хемокина макрофагального происхождения – MDC), осуществляет костимуляцию тучных клеток, продуцирующих IL-5, IL-13, а также GM-CSF и IL-6. ДК, активированные TSLP, созревают и мигрируют в регионарные лимфоузлы (ЛУ), чтобы обеспечить аллергический иммунный ответ. При этом ДК (активированные) экспрессируют OX40L, который запускает дифференцировку аллерген-специфических наивных CD4+ Т-клеток (Tn) в воспалительные Th2-клетки, продуцирующие IL-4, IL-5, IL-13 и TNF-α, но не IL-10. Воспалительные Th2-клетки мигрируют затем в места развития аллергического воспалительного ответа, привлекаемые цитокинами TARC и MDC. Цитокины, производимые воспалительными Th2-клетками (IL-4, IL-5, IL-13, TNF-α), приступают к формированию аллергического ответа за счет запуска образования IgE-антител, продукции слизи, эозинофилии.

Приведенный фактический материал позволяет сделать важное заключение: поступление аллергена через барьерные ткани, с одной стороны, создает разрешающий сигнал для запуска Th2-ответа (IgE-ответа), а с другой – переводит готовность к последующим встречам организма с аллергеном на новый облегченный уровень воспроизведения аллергического воспаления. Итак, существенным достижением последнего времени можно считать обнаружение конкретной молекулы, инициирующей эти функции, – TSLP. Вполне вероятно, что это важный, но далеко не единственный передатчик сигнала о необходимости включения аллергического ответа на проникновение аллергена в организм.

IgE-FcεRI – уникальный механизм рецепции аллергена и

клеточной активации. По мере накопления новых сведений становится все более очевидной завершенная организация аллергического процесса, тонкая «приспособленность» каждого из его звеньев друг к другу.

Прежде всего, это относится к функции молекулы IgE, имеющей уникальное строение, обеспечивающее строго «нормированное» ее взаимодействие со своим высокоаффинным рецептором, представленным на основных клетках мишенях аллергического процесса [20–22]. Как было хорошо известно, молекула IgE отличается от IgG тем у нее не 3, а 4 константных домена в тяжелых цепях и нет шарнирной области, что делает ее менее гибкой. Позднее было сделано важное открытие, установившее особенность пространственной структу-

ры IgE. Оказалось, что молекула IgE имеет жесткую (ригидную) асимметричную форму.

На основании спектроскопических исследований в растворе с измерением расстояния между хромофорами, включенными в концевые участки молекулы, показано методом резонансной передачи энергии, что расстояние между антиген-связывающими участками и C-концами 4-го константного домена (Cε4) иммуноглобулина составляет 6,9 нм. В плоской структуре оно должно было соответствовать 17,5 нм. Поэтому единственным объяснением обнаруженного факта явилось допущение того, что молекула IgE имеет изогнутое строение. Такая изогнутая структура характерна не только для IgE, находящегося в растворе, но и в фиксированной форме на высокоаффинном рецепторе (FcεRI).

Представление о такой компактной асимметричной структуре молекулы IgE находится в соответствии и с более ранними данными рентгеноструктурного анализа, и с более поздними сведениями, полученными методом нейтронного рассеивания.

Из данных об асимметричной изогнутой структуре IgE следует важный вывод о характере взаимодействия этой молекулы с FcεRI. Полагают, что изогнутая структура делает более доступными участки в молекуле IgE к взаимодействию с соответствующим участком FcεRI и облегчает связывание обеих молекул в соотношении 1:1, что согласуется с ранее известными экспериментальными данными. Кроме того, молекулярное соотношение изолированного Fc-фрагмента IgE при соединении в растворе с изолированным участком связывания рецептора соответствует 1:1. Это соответствует представлению о том, что сам по себе Fc-фрагмент находится в изогнутом состоянии. Действительно, последнее было подтверждено результатами изучения рассеивания рентгеновских лучей и нейтронного пучка. Вероятнее всего, изгиб находится между константными доменами Cε2 и Cε3, т.е. вблизи от той области, которая отвечает за связывание с рецептором.

Удалось представить довольно четкую картину в 3-мерной структуре IgE протяженного участка, охватывающего оба Cε3-домена. Положение связывающих участков в ней таково, что в изогнутом Fcε-фрагменте они с одной стороны молекулы (выгнутой, выпуклой) открыты для взаимодействия, а с другой (вогнутой) – скрыты. Это лишнее раз доказывает, что асимметричная изогнутая структура IgE (и его Fc-фрагмента) надежно обеспечивает молекулярное соотношение 1:1 IgE к FcεRI.

Высокая аффинность IgE к FcεRI (в отличие от аффинности IgG к своим рецепторам) может также объясняться изогнутой ригидной структурой IgE. В противоположность гибкой структуре IgG, жесткая выгнутая форма IgE обеспечивает, во-первых, высокую доступность участка связывания (область Cε3-домена) для взаимодействия с FcεRI, а, во-вторых, облегчает затем вовлечение в процесс взаимодействия и Cε2-домена.

Полагают, что Cε2-домен выполняет в связывании IgE с FcεRI определенную вспомогательную функцию, обеспечивающую сдерживание диссоциации комплекса IgE-FcεRI. Это достигается тем, что после начального этапа связывания пары Cε3-доменов рецептором происходят конформационные изменения, вовлекающие пару Cε2-доменов, закрепляющихся на 2-й точке связывания с рецептором. Так создается конечное повышение аффинности и замедление диссоциации всего комплекса.

Такому представлению соответствуют данные работ, в которых показано, что кинетика связывания IgE с FcεRI имеет 2-фазный характер. Это согласуется с представлением о конформационном сдвиге, наступающем после начального этапа связывания Cε3 со 2-м доменом (D2) α-цепи высокоаффинного рецептора FcεRI. В свободном состоянии IgE пара Cε3-доменов находится в конфигурации, при которой одна поверхность доменов открыта для взаимодействия (на выгнутой стороне), а другая – прикрыта Fab-фрагментами («открыто-закрытая» конфигурация). На начальной стадии фиксации устанавливается связь обоих доменов Cε3 с D2-доменом α-цепи рецептора. Это связывание, сопровождаемое реаранжировкой Cε3, вызывает конформационный сдвиг доменов Cε2 в сторону рецептора. Показано участие аминокислотных остатков домена Cε2 в связывании с рецептором. Создается впечатление, что этот сдвиг повышает аффинность связывания и лишь полноценный Fc-фрагмент IgE способствует конечной медленной скорости диссоциации комплекса IgE-FcεRI (процесс фиксации IgE на FcεRI показан на рис. 2).

Молекула IgE по-прежнему остается ключевой в организации аллергического ответа, но ее функции в настоящее время представляются более разнообразными, чем прежде. Перечень типов клеток, на которых может фиксироваться IgE, существенно расширился, а следовательно, и перечень клеток, активируемых IgE-зависимым механизмом. Причем следует иметь в виду, что разные типы клеток несут разные типы рецепторов для IgE. Прежде были известны 2 типа IgE-связывающих рецепторов, которые самым подробным образом охарактеризованы к настоящему времени: упомянутый выше высокоаффинный FcεRI и низкоаффинный FcεRII, или CD23. FcεRI, состоящий из 4 субъединиц (αβγ<sub>2</sub>), представлен на тучных клетках и базофилах, перекрестное связывание рецептора на которых ведет к секреции из них высокоактивных провоспалительных медиаторов (гистамина, лейкотриенов, цитокинов),

появляющемся после начального этапа связывания Cε3 со 2-м доменом (D2) α-цепи высокоаффинного рецептора FcεRI. В свободном состоянии IgE пара Cε3-доменов находится в конфигурации, при которой одна поверхность доменов открыта для взаимодействия (на выгнутой стороне), а другая – прикрыта Fab-фрагментами («открыто-закрытая» конфигурация). На начальной стадии фиксации устанавливается связь обоих доменов Cε3 с D2-доменом α-цепи рецептора. Это связывание, сопровождаемое реаранжировкой Cε3, вызывает конформационный сдвиг доменов Cε2 в сторону рецептора. Показано участие аминокислотных остатков домена Cε2 в связывании с рецептором. Создается впечатление, что этот сдвиг повышает аффинность связывания и лишь полноценный Fc-фрагмент IgE способствует конечной медленной скорости диссоциации комплекса IgE-FcεRI (процесс фиксации IgE на FcεRI показан на рис. 2).

Молекула IgE по-прежнему остается ключевой в организации аллергического ответа, но ее функции в настоящее время представляются более разнообразными, чем прежде. Перечень типов клеток, на которых может фиксироваться IgE, существенно расширился, а следовательно, и перечень клеток, активируемых IgE-зависимым механизмом. Причем следует иметь в виду, что разные типы клеток несут разные типы рецепторов для IgE. Прежде были известны 2 типа IgE-связывающих рецепторов, которые самым подробным образом охарактеризованы к настоящему времени: упомянутый выше высокоаффинный FcεRI и низкоаффинный FcεRII, или CD23. FcεRI, состоящий из 4 субъединиц (αβγ<sub>2</sub>), представлен на тучных клетках и базофилах, перекрестное связывание рецептора на которых ведет к секреции из них высокоактивных провоспалительных медиаторов (гистамина, лейкотриенов, цитокинов),

вызывающих внешние проявления немедленной аллергии. В форме 3 субъединиц ( $\alpha\gamma_2$ ) FcεRI присутствует на моноцитах/макрофагах, клетках Лангерганса, нейтрофилах. Низкоаффинный рецептор (CD23) представлен на В-клетках, активированных Т-клетках, моноцитах, эозинофилах, тромбоцитах, фолликулярных дендритных клетках и некоторых тимических эпителиальных клетках. При связывании IgE с аллергеном CD23 облегчает представление антигена Т-клеткам, а его растворимые фрагменты участвуют в регуляции продукции IgE по механизму обратной связи.

Помимо этих хорошо изученных рецепторов в настоящее время признается существование 3-го типа рецепторов для IgE – галектина-3, который изначально рассматривался просто как IgE-связывающий белок. Как оказалось, в форме рецептора он присутствует на нейтрофилах и участвует в механизме активации этих клеток. Он также обнаружен на клетках трофобласта в плаценте. Здесь галектин-3 рассматривается как один из участников механизма транспорта материнского IgE в плаценту (но не в кровотоки плода, куда он не проникает, т.к. не преодолевает фрагмент плацентарного барьера, состоящий из эндотелия фетальных кровеносных сосудов). Клетки Кашенко–Хофбауэра, находящиеся в строме ворсинок плаценты и представляющие собою фетальные макрофаги, связывают IgE (материнского происхождения). Они имеют рецепторы, обозначаемые как DC-SIGN (*Dendritic Cell-Specific Intercellular adhesion molecule-3-Grabbing Non-integrin*), или CD209. DC-SIGN является лектином С-типа, который функционирует как патоген-распознающий рецептор, индуцирующий разнообразные иммунологические реакции. DC-SIGN связывается с определенными углеводными структурами, в частности с гликоконъюгатами, содержащими маннозу. Это дало основание предположить, что материнский IgE может связываться с DC-SIGN на клетках

Хофбауэра за счет содержащих маннозу углеводных остатков, присутствующих в молекуле IgE [23]. Не исключено, что при установлении функции этих ранее не известных рецепторов удастся расширить представления о формах участия IgE-опосредованных механизмов в аллергии.

### Изменение дозово-временного режима действия аллергена – фактор переключения иммунного ответа

Обновленное представление о сущности аллергии как вынужденной формы реагирования в ответ на преодоление естественных барьеров аллергенами (в определенном дозово-временном режиме) обосновывает, по крайней мере, 2 наиболее перспективных пути противоаллергических вмешательств.

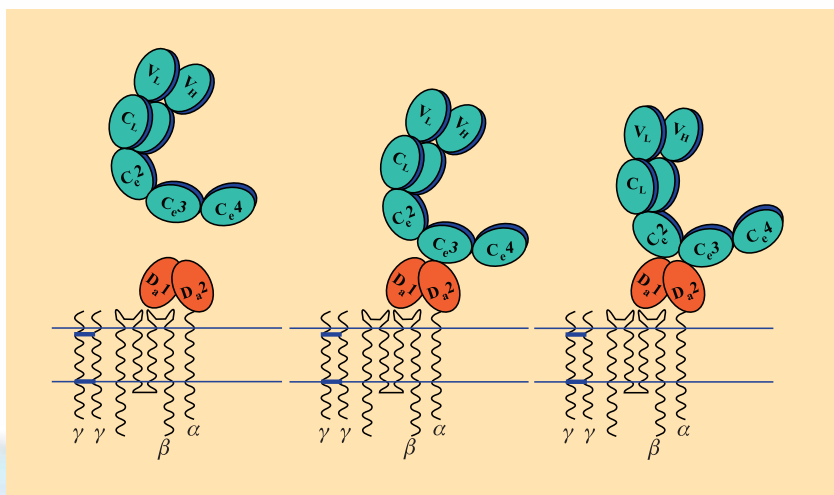
Первый из них заключается в создании способов замещения (кстати, эмпирически сравнительно давно используемых) и восстановления нарушенной барьерной функции (эта область пока исследована мало, но потенциально ее изучение наиболее оправдано). Второй путь предусматривает воздействия, обеспечивающие переключение организма с аллерги-

ческого типа реагирования на иной способ обеспечения противоаллергического ответа. Все остальное имеет хотя и важное, но вспомогательное значение в устранении неизбежности аллергического ответа на поступление в организм аллергена.

Сегодня, наряду с мерами по исключению аллергического воздействия, аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ) является единственным приемом противоаллергического лечения, отвечающим такому требованию и способным изменять характер реагирования иммунной системы на аллерген и влиять тем самым на естественное течение болезни [24, 25].

Непосредственным итогом изменения характера реагирования на аллерген после успешно выполненной АСИТ являются следующие результаты [26]:

- снижение тканевой (органной) чувствительности при воздействии на организм аллергена, что подтверждается как данными клинических наблюдений за больным в период естественной аллергической экспозиции, так и проведением провокационных проб с аллергеном;



**Рис.2.** Взаимодействие IgE с FcεRI

Примечание: Молекула IgE, имеющая ригидную асимметричную форму, приближается к встроенному в мембрану рецептору – FcεRI; происходит связывание константных доменов Cε3 иммуноглобулина с D2-доменом α-цепи FcεRI; это сопровождается конформационным сдвигом Fcε-фрагмента, что делает возможным взаимодействие доменов Cε2 иммуноглобулина с D1-доменом α-цепи рецептора. Последнее обеспечивает повышенное сродство и высокую прочность связывания IgE с FcεRI.

- снижение неспецифической тканевой гиперреактивности, которое проявляется, в частности, снижением чувствительности к разным медиаторам аллергии;
- угнетение признаков аллергического воспаления – как морфологических, так и функциональных.

Эти результаты определяют, в свою очередь, клинические последствия АСИТ, наиболее важными из которых являются следующие:

- сохранение длительной ремиссии заболевания после завершения успешных курсов АСИТ;
- предупреждение расширения спектра аллергенов, к которым формируется повышенная чувствительность;
- предупреждение утяжеления течения заболевания и перехода более легких клинических проявлений аллергии в более тяжелые (например, аллергического ринита – в БА);
- уменьшение потребности в противоаллергических лекарственных препаратах.

Механизм достижения лечебного результата АСИТ нельзя объяснить каким-либо одним предпочтительным эффектом. Сейчас уже общепризнанно, что он включает в себя полифункциональное действие на разные звенья аллергического процесса и обеспечивает тем самым коренную перестройку формы реагирования на аллерген. Важно, что это происходит в том же самом организме, ответ которого на аллерген был IgE-опосредованным. Рассмотрение основных точек приложения действия АСИТ иллюстрирует сказанное [24, 25].

#### **Действие АСИТ на продукцию антител разных изотипов**

Во многих работах показано, что АСИТ пыльцевыми аллергенами не приводит или приводит к незначительным изменениям концентрации IgE в сыворотке крови. Вместе с тем сезонный прирост содержания IgE заметно подавляется

после продолжительного лечения. Повторные курсы АСИТ сопровождаются некоторым снижением содержания аллерген-специфического IgE по сравнению с исходным уровнем, но оно не столь выражено, чтобы им можно было объяснить лечебное действие АСИТ.

АСИТ аэроаллергенами уже в течение 1-го года терапии обычно сопровождается повышением содержания в сыворотке крови аллерген-специфических IgG и IgG4. Заметное увеличение сывороточной концентрации IgG4 обнаруживается в пределах первых 60 дней после начала проведения АСИТ ядами перепончатокрылых. Давно возникшее толкование этих сведений состоит в том, что антитела этого изотипа имеют блокирующую активность, обеспечивающую конкуренцию с IgE за связывание с аллергеном, что должно угнетать IgE-зависимую активацию тучных клеток, базофилов и других клеток (в частности, дендритных), экспрессирующих рецепторы для IgE и, соответственно, несущих на своей поверхности IgE. Такие представления согласуются с данными о том, что аллерген-специфический IgG4, образовавшийся в ходе АСИТ, может блокировать вызванное аллергеном IgE-зависимое высвобождение гистамина из базофилов человека. Эти IgG-антитела могут также подавлять аллерген-специфический Т-клеточный ответ *in vitro* за счет угнетения IgE-опосредованного представления аллергена В-клеткам.

Что касается клинического значения этих изменений, то оно весьма ограничено. Дело в том, что не существует четкой связи между концентрациями IgG-антител и клиническими результатами АСИТ. При индивидуальном наблюдении за клиническим результатом АСИТ и уровнем аллерген-специфического IgG не удается определить четкого соответствия этих показателей друг другу. Такие же сведения получены еще в период определения биологическим методом блокирующей активности сыворотки крови лиц, прошедших

курс АСИТ. Вместе с тем данные группового анализа показывают, что в группе пациентов, прошедших АСИТ, уровень блокирующих антител выше, чем среди тех, кто не получал лечения, а в тех группах, в которых достигнут отличный результат лечения, выше, чем в группах больных с плохим лечебным эффектом.

Правда, известны данные, полученные при оценке лечебной эффективности «стремительной» (*rush*) АСИТ, которые свидетельствуют о том, что клинически определяемое лечебное действие наступает существенно раньше каких-либо заметных изменений концентрации IgG-антител.

Вместе с тем нет оснований отрицать вклад образования аллерген-специфического IgG в лечебное действие АСИТ. В действительности же блокирующие антитела могут составлять лишь 1 из нескольких звеньев механизма АСИТ. При проведении АСИТ ядом перепончатокрылых как правило возникает повышение концентрации IgG-антител, чему предшествует изменение специфичности этих антител. Аллерген-специфический IgG, полученный от пациентов с аллергическими реакциями на яд пчел, характеризовался спектром тонкой специфичности, отличным от такового аллерген-специфического IgG, полученного от лиц, имеющих устойчивость к яду, приобретенную либо в естественных условиях (при повторных укусах у пчеловодов) либо благодаря успешной АСИТ.

Нельзя оставлять без внимания и возможное участие антител других изотипов иммуноглобулинов. Известны данные о том, что 2-летний курс АСИТ пыльцевым аллергеном сопровождался возрастанием содержания в сыворотке крови аллерген-специфических антител изотипа IgA2. При этом отмечен прирост содержания полимерной (включающей соединительную J-цепь) формы IgA, а в назальном секрете (по результатам определения мРНК) – увеличение концентрации трансформирующего

фактора роста- $\beta$  (TGF- $\beta$ ). Причем, была корреляция между содержанием мРНК TGF- $\beta$  и концентрацией сывороточного аллерген-специфического IgA2. Фракции IgA, полученные после проведения АСИТ, запускали секрецию IL-10 моноцитами, но не угнетали IgE-опосредуемое связывание аллергена В-клетками, что наблюдалось при использовании фракций IgG. Таким образом, вполне вероятно, что действие АСИТ может характеризоваться избирательной стимуляцией IgA2-ответа, что коррелирует с возрастанием в ткани экспрессии TGF- $\beta$  и индуцирует экспрессию IL-10 в моноцитах, внося тем самым некоторый вклад в развитие толерантности у пациентов, прошедших АСИТ.

Сублингвальная АСИТ, проведенная пыльцевыми аллергенами в режиме предсезонных курсов в течение 2 лет, характеризуется заметным действием на продукцию иммуноглобулинов, распространяющимся, главным образом, на IgA, а возрастание содержания IgA соотносится с приростом продукции TGF- $\beta$  [27].

Можно считать, что системные изменения содержания иммуноглобулинов при сублингвальной и инъекционной АСИТ оказываются принципиально сходными. Недавно это было подтверждено на примере изучения сублингвальной АСИТ пыльцевыми аллергенами, которая приводила к возрастанию уровня IgG1- и IgG4- антител и повышению способности сыворотки крови тормозить IgE-зависимое связывание аллергена В-клетками. Одновременно было показано увеличение сезонных пиковых значений IgA1 и IgA2 после сублингвальной АСИТ [28].

#### **Влияние АСИТ на тучные клетки, базофилы, эозинофилы**

В ряде работ, выполненных разными исследовательскими группами, получены данные о заметном действии АСИТ на образование медиаторов воспаления как в ранней, так и в поздней фазах аллергического ответа. Наиболее эффективной она была при амброзийном

поллинозе: удалось добиться значительного уменьшения концентрации медиаторов в назальном секрете у лиц, получавших АСИТ. Принципиально сходные данные недавно получены при проведении 4-месячного курса местной интраназальной АСИТ аллергеном *Dermatophagoides pteronissinus*, приводившей к статистически значимому угнетению симптомов аллергического ринита и торможению секреции гистамина и эозинофильного катионного белка, обнаруживаемых в отделяемом из носа [29].

Эти изменения можно объяснить угнетением трансэпителиальной миграции тучных клеток и поступления в слизистую носа эозинофилов. АСИТ аллергеном домашнего клеща у детей сопровождалась уменьшением числа метакроматических клеток (преимущественно тучных клеток) в отпечатках, полученных со слизистой носа. Правда, при АСИТ пыльцевым аллергеном сезонное возрастание числа тучных клеток в эпителии не отличалось от такового в группе лиц, получивших плацебо.

Более определенные данные получены с эозинофилами. Успешно проведенная АСИТ сопровождается уменьшением поступления в слизистую носа эозинофилов, вызванного провокационной пробой с аллергеном. Эти данные получены при поллинозе у больных с повышенной чувствительностью к пыльце амброзии или злаковых трав. Специально следует подчеркнуть, что торможение поздней фазы аллергического ответа, возникающей при проведении интраназальной провокационной пробы, совпадало с уменьшением числа именно эозинофилов, но не нейтрофилов. Сезонный рост количества эозинофилов в слизистой носа у пациентов, которым была проведена 2-годичная АСИТ аллергеном пыльцы трав, оказывался существенно меньшим, чем в группе сравнения, причем отмечалась значимая связь между числом эозинофилов и величиной суммарной оценки симптомов ринита [25, 30].

С этими наблюдениями согла-

суются известные данные о том, что АСИТ, в результате которой достигнут хороший лечебный эффект, сопровождается уменьшением неспецифической тканевой гиперреактивности. У больных БА, вызванной пылью березы, проведение АСИТ позволяло добиться угнетения симптомов заболевания и снижения бронхиальной гиперреактивности, а подавление сезонного возрастания гиперреактивности воздухоносных путей совпадало с уменьшением числа эозинофилов и концентрации эозинофильного катионного белка в лаважной бронхоальвеолярной жидкости.

Что касается базофилов, то АСИТ, по-видимому, существенно не угнетает сезонное возрастание числа этих клеток в слизистой носа. Однако нельзя не упомянуть, что у лиц, прошедших АСИТ, в слизистой носа реже встречались базофилы, чем в слизистой носа пациентов из группы сравнения. Поэтому вполне вероятно, что АСИТ тормозит сезонное увеличение содержания в слизистой носа не только эозинофилов, но и, в какой-то степени, базофилов.

#### **Влияние АСИТ на Т-лимфоциты**

В настоящее время наиболее популярной стала такая точка зрения: в процессе АСИТ ключевым и определяющим звеном изменений поведения и активности клеток воспаления и антителообразования является изменение аллерген-специфической реактивности Т-клеток.

Изменение ответа Т-клеток на аллерген наблюдается при достижении клинического положительного результата АСИТ и включает уменьшение вызванного аллергеном пролиферативного ответа Т-клеток и образования IL-4 и одновременно увеличение образования IL-10 и TGF- $\beta$ . Выяснение конкретного специфического и целенаправленного действия АСИТ на вызванный аллергеном ответ Т-клеток представляет очевидный интерес, т.к. обосновывает дополнительные пути совершенствования

ния этого метода лечения.

Снижение вызванного аллергеном пролиферативного ответа Т-клеток периферической крови под действием АСИТ можно считать хорошо установленным и неоднократно подтвержденным фактом, продемонстрированным на примере поллиноза и аллергии к ядам перепончатокрылых. Вполне допустимым будет считать, что этот результат анергии Т-клеток достигается высокими дозами аллергена, которые при АСИТ многократно превышают дозы, поступающие в организм при естественной экспозиции аллергенов. Эти различия в дозах особенно велики при использовании сублингвальной АСИТ. Действительно, при испытании *in vitro* показано, что пролиферация Т-клеток периферической крови больного аллергией тормозится в случае использования высоких концентраций аллергена. Возникающая при этом анергия имеет высокую антигенную специфичность, иными словами, она относится к истинной аллерген-специфической анергии. Подтверждением этого являются известные наблюдения, свидетельствующие о том, что у пациентов, получавших АСИТ ядом пчел, возникало снижение отвечаемости Т-клеток на главный аллергенный компонент яда пчел (фосфолипазу  $A_2$ ), но не на иные контрольные антигены (столбнячный анатоксин и туберкулин – PPD).

Важным фактором, ответственным за анергию Т-клеток, может быть IL-10. Во многих работах показано, что после проведения АСИТ в периферической крови обнаруживаются Т-клетки, которые продуцируют IL-10 в ответ на стимуляцию аллергеном. Впервые это явление описано при проведении АСИТ ядом пчел, а позже показано, что усиление продукции IL-10 совпадает с торможением пролиферативного ответа Т-клеток и продукции ими цитокинов при стимуляции клеток аллергеном из яда пчел. Подобная выраженная аллерген-специфическая реакция, состоящая в продукции IL-10 *in vitro*, воспроизводится и на клетках

пчеловодов, у которых сформировалась естественная толерантность к яду пчел – при поступлении в организм очень высоких количеств аллергена. Аллерген-специфический и цитокиновый ответы восстанавливались при использовании антител к IL-10. Индукция Т-клеток, продуцирующих IL-10, описана также и при традиционной АСИТ пыльцевыми аллергенами.

Следующим результатом действия повторных высоких доз антигена на Т-клетки при проведении АСИТ может быть индукция апоптоза. Повышенная чувствительность лимфоцитов к апоптозу при культивировании клеток с аллергеном обнаруживается после проведения АСИТ аллергенами некоторых трав и деревьев. Причем преимущественно апоптоз захватывал Th2-клетки.

В условиях *in vitro* показано, что при испытании высоких доз аллергена клещей домашней пыли пролиферативный ответ Т-клеток угнетается, а число апоптотических клеток возрастает с преимущественным вовлечением в апоптоз Т-клеток CD<sup>+</sup>IL-4<sup>+</sup>. Следует указать, что в этих условиях возрастает число клеток, которым можно приписать регуляторную функцию, – CD4<sup>+</sup>INF- $\gamma$ <sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup>INF- $\gamma$ <sup>+</sup> Т-клеток. Таким образом, влияние на уровень пролиферации Т-клеток и апоптоз вносят вклад в склонение реакции в сторону преимущественной продукции INF- $\gamma$  Т-клетками, наблюдаемое при действии высоких концентраций аллергена.

Действительно, главной особенностью изменений, происходящих при АСИТ, является перестраивание иммунного ответа в новый тип реакции, характерный для интенсивной антигенной стимуляции, которая легко достигается парентеральным (не через барьерные ткани) поступлением антигена. АСИТ через слизистые оболочки, как, например, сублингвальная иммунотерапия, предусматривает использование очень высоких доз аллергена, намного превышающих порог аллергенной проницаемости барьерных систем. Поэтому и в

этом случае речь идет о высокодозовой антигенной стимуляции иммунной системы организма.

Свидетельством перестройки иммунного ответа на новый тип являются давно известные данные о том, что вместе с подавлением пролиферативных ответов Т-лимфоцитов происходит уменьшение образования цитокинов Th2-профиля при аллергенной стимуляции в культуре клеток, полученных после проведения АСИТ. При этом абсолютные значения продукции INF- $\gamma$  Т-клетками периферической крови не возрастают, но обычно отмечается уменьшение отношения уровня IL-4 или IL-5 к INF- $\gamma$  и приближение величин этого отношения к показателям практически здоровых лиц. Наиболее вероятным механизмом этих изменений считают переключение пути дифференцировки наивных аллерген-специфических Т-клеток, а не изменение характера продукции цитокинов коммитированными Th2-клетками.

Однако нельзя упускать из виду, что кратковременные изменения цитокинового профиля, способствующие продукции INF- $\gamma$  CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> Т-клетками, могут быть воспроизведены в поликлональной и моноклональной популяциях Т-клеток при стимуляции высокими концентрациями аллергена. В свою очередь, локальные высокие концентрации INF- $\gamma$  могут способствовать перестройке иммунного ответа за счет торможения вызываемой IL-4 экспрессии транскрипта  $\epsilon$ -цепей.

В подкрепление такого представления могут быть использованы сравнительно давно полученные данные о том, что после проведения эффективной АСИТ пыльцевыми аллергенами в слизистой носа обнаруживается повышение экспрессии мРНК для INF- $\gamma$  и IL-12. Известно также, что высокие дозы аллергена в условиях *in vitro* усиливали экспрессию молекул адгезии (CD62L и CD49d<sup>hi</sup>) и хемокинового рецептора (CCR5) на INF- $\gamma$ <sup>+</sup> Т-клетках периферической крови лиц с повышенной чув-

ствительностью к аллергену клеща домашней пыли. Поэтому можно предположить, что увеличение в ткани числа  $\text{INF-}\gamma^+$ T-клеток после АСИТ обусловлено повышением направленного движения этих клеток в периферические ткани, подвергаемые действию аллергена.

В целом ряде работ показано, что после проведения АСИТ в периферической крови пациентов обнаруживаются Т-клетки, которые образуют IL-10 в ответ на стимуляцию *in vitro* аллергеном. Впервые это явление описано на примере АСИТ ядом пчел. Позже обнаружили, что такое усиление продукции IL-10 накладывается на выраженное подавление образования Т-клеточных цитокинов и пролиферативного ответа, вызванных в условиях *in vitro* ядом пчел. Такой же характер реагирования на аллерген получен и у пчеловодов, у которых в естественных условиях развилась толерантность к яду при повторных многократных укусах. Восстановление цитокинового и пролиферативного ответов, вызванных *in vitro* аллергеном, происходило при использовании антител, нейтрализующих IL-10. Эти наблюдения дали серьезный повод считать, что достигаемая иммунотерапией усиленная продукция IL-10 имеет решающее значение в подавлении Т-клеточного ответа и развитии аллерген-специфической анергии, а во взаимодействии с соответствующим цитокиновым микроокружением может оказывать также сопутствующее действие на переключение с Th2- на Th1-цитокиновый тип ответа. В настоящее время индукция Т-клеток, продуцирующих IL-10, показана и при традиционной АСИТ пыльцевыми аллергенами. IL-10 имеет широкий спектр противоаллергических свойств, включающих перевод индуцированного интерлейкином-4 образования IgE В-клетками на антитела другого изотипа (IgG1, IgG4 и IgA), торможение IgE-зависимой активации тучных клеток, угнетение образования цитокинов эозинофилами и их выживания, в Т-клетках (наря-

ду с развитием упомянутой выше анергии) подавление образования таких проаллергических цитокинов, как IL-5. Легко допустить, что все эти эффекты, опосредуемые IL-10, могут включаться в клинически проявляющееся лечебное действие АСИТ. Справедливости ради надо заметить, что IL-10 экспрессируется разными клетками иммунной системы человека, включая Th-клетки, В-клетки, моноциты / макрофаги, дендритные клетки, тучные клетки, эозинофилы. Поэтому участие этого медиатора в механизме АСИТ является, по-видимому, значительно более широким, чем это представляется в настоящее время.

Подробный анализ Т-клеточных ответов в ходе АСИТ привел к формированию представлений о том, что регуляторные Т-клетки выполняют направляющую роль в сдерживании и торможении Th2-поляризации иммунного ответа на аллерген и в переключении его на другой тип.

При наблюдении за больными, проходящими АСИТ аллергенами пыльцы растений и ядом пчел, показано заметное возрастание активности регуляторных Т-клеток (Treg), которая оказывается сниженной у больных с atopическими проявлениями. Особо следует обратить внимание на прогрессивное возрастание доли  $\text{CD4}^+\text{CD25}^{\text{high}}$  Т-клеток и Т-клеток, продуцирующих IL-10, параллельно переключению с Th2- на Th1-профиль в течение проводимой АСИТ ядом пчел [31]. Активация Treg становилась заметной уже вскоре после 1-й лечебной инъекции (через 6 ч). О значении активации регуляторных клеток в осуществлении лечебного действия АСИТ свидетельствуют результаты сопоставления активности Treg и клинической переносимости АСИТ. С одной стороны, возрастание активности Treg наступало раньше у тех пациентов, у которых не было тяжелых реакций на лечебное введение яда, и это возрастание было связано с отчетливым увеличением числа клеток IL-10<sup>+</sup> и INF- $\gamma^+$ . С другой стороны,

возникновение в ходе лечения нежелательных побочных эффектов в виде анафилактических реакций, было прямо связано с отсутствием индукции Treg и IL10<sup>+</sup> и переключения с Th2-ответа на Th1-ответ.

При пыльцевой аллергии показано, что после проведения 2-летней АСИТ повышается число IL-10<sup>+</sup> клеток (по мРНК и белку), инфильтрирующих слизистую носа, но это увеличение обнаруживается только в период экспозиции аллергена (в сезон палинации). Такие изменения не возникали у пациентов, получавших плацебо, или у практически здоровых лиц. После проведения АСИТ Т-клетки периферической крови, культивируемые в присутствии пыльцевого аллергена, как и тканевые клетки, обнаруживали способность продуцировать IL-10. Одновременно показано, что АСИТ приводила к устранению сезонного прироста содержания в сыворотке крови аллерген-специфического IgE, к 60-80-кратному увеличению концентрации аллерген-специфического IgG и 100-кратному – количества содержания аллерген-специфического IgG4. В целом в группе пациентов увеличение содержания IgG и опосредуемой IgG «блокирующей» активности совпадало с положительным лечебным результатом АСИТ [32].

Наконец, после 2-летней АСИТ в слизистой носа повысилось содержание Foxp3<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> Т-клеток в сезон палинации по сравнению с периодом до лечения. Вне сезона палинации у пациентов, прошедших АСИТ, содержание этих Treg в носу было значительно выше, чем у больных, не получавших АСИТ [33].

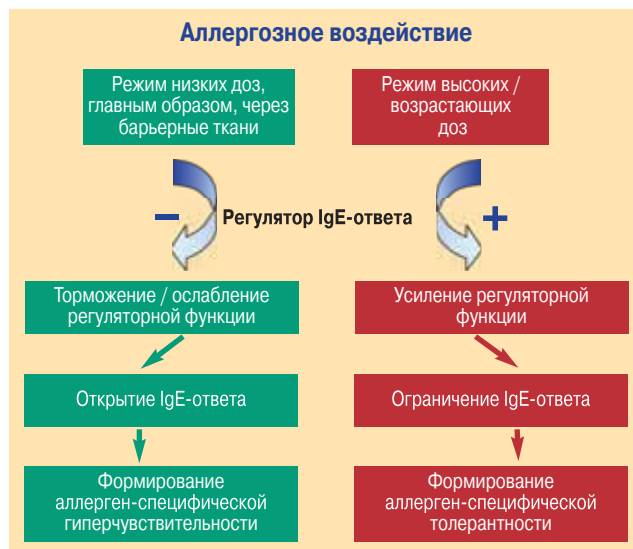
Клинические исследования, на основании которых можно судить об особенностях механизма сублингвальной АСИТ, существенно различаются использованными аллергенами, их дозами, продолжительностью лечения и прочими факторами, поэтому определенное толкование полученных результатов оказывается довольно затруднительным. Тем не менее надо иметь в виду, что непосредствен-

ная абсорбция аллергена через слизистую полости рта при его подъязычном нанесении не выражена. Поэтому исследователи склоняются к тому, что клинический результат такой АСИТ обусловлен, прежде всего, взаимодействием аллергена (его высоких доз) с иммунной системой слизистой оболочки. При помощи меченного радионуклидом аллергена показано, что при сублингвальном применении аллерген задерживался в слизистой оболочке не менее чем на 2 ч (по некоторым данным – до 18-20 ч). С этим связывают возможность сильного местного воздействия аллергена на клетки иммунной системы слизистой с последующим общим (системным) действием. Учитывая известные сведения о функции слизистой оболочки полости рта как толерогенного органа, полагают, что продуктивность действия сублингвального применения аллергена может быть объяснена как раз этим свойством. Однако это остается предположением, требующим специальных доказательств.

Полагают, что захват аллергена специализированными антиген-представляющими клетками в пределах слизистой оболочки является первым и необходимым звеном успешной сублингвальной АСИТ. Дендритные клетки, включая клетки Лангерганса, обильно представленные в слизистой оболочке полости рта и несущие на своей поверхности рецепторы для IgE (FcεRI), секретируют IL-10 и индуциру-

ют *in vitro* клетки с фенотипом регуляторных Т-клеток. Выше упоминалось недавно выполненное комплексное исследование, проведенное на пациентах, получавших сублингвальную АСИТ [28]. Итогом этого исследования явилось установление возрастания числа Foxp3<sup>+</sup> клеток в слизистой оболочке подъязычной области, что совпадало с системными изменениями, ранее описанными для обычной АСИТ. Кроме того, происходило увеличение содержания в сыворотке крови аллерген-специфических IgG1 и IgG4, возрастание пикового сезонного прироста уровня IgA1 и IgA2, а также появлялась и повышалась в ходе сублингвальной иммунотерапии блокирующая активность сыворотки крови. Последнюю определяли *in vitro* по способности тормозить IgE-опосредованное связывание аллергена с В-лимфоцитами.

На примере пыльцевого аллергического ринита показано, что курсы предсезонной сублингвальной АСИТ, проведенной в течение 2 лет, приводят наряду с возрастанием уровня аллергенспецифического IgE к повышению концентрации в сыворотке крови аллерген-специфических IgG, IgG4, IgA, а также TGF-β. При этом была установлена достоверная связь между приростом IgA и TGF-β, как после 1-го, так и 2-го курса сублингвальной АСИТ [27], что свидетельствует об индукции тех же регуляторных факторов и видоизменении иммунного ответа, что и при обычной АСИТ.



**Рис. 3.** Зависимость формирования аллерген-специфической гиперчувствительности или толерантности от силы аллергенного воздействия

Таким образом, наиболее заметным последствием разных вариантов АСИТ, предусматривающей высокодозовую антигенную стимуляцию, оказываются такие изменения регуляторной функции, которые переключают иммунный ответ на другой тип, ведущий к торможению аллергической гиперчувствительности и замене ее состоянием аллерген-специфической толерантности (рис. 3). Еще раз необходимо подчеркнуть важное обстоятельство, состоящее в том, что перестройка реагирования иммунной системы оказывается осуществимой в том же самом организме, в котором ранее сформировался аллергический тип реактивности по отношению к тому же самому аллергену, но преподнесенному организму в ином временном и дозовом режиме. Это обстоятельство является решающим аргументом в пользу того, что аллергия не может однозначно рассматриваться как изначальный «дефект» или «поломка» иммунной системы, а представляет собою специализированную форму реагирования на низкие дозы аллергенов, поступающих в естественных условиях через барьерные ткани. Такое проникновение может быть обусловлено либо повышением барьерной проницаемости для аллергена, либо превышением аллергеном порога проницаемости. Следовательно, создание новых перспективных противоаллергических мер должно быть направлено, во-первых, на восстановление нарушенной противоаллергенной функции тканевых барьеров, а с другой – на коррекцию окружающей аллергенной среды. На сегодня АСИТ остается единственным патогенетически наиболее оправданным методом лечения аллергических состояний, обеспечивающим переключение иммунного ответа на новый тип, влияющий на все звенья патогенеза аллергии, изменяющий тем самым клиническое течение заболевания и устраняющий необходимость поддержания аллергического ответа.

Список литературы находится в редакции



# SANOFI

**ГЛОБАЛЬНЫЙ ЛИДЕР В ОБЛАСТИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ, НАЦЕЛЕННЫЙ НА ПОТРЕБНОСТИ ПАЦИЕНТОВ,** разрабатывает, развивает и предлагает решения в вопросах защиты здоровья.

Около 110 000 сотрудников в 100 странах мира, компания Санофи и ее партнеры работают для того, чтобы защитить здоровье **7 миллиардов жителей Земли**, улучшить качество их жизни и удовлетворить **потенциальные потребности в сфере здравоохранения.**

Санофи демонстрирует свой уверенный рост в 6 основных направлениях: **развивающиеся рынки, вакцины, безрецептурные препараты, лечение сахарного диабета, инновационные препараты и ветеринария.** Санофи уделяет особое внимание развитию биотехнологий и наследственным заболеваниям после присоединения компании Genzyme.

Благодаря нашему глобальному присутствию и доказанному стремлению к улучшению доступа к инновационным препаратам и здравоохранению, **мы неустанно трудимся, чтобы жизнь всех людей менялась к лучшему день ото дня.**

ТОО «Санофи-авентис Казахстан»  
050016, г. Алматы, ул. Кунаева 21 Б  
Тел.: +7 727 244 50 96 – Факс: +7 727 258 25 96  
[www.sanofi.com](http://www.sanofi.com)  
[www.sanofi.kz](http://www.sanofi.kz)

# Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких



Доклад рабочей группы GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease).

Пер. с англ. под ред. Чучалина А.Г.

**ХОБЛ – одна из важнейших причин нарушения здоровья и смертности по всему миру. Годами многие люди болеют ХОБЛ, преждевременно умирая от нее или от ее осложнений. ХОБЛ является четвертой причиной смертности в мире [1] и, как предсказывается, в ближайшие десятилетия будет наблюдаться увеличение ее распространенности и смертности от нее [2].**

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) характеризуется хроническим ограничением скорости воздушного потока и разнообразными патологическими изменениями в легких, существенными внелегочными проявлениями и серьезными сопутствующими заболеваниями, которые могут дополнительно отягощать течение ХОБЛ у отдельных пациентов. Таким образом, ХОБЛ следует считать заболеванием легких, но для более точного определения ее степени тяжести и правильного выбора терапии следует также учитывать указанные серьезные сопутствующие заболевания.

Основываясь на современных знаниях, рабочее определение ХОБЛ можно сформулировать следующим образом: ХОБЛ – заболевание, которое можно предотвратить и лечить, характеризующееся существенными внелегочными проявлениями, способными дополнительно отягощать течение болезни у отдельных пациентов. Ее легочная составляющая характеризуется ограничением скорости воздушного потока, которое обратимо

не полностью. Ограничение скорости воздушного потока обычно прогрессирует и связано с патологическим воспалительным ответом легких на действие ингалируемых патогенных частиц или газов.

Во всем мире самым распространенным фактором риска ХОБЛ является курение сигарет, хотя во многих странах фактором риска ХОБЛ также является загрязнение воздуха при сжигании дерева и другого органического топлива.

## Ограничение скорости воздушного потока при ХОБЛ

Хроническое ограничение скорости воздушного потока, характерное для ХОБЛ, вызывается как поражением мелких бронхов (обструктивный бронхит), так и деструкцией паренхимы (эмфизема), причем степень преобладания того или другого различается у разных больных (рис. 1-1). Хроническое воспаление приводит к структурным изменениям и сужению мелких бронхов. Деструкция легочной паренхимы, также являющаяся

результатом воспаления, приводит к потере связей альвеол с мелкими бронхами и уменьшению эластической тяги легких; в свою очередь, эти изменения уменьшают способность дыхательных путей оставаться раскрытыми во время выдоха. Ограничение скорости воздушного потока лучше всего измеряется с помощью спирометрии, поскольку это наиболее распространенный и воспроизводимый метод исследования функции легких.

■ Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – заболевание, которое можно предотвратить и лечить, характеризующееся существенными внелегочными проявлениями, способными дополнительно отягощать течение болезни у отдельных пациентов. Ее легочная составляющая характеризуется ограничением скорости воздушного потока, которое обратимо не полностью. Ограничение скорости воздушного потока обычно прогрессирует и связано с патологическим воспалительным

ответом легких на действие ингалируемых патогенных частиц или газов.

- Хроническое ограничение скорости воздушного потока, характерное для ХОБЛ, вызывается как поражением мелких бронхов (обструктивный бронхит), так и деструкцией паренхимы (эмфизема), причем степень преобладания того или другого различается у разных больных.
- ХОБЛ имеет различное течение заболевания, и у разных людей оно неодинаково. Однако общим является прогрессирование ХОБЛ, особенно если продолжается воздействие на пациента патогенных агентов.
- Воздействие ХОБЛ на каждого пациента зависит от степени тяжести симптомов (особенно одышки и снижения переносимости физической нагрузки), системных эффектов и наличия любых сопутствующих заболеваний, а не только от выраженности ограничения скорости воздушного потока.

#### Спирометрическая классификация тяжести заболевания

Для лучшего понимания процесса рекомендуется простая спирометрическая классификация тяжести ХОБЛ, выделяющая четыре стадии заболевания (табл. 1-1). Спирометрия необходима для установления диагноза и обеспечивает документирование тяжести патологических изменений при ХОБЛ. Для упрощения диагностики используются особые спирометрические пороговые критерии (например, постбронходилатационное отношение  $\text{ОФВ}_1/\text{ФЖЕЛ} < 0,70$  или  $\text{ОФВ}_1 < 80\%$ ,  $< 50\%$  или  $< 30\%$  от должных значений); строгое клиническое обоснование выбора именно этих численных значений отсутствует.

#### БА и ХОБЛ

ХОБЛ может сосуществовать с БА – другой важной болезнью,

Рис. 1-1. Механизмы, лежащие в основе ограничения скорости воздушного потока при ХОБЛ



Таблица 1-1. Спирометрическая классификация тяжести ХОБЛ, основанная на постбронходилатационном  $\text{ОФВ}_1$

I – легкая	$\text{ОФВ}_1/\text{ФЖЕЛ} < 0,70$ ; $\text{ОФВ}_1 \geq 80\%$ от должного;
II – среднетяжелая	$\text{ОФВ}_1/\text{ФЖЕЛ} < 0,70$ ; $50\% \leq \text{ОФВ}_1 < 80\%$ от должных значений;
III – тяжелая	$\text{ОФВ}_1/\text{ФЖЕЛ} < 0,70$ ; $30\% \leq \text{ОФВ}_1 < 50\%$ от должных значений;
IV – крайне тяжелая	$\text{ОФВ}_1/\text{ФЖЕЛ} < 0,70$ ; $\text{ОФВ}_1 < 30\%$ от должного или $\text{ОФВ}_1 < 50\%$ от должного в сочетании с хронической дыхательной недостаточностью

Обозначения:  $\text{ОФВ}_1$  – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; дыхательная недостаточность – парциальное давление кислорода в артериальной крови ( $\text{PaO}_2$ ) меньше 8 кПа (60 мм рт. ст.) при дыхании воздухом на уровне моря с повышением парциального давления  $\text{CO}_2$  ( $\text{PaCO}_2$ ) более 6,7 кПа (50 мм рт. ст.) или без него.

#### Риск развития ХОБЛ

Главной целью GOLD является повышение уровня знаний среди медицинских работников и населения о значении симптомов ХОБЛ. В настоящее время классификация степени тяжести ХОБЛ включает четыре стадии, классифицируемые спирометрически: стадия I – легкая; стадия II – среднетяжелая; стадия III – тяжелая; стадия IV – крайне тяжелая. Пятая категория – «стадия 0 – риск развития болезни», появившаяся в докладе в 2001 г., больше не рассматривается в качестве стадии ХОБЛ, так как имеется недостаточно доказательств того, что пациенты, соответствующие критериям определения «риск развития болезни» (хронический кашель, продукция мокроты, нормальные показатели спирометрии), обязательно перейдут в следующую группу – I стадия (легкая ХОБЛ). Тем не менее остается непреходящей важность «послания» системе здравоохранения о том, что хронический кашель и отделение мокроты не являются нормой, и наличие этих симптомов должно стимулировать поиск вызвавших их причин.

которая вызывается воспалением дыхательных путей и сопровождается обструкцией бронхиального дерева. Лежащее в основе этих двух заболеваний хроническое воспаление дыхательных путей имеет очень выраженные различия (рис. 1-2). Однако у больных БА, подвергающихся воздействию патогенных агентов, особенно сигаретного дыма [16], может также развиваться постоянное ограничение скорости воздушного потока и смесь астмаподобного воспаления и ХОБЛ-подобного воспаления. Более того, имеются эпидемиологические доказательства того, что сама по себе БА при длительном течении может приводить к постоянному ограничению скорости воздушного потока [17]. С другой стороны, у пациентов с ХОБЛ могут отмечаться характерные особенности БА, например смешанный тип воспаления с увеличением количества эозинофилов [18]. Таким образом, хотя обычно БА можно отличить от ХОБЛ, у некоторых пациентов с хроническими респираторными симптомами и постоянным ограничением скорости воздушного потока дифференциальная диагностика этих двух заболеваний представляет затруднительной. Популяционные исследования [19, 20] зафиксировали, что хроническое ограничение скорости воздушного потока можно выявить у значительной части (до 10%) людей в возрасте 40 лет и старше, никогда в жизни не куривших; причины ограничения скорости воздушного потока у некурящих лиц требуют дальнейшего изучения.

#### Туберкулез легких и ХОБЛ

Во многих развивающихся странах распространены как туберкулез легких, так и ХОБЛ [21]. В странах, где распространенность туберкулеза очень велика, возможно, что любые респираторные нарушения слишком охотно приписываются именно этой болезни [22]. С другой стороны, там, где случаи туберкулеза редки, возможный диагноз этой болезни иногда не принимается в расчет. Таким

образом, у всех больных с симптомами ХОБЛ должен быть исключен диагноз туберкулеза, особенно если это происходит в районах с его высоким распространением [23].

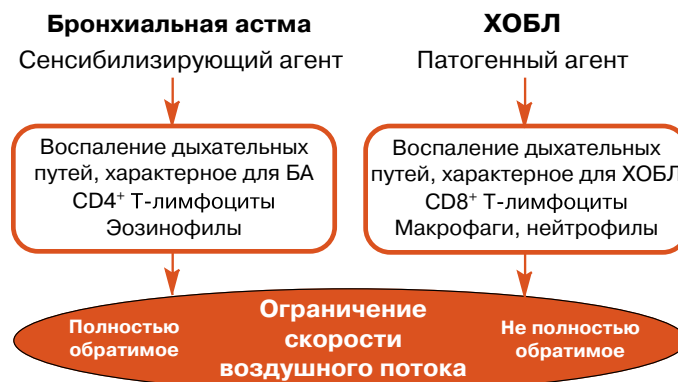
#### УЩЕРБ ОТ ХОБЛ

ХОБЛ – одна из важнейших причин болезненности и смертности по всему миру, приводящая к экономическому и социальному ущербу, который весьма существен, причем уровень его возрастает. Распространенность, болезненность и смертность от ХОБЛ различаются от страны к стране, а также между различными группами внутри страны, но в целом эти характеристики прямо зависят от распространенности курения табака; однако во многих странах значимым фактором риска ХОБЛ также является загрязнение воздуха, обусловленное сжиганием древесины и других видов биологического топлива. По прогнозам, распространенность ХОБЛ и ущерб от нее в ближайшие десятилетия будут увеличиваться, что обусловлено продолжающимся воздействием факторов риска ХОБЛ и изменениями возрастной структуры населения мира (увеличение средней продолжительности жизни позволяет всё большему числу людей достичь возраста, при котором обычно развивается ХОБЛ).

#### ФАКТОРЫ РИСКА

- Курение сигарет является самым распространенным фак-

Рис. 1-2. Бронхиальная астма и ХОБЛ



тором риска ХОБЛ во всем мире.

- Наиболее документированным генетическим фактором риска является тяжелая наследственная недостаточность  $\alpha 1$ -антитрипсина. Это заболевание служит моделью, позволяющей представить, как другие генетические факторы риска могут оказывать влияние на развитие ХОБЛ.
- Из многих ингаляционных воздействий, с которыми человек сталкивается в течение всей жизни, только табачный дым и профессиональная пыль и химикаты (пары, irritants и дымы) могут сами по себе вызвать развитие ХОБЛ. Для определения роли других факторов риска необходимо получение дополнительной информации.
- Загрязнение воздуха внутри помещений, особенно обусловленное сжиганием биологических видов топлива в закрытом помещении, связано с повышенным риском ХОБЛ в развивающихся странах, особенно у женщин.

#### ЛЕЧЕНИЕ ХОБЛ НАЧАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Диагноз ХОБЛ следует заподозрить у всех пациентов с одышкой, хроническим кашлем или выделением мокроты и/или с воздействием характерных для этой болезни факторов риска в анам-

## Факторы риска развития ХОБЛ

Генетическая предрасположенность
Ингаляционные воздействия
■ табачный дым
■ профессиональные пыли (органические и неорганические)
■ загрязнение воздуха внутри помещений из-за отопления и приготовления пищи с использованием биоорганического топлива в плохо проветриваемых помещениях
■ загрязнение атмосферного воздуха
Рост и развитие легких
Окислительный стресс
Пол
Возраст
Респираторные инфекции
Социально-экономический статус
Питание
Сопутствующие заболевания

незе (табл. 2-1-1). Диагноз должен быть подтвержден с помощью спирометрии. Постбронходилатационные показатели ОФВ1/ФЖЕЛ <0,70 и ОФВ1 <80% от должного подтверждают наличие не полностью обратимого ограничения скорости воздушного потока.

### Физикальное обследование

Физикальное обследование – важная часть наблюдения за больным, но его результаты редко служат диагностическим критерием при ХОБЛ. Физикальные признаки ограничения скорости воздушного потока обычно отсутствуют до тех пор, пока не появится значительное нарушение легочной функции [16, 17]; определение таких признаков имеет относительно низкую чувствительность и специфичность. При ХОБЛ может выявляться ряд физикальных признаков, однако их отсутствие не исключает диагноз ХОБЛ.

### Осмотр

- Центральный цианоз или цианотическое окрашивание слизистых оболочек может

иметь место при ХОБЛ, однако эти признаки трудно определить при искусственном освещении, а также во многих расовых группах.

- Обычные особенности грудной клетки, отражающие легочную гиперинфляцию, включают в себя относительно горизонтальное направление ребер, бочкообразную грудную клетку и выдающийся вперед живот.
- Уплотнение диафрагмы может вызывать парадоксальное втяжение нижних ребер при вдохе и расширение ксифостерального угла.
- Число дыхательных движений в покое часто составляет более 20 в минуту, а само дыхание может быть относительно поверхностным [17].
- Обычно у больных ХОБЛ можно заметить выдох через сомкнутые губы, что служит замедлению скорости потока выдыхаемого воздуха и позволяет более эффективно опорожнить легкие [18].
- У больных ХОБЛ часто наблюдается работа дыхательных мышц в положении лежа. Включение в акт дыхания мышц *scalene* и *sternocleidomastoideus* явля-

ется индикатором дальнейшего усугубления нарушения механики дыхания.

- Отек голеностопных суставов или нижней части голени может быть признаком правожелудочковой недостаточности.

### Пальпация и перкуссия

- Пальпация и перкуссия при ХОБЛ часто бесполезны.
- Определение верхушечного толчка может быть затруднительным в связи с легочной гиперинфляцией.
- Гиперинфляция также приводит к смещению печени вниз и увеличению возможности ее пальпации, хотя размеры печени не увеличиваются.

### Аускультация

- У больных ХОБЛ часто наблюдается ослабление дыхательных шумов, однако этот признак не является достаточным для того, чтобы установить диагноз [19].
- Наличие сухих хрипов во время спокойного дыхания является хорошим маркером ограничения скорости воздушного потока. Однако наличие сухих хрипов только при форсированном выдохе не валидизировано в качестве диагностического при-

Таблица 2-1-1. Основные признаки, позволяющие заподозрить диагноз ХОБЛ

*Следует заподозрить ХОБЛ и провести спирометрию, если у индивидуума в возрасте старше 40 лет присутствует какой-либо из нижеперечисленных признаков. Эти признаки сами по себе не являются диагностическими, но присутствие нескольких признаков увеличивает вероятность диагноза ХОБЛ. Для установления диагноза ХОБЛ необходима спирометрия.*

<b>Одышка</b>	Прогрессирующая (ухудшается со временем). Обычно усиливается при физической нагрузке. Персистирующая (присутствует ежедневно). Пациентом описывается как «увеличение дыхательных усилий», «тяжесть», «нехватка воздуха» или «удушье».
<b>Хронический кашель</b>	Может появляться эпизодически и может быть непродуктивным
<b>Хроническое отхождение мокроты</b>	Любой случай хронического отхождения мокроты может указывать на ХОБЛ
<b>В анамнезе воздействие факторов риска, особенно:</b>	Курение табака. Профессиональные пылевые загрязнители и химикаты. Дым от кухни и отопления в домашних условиях.

знака при ХОБЛ.

- У некоторых больных выслушиваются крепитирующие хрипы на вдохе, однако диагностического значения они не имеют.
- Сердечные тоны лучше всего выслушиваются над грудной.

#### Измерение ограничения скорости воздушного потока (спирометрия) 1

- Спирометрические измерения оцениваются путем сравнения результатов с должными величинами, соответствующими возрасту, росту, полу и расе [20].
- Если после приема бронхолитика ОФВ1 <80% от должного значения и одновременно ОФВ1/ФЖЕЛ <0,70, это свидетельствует о наличии не полностью обратимого ограничения скорости воздушного потока.

**Оценка степени тяжести ХОБЛ** базируется на интенсивности симптомов, выраженности спирометрических расстройств (см. табл. 1-1) и наличии осложнений, таких как дыхательная недостаточность, правожелудочковая недостаточность, потеря веса и артериальная гипоксемия.

#### Дополнительные исследования

Для больных со стадией II (среднетяжелая ХОБЛ) и выше могут быть полезны следующие дополнительные исследования.

**Бронходилатационный тест на обратимость обструкции.** У пациентов с клинически подтвержденным диагнозом ХОБЛ и спирометрическими нарушениями ни тест на обратимость с бронхолитиком, ни тест на обратимость с ГКС (несмотря на возлагавшиеся первоначально на эти методы надежды) не позволяют прогнозировать прогрессирование заболевания – устанавливается ли оно по снижению ОФВ1, по ухудшению состояния здоровья или по частоте обострений [38, 39].

**Рентгенологическое исследо-**

**вание грудной клетки.** Рентгенограмма грудной клетки с патологическими изменениями редко является диагностически важной для ХОБЛ, если нет явных буллезных изменений, однако помогает в исключении альтернативного диагноза и выявлении серьезных сопутствующих заболеваний, например сердечной недостаточности. Рентгенологические изменения, связанные с ХОБЛ, включают признаки гиперинфляции (уплощенная диафрагма в боковой проекции, увеличение ретростерального пространства), повышенную прозрачность легких, быстрое исчезновение сосудистого рисунка. **Компьютерная томография (КТ)** грудной клетки не рекомендуется в рутинной практике.

**Исследование газов артериальной крови.** При тяжелых формах ХОБЛ исследование газов артериальной крови (в то время как пациент дышит воздухом) является важной процедурой.

**Определение дефицита  $\alpha_1$ -антитрипсина.** У больных европеоидной расы, которым установлен диагноз ХОБЛ в молодом возрасте (<45 лет), или у больных с явным семейным анамнезом этого заболевания имеет смысл оценить возможный сопутствующий дефицит  $\alpha_1$ -антитрипсина.

#### Дифференциальная диагностика

У некоторых больных с хроническим течением БА отличить заболевание от ХОБЛ не представляется возможным, если использовать современные представления о

#### Подготовка

- Тесты должны выполняться, когда пациент клинически стабилен и не болен респираторной инфекцией.
- Пациент не должен принимать короткодействующие бронхолитики в течение 6 ч перед тестом, длительнодействующие бронхолитики – в течение 12 ч перед тестом, теофиллины медленного высвобождения – в течение 24 ч перед тестом.

#### Спирометрия

- Вначале, перед приемом бронхолитика, следует измерить ОФВ1.
- Бронхолитик следует давать с помощью дозирующего ингалятора через спейсер или с помощью небулайзера, чтобы быть уверенным, что препарат ингалирован.
- Дозу бронхолитика следует выбирать на высокой части кривой доза–ответ.
- Возможные протоколы дозирования: 400 мкг  $\beta_2$ -агониста, до 160 мкг холинолитика или комбинация этих препаратов [20]. ОФВ1 следует измерить вновь через 10–15 мин после приема короткодействующего бронхолитика (через 30–45 мин после приема комбинации).

#### Результаты

- Увеличение ОФВ1 на величину более 200 мл или на 12% относительно ОФВ1 до приема бронхолитика является значимым [20]. Для того чтобы дать верную клиническую оценку улучшению ОФВ1, обычно полезно документировать и абсолютный прирост, и процентное изменение по отношению к базовому уровню.

#### ЛЕЧЕНИЕ ХОБЛ СТАБИЛЬНОГО ТЕЧЕНИЯ

- Общий подход к лечению ХОБЛ стабильного течения должен быть индивидуализирован с целью ослабления симптомов и улучшения качества жизни.
- У больных ХОБЛ обучение играет важную роль в отказе от курения табака (уровень доказательности А) и может также иметь значение в улучшении навыков, способности справляться с болезнью и состояния здоровья.
- Показано, что ни одно из лекарств для ХОБЛ в долгосрочной перспективе не позволяет предупредить снижение функции легких,

что является отличительной чертой этой болезни (уровень доказательности А). Таким образом, фармакотерапия при ХОБЛ направлена на снижение выраженности симптомов болезни и/или осложнений.

- Бронхолитики являются основными препаратами для симптоматического лечения ХОБЛ (уровень доказательности А). Они применяются по потребности или на регулярной основе для предупреждения или уменьшения симптомов и обострений.
- Основным бронхолитическим лечением является применение  $\beta_2$ -агонистов, антихолинергических препаратов, метилксантинов и их комбинаций (уровень доказательности А).
- Плановое лечение длительнодействующими бронхолитиками более эффективно и удобно, чем применение короткодействующих бронхолитиков (уровень доказательности А).
- Добавление к бронхолитической терапии планового лечения ингаляционными ГКС может применяться для больных ХОБЛ со значимой клинической симптоматикой при ОФВ1 <50% от должного (стадии III и IV – тяжелая и крайне тяжелая ХОБЛ) и при повторяющихся обострениях (уровень доказательности А).
- Следует избегать постоянного лечения системными ГКС в связи с неблагоприятным отношением польза/риск (уровень доказательности А).
- Вакцинация гриппа у больных ХОБЛ может уменьшить тяжесть заболевания (уровень доказательности А). Пневмококковая полисахаридная вакцина рекомендуется для больных ХОБЛ начиная с 65 лет и старше, а также для больных ХОБЛ моложе 65 лет с ОФВ1 <40% от должного (уровень доказательности В).

- У всех больных ХОБЛ эффективными являются программы физической тренировки; это касается как увеличения толерантности к физической нагрузке, так и уменьшения одышки и слабости (уровень доказательности А).

- Показано, что длительное назначение кислорода (>15 ч в день) у больных с хронической дыхательной недостаточностью увеличивает выживаемость (уровень доказательности А).

- Тяжесть симптомов
- Тяжесть ограничения скорости воздушного потока
- Частота и тяжесть обострений
- Наличие одного и более осложнений
- Наличие дыхательной недостаточности
- Наличие сопутствующих заболеваний
- Общее состояние здоровья
- Количество лекарств, необходимых для лечения заболевания

## ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

### Обзор средств для лечения ХОБЛ

Фармакологическая терапия применяется для предупреждения и контролирования симптомов, уменьшения частоты и тяжести обострений, улучшения состояния здоровья и улучшения переносимости физической нагрузки. Как было показано, ни одно из лекарств для ХОБЛ в долговременной перспективе не позволяет предупредить снижение функции легких, что является отличительной чертой этой болезни [55, 98–100] (уровень доказательности А). Однако это не должно быть препятствием к применению лекарственных средств для контролирования симптомов. Поскольку обычно ХОБЛ является прогрессирующим заболеванием, рекомендации по фармакологическому лечению отражают следующие основные принципы.

- Лечение имеет тенденцию

быть кумулятивным с возрастающим увеличением потребности в лекарственных препаратах по мере увеличения тяжести заболевания.

- Регулярное лечение должно проводиться на одном и том же уровне длительное время, если не появляются значительные признаки побочных эффектов и не ухудшается течение болезни.

- Больные различаются по их ответу на терапию и по побочным эффектам, о которых они сообщают в процессе лечения.

**Фармакологическое лечение в зависимости от степени тяжести**  
На рис. 3 представлена схема рекомендуемого лечения на каждой стадии ХОБЛ.

## НЕФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

### Реабилитация

Главными целями легочной реабилитации являются уменьшение симптомов, улучшение качества жизни и повышение физического и эмоционального участия в ежедневной жизни. Для достижения этого легочная реабилитация занимается рядом проблем, которые не имеют непосредственного отношения к легким и не могут быть разрешены с помощью медикаментозной терапии.

В среднем реабилитация увеличивает максимальную физическую нагрузку на 18%, максимальное потребление кислорода на 11%, время выносливости на 87% по сравнению с исходным уровнем. Это соответствует улучшению результата теста с 6-минутной ходьбой на 49 м [221]. Показано, что реабилитация должна по крайней мере дополнять другие формы терапии, такие как бронхолитическая терапия [124].

### Хирургическое лечение

Буллэктомия является самой старой хирургической процедурой по поводу буллезной эмфиземы. Удаление большой буллы, которая не принимает участия в газообмене, приводит к расправлению

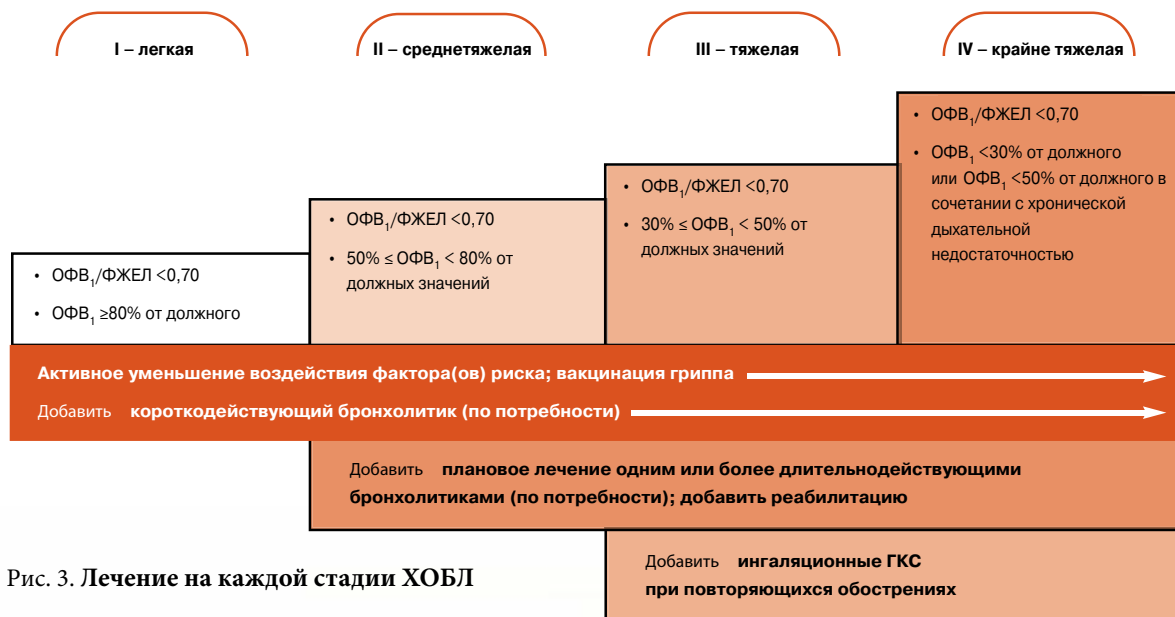


Рис. 3. Лечение на каждой стадии ХОБЛ

окружающей легочной паренхимы. Буллэктомия можно проводить при торакоскопии. Если проводится тщательный предоперационный отбор пациентов, такая операция уменьшает одышку и улучшает функцию легких [286] (уровень доказательности С).

**Операция уменьшения объема легкого (ОУОЛ)** является операцией, при которой удаляется часть легкого для уменьшения гиперинфляции [289] и достижения более эффективной насосной работы респираторных мышц (оцениваемой по отношению длина/напряжение, кривизне купола диафрагмы и области контакта) [290, 291]. К тому же ОУОЛ увеличивает эластическую тягу легких, таким образом увеличивая скорость выдыхаемого воздуха [292].

**Трансплантация легких.** Применение трансплантации легких ограничено дефицитом донорских органов, что привело к применению в некоторых центрах метода пересадки одного легкого. Основными осложнениями трансплантации легких у больных ХОБЛ помимо послеоперационной летальности являются острое отторжение трансплантата и облитерирующий бронхолит, цитомегаловирусная инфекция, другие оппортунистические грибковые (*Candida*, *Aspergillus*, *Cryptococcus*, *Carini*) или бак-

териальные (*Pseudomonas*, *Staphylococcus*) инфекции, лимфопролиферативные заболевания и лимфомы [297].

## ЛЕЧЕНИЕ ОБОСТРЕНИЙ

- Обострение ХОБЛ определяется как событие в течении заболевания, характеризующееся острым изменением имеющихся у больного одышки, кашля и/или отделения мокроты по сравнению с обычным уровнем, которое выходит за рамки ежедневных колебаний, что является основанием для изменения плановой терапии по поводу ХОБЛ.
- Наиболее частыми причинами обострения являются инфекция трахеобронхального дерева и загрязнение воздуха, однако причины примерно одной трети случаев тяжелых обострений установить не удается (уровень доказательности В).
- Ингаляционные бронхолитики (особенно ингаляционные  $\beta_2$ -агонисты вместе с антихолинэргическими препаратами или без них) и пероральные ГКС являются эффективными средствами лечения обострений ХОБЛ (уровень доказательности А).

- Больным, которые переносят обострение с клиническими признаками респираторной инфекции (например, увеличение гноистости мокроты), может быть показано лечение антибиотиками (уровень доказательности В).
- Неинвазивная вентиляция при лечении обострений уменьшает выраженность респираторного ацидоза, увеличивает рН крови, уменьшает потребность в эндотрахеальной интубации, снижает величину  $PaCO_2$ , частоту дыхательных движений, выраженность одышки, длительность пребывания больного в стационаре и смертность (уровень доказательности А).
- В рамках дальнейшего наблюдения необходимо рассмотреть возможность лекарственной терапии и обучения пациентов с целью предотвращения обострений, так как обострения ХОБЛ оказывают неблагоприятное влияние на качество жизни и прогноз больных ХОБЛ.

## АНТИБИОТИК ШИРОКОГО СПЕКТРА ДЕЙСТВИЯ ДЛЯ ЭМПИРИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Перед назначением и применением лекарственного препарата следует внимательно прочитать инструкцию!

### ОФЛОКСИН

#### Торговое название

Офлоксин

#### Международное непатентованное название

Офлоксацин

#### Лекарственная форма

таблетки, покрытые оболочкой 200 мг, 400 мг, раствор для инфузий во флаконах 100 мл – 2 мг/мл.

#### Состав

Одна таблетка содержит:  
активное вещество — офлоксацин.

#### Показания к применению

- инфекции дыхательных путей (бронхит, пневмония);
- инфекции ЛОР-органов (синусит, фарингит, средний отит, ларингит);
- инфекции кожи и мягких тканей;
- инфекции костей и суставов;
- инфекционно-воспалительные заболевания брюшной полости;
- инфекции желчевыводящих путей (за исключением бактериального энтерита);
- инфекции почек (пиелонефрит), мочевыводящих путей (цистит, уретрит);
- инфекции органов малого таза (эндометрит, сальпингит, оофорит, цервицит, параметрит, простатит), половых органов (кольпит, орхит, эпидидимит);
- гонорея;
- хламидиоз;
- септицемия (только для в/в введения);
- менингит;
- профилактика инфекций у больных с нарушением иммунного статуса (в том числе при нейтропении).

#### Способ применения и дозы

Препарат принимается за полчаса или 1 час до еды и запивается водой. Антациды, лекарства, содержащие Mg, Al, Fe и Zn следует применять не позже, чем за 2 часа до приема офлоксацина, или не раньше, чем через 2 часа после приема офлоксацина.

В зависимости от типа и тяжести инфекции, Офлоксин назначается в течение 7–10 дней.

**Взрослые пациенты с нормальной функцией почек.**  
Обычная индивидуальная доза составляет от 200 до 400 мг офлоксацина (1 таблетка Офлоксина 400, покрытая оболочкой) через каждые 12 часов; также можно применять в один прием всю дневную дозу через каждые 24 часа.

Для лечения цистита офлоксацин назначается в течение 3–х дней.

В отличие от вышеуказанного, в случае простатита лечение продолжается в течение нескольких недель. В случае острой гонореи без осложнений, предпочтительно лечение однократной дозой 400 мг.

**Лечение легочной формы туберкулеза,** вызванной штаммами микобактерий, резистентными к лекарственным средствам: 400 мг каждые 12 часов в течение 3–12 месяцев в сочетании с другими противотуберкулезными препаратами.

**Пациенты старше 60 лет:** при нормальной почечной функции коррекция дозы не требуется.

Внутривенно капельно. Дозы подбираются индивидуально в зависимости от локализации и тяжести течения инфекции, а также чувствительности микроорганизмов, общего состояния больного и функции печени и почек.

Внутривенное капельное введение начинают с однократной дозы 200 мг, которую вводят медленно в течение 30–60 мин. При улучшении состояния больного переводят на пероральный прием препарата в той же суточной дозе.

**Инфекции мочевыводящих путей** — 100 мг 1–2 раза в сутки, инфекции почек и половых органов — от 100 мг 2 раза в сутки до 200 мг 2 раза в сутки, инфекции дыхательных путей, а также ЛОР-органов, инфекции кожи и мягких тканей, инфекции костей и суставов, инфекции брюшной полости, бактериальный энтерит, септические инфекции — 200 мг 2 раза в сутки. При необходимости дозу увеличивают до 400 мг 2 раза в сутки.

**Для профилактики инфекций у больных с выраженным снижением иммунитета** — по 400–600 мг/сут. При необходимости в/в капельно — 200 мг в 5% растворе глюкозы. Длительность инфузии — 30 мин. Следует использовать только свежеприготовленные растворы.

#### Побочные действия

- гастралгия, анорексия, тошнота, рвота, диарея, метеоризм, абдоминальные боли, повышение активности «печеночных» трансаминаз, гипербилирубинемия, холестатическая желтуха, псевдомембранозный энтероколит;
- головная боль, головокружение, неуверенность движений, тремор, судороги, онемение и парестезии конечностей, интенсивные сновидения, «кошмарные» сновидения, психотические реакции, тревожность, состояние возбуждения, фобии, депрессия, спутанность сознания, галлюцинации, повышение внутричерепного давления;
- тендинит, миалгия, артралгия, тендосиновит, разрыв сухожилия;
- нарушение цветовосприятия, диплопия, нарушения вкуса, обоняния, слуха и равновесия;
- тахикардия, снижение артериального давления, васкулит, коллапс;
- кожная сыпь, зуд, крапивница, аллергический пневмонит, аллергический нефрит, эозинофилия, лихорадка, отек Квинке, бронхоспазм, синдром Стивенса-Джонсона и Лайелла, фотосенсибилизация, мультиформная экссудативная эритема, анафилактический шок;
- точечные кровоизлияния (петехии), дерматит буллезный геморрагический, папулезная сыпь с корочкой, свидетельствующие о поражении сосудов (васкулит);
- лейкопения, агранулоцитоз, анемия, тромбоцитопения, панцитопения, гемолитическая и апластическая анемия;
- острый интерстициальный нефрит, нарушение функции почек, гиперкреатининемия, повышение содержания мочевины;
- дисбактериоз, суперинфекция, гипогликемия (у больных сахарным диабетом), вагинит.

#### Противопоказания

- индивидуальная повышенная чувствительность к офлоксацину или любому другому ингредиенту препарата или к противомикробным препаратам, содержащим хинолон;
- пациентам, страдающим от эпилепсии или при снижении у них судорожного порога в т.ч. после черепно-мозговой травмы, инсульта или воспалительных процессов центральной нервной системы;
- детям и подросткам до 18 лет, до завершения роста скелета, т.к. не исключается повреждение хрящей растущего организма;
- беременность и период грудного вскармливания.



#### Лекарственные взаимодействия

Пищевые продукты, антациды, содержащие  $Al^{3+}$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$  или соли железа, снижают всасывание офлоксацина, образуя нерастворимые комплексы (интервал времени между назначением этих препаратов должен быть не менее 2 ч).

Снижает клиренс теофиллина на 25 % (при одновременном применении следует уменьшать дозу теофиллина). Циметидин, фуросемид, метотрексат и препараты, блокирующие канальцевую секрецию повышают концентрацию офлоксацина в плазме.

#### Особые указания

У детей применяется только при угрозе жизни с учетом предполагаемой пользы и потенциального риска развития побочных эффектов, когда невозможно применить другие менее токсические препараты. Средняя суточная доза в этом случае – 7,5 мг/кг, максимальная – 15 мг/кг.

Пациенты с редкими наследственными нарушениями переносимости галактозы, дефицитом Lapp лактозы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не должны принимать Офлоксин, так как в его составе имеется лактоза.

#### Влияние лекарственного средства на способность управлять транспортными средствами

В период лечения необходимо воздерживаться от вождения автотранспорта и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстрых психомоторных реакций, нельзя употреблять этанол.

#### Форма выпуска и упаковка

По 10 таблеток упакованных 200 мг и 400 мг, раствор для инфузий во флаконах 100 мл – 2 мг/мл. Условия отпуска из аптек: по рецепту.

#### Производитель

Зентива а.с., Чешская Республика, У Кабеловны 130, 102 37 Прага 10, Долна Мехолупа

PK-LC-5-N015639 от 15.02.2010 г.  
PK-LC-5-N003609 от 15.12.2010 г.  
PK-LC-5-N009472 от 8.11.2010 г.  
Разрешение на рекламу № 32-98 от 10.02.2012 г.



# Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике



Российское респираторное общество, Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ)

**Чучалин А. Г.,** Синопальников А. И., Козлов Р. С.,

Тюрин И. Е., Рачина С. А.

НИИ пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России, кафедра пульмонологии Государственного института усовершенствования врачей Министерства обороны РФ, НИИ антимикробной химиотерапии Смоленской государственной медицинской академии, кафедра лучевой диагностики и медицинской физики Российской медицинской академии последиplomного образования, кафедра клинической фармакологии Смоленской государственной медицинской академии

**Внебольничная пневмония (ВП) относится к наиболее частым заболеваниям у человека и является одной из ведущих причин смерти от инфекционных болезней. Согласно данным зарубежных эпидемиологических исследований, заболеваемость ВП у взрослых ( $\geq 18$  лет) колеблется в широком диапазоне: у лиц молодого и среднего возраста она составляет 1–11,6%; в старших возрастных группах – 25–44%. В течение года общее число взрослых больных ( $\geq 18$  лет) ВП в 5 европейских странах (Великобритания, Франция, Италия, Германия, Испания) превышает 3 млн. человек. В США ежегодно диагностируется более 5 млн. случаев ВП, из которых более 1,2 млн. нуждаются в госпитализации. Из числа последних непосредственно от ВП умирают более 60 000 человек.**

Летальность при ВП оказывается наименьшей (1–3%) у лиц молодого и среднего возраста без сопутствующих заболеваний. Напротив, у пациентов старше 60 лет при наличии серьезной сопутствующей патологии (хроническая обструктивная болезнь легких, злокачественные новообразования, алкоголизм, сахарный диабет, заболевания почек и печени, сердечно-сосудистой системы и др.), а также в случаях тяжелого течения ВП (мультилобарная инфильтрация, вторичная бактериемия, частота дыхания  $>30$ /мин, гипотензия, острая почечная недостаточность), этот показатель достигает 15–30%.

Факторы риска летального исхода при ВП, включающие данные анамнеза, физического и лабораторного исследований представлены в таблице 1. Одним из типичных для нашей страны факторов риска летального исхода является также позднее обращение пациентов за медицинской помощью.

Пневмонии – группа различных по этиологии, патогенезу, морфологической характеристике острых инфекционных (преимущественно бактериальных) заболеваний, характеризующихся очаговым поражением респираторных отделов легких с обязательным наличием внутриальвеолярной экссудации.

В настоящее время наибольшее распространение получила классификация, учитывающая условия, в которых развилось заболевание; при этом также предлагается учитывать особенности инфицирования легочной ткани и состояние иммунологической реактивности организма пациента (табл. 2). Подобный подход позволяет со значительной долей вероятности предсказать этиологию заболевания.

С практической точки зрения наиболее значимым является подразделение пневмоний на внебольничные и нозокомиальные. В последнее время в отдельную группу стали выделять пневмо-

нии, связанные с оказанием медицинской помощи (healthcare-associated pneumonia). К этой категории, например, относятся пневмонии у лиц, находящихся в домах престарелых или других учреждениях длительного ухода.

## Критерии диагноза

Диагноз ВП является **определенным** (категория доказательств А) при наличии у больного рентгенологически подтвержденной очаговой инфильтрации легочной ткани и, по крайней мере, двух клинических признаков из числа следующих: а) острая лихорадка в начале заболевания ( $t^0 > 38,0^\circ\text{C}$ ); б) кашель с мокротой; в) физические признаки (фокус крепитации и/или мелкопузырчатые хрипы, жесткое бронхиальное дыхание, укорочение перкуторного звука); г) лейкоцитоз  $> 10 \times 10^9/\text{л}$  и/или палочкоядерный сдвиг ( $> 10\%$ ). В этой связи следует по

Таблица 1. Вероятность летального исхода больных ВП в зависимости от данных анамнеза, физического обследования и лабораторных показателей

Исследуемый критерий	Отношение шансов
<b>Демография</b> мужской пол	1,3 (1,2-1,4)
<b>История настоящего заболевания</b> переохлаждение изменение психического статуса одышка	0,4 (0,2-0,7) 2,0 (1,7-2,3) 2,9 (1,9-3,8)
<b>Сопутствующие заболевания</b> хроническая сердечная недостаточность иммунодефицитные состояния сахарный диабет поражение коронарных сосудов онкологические заболевания неврологические заболевания заболевания почек	2,4 (2,2-2,5) 1,6 (1,3-1,8) 1,2 (1,1-1,4) 1,5 (1,3-1,6) 2,7 (2,5-2,9) 4,4 (3,8-4,9) 2,7 (2,5-2,9)
<b>Физическое исследование</b> тахипноэ (ЧДД 28 в мин) гипотермия (t тела 37°C) гипотензия (СД 100 мм Hg)	2,5 (2,2-2,8) 2,6 (2,1-3,2) 5,4 (5,0-5,9)
<b>Лабораторные исследования</b> азот мочевины крови (7,14 ммоль/л) лейкопения (4 10 <sup>9</sup> /л) лейкоцитоз (10 10 <sup>9</sup> /л) гипоксемия (PaO <sub>2</sub> 50 мм Hg) наличие инфильтрации на рентгенограмме ОГК более чем в 1 доле	2,7 (2,3-3,0) 5,1 (3,8-6,4) 4,1 (3,5-4,8) 2,2 (1,8-2,7) 3,1 (1,9-5,1)

возможности стремиться к клинико-рентгенологическому подтверждению диагноза ВП. При этом необходимо учитывать и вероятность известных синдромо-ходных заболеваний/патологиче-

ских состояний.

Отсутствие или недоступность рентгенологического подтверждения очаговой инфильтрации в легких (рентгенография или крупнокадровая флюорография орга-

нов грудной клетки) делает диагноз ВП **неточным/неопределенным** (категория доказательств А). При этом диагноз заболевания основывается на учете данных эпидемиологического анамнеза, жалоб и соответствующих локальных симптомов.

Если при обследовании пациента с лихорадкой, жалобами на кашель, одышку, отделение мокроты и/или боли в грудной клетке рентгенологическое исследование оказывается недоступным и отсутствует соответствующая локальная симптоматика (укорочение/тупость перкуторного звука над пораженным участком легкого, локально выслушиваемое бронхиальное дыхание, фокус звучных мелкопузырчатых хрипов или инспираторной крепитации, усиление бронхофонии и голосового дрожания), то предположение о ВП становится **маловероятным** (категория доказательств А).

Диагностика ВП, основывающаяся на результатах физического и рентгенологического обследования, может быть приравнена лишь к синдромному диагнозу; нозологическим же он становится после определения возбудителя заболевания.

Определенную помощь для прогнозирования этиологии ВП может оказать тщательное изучение эпи-

Таблица 2. Классификация пневмонии

Внебольничная пневмония	Нозокомиальная пневмония	Пневмония, связанная с оказанием медицинской помощи
<b>I. Типичная (у пациентов с отсутствием выраженных нарушений иммунитета):</b> а. бактериальная; б. вирусная; в. грибковая; г. микобактериальная; д. паразитарная. <b>II. У пациентов с выраженными нарушениями иммунитета:</b> а. синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД); б. прочие заболевания/патологические состояния <b>III. Аспирационная пневмония/абсцесс легкого</b>	<b>I. Собственно нозокомиальная пневмония</b> <b>II. Вентиляторассоциированная пневмония</b> <b>III. Нозокомиальная пневмония у пациентов с выраженными нарушениями иммунитета:</b> а. у реципиентов донорских органов; б. у пациентов, получающих цитостатическую терапию.	<b>I. Пневмония у обитателей домов престарелых</b> <b>II. Прочие категории пациентов:</b> а. антибактериальная терапия в предшествующие 3 мес.; б. госпитализация (по любому поводу) в течение ≥ 2 суток в предшествующие 90 дней; в. пребывание в других учреждениях длительного ухода; г. хронический диализ в течение ≥ 30 суток; д. обработка раневой поверхности в домашних условиях; е. иммунодефицитные состояния/заболевания.

## КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

демиологического анамнеза (*категории доказательств В и С*) – см. таблицу 3.

Необходимо также учитывать и особенности клинического течения ВП в зависимости от ее этиологии (*категории доказательств В и С*). Так, для пневмококковой ВП характерны острое начало, высокая лихорадка, боли в грудной клетке; для легионеллезной – диарея, неврологическая симптоматика, тяжелое течение заболевания, нарушения функции печени; для микоплазменной – мышечные и головные боли, симптомы инфекции верхних дыхательных путей.

Для установления этиологии ВП проводится бактериоскопия окрашенного по Граму мазка мокроты и культуральное исследование мокроты. Такое исследование является обязательным в стационаре и необязательным в амбулаторных условиях. Однако, ввиду ограниченной чувствительности методов бактериологического исследования, этиологию ВП не удается установить в 25-60% случаев (*категории доказательств В и С*).

Следует помнить, что ника-

кие **диагностические исследования не должны быть причиной задержки с началом антибактериальной терапии** (*категория доказательств В*).

### Диагностический минимум обследования

Помимо сбора анамнеза и физического обследования, диагностический минимум должен включать исследования, позволяющие установить диагноз ВП и решить вопрос о тяжести течения и месте лечения пациента (терапевтическое отделение или ОИТ). К ним относятся (*категории доказательств В и С*):

- рентгенография грудной клетки в двух проекциях;
- общий анализ крови;
- биохимический анализ крови – мочевины, креатинина, электролиты, печеночные ферменты;
- микробиологическая диагностика:
- микроскопия мазка мокроты, окрашенного по Граму
- бактериологическое исследование мокроты для выделения возбудителя и определения его чувствительности

к антибиотикам

- бактериологическое исследование крови (оптимально исследовать два образца венозной крови из разных вен).

В качестве дополнительных методов исследования у пациентов с нетяжелой ВП можно рекомендовать пульсоксиметрию ( $\text{SaO}_2 < 90\%$  является критерием тяжелой ВП и показанием для проведения кислородотерапии) и электрокардиографическое исследование. При тяжелой ВП целесообразно исследовать газы артериальной крови ( $\text{PO}_2$ ,  $\text{PCO}_2$ ) для уточнения потребности в проведении ИВЛ (*категория доказательств А*). В качестве дополнительного метода исследования могут быть рекомендованы экспресс-тесты на наличие пневмококковой и легионеллезной антигенурии.

При наличии плеврального выпота производят плевральную пункцию и выполняют цитологическое, биохимическое и микробиологическое исследование плевральной жидкости (*категории доказательств С и D*).

Таблица 3. Эпидемиология и факторы риска развития ВП известной этиологии

Условия возникновения	Вероятные возбудители
Алкоголизм	<i>S. pneumoniae</i> , анаэробы, аэробные грам (-) бактерии (чаще - <i>K. pneumoniae</i> )
ХОБЛ/курение	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i> , <i>Legionella</i> spp.
Декомпенсированный сахарный диабет	<i>S. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i>
Пребывание в домах престарелых	<i>S. pneumoniae</i> , представители семейства <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>C. pneumoniae</i> , анаэробы
Несанированная полость рта	Анаэробы
Эпидемия гриппа	<i>S. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>S. pyogenes</i> , <i>H. influenzae</i>
Предполагаемая массивная аспирация	Анаэробы
Развитие ВП на фоне бронхоэктазов, муковисцидоза	<i>P. aeruginosa</i> , <i>B. cepacia</i> , <i>S. aureus</i>
Внутривенные наркоманы	<i>S. aureus</i> , анаэробы
Локальная бронхиальная обструкция (например, бронхогенная карцинома)	Анаэробы
Контакт с кондиционерами, увлажнителями воздуха, системами охлаждения воды	<i>L. pneumophila</i>
Вспышка заболевания в закрытом организованном коллективе (например, школьники, военнослужащие)	<i>S. pneumoniae</i> , <i>M. pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i>

### Критерии тяжелого течения ВП и необходимость ведения пациента в ОИТ

При поступлении пациента с ВП в стационар необходимо, прежде всего, оценить тяжесть его состояния и решить вопрос о месте лечения (отделение общего профиля или ОИТ).

Тяжелая ВП – это особая форма заболевания различной этиологии, проявляющаяся выраженной дыхательной недостаточностью и/или признаками тяжелого сепсиса, характеризующаяся плохим прогнозом и требующая проведения интенсивной терапии (табл. 4). Наличие каждого из указанных критериев достоверно повышает риск неблагоприятного исхода заболевания (*категория доказательств В*).

При ВП крайне важным является проведение быстрой оценки тяжести состояния пациента с целью выявления признаков тяжелой ВП, требующих неотложной терапии (*категория доказательств D*), которую следует проводить в ОИТ.

В качестве перспективного метода выявления группы пациентов, нуждающихся в интенсивной респираторной поддержке и/или введении вазопрессоров может рассматриваться прогностическая шкала SMART-COP (Приложение 2).

### Выбор стартовой антибактериальной терапии

У госпитализированных пациентов подразумевается более тяжелое течение ВП, поэтому целесообразно начинать терапию с парентеральных антибиотиков. Через 2-4 дня лечения при нормализации температуры, уменьшении интоксикации и других симптомов заболевания, возможен переход с парентерального на пероральное применение антибиотика до завершения полного курса терапии (*категория доказательств В*). При нетяжелом течении ВП у госпитализирован-

Таблица 4. Критерии тяжелого течения ВП<sup>1</sup>

Клинико-инструментальные	Лабораторные
Острая дыхательная недостаточность: Частота дыхания > 30 в мин SaO <sub>2</sub> < 90% Гипотензия систолическое АД < 90 мм рт. ст. диастолическое АД < 60 мм рт. ст. Двух- или многодолевое поражение легких Нарушение сознания Внелегочный очаг инфекции (менингит, перикардит и др.) Анурия	Лейкопения (< 4 × 10 <sup>9</sup> /л) Гипоксемия: PO <sub>2</sub> < 60 мм рт. ст. Гемоглобин < 100 г/л Гематокрит < 30% Острая почечная недостаточность (креатинин крови > 176,7 мкмоль/л, азот мочевины > 7,0 ммоль/л)

*Примечание:*<sup>1</sup>При наличии хотя бы одного критерия ВП расценивается как тяжелая

ных больных, особенно в случае госпитализации по немедицинским показаниям, допускается сразу назначение антибиотиков внутрь (*категория доказательств В*).

Рекомендации по эмпирической терапии ВП у госпитализированных пациентов представлены в таблице 15. Режимы дозирования антибиотиков представлены в таблице 20.

У госпитализированных пациентов с нетяжелой ВП может быть рекомендовано парентеральное применение бензилпенициллина, ампициллина, ингибиторозащищенных аминопенициллинов (амоксиклав/сульбактам), цефалоспоринов III поколения (цефотаксим, цефтриаксон) или эртапенема. Согласно результатам ряда проспективных и ретроспективных исследований наличие в стартовом режиме терапии антибиотика, активного в отношении «атипичных» микроорганизмов, улучшает прогноз и сокращает продолжительность пребывания больного в стационаре (*категория доказательств В и С*). Это обстоятельство делает оправданным применение β-лактама в комбинации с макролидом.

Альтернативой комбинированной терапии (β-лактама + макролид) может быть монотерапия респираторным фторхинолоном (моксифлоксацин,

левофлоксацин).

При тяжелой ВП назначение антибиотиков должно быть неотложным (категория доказательств В); отсрочка в их назначении на 4 ч и более существенно ухудшает прогноз. Препаратами выбора являются внутривенные цефалоспорины III поколения, ингибиторозащищенные пенициллины (амоксиклав/клавуланат) или карбапенемы без антисинегнойной активности (эртапенем) в комбинации с макролидами для внутривенного введения (эритромицин, кларитромицин, спирамицин, азитромицин). Указанные комбинации перекрывают практически весь спектр потенциальных возбудителей (как типичных, так и «атипичных») тяжелой ВП.

Ранние фторхинолоны (ципрофлоксацин и др.) характеризуются слабой антипневмококковой активностью, описаны случаи неэффективности терапии ВП, вызванной *S. pneumoniae*.

Из препаратов группы фторхинолонов предпочтение следует отдавать респираторным фторхинолонам (моксифлоксацин, левофлоксацин), которые вводятся внутривенно. Имеются данные контролируемых КИ о сравнимой со стандартным режимом терапии (комбинация β-лактама антибиотика

и макролида) эффективности монотерапии респираторными фторхинолонами при тяжелой ВП. Однако, подобные исследования немногочисленны, поэтому более надежной является их комбинация с цефалоспорином III поколения (цефотаксим, цефтриаксон).

### Критерии эффективности антибактериальной терапии

Первоначальная оценка эффективности должна проводиться через 48-72 часа после начала лечения. Основными критериями эффективности в эти сроки являются снижение температуры тела, интоксикации и дыхательной недостаточности. Если у пациента сохраняются высокая лихорадка и интоксикация, или прогрессируют симптомы заболевания, то лечение следует признать неэффективным. В этом случае необходимо пересмотреть тактику антибактериальной терапии. Рекомендации по смене антибиотиков приведены в таблице 16. При неэффективности терапии  $\beta$ -лактамом и макролидом целесообразно назначение респираторных фторхинолонов – левофлоксацин, моксифлоксацин (категория доказательств C).

Продолжительность антибактериальной терапии

При нетяжелой ВП антибактериальная терапия может быть завершена по достижении стойкой нормализации температуры тела в течение 48-72 ч. При таком подходе длительность лечения обычно составляет 7 дней. При тяжелой ВП неуточненной этиологии рекомендован 10-дневный курс антибактериальной терапии (категория доказательств D). Более длительная терапия показана при ВП стафилококковой этиологии или ВП, вызванной эн-

теробактериями и *P. aeruginosa* (не менее 14 дней) (категория доказательств C), а при наличии внегочечных очагов инфекции продолжительность лечения определяется индивидуально. При легионеллезной пневмонии обычно достаточно 7-14 дневного курса терапии, однако при осложненном течении, внегочечных очагах инфекции и медленном ответе длительность лечения определяется индивидуально (категория доказательств C).

Критерии достаточности антибактериальной терапии ВП:

- Температура  $<37,5^{\circ}\text{C}$
- Отсутствие интоксикации
- Отсутствие дыхательной недостаточности (частота дыхания менее 20 в минуту)
- Отсутствие гнойной мокроты
- Количество лейкоцитов в крови  $<10 \times 10^9/\text{л}$ , нейтрофилов  $<80\%$ , юных форм  $<6\%$
- Отсутствие отрицательной динамики на рентгенограмме.

Сохранение отдельных клинических, лабораторных или рентгенологических признаков ВП не является абсолютным показанием к продолжению антибиотикотерапии или ее модификации (табл. 13). В подавляющем большинстве случаев их разрешение происходит самостоятельно. Длительно сохраняющийся субфебрилитет также не является признаком бактериальной инфекции.

Рентгенологические признаки пневмонии разрешаются медленнее клинических симптомов, поэтому контрольная рентгенография не может служить критерием для отмены антибиотиков, а сохраняющаяся инфильтрация – показанием к продолжению антибиотикотерапии. Однако при длительно

сохраняющейся клинической, лабораторной и рентгенологической симптоматике ВП необходимо провести дифференциальную диагностику с другими заболеваниями, прежде всего с раком легкого и туберкулезом (см. раздел XII).

### Осложнения ВП

К числу осложнений ВП относятся: а) плевральный выпот (неосложненный и осложненный); б) эмпиема плевры; в) деструкция/абсцедирование легочной ткани; г) острый респираторный дистресс-синдром; д) острая дыхательная недостаточность; е) септический шок; ж) вторичная бактериемия, сепсис, гематогенные очаги отсевы; з) перикардит, миокардит; и) нефрит и др. При этом особое значение (в том числе и с точки зрения планируемой антибактериальной терапии) имеют гнойно-деструктивные осложнения заболевания.

### Профилактика

В настоящее время с целью профилактики ВП используются пневмококковая и гриппозная вакцины.

Целесообразность применения пневмококковой вакцины объясняется, прежде всего, тем, что и сегодня *S. pneumoniae* остается ведущим возбудителем ВП у взрослых и, несмотря на доступную эффективную антибактериальную терапию, обуславливает высокую заболеваемость и летальность. С целью специфической профилактики инвазивных пневмококковых инфекций, в том числе и пневмококковой ВП с вторичной бактериемией применяют 23-валентную неконъюгированную вакцину, содержащую очищенные капсулярные полисахаридные антигены 23 серотипов *S. pneumoniae* (категория доказательств A).

# Биопарокс®

Фюзафюнжин

*Препарат для местной  
терапии инфекций  
верхних  
дыхательных  
путей*



## **ВЗРОСЛЫЕ:**

**2 ингаляции в каждый  
носовой ход и/или  
4 ингаляции через рот  
4 раза в день**



## **ДЕТИ: старше 30 мес.**

**1-2 ингаляции в каждый  
носовой ход и/или  
2-4 ингаляции через рот  
4 раза в день**

**Лекарственная форма:** раствор под давлением для ингаляций через рот и нос 50 мг/10 мл 400 доз.

**Показания к применению:** острые инфекционно-воспалительные заболевания верхних дыхательных путей.

**Способ применения и дозы:** Взрослые и пожилые пациенты: 4 ингаляции через рот и 2 ингаляции в каждый носовой ход 4 раза в день. Детям старше 30 месяцев: 2-4 ингаляции через рот и 1-2 ингаляции в каждый носовой ход 4 раза в день. Длительность курса лечения не должна превышать 10 дней.

**Побочные действия:** аллергические реакции (высыпания на коже, зуд, крапивница, бронхоспазм, одышка, спазм или отек гортани, отек Квинке, анафилактический шок); сухость в носу и в горле, пощипывание, приступы чихания, кашель, тошнота, неприятный привкус во рту, отечность глаз, не требующие прекращения лечения.

**Противопоказания:** повышенная чувствительность к компонентам препарата в анамнезе, детский возраст до 30 месяцев.

**Лекарственные взаимодействия:** не установлены.

**Особые указания:** при возникновении аллергических реакций использование препарата необходимо прекратить. Следует с осторожностью назначать препарат пациентам, имеющим склонность к аллергическим реакциям. Препарат содержит небольшое количество этилового спирта (200 мг/10 мл). Продолжительное лечение может вызвать повторное инфицирование. Если при приеме препарата в течение недели не наступает улучшения, следует рассмотреть возможность альтернативного лечения.

**Беременность и лактация:** Следует соблюдать осторожность при назначении Биопарокса® беременным. При необходимости применения препарата в период кормления грудью необходимо оценить соотношение польза/риск для матери и ребенка.

**Особенности влияния на способность к управлению автотранспортом и потенциально опасными механизмами:** Биопарокс® не оказывает влияния на способность к управлению автотранспортом и механизмами.

**Условия отпуска из аптек:** по рецепту.

**Производитель:** EGIS Pharmaceuticals PLC, Венгрия, владелец регистрационного удостоверения Les Laboratoires Servier, Франция.

**Дополнительная информация по адресу:**  
**Представительство Ле Лаборатуар Сервье в РК**  
Республика Казахстан, г. Алматы, пр. Аль-Фараби 13,  
бизнес-центр «Нурлы-Тау», корпус 1В, офис 605-606  
Тел.: +7 (727) 311-10-16, 311-10-34/35/36;  
Факс: +7 (727) 311-10-17; [www.servier.com](http://www.servier.com)

Разрешение на рекламу №2654 от 22.11.2010

РК-ЛС-5-№014480 от 17.09.2009

**ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ И ПРИМЕНЕНИЕМ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ВНИМАТЕЛЬНО ПРОЧИТАЙТЕ ИНСТРУКЦИЮ!**

# Место Эреспала в фармакотерапии респираторных заболеваний



Бердникова Н.Г., Мальцева Н.А., Цой А.Н.  
ГОУ ВПО ММА им. И.М. Сеченова, г. Москва

Инфекционные заболевания респираторного тракта широко распространены не только среди детей, но и у взрослых, а любая вирусная инфекция у пациентов, страдающих хроническими респираторными заболеваниями, как правило, приводит к их обострению. В свою очередь обострение поддерживает и усугубляет состояние хронического воспаления в дыхательных путях. Следовательно, наибольшую эффективность доказали препараты, которые оказывают прямое противовоспалительное действие на все отделы дыхательных путей.

Эреспал® – противовоспалительный препарат первой линии терапии с комплексным механизмом действия, который широко применяется в фармакотерапии респираторных заболеваний. Хотя по химической структуре и механизму действия фенспирид (\*) нельзя отнести ни к стероидам, ни к нестероидным противовоспалительным препаратам (НПВП), он является препаратом с противовоспалительным действием, ингибирующим метаболизм арахидоновой кислоты. Эреспал® уменьшает поступление в клетку ионов кальция, ответственного за активацию фосфолипазы  $A_2$ ; глюкокортикостероиды (ГКС) блокируют фосфолипазу  $A_2$ , стимулируя синтез белка-ингибитора; НПВП ингибируют циклооксигеназный путь образования простагландинов и тромбоксана; блокаторы лейкотриенов ингибируют липооксигеназный путь образования лейкотриенов (рис. 1).

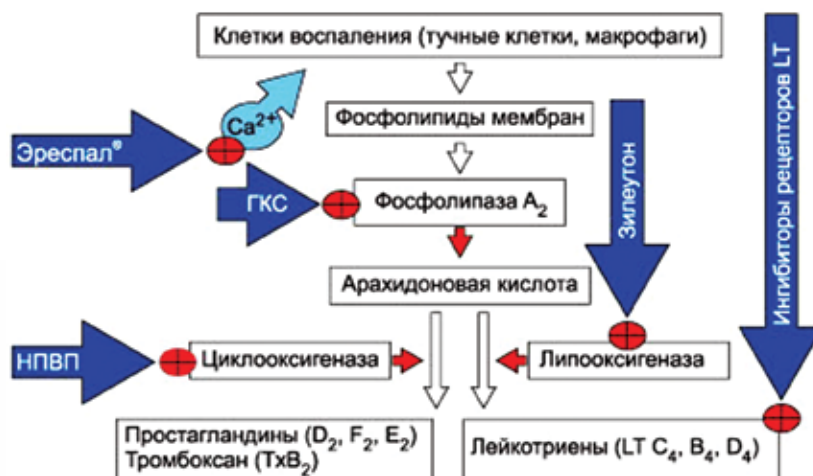


Рис. 1. Метаболизм арахидоновой кислоты и группы лекарственных средств, влияющие на разные уровни метаболизма

## Механизм действия

Уменьшая активность фосфолипазы  $A_2$ , Эреспал® снижает синтез простагландинов, тромбоксанов и лейкотриенов – основных провоспалительных белков, инициирующих сосудистую фазу воспаления; предотвращает сокращение гладкой мускулатуры бронхов, вызываемое действием

этих агентов. Доказано, что лейкотриены являются еще и хемотактантом для эозинофилов и нейтрофилов, которые играют огромную роль в процессе воспаления. Нейтрофилы способны вырабатывать протеолитические ферменты и оксиданты, которые повреждают паренхиму легких и инактивируют ингибиторы про-

теиназ, что приводит к разрушению эластической ткани легких. В свою очередь белки, образующиеся при разрушении эластина, коллагена и других компонентов интерстиция легких, привлекают новые нейтрофилы, которые поддерживают круг повреждения, способствуют хронизации процесса и приводят к формированию необратимых изменений.

Кроме того, Эреспал® снижает продукцию и объем секрета муцина за счет уменьшения гиперплазии бокаловидных клеток, что положительно отражается на свойствах мокроты у больных с респираторными заболеваниями.

Экспериментальные исследования *in vitro* показали, что Эреспал® имеет дополнительные противовоспалительные механизмы, включающие регуляцию и других медиаторов воспаления, в том числе таких как провоспалительные цитокины и гистамин. Показано, что Эреспал® способен блокировать  $H_1$ -гистаминовые рецепторы, оказывая противоотечное действие, и  $\alpha_1$ -адренорецепторы, поэтому случаи передозировки препарата могут привести к снижению артериального давления.

Препарат в наибольшей степени ингибирует фактор некроза опухоли  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) и снижает миграцию клеток воспаления за счет уменьшения образования факторов хемотаксиса. Таким образом, противовоспалительный механизм действия Эреспала складывается из снижения активности метаболизма арахидоновой кислоты, блокады  $H_1$ -гистаминовых и



Рис. 2. Механизм действия и фармакологические эффекты Эреспала. PG – простагландины, LT – лейкотриены, IL – интерлейкины

$\alpha_1$ -адренергических рецепторов, снижения секреции бокаловидных клеток, уменьшения образования TNF- $\alpha$  и других медиаторов воспаления, подавления миграции эффекторных воспалительных клеток.

Следовательно, Эреспал® уменьшает действие основных патогенетических факторов, которые способствуют развитию воспаления, гиперсекреции слизи, гиперреактивности и обструкции бронхов (рис. 2).

Эреспал® не обладает болеутоляющим, антиагрегантным и жаропонижающим действием, следовательно, он лишен нежелательных эффектов, присущих ГКС и НПВП.

В целом многофакторное воздействие Эреспала на воспалительный процесс реализуется в клинической практике уменьшением проявлений симптомов воспаления, в том числе и вирусной/бактериальной природы, и/или предупреждением развития обострений хронических заболеваний или их осложнений.

Клинические проявления эффекта Эреспала проявляются в снижении



Рис. 3. Динамика выздоровления пациентов с ОРВИ

количества и изменении качества выделяемой мокроты, что связано с уменьшением образования и выделения секрета (хотя он не обладает муколитическим и отхаркивающим действием), в улучшении мукоцилиарного транспорта, что приводит к уменьшению обтурации и обструкции дыхательных путей и, соответственно, к улучшению клинического состояния больных. Высокий профиль безопасности и хорошая переносимость препарата позволяют использовать Эреспал® у детей с 3-месячного возраста.

Обычно препарат можно назначать в качестве дополнительного средства при лечении больных с острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ), при обострениях хронических бронхообструктивных состояний, для профилактики обострений хронических обструктивных болезней легких (ХОЗЛ). При необходимости его можно сочетать с антибактериальными и жаропонижающими лекарственными сред-

ствами, с бронхолитиками, ГКС и др.

### Результаты клинических исследований

Многочисленные исследования применения Эrespала при острых респираторных заболеваниях верхних дыхательных путей у детей разного возраста показали его высокую эффективность [1-4]. В крупномасштабном сравнительном исследовании «Эльф» у 4328 детей ( $5,2 \pm 3,7$  года) с симптомами вирусной инфекции, получавших Эrespал® сироп в течение 7-10 дней, показано, что на фоне приема Эrespала основные симптомы вирусной инфекции разрешались значительно быстрее. Они уменьшились уже к 4-му дню терапии, при этом к 7-му дню приема препарата у 71,3% пациентов было достигнуто полное выздоровление, а в контрольной группе – у 53,8% [5] (рис. 3).

В другом сравнительном исследовании эффективности Эrespала (240 мг/сут в течение 14 дней) у 141 взрослого пациента с острым трахеобронхитом на фоне ОРВИ (из них 54 пациента составляли группу контроля) статистически значимое клиническое улучшение наблюдалось уже на 3-й день лечения Эrespалом, в то время как в группе контроля положительная динамика выявлялась в более поздние сроки (только к 7-му дню терапии). В группе Эrespала быстрее наступало и выздоровление больных: 20% больных досрочно прекратили прием препарата в связи с хорошим самочувствием [6].

При применении Эrespала (240 мг/сут) у 597 пациентов с острым бронхитом, из которых 27% имели легкое течение и 72% – умеренной тяжести, через 1 нед лечения 25% пациентов отметили полное выздоровление, а через 2 нед – 87%, у остальных 13% пациентов сохранялись незна-

чительные жалобы. Из общего количества больных 87 (14,5%) пациентам потребовалось присоединение антибактериальной терапии [7].

В многоцентровом сравнительном исследовании «Эра» также было показано сокращение сроков разрешения симптомов при острых респираторных заболеваниях верхних дыхательных путей (синусит, фарингит, ларингит, трахеит, бронхит). В этом исследовании пациенты принимали Эrespал® 240 мг/сут в течение 10 дней, а в группе контроля использовались муколитики, антигистаминные препараты, антисептики, парацетамол. К 7-му дню лечения число пациентов со снижением интенсивности кашля в группе Эrespала почти в 2 раза превышало число больных в группе контроля (243 и 131 пациент соответственно). В этом же исследовании у пациентов с острым бронхитом, принимавших Эrespал®, были продемонстрированы более быстрые сроки выздоровления по сравнению с группой контроля: к 10-му дню число выздоровевших больных в группе Эrespала составило 94% против 54,7% в контрольной группе [8].

Положительное влияние Эrespала (240 мг/сут в течение 7 дней) отмечено и у 371 пациента с острым респираторным заболеванием, причем у 57% пациентов выявлено полное исчезновение симптомов, у 39% – частичное исчезновение и у 4 человек эффект отсутствовал [9].

Исследователи отмечали, что более раннее назначение Эrespала способствует более быстрому исчезновению клинических проявлений респираторной инфекции и, соответственно, уменьшению вероятности развития осложнений.

Учитывая многофакторность механизма действия и возможность воздействия непосредственно на патогенетические звенья бронхолегочной патоло-

гии, Эrespал® может оказать положительное влияние на пациентов с хроническим бронхитом (ХБ) и ХОЗЛ как в стабильном состоянии, так и при обострении. В связи с этим изучалось влияние Эrespала на течение обострений и/или профилактики обострений при длительном лечении в стабильном состоянии. В ряде клинических исследований был продемонстрирован положительный эффект его использования (табл.1).

Мы приводим неопубликованные результаты наших собственных исследований, которые проводились на кафедре клинической фармакологии ММА им. И.М. Сеченова у больных ХОЗЛ.

Цель нашего исследования – выявить наличие противовоспалительного эффекта при длительном назначении Эrespала у больных ХОЗЛ стабильного течения на фоне базисной терапии холинолитиками и  $\beta_2$ -агонистами.

### Материал и методы

В исследование были включены 14 пациентов с диагнозом ХОЗЛ вне обострения (12 мужчин и 2 женщины); средний возраст  $59,4 \pm 6,3$  года; продолжительность ХОЗЛ  $14,3 \pm 2,5$  года. Пациенты курили и продолжали курить (длительность курения  $46,2 \pm 3,4$  пачки/лет). Количество обострений за последний год составило  $1,3 \pm 0,5$ . Все пациенты принимали ипратропия бромид по 160 мкг/сут и сальбутамол в режиме «по потребности» за  $3,5 \pm 0,7$  мес до начала исследования. Всем пациентам к принимаемой терапии был добавлен Эrespал® в дозе 2 таб/сутки (160 мг). Продолжительность лечения 6 месяцев. Клиническая и функциональная оценка проводилась до назначения Эrespала, а также через 3 и 6 мес и включала спирометрическое исследование, расчет количества используемого сальбутамола, учет числа

Таблица 1. Исследования влияния Эреспала у пациентов с ХБ и ХОЗЛ

Вид исследования; источник	Число больных, диагноз, возраст, длительность лечения	Группа терапии, срок, число больных	Оценка эффективности, методы	Результаты
<b>Открытое [10]</b>	n=20, ХОЗЛ; 3 нед при обострении и 3 мес после обострения	Эреспал® 160 мг/сут. 6 мес	Симптомы: индуцированная мокрота, маркеры, качество жизни	При обострении: ↓ кашля, улучшение отхождения мокроты; ↓ СРБ, цитоза, нейтрофилов в индуцированной мокроте. Через 3 мес.: улучшение качества жизни
<b>Рандомизированное, контролируемое плацебо [11]</b>	n=39, ХОЗЛ (обострение); 61,1±9,8 года, 30 дней	1-я группа n = 19, амоксициллин/ клавуланат (10 дней) + Эреспал® 240 мг/сут 1 мес; клавуланат (10 дней) + 2-я группа: n=20, амоксициллин/плацебо 1 мес	Симптомы	Через 10 дней в группе Эреспала: ↓ кашля (44% против на плацебо); ↓ хрипов (83% против 47% плацебо); обострение разрешилось у 28% больных. в группе плацебо - 0 пациентов. Через 1 мес.: различий между обеими не было
<b>Рандомизированное, контролируемое плацебо [12]</b>	n=157, ХБ; возраст 20-74 года; 6 мес	1-я группа Эреспал® 160 мг/сут; 2-я группа: плацебо	Симптомы, число и длительность обострений, время до 1-го обострения	В группе Эреспала: ↓ мокроты и кашля (p=0.027) против плацебо (p=0.049); ↓ числа обострений (0,53 против 1,12 плацебо; p=0.038); ↓ длительности обострений (3,3 дня против 7,3 плацебо; p=0.034); время до 1-го обострения статистически значимо не различалось
<b>Сравнительное контролируемое плацебо [13]</b>	n=60? ХОЗЛ (1, 2 стадии) стабильное состояние; 6 мес	1-я группа: n=30; Эреспал® 160 мг/сут; 2-я группа: n=30, плацебо	Симптомы, маркеры, число обострений	В группе Эреспала: ↓ симптомов у 26 (86,6%) больных против 16 (53,3%) в группе плацебо; снижение ↓ IL-8, лактоферрина, NOx, увеличение муцина в слюне и отсутствие и нет динамики в группе плацебо; изменения ОФВ, недостоверны в обеих группах; ↓ обострения ХОЗЛ у 6 (20%) пациентов против 10 (33,3%) в группе плацебо
<b>Открытое сравнительное [14]</b>	n=79, ХОЗЛ (2 стадии, стабильное состояние); 6 мес	1-я группа: n=40 ипратропия бромид 80 мкг/сут + Эреспал® 160 мг/сут; 2-я группа: n=39; ипратропия бромид 80 мкг/сут	Симптомы, прием салбутамола, ФВД, число и длительность обострений, мнение больного и врача	При комбинации ипратропия бромид + Эреспал® уменьшился кашель (p<0,05); ОФВ1, изменился недостоверно; врачи и пациенты отметили улучшение состояния и качества жизни (p<0,05). Не выявлено различий между группами: в количестве и продолжительности обострений легкой степени, в потребности в салбутамоле
<b>Открытое сравнительное [15]</b>	n=20, ХОЗЛ и n=60, ХБ, стабильное состояние, 25-65 лет; 6 мес	1-я группа Эреспал® 160 мг/сут + ипратропия бромид 160 мкг/сут получали 28 пациентов с ХБ и 11 с ХОЗЛ; 2-я группа только ипратропия бромид 160 мкг/сут - 32 пациента с ХБ и 9 - с ХОЗЛ	Симптомы, ФВД, маркеры, индуцированная мокрота	При комбинированной терапии ↓ симптомом и улучшение ФВД (p<0.05). В индуцированной мокроте при ХБ: уменьшение цитоза, снижение числа нейтрофилов, лимфоцитов и эозинофилов. Снижение TNF-α в сыворотке и IL-8 в мокроте (p<0,05)
<b>Открытое [16]</b>	n=49, ХОЗЛ, стабильное состояние, 3 мес	Эреспал® 160 мг/сут в комбинации с ипратропия бромидом	Симптомы, цитология бронхального смыва	Уменьшение кашля и мокроты (p>0,05), изменения цитогаммы трахеобронхального дерева (уменьшение нейтрофилов и увеличение макрофагов: p>0,05)
<b>Открытое [17]</b>	n =229, ХОЗЛ, стабильное состояние	1-я группа, легкая стадия - ипратропия бромид + Эреспал®; 2-я группа умеренная стадия - ипратропия бромид + Эреспал® + салбутамола; 2-я группа (подгруппа) - умеренная - ипратропия бромид + иГКС +Эреспал®	Симптомы, ФВД, толерантность к физической нагрузке, число обострений	Наилучшие результаты были у больных ↓ симптомов (p<0,05), ↑ ОФВ, в группе 1 - на 14% (p<0,05) и толерантности к физической нагрузке - на 17,27% (p<0.05). Уменьшилось число обострений во всех группах, больше всего в 1-й группе - в 2 раза

обострений. Анализ влияния терапии на клинические симптомы ХОЗЛ проводили по дневникам, заполненным пациентами в ходе исследования. Дневник включал вопросы, касающиеся выраженности клинических симптомов ХОЗЛ (кашель, количество мокроты, характеристика мокроты, затруднение дыхания/одышка, характер отхождения мокроты). Выраженность симптомов пациенты оценивали в баллах от 0 до 3 (0 – отсутствие симптомов, 1 – редкие и/или слабовыраженные, 2 – умеренные и/или частые и 3 – постоянные и/или максимально выраженные симптомы).

Значения объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ1) до приема Эреспала (т.е. исходные, условно трактуемые как результат длительного лечения холинолитиками в максимальной дозе) составили  $59,4 \pm 5,8\%$ , отношение ОФВ1 к форсированной жизненной емкости легких –  $50,3 \pm 4,8$  от должных величин.

С целью оценки степени воспаления (визуальной и морфологической) проведены бронхоскопия и исследование бронхиальных смывов до начала лечения и через 6 мес. Для эндоскопической характеристики воспалительных изменений бронхиального дерева использовали следующую классификацию:

- 1-я стадия – воспаление: слизистая оболочка бледно-розовая, смазанный сосудистый и хрящевой рисунки, секрет слизистый, умеренный или обильный;
- 2-я стадия: слизистая оболочка ярко-красная, сосудистый и хрящевой рисунки не определяются, умеренная контактная кровоточивость, отделяемое слизисто-гнойное;
- 3-я стадия: слизистая оболочка багрово-синюшная, утолщена, отечна, сосудистый и хрящевой рисунки

не просматриваются, выраженная контактная кровоточивость, большое количество гнойного отделяемого [19].

Склеротические изменения оценивались по степени дискинезии трахеи и главных бронхов, атрофическим изменениям слизистой оболочки и деформации трахеобронхиального дерева (1-3-я степень):

- 1-я степень – одна из трех деструкций трахеобронхиального дерева: дискинезия трахеи и главных бронхов I-II степени, субатрофические изменения слизистой оболочки либо ограниченная деформация трахеобронхиального дерева;
- 2-я степень – сочетание трахеобронхиальной дискинезии I-II степени с признаками субатрофии слизистой оболочки и ограниченной деформацией либо один выраженный признак: трахеобронхиальная дискинезия III степени или атрофия слизистой оболочки;
- 3-я степень – сочетание выраженных склеротических изменений: трахеобронхиальная дискинезия III степени и атрофия слизистой оболочки.

Обтурация мокротой бронхов оценивалась по количеству мокроты, обтурирующей разные уровни бронхов:

- +++ – обтурация главных бронхов;
- ++ – обтурация мокротой в сегментарных бронхах;
- + – обтурация мокротой в субсегментарных бронхах.

Учитывая небольшую выборку пациентов, использовался парный непараметрический статистический анализ.

## Результаты

При анализе данных влияния терапии на основные симптомы ХОЗЛ статистически значимые изменения отмечались только при оценке выраженности кашля к 6-му месяцу наблюдения ( $p=0,02$ ; рис. 4).

У 6 пациентов выявлено обострение ХОЗЛ: у 3 больных – обострение легкой степени, у 2 – среднетяжелой, потребовавшее использования антибиотиков, и у 1 – тяжелое, когда пациент принимал и антибиотики, и курс пероральных ГКС. Пациенты во время обострения продолжали прием Эреспала. Средняя продолжительность обострений  $13,6 \pm 1,5$  дня. Обострения ХОЗЛ у всех пациентов разрешились до проведения повторной бронхоскопии.

Имелась тенденция к уменьшению количества используемого салбутамола в режиме «по требованию»: с  $4,4 \pm 0,3$  до  $3,7 \pm 0,2$  вдоха в сутки ( $p>0,05$ ). Не зарегистрировано различий в ФВД (ОФВ1) на фоне лечения Эреспалом: через 3 мес он составил  $60,2 \pm 2,9\%$ , а через 6 мес –  $61,4 \pm 3,2\%$  ( $p>0,05$ ).

При визуальной оценке бронхоскопической картины у пациентов с ХОЗЛ в стабильном состоянии в исходе были выявлены признаки, характерные для воспаления 0–I степени, незначительные склеротические изменения и наличие густой трудноотделяемой мокроты. При

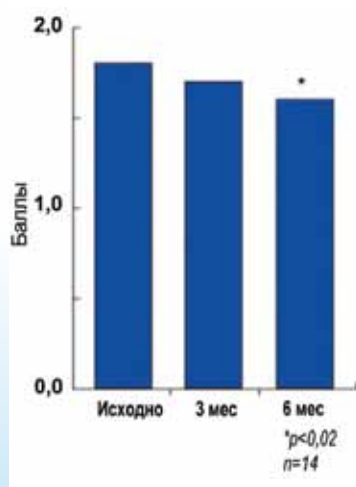


Рис. 4. Интенсивность кашля на фоне приема Эреспала

Таблица 2. Цитограмма больных с ХОЗЛ до и после лечения Эреспалом (M±SD)

Показатель	До лечения	Через 6 месяцев
Цитоз 1 мл	621 184±203	877 215±284*
Нейтрофилы, %	50,3±13,1	29,1±9,1*
Лимфоциты, %	6,9±1,4	10,6±3,2
Альвеолярные макрофаги, %	8,2±3,2	7,3±3,2
Бронхиальный эпителий, %	34,6±12,5	52,8±22,7*

\*p<0,05

повторной бронхоскопии через 6 мес отмечалось статистически достоверное уменьшение признаков воспаления и количества мокроты без динамики степени выраженности склеротических изменений (рис. 5).

По данным цитологического исследования бронхиальных смывов выявлены признаки воспаления, увеличение количества нейтрофилов (табл. 2).

Через 6 мес лечения Эреспалом на фоне базисной терапии бронхолитиками в цитограмме больных отмечалось статистически достоверное увеличение цитоза, клеток бронхиального эпителия и уменьшение нейтрофилов. Это может свидетельствовать о проявлении противовоспалительного эффекта Эреспала.

Таким образом, у больных ХОЗЛ легкой и умеренной стадии, находящихся в стабильном состоянии и принимающих длительное время базисную терапию бронхолитиками, в бронхиальном дереве сохраняются процессы воспаления. Степень воспаления уменьшается при дополнительной, длительностью не менее 6 мес, терапии Эреспалом. При этом наряду с клиническими проявлениями уменьшаются частота обострений, признаки обтурации бронхов мокротой, степень воспаления бронхиальной стенки.

Среди больных, получавших Эреспал®, побочные эффекты легкой степени, не потребовавшие отмены препарата, отмечены в 2 случаях (в 1 – боль в животе

и диспепсия, во 2-м – сухость во рту).

### Обсуждение

Эреспал® обладает многофакторным действием и, учитывая его противовоспалительный эффект, применение данного препарата у больных ХОЗЛ считается патогенетически обоснованным. Исследование противовоспалительной активности Эреспала по результатам бронхоскопических исследований у пациентов со стабильным течением ХОЗЛ выявило уменьшение степени воспаления и уменьшение обтурации мокротой бронхиального дерева. Анализ цитологической картины продемонстрировал увеличение цитоза, количества клеток бронхиального эпителия и уменьшение нейтрофилов, что свидетельствует о противовоспалительном эффекте.

Таким образом, на основании анализа результатов проведенных исследований можно отметить следующее:

- дополнительная терапия Эреспалом уменьшает клинические проявления и ускоряет процесс выздоровления у пациентов с острыми респираторными инфекциями по сравнению с неспецифической противовирусной терапией;
- у пациентов с обострением хронического необструктивного бронхита и ХОЗЛ I-II степени присоединение дли-

тельного приема Эреспала к базисной терапии бронхолитиками (ипратропия бромидом) способствует уменьшению симптомов – кашля и количества отделяемой мокроты, а также числа и продолжительности обострений;

- продемонстрирован противовоспалительный эффект Эреспала, особенно в комбинации с холинолитиками, который заключается в уменьшении степени воспаления бронхов, уровня маркеров воспаления (нейтрофилов, TNF-α, IL-8);
- для достижения противовоспалительного эффекта у пациентов со стабильным нетяжелым течением ХОЗЛ желателен длительный прием Эреспала в составе базисной терапии.

В целом пациенты отмечали улучшение состояния, а нежелательные эффекты, которые зарегистрированы в некоторых исследованиях, были легкими по интенсивности и не требовали отмены препарата.

Таким образом, по данным бронхоскопии и цитограммы бронхиальных смывов, присоединение Эреспала к холинолитикам способствует уменьшению выраженности кашля и степени хронического воспаления.

Список литературы находится в редакции

# Применение тиотропиума бромиды у больных хронической обструктивной болезнью легких в пожилом возрасте



Куликова Е.Е.

Отделение инвалидов и участников ВОВ КГКП  
1-я городская больница, г. Усть-Каменогорска

**Лечение больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) у пожилых – проблема, требующая от врача учета целого ряда факторов, характерных для течения этого заболевания в старших возрастных группах. Во-первых, анатомо-физиологические особенности пожилых. Для этих лиц характерна ригидность грудной клетки, снижение эластичности легочной ткани, уменьшение силы дыхательных мышц.**

Возрастное снижение эластических свойств легких ведет к уменьшению скорости выдоха и увеличению остаточного объема легких. С возрастом изменяется рецепторный аппарат легких, иннервация легких, также наблюдаются возрастные изменения других органов (почки, печень, сердечно-сосудистая система), что существенно влияет на фармакокинетику лекарственных средств, используемых в лечении ХОБЛ. Вторым весьма важным аспектом проблемы является наличие у пожилых лиц с ХОБЛ целого ряда сопутствующих заболеваний, характерных для этой возрастной категории. Поскольку курение – основной фактор риска ХОБЛ, то естественно наличие у этих больных и других хронических заболеваний, вызываемых курением. Ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, хронический гастрит – далеко не полный перечень заболеваний, закономерно

наблюдаемых у пожилых больных ХОБЛ. Наличие сопутствующих заболеваний у больных ХОБЛ нередко ведет к взаимному отягощению и к нежелательным эффектам лекарственных средств, применяемых в лечении как основного заболевания, так и сопутствующих (нарушения ритма от  $\beta_2$ -агонистов, бронхоспазм от  $\beta$ -блокаторов и пр.). Следующим аспектом проблемы лечения больных ХОБЛ является изменение личности пожилых: ослабление памяти, депрессивные состояния, ослабление слуха, остроты зрения, нарушение координации движения – факторы, ограничивающие возможности больных пользоваться ингаляторами. Число ошибок при использовании ингаляторов существенно снижает их эффективность. И чем больше кратность применения в течение суток ингалятора, тем больше допускается ошибок.

Все сказанное определяет це-

лесообразность специального подбора препаратов при лечении пожилых больных ХОБЛ.

Бронходилататоры – главные препараты в симптоматическом лечении ХОБЛ. Ингаляционная терапия предпочтительнее других методов введения препарата. Наиболее удобны пролонгированные ингаляционные бронходилататоры. Комбинации бронходилататоров более эффективны, чем каждый в отдельности [1]. При 1-й стадии обычно назначают короткодействующие препараты по потребности, во 2-й – постоянное применение одного или двух препаратов (в зависимости от эффективности), в 3-4-й стадии – комбинированное применение бронходилататоров с модификацией методов их доставки – спейсеры, небулайзеры. Поскольку при ХОБЛ предполагается длительное (многолетнее) применение бронходилататоров, необходимо учитывать их побочные эффекты и возможность

постепенного снижения эффективности.

$\beta_2$ -агонисты – препараты, оказывающие быстрый и выраженный бронходилатационный эффект преимущественно на уровне мелких воздухоносных путей. С возрастом количество и чувствительность  $\beta$ -рецепторов уменьшается, что ведет к снижению их эффективности.  $\beta_2$ -агонисты обладают аритмогенным действием, могут усугублять коронарную недостаточность, вызывать гипокалиемию, тремор и возбуждение. Гипокалиемию может усиливаться при одновременном с  $\beta_2$ -агонистами применении диуретиков, кортикостероидов, теофиллина. При использовании  $\beta_2$ -агонистов нарастает потребность миокарда в кислороде, а в условиях вентиляционных нарушений, вследствие ХОБЛ и при наличии ИБС – это верный путь к серьезным осложнениям. Кроме того, при их длительном применении возможна утрата эффективности из-за блокады  $\beta_2$ -рецепторов. Эти явления ограничивают лечебный потенциал  $\beta_2$ -агонистов у пожилых больных ХОБЛ.

Начало действия антихолинергических веществ чуть позже, но продолжительность достигнутого эффекта больше. Антихолинергические средства не кардиотоксичны, к ним не развивается привыкание. Антихолинергические препараты тормозят рефлекторную бронхоконстрикцию, а уровень их активности в этом отношении зависит от выраженности реакции бронхиальной мускулатуры [2]. Механизм действия антихолинергических препаратов при ХОБЛ не исчерпывается влиянием на тонус гладкой мускулатуры. Использование антихолинергических средств может способствовать улучшению проходимости в периферических отделах бронхолегочной системы за счет ограничения



секреции бронхиальной слизи. Современные антихолинергические препараты характеризуются способностью полно и продолжительно связываться с м-холинорецепторами (ХР), что ведет к практической утрате этими соединениями центральных свойств и повышает их периферическую холинолитическую активность. Они отличаются хорошей переносимостью, возможностью длительного использования без заметного снижения эффективности (тахифилаксии).

Неселективные антихолинергические агенты (ипратропиума бромид, окситропиума бромид) блокируют как пресинаптические ( $M_2$ ), так и постсинаптические ( $M_3$ ) рецепторы. Это может быть причиной парадоксальной бронхоконстрикции, наблюдаемой у некоторых лиц с ХОБЛ при ингаляционной терапии неселективными антихолинергическими препаратами. Поэтому

большие надежды возлагались на создание антихолинергических средств с высокой степенью селективности для  $M_1$ - и  $M_3$ -ХР и не обладающих способностью блокировать  $M_2$ -ХР.

Новый антихолинергический препарат пролонгированного действия – тиотропиум бромид (ТБ) – четвертичное аммониевое соединение. Этот препарат селективен для  $M_1$ - и  $M_3$ -ХР, что и определяет его превосходство перед неселективными антихолинергическими препаратами. Первые публикации по клиническому использованию ТБ у больных ХОБЛ появились в 1993 г. Maesen и соавт. [3] на 6 больных ХОБЛ показали, что однократная ингаляция ТБ хорошо переносится и оказывает длительное бронходилатирующее действие. Бронходилатирующее действие ТБ дозозависимо в рамках 10-160 мкг и достигает максимума примерно после 1,5-2 ч. Действие ТБ у большинства

пациентов продолжается примерно 10-15 ч. Возвращение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>) к исходным показателям происходит почти через 19 ч после ингаляции одной дозы. Специальные исследования на переносимость (физикальное исследование, ЭКГ, стандартные лабораторные тесты) не выявляли отклонений от исходных параметров.

В отделении для инвалидов и участников ВОВ было проведено исследование с участием 19 больных ХОБЛ, средний возраст 79 лет, с ОФВ<sub>1</sub> в среднем 38% должных величин (1,13 л). Больные получали 18 мкг ТБ в виде порошковых ингаляций с помощью ХендиХалера 1 раз в день. ОФВ<sub>1</sub> и ФЖЕЛ за час до ингаляции, непосредственно перед ингаляцией и через 30 мин, 1, 2, 3, 4, 5, 6 ч после ингаляции утренней дозы исследуемого препарата (ТБ) в 1, 2, 3 и 7-й дни исследования. В результате установлено, что под влиянием ТБ ОФВ<sub>1</sub> прирастает в среднем на 18% (0,19 л). Примерно 90% этого прироста наблюдается в течение 24 ч после приема первой дозы (16%, 0,17 л). Другие данные получены относительно изменений ФЖЕЛ под влиянием ТБ. Прирост этого показателя на 27% (0,67 л) произошел на 7-й тест-день. Около 70% этого прироста (0,47 л) достигнуто после приема 2 доз ТБ. Таким образом, при использовании ТБ отмечено отставание в улучшении ФЖЕЛ от ОФВ<sub>1</sub>.

В результате исследования сделано заключение о том, что под влиянием ТБ ОФВ<sub>1</sub> достигает устойчивого состояния в течение 48 ч применения препарата, а ФЖЕЛ улучшается медленнее и после 1 недели применения улучшение показателя еще продолжается. Это является дополнительным аргументом для применения ТБ в качестве средства поддерживающей (ба-

зисной) терапии больных ХОБЛ.

Единственное побочное действие, присущее ТБ – сухость во рту. Этот симптом появлялся в начале применения ТБ, легко переносился больными, исчезал самостоятельно при длительном применении препарата и не являлся поводом для прекращения использования ТБ.

Серьезной проблемой при использовании пролонгированных бронходилататоров у пожилых является их кардиотоксичность. Известные кардиотоксические действия  $\beta_2$ -агонистов существенно ограничивают возможности их использования у пожилых. Что касается ТБ, то опубликованы результаты нескольких специальных исследований с оценкой влияния ТБ на сердечно-сосудистую систему. В 2004 г. Chest S. Kesten и соавт. [4] опубликовали данные электрокардиографического исследования 196 больных ХОБЛ в возрасте 65 лет после однодневного применения 18 мкг ТБ. ТБ не влиял на число сердечных сокращений, ритм, интервал QT и проводимость. H. Covelli и соавт. (2005 г.) [5] опубликовали данные 12-недельного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования 196 амбулаторных больных ХОБЛ (средний возраст 65,8 года) с ОФВ<sub>1</sub> 60% должных величин и менее. Исследование проведено в 12 центрах США. Больные подвергнуты динамическому холтеровскому мониторингованию до начала исследования, на 8 и 12-й неделях приема ТБ или плацебо. В результате исследования не получено различий в показателях холтеровского мониторингования в группе ТБ и группе плацебо. На основании полученных данных авторы подчеркивают безопасность применения ТБ у больных ХОБЛ старшей возрастной группы. Дополнительным аргу-

ментом в пользу применения ТБ у лиц ХОБЛ старшей возрастной группы является способность препарата снижать давление в легочной артерии [6].

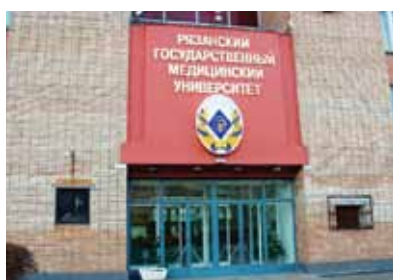
Особенностью ХОБЛ является ее прогрессирующее течение с постепенной утратой обратимого компонента бронхиальной обструкции. С сожалением приходится констатировать факт постепенного снижения эффективности бронходилатирующей терапии этих больных к 3-4-й стадии. Опыт длительного применения ТБ у больных ХОБЛ старшей возрастной группы у больных в поздних стадиях ХОБЛ (3-я стадия), вопреки ожиданиям, остается эффективным и позволяет компенсировать снижение эффективности других бронходилататоров ( $\beta_2$ -агонистов). Специальное 12-недельное исследование эффективности ТБ у больных ХОБЛ 3-й стадии [6], показало уменьшение выраженности таких клинических симптомов, как одышка, кашель, выделение мокроты, улучшение бронхиальной проходимости.

Таким образом, ТБ обладает целым набором достоинств, определяющих целесообразность его широкого применения при ХОБЛ в старших возрастных группах:

1. Надежный и продолжительный бронходилатирующий эффект, превосходящий таковой ипратропиума и сальметерола.
2. Сохранение эффективности при длительном применении.
3. Удобство применения. Однократность применения в сутки существенно повышает комплайнс.
4. Отсутствие кардиотоксичности.

*Список литературы находится в редакции*

# Место Супракса в лечении заболеваний верхних дыхательных путей в амбулаторных условиях. Упор на целесообразность



Садовникова И.И.  
РГМУ, г. Москва

**В лечении заболеваний верхних дыхательных путей на определенном этапе возникает вопрос о целесообразности применения антибактериальной терапии. Дилемма заключена в этиологических аспектах данной патологии. Такие формы заболеваний, как фарингиты, трахеиты, бронхиты, поражения ЛОР-органов являются, как правило, не первичным самостоятельным заболеванием, а в подавляющем большинстве случаев осложнением перенесенной или протекающей острой респираторно-вирусной инфекции (ОРВИ).**

Статистика утверждает, что ежегодно каждый третий житель в мире заболевает ОРВИ. В России этот показатель составляет 30 млн. человек (в Москве 2 млн). Характерной особенностью последних лет является преобладание в этиологической структуре ОРВИ вирусных инфекций негриппозной этиологии – 90% всех случаев. Ежегодно экономические затраты на терапию вирусных инфекций, вызванных не вирусом гриппа составляют около 40 млрд долларов США.

Основными вирусными возбудителями респираторных заболеваний являются риновирусы (от 25 до 40% всех вирусов), коронавирусы, вирусы гриппа и парагриппа. Реже встречаются респираторно-синтициальные вирусы, аденовирус, энтеровирус, реовирус и пиковирус. В 10-15% случаев во время эпидемии гриппа фиксируется смешанная гриппозно-аденовирусная инфекция. В межэпидемический период сочетание парагриппа

и аденовирусов снижается до 2,5-4%. Присоединение бактериальной инфекции и формирование вирусобактериального симбиоза провоцирует возникновение бактериальных осложнений. Вирусная инфекция (грипп, парагрипп 1 и 3-го типа, РС-вирус, аденовирус, риносинтициальный вирус), проникая в организм человека, снижают иммунологическую резистентность (нарушение работы цитокинов, поражение хелперско-супрессорного звена клеточного иммунитета), провоцируя тем самым изменение вирулентности сапрофитной флоры и формирование бактериальных осложнений. Чаще всего в группе риска оказываются дети, пожилые лица с наличием тяжелых соматических заболеваний, курильщики. Осложнения протекают прежде всего в виде поражений дыхательной системы (верхних дыхательных путей). Разнятся данные о возбудителях острого и обострений хронического бронхита. В некоторых стра-

нах Европы лидирует пневмококк, в США до 50% составляет *H. influenza*. Обострение хронического бронхита связывают с нетитруемыми штаммами *H. Influenzae* (30-40%), *Streptococcus pneumoniae* (20-30%) и *Moraxella catarrhalis* (10-20%). Отмечен также высокий уровень (до 25-35%) всех обострений хронического бронхита за счет *Haemophilus parainfluenzae*. Наиболее частым бактериальным возбудителем остается пневмококк. Отмечено, что в последние годы резко увеличилось количество пенициллинорезистентных штаммов *S. pneumoniae*, что значительно затрудняет подбор адекватной антибактериальной терапии. Другой патогенный агент – *Moraxella (B) catarrhalis* является сапрофитной флорой, но способен к переходу к вирулентности, вызывая адгезию на орофарингеальных клетках в возрастной группе более 65 лет.

Факторами риска в данной ситуации, помимо возраста, являются

хронические обструктивные заболевания легких и выраженная загрязненность воздуха (мегаполисы, а также центры угольной и металлургической промышленности). Проникая в воздухоносные пути, вирусная инфекция вызывает различный характер повреждений слизистой оболочки верхних дыхательных путей. Парагрипп, грипп, цитомегаловирусная инфекция приводят к дистрофии и деструкции эпителия с отторжением целых слоев. Для риносинтициальной вирусной инфекции типична гиперплазия эпителия мелких бронхов и бронхиол с нарушением бронхиальной проводимости.

Аденовирусная инфекция создает условия для образования выраженной экссудации слизистых оболочек, разрывлений и отторжений эпителия, что в дальнейшем может сопровождаться образованием ателектазов и обструкции дыхательных путей.

Многообразие патогенных механизмов формирует и неоднотипность клинической картины поражений верхних дыхательных путей. Поскольку лабораторная диагностика возбудителя заболеваний массово в амбулаторных условиях проводится недостаточно широко, то представляется целесообразным для более точной верификации возбудителя воспользоваться информацией в таблице 1.

Особенностью многих штаммов вирусных и бактериальных

патогенов является возрастающая резистентность к антибактериальной терапии. Устойчивость микроорганизмов объясняется способностью продуцировать ферменты бета-лактамазы. Впервые об этом феномене стало известно в 1974 году, когда связали устойчивость возбудителя *H. Influenzae* к  $\beta$ -лактамам антибиотикам (пенициллин и ампициллин) с выработкой фермента TEM-1, разрушавшего лекарственные препараты. Позднее аналогичный фермент ROB-1 был описан в США и во Франции. Условиями развития пенициллинорезистентности считают возраст до 7 лет и старше 60 лет, тяжелые соматические заболевания (сахарный диабет, сердечная недостаточность, заболевания печени и почек), длительная предшествующая антибактериальная терапия. Формирование устойчивости к лекарственным средствам может происходить в результате:

- изменения проницаемости клеточной стенки бактерий для препарата;
- изменения места действия лекарственного средства в микробной стенке;
- активного выведения антибиотика из микробной клетки;
- продуцирования фермента ( $\beta$ -лактамазы), который гидролизует антибиотик и тем самым инактивирует его.

По данным ученых, в Австрии и Германии среди *H. influenzae* частота

$\beta$ -лактамазопродуцирующих штаммов не превышает 2%, в Бельгии и во Франции – более 10%, в Испании свыше 30%. По отношению к вирусу *Moraxella catarrhalis* – примерно 95% штаммов *M.(B) catarrhalis* способны продуцировать  $\beta$ -лактамазы (BRO-1 и BRO-2).

Кроме повышенной пенициллинорезистентности микроорганизмов, параллельно отмечается другая тенденция – снижение чувствительности и к другим антибиотикам. В частности, к макролидам, цефалоспорином, тетрациклином и триметоприм/сульфаметаксазолу.

Устойчивость бактериальной флоры к воздействию антибиотиков выражается в следующих цифрах: не более 2% *Strep. pneumoniae* устойчивы к пенициллину, однако появляются штаммы с устойчивостью до 10%. При этом – выраженное снижение эффективности цефалоспоринов I и II поколения. Настораживает повышение устойчивости к макролидам: в Европе до 35%, в России – до 12%. Крайне высока резистентность к тетрациклину и ко-тримоксазолу – более 50%. Существенное увеличение частоты резистентности к ранним фторхинолонам.

#### Подходы в лечении

Своевременное и адекватное назначение антибактериальной терапии в случаях острого хронического бронхитов – залог быстрого выздоровления пациента.

Таблица 1. Верификация возбудителей заболеваний верхних дыхательных путей

Возбудитель	Характерные черты
Вирус гриппа А	Крупные эпидемии 1 раз в 3 года, регион – целые страны, наиболее частая причина клинически тяжело протекающего гриппа, высокая смертность во время заболевания
Вирус гриппа В	Эпидемии 1 раз в 5 лет, пандемии реже и менее тяжелое течение, чем при инфекции гриппа А
Парагрипп (типы 1 и 3)	Изолированные случаи, эпидемиологически не связанные между собой
Аденовирусы	Изолированные случаи, эпидемиологически не связанные между собой
Пневмококки	У людей среднего возраста или пожилых; внезапное начало; признаки поражения верхних дыхательных путей
Микоплазмы	У людей старше 30 лет; признаки поражения на ранних стадиях; сухой кашель
<i>Bardetella pertussis</i>	Длительный кашель
<i>Heamophilus influenzae</i>	Курильщики и больные хроническим бронхитом
<i>Moraxella catarrhalis</i>	Хронический бронхит и лица с иммунодефицитом

С целью оптимизации проведения курсов антибактериальной терапии Grossman в 1997 году выделил несколько групп пациентов, страдающих поражениями верхних дыхательных путей, основываясь на показателях возраста, частоты обострений в год, наличия сопутствующей патологии, признаков и выраженности бронхиальной обструкции.

Показатели функции внешнего дыхания (объем форсированного выдоха за 1 секунду) оказывают неоценимую помощь в подборе адекватной терапии, так как в зависимости от нарушений бронхиальной проводимости меняется состав патогенной флоры. При нарастании обструкции увеличивается количество *Enterobacteriaceae* и *Pseudomonas aeruginosa* при сохраняющихся концентрациях *H. influenzae* и *M. catarrhalis*. При ОФВ1 более 50% (1 и 2 группы пациентов) наиболее частой причиной обострения является *H. influenzae*, *M. catarrhalis* и *S. pneumoniae*. При ОФВ1 менее 50% (3 группа пациентов) к вышеуказанным возбудителям присоединяются грамотрицательная флора (*Klebsiella* gr. и др.), повышается резистентность к  $\beta$ -лактамам антибиотикам. При постоянной продукции гнойной мокроты возрастает вероятность участия в воспалительном процессе *Enterobacteriae* и *Ps. aerogenosa*. На значение антибактериальной терапии на амбулаторном этапе проводится все-таки эмпирически.

Успешность лечения напрямую зависит от правильного выбора препарата с максимально подходящим

спектром против возможного возбудителя.

Интересны сведения об эффективности антибактериальной терапии в свете количественной гипотезы «падения и подъема». Суть ее заключается в следующем: существуют два вида бактериальной нагрузки – высокая и низкая (бактериальная нагрузка – число микроорганизмов, концентрация которых превышает определенный количественный порог). При достижении порогового количества микроорганизмов стартует воспалительный процесс с клиническими проявлениями в виде температурной реакции, изменений в сторону ухудшения параметров мокроты, кашель и т.д. У ранее здоровых лиц только высокий уровень бактериальной нагрузки может сопровождаться развитием клинической картины заболевания. При усугубляющих факторах (пожилой возраст, выраженная бронхиальная обструкция, тяжелая сопутствующая патология) количество патогенной флоры может быть на низком уровне (низкая биологическая нагрузка). Критический уровень патогенной флоры не достигается, и обострение заболевания обозначается, как слизистое. Характерной особенностью таких обострений является малая эффективность проводимой антибактериальной терапии.

На современном этапе препаратами 1-го ряда при лечении поражений верхних дыхательных путей являются аминопенициллины, в том числе в комбинации с ингибиторами  $\beta$ -лактамаз (клавулановой кислотой или сульбактамом), оральные цефалоспорины II и III поколения, ма-

кролиды (особенно при подозрении на атипичные патогенные микроорганизмы). Их распространение объясняется высокой бактерицидной активностью в отношении большинства возбудителей заболеваний, хорошим распределением в организме, низкой токсичностью, относительно низкой стоимостью.

Помимо спектра бактерицидной активности антибиотиков, огромное значение имеет способность проникновения препарата в очаги воспаления, слизистую бронха и мокроту. Соответственно, эффективность препарата напрямую коррелирует с его концентрацией в средах и тканях. Так, для *H. influenzae* концентрация в мокроте ампициллина ниже, чем минимальная предельная концентрация (МПК) для этого возбудителя, и она недостаточна для подавления роста и размножения возбудителя. При сочетании с ингибитором (клавулановой кислотой) достигаются субоптимальные концентрации для амоксциллин-резистентных штаммов. Для других групп антибиотиков концентрация в мокроте превышает МПК для данного возбудителя респираторной инфекции.

**Аминопенициллины** активны в отношении стрептококков, пневмококков, грамотрицательных кокков, а также анаэробов. Меньшая активность в отношении энтерококков. Большинство штаммов стафилококков (85-90%) в настоящее время вырабатывают бета-лактамазы и устойчивы к действию природных пенициллинов. Классические аминопенициллины неактивны по отношению к штаммам, продуцирующим бета-лактамазы, а именно такой способностью обладают

Таблица 2.

1 группа	Острый трахеобронхит	В жалобах преобладает кашель с трудноотделяемой гнойной мокротой, анамнез неотягощен, соматических заболеваний нет, признаков бронхиальной обструкции нет	
2 группа	Простой хронический бронхит	Возраст до 65 лет, частота обострений – до 4 в год, увеличение объема мокроты и усугубление ее характера (до гнойного) в период обострения	ОФВ1 более 50% от нормативных
3 группа	Осложненный хронический бронхит	Пациенты старше 65 лет, обострения более 4 раза в год, ухудшение параметров отделяемой мокроты при обострениях, частая сопутствующая патология	ОФВ1 менее 50% от нормативных
4 группа	Хроническая бронхиальная инфекция	Любая возрастная группа при наличии сопутствующей патологии с постоянным выделением гнойной мокроты и возможным развитием бронхоэктазов, с тяжелым течением, нередко с развитием острой дыхательной недостаточности	ОФВ1 менее 30%

*H. influenzae*, *M. catarrhalis*. Сейчас активно применяются защищенные аминопенициллины, блокирующие действие ферментов.

**Макролиды.** Особенностью данной группы является хорошее проникновение во многие органы, ткани и среды организма. Макролиды определяются в высоких концентрациях в миндалинах, паренхиме легких, в бронхиальном секрете, плевральной жидкости, придаточных пазухах носа,

превышающих уровень препарата в сыворотке крови. Так называемая «тропность» макролидов к органам дыхания наряду с высокой активностью против основных пневмотропных возбудителей и определила распространение этой группы препаратов среди пациентов с легочной патологией. Высокая чувствительность к макролидам отмечается со стороны таких возбудителей, как пневмококки, стафилококки, микоплазма, хла-

мидии, низкая – в отношении гемофильной палочки.

Однако появляется все больше данных о повышении устойчивости пневмококка к макролидам во всех странах мира. С учетом этих данных, а также относительно низкого процента других возбудителей, чувствительных к этим препаратам, в формировании заболеваний верхних дыхательных путей, макролиды рассматриваются, как препараты выбо-

Таблица 3. Варианты назначения антибактериальных препаратов при анализе эпидемиологических данных

Эпидемиологическая ситуация	Возбудитель	Антибиотик
Эпидемия гриппа	Вирус + стафилококк	<ul style="list-style-type: none"> <li>Полусинтетические пенициллины, в том числе с клавулановой кислотой</li> <li>Цефалоспорины 1-го и 2-го поколения</li> <li>Аминогликозиды</li> <li>Фторхинолоны</li> <li>Карбапенемы</li> </ul>
Вспышка ангины	Стрептококк	<ul style="list-style-type: none"> <li>Полусинтетические пенициллины, в том числе с клавулановой кислотой</li> <li>Цефалоспорины 1 и 2 поколения</li> <li>Макролиды</li> </ul>
Вспышка невирусной инфекции	Микоплазма Хламидии	<ul style="list-style-type: none"> <li>Макролиды</li> </ul>

Таблица 4. Варианты назначения антибактериальных препаратов при анализе анамнестических данных

Анамнез	Возбудитель	Антибиотик
Молодые, здоровые люди	Пневмококк Гемофильная палочка Микоплазма Хламидии	<ul style="list-style-type: none"> <li>Полусинтетические пенициллины, в том числе с клавулановой кислотой</li> <li>Цефалоспорины 1 и 2 поколения</li> <li>Макролиды</li> </ul>
Старiki, отягощенные болезнями	Стафилококк Гр (-) флора Пневмококк	<ul style="list-style-type: none"> <li>Полусинтетические пенициллины с клавулановой кислотой</li> <li>Цефалоспорины 2 и 3 поколения</li> <li>Аминогликозиды</li> <li>Фторхинолоны</li> <li>Карбапенемы</li> </ul>
Пациент, заболевший в стационаре	Стафилококк Гр (-) флора Грибы	<ul style="list-style-type: none"> <li>Полусинтетические пенициллины с клавулановой кислотой</li> <li>Цефалоспорины 2 и 3 поколения</li> <li>Аминогликозиды</li> <li>Фторхинолоны</li> <li>Карбапенемы</li> <li>Ванкомицин</li> <li>Антимикотические препараты</li> </ul>
Больные с врожденным или приобретенным иммунодефицитом	Гр (-) флора Цитомегаловирус Пневмоциста	<ul style="list-style-type: none"> <li>Цефалоспорины 2 и 3 поколения</li> <li>Аминогликозиды</li> <li>Фторхинолоны</li> <li>Карбапенемы</li> <li>Ацикловир</li> <li>Бисептол</li> </ul>

ра при подозрении в первую очередь на атипичные виды инфекций.

**Цефалоспорины.** Популярность использования этих препаратов объясняется наличием следующих характерных особенностей:

- бактерицидное действие,
- хорошие фармакокинетические показатели,
- устойчивость к бета-лактамазам стафилококков у препаратов I и II поколения и грамотрицательных бактерий III и IV поколений,
- простота и удобство дозирования,
- возможность сочетания с другими антибактериальными средствами.

Цефалоспорины III поколения обладают высокой активностью в отношении грамотрицательных микроорганизмов; кроме того, некоторые препараты этой группы (цефтиазим, цефоперазон) активны в отношении *P. aeruginosa*. Пероральные цефалоспорины практически лишены антистафилококковой активности (цефиксим, цефтибутен).

При сравнении антибактериальной активности в группе бета-лактамов, оральные цефалоспорины превосходят аминопенициллины в отношении пневмококка, пиогенного стрептококка, гемофильной палочки и максиллы. Против атипичных возбудителей респираторной инфекции (хламидии, микоплазмы, легионелла) бета-лактамы, в том числе и оральные цефалоспорины, действуют плохо. Однако надо уточнить, что этот спектр в случаях возникновения поражения верхних дыхательных путей встречается редко и более характерен для возникновения пневмоний.

**Супракс**, являясь пероральным лекарственным средством, по своим бактерицидным свойствам не уступает парентеральным цефалоспорином III поколения. Создание эффективной концентрации препарата в таких средах, как мокрота (0,016-0,04), в легочной ткани (0,04-0,22), а также кровь и другие очаги воспаления, выделяют его из ряда антибактериальных препаратов. Минимальная подавляющая концентрация (МПК) цефиксима составляет в отношении *Streptococcus pneumoniae* – 0,01-0,25, *H. influenzae*

Таблица 5. Назначение антибиотика после микробиологической идентификации возбудителя

Данные микробиологического анализа	Антибиотик
<b>Пневмококк</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Пенициллины, в том числе с клавулановой кислотой</li> <li>■ Цефалоспорины 1 и 2 поколения</li> <li>■ Макролиды</li> </ul>
<b>Стрептококк</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Полусинтетические пенициллины с клавулановой кислотой</li> <li>■ Цефалоспорины 1 и 2 поколения</li> <li>■ Макролиды</li> </ul>
<b>Стафилококк</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Полусинтетические пенициллины с клавулановой кислотой</li> <li>■ Цефалоспорины 1 и 2 поколения; аминогликозиды</li> <li>■ Фторхинолоны</li> <li>■ Ванкомицин (при резистентности к метициллину)</li> </ul>
<b>Гемофильная палочка</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Полусинтетические пенициллины</li> <li>■ Цефалоспорины 1 и 2 поколения</li> <li>■ Макролиды</li> </ul>
<b>Клебсиелла</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Цефалоспорины 1 и 2 поколения</li> <li>■ Аминогликозиды</li> <li>■ Фторхинолоны</li> </ul>
<b>Синегнойная палочка</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Цефалоспорины 3 поколения</li> <li>■ Аминогликозиды</li> <li>■ Фторхинолоны</li> </ul>
<b>Протей, кишечная палочка</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Цефалоспорины 2 и 3 поколения</li> <li>■ Аминогликозиды</li> <li>■ Фторхинолоны</li> <li>■ Карбапенемы</li> </ul>
<b>Легионелла</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Макролиды</li> <li>■ Фторхинолоны</li> </ul>
<b>Микоплазма Хламидии</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Макролиды</li> </ul>

– 0,06-0,25, *M. catarrhalis* – 0,01-0,8 (3,6), что создает выгодные условия для проявления бактерицидной активности, так как в большинстве случаев совпадает с минимальной бактерицидной концентрацией (МБК). Биодоступность Супракса при приеме внутрь составляет 50% независимо от приема пищи, максимальная концентрация при таком приеме достигается через 4 часа. При приеме с пищей наступление максимальной концентрации происходит раньше на 0,8 часа. Около 50% дозы выводится с мочой в неизменном виде в течение 24 часов, около 10%. Однократный прием препарата в день независимо от приема пищи создает благоприятные условия для

лечения и приверженности пациентов к проведению полного курса терапии и формирует возможность при необходимости проводить ступенчатую терапию в пульмонологической и урологической практике с целью достижения максимального положительного эффекта.

Суммируя вышесказанное, можно говорить о том, что эмпирический подход к назначению антибактериального лечения основывается на оценке клинического состояния больного, анализе эпидемиологической обстановки, анамнестических данных и целесообразности. В медицинских стандартах врачам рекомендован именно такой подход к выбору терапии.

# Хроническое обструктивное заболевание легких: не так все безнадежно



Юдина Л.В.

Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев

**ХОЗЛ является одним из наиболее распространенных патологических состояний во всем мире и характеризуется высоким уровнем смертности. Ежегодно это заболевание приводит к 2,75 миллиона случаев смерти. Социальное бремя ХОЗЛ связано не только с инвалидизирующим нарушением функции внешнего дыхания. Это заболевание сопровождается кардиологическими осложнениями и является фактором риска развития рака легких, метаболического синдрома, остеопороза, кахексии и депрессии [4].**

ХОЗЛ является заболеванием с многокомпонентной патофизиологией. Основу патогенеза ХОЗЛ составляет хроническое диффузное неаллергическое воспалительное поражение дыхательных путей [1, 2]. Особенностью ХОЗЛ является вовлечение в воспалительный процесс терминальных бронхиол с развитием перибронхиального фиброза, эмфиземы, нагрузкой на правые отделы сердца, что в конечном итоге приводит к фатальному концу. Ухудшение функции дыхания при ХОЗЛ вызвано в первую очередь воспалением мелких бронхов (менее 2 мм в диаметре), что уменьшает объем дыхания [5]. Предложенные схемы базисной терапии ХОЗЛ предусматривают регулярный прием бронхолитических препаратов (холинолитиков короткого и длительного действия,  $\beta_2$ -агонистов короткого и длительного действия, метилксантинов или их комбинаций). Они, к сожалению, могут лишь уменьшить симптомы обструкции (то есть оказать симптоматическое действие), но не решить главную задачу – **устранение прогрессирования патологического процесса, в основе которого помимо спазма бронхов лежит и вялотекущее воспаление.**

Ряд авторов убедительно доказали, что воспаление респираторных и терминальных бронхиол приводит к бронхиальной обструкции, в основе которой лежат отек стенки бронхов [9], накопление слизи [18], аномалии движения стенки бронхов [18, 25] или сужение просвета бронхов [20, 21]. Кроме того, гиперреактивность бронхов вызывается воспалительным процессом в слизистой оболочке дыхательных путей [24]. Степень нарушения бронхиальной проходимости тесно связана с воспалением респираторных и терминальных бронхиол [23, 25]. Изменение мукоцилиарного транспорта и воспалительный отек при ХОЗЛ приводят к нарушению бронхиальной проходимости и формируют так называемый обратимый компонент бронхиальной обструкции. В связи с этим при лечении больных ХОЗЛ необходимо направлять усилия на проведение ранней противовоспалительной терапии. Поэтому в настоящее время в схемы базисной терапии ХОЗЛ включаются противовоспалительные препараты, которые позволяют уменьшить бронхиальную обструкцию как путем прямого снижения гиперреактивности, так и опосредо-

ванно, способствуя замедлению прогрессирования болезни [3]. К таким препаратам относятся ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС), которые рекомендуется назначать больным со снижением объема форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1) ниже 50 % от должного и повторяющимися обострениями [3].

В последнее десятилетие был проведен ряд рандомизированных контролируемых исследований, в которых были получены доказательства положительной роли ГКС при обострении ХОЗЛ. В этих исследованиях показана способность системных ГКС оказывать дополнительный эффект в улучшении функциональных показателей, снижать риск неудач терапии и сокращать длительность пребывания больных в стационаре [5, 6]. Поэтому современные международные руководства рекомендуют назначение системных (внутривенных и оральных) форм ГКС всем госпитализированным больным с обострением ХОЗЛ.

Предпосылками положительного эффекта ГКС при обострении ХОЗЛ являются умеренное увеличение числа эозинофилов в слизистой дыхательных путей и повышение уровня

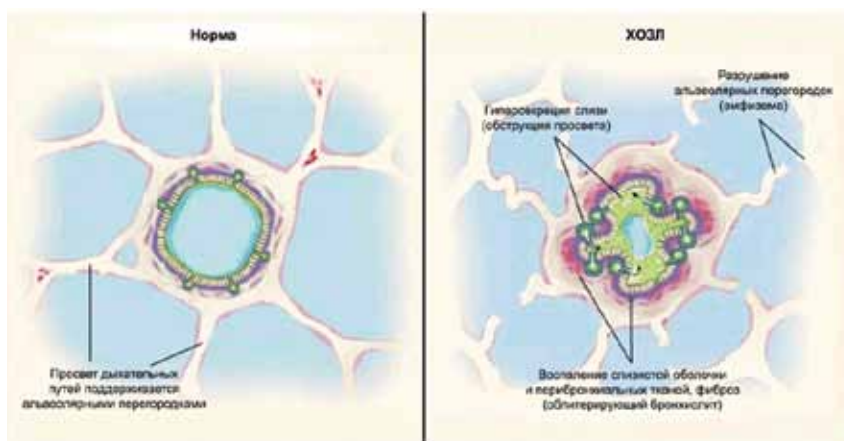
воспалительных цитокинов, то есть воспалительный ответ, который может быть подавлен кортикостероидами. Поскольку ГКС являются наиболее мощными противовоспалительными средствами, их стали использовать не только в фазе обострения ХОЗЛ, но и в фазе ремиссии для длительной терапии. С этой целью рекомендуются ингаляционные ГКС. В соответствии с рекомендациями GOLD **регулярное лечение ИГКС больным ХОЗЛ показано в следующих случаях:**

- если у пациента по данным спирометрии отмечается их положительное влияние;
- у пациентов с объемом форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) менее 50% и повторяющимися обострениями, требующими лечения антибиотиками или системными ГКС.

Перед назначением пациентам ИГКС GOLD рекомендует проведение пробной терапии ИГКС сроком от 6 недель до 3 месяцев для выявления пациентов с положительным эффектом длительной ингаляционной терапии стероидами. Сформулирован тест обратимости, позволяющий спрогнозировать целесообразность назначения кортикостероидов. После исходного определения ОФВ1 следует провести пробную пероральную терапию: 20-30 мг/сутки из расчета 0,4-0,6 мг/кг (по преднизолону) в течение 2-3 недель или ингаляционно (на период 6-12 недель). Увеличение ОФВ1 на 10-15% (или 150-200 мл) после пробного применения стероидов рассматривается как положительное влияние кортикостероидов на бронхиальную проходимость и дает основания для продолжительной терапии ИГКС. Тест на обратимость бронхиальной обструкции может проводиться с использованием пикфлоуметрии (положительным считается увеличение мощности выдоха на 20%) [8, 9].

Преимуществами ингаляционного пути введения являются:

- более быстрое достижение эффективной концентрации пре-



Механизмы ограничения воздушного потока при ХОЗЛ. В периферических дыхательных путях у больных с ХОЗЛ, в отличие от нормальных дыхательных путей, наблюдается ограничение воздушного потока вследствие снижения альвеолярного натяжения, воспалительной обструкции дыхательных путей и обструкции просвета слизию

парата в бронхах;

- использование значительно меньших доз, чем при системном введении;
- минимизация нежелательных эффектов.

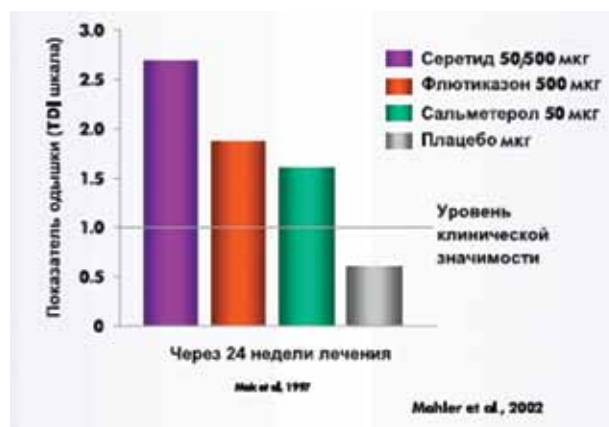
ИГКС отличаются от системных кортикостероидов своими фармакологическими свойствами: липофильностью, быстротой инактивации, коротким периодом полувыведения из плазмы крови. Важно учитывать, что лечение ИГКС является местным (топическим). Это обеспечивает выраженный противовоспалительный эффект непосредственно в бронхиальном дереве при минимальных системных проявлениях. Исследования обнаружили и определенное положительное влияние на течение ХОЗЛ. Установлено, что применение ИГКС в течение 1 года ведет к снижению тяжести обострений на 35% (исследование TRISTAN), трехгодичное применение – на 25 % (ISOLDE), а применение больших доз триамцинолона в течение 4 лет (Lung Health Study II) – на 53 %. Наряду с этим фактом обнаружено положительное влияние ИГКС на качество жизни. В мета-анализе The Inhaled Steroids in Obstructive Lung Disease in Europe (ISOLDE) сравнили эффект применения флутиказона (1 мг/сут.) с плацебо у 751 пациента с ХОЗЛ средней тяжести. Всем больным провели пробное лечение преднизолоном

в дозе 0,6 мг/кг/сут. в течение 2 недель; флутиказон назначали пациентам с увеличением ОФВ1 на 60 мл и более. Лечение флутиказоном приводило к значимому снижению частоты обострений ХОЗЛ и меньшему снижению качества жизни по опроснику Госпиталя святого Георгия (SGRQ) [11]. В этом исследовании (ISOLDE) уже к концу 1-го года состояние больных, получавших флутиказон, было лучше, чем больных, получавших плацебо, а к концу 2-го года эти различия стали клинически значимыми. В проведенных больших ретроспективных исследованиях показано, что применение ИГКС уменьшает риск смертельных случаев среди пациентов с ХОЗЛ до 25-42% [12-16]. Это дало основание включить кортикостероиды в стандарты лечения больных ХОЗЛ. Согласно этим рекомендациям, больным ХОЗЛ с тяжелым течением к бронходилатирующей терапии добавляют ИГКС.

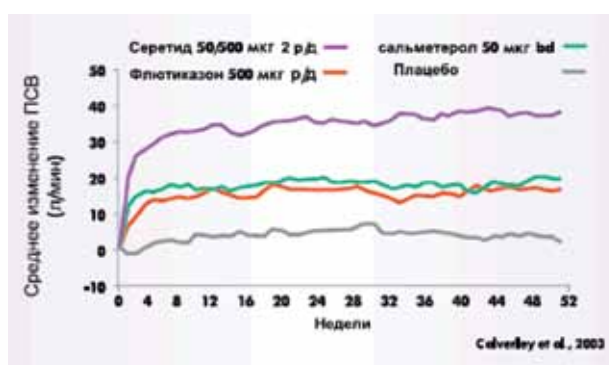
Наличие важных дополнительных небронходилатирующих эффектов  $\beta_2$ -агонистов длительного действия (ингибирование пролиферации и высвобождения нейропептидов, усиление мукоцилиарного транспорта, увеличение секреции сурфактанта, ингибирование пропотевания протеинов плазмы) подтвердило целесообразность их использования, что и позволи-

ло рекомендовать  $\beta_2$ -агонисты длительного действия для базисной терапии больных ХОЗЛ. Изучая потенциал долгосрочного влияния ИГКС и  $\beta_2$ -агонистов длительного действия на смертность, Sin и Tu [17] использовали обширную канадскую базу данных и продемонстрировали, что пожилые пациенты, страдающие ХОЗЛ, имели больше преимуществ при применении ИГКС сразу после госпитализации. Более высокий уровень выживаемости наблюдался у пациентов с ХОЗЛ, которые применяли комбинированную терапию. В исследовании больных с ХОЗЛ, которые недавно поступили в стационар, было показано увеличение выживаемости при комбинированном применении сальметерола и флутиказона пропионата по сравнению с применением каждого препарата в отдельности [17]. Эффективной является комбинация глюкокортикоидов и  $\beta_2$ -адреностимуляторов длительного действия. В рандомизированном клиническом испытании TRISTAN (Trial of Inhaled Steroids and Long-acting Beta-agonists) комбинированный препарат, содержащий сальметерол и флутиказон, гораздо эффективнее улучшал проходимость бронхов, чем его компоненты по отдельности. Ретроспективный анализ показал, что комбинированная терапия сальметеролом/флутиказона пропионатом (САЛ/ФП) уменьшает смертность и случаи повторной госпитализации больных с ХОЗЛ, а по сравнению с монотерапией ИГКС снижает риск смертельных случаев до 52-54% [18, 19]. В исследовании TRISTAN установлено, что комбинированная терапия сальметеролом/флутиказона пропионатом положительно влияет на симптоматику ХОЗЛ. Доказано, что она улучшает бронхиальную проходимость, хорошо влияет на самочувствие больных, качество жизни и выраженность симптомов, что позволяет снижать объем симптоматической терапии  $\beta_2$ -адреномиметиками короткого действия, уменьшая число обострений ХОЗЛ. Пациенты, принимающие такую комбинацию, уже на первой неделе могут ощутить улучшение функции внешнего дыхания. Также значительно снижается частота обострений заболевания, что является важным фактором в установлении контроля над прогрессированием ХОЗЛ.

Проведенные исследования позволили сделать вывод, что регулярное использование флутиказона пропионата (в качестве монотерапии или в сочетании с сальметеролом) ассоциировано со снижением смертности. Для проверки гипотезы о возможном положительном влиянии комбинированной терапии  $\beta_2$ -агонистом и ингаляционным ГКС на снижение смертности при ХОЗЛ было проведено крупное международное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование Towards a Revolution in COPD Health (TORCH). Это исследование проводилось в 444 центрах 42 стран мира у более 6000 пациентов. Основной целью этого масштабного исследования было определение влияния фиксированной комбинации САЛ/ФП 50/500 мкг дважды в день на смертность от любых причин в течение 3 лет у пациентов со среднетяжелым/тяжелым течением ХОЗЛ. TORCH – первое в истории ХОЗЛ крупное ис-



Влияние Серетид на функцию внешнего дыхания у больных ХОЗЛ



Серетид уменьшает одышку при ХОЗЛ

следование, целью которого было выяснить, может ли фармакотерапия влиять на смертность при ХОЗЛ. Результаты сравнивались с плацебо. Показатель смертности от любых причин по сравнению со смертностью от какого-либо отдельного заболевания является более строгим, так как у пациентов с ХОЗЛ, как правило, имеется ряд ко-морбидных заболеваний и они могут умереть от рака, инфаркта, инсульта и т.д.

Были поставлены и дополнительные цели:

- изучение влияния САЛ/ФП 50/500 мкг дважды в день на частоту среднетяжелых и тяжелых обострений ХОЗЛ;
- оценка действия САЛ/ФП 50/500 дважды в день на общее состояние здоровья.

Критериями включения в исследование были: подтвержденный диагноз ХОЗЛ (в соответствии с определением Европейского респираторного общества – ERS), возраст  $\geq 40$  и  $\leq 80$  лет, анамнез курения  $\geq 10$  пачко-лет, обратимость обструкции  $< 10\%$  от должного значения ОФВ1, ОФВ1  $< 60\%$  от должного значения (до применения бронходилататора), отношение ОФВ1/ФЖЕЛ  $\leq 70\%$ , способность правильно пользоваться ингалятором Мультидиск. На протяжении 3 лет фиксировались смертность от любой причины (в том числе от ХОЗЛ), частота обострений ХОЗЛ и качество жизни (по респираторному опроснику святого Георгия – St. George's Respiratory Questionnaire), а также функция внешнего дыхания по данным постбронходилататорной спиро-

метрии. Полученные данные свидетельствовали о том, что на фоне использования комбинированного препарата Серетид™ (сальметерол/флутиказона пропионат) в форме для ингаляционного применения в течение 3 лет относительное снижение уровня смертности составляло 17% по сравнению с таковым у пациентов, получавших плацебо ( $p = 0,052$ ). Это исследование являлось первым, в котором был выявлен эффект фармакотерапии в отношении смертности вследствие всех причин у пациентов с ХОЗЛ. При приеме Серетид™ наблюдалось снижение частоты обострений ХОЗЛ на 25% и улучшалось качество жизни ( $p < 0,001$ ). Кроме того, по результатам трехлетнего исследования TORCH, у пациентов с ХОЗЛ соотношение частоты среднетяжелых/тяжелых обострений составляло 0,75 в пользу комбинированной терапии по сравнению с плацебо, 0,88 по сравнению с монотерапией  $\beta_2$ -агонистами длительного действия и 0,91 по сравнению с ингаляционными кортикостероидами. В течение 3 лет наблюдения было зарегистрировано 875 смертельных исходов. В 27 % случаев причиной смерти была сердечно-сосудистая патология, в 35% – легочная, в 21 % случаев – рак. Частота общей смертности составила 12,6% в группе САЛ/ФП, 13,5% – в группе САЛ, 16,0% – в группе ФП и 15,2% – в группе плацебо. Таким образом, абсолютное снижение риска смерти при комбинированной терапии по сравнению с плацебо составило 2,6 %, но не достигло предусмотренных статистически значимых различий. Несмотря на то, что в иссле-



довании TORCH преимущество комбинированной терапии перед плацебо в отношении смертности не достигло формального уровня статистической значимости, выраженность эффекта комбинированного препарата является значимой для клинической практики. Она сопоставима с результатами тех исследований, на основании которых делается заключение об эффективности таких методов, как применение статинов при ИБС и отказ от курения при ХОЗЛ. Результаты исследования TORCH показали, что при использовании комбинации САЛ/ФП существует тенденция к снижению летальности от любых причин у пациентов с тяжелой и среднетяжелой ХОЗЛ. Частота обострений ХОЗЛ также является важным критерием эффективности лечения, и результаты исследования TORCH показали снижение частоты обострений во всех группах терапии, а также снижение частоты госпитализаций в группах, получавших как фиксированную комбинацию САЛ/ФП, так и сальметерол, по сравнению с группой плацебо. Важно, что у этих пациентов применение Серетид™ сопровождалось улучшением качества жизни в течение всего периода исследования. Наряду со сни-

жением частоты развития обострений прием препарата Серетид™ сопровождался увеличением частоты развития пневмонии (только небольшое число эпизодов подтверждалось рентгенологически) в группах ингаляционного ГКС – побочный эффект, прежде не описываемый в литературе и требующий специального изучения.

Таким образом, результаты исследования TORCH позволяют пересмотреть текущие цели терапии ХОЗЛ, так как у этой категории пациентов важно не только увеличить продолжительность жизни, но и улучшить ее качество на длительный срок. Длительное применение большими ХОЗЛ комбинированной терапии, включающей в себя бронходилататоры длительного действия и ИГКС, снижает риск смерти от всех причин, улучшает качество жизни и снижает количество обострений. Возможность достижения новых целей была продемонстрирована в исследовании с использованием фиксированной комбинации САЛ/ФП, которая при длительном применении характеризуется благоприятным соотношением «риск/польза».

*Список литературы  
находится в редакции*

Впервые опубликована в газете «Новости медицины и фармации»

Статья опубликована при поддержке компании ГлаксоСмитКляйн. Мнение автора может не совпадать с мнением компании. ГлаксоСмитКляйн не несет ответственности за возможные нарушения прав третьих сторон.

CIS/SFC/0028/12

# Результаты лечения острых респираторных инфекций (ОРИ) у детей азитромицином



Куттыкужанова Г.Г., Джоджуа Е.А., Скопинцева О.В.,  
Асметова Г.И., Ценкер Л.Ж., Алимшеева Д.А.  
Казахский национальный медицинский университет  
им. С.Д. Асфендиярова,  
Детская инфекционная клиническая больница г. Алматы

По статистическим данным **ОРИ** составляют среди инфекционных болезней у детей до 90%. Причиной **ОРИ** могут быть как вирусы, так и бактерии, хламидии, микоплазмы и другие возбудители. Все чаще приходится встречаться с так называемыми, часто болеющими детьми (**ЧБД**). Частые **ОРИ** способствуют формированию хронической бронхолегочной патологии, а также являются причиной хронических тонзиллитов, гайморитов, отитов, с частыми обострениями.

Таким образом, в практике лечения детей больных **ОРИ**, убеждаемся в том, что часто не можем обойтись без антибиотиков. Кроме того увеличилось число детей с бронхообструктивным синдромом, при котором также необходимо назначение антибиотиков. Даже в узко взятой одной нашей больнице число детей с брон-

хообструктивным синдромом значительно увеличилось в динамике за 5 лет, особенно в последние 3 года.

Широкое назначение антибиотиков привело к увеличению числа возбудителей, устойчивых к традиционно назначаемым препаратам, к таким как пенициллины, аминогликозиды, цефалоспорины 1

поколения. Препятствием для назначения пенициллинов, в ряде случаев является увеличение числа детей сенсibilизированных к ним или с аллергическим фоном.

На современном этапе причиной **ОРИ** могут быть хламидии, микоплазмы. Учитывая, что выбор антибиотиков проводится эмпирически необ-

Таблица 1. Динамика симптомов при лечении Азитро и Сумамедом

Симптомы	До лечения в %		На фоне лечения в %							
			2-ые сутки		3-ые сутки		4-ые сутки		6-ые сутки	
	Азитро	Сумамед	Азитро	Сумамед	Азитро	Сумамед	Азитро	Сумамед	Азитро	Сумамед
Лихорадка	95	91	34	30	2	3	-	-	-	-
Кашель	100	100	50,0	20	40	20	28	10	5	4
Одышка	60	55	30	29	-	-	-	-	-	-
Физикальные данные в легких	80	75	35	28	30	27	8	14	5	12,5

ходимо принять во внимание все вышеуказанные факторы.

Одним из антибиотиков, отвечающим многим требованиям эмпирического выбора, является макролид нового поколения – азитромицин, который имеет широкий спектр действия нежели макролиды предыдущего ряда.

Мы использовали в лечении инфекций средних и нижних дыхательных путей у детей азитромицин фирмы «Santo».

Под наблюдением находилось 50 детей в возрасте от 9 мес. до 14 лет. Из них 30 детей получали Азитро, основная группа, 20 детей – пролечены аналогичным антибиотиком – Сумамед фирмы «Pliva».

Из 30 детей – у 20 диагностировали острый бронхит с обструктивным синдромом, у 10 пневмония очаговая. У всех пациентов тяжесть состояния не превышала среднюю степень. В контрольной группе – подбор больных по возрасту, по нозологии, по тяжести был сопоставим с основной группой.

Продолжительность терапии была 3 дня при бронхитах и 5 дней максимально при пневмонии. Продолжительность заболевания на начало терапии от 2-х до 6 дней.

Степень эффективности назначаемых антибиотиков оцени-

валась по следующим параметрам: продолжительность лихорадки, кашля, одышки, физикальных данных в легких. Результаты лечения представлены в таблице.

Как видно из таблицы, в целом результаты лечения вполне сопоставимы в обеих группах. На 2-3 день лечения практически купированы симптомы интоксикации (лихорадка), также как и одышка, которая на 2-ые сутки лечения исчезла у половины пролеченных, физикальные проявления стали заметно улучшаться со 2-ых суток приема Азитро, также как и Сумамед. Более длительно сохранился кашель, что и должно быть, т.к. разрешение его началось с 3-х суток лечения. В целом лечение Азитро и Сумамедом острых воспалительных заболеваний нижних дыхательных путей была эффективна у 90% детей. Побочные эффекты в виде аллергической сыпи или диарейного синдрома была у 10% пролеченных Сумамедом и у 5% – Азитро.

Таким образом, полученные результаты лечения Азитро детей с воспалительными заболеваниями средних нижних дыхательных путей свидетельствуют об эффективности данного препарата и минимуме побочных реакций.



# Современные макролиды в терапии респираторных инфекций у детей

*Даже среди равных можно выбрать лучшего, но это не значит, что остальные хуже.*

*Козьма Прутков*

**Белобородова Н.В.**

Кабинет рациональной антибиотикотерапии  
Департамента здравоохранения г. Москвы

## Новейшая история макролидов

Первый антибиотик группы макролидов – эритромицин, был синтезирован в 1952 г. и по-прежнему широко применяется в клинической практике. Однако возможность его применения ограничена из-за большой частоты неопасных, но неприятных нежелательных явлений, низкой биодоступности, неудобства приема 4 раза в день, низкой активности против гемофильной палочки и взаимодействия с рядом препаратов.

Были разработаны новые макролидные антибиотики следующего поколения, из которых наиболее удачными представителями оказались кларитромицин и азитромицин. Эти препараты отличаются от эритромицина значительно улучшенной фармакокинетикой, более низкой частотой побочных эффектов, большей активностью против ряда значимых возбудителей, сниженной способностью взаимодействовать с другими препаратами. Время создания современных макролидов совпало с открытием новых внутриклеточных возбудителей, поэтому уместной оказалась способность новых макролидов накапливаться внутри клетки и их активность против микоплазм, хламидий, легионелл. Наступил период «ренес-

санса» для этой фармакологической группы, особенно в педиатрической практике: новые макролиды стали популярны из-за хорошего профиля безопасности, удобства применения, высокой эффективности, быстрого исчезновения основных симптомов заболевания. Макролидные антибиотики стали препаратами выбора при лечении внебольничных инфекций верхних и нижних дыхательных путей, кожи и мягких тканей, отитов и многих других заболеваний и составили серьезную конкуренцию защищенным пенициллинам и цефалоспорином [29, 32, 34, 46].

Кларитромицин обладает рядом выгодных преимуществ, выделяющих его среди других новых макролидов (диритромицина, рокситромицина, азитромицина).

## Механизм действия

Кларитромицин, как и другие макролиды, тормозит синтез белка в бактериях за счет связывания с активным центром рибосомальной 50S-субъединицы и подавления формирования пептидной цепи. В последнее время обнаружена еще одна способность макролидов – нарушать сборку самой 50S-субъединицы. При этом активность кларитромицина в этих двух процессах выше, чем у эритромицина (в 2 раза) и азитромицина (в 33 раза) [5]. Воз-

можно, этим обусловлена большая активность кларитромицина против многих возбудителей.

Характер действия макролидов обычно бактериостатический, но в высоких концентрациях они могут оказывать бактерицидное действие на стрептококки, находящиеся в фазе роста [6].

## Антибактериальная активность

Кларитромицин обладает *in vitro* и *in vivo* активностью против многих грамположительных и грамотрицательных бактерий, а также против микоплазм, хламидий и микобактерий [34, 41].

По своей активности против метициллинчувствительных стафилококков, стрептококков, гемофильной палочки, моракселлы и легионеллы (основных возбудителей инфекций дыхательных путей) кларитромицин превосходит другие макролиды [16].

Несмотря на то что эритромицин неэффективен в лечении инфекций, вызванных гемофильной палочкой, кларитромицин справляется с этим возбудителем, что обусловлено антибактериальной активностью основного метаболита препарата (14-гидроксикларитромицина), который в 3 раза активнее против гемофильной палочки, чем

сам кларитромицин [19, 41]. Во взаимодействии препарата и его метаболита отмечается синергизм. Благодаря этому *in vitro* эффективность кларитромицина может быть ниже, чем реальная активность лекарства, так как не учитывается антибактериальное действие метаболита [16]. Ранее считалось, что из макролидов только азитромицин достаточно активен против гемофильной палочки, но оказалось, что благодаря своему метаболиту кларитромицин не уступает азитромицину. Эта особенность существенна, потому что гемофильная палочка входит в число трех наиболее распространенных возбудителей инфекций дыхательных путей.

Макролиды обладают высокой активностью против большинства внутриклеточных возбудителей хламидий, микоплазм, уреаплазм [33]. По воздействию на *Chlamydia trachomatis* кларитромицин превосходит другие препараты [34, 41].

Кларитромицин наиболее активно по сравнению с другими макролидами воздействует на *Helicobacter pylori*, он активнее других антибактериальных средств и непосредственно влияет на внутриклеточные формы возбудителя [17], поэтому широко используется в детской гастроэнтерологии.

В отличие от других макролидов кларитромицин высокоактивен против атипичных микобактерий (*M. avium*, *M. leprae*) и превосходит азитромицин *in vitro* в 4 раза [6, 41], что имеет значение при лечении оппортунистических инфекций у больных иммунодефицитами.

Практически все макролиды подавляют возбудителя токсоплазмоза. Наиболее высокой активностью обладают новые макролиды [16].

Природной устойчивостью к макролидам обладают многие грамотрицательные бактерии, так как антибиотик не проникает через клеточную стенку. Однако кларитромицин показал значительную *in vitro* и *in vivo* активность против таких грамотрицательных возбудителей инфекции дыхательных путей, как *Legionella pneumophila*, *Moraxella catarrhalis*, *Bordetella pertussis* [7, 15].

Однако на грамотрицательные бактерии семейства *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas* и *Acinetobacter* макролиды не действуют. Эти бактерии часто являются возбудителями при хронических заболеваниях дыхательных путей и внутрибольничных инфекциях, вот почему в этом случае макролиды будут менее эффективны в качестве эмпирической терапии и меньше используются как препараты первого выбора [50].

Кларитромицин эффективен против риккетсий, возбудителей раневой инфекции вследствие укусов животных, активен против некоторых анаэробов, включая *Bacteroides fragilis*, а также бактерий рода *Campylobacter* [16].

### Показания

Учитывая спектр антибактериальной активности, а также хорошую переносимость кларитромицина, его можно рекомендовать как препарат первого выбора для лечения следующих инфекций у детей [29-32, 34, 52]:

- домашние (внебольничные) инфекции верхних дыхательных путей (тонзиллит, фарингит, ларингит, коклюш);
- домашние инфекции нижних дыхательных путей (бронхиты, пневмонии);
- острый средний отит;
- острый синусит;
- инфекции кожи и мягких тканей;
- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки.

Накоплен значительный мировой опыт применения кларитромицина в педиатрии и показана его высокая эффективность при лечении этих заболеваний.

Кларитромицин также эффективен при лечении одонтогенных инфекций, болезни Лайма, риккетсиях, лепры, болезни кошачьих царапин, оппортунистических инфекций, развивающихся при СПИДе и вызванных атипичными микобактериями, а также некоторых других инфекций.

### Противовоспалительный эффект

Не так давно у кларитромицина в

дополнение к антибактериальной активности была обнаружена еще одна способность – оказывать противовоспалительное действие, что свойственно также некоторым другим новым макролидам, например азитромицину [83] и рокситромицину [10]. В эксперименте кларитромицин повышал продукцию моноцитами противовоспалительного цитокина интерлейкина-10. Выработка провоспалительных медиаторов моноцитами (интерлейкин-1, факторы некроза опухоли) и лимфоцитами (интерлейкин-2), напротив, снижалась. Этот эффект может благоприятно отражаться на развитии заболевания, когда после эрадикации бактерий воспалительный процесс быстрее затихает и быстрее уходят основные симптомы [54].

### Резистентность

Против бактерий, резистентных к эритромицину, кларитромицин, как и другие 14-членные макролиды и азитромицин, будет неэффективен [1, 8], потому что эти штаммы, как правило, вырабатывают фермент метилазу, которая видоизменяет саму мишень действия препаратов. Резистентность к макролидам вырабатывается быстро, но резистентные штаммы после удаления препарата из среды обитания через некоторое время утрачивают способность вырабатывать метилазы.

Следует отметить, что метициллин-резистентные штаммы стафилококков всегда устойчивы к макролидам, в том числе и к кларитромицину [6, 16]. Другие грамположительные бактерии, продуцирующие  $\beta$ -лактамазу, могут сохранять чувствительность к кларитромицину. Так, ампициллин-резистентная гемофильная палочка остается чувствительна к кларитромицину и азитромицину [33]. В то же время пенициллин-резистентные пневмококки скорее всего будут резистентны и к макролидам [21, 25].

Легче всего резистентность к макролидам развивается у таких возбудителей, как пневмококк, стрептококки группы А, гемофильная палочка [20]. В некоторых странах, например на Тайване, у госпиталь-

ных штаммов пенициллин-резистентных пневмококков устойчивость к макролидам встречается в 90-95% [21, 35]. В связи с этим макролиды являются препаратами выбора только для лечения внебольничных инфекций, при которых резистентность к ним не столь существенна.

Среди детей резистентные к пенициллинам и макролидам штаммы пневмококков, гемофильной палочки, моракселлы встречаются все чаще [45]. Так, внебольничная гемофильная палочка, устойчивая к кларитромицину, среди детей Германии выявляется в 1-5% случаев [22], а стрептококк группы А – приблизительно в 4% [23]. Отмечается, что частота встречаемости резистентных штаммов увеличивается с каждым годом. Так, по данным итальянских исследователей, частота выделения у детей с фаринготонзиллитами, резистентных к макролидам внебольничных штаммов стрептококков группы А, в 1990 г. составила 4%, в 1991 – 4,4%, а в 1994 – 15,5% [23]. Последние сообщения из Испании свидетельствуют о том, что резистентность *S. pyogenes* к макролидам – эритромицину, кларитромицину и азитромицину – среди детей составляет до 19% [37]. В связи с этим применение макролидов должно быть рационально и преимущество имеют препараты, обладающие меньшей способностью индуцировать резистентность. В этом отношении кларитромицин обладает преимуществом перед азитромицином [1-3, 18].

### Фармакокинетика

Кларитромицин относится к группе 14-членных макролидов и представляет собой метилированное производное эритромицина. Благодаря этой небольшой химической модификации кларитромицин является наиболее устойчивым макролидом к гидролизу в кислой среде. Это значительно повысило его биодоступность (до 68%), снизило число нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и сделало независимым от приема пищи.

Пища может оказать существенное влияние на биодоступность макролидов. Кларитромицин можно

назначать независимо от еды [8, 41], тогда как эритромицин лучше принимать только натощак из-за гидролиза в кислой среде желудка. Пища также замедляет скорость всасывания рокситромицина и азитромицина, поэтому эти препараты не следует принимать меньше чем за 1 ч до еды и раньше чем через 2 ч после приема пищи [9].

Приблизительно 1/2 дозы кларитромицина метаболизируется микросомальными ферментами печени с образованием активного метаболита 14-гидроксикларитромицина [8, 41]. Антибактериальная активность 14-гидроксикларитромицина мало уступает предшественнику, поэтому эффект первого прохождения через печень практически не влияет на активность лекарства и парентеральное введение имеет мало преимуществ. Благодаря синергизму со своим активным метаболитом кларитромицин все равно будет сохранять высокую активность, даже если уровень препарата в крови несколько ниже минимальной подавляющей концентрации. Метаболиты других макролидов антибактериальной активностью не обладают.

Связывание с гликопротеинами плазмы у макролидов различается. Наибольшим связыванием характеризуется рокситромицин (до 96%). Это может создавать трудности при назначении детям, склонным к гипопроотеинемиям (недоношенные, дети с паренхиматозными заболеваниями печени, нефротическим синдромом, гипотрофией, кахексией, ферментопатиями), из-за опасности развития токсических реакций [10]. Кларитромицин значительно меньше связывается с белками (приблизительно на 50%) [11] и может назначаться всем детям независимо от состояния белкового обмена.

Максимальная сывороточная концентрация препарата достигается уже через 2 ч после перорального приема. Время полувыведения кларитромицина при приеме 2 раза в день составляет около 5 ч.

Достоинством новых макролидов является их способность создавать очень высокие и стабильные концентрации в тканях, превышающие уровень препарата в сыворотке кро-

ви. Кларитромицин в отношении распределения в организме занимает «золотую середину» – сбалансированное промежуточное положение в ряду других макролидов [8, 13]. Наименее высокие сывороточные концентрации отмечаются при приеме рокситромицина, что связано с его относительно низкой способностью проникать в ткани (концентрации в тканях меньше, чем в крови из-за связывания с белками плазмы). Самые низкие концентрации в крови из-за избыточного накопления в тканях характерны для азитромицина, что теоретически может создавать проблемы при инфекциях, сопровождающихся бактериемией [6]. Быстро достигая высокой сывороточной концентрации, кларитромицин хорошо проникает в ткани, накапливается в них, но при этом остается и в крови.

Кларитромицин благодаря хорошей растворимости как в воде, так и в липидах хорошо проникает не только в ткани, но и внутрь клеток и накапливается в них в несколько раз большей концентрации (табл.1) [4]. При воспалении проницаемость препарата в очаг увеличивается. Это связано с тем, что макролиды, а особенно кларитромицин и азитромицин, имеют особенный тропизм к клеткам иммунной системы. Так, отношение внутриклеточной концентрации кларитромицина к внеклеточной для полиморфно-нуклеарных лейкоцитов составляет 20-38, для мононуклеаров – 16-24. В результате макрофаги, нагруженные кларитромицином, во время своей миграции транспортируют препарат в очаг воспаления, создавая там особенно высокие концентрации препарата [12]. Высокие внутриклеточные концентрации препарата имеют большое значение для лечения инфекций, вызванных внутриклеточными возбудителями (хламидиями, микоплазмами, легионеллами). Однако большинство инфекций развиваются в межклеточном пространстве. Кларитромицин свободно обменивается между межклеточной и внутриклеточной средой и уровень антибиотика в очаге всегда превышает минимальную подавляющую концентрацию [14].

Тканевое накопление кларитро-

мицина обеспечивает постоянное присутствие препарата в высоких концентрациях в очаге инфекции во время интервала между его приемами и некоторое время после окончания курса лечения (табл.1). Это также позволило получить хорошие терапевтические результаты при попытке принимать кларитромицин 1 раз в день и укороченным курсом [52-54, 73, 74, 78].

Выведение кларитромицина осуществляется печенью, почками и трансинтестинальным путем. При почечной недостаточности необходимо снижать дозу препарата. При печеночной недостаточности дозу уменьшать не следует [41].

Применяемая в педиатрии суспензия кларитромицина не имеет существенных отличий по фармакокинетическим характеристикам от таблетированной формы препарата. После приема суспензии образуется несколько меньшее количество метаболита 14-гидроксикларитромицина, но средняя сывороточная концентрация препарата выше [36].

### Резистентность и фармакокинетика

При лечении инфекционного процесса антибиотики воздействуют не только на непосредственных возбудителей, но и на все чувствительные микроорганизмы микрофлоры. При этом возможна селекция резистентных штаммов и флора становится резервуаром для устойчивых микроорганизмов и детерминант резистентности. Это может затруднить лечение инфекций у пациента в будущем. Длительное действие препарата способствует развитию резистентности, особенно если концентрации ан-

тибиотика на слизистых оболочках долго держатся на субингибиторном уровне [3]. Это наиболее важно для макролидов, так как резистентность к ним развивается быстро и нерациональное их применение сегодня может сделать эти хорошие препараты неэффективными в дальнейшем [20].

Новые макролиды, азитромицин и кларитромицин, быстро достигают высоких концентраций в тканях. При этом после окончания курса лечения азитромицин, имеющий очень длительный период полувыведения (50-100 ч), в течение 4-6 нед. присутствует в тканях в концентрациях, которые ниже минимально ингибирующей и выше минимально активной. Препарат еще действует на бактерии и убирает чувствительные формы, но его концентрации уже не хватает для того, чтобы убить бактерии, которые генетически предрасположены к развитию устойчивости, поэтому под действием постоянного антибактериального давления происходит отбор менее восприимчивых форм. Создаются благоприятные условия для селекции резистентных штаммов. Этот пролонгированный период был назван «окном резистентности». В отличие от азитромицина концентрации кларитромицина по окончании лечения быстро, в течение нескольких часов, падают ниже минимально активного порога, и препарат перестает действовать на микрофлору и индуцировать развитие резистентности [3]. Имеются клинические работы, свидетельствующие о справедливости этих размышлений.

АLeach сообщает о том, что дети с трахомой через 2 мес. после успешного лечения азитромицином были колонизированы азитромицин-ре-

зистентным *S. pneumoniae* в 21% случаев, тогда как до лечения только в 1,3% [2].

J. Guggenblicher и соавт. провели рандомизированное исследование, в котором было проанализировано действие антибиотиков на микрофлору ротовой полости детей от 6 мес. до 15 лет [1, 18]. Наблюдались 100 пациентов с инфекциями дыхательного тракта. Часть детей получали кларитромицин 2 раза в день в дозе 15 мг/кг/сут в течение 7 дней, а другие – азитромицин 10 мг/кг/сут однократно в течение 3 дней. Проводили микробиологический мониторинг резистентности микрофлоры к макролидам. Пробы брали перед лечением, а затем еженедельно в течение 4 нед и на 6-й неделе. В обеих группах в 1-ю и 2-ю неделю наблюдалось резкое увеличение числа пациентов, носителей резистентных к макролидам штаммов бактерий, но затем картина резко изменилась. В группе кларитромицина со 2-й недели началось уменьшаться число резистентных микроорганизмов, тогда как после лечения азитромицином оно продолжало неуклонно увеличиваться. К 6-й неделе в группе азитромицина резистентные к макролидам микроорганизмы были обнаружены у 86% пациентов, тогда как в группе кларитромицина – только у 18% (см. рисунок). Таким образом, было подтверждено теоретическое предположение о существовании у азитромицина окна резистентности, а преимущество азитромицина в виде длительного периода полувыведения оказалось его недостатком. Устойчивыми к макролидам микроорганизмами, выявленными на 6-й неделе в группе азитромицина, были *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *S. aureus*,

Таблица 1. Концентрации кларитромицина (в мкг/мл) в плазме и в тканях легкого на 5-й день лечения (доза 500 мг 2 раза в день)

Время проведения бронхоальвеолярного лаважа после последней дозы, ч	Плазма	Альвеолярная жидкость	Альвеолярные макрофаги
4	2,00±0,6	34,5±29	480±533
8	1,55±0,4	26,1±7	220±86
12	1,22±0,3	15,1±11	181±79
24	0,23±0,1	4,6±3	99,4±50

Примечание. \*Материал получен путем бронхоальвеолярного лаважа [14].

*S. pneumoniae* – типичные возбудителями инфекций дыхательных путей.

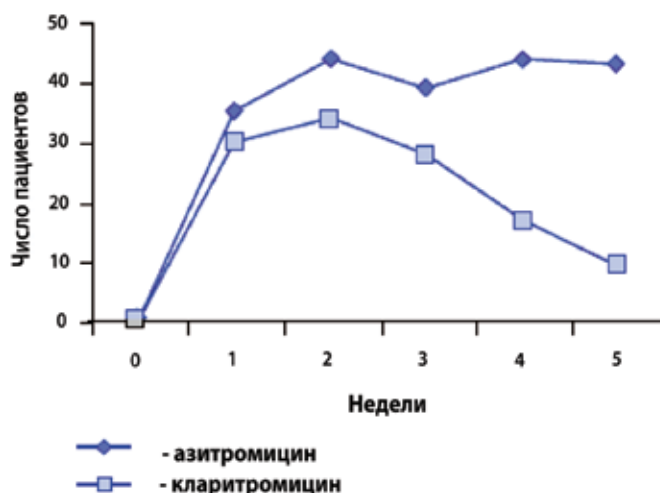
Для снижения развития резистентности следует выбирать препараты, которые наименьшим образом воздействуют на естественную микрофлору человека, а также назначать адекватную суточную дозу и режим применения. Из антибиотиков группы новых макролидов наиболее щадящей фармакокинетикой обладает кларитромицин, который значительно меньше способствует селекции резистентности, чем азитромицин.

### Кларитромицин при лечении инфекций нижних дыхательных путей у детей

Долгое время основными возбудителями инфекций нижних дыхательных путей у детей были пневмококк и гемофильная палочка и традиционные препараты вполне справлялись с этими возбудителями. В настоящее время эти бактерии остаются основными возбудителями пневмоний у новорожденных [40]. В последнее десятилетие на фоне неуклонного роста резистентности стрептококков, стафилококков и других возбудителей к препаратам пенициллинового ряда и другим широко применяемым антибиотикам наблюдается усиление значимости атипичных возбудителей, к которым относят хламидии, микоплазмы, легионеллы. Частота пневмоний, вызванных этими внутриклеточными возбудителями, постоянно увеличивается и в настоящее время варьирует в пределах 5-30%. Наиболее характерны атипичные пневмонии для детей школьного возраста [40, 52].

Кроме того, все чаще пневмония становится смешанной инфекцией, в которой могут одновременно участвовать и традиционные бактерии, и внутриклеточные микроорганизмы, и даже анаэробы. Участие нескольких возбудителей при достаточной тщательности исследования встречается почти в 1/2 случаев [24].

В этих условиях для лечения инфекций нижних дыхательных путей должны применяться препараты, обладающие активностью против всех наиболее вероятных возбудителей:



Частота выявления штаммов бактерий, резистентных к макролидам, после лечения азитромицином и кларитромицином [18].

стрептококков, пневмококков, стафилококков, гемофильной палочки, моракселлы, хламидий, микоплазм, легионелл, анаэробов. Кларитромицин обладает такой активностью, не уступает традиционным препаратам, а нередко и превосходит их по эффективности и имеет хорошую переносимость. Кларитромицин можно рекомендовать как препарат первого выбора для лечения внебольничных инфекций нижних дыхательных путей у детей [20, 40, 41, 46, 48, 52].

В крупном многоцентровом исследовании [25] эффективность кларитромицина при лечении типичных внебольничных пневмоний (131 ребенок) составила 94%, а атипичных пневмоний (64 ребенка) – 98%, эффективность при бронхитах (179 детей) была достигнута в 95% случаев. В целом при лечении инфекций дыхательных путей почти у 3 тыс. детей эффективность кларитромицина была расценена как «отличная» (исчезновение всех симптомов) в 74,6%, как «хорошая» (исчезновение основных симптомов) – в 21,7%, «умеренная» (уменьшение симптоматики) – в 1,3% случаев. Неэффективен кларитромицин был в 0,5% случаев. При лечении кларитромицином 150 детей с пневмонией в Пакистане [27] клинический эффект был получен в 90%.

По сравнению с эритромицином кларитромицин показывает сходную эффективность, но наблюдается значительно меньше нежелательных

явлений [41]. Так, в многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании сравнивали эритромицин и кларитромицин при лечении пневмоний у 268 подростков [47]. Клиническая, рентгенологическая и микробиологическая эффективность препаратов была одинакова как для типичных, так и для атипичных пневмоний и составила 97% для кларитромицина и 96% для эритромицина. Однако пациенты, получавшие эритромицин, в 2 раза чаще страдали от побочных эффектов со стороны ЖКТ и в 5 раз чаще вынуждены были прервать лечение препаратом.

При лечении пневмонии, вызванной *M. pneumoniae*, у 32 детей кларитромицин показал 100% эффективность, как и эритромицин, при этом исчезновение рентгенологических признаков пневмонии наблюдалось быстрее у получавших кларитромицин [26]. В другом рандомизированном исследовании сравнивали эффективность кларитромицина и эритромицина у 260 детей с пневмонией [38]. По данным культурального и иммуноферментного исследования, а также полимеразной цепной реакции у 28% пациентов она была вызвана *Chlamydia pneumoniae*, а у 27% – *M. pneumoniae*. Клиническое и радиологическое излечение в группе кларитромицина было достигнуто в 98%, в группе эритромицина – в 95% случаев, эрадикация микоплазм наблюдалась в 100% в обеих группах, а хламидий – в 79 и 86% случаев

соответственно. При исследовании *in vitro* все 49 штаммов *Chlamydia pneumoniae*, выделенных у детей с пневмонией, были чувствительны к макролидам, но кларитромицин был на порядок активнее эритромицина [39].

По клинической эффективности при лечении инфекций дыхательных путей между эритромицином и новыми макролидами нет значимых различий. Новые макролиды имеют преимущество как препараты со значительно лучшей переносимостью и более удобным режимом приема, что особенно важно для детей.

По эффективности кларитромицин не уступает не только другим макролидам, но также цефалоспорином I и II поколений, защищенным и незащищенным пенициллинам [40-42]. Более того, по активности против стафилококков, пневмококков и гемофильной палочки он может превосходить такие широко применяемые при лечении респираторных инфекций антибиотики, как рокситромицин, цефаклор и амоксициллин [29].

J. Macklin и соавт. в многоцентровом слепом рандомизированном исследовании сравнивали действие суспензии кларитромицина и амоксициллина при лечении инфекций нижних дыхательных путей у детей [44]. Участвовали 145 пациентов. Между группами не было различий по клинической эффективности препаратов. Кларитромицин был эффективен в 96%, а амоксициллин – в 95% случаев. По частоте и тяжести побочных явлений группы также не различались. В слепом рандомизированном исследовании [57] сравнивали суспензии кларитромицина, цефаклора и амоксициллина/клавуланата при пневмониях у детей (n=49). Все три препарата были высокоэффективными и не различались по частоте излечения и побочным эффектам.

Некоторые авторы отмечают, что основные симптомы заболевания исчезают значительно быстрее при лечении кларитромицином, чем другими макролидами, а также фторхинолонами, пенициллином, амоксициллином и цефалоспорином [28].

Возможно, это связано с высокой степенью антибактериальной активности кларитромицина. Данный факт имеет фармакоэкономическое значение, так как уменьшает затраты на симптоматическую терапию.

В последнее время появились сообщения, свидетельствующие о связи между бронхиальной астмой и инфицированием *Chlamydia pneumoniae*. Так, в работе U. Emre и соавт. у 11% детей с приступом удушья были обнаружены антитела к этому внутриклеточному возбудителю [43]. У 75% детей после эрадикации хламидий эритромицином или кларитромицином отмечали улучшение состояния по данным клинического и лабораторного обследования. Авторы предлагают включить макролиды в курс терапии детей с приступом бронхиальной астмы.

#### **Кларитромицин при лечении ангины у детей**

Почти 30% детей хотя бы 1 раз в жизни переносят стрептококковые тонзиллофарингиты [60]. Макролиды традиционно рассматриваются как альтернатива пенициллинам при ангине, вызванной β-гемолитическим стрептококком группы А, например, у пациентов с аллергией к пенициллину. Однако макролиды могут применяться и как препараты первого ряда. Они столь же эффективны, как пенициллины, и обеспечивают эрадикацию возбудителя из миндалин более чем в 90-95% случаев, тем самым осуществляют надежную профилактику серьезных осложнений ангины – ревматизма и гломерулонефрита. При этом лечение новыми макролидами значительно удобнее и комфортнее для маленького пациента, чем эритромицином [61].

По данным крупного европейского многоцентрового исследования, при лечении тонзиллита или фарингита у 1065 детей кларитромицин был эффективен в 95% случаев [25].

Так, J. Still и соавт. провели рандомизированное исследование с участием 367 детей, страдающих стрептококковым, серологически подтвержденным фарингитом. В работе сравнивалась эффективность

кларитромицина и пенициллина V. Оба препарата были высокоэффективны клинически, но по частоте эрадикации, исследуемой на 10-й день после окончания лечения, кларитромицин достоверно был эффективнее. Клиническое излечение в группе кларитромицина наблюдалось в 96%, а в группе пенициллина в 94% случаев. Эрадикация стрептококка была достигнута в 92 и 81% случаев соответственно [56]. Похожие данные, свидетельствующие о равной клинической эффективности макролида и пенициллина, но о лучшей эрадикации возбудителя в группе кларитромицина, были получены в другом контролируемом исследовании [63]. Более полная эрадикация в группе кларитромицина может быть связана с тем, что макролиды не разрушаются β-лактамазами стафилококков, гемофильных палочек и моракселл, присутствующих в ротоглотке, как это нередко происходит с препаратами пенициллинового ряда, когда стрептококк *in vitro* проявляет чувствительность, а эффективность *in vivo* существенно меньше из-за резистентной β-лактамазапродуцирующей сопутствующей микрофлоры и полной эрадикации не наблюдается [60].

При сравнении кларитромицина с азитромицином в контролируемом итальянском исследовании [59] при лечении подтвержденных стрептококковых тонзиллитов у детей оба препарата показали равную эффективность. Частота излечения в группе кларитромицина составила 96,8%, а в группе азитромицина – 95,9%. Частота бактериологической эрадикации на 20-й день после лечения составила 95,2 и 94,6% соответственно. За счет лучшей комплаентности азитромицина (длительность лечения – 3 дня) его эффективность была несколько выше (93 против 82%) после включения в анализ детей, которые по тем или иным причинам не получили всего курса терапии.

Данные об одинаково высокой клинической (98 и 97% соответственно) и бактериологической (86 и 88% соответственно) эффективности кларитромицина и амоксициллина при тонзиллофарингите были полу-

чены в контролируемом британском исследовании с участием 191 ребенка [62].

Не менее эффективны при ангинах у детей оказались укороченные курсы кларитромицина – в течение 5 дней.

Так, при сравнении кларитромицина, назначаемого в стандартной дозе в течение 5 дней, и 10-дневного курса терапии пенициллином оба препарата были высокоэффективны клинически, но частота эрадикации была значительно выше при применении кларитромицина (94 и 78% соответственно) [74].

В некоторых районах России встречаемость штаммов стрептококков, резистентных к эритромицину и другим макролидам, среди детей и взрослых достигает 13% [6]. По данным испанских педиатров, резистентные к кларитромицину штаммы были обнаружены в 7,8% из 750 наблюдений [55], в то же время в США, по данным широкомасштабного исследования, среди 700 детей резистентность пиогенного стрептококка к кларитромицину составляет меньше 2% и не является значимой клинической проблемой [58]. Ввиду быстрого развития резистентности повторное лечение макролидами в случае рецидива нежелательно, а первичное лечение лучше проводить кларитромицином, так как он благодаря своим фармакокинетическим способностям меньше способствует индукции резистентности.

### Кларитромицин при лечении среднего отита у детей

Основными возбудителями среднего отита являются *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*. У детей старшего возраста возбудителем может быть также пиогенный стрептококк, у маленьких детей – хламидии [68]. Если эритромицин имел ограниченные возможности из-за недостаточной активности против гемофильной палочки, то спектр действия кларитромицина включает все основные возбудители среднего отита и может уверенно использоваться при этом распространенном заболевании, благодаря активности основного ме-

таболита препарата, 14-гидроксикларитромицина, против гемофильной палочки [76].

При остром среднем отите макролиды можно использовать в качестве хорошей альтернативы к аминопенициллинам и котримоксазолу, фармакокинетика которых не позволяет достигать высоких концентраций в полости среднего уха, тогда как кларитромицин обладает способностью накапливаться в очаге воспаления. Так, концентрация препарата в жидкости среднего уха у детей, страдающих острым средним отитом, была в 3-5 раз выше, чем в плазме крови [67]. Кроме того,  $\beta$ -лактамы антибиотиков (пенициллины, цефалоспорины) могут разрушаться  $\beta$ -лактамазами пиогенного стрептококка и гемофильной палочки, которые получают все большее распространение [68, 69].  $\beta$ -лактамазы могут вырабатывать также другие бактерии, составляющие микрофлору носоглотки [68]. В России высока резистентность к котримоксазолу, поэтому макролиды можно рекомендовать использовать не как альтернативные препараты, а как лекарственные средства первого выбора и наибольшее предпочтение имеют новые макролиды, особенно кларитромицин [69].

По данным ряда многоцентровых исследований, суспензия кларитромицина высокоэффективна при среднем отите у детей. В германском исследовании с участием 102 пациентов на 5-й день терапии кларитромицином клиническое излечение было достигнуто в 99% случаев [66]. Побочные эффекты наблюдались у 3% детей. В испанском исследовании эффективности кларитромицина при респираторных инфекциях у детей [25] участвовали 310 больных острым средним отитом. Препарат показал свою эффективность в 96,1% случаев.

В большом количестве контролируемых сравнительных исследований было показано, что кларитромицин не уступает защищенным и незащищенным пенициллинам, цефалоспорином, другим новым макролидам, а нередко и превосходит некоторые препараты, особенно пенициллины, по эффективности или

безопасности [68-73].

Так, в рандомизированной работе с участием 736 детей кларитромицин показал одинаковую эффективность с амоксициллином/клавуланатом и цефаклором. При этом частота побочных эффектов у кларитромицина была в 2 раза меньше, чем в группе получавших амоксициллин/клавуланат, и составила 16% (36/221) для кларитромицина и 30% (74/244) для защищенного пенициллина [71].

При рандомизированном сравнении [70] суспензий кларитромицина и амоксициллина отдаленный эффект клинического излечения был получен в группе кларитромицина у 95% (20/21) детей, а в группе амоксициллина у 86% (19/22). Частота побочных эффектов не различалась и составила по 1 ребенку в каждой группе, но если в группе макролида тяжесть нежелательных явлений позволила продолжить лечение, то ребенок, получавший амоксициллин, был вынужден прервать терапию.

В слепом рандомизированном сравнительном исследовании кларитромицина и цефуроксима аксетила оказалось, что препараты одинаково высокоэффективны при лечении среднего отита, хорошо переносятся детьми и не различаются по частоте развития побочных эффектов [72].

Обычный курс лечения острого среднего отита составляет 10 дней. Более короткий 5-дневный курс терапии оказался не менее эффективным и более удобным для пациента [73, 75]. В рандомизированном слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием 138 детей было показано, что назначение кларитромицина в течение 5 дней также эффективно и безопасно, как и 10-дневный курс лечения [75]. При сравнении кларитромицина и азитромицина, назначаемых в течение 5 дней, оба препарата были одинаково эффективны в 99% случаев при лечении детей со средним отитом; не различались они и по частоте нежелательных явлений.

### Риносинуситы

Кларитромицин высокоактивен против основных возбудителей синуситов у детей и превосходит эритромицин по активности против

гемофильной палочки. Кроме того, кларитромицин хорошо проникает в слизистую пазух носа и накапливается в них в концентрациях, превышающих сывороточные и минимальные подавляющие концентрации для возбудителей синусита [8, 79].

По данным многоцентрового европейского исследования с участием 310 детей, страдающих острым синуситом, и 15 детей с ринитом, эффективность кларитромицина при синусите составила 97,3%, а при рините – 93,8% [25].

Контролируемых сравнительных исследований эффективности кларитромицина при синуситах у детей не проводилось. Однако на основании многоцентровых слепых рандомизированных сравнительных исследований, проведенных с участием взрослых, можно утверждать, что кларитромицин сопоставим по эффективности с ципрофлоксацином [82], левофлоксацином [80] и азитромицином [81].

### Коклюш

У детей с коклюшем макролиды хотя и не влияют на продолжительность заболевания, но уменьшают тяжесть его клинических проявлений и вызывают быструю эрадикацию *Bordetella pertussis* из носоглотки [52, 76]. По этой причине макролиды, в том числе кларитромицин, могут применяться как препараты выбора для лечения коклюша у детей, а также для профилактического лечения членов семьи больного [77].

Обычно рекомендуемый курс лечения эритромицином составляет 12 дней. Однако благодаря улучшенным фармакокинетическим характеристикам новые макролиды, кларитромицин и азитромицин, могут применяться в течение 7 дней. Показано, что эффективность терапии при этом не уменьшается [78].

### Дозировка

Стандартный режим назначения кларитромицина – 2 раза в день. Такой подход связан со скоростью полувыведения кларитромицина, составляющей 4 ч. Данный режим удобнее, чем таковой для эритромицина, требующий приема 4 раза в день. В педиатрии удобство приема

препарата для пациента имеет особое значение, поэтому чем реже принимать препарат, тем больше шансов, что он будет принят.

В последнее время, учитывая, что концентрации препарата в очаге воспаления намного превышают сывороточные, все чаще начинают говорить о возможности применения суточной дозы препарата однократно и о более коротком курсе терапии [41, 34]. В рандомизированном перекрестном исследовании на добровольцах было показано, что при назначении кларитромицина 1 раз в день в суточной дозе 500 мг или 2 раза в день в дозе 250 мг форма фармакокинетической кривой была одинакова [52]. При назначении 1 раз в день в тканях легкого высокие концентрации препарата сохранялись постоянно. Концентрация в альвеолярной жидкости превышала минимальную подавляющую для типичных бактериальных патогенов инфекций дыхательных путей, а концентрация в альвеолярных макрофагах превышала минимальную подавляющую концентрацию для важнейших внутриклеточных возбудителей. Таким образом, появились теоретические предпосылки для применения кларитромицина 1 раз в день, которые уже получили клиническое подтверждение.

Так, в двойном слепом рандомизированном многоцентровом исследовании эффективность кларитромицина, применяемого 2 или 1 раз в день, была одинакова при лечении обострения хронического бронхита у 265 взрослых пациентов [52]. Одинаковой также была частота побочных эффектов в целом, хотя нежелательные явления со стороны ЖКТ чаще наблюдались у получавших кларитромицин 2 раза в день.

В одном из исследований курс лечения был намного короче традиционного – всего 5 дней – и эффективность составила 97,5% [53]. В ряде других исследований у детей также было показано, что короткие курсы (5 дней) равны по эффективности при лечении у детей фарингита [54, 74], острого среднего отита [73, 75] и коклюша [78] обычными 7 и 10 дневными режимами терапии, но, несомненно, более удобны для пациентов.

Возможно, что в ближайшем будущем при наличии достаточного числа исследований будет показана правомерность применения кларитромицина 1 раз в сутки при лечении инфекций дыхательных путей у детей коротким 5-дневным курсом. В этом случае кларитромицин по комплаентности не будет уступать основному своему конкуренту – азитромицину, который можно применять 1 раз в сутки в течение 3 дней.

В настоящее время при инфекциях дыхательных путей кларитромицин у детей принято назначать в дозе 7,5 мг/кг массы тела в сутки, разделенной на 2 приема. Максимальная суточная доза составляет 500 мг, длительность лечения – 7-10 дней.

При инфекциях дыхательных путей, особенно при тяжелых пневмониях, требующих стационарной терапии, может потребоваться внутривенное введение макролидов. К сожалению, до последнего времени парентеральные формы макролидов отсутствовали на российском рынке. У кларитромицина есть внутривенная форма, и она доступна в России.

При лечении инфекций дыхательных путей в стационаре в настоящее время популярна так называемая ступенчатая терапия, когда лечение начинается с внутривенного введения препарата, а затем через 1-3 дня переходят на пероральную форму того же лекарственного средства. Этим обеспечивается и больший комфорт для пациента, и меньше сил и средств затрачивается на лечение при равной эффективности. Благодаря наличию внутривенной формы и суспензии для перорального приема ступенчатую терапию можно использовать при лечении кларитромицином. В многоцентровом исследовании сравнивали кларитромицин и комбинацию цефуроксима и эритромицина при ступенчатой терапии внебольничных пневмоний у 235 пациентов [51]. Значимых различий между группами по частоте клинической или бактериологической эффективности не отмечено, тогда как нежелательных явлений (тошнота, рвота, диарея, боль в животе) было значительно больше среди получавших цефуроксим и эритромицин.

### Переносимость и лекарственные взаимодействия

В целом макролиды, особенно представители нового поколения, относятся к препаратам с благоприятным профилем безопасности и хорошо переносятся детьми. Наиболее характерны для детей при приеме кларитромицина нежелательные явления со стороны ЖКТ, такие как тошнота (1%), рвота (6%), диарея (7%), боли в животе (2%) и головные боли (2%). Реже встречаются аллергические реакции, симптомы гепато- и ототоксичности, нежелательные явления со стороны нервной системы [65]. В целом нежелательные явления у эритромицина, кларитромицина и азитромицина не намного различаются и наблюдаются в 4-27% случаев [64]. Это сопоставимо с частотой побочных эффектов, наблюдающихся при приеме детьми суспензий  $\beta$ -лактамных антибиотиков (ампициллина, ампициллина/клавуланата, цефаклора и др.) [65].

Одно из отличий новых макролидов от традиционного эритромицина – меньшее число расстройств со стороны ЖКТ. Метаболиты новых макролидов меньше стимулируют мотилиновые рецепторы кишечника, которые усиливают тонус и перистальтику, и, соответственно, реже возникает тошнота и рвота, которая после приема эритромицина наблюдается в 10-20% случаев [50].

Отклонения со стороны лабораторных показателей встречаются

при применении кларитромицина в 0-1% случаев, тогда как при использовании эритромицина – в 2-4% [64]. Наиболее распространены подъемы печеночных ферментов.

Активное использование макролидов в последние годы и расширяющаяся полипрагмазия увеличили вероятность развития лекарственных взаимодействий с препаратами, подвергающимися инактивации системой микросомальных ферментов цитохрома P-450. Поскольку метаболизация кларитромицина осуществляется микросомальными ферментами печени с участием системы цитохрома P-450, то кларитромицин может оказывать влияние на метаболизм всех препаратов, проходящих через эту систему [41]. При этом кларитромицин обладает меньшей способностью, чем эритромицин, увеличивать концентрации в сыворотке таких препаратов, как циклоспорин, варфарин, теofilлин, карбамазепин, терфенадин, но совместное назначение кларитромицина с последними тремя лекарственными средствами противопоказано [64].

### Заключение

В настоящее время не утихли споры относительно сравнения преимуществ и недостатков эритромицина и новых макролидов. Еще сложнее разобраться в различиях между наиболее удачными новыми макролидами, азитромицином и кларитромицином [49]. Несмотря на равную клиническую эффективность при

лечении инфекций дыхательных путей и мягких тканей, эти препараты имеют существенные различия по таким показателям, как фармакокинетические характеристики, профиль безопасности, комплаентность, частота эрадикации, которые нередко недооцениваются, хотя их необходимо учитывать (табл. 2).

В настоящее время выбор эмпирической терапии инфекций у детей должен основываться на таких свойствах препаратов, как эффективность, безопасность (нежелательные явления), комплаентность (возможность перорального применения, независимость от приема пищи, назначение 1-2 раза в день, приятный вкус, короткий курс терапии) [45, 48].

Кларитромицин обладает почти всеми характеристиками идеального антибиотика для лечения респираторных инфекций у детей [7, 8]: высокая биодоступность при пероральном применении, высокая эффективность при относительно низких дозах препарата, длительный интервал между приемами, сбалансированная концентрация в тканях и крови, высокая внутриклеточная концентрация, высокая активность основных метаболитов, широкий спектр антибактериальной активности, включающий всех основных возбудителей инфекций дыхательных путей, и, наконец, безопасность и хорошая переносимость.

Список литературы  
находится в редакции

Таблица 2. Сравнительная характеристика эритромицина и кларитромицина

Показатель	Эритромицин	Кларитромицин
Активность против гемофильной палочки	0	++
Активность против стафилококков, пневмококков, стрептококков, хламидий	+	++
Независимость от приема пищи	0	+
Активность метаболита	0	+
Накопление в очаге воспаления	0	+
Противовоспалительная активность	0	+
Частота приема	4 раза в сутки	2 раза в сутки
Нежелательные явления	++	+
Лекарственные взаимодействия	++	+

Примечание. «0» - отсутствуют, «+» - умеренные, «++» - выраженные.



# оригинальный КЛАЦИД

кларитромицин

® ГРАНУЛЫ ДЛЯ  
ПРИГОТОВЛЕНИЯ  
СУСПЕНЗИИ  
125мг/5мл  
250мг/5мл



С заботой о детях!

Торговое название:

Клацид®

Международное непатентованное название:

Кларитромицин

Лекарственная форма:

Гранулы для приготовления суспензии, 125 мг/5 мл или 250 мг/5 мл 60 мл, 100 мл

Показания к применению:

- инфекции нижнего отдела дыхательных путей (бронхит, пневмония и др.);
- инфекции верхнего отдела дыхательных путей (синусит, фарингит и др.);
- инфекции кожи и мягких тканей (фолликулиты, воспаление подкожной клетчатки эризипелоид и др.);
- острый средний отит;

- диссеминированные или локализованные микобактериальные инфекции, вызванные *Mycobacterium avium* или *Mycobacterium intracellulare*, *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium kansasii*;

Способ применения и дозы:

Для лечения немикобактериальных инфекций рекомендованная для детей доза составляет от 7,5 мг/кг 2 раза в сутки до максимальной – 500 мг 2 раза в сутки. Длительность лечения обычно составляет 5–10 дней в зависимости от вида возбудителя и тяжести течения заболевания. Суспензию применяют независимо от приема пищи (можно принимать с молоком).

Дозирование препарата в зависимости от массы тела ребенка

Масса тела* ребенка (кг)	125 мг/5 мл доза (мл) x 2 раза в сутки	250 мг/5 мл доза (мл) x 2 раза в сутки
8 – 11	2,5 мл	1,25 мл
12 – 19	5,0 мл	2,5 мл
20 – 29	7,5 мл	3,75 мл
30 – 40	10,0 мл	5,0 мл

\* ДЕТЯМ С МАССОЙ ТЕЛА ДО 8 КГ ДОЗУ НЕОБХОДИМО РАССЧИТЫВАТЬ НА КИЛОГРАММЫ МАССЫ ТЕЛА (7,5 МГ/КГ 2 РАЗА В СУТКИ).

Микобактериальные инфекции

Для лечения микобактериальных инфекций рекомендованная для детей доза Клацида® составляет от 7,5 мг/кг до 15 мг/кг 2 раза в сутки (суточная доза составляет от 15 до 30 мг/кг/сутки).

Лечение продолжают до тех пор, пока наблюдается клиническая эффективность от применения препарата (может потребоваться добавление других антимикобактериальных препаратов).

ДОЗИРОВКА. РЕКОМЕНДОВАННАЯ ДЛЯ ДЕТЕЙ С МИКОБАКТЕРИАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ. В ЗАВИСИМОСТИ ОТ МАССЫ ТЕЛА

Масса тела* ребенка (кг)	Разовая доза суспензии Клацида 250 мг/5 мл, 2 раза в сутки	
	7,5 мг/кг x 2 раза в сутки (суточная доза 15 мг/кг)	15 мг/кг x 2 раза в сутки (суточная доза 30 мг/кг)
8 – 11	1,25 мл	2,5 мл
12 – 19	2,5 мл	5,0 мл
20 – 29	3,75 мл	7,5 мл
30 – 40	5,0 мл	10,0 мл

\* ДЕТЯМ С МАССОЙ ТЕЛА ДО 8 КГ ДОЗУ НЕОБХОДИМО РАССЧИТЫВАТЬ НА КИЛОГРАММЫ МАССЫ ТЕЛА (15 – 30 МГ/КГ/СУТКИ).

**Побочные действия:** Часто: бессонница; головная боль; дисгевзия (нарушение вкусовой чувствительности), искажение вкуса; тошнота, боль в животе, рвота, диспепсия, диарея; отклонение от нормы функциональных тестов печени; сыпь, гипергидроз; боль при пальпации.

**Противопоказания:** повышенная чувствительность к макролидным антибиотикам и другим компонентам препарата - одновременное применение кларитромицина и какого-либо из следующих препаратов: астемизол, цизаприд, пимозид, терфенадин, эрготамин или дигидроэрготамин, ловастатин, симvastатин.

**Лекарственные взаимодействия:** Кларитромицин не взаимодействует с пероральными контрацептивами.

Применение следующих препаратов строго противопоказано из-за возможного развития тяжелых последствий взаимодействия.

Повышение уровней цизаприда, пимозиды и терфенадина в сыворотке крови наблюдалось при их совместном применении с кларитромицином, что может привести к удлинению интервала QT и появлению аритмий, в том числе желудочковой тахикардии, фибрилляции желудочков и torsade de pointes.

Эрготамин/дигидроэрготамин: одновременное применение кларитромицина и эрготамин или дигидроэрготамин ассоциировалось с признаками острого эрготизма, что характеризовалось вазоспазмом и ишемией конечностей и других тканей, включая центральную нервную систему.

**Форма выпуска и упаковка:** Флаконы по 60 или 100 мл с мерной ложечкой/мерным шприцем.

**Отпуск из аптек:** По рецепту

**Производитель:** Абботт С.р.л., Италия / Abbott S.r.l., Italy.

РК-ЛС-5-№016562 от 15.09.2010; РК-ЛС-5-№016564 от 15.09.2010

Разрешение № 3383 от 17.05.2012 г.

Перед назначением и применением ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению

За дополнительной информацией обращайтесь в представительство компании производителя Abbott Laboratories С.А., в г. Алматы  
Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции (товара)  
Представительство Abbott Laboratories С.А. в Республике Казахстан  
г. Алматы, пр. Достык 117/6, БЦ Хан Тенгри 2  
тел.: +7 727 244 76 44, факс: +7 727 244 76 44  
тел. факс: +7 727 320 11 57/58/59  
эл. адрес: pvoa.kz@abbott.com

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ

**Abbott**  
A Promise for Life

PR-KZ-KLA-09(01/12)

# Беродуал – бронхолитик с доказанной эффективностью и очевидной целесообразностью использования при лечении бронхоспастического синдрома у детей

Гуляев А.Е., Ермекбаева Б.А., Нургожина Э.О.,

Абуова Г.Т., Нургожин Т.С.,

Национальный центр биотехнологии Республики Казахстан, г Астана

**Хорошо известный пульмонологам и терапевтам «Беродуал» вот уже более четверти века широко используется во многих странах как эффективное бронхорасширяющее средство. Известно, что Беродуал (ипратропия бромид и фенотерол) – комбинированный препарат, содержащий бета2-адреномиметик фенотерол и холинолитик (ипратропия бромид). Компоненты препарата имеют различные точки приложения и, соответственно, механизмы действия.**

Механизм действия фенотерола (бета2-адреномиметика) связан с активацией, сопряженной с рецептором аденилатциклазы, что приводит к увеличению образования цАМФ, который стимулирует работу кальциевого насоса. В результате этого снижается концентрация кальция в миофибриллах и происходит дилатация бронхов. Фенотерол расслабляет гладкую мускулатуру бронхов и сосудов и противодействует развитию бронхоспастических реакций, обусловленных влиянием гистамина, метахолина, аллергенов и холодного воздуха (реакция гиперчувствительности немедленного типа). Он блокирует высвобождение медиаторов воспаления и бронхообструкции из тучных клеток, а также усиливает мукоцилиарный клиренс. Ипратропия бромид является блокаторм М-холинорецепторов. Эффективно устраняет бронхоспазм, связанный с влиянием блуждающего нерва, уменьшает секрецию желез, в том числе бронхиальных. Комбинация этих веществ потенцирует бронхолитическое действие и увеличивает его продолжитель-

ность. Взаимодополняющее действие таково, что для достижения желаемого эффекта требуется более низкая доза бета-адренергического компонента, что позволяет практически полностью избежать побочных эффектов.

Вероятность потенцирования терапевтического эффекта при комбинировании фенотерола и ипратропиума бромида теоретически хорошо обоснована с позиций теоретической фармакодинамики и фармакокинетики. Также хорошо теоретически и экспериментально обоснована и вероятность сокращения риска нежелательных гемодинамических эффектов фенотерола при комбинировании с ипратропиумом [Chapman KR, Smith DL, Rebuck AS, Leenen FH. Hemodynamic effects of inhaled ipratropium bromide, alone and combined with an inhaled beta 2-agonist // Am Rev Respir Dis. 1985 Oct; 132(4): 845-7.].

Проведённые в соответствии с этим обоснованием рандомизированные исследования клинической физиологии комбинации фенотерола и ипратропиума в сравнении с салбутамолом выявили боль-

ший бронхолитический эффект, большую продолжительность действия при сниженном числе побочных эффектов [Marangio E, Pesci A, Mori A, Marchioni M, Bertorelli G. Clinical physiological data on the bronchodilator effect of Duovent versus salbutamol in chronic obstructive lung disease// Respiration. 1986; 50 Suppl 2: 165-8.]. В клинике начали применять два типа препаратов – Дуовент (ипратропия бромид 40 мкг и 100 мкг фенотерола) и низкодозовая комбинация Беродуал (ипратропия бромид 20 мкг и фенотерол 50 мкг). При сравнительном перекрёстном рандомизированном исследовании Дуовента и Беродуала было выявлено отсутствие значимых различий в терапевтической эффективности [Frolund L, Madsen F, Svendsen UG, Weeke B. Comparison of two aerosols containing both fenoterol and ipratropium in a high (Duovent) and low (Berodual) concentration, respectively//Respiration. 1986; 50 Suppl 2:270-3.]. Первые же клинические исследования на больных с бронхоспастическим синдромом низкодозовой комбинации фено-

терола и ипратропиума бромида (Беродуал) выявили наличие у комбинированного препарата терапевтического эффекта такого же уровня выраженности как при использовании максимальных доз фенотерола, но гораздо лучшей субъективной и объективной переносимости и меньшего числа нежелательных эффектов [Forche G, Harnoncourt K. Clinical experience with a bronchospasmolytic aerosol combination//Z Erkr Atmungsorgane. 1986;166 (1): 47-52; Menier R, Dalmay F, Frederic JC, Fuseiller A, Jirou-Najou JL. Bronchodilatation with berodual//. Presse Med. 1986 Sep 27; 15(32):1644.; Chyrek-Borowska S, Rutkowski R, Michalska I, Hofman J. Effect of fenoterol, ipratropium bromide and their combination – Berodual on pulmonary ventilation in patients with asthma//Pol Tyg Lek. 1989 Jul 3; 44 (27): 642-5.]. Сравнительное изучение протективного эффекта у добровольцев при провокации вдыхания ацетилхоина на фоне предварительного использования беродуала (фенотерол+ипратропиум бромид), беротека (фенотерол) и атровента (ипратропиума бромид) выявило их эквивалентность [Salátová V, Salát D, Palecek D. Protective effect of Berotec, Berodual and Atrovent in asthmatics//Acta Physiol Hung. 1987; 70 (2-3): 215-7.]. У больных бронхиальной астмой для этих же соединений выявлен одинаковый бронхолитический эффект [Salát D, Palecek D, Salátová V. Bronchodilating effects of Berotec, Berodual and Atrovent in asthmatics//Acta Physiol Hung. 1987; 70 (2-3): 219-21.]. По результатам Беродуал дает такой же эффект в отношении форсированной скорости выдоха за 1 секунду, как и вдвое большая доза фенотерола (увеличение на 15%), а эффект ипратропиума (5%) превышает втрое при большей продолжительности эффекта [Basacopol A, Popescu C. The bronchodilator action of berodual spray compared to fenoterol and ipratropium bromide sprays//Pneumofiziologia. 1993 Oct-Dec; 42 (4): 25-8.]. Потенци-



рование эффекта фенотерола с помощью ипратропиума бромида и преимущество комбинированного препарата перед составными частями этой комбинации доказано (уровень статистической достоверности выше 95%) и для ситуации тяжёлой астмы (145 пациентов), когда больные кроме Беродуала получали эуфиллин и гидрокортизон [Louw SJ, Goldin JG, Isaacs S. Relative efficacy of nebulised ipratropium bromide and fenoterol in acute severe asthma//S Afr Med J. 1990 Jan 6; 77 (1): 24-6.].

Именно эти результаты и сформировали основу для оптимального долгосрочного лечения и использования низкодозовой комбинации фенотерола и ипратропиума – Беродуал как у взрослых пациентов с бронхоспастическим синдромом, так и в детской клинике.

Следует подчеркнуть, что особый интерес представляют результаты исследования эффективности беродуала у детей.

В педиатрической практике выделяются определённые синдромы, протекающие с клинической картиной бронхиальной обструкции, среди них наиболее часты обструктивный бронхит и бронхиальная астма. У детей первых лет жизни выделяется транзиторная бронхиальная обструкция, которая, как правило, возникает

на фоне вирусной инфекции, не сопровождается атопией, носит временный характер и исчезает к 5-6 годам, в период между обострениями нет никаких симптомов. Тем не менее, любые проявления острой бронхиальной обструкции требуют неотложной терапии и дифференциального диагноза с бронхиальной астмой. Частота рецидивирования приступов свистящего дыхания наиболее высока у детей первого года жизни [Ильина Н.И., Богова А.В. Эпидемиология и аллергия. Физиология и патология иммунной системы. 2004; 8 (2): 4-10.]. По данным продолжительного популяционного проспективного исследования, по крайней мере, один эпизод обструкции возникает у 50% всех детей в этом возрасте [Геппе Н.А. Комбинированная терапия бронхиальной обструкции у детей// Педиатрия. – 2009. – №6. – С.18-25]. Мишенью для лекарственных препаратов являются различные виды рецепторов, участвующих в бронхоконстрикции. В отличие от взрослых у детей до 5 лет предполагается ключевая роль холинергической нервной системы наряду с симпатической в патофизиологии бронхоспазма [Степанян И.Э. Нестареющий Беродуал: прошлое, настоящее, будущее//Трудный пациент. – 2008. – №5-6- С.41-49; Н.А. Геппе. Комбинированная

терапия бронхиальной обструкции у детей//Лечащий врач. – № 06.20.09]. Отсюда – стремление воздействовать одновременно на оба типа ключевых рецепторов, используя как бета2-агонист, так и блокатор М-холинорецепторов, надеясь, что при недостаточном бронхолитическом эффекте бета2-агонистов дополнительное введение ипратропия бромидом, обладающего антихолинергическим действием, приведёт к синергическому эффекту.

Рандомизированное исследование с двойным слепым контролем комбинации в сравнении с плацебо у детей 5-14 лет констатировало высокую эффективность препарата и у детей [Pulejo R, Romano L, Noto M. Double-blind study with Duovent and placebo in 20 asthmatic children//Respiration. 1986; 50 Suppl 2:236-9.].

Бронхолитический эффект Беродуал по сравнению с фенотеролом и ипратропием бромидом был также описан в группе из 59 детей в возрасте 8-15 лет, страдающих легкой бронхиальной астмы. По результатам исследования терапевтический эффект Беродуал оценивается как более быстрый, более сильный и более длительный по сравнению с фенотеролом и ипратропия бромидом, несмотря на то, что дозы монопрепаратов вдвое превосходили дозы этих субстанций в комбинированном препарате [Jedrys U, Kurzawa R, Hąluszka J, Smieszek J, Doniec Z, Willim G. Evaluation of the bronchodilatory activity of berodual and its components: fenoterol and ipratropium bromide in children with bronchial asthma//Pneumonol Alergol Pol. 1994; 62 (11-12): 615-22.].

Комбинация фенотерола и ипратропия бромидом тестирована и в ситуации симптоматического лечения острых хрипов на 61 младенце со свистящим дыханием [Naspitz CK, Sole D. Treatment of acute wheezing and dyspnea attacks in children under 2 years old: inhalation of fenoterol plus ipratropium bromide

versus fenoterol//J Asthma. 1992; 29 (4): 253-8.]. В данном случае сравнивала эффект фенотерола (0,1 мг/кг)+плацебо и фенотерол (0,1 мг/кг), +ипратропиума бромид (50 мкг). Обе группы пациентов получали препараты в виде ингаляций с помощью ультразвукового распылителя и маски. Клиническая система оценки основана на наличии хрипов и втягивания грудной клетки и оценка проводилась до использования препаратов и через 15, 30, 45 минут после окончания лечения. Однозначно определено, что комбинация фенотерола и ипратропия бромидом более эффективно, чем фенотерол в одиночку прекращала свистящее дыхание и одышку (63,4% купирования против 25,8%, при p менее 0,05).

Представляют интерес данные М.Ю. Ключевой и соавт. [Ключева М.Г., Рывкин А.И., Троицкая И.Н., Кутин В.А. Влияние ингаляционных бронхолитических препаратов на церебральную гемодинамику и вентиляционно-перфузионные отношения в легких у детей, больных бронхиальной астмой//Вестник педиатрической фармакологии и нутрициологии. 2004. Том 1, 2, с. 12-14.], изучавших гемодинамику после ингаляции бета<sub>2</sub>-агониста и ипратропия бромидом. При изучении мозговой гемодинамики через 30 минут после ингаляционного применения бета<sub>2</sub>-агониста выявлено статистически значимое повышение тонуса мелких мозговых артерий и артериол, повышение периферического сосудистого сопротивления и улучшение венозного оттока из полости черепа. В целом, бета<sub>2</sub>-агонист оказывал положительное влияние практически на все показатели церебральной гемодинамики, что обусловлено его симпатомиметическим действием. Однако, при проведении многократных ингаляций в течение дня, колебания пульсового кровенаполнения и тонуса мозговых сосудов вряд ли можно признать положитель-

ным явлением для ауторегуляции мозгового кровотока. После ингаляции ипратропия бромидом установлено незначительное повышение тонуса средних и мелких мозговых артерий, также выявлена тенденция к снижению пульсового кровенаполнения и улучшение венозного оттока из полости черепа.

По данным этих же авторов ингаляционное применение бета<sub>2</sub>-агониста приводит к нормализации зональной вентиляции легких, для которой характерно увеличение дыхательного объема от верхушек к базальным отделам, восстановление нормального апикально-базального градиента, при этом общая гипервентиляция легких снижается, что обеспечивает адекватный газообмен, улучшает вентиляционно-перфузионные отношения в легких у больных бронхиальной астмой. Наблюдаемое после ипратропия бромидом снижение вентиляции и кровотока в верхних зонах легких, вероятно, ведет к перераспределению вентиляционно-перфузионных отношений в сторону нижних зон легких и восстановлению апикально-базального градиента, но за счет несколько иных механизмов, чем под влиянием бета<sub>2</sub>-агонистов, и обусловлено в основном изменением тонуса бронхиальной мускулатуры и, в меньшей степени и вторично, – сосудистыми реакциями в легких. В комбинации бета<sub>2</sub>-агониста и ипратропия бромидом потенцируется бронхолитическое действие и увеличивается его продолжительность. Взаимодополняющее действие таково, что для достижения желаемого эффекта требуется более низкая доза бета-адренергического компонента, что позволяет практически полностью избежать побочных эффектов. Ипратропия бромид не оказывает отрицательного действия на секрецию слизи, мукоцилиарный клиренс и газообмен.

Высокую эффективность Беродуала констатируют международ-

ные и национальные организации, занимающиеся оптимизацией ведения детей с бронхиальной астмой включая этот препарат в свои протоколы. На сегодняшний день существует несколько национальных документов, касающихся бронхиальной астмы, ориентированных на пациентов детского возраста. Течение бронхиальной астмы у детей имеет существенные отличия от течения бронхиальной астмы взрослых, а значит, и несколько иные подходы к лечению. Это австралийский, британский регламентирующие документы, которые фокусируются на педиатрических проблемах бронхиальной астмы и консенсусе по педиатрической астме (PRACTALL – Practical Allergology, 2008), поддержанном Европейской академией аллергии и клинической иммунологии (EAACI) и Американской академией аллергии, астмы и иммунологии (AAAAI), где представлена информация, касающаяся особенностей астмы у детей, прежде всего у пациентов в возрасте до 5 лет. Вопросы фармакотерапии астмы у детей представлены в варианте Глобальной инициативы по астме (Global Initiative for Asthma, GINA, 2008 г.) [Global Strategy for asthma management and prevention. National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute. Revised 2003. NIH publication, 02-3659. web: www.gynasthma.com; Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report Allergy. 2008; 63: 5-34.]. В этих документах отмечается, что сочетание бета<sub>2</sub>-агониста и антихолинергического препарата (Беродуал) обеспечивает синергический эффект и более эффективно, чем раздельное применение составляющих препаратов. Так, в GINA отмечается, что использование комбинации бета<sub>2</sub>-агониста и антихолинергического препарата ипратропия бромидом сопровождается более низкой частотой госпитализации и более выра-

женным увеличением пиковой скорости выдоха (ПСВ) и ОФВ<sub>1</sub>. В Национальной российской педиатрической программе также отмечается, что сочетание бета<sub>2</sub>-агониста и антихолинергического препарата (Беродуал) обеспечивает синергический эффект и более эффективно, чем раздельное применение составляющих препаратов. В протоколах ECT Score – Professional Board for Emergency Care – 2009 для Южной Африки отмечается обязательность использования именно Беродуала при остром бронхоспастическом синдроме у детей [Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики». Москва, 2006. Global Strategy for asthma management and prevention. National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute. Revised 2003. NIH publication, 02-3659. web: www.gynasthma.com. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report Allergy. 2008; 63: 5-34.; PROFESSIONAL BOARD FOR EMERGENCY CARE FORM 314. 2009. P.13].

По данным The Cochrane Library (ISSN 1464-780X) анализ 6 рандомизированных исследований антихолинергической по сравнению с плацебо-терапией обструкции у 321 ребенка до 2 лет (при исключении острых бронхолитов и хронических легочных заболеваний) показал, что комбинация ипратропия бромидом и бета<sub>2</sub>-агонистов уменьшает необходимость в дополнительном лечении по сравнению с монотерапией бета<sub>2</sub>-агонистом, но не отличалась по сатурации кислорода в отделении интенсивной терапии и по продолжительности госпитализации [Everard M.L., Bara A., Kurian M., Elliott T.M., Ducharme F. Anticholinergic drugs for wheeze in children under the age of two years (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3 2002. ISSN 1464-780 X Oxford: Update Software.]. В группе детей, полу-

чавших комбинированную терапию ипратропия бромидом и бета<sub>2</sub>-агонистом, по сравнению с плацебо достигнуты значительно лучшие результаты улучшения клинических симптомов за 24 часа.

Если говорить о конкретном комбинированном препарате Беродуал, то 1 мл его содержит 500 мкг фенотерола гидробромида и 250 мкг ипратропия бромидом. Сочетание б<sub>2</sub>-агониста, оказывающего быстрое действие через (5-15 мин), и ипратропия бромидом, действие которого развивается с максимальным эффектом через 30-90 мин, позволяет получить быстрый и пролонгированный эффект, превышающий действие монокомпонентных препаратов. Детям до 6 лет (менее 22 кг) рекомендуется 25 мкг ипратропия бромидом и 50 мкг фенотерола (2 капли) на 1 кг массы тела. У детей старше 6 лет используют 0,5-1 мл (10-20 капель) на ингаляцию, что в большинстве случаев является достаточным для улучшения состояния [Jedrys U, Kurzawa R et al/ Evaluatin of bronhodilatory activity of berodual and its components: fenoterol and ipratropium bromide in children with bronchial asthma. Pneumologia: Allergologia. Polska 1994; 61 (11-12): 615-22].

Таким образом, целесообразность широкого использования Беродуала при лечении бронхоспастического синдрома у детей обоснована с позиций патофизиологии и фармакологии, а клинические преимущества использования Беродуала перед изолированным применением фенотерола или ипратропия бромидом очевидны с позиций доказательной медицины. Использование комбинированного бронхолитика Беродуала даёт выраженный положительный терапевтический эффект в сочетании с минимальным риском нежелательных явлений при бронхиальной обструкции у детей и должно войти в привычную клиническую практику педиатрии.

# Терапия сезонного аллергического ринита у детей и подростков



Жумамбаева С.М., Розенсон Р.И., Моренко М.А.  
Кафедра детских болезней №1,  
АО «Медицинский Университет Астана»

**Современная терапия аллергического ринита предусматривает элиминацию этиологически значимых аллергенов, аллерген-специфическую иммунотерапию (АСИТ), фармакотерапию и обучение больных [1,2].**

**Адекватное лечение приводит к уменьшению клинических проявлений и улучшению качества жизни пациента, тогда как неадекватная терапия, особенно препаратами с выраженными побочными эффектами, может негативно влиять на общее состояние и способствовать утяжелению заболевания, соответственно, в большей степени ухудшая самочувствие больного [3-6].**

Элиминация – наиболее эффективный метод, предотвращающий контакт с провоцирующими факторами. Поддержание беспылевого режима и регулярные влажные уборки необходимы при сенсibilизации к аллергенам домашней пыли. Кондиционеры уменьшают концентрацию пылицы и спор грибов в помещении, однако при нарушениях технической эксплуатации кондиционеров возможна грибковая контаминация. Кроме того, возможно использование медикаментозных препаратов-барьеров – аэрозолей, распыляемых на слизистую оболочку носа до предполагаемого контакта с аллергеном, препаратов группы микроцеллюлозы [7].

Специфическая иммунотерапия основана на введении в организм (обычно подкожно) минимального количества

«причинного» аллергена в постепенно возрастающей дозе. Это позволяет организму выработать защитные блокирующие антитела, что приводит к уменьшению или полному исчезновению симптомов аллергического ринита. Аллерген-специфическое лечение имеет принципиальные преимущества перед всеми другими методами терапии аллергии, так как не действует на симптомы заболевания, а видоизменяет характер реагирования организма на аллерген, вмешиваясь собственно в патогенез заболевания и потому влияет на все патогенетические звенья аллергического процесса. СИТ проводят в период ремиссии, длительно (в течение нескольких месяцев). Частота инъекций 2-3 раза в неделю (24-54 инъекции) в течение 2-4 месяцев. Во время курса не должно быть допол-

нительных аллергенных воздействий на организм больного (необходимо соблюдение диеты). При обострении аллергического ринита лечение временно прекращается. Для достижения стойкого клинического эффекта рекомендуется проведение не менее 3 курсов ежегодной специфической иммунной терапии [8,9].

По нашим собственным данным, наилучшим методом является метод НУНа (1906 года): использование водно-солевых экстрактов (а не алергоидов), и постепенная схема: 0,2-0,4-0,6-0,8 два раза в неделю, начиная с  $10^{-6}$ - $10^{-7}$  при бытовой сенсibilизации и  $10^{-13}$ - $10^{-14}$  при пыльцевой. Многие попытки «ускорить» были чреваты снижением эффективности и повышенным риском нежелательных реакций, хотя в последние годы было предпринято много



попыток, как по разработке ускоренных методов СИТ, так и по внедрению пролонгированных препаратов аллергенов, позволяющих сократить число инъекций [10,11].

Одним из наиболее diskutируемых направлений в лечении аллергенами является использование деполимеризированных и дипигментированных препаратов для пероральной специфической иммунотерапии, которая получила очень широкое распространение прежде всего в европейских странах. К сожалению, местные казахстанские аллергены для пероральной СИТ пока не производятся.

Эффективность СИТ в действительности, можно повысить, если искать очаги хронической инфекции и назначать для их санации бактериальные иммуномодуляторы при выявлении кариеса/хронического тонзиллита/стоматита, а также при сопутствующем риносинусите [12].

Симптоматическая терапия (неспецифическая гипосенсибилизация), включает в себя препараты различных групп. Наибольшее распространение получили пероральные антигистаминные препараты, которые

эффективны в купировании таких симптомов, как зуд, чихание, ринорея. Антигистаминные препараты рекомендованы нормативным документом ARIA в качестве лекарств первого выбора у больных аллергическим ринитом. Их назначают с целью купирования эффекта гистамина, провоцирующего основные симптомы заболевания. Проведено множество клинических испытаний антигистаминных препаратов, влияющих на тяжесть течения ринита, качество жизни [13].

Следует помнить о том, что антигистаминные препараты первого поколения обладают седативным и холинолитическим эффектами, а у антигистаминных препаратов второго поколения отмечен кардиотоксический эффект разной степени при высоких дозах. В практике имеется несколько способов увеличить эффективность и уменьшить побочный эффект седации препаратов первого поколения, среди которых наиболее эффективно их применение на ночь и оптимально сниженные дозировки.

Из нашего собственного

опыта видно, что довольно частыми ошибками в лечении являются назначение одновременно двух антигистаминных препаратов, нередко по одному из группы первого и второго поколений. При подобном назначении частота побочных эффектов растет геометрически.

Фармакологическое действие антигистаминных препаратов второго поколения основано на высоком сродстве с H1-рецепторами, отсутствием блокады других типов гистаминных рецепторов, непроницаемостью через гематоэнцефалический барьер. Удобство использования (прием 1 раз в сутки, наличие жидких и таблетированных форм, отсутствие седативного эффекта) позволяют широко использовать их как в детской практике, так и у взрослых. Преимущества заключаются также и в том, что их можно принимать больным с сопутствующей бронхиальной астмой и пациентам, управляющим транспортными средствами [14].

Кромоны (стабилизаторы тучных клеток) применяются в аллергологии как профилактические противовоспалитель-

ные средства. Эффективность кромонов ниже, чем у антигистаминных препаратов и кортикостероидов. Особенностью препаратов данной группы является их достаточная безопасность, в том числе у детей, однако кромоны медленно купируют симптомы аллергии, их лечебный эффект развивается на фоне длительного и регулярного приема 3-4 раза в день. Кроме того, эффективность кромонов при круглогодичном аллергическом рините довольно низка. Следовательно, кромоны не могут считаться препаратами выбора, хотя они и играют определенную роль при профилактическом лечении конъюнктивитов, а также на начальных стадиях и при легких формах [15].

Деконгестанты повышают тонус кровеносных сосудов, активируя адренергические рецепторы. Местные деконгестанты эффективны только в лечении заложенности носа. Кратковременные курсы не приводят к функциональным или морфологическим изменениям.

Из собственного опыта отмечено, что при назначении сосудосуживающих препаратов новых поколений длительностью более 5 дней формируется более выраженный эффект отдачи и ускоренное формирование дистрофических изменений слизистой носа. Длительное использование (10 дней и более) топических вазоконстрикторов может приводить к тахифилаксии, рикошетному отеку слизистой оболочки носа и развитию медикаментозного ринита, поэтому продолжительность применения должна быть ограничена 10 днями. Не рекомендовано назначение этих препаратов детям младше 1 года [16].

В лечении пациентов с выраженными и умеренными формами аллергического ринита

препаратами выбора являются топические кортикостероидные препараты. В начале 70-х годов были впервые разработаны интраназальные формы глюкокортикостероидов (иГКС), зарекомендовав себя за два десятилетия как эффективное средство лечения аллергического ринита, а возможность их использования коренным образом изменила тактику ведения больных [17].

Топические кортикостероиды, обладая выраженным противовоспалительным эффектом, проникают через клеточную мембрану, подавляют синтез гистамина и уменьшают проницаемость сосудистых стенок. Новые интраназальные кортикостероидные препараты не обладают системным действием, обладают высокой эффективностью, быстротой наступления и продолжительностью лечебного действия, высоким уровнем безопасности [18,19].

Сегодня мы располагаем широким выбором интраназальных ГКС: дексаметазон, беклометазон дипропионат (БДП), будесонид (БС), флутиказон фуроат (ФФ), флутиказон пропионат (ФП), мометазон фуроат (МФ). Все они различаются по фармакокинетическим и фармакодинамическим действиям. Несмотря на появление новых современных препаратов, длительное время не удавалось достоверно сравнить различия эффективности применения интраназальных глюкокортикостероидов. Немецкими учеными такой метод разработан и назван ТИХ (Therapeutic index – терапевтический индекс) [20].

Выпускаются эти препараты в виде назальных спреев; назначаются по 2-4 впрыскивания в нос (1-2-4 приема в день). Эффект при интраназальном применении ГКС наступает в конце

первых, начале третьих суток от начала терапии, однако максимальное лечебное действие топических ГКС наступает через несколько дней от начала регулярного применения препарата [21].

При достижении клинического эффекта возможно снижение дозы. Следует отметить, что современные интраназальные кортикостероидные препараты не обладают системным действием и не вызывают атрофию слизистой оболочки носа. Регулярное профилактическое использование топических кортикостероидов уменьшает заложенность носа, ринорею, чиханье и зуд, что подтверждено рядом плацебо-контролируемых клинических исследований [18,22].

У пациентов с легким и умеренным АР целесообразно использование антигистаминных препаратов местного действия, обладающих необходимым терапевтическим эффектом и лишенных системных побочных эффектов.

Таким образом, при изучении и анализе литературных данных, можно сделать следующие выводы: нужно помнить, что лекарственные препараты не дают стойкого эффекта, сохраняющегося после их отмены. Антигистаминные препараты уменьшают чихание, зуд в полости носа, ринорею, но мало влияют на заложенность носа. Топические глюкокортикостероиды воздействуют практически на все звенья патогенеза. Специфическая иммунотерапия же, в свою очередь, при использовании надлежащим образом данного лечения, способствует продолжительной клинической ремиссии заболевания.

*Список литературы  
находится в редакции*

# НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ТЕМАТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО – КАЗАХСТАН»\*

## ТЕМАТИЧЕСКОЕ ИЗДАНИЕ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

Журнал освещает современные подходы в диагностике, лечении, профилактике заболеваний, результаты научных исследований, оригинальные статьи, лекции, литературные обзоры, интервью с видными деятелями медицины.

Журнал имеет практическую направленность и публикует статьи ведущих специалистов Казахстана и СНГ, лидеров мнения, освещающих актуальные проблемы клиники, диагностики и лечения широкого круга нозологий, оптимальные на сегодняшний день алгоритмы диагностики и терапии внутренних болезней.



### ИЗДАНИЯ 2012 ГОДА:

**АПТЕКИ КАЗАХСТАНА** (1 журнал/квартал)

**КАРДИОЛОГИЯ. РЕВМАТОЛОГИЯ** (2 журнала/год)

**ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ. ГЕПАТОЛОГИЯ** (2 журнала/год)

**НЕВРОЛОГИЯ. ПСИХИАТРИЯ** (2 журнала/год)

**ЭНДОКРИНОЛОГИЯ. ТИРЕОДОЛОГИЯ** (2 журнала/год)

**ПУЛЬМОНОЛОГИЯ. АЛЛЕРГОЛОГИЯ** (2 журнала/год)

**ПЕДИАТРИЯ** (2 журнала/год)

\* Журнал зарегистрирован в Министерстве связи и информации РК. Свидетельство №12055–Ж

# Роль макролидных антибиотиков в лечении инфекций дыхательных путей



**Бильченко А. В.**

Кафедра терапии и нефрологии Харьковской медицинской академии последипломного образования

**Анализ тенденций в лечении инфекций дыхательных путей (ИДП) в амбулаторной практике за последние 10 лет в США показал снижение назначения антибиотиков на 18% при сохраняющемся количестве обращений, при этом отмечено уменьшение частоты назначения пенициллинов, цефалоспоринов и тетрациклинов. В тоже время, увеличилась частота назначений азитромицина в 9 раз, который стал самым назначаемым макролидом (10% всех назначений при ИДП и среднем отите) и респираторных фторхинолонов [1].**

Аналогичные тенденции отмечены и в странах Западной Европы. Так, по данным Европейского проекта EARSS (European Antimicrobial Resistance Surveillance System), в течение последних 10 лет отмечен рост частоты назначения фторхинолонов и азитромицина на фоне уменьшения назначений кларитромицина и практически полного отказа от эритромицина [2].

Эти тенденции связаны с попытками решения проблем эмпирической терапии инфекций дыхательных путей, наиболее важные из которых:

Неоправданное назначение антибактериальных препаратов при вирусных инфекциях;

Использование при лечении острых бронхитов аминопенициллинов (20% – бактериальная этиология – *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и внутриклеточные возбудители – *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*);

Применение аминопенициллинов при инфекциях, вызванных атипичными возбудителями;

Резистентность *Streptococcus pneumoniae* к аминопенициллинам и макролидам.

В целом, в последние годы отмечается увеличение роли респираторных фторхинолонов и азитромицина в лечении инфекций дыхательных путей.

## Роль макролидных антибиотиков в лечении пневмоний

Применяемые в настоящее время методы выделения, идентификации возбудителей требуют длительного периода времени. В тоже время, чем раньше начата антибактериальная терапия пневмонии, тем выше её эффективность. В некоторые современные руководства по лечению пневмонии (в частности в Великобритании) уже внесены рекомендации по сокращению минимального срока до начала антибактериальной терапии с 8 до 4 часов [3].

Наиболее совершенным методом решения данной клинической проблемы является разработка экспресс-методов идентификации возбудителей, которая интенсивно ведется в последние годы. Часть этих методик уже дошли до клинической практики, такие как экспресс-метод идентифи-

кации *Streptococcus pneumoniae* путем определения наличия растворимого С-полисахарида и экспресс-методика определения *Legionella pneumophila*.

Однако, до настоящего момента, экспресс-диагностика возбудителя при пневмонии не решена и в клинической практике продолжает использоваться эмпирическая терапия, основанная на знании о наиболее вероятных возбудителях и оценке в рандомизированных исследованиях различных режимов терапии.

Структура наиболее вероятных возбудителей пневмонии остается схожей в большинстве регионов мира (таблица 1) [4].

Среди патогенов, вызывающих пневмонию, *Streptococcus pneumoniae* продолжает доминировать во всех группах больных. Соответственно, чувствительность пневмококка к наиболее широко применяемым антибиотикам, имеет первостепенное значение.

Резистентность *Streptococcus pneumoniae* к пенициллинам и макролидам in vitro начала быстро увеличиваться в различных регионах мира в начале 90-х годов, достигнув

Таблица 1. Возбудители внегоспитальной пневмонии

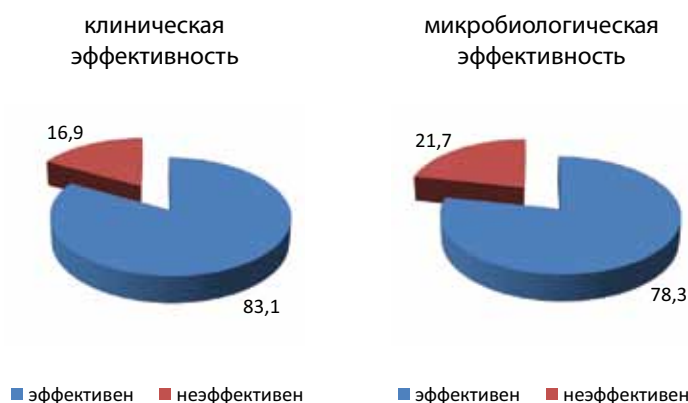
Амбулаторные больные	Госпитализированные больные	Госпитализированные в ОРИТ
<i>S. pneumoniae</i> <i>M. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>C. pneumoniae</i> <b>Респираторные вирусы</b>	<i>S. pneumoniae</i> <i>M. pneumoniae</i> <i>C. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>Legionella spp.</i> <b>Аспирационные респираторные вирусы</b>	<i>S. pneumoniae</i> <i>S. aureus</i> <i>Legionella spp.</i> <b>Gram-отрицательные бактерии</b> <i>H. influenzae</i>

пики в 1999 году с последующим незначительным снижением и стабилизацией на протяжении последних 10 лет [5-9]. Причем, для Европы более характерно метилирование рибосомальных мест связывания, кодируемое геном *ermB* с высоким уровнем резистентности к макролидам (эритромицин MIC 128 µg/mL), а для Северной Америки – активный захват efflux через транспортные системы клеток, кодируемый геном *mefA* с низким уровнем резистентности (эритромицин MIC от 1 до 64 µg/mL) [10].

Клиническая роль наличия резистентности *Streptococcus pneumoniae* in vitro к макролидам неоднозначна. Ряд исследований показали высокую эффективность азитромицина у больных с наличием резистентности in vitro к макролидам (рис.1).

В одном из исследований проведена терапия азитромицином пациентов с внегоспитальной пневмонией, 85,7% из которых имели резистентные штаммы *Streptococcus pneumoniae*, половина из которых с высоким уровнем резистентности. Несмотря на наличие резистентности in vitro азитромицин продемонстрировал высокую как клиническую (83,1%), так и микробиологическую (78,3%) эффективность [11]. Это позволяет широко использовать азитромицин для эмпирической терапии внегоспитальной пневмонии, несмотря на наличие резистентных к аминопенициллинам и макролидам штаммов.

Второй по частоте выявляемости остается группа внутриклеточных возбудителей. *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* и *Legionella pneumophila* вызывают «атипичную» пневмонию в 20-28% всех случаев внегоспитальной пневмонии [12]. *Chlamydia pneumoniae*



Yanagihara K, Intern Med. 2009;48(7):527-35.

**Рис. 1.** Эффективность азитромицина у больных внегоспитальной пневмонией, вызванной резистентными к макролидам штаммами *Streptococcus pneumoniae* [11]

приводит к развитию около 10% случаев внегоспитальной пневмонии и 5% бронхитов. Большинство случаев заболевания протекает мягко или асимптомно [13].

Ведущая роль макролидных антибиотиков в лечении пневмоний, вызванных внутриклеточными возбудителями при их идентификации не вызывает на сегодня сомнений. Учитывая высокую частоту распространенности внутриклеточных возбудителей возникает вопрос и о преимуществах эмпирической терапии, направленной на их эрадикацию. Проведенные многочисленные мета-анализы исследований, сопоставлявших различные режимы терапии, направленные и не направленные на эрадикацию внутриклеточных возбудителей показали, что при подозрении на *Legionella pneumophila* не вызывает сомнений преимущества эмпирической терапии макролидными антибиотиками [14]. Оценка эффективности эмпирической терапии, направленной на эрадикацию *Chlamydia pneumoniae* ограничена в связи с проблемами корректной диагностики возбудителя. Контроли-

руемые исследования подтвердили также пользу эмпирической терапии внегоспитальной пневмонии при подозрении на *Mycoplasma pneumoniae* на основании клинических критериев, особенно у молодых пациентов [12].

В этом случае клиническая картина обусловлена трахеобронхиальным интерстициальным воспалением. Для пневмонии, вызванной *Mycoplasma pneumoniae*, характерна центральная (загрудинная) боль, скудная, негнойная мокрота, нормальное количество лейкоцитов, увеличение титра антител класса IgM и IgG. Следует учитывать, что обнаружение хламидий и микоплазм в респираторных секретах без соответствующей клинической картины диагностического значения не имеет.

Следующим по значению возбудителем, вероятность которого нужно учитывать при выборе эмпирической терапии остается гемофильная палочка *Haemophilus influenzae*, которая малочувствительна к большинству макролидных антибиотиков, за исключением азитромицина (рис.2).

Азитромицин является един-

ственным из макролидных антибиотиков, к которому чувствительна гемофильная палочка, в том числе штаммы, продуцирующие бета-лактамазы [15].

Длительность антибактериальной терапии при внегоспитальной пневмонии в соответствии с действующими рекомендациями должна составлять 5 дней или более, а при нормальной температуре тела 48-72 часа. Ведущая роль азитромицина в лечении внегоспитальной пневмонии обусловлена также возможностью более коротких курсов терапии. Рандомизированные исследования подтвердили высокую эффективность азитромицина у больных с внегоспитальной пневмонией при коротких курсах терапии. Так, открытое рандомизированное сравнительное исследование показало одинаковую эффективность эмпирической терапии азитромицином в дозе 1 г/сут в течение 3 дней и амоксициллина с клавулановой кислотой в дозе 875/125 мг 2 р/сут в течение 7 дней (рис.3) [16].

Короткие курсы антибактериальной терапии способствуют повышению приверженности к лечению, снижению риска формирования резистентности возбудителей к антибиотикам, уменьшению количества побочных эффектов и снижению стоимости терапии [17].

Среди наиболее вероятных возбудителей у госпитализированных больных с внегоспитальной пневмонией по данным различных исследований преобладают бактериальные (48.7%), вирусные (26.9%), «атипичные» (28.6%), представленные *Mycoplasma* или *Chlamydothyla pneumoniae* (97.8%), ко-инфекции с бактериями/вирусами (30.6%) [18].

У госпитализированных больных с внебольничной пневмонией эмпирическая терапия определена по данным мета-анализов, показавших, что 30-дневная смертность была самой низкой при применении комбинации макролидов с цефалоспоридами II генерации [19].

Эффективность эмпирической ступенчатой терапии азитромицином в комбинации с β-лактамами госпитализированных больных с внебольничной пневмонией изучалась в большом количестве исследований в различных регионах мира (рис.4).

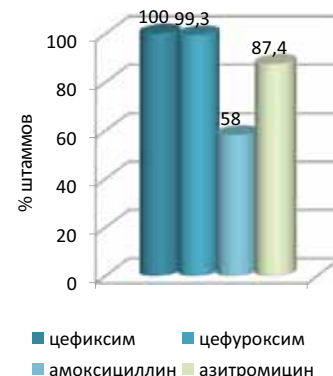
Все эти исследования подтвердили высокую эффективность комбинации азитромицина с бета-лактамами [20-22].

Госпитализации в ОРИТ требуют от 10% до 20% больных с пневмонией. Это достаточно тяжелая группа пациентов с точки зрения прогноза. 30-дневная смертность составляет 23%, общая смертность в течение года – 28%. Эмпирическая терапия больных, госпитализированных в ОРИТ должна учитывать всех возможных возбудителей. *Streptococcus pneumoniae* остается наиболее частым возбудителем, а резистент-

Чувствительность *H. influenzae* к макролидным антибиотикам

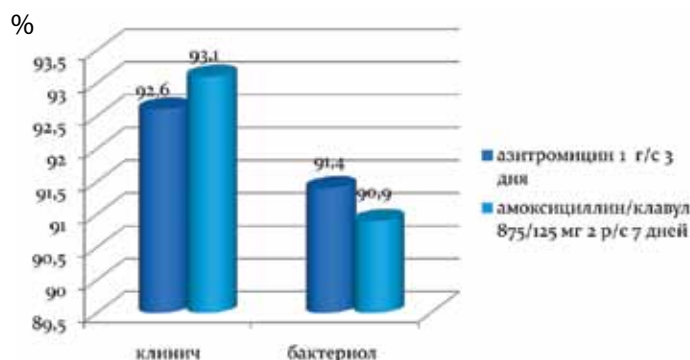


Чувствительность *H. Influenzae*, продуцирующих бета-лактамазы



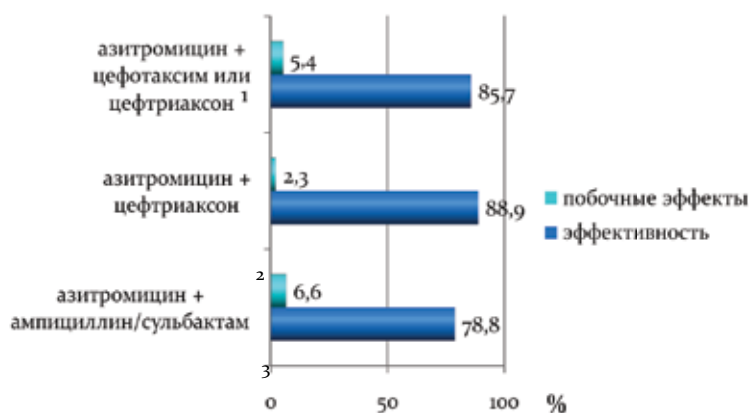
Harrison CJ J Antimicrob Chemother. 2009;63(3):511-4

Рис. 2. Чувствительность *Haemophilus influenzae*, в том числе, продуцирующих бета-лактамазы к антибиотикам



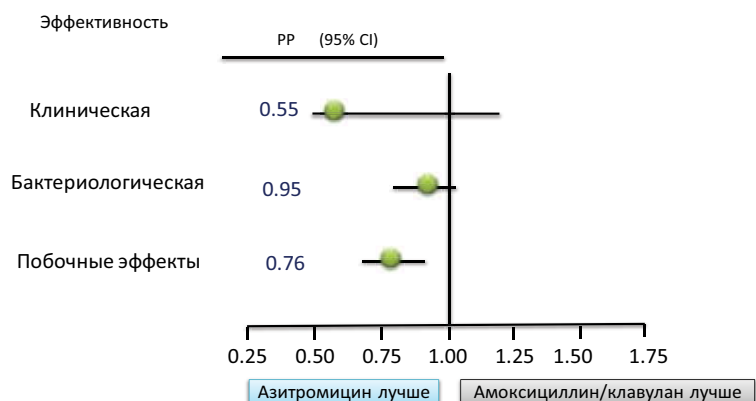
Paris R, J Chemother. 2008 Feb;20(1):77-86.

Рис. 3. Сравнение эффективности азитромицина и амоксициллина/клавулановой кислоты в эмпирической терапии внегоспитальной пневмонии



1. Molchanova OV Antibiot Khimioter. 2009;54(5-6):65-8.  
2. Rubio FG Braz J Infect Dis. 2008 Jun;12(3):202-9.  
3. Todisco TJ Chemother. 2008 Apr;20(2):225-32.

Рис. 4. Эффективность терапии госпитализированных больных с внегоспитальной пневмонией комбинациями азитромицина с бета-лактамами



Panpanich R. Cochrane Database Syst Rev. 2008 Jan 23;(1):CD001954.

**Рис. 5.** Азитромицин в сравнении с амоксициллин/клавулановой кислотой в лечении острых инфекций дыхательных путей (мета-анализ)

ность к пневмококку наибольшей проблемой терапии. Несомненная польза от применения азитромицина у больных, госпитализированных в ОРИТ при подозрении на *Legionella pneumophila* [23].

В целом, сравнительный мета-анализ эффективности азитромицина в лечении острых инфекций дыхательных путей в сравнении с амоксициллин/клавулановой кислотой, включивший 15 исследований показал более высокую клиническую эффективность азитромицина, хотя из-за методологических различий в оценке клинической эффективности в различных исследованиях не удалось достичь статистической достоверности. Однако, по безопасности, азитромицин

достоверно превосходил амоксициллин/клавулановую кислоту (рис.5) [24].

Азицид (азитромицин компании Zentiva в составе Sanofi-Aventis) входит в схемы лечения всех 4 групп пациентов с внебольничной пневмонией и может использоваться как препарат выбора. Азицид – препарат выбора при подозрении на атипичных возбудителей. Азитромицин единственный из макролидов, к которому чувствительна *Haemophilus influenzae*.

Азитромицин может использоваться короткими курсами 3-5 дней при легком течении внебольничной пневмонии, при этом, высокие концентрации действующего вещества в тканях

сохраняются даже через 7-10 дней после прекращения терапии. Однократное применение в течение суток повышает приверженность больных к терапии.

Предпочтение Азициду нужно отдавать в случаях аллергии к  $\beta$ -лактамам, использования пациентом  $\beta$ -лактамов в течение последних 3-х месяцев, сопутствующей патологии ЖКТ, ассоциированной с *Helicobacter pylori* (пептическая язва, хронический гастрит, ГЭРБ, дисбиоз кишечника, синдром раздраженного толстого кишечника).

Высокая эффективность азитромицина в эрадикации *Helicobacter pylori* была подтверждена данными недавно опубликованного мета-анализа 14 исследований, в которых участвовал 1421 больной, сравнивавших терапию заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori* с применением азитромицина и без азитромицина. Схемы терапии с применением азитромицина при одинаковой эффективности давали достоверно меньше побочных эффектов [25].

Азицид позитивно влияет на иммунный ответ, обладает длительным постантибиотическим эффектом и выраженным противовоспалительным действием (табл.2).

Позитивное влияние на иммунный ответ, а также наличие противовоспалительного эффекта, послужило патогенетическим обоснованием применения азитромицина у больных с ХОБЛ и бронхиальной астмой.

**Роль макролидных антибиотиков в лечении ХОБЛ.** В течение последних нескольких лет многочисленные исследования подтвердили роль воспаления в развитии ХОБЛ [26-28]. Доказана роль нейтрофильного и эозинофильного воспаления с вовлечением множества медиаторных систем, включая интерлейкин-8 (IL-8), лейкотриен B<sub>4</sub> (LTB<sub>4</sub>),

**Таблица 2. Противовоспалительное и иммуномодулирующее действие макролидных антибиотиков**

	Патогенетические эффекты	Макролиды
Эндотелиальная функция	Улучшение эндотелиальной функции	азитромицин
Цитокины (из моноцитов или макрофагов)	Снижение уровня интерлейкина-1, интерлейкина-6, интерлейкина-8, фактора некроза опухоли $\alpha$	<b>азитромицин</b> klaritромицин рокситромицин
	Снижение уровня моноцитарного хемотаксического белка-1	азитромицин
Системное воспаление	Снижение уровня Е-селектина Снижение уровня СРБ	<b>азитромицин</b> рокситромицин
Оксидативный стресс	Антиоксидантное действие	эритромицин рокситромицин
Коагулирование	Снижение уровня фактора фон Виллебранда	азитромицин
	Апоптоз периферических лимфоцитов	<b>азитромицин</b> klaritромицин

Таблица 3. Наиболее вероятные возбудители, приводящие к обострениям ХОБЛ

Респираторные вирусы	Бактериальные патогены	«Атипичные»
<i>Rhinovirus</i> , <i>Coronavirus</i> , <i>Influenza</i> , <i>Parainfluenza</i> , <i>Adenovirus</i> , <i>Respiratory syncytial virus (RSV)</i> , <i>Human metapneumovir</i> .	<i>H. influenzae</i> <i>M. catarrhalis</i> <i>S. pneumoniae</i> .  Реже: <i>H. parainfluenzae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>P. aeruginosa</i> . <i>Pseudomonas spp.</i> *	<i>C. pneumoniae</i> , † <i>M. pneumoniae</i> , <i>Legionella</i>

\* - у больных со значительной обструкцией или принимавших антибиотики

† - 4-16 % случаев обострений хронического бронхита, 34% у курильщиков и принимающих кортикостероиды [33, 34].

тумор некротический фактор-α (TNF-α), гранулоцит-макрофаг стимулирующий фактор (GM-CSF), регулирующих активацию: экспрессию/секретирование Т-клеток (RANTES) и эндотелин-1 (ET-1) [28]. Воспалительный ответ приводит к усилению оксидативного стресса при обострении ХОБЛ [29].

Различные инфекционные и неинфекционные агенты являются причиной воспалительного ответа при ХОБЛ. Наиболее часто выявляются различные виды вирусов (табл.3) [30-32].

Также атипичные возбудители *Chlamydomphila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumonia* и *Legionella* могут быть причиной развития ХОБЛ, при этом чаще выявляется *Chlamydomphila pneumoniae* [35].

Более противоречивые данные получены в отношении роли бактериальных возбудителей в развитии ХОБЛ. При использовании традиционных методов идентификации возбудителей наиболее часто выявлялись *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* и *Streptococcus pneumoniae* [36]. У тех больных, у которых идентифицировались бактериальные возбудители отмечено более тяжелое течение заболевания [37].

Показана также роль микробных патогенов в обострении ХОБЛ. 31% обострений был связан с появлением в плазме IgG к *Haemophilus influenzae* [38].

В настоящее время накоплено достаточно доказательств эффективности антибактериальной терапии при обострениях ХОБЛ. Основываясь на этих данных антибактериальная терапия рекомендована больным с обострениями ХОБЛ, у которых вы-

являются два из трех симптомов: увеличение одышки, увеличение количества мокроты и/или изменение цвета мокроты [39].

Макролидные антибиотики включены во все рекомендации по лечению обострения ХОБЛ и рекомендованы больным с нетяжелым течением, у которых нет подозрения на наличие возбудителей резистентных к стандартной антибактериальной терапии (*P. aeruginosa*, резистентные штаммы бактерий) [39,40].

В целом, макролидные антибиотики обеспечивают адекватный спектр активности в отношении возбудителей, при обострении ХОБЛ, при этом демонстрируя различную активность в отношении *Haemophilus Influenzae*. Этим, по-видимому, объясняется то, что азитромицин демонстрировал лучшую бактериологическую и клиническую активность по сравнению с кларитромицином [34].

Кроме того, влияние макролидных антибиотиков на иммунный ответ дает им дополнительные преимущества в лечении больных с ХОБЛ.

**Роль макролидных антибиотиков в лечении бронхиальной астмы** менее изучена. В данный момент накоплено большое количество эпидемиологических, лабораторных и клинических данных, подтверждающих роль внутриклеточных возбудителей в обострениях бронхиальной астмы [41]. С другой стороны, позитивное влияние макролидных антибиотиков на иммунный ответ, доказанное в экспериментальных и клинических исследованиях [42] может дать дополнительные преимущества в лечении обострений бронхиальной астмы [34].

Эти патогенетические рассуждения послужили основанием для изучения эффективности макролидных антибиотиков в лечении обострений бронхиальной астмы.

Результаты рандомизированного плацебо-контролируемого исследования [43], в котором изучалась эффективность азитромицина 600 мг/сут в течение 3 дней и затем 600 мг/неделю в течение 5 недель при лечении пациентов с обострением бронхиальной астмы и наличием IgA к *Chlamydomphila pneumoniae* достоверное улучшение симптомов и уменьшение на 40% необходимости в купировании приступов. Результаты этого и других исследований дали важное понимание того, что азитромицин эффективен у больных с бронхиальной астмой только при наличии IgA к внутриклеточным возбудителям.

Целесообразность применения азитромицина у больных с бронхиальной астмой продолжает интенсивно изучаться в контролируемых исследованиях [44]. Тем не менее, в последнее время отмечается увеличение частоты назначений азитромицина в лечении больных с обострениями бронхиальной астмы [45].

В целом, увеличение назначений азитромицина в течение последних 10 лет обусловлено его возрастающей ролью в лечении инфекций дыхательных путей. Азицид (азитромицин компании Zentiva в составе Sanofi-Aventis) может быть препаратом выбора у большинства таких больных.

Список литературы находится в редакции

# Азицид

АЗИТРОМИЦИН

## ВОЗВРАЩЕНИЕ ГАРМОНИИ



### АЗИЦИД

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ И ПРИМЕНЕНИЕМ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА СЛЕДУЕТ ВНИМАТЕЛЬНО ПРОЧИТАТЬ ИНСТРУКЦИЮ!

#### Торговое название

Азицид

#### Международное непатентованное название

Азитромицин

#### Лекарственная форма

Таблетки, покрытые оболочкой 250 мг, 500 мг

#### Состав

Одна таблетка содержит активное вещество – азитромицина дигидрат

#### Фармакотерапевтическая группа

Противомикробные препараты для системного применения. Макролиды и линкозамиды. Код АТС J 01FA10

#### Показания к применению

Инфекции верхних дыхательных путей: бактериальный фарингит, тонзиллит, синусит, средний отит.

Инфекции нижних дыхательных путей: бактериальный бронхит и острый приступ хронического бронхита, интерстициальная и альвеолярная пневмония.

Инфекции кожи и мягких тканей: хроническая рецидивирующая эритема (I и стадии болезни Лайма), розовое воспаление, импетиго и вторичный пимплевидный дерматит. Заболевания, передающиеся половым путем, неосложненные уретральные и цервикальные инфекции. Инфекционные заболевания желудка и двенадцатиперстной кишки, вызванные *Helicobacter pylori*.

#### Способ применения и дозы

Взрослым и детям с массой тела свыше 45 кг. Азитромицин должен приниматься один раз в сутки, не менее чем за 1 час до еды или спустя 2 часа после еды. При инфекциях дыхательных путей, кожи и мягких тканей (за исключением хронической рецидивирующей эритемы) 500 мг один раз в сутки, в течение трех дней. Хроническая рецидивирующая эритема: первый день 1 г (две таблетки по 500 мг за один раз), на 2й день и до 5 го дня 500 мг в сутки (1 таблетка по 500 мг). Заболевания, передающиеся половым путем: однократная доза 1 г (две таблетки по 500 мг). Инфекционные заболевания желудка и двенадцатиперстной кишки, вызванные *Helicobacter pylori* 1 г (две таблетки по 500 мг) в комбинации с антисекреторными и другими средствами, в соответствии с решением врача. Пациентам пожилого возраста коррекция дозы не требуется.

#### Побочные действия

Часто – боль в животе, метеоризм, тошнота, рвота, диарея.

Редко – вагинит, ангионевротический отек, тревожное возбуждение, бессонница, нервозность, парестезия, боль в груди, учащенное сердцебиение, гипотония, эритема, отек кожи и слизистой оболочки, экзантема, повышенные уровни трансаминаз или билирубина в сыворотке.

Очень редко – эозинофилия, нейтропения, головная боль, головокружение, нарушения слуха, холестатическая желтуха, артралгия, интерстициальный нефрит.

#### Противопоказания

Известная повышенная чувствительность к макролидным антибиотикам, тяжелые нарушения функции печени и почек, детский возраст до 12 лет, первый триместр беременности.

#### Лекарственные взаимодействия

Антациды в значительной степени уменьшают всасывание Азицида. Известно, что макролидные антибиотики реагируют с дигоксином, циклоспорином, астемизолом, триазолоном, нифедипином и альфентанилом. При совместном применении этих препаратов рекомендуется тщательно наблюдать за пациентами. Еще не сообщалось о влиянии азитромицина на уровни теофиллина, терфенадина, карбамазепина, метилпреднизолона и циметидина в крови. В отличие от большинства макролидных антибиотиков, азитромицин не влияет на цитохром P-450, и до сих пор не сообщалось о взаимодействиях между азитромицином и вышеуказанными лекарственными препаратами.

#### Особые указания

Длительность применения препарата не должна превышать сроки, указанные в инструкции. Следует соблюдать не менее 2-часовой интервал между приемом азицида и антацидов.

#### Беременность и лактация

Применение препарата во втором и третьем триместрах беременности возможно, когда ожидаемая польза превышает потенциальный риск для плода.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами. Учитывая побочные действия препарата необходимо соблюдать осторожность при управлении автомобилем и потенциально опасными механизмами.

#### Передозировка

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

Лечение: симптоматическое

#### Форма выпуска и упаковка

Таблетки 250 мг: По 3 таблетки покрытые оболочкой в блистере из ПВХ/АЛ. По 1 или 2 блистера вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Таблетки 500 мг: По 3 таблетки покрытые оболочкой в блистере из ПВХ/АЛ. Каждый блистер вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

#### Срок годности

3 года. Не использовать после истечения срока годности.

#### Условия отпуска из аптек

По рецепту.

#### Производитель

ЗЕНТИВА а.с., 10237, Прага 10

Чешская Республика

РК-ЛС-5-№010205 от 14.09.2007 г.

Разрешение на рекламу № 33-12 от 10.02.2012 г.

# Новая редакция GOLD. Значение для клинициста

Лечение хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) является серьезной проблемой для современной медицины. Еще 20–30 лет назад сложно было предположить, что ХОБЛ, которую ранее определяли как хронический обструктивный бронхит, выйдет в ряд ведущих в индустриальном отношении стран на 4 место по смертности, приводя к гибели ежегодно в мире более 2,75 миллионов человек (по данным ВОЗ). При этом в настоящее время ХОБЛ является единственной нозологией (из числа ведущих причин смертности), летальность от которой постоянно увеличивается и, по прогнозам ряда специалистов, к 2020 году выйдет на 3 место в мире. Именно этой проблеме был посвящен прошедший в Алматы круглый стол на тему «Новая редакция GOLD. Значение для клинициста», организованный одной из ведущих фармацевтических компаний в мире – Берингер Ингельхайм.

20 практических врачей-пульмонологов приняли участие в мероприятии, которое прошло в Алматы. Круглый стол вели ведущие пульмонологи Казахстана и России: Нугманова Д.С., профессор, д.м.н., Член Исполнительного комитета и национальный лидер GOLD, зав. кафедрой СМ и терапии ЦНО КазНМУ, президент АСВК.

Козлова И.Ю., профессор, д.м.н., главный пульмонолог г. Астана и МЗ РК, зав. кафедрой пульмонологии и фтизиатрии АО «Медицинский Университет Астана».

Зыков К.А., д.м.н., руководитель лаборатории пульмонологии НИМСИ Московского государственного медико-стоматологического университета, руководитель лаборатории иммунологии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова РКНПК.

В своем приветственном слове проф. Нугманова Дамиля Сакеновна выразила обеспокоенность неутешительной статистикой. «Так, за последние 20 лет заболеваемость ХОБЛ переместилась с 12-го места на 5-е, а смертность по причине ХОБЛ – с 6-го места на 2-е. Причем частота и распространенность болезни неуклонно растут. Ежегодно более 3 млн человек умирает вследствие ХОБЛ» – отметила она.

«Несмотря на то, что современная медицина обладает достаточно большим арсеналом лекарственных средств и методов лечения болезней, хроническая обструк-

тивная болезнь легких (ХОБЛ) на сегодня является единственным заболеванием среди всех, смертность от которого продолжает расти», – поддержала коллегу главный пульмонолог РК, проф. Козлова Ирина Юрьевна.

Так как ХОБЛ имеет значительные системные последствия, при которых поражаются не только легкие, но и другие органы и системы организма, то не только пульмонологи, но и врачи других специальностей должны знать современные стратегии терапии хронических обструктивных болезней легких и бронхиальной астмы.

Известно, что в развитии ХОБЛ важную роль играют **обострения** заболевания. Они приводят к повышению смертности, снижению качества жизни, увеличению экономических затрат на **лечение** пациентов. Много разночтений было в трактовке понятий «ХОБЛ», «обострения при ХОБЛ». Именно из-за этих различий иногда сложно сравнивать результаты, изложенные в медицинских работах, посвященных изучению патогенеза и **лечению** ХОБЛ. *О новых рекомендациях GOLD 2011 г. и их клиническом значении, о диагностических критериях и подходах к терапии согласно консенсусу, достигнутому в GOLD 2011, доложил д.м.н. Кирилл Алексеевич Зыков.*

К сожалению, до настоящего времени выявлению и лечению ХОБЛ во всех странах уделяется

недостаточное внимание. В связи с этим эксперты из более чем 100 стран мира создали группу «Всемирная инициатива по ХОБЛ – GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease)», которая разработала первое международное руководство по диагностике, лечению и предотвращению ХОБЛ. Инициативой GOLD была создана сеть Национальных лидеров – GOLD National Leaders (GNL), играющих ведущую роль в распространении информации о профилактике, ранней диагностике и лечении ХОБЛ в системах здравоохранения разных стран.

Доктор Roberto Rodriguez-Roisin (Испания), один из главных GNL в настоящее время возглавляет Совет директоров GOLD; доктор медицинских наук, GNL Jorgen Vestbo (США) руководит деятельностью Научного комитета; председателем Исполнительного комитета является доктор медицинских наук, GNL Jean Bourbeau (Канада). Основным документом, в котором рассматриваются известные в настоящее время аспекты заболевания, является Руководство GOLD, которое носит рекомендательный характер. Его целью является предоставление национальным системам здравоохранения имеющихся на сегодняшний день данных доказательной медицины (уровни A, D, C, D) в области профилактики и лечения ХОБЛ с тем, чтобы каждая страна могла использовать их для



- Цели GOLD**
1. Усилить настороженность проблемой ХОБЛ медиков, организаторов здравоохранения и общественности
  2. Улучшить диагностику, лечение и профилактику ХОБЛ
  3. Снизить заболеваемость и смертность
  4. Стимулировать научные исследования

**Уровни доказательств**

Категории доказательств	Источники
A	РКИ. Большой объем данных
B	РКИ. Ограниченный объем данных
C	Нерандомизированные исследования Обсервационные исследования
D	Заключения панелей экспертов

разработки собственных программ, учитывающих местные условия и традиции. Наиболее важными целями GOLD определила следующие:

1. Усилить настороженность проблемой ХОБЛ медиков, организаторов здравоохранения и общественности;
2. Улучшить диагностику, лечение и профилактику ХОБЛ;
3. Снизить заболеваемость и смертность;
4. Стимулировать научные исследования.

Распространенность, заболеваемость и смертность от ХОБЛ различаются в разных странах. В США ХОБЛ вышла на четвертое место среди основных причин смерти населения. Неутешительная

статистика и в России: за период с 1995 по 2003 годы смертность вследствие ХОБЛ возросла в 2,5 раза. Получение сопоставимых данных по распространенности ХОБЛ, заболеваемости и смертности затруднено из-за существенных различий используемых методов медицинской статистики, особенностей проведения эпидемиологических исследований, гиподиагностики ХОБЛ, низкого уровня информированности и понимания проблемы ХОБЛ среди медицинских работников. По приблизительным подсчетам, у 56-85% больных заболевание не диагностируется или при его наличии ставится неправильный диагноз, по мнению международных экспертов количество диагностируемых случаев ХОБЛ значительно меньше их истинного числа (Sutherland E.N *Engl J Med* 2004;350:2689-97.). Кроме того, использовавшиеся ранее неточные и вариабельные определения ХОБЛ затрудняли количественное определение распространенности ХОБЛ, заболеваемости и смертности.

Глобальная стратегия GOLD (2011 г.) дает следующее определение ХОБЛ: «ХОБЛ – это заболевание, которое можно предотвратить и лечить, характеризуется персистирующим ограничением воздушного потока, обычно прогрессирующего и ассоциированного с абнормальным воспалением в воздухоносных путях и легких в ответ на раздражающие частицы или газы. Обострения и коморбидные состояния влияют на тяжесть состояния у отдельных пациентов».

В Руководство GOLD (2011 г.) внесено ряд изме-

нений: упразднен термин «тяжесть», диагностировать ХОБЛ рекомендовано на основании спирометрии, а алгоритм проведения терапии ХОБЛ полностью претерпел изменения.

По данным American Lung Association более половины всех пациентов с ХОБЛ имеют ограничения для профессиональной деятельности, 70% – снижение физической работоспособности, 56% испытывают трудности в повседневной работе по дому, 53% – социально неактивны, 50% отмечают нарушения сна (Pauwels R.A. *et al.*, 2001; Kunik M.E. *et al.*, 2005). Повышение количества смертности от ХОБЛ связано с особенностями заболевания: хроническим течением с прогрессирующей бронхообструкцией; поздней манифестацией симптомов и, как следствие, первичной диагностикой преимущественно на II-III стадиях заболевания (средней степени тяжести и тяжелой); отсутствием эффективных методов лечения, способных остановить болезнь; наличием, как правило, множественной сочетанной патологии, которая в одних случаях патогенетически может быть связана с легочным заболеванием, а в других расценивается как коморбидность.

Следует обратить внимание, что коморбидность при ХОБЛ является серьезной проблемой, с которой сталкиваются врачи, а в лечении коморбидных состояний особую важность приобретают вопросы безопасного применения лекарственных средств.

ХОБЛ относится к числу наиболее затратных заболеваний органов дыхания: это обусловлено как

прямыми (стоимость ресурсов здравоохранения, необходимых для диагностики и лечения ХОБЛ), так и непрямыми (выраженные в денежном эквиваленте последствия инвалидизации, временной нетрудоспособности, преждевременной смертности, а также связанные с заболеванием затраты семей или лиц, ухаживающих за больным) затратами. Так, в США в 2002 г. прямые и не прямые расходы при лечении ХОБЛ составили более 32 млрд. долларов (*Serra-Batlles et al. Eur Respir J 1998; 12: 1322-26; Miravittles et al. Chest 2003; 123: 784-791*). В развитых странах самые большие затраты для систем здравоохранения связаны с обострениями ХОБЛ, причем расходы на их лечение составляют 50% всех затрат системы здравоохранения (*Charlson M. et al., 2007*). Стоимость лечения одного пациента зависит от системы здравоохранения в стране и способов оплаты медицинской помощи. Неудивительно, что имеется выраженная корреляция между степенью тяжести ХОБЛ и затратами на ее лечение, по мере прогрессирования заболевания происходит перераспределение затрат.

Этиологическим фактором ХОБЛ в 80-90% случаев является курение. У курильщика вероятность умереть от ХОБЛ в 10 раз выше,

чем у некурящего.

Поскольку ХОБЛ обычно развивается у длительно курящих, т.е. людей старшего поколения, такие пациенты характеризуются наличием сопутствующих заболеваний. Более половины всех больных в возрасте старше 65 лет имеют как минимум 3 заболевания, а у половина из них –  $\geq 5$ . В структуре общей популяции лиц с  $\geq 2$  хроническими заболеваниями насчитывается приблизительно 26%. Кроме того, ХОБЛ сама по себе обладает выраженными внелегочными (системными) эффектами, приводящими к болезненным состояниям. Данные, полученные Soriano JB, показали, что пациенты, страдающие ХОБЛ, имеют повышенный риск развития инфаркта миокарда, стенокардии, остеопороза, переломов костей, инфекций дыхательных путей, пневмонии, глаукомы (*Soriano JB et al, Chest Vol 128, pp 2099-2107*).

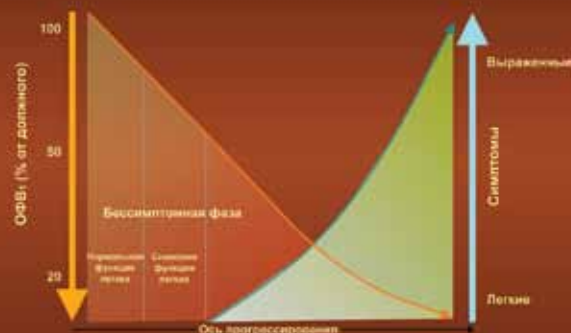
В настоящее время определение и классификация тяжести хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) основаны на маркере бронхиальной обструкции – объеме форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ1).

Идентификация и последующая группировка ключевых элементов синдрома ХОБЛ в клинические значимые и полезные подгруппы («фенотипы») позволяют проводить

### Повышение частоты заболеваний при ХОБЛ



### ХОБЛ: скрытое заболевание



### ХОБЛ (GOLD 2011)



#### Определение:

1. Заболевание, которое можно предотвратить и лечить;
2. Характеризуется персистирующим ограничением воздушного потока;
3. Ограничение воздушного потока обычно прогрессирующее и ассоциировано с абнормальным воспалением в воздухоносных путях и легких в ответ на раздражающие частицы или газы;
4. Обострения и коморбидные состояния влияют на тяжесть состояния у отдельных пациентов

более эффективную терапию у больных ХОБЛ. Фенотипы ХОБЛ отражают определенные особенности пациентов, которые могут быть важными с точки зрения диагностики, лечения и прогноза заболевания. Первое разделение больных ХОБЛ на фенотипы принадлежит A. Dornhorst, который более 50 лет назад описал два разных подтипа больных с дыхательной недостаточностью: больных с эмфиземой, одышкой, без цианоза, со сниженной массой тела («розовые пыхельщики») и больных с хроническим бронхитом, цианозом и отеками, признаками правожелудочковой сердечной недостаточности («синие отечники»). Затем В. Burrows и соавт. в 1966 г. описали две подгруппы больных ХОБЛ, которые отличались между собой по клинической, функциональной, рентгенологической и мор-

фологической картине, и называли эти подгруппы эмфизематозным и бронхитическим фенотипами хронической обструкции дыхательных путей. Подгруппа «худых» (thin) больных характеризовалась рентгенологическими признаками эмфиземы, в то время как у «коренастых» или плотных пациентов (stocky build) рентгенография грудной клетки выявляла наличие воспалительных изменений бронхов. Тяжесть эмфиземы, по данным аутопсии, хорошо коррелировала с тяжестью эмфиземы по данным рентгенографии, общей емкостью легких и возрастом больных. Кроме того, была выявлена обратная зависимость между выраженностью анатомических эмфизематозных изменений и степенью воспалительных изменений бронхов, объемом мокроты, напряжением углекислоты в артериальной крови и диффузионной способностью легких – DLCO. В. Burrows и соавт. ввели термины «тип А ХОБЛ» и «тип В ХОБЛ», что соответствовало эмфизематозному и бронхитическому фенотипам хронической бронхиальной обструкции.

По мнению Нап МК (2010) выделение отдельных фенотипов ХОБЛ не только позволяет объяснить течение заболевания у отдельных больных, но и помогает в выборе наиболее адекватной для пациентов терапии, что в свою очередь позволяет улучшить качество жизни и прогноз больных ХОБЛ.

Безусловно, ОФВ1 – очень ценный диагностический инструмент, однако этот параметр очень сложно изменить, когда мы согласно определению ХОБЛ исключаем больных с обратимой бронхиальной обструкцией. В настоящее время становится все более понятным, что показатель ОФВ1, не в полной мере отражает сложную картину клинических проявлений ХОБЛ. Эмфизема и гиперинфляция, сниженный питательный статус, дисфункция периферических мышц, выраженность одышки – независимые предикторы прогноза больных ХОБЛ. Кроме того, пол больных и наличие сопутствующих заболева-

ний также являются важными фенотипическими характеристиками заболевания, которые не коррелируют с ОФВ1.

Определению клинически значимых фенотипов среди популяций больных ХОБЛ с II-IV стадией течения (по GOLD) и параметров, которые прогнозируют прогрессирование заболевания в течение 3 лет у клинически значимых групп пациентов с ХОБЛ, было посвящено исследование ECLIPSE (Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoint). Первые его результаты были доложены на XX ежегодном конгрессе европейского респираторного общества (*Agusti et al. Respiratory Research 2010, 11:122*).

Предварительные результаты исследования ECLIPSE показали, что фенотип больного ХОБЛ с частыми обострениями устойчив и ассоциируется с более плохим качеством жизни таких больных. Так, по мере увеличения тяжести ХОБЛ обострения заболевания становятся более частыми и более тяжелыми. Предварительные выводы, касающиеся скорости снижения ОФВ1, показали, что данный маркер отличается выраженной вариабельностью в ответ на проводимое лечение: у некоторых больных не отмечается падения легочной функции, а у других выявляется даже ее улучшение. Изучая выраженность бронходилатационного ответа на большой выборке больных ХОБЛ, исследователи пришли к заключению, что этот показатель не является стойким фенотипом ХОБЛ, не может быть признан фенотипической характеристикой заболевания и в руководстве GOLD (2011 г.) понятие «фенотип» не используется.

Курение является основным фактором риска ХОБЛ, приводящим к воспалению в легочной ткани. Такой патологический воспалительный ответ может вызвать разрушение паренхимы (приводящее к эмфиземе) и нарушение работы нормальных защитных и восстановительных механизмов (приводящее к фиброзу мелких

бронхов). Следствием этих патологических изменений является образование «воздушных ловушек» и прогрессирующего ограничения скорости воздушного потока.

Несмотря на то, что и для ХОБЛ, и для бронхиальной астмы (БА) характерно хроническое воспаление респираторного тракта, в развитии этих двух заболеваний участвуют разные воспалительные клетки и медиаторы, что, в свою очередь, обуславливает различия в физиологических эффектах, симптомах и ответе на терапию.

Однако при тяжелой астме и ХОБЛ воспаление в легких имеет гораздо больше схожих черт, чем различий. У некоторых пациентов с ХОБЛ имеются признаки БА и возможен смешанный характер воспаления с повышением уровня эозинофилов. И наконец, у курящих больных БА развиваются патоморфологические изменения, типичные для ХОБЛ.

В основе патогенеза бронхиальной астмы лежит гиперреактивность бронхов, которая является прямым следствием воспалительного процесса в бронхиальной стенке. Гиперреактивность бронхов – это свойство дыхательных путей отвечать бронхоспастической реакцией на разнообразные специфические (аллергические) и неспецифические (холодный, влажный воздух, резкие запахи, физическая нагрузка, смех и др.) стимулы, индифферентные для здоровых людей. Неспецифическая гиперреактивность бронхов является универсальным признаком астмы: чем выше гиперреактивность, тем тяжелее протекает бронхиальная астма.

Весь комплекс механизмов воспаления ведет к формированию двух основных процессов, характерных для ХОБЛ: нарушению бронхиальной проходимости и развитию центрилобулярной, панлобулярной эмфиземы. Нарушение бронхиальной проходимости у больных ХОБЛ формируется за счет обратимого (спазм гладкой мускулатуры, отек слизистой оболочки – гиперсекреция слизи) и

необратимого (формирование экспираторного коллапса мелких бронхов и бронхиол, перибронхиальный фиброз и эмфизема с изменением механики дыхания) компонентов. На первых этапах развития ХОБЛ бронхиальная обструкция формируется преимущественно за счет обратимого компонента. По мере прогрессирования заболевания ведущим в нарушении бронхиальной проходимости становится необратимый компонент.

Бронхиальная астма и ХОБЛ характеризуются воспалением, нередко с перекрестными проявлениями и различными составляющими (воспалительные клетки, инфильтрирующие стенку бронхов, разные). Утолщение стенки бронхов вследствие гипертрофии гладких мышц, слизистых желез и гиперплазии бокаловидных клеток выявляются как при бронхиальной астме, так и ХОБЛ, но выраженность фиброза у них разная. При бронхиальной астме фиброз локализован под эпителием, тогда как при ХОБЛ он поражает всю стенку бронхов.

С точки зрения паренхимы эти два заболевания характеризуются воспалением в стенке альвеол, но их дисфункция и фиброз возникают только при ХОБЛ.

У больных, умерших в период тяжелого обострения бронхиальной астмы, также находили снижение числа эозинофилов и рост нейтрофилов в подслизистом слое дыхательных путей по сравнению с лицами с более медленным началом обострения.

Как при бронхиальной астме, так и при ХОБЛ имеется гиперреактивность дыхательных путей (обусловленная их ремоделированием), но при ХОБЛ она в большей степени обусловлена Th1 (CD4+, Т-клетки) ответом, а при бронхиальной астме – Th2- (CD4+ клетки) ответом. При БА имеется повышенная чувствительность эпителия к повреждению с последующей недостаточностью его восстановления после воздействия оксидантов, поллютантов, вирусов

и аллергенов.

При бронхиальной астме в большей степени выражена «хрупкость» эндотелия и утолщения базальной мембраны, тогда как при ХОБЛ имеется гиперпролиферация эпителия с его метаплазией. Гиперплазия слизистой и рост количества секретируемых клеток отмечаются в меньшей степени при бронхиальной астме и в большей – при ХОБЛ (это отличительный признак). У больных БА идет дилатация бронхиальных сосудов, что приводит к отеку и набуханию слизистой дыхательных путей.

Повышение тонуса гладких мышц в бронхах – другой важный морфологический признак, в большей степени характерный для больных астмой. У больных ХОБЛ это проявление выражено только в мелких бронхах и бронхиолах. При гистологическом исследовании при ХОБЛ резко повышена концентрация CD8-клеток в больших и малых дыхательных путях, тогда как при бронхиальной астме в большей степени выявляются эозинофилы.

У больных, умерших от астмы: легкие растянуты, большие, полностью заполняют полость грудной клетки, не способны спадаться (альвеолы не могут спадаться из-за слизистых пробок); вес легких нормальный; мелкие бронхи заполнены вязким секретом (слизистые пробки), состоящим из большого количества слизи, жидкости, белкового экссудата из сыворотки крови, слущенного эпителия дыхательных путей, воспалительных клеток (особенно эозинофилов), кристаллического материала из дегенеративных эозинофилов (кристаллы Шарко-Лейдена); чередование участков эмфиземы, ателектазов (вплоть до сегментов) и коллапсов (связанных с абсорбцией воздуха из альвеол); чередование мелких перифокальных фокусов рубцевания и бронхоэктазов.

По данным биопсии бронхов у больных со среднетяжелой бронхиальной астмы отмечались фокусы повреждения эпителия, дезорганизации ресничек, десквамация

эпителия и оголение базальной мембраны.

Следовательно, идентификация факторов риска является важным шагом на пути развития стратегии профилактики и лечения данных заболеваний.

В настоящее время БА рассматривают как «хроническое воспалительное заболевание воздухоносных путей с участием многих клеток воспаления. Хроническое воспаление ассоциировано с гиперреактивностью воздухоносных путей, которая ведет к повторяющимся эпизодам хрипов, одышки, чувства стеснения в грудной клетке и кашля, особенно по ночам или ранним утром. Эти эпизоды обычно связаны с распространенной, но вариабельной бронхообструкцией, которая часто обратима либо спонтанно, либо под влиянием терапии».

Таким образом, ведущим механизмом развития изменений при БА является процесс персистирующего воспаления в бронхиальном дереве, поэтому основные усилия должны быть направлены на подавление этого воспалительного процесса. Так как данное воспаление при БА носит преимущественно эозинофильный характер, то и наибольшим противовоспалительным потенциалом обладают глюкокортикостероиды.

В основе патогенеза ХОБЛ лежит особая воспалительная реакция, включающая нейтрофилы, которая ведет к частично обратимому, а в дальнейшем необратимому нарушению бронхиальной проходимости и ограничению скорости воздушного потока. Болезнь отличается неуклонно прогрессирующим характером и выраженными системными эффектами, которые могут усугублять ее течение.

ХОБЛ – многокомпонентное заболевание, включающее группу обструктивных заболеваний и имеющих сходные признаки (например, ингаляционный источник повреждения), и определенные различия (например, механизмы развития заболевания и ответ на терапию). Данную концепцию в

виде математической формулы представил J. Reilly:

$$|\text{COPD}| = \sum_{n=1}^7 (\text{COPD}_n)$$

где COPD<sub>n</sub> – подгруппа пациентов с ХОБЛ.

В клинической практике при выборе терапии часто возникает необходимость дифференцирования ХОБЛ и БА, т.к. цели терапии этих заболеваний различны.

Патогенез БА и ХОБЛ имеет ряд принципиальных отличий, одним из самых важных из которых является разный характер воспалительного процесса в бронхиальном дереве при стабильном течении заболевания. Если при нетяжелой БА он преимущественно эозинофильный, при котором высокой эффективностью обладают глюкокортикостероиды (ГКС) как ключевой компонент базисной противовоспалительной терапии, то при ХОБЛ он нейтрофильный, при котором эффективность ГКС значительно ниже, эти препараты назначаются только пациентам с тяжелой ХОБЛ при повторяющихся обострениях и постбронходилатационной ОФВ1 < 50% от должного уровня (*Barnes, P.J. Chest 2000;117:10S-14S с изменениями*).

Несмотря на то, что перечень препаратов, которые могут применяться для лечения БА и ХОБЛ, достаточно схож, их применение различается, так как преследуют разные цели: снижение активности воспалительного процесса при БА и обеспечение бронходилатации при ХОБЛ.

Бронхолитическая терапия является одним из основных компонентов терапии как ХОБЛ, так и БА. В группу бронхолитиков объединены препараты, которые увеличивают ОФВ1 или изменяют другие спирометрические показатели, воздействуя на гладкую мускулатуру бронхиального дерева. Бронхолитики могут быть разделены по времени действия – короткодействующие (примерно 4 ч.) и пролонгированные (более 12 ч.). Наиболее эффективным методом введения препаратов при БА и

ХОБЛ считается ингаляционный путь. В настоящее время применяются три основных типа бронходилататоров:

- к первому типу относятся  $\beta_2$ -агонисты короткого (сальбутамол, фенотерол) и длительного действия (сальметерол, формотерол). Механизм действия  $\beta_2$ -агонистов связан со стимуляцией  $\beta$ -адренорецепторов, повышением уровня циклического аденозинмонофосфата и последующим расслаблением гладкой мускулатуры бронхов;
- ко второму типу относят короткодействующие (ипратропий бромид) и пролонгированные М-холинолитики (тиотропий бромид). Механизм действия данных препаратов основан на блокаде проведения по М-холинорецепторам; снижается бронхоконстрикторный эффект ацетилхолина;
- третий тип бронходилататоров – метилксантины (теофиллин). Теофиллин в настоящее время остается во многих странах широко назначаемым препаратом при бронхообструктивной патологии из-за своей низкой стоимости. При этом в индустриально развитых странах его назначение неуклонно уменьшается. Он является препаратом третьей линии и предназначен для пациентов, у которых не удается добиться контроля над заболеванием, используя другие  $\beta$ -агонисты и М-холинолитики. Несмотря на ряд положительных эффектов (в том числе противовоспалительных) при применении низких доз теофиллина, узкий терапевтический диапазон, большое количество побочных реакций и необходимость мониторинга концентрации препарата в крови ограничивают его применение.

### Особенности бронхолитической терапии при ХОБЛ и БА

При ХОБЛ и БА выражены различия в применении бронхолитических препаратов. Как известно, при БА меньшее значение имеет применение холинолитиков и выше эффективность  $\beta_2$ -агонистов, хотя и существует когорта пациентов с астмой, у которых бронходилатационный ответ на М-холинолитики столь же выражен, как и на  $\beta_2$ -агонисты. Применение ипратропия бромида при БА эффективно также у пожилых пациентов с неатопической БА, при вирусных инфекциях верхних дыхательных путей. Необходимо также учитывать, что  $\beta_2$ -агонисты имеют много побочных эффектов, которые более выражены у пациентов с сочетанной сердечно-сосудистой патологией (гипокалиемия, особенно при сочетании приема ряда диуретиков, аритмии и т.д.).

Как отмечалось, при ХОБЛ и БА существуют некоторые различия в назначении бронхолитических препаратов. Однако у ряда пациентов эти заболевания сосуществуют. Так, у пожилых больных с бронхообструктивной патологией более чем в половине случаев имеется сочетание БА и ХОБЛ. В этой связи с целью бронхолитической терапии целесообразным является назначение комбинации  $\beta_2$ -агониста и М-холинолитика.

Добавление ипратропия бромида к короткодействующему  $\beta_2$ -агонисту, которым является фенотерол, при обострениях БА приводит к значимому улучшению функции легких и снижает риск госпитализации. Таким образом, за счет сочетанного применения бронхолитиков с разным механизмом действия достигается большая бронходилатация и создается возможность для применения меньших дозировок каждого из препаратов, что снижает риск развития побочных эффектов.

Для лечения ХОБЛ стабильного течения превосходство пролонгированного М-холинолитика тиотропия над пролонгирован-

ными  $\beta_2$ -агонистами и ипратропиума бромидом продемонстрировано во многих исследованиях. Сравнительную эффективность ипратропиума и короткодействующих  $\beta_2$ -агонистов у пациентов с ХОБЛ оценивали в мета-анализе, который был выполнен в 2006 г. Проанализированы все рандомизированные клинические исследования, в которых ипратропиум бромид в качестве монопрепарата или в комбинации с  $\beta_2$ -агонистом в течение минимум 4 недели сравнивался с монотерапией  $\beta_2$ -агонистом через дозированный аэрозольный ингалятор (ДАИ) или небулайзер. В многочисленных исследованиях отмечено небольшое превосходство ипратропиума бромида над короткодействующими  $\beta_2$ -агонистами в плане улучшения легочной функции. Также отмечено улучшение качества жизни пациентов, получающих ипратропиум, и снижение потребности в назначении пероральных стероидов. Комбинация ипратропиума бромида и  $\beta_2$ -агониста также позволяла улучшить постбронходилатационные параметры спирометрии по сравнению с монотерапией  $\beta_2$ -агонистом.

На сегодня вопрос безопасности терапии бронходилататорами весьма актуален. Как известно, в целом пациенты с ХОБЛ старше, чем пациенты с БА, и имеют больше коморбидных состояний, поэтому вопрос безопасности лечения для них стоит более остро.

### Комбинация или монотерапия?

Важным вопросом является обоснованность одновременного применения бронхолитических препаратов с разным механизмом действия. Насколько целесообразно при этом применение фиксированной комбинации двух короткодействующих бронхолитиков – ипратропиума бромида и фенотерола гидробромида в современной терапии ХОБЛ и БА стабильного течения? В рамках проведенного рандомизированного исследования (Calverley et al, *Thorax*, 2003; 58:659-664) проводилось определе-

ние бронходилатационного ответа на сальбутамол и ипратропиум у 660 пациентов, которые получали сальбутамол, и после достижения максимального бронходилатационного эффекта назначался ипратропиум. Наблюдалось увеличение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ1) после применения сальбутамола, и дальнейший прирост при дополнительной ингаляции ипратропиума. Следовательно, в дополнение к  $\beta_2$ -агонистам желателен применение холинолитических препаратов у пациентов с ХОБЛ. Таким образом, можно предположить, что формируется отдельный фенотип заболевания, при котором для бронходилатации целесообразно применение фиксированных комбинированных дозированных аэрозольных ингаляторов (ДАИ) М-холинолитика ипратропиума и  $\beta_2$ -агониста фенотерола.

Практикующих врачей волнует вопрос, насколько целесообразно назначать  $\beta_2$ -агонист и М-холинолитик в виде одного комбинированного препарата или лучше каждый отдельно (*Combivent Inhalation Aerosol Study Group. Chest*, 1994; 105:1411-19).

В 2002 г. проведено исследование, в котором сравнивали комплаенс и расходы на лечение пациентов с БА и ХОБЛ, получающих ипратропиум и  $\beta_2$ -агонист в виде комбинированного ингаляционного препарата, а также в виде отдельных лекарственных средств. У пациентов, пролеченных комбинированным препаратом, риск поступления в стационар был значительно ниже (относительный риск – ОР – 0,58, 95% доверительный интервал – ДИ – 0,36-0,94), чем у тех, кто принимал монотерапию. Также при назначении фиксированной комбинации препаратов достоверно снижались расходы на лечение ( $p=0,015$ ), время пребывания в стационаре (2,05 и 4,61 суток соответственно;  $p=0,04$ ), а также возрастал комплаенс (ОР 1,77; 95% ДИ 1,46-2,14). Таким образом, применение ипратропиума и  $\beta_2$ -агониста в виде фиксированной комбинации повы-

шает комплаенс пациентов, повышает мониторинг течения заболевания и ведет к снижению затрат на лечение пациентов с ХОБЛ.

Хотя максимальная бронходилатация может быть достигнута и монопрепаратом, комбинирование двух классов препаратов позволяет использовать более низкие дозы с той же эффективностью и меньшими побочными эффектами (*«Combination therapy for COPD» Donohue J, Proc Am Thorac Soc, 2005; Vol 2, 72-81*).

Помимо этих, ставших уже классическими, исследований в последнее время были опубликованы работы, расширяющие наши представления о тиотропия бромиде в лечении больных ХОБЛ.

Целью исследований Tashkin D., Kesten S. (2003) явилось доказательство возможности долговременного симптоматического улучшения у больных ХОБЛ при длительной поддерживающей терапии тиотропиумом бромида, несмотря на отсутствие или недостоверное повышение ОФВ1 на фоне предшествующего непродолжительного приема бронхолитиков (*Chest* 2003; 123: 1441-1449).

Авторы анализировали результаты двух 12-месячных исследований, в ходе которых сравнивалась эффективность тиотропиума (18 мкг/сут) и плацебо во влиянии на долговременное улучшение функциональных параметров и состояние здоровья пациентов в зависимости от результатов бронхолитического теста, выполненного в первый день исследования (он считался положительным при динамике ОФВ1  $\geq 12\%$  или  $\geq 200$  мл). Все пациенты, получавшие тиотропия бромид, были разделены на две группы: а) положительный тест – тиотропия бромид – «responders» (т.е. отвечавшие); б) отрицательный тест – тиотропия бромид – «non responders» (т.е. плохо отвечавшие). Спустя год в обеих группах значения ОФВ1 (в утренние часы, до очередной ингаляции тиотропия бромида) возросли соответственно на  $212 \pm 17$  мл и  $94 \pm 17$  мл (по сравнению с плацебо). Это же

касалось и выраженности одышки и оценки качества жизни по опроснику SGRQ (St. George's Respiratory Questionnaire):  $-3.96 \pm 0.99$  и  $-3.05 \pm 1.00$  баллов соответственно по сравнению с плацебо. При этом подтверждена слабая корреляция результатов бронхолитического теста в первый день исследования с последующей динамикой индекса одышки и интегральной балльной оценки качества жизни по опроснику SGRQ. Таким образом, тиотропия бромид демонстрирует высокую эффективность независимо от результатов бронхолитического теста, поэтому последний не может быть использован в качестве предиктора эффективности долговременной терапии.

На основании доказательной базы многочисленных рандомизированных исследований GOLD (2011 г.) считает, что на сегодня Тиотропия бромид (Спирива) – единственный пролонгированный антихолинергик.

Воспалительная природа заболеваний ХОБЛ и БА оправдывает применение у данных категорий пациентов **глюкокортикоидов** (ГК). Наиболее обоснованной с позиций клинической практики и определения показаний к применению может быть классификация ГК на основе системного или топического действия. Системные ГК оказывают свое действие при введении препаратов парентерально или внутрь. Для парентерального применения используются как водорастворимые, так и не растворимые в воде ГК. Первые (фосфаты, сукцинаты и гемисукцинаты) обеспечивают быстрое достижение эффекта и относительную его кратковременность. Нерастворимые в воде ГК (аценаты и ацетониды) характеризуются медленно развивающимся и длительным эффектом. При внутривенном введении ГК терапевтический эффект является более быстрым и кратковременным в сравнении с внутримышечными инъекциями, при которых начало действия регистрируется в пределах 2 ч. Таблетированные ГК характеризуются высокой биодоступно-

стью (60% для гидрокортизона и 90% для метилпреднизолонa), обеспечиваемой устойчивостью к метаболизму в печени.

Ингаляционные **глюкокортикоиды** (ИГК) в отличие от системных ГК ИГК обладают следующими свойствами:

- высокая аффинность к ГК-рецепторам
- эффективность в минимальных дозах
- выраженный **местный** противовоспалительный эффект
- низкая системная (пероральная, легочная) биодоступность
- быстрая инактивация
- короткий период полувыведения из крови.

ИГК угнетают все фазы воспаления в бронхах и снижают их повышенную реактивность, что позволяет считать их базисными препаратами для **лечения** бронхиальной астмы персистирующего течения, а также ХОБЛ средней тяжести и тяжелого течения. При применении ИГК у больных ХОБЛ важное значение приобретает их способность понижать бронхиальную секрецию (уменьшать объем трахеобронхиального секрета) и потенцировать действие  $\beta_2$ -агонистов. Кроме того, назначение ИГК позволяет уменьшить потребность в таблетированных ГК. Важной характеристикой ИГК является терапевтический индекс, т.е. соотношение **местной** противовоспалительной активности и системного действия. Наиболее благоприятный терапевтический индекс среди ИГК имеют дозированные аэрозольные ингаляторы (ДАИ) и дозированные порошковые ингаляторы (ДПИ), а также растворы для небулизации. При использовании ДАИ целесообразно применение спейсера. ДАИ в сочетании со спейсером, ДПИ и небулайзер обеспечивают сопоставимое качество доставки ИГК у пациентов со стабильной ХОБЛ. При тяжелых обострениях ХОБЛ, когда больной не в состоянии использовать ДАИ, оправдана небулайзерная терапия ИГК. При правильном выборе си-

стемы и техники ингаляции системные побочные эффекты ИГК незначительны из-за низкой биодоступности и быстрой метаболической активации этих препаратов в печени. Следует иметь в виду, что все существующие ИГК в той или иной степени всасываются в легких. Местные побочные эффекты ИГК, особенно при длительном применении, заключаются в развитии ротоглоточного кандидоза (у 5-25% больных), реже – кандидоза пищевода, дисфонии (у 30-58% больных), кашля.

Комбинированные ингаляционные препараты, содержащие ГК и  $\beta_2$ -агонисты длительного действия, имеют определенные преимущества, поскольку ГК потенцируют действие бронхолитиков и препятствуют десенситизации  $\beta$ -рецепторов при изолированном применении  $\beta_2$ -агонистов. Эффект этих комбинаций обусловлен не простым суммированием лекарственных компонентов, а их комплементарностью, что позволяет рассматривать входящие в состав препараты как синергисты.

### Какое же место занимают ГК в лечении больных ХОБЛ?

Высокая противовоспалительная активность ГК позволяет считать их препаратами первой линии при **лечении** больных с обострением ХОБЛ, поскольку выраженный воспалительный отек бронхиальных слизистых наряду с гиперсекрецией слизи при обострении заболевания затрудняют как доставку, так и абсорбцию препаратов при их ингаляционном введении. Имеются достоверные доказательства (уровень доказательности А), что короткие курсы системными ГК при обострении ХОБЛ способствуют более быстрому и более выраженному увеличению бронхиальной проходимости (по данным ОФВ1), сокращению продолжительности госпитализации и увеличению временного интервала до следующего обострения. Продолжительность применения ГК у больных обострением

ХОБЛ не должна превышать 2-3 нед, поскольку не удалось выявить преимуществ при назначении ГК в течение 8 недель по сравнению с 2-недельным **лечением** (уровень доказательности А). Более длительное применение ГК внутрь для терапии ХОБЛ являлось предметом двух ретроспективных исследований. Полученные в ходе этих исследований данные не позволяют рекомендовать больным ХОБЛ такое **лечение** из-за высокой частоты побочных эффектов (уровень доказательности А).

Эксперты GOLD рекомендуют при обострениях ХОБЛ применять внутрь преднизолон в суточной дозе 40 мг в течение 10 дней. Это лечение показано всем больным с тяжелым обострением ХОБЛ при величине  $ОФВ_1 < 50\%$  от должной (уровень доказательности А). При наличии у пациента выраженной дыхательной недостаточности, а также в ситуациях с недостаточным комплайansom (пожилые, дезориентированные пациенты и т.д.) предпочтительно внутривенное или внутримышечное введение одного из длительнодействующих ГК. При тяжелых обострениях ХОБЛ может быть оправдано назначение системных ГК парентерально. В частности, метилпреднизолон в дозе 1-2 мг каждые 6-12 часов с последующим переходом через 2-3 дня на пероральный прием ГК в суточной дозе 60 мг в течение двух недель.

Согласно некоторым рекомендациям предла-

гается проведение коротких курсов пробной терапии ГК внутрь в течение 10-14 дней. При этом считается, что увеличение показателей  $ОФВ_1$  после проведения такого пробного курса лечения или появления обратимости при пробах с бронхолитиками являются предикторами эффективности ИГК у таких больных. Однако в настоящее время целесообразность проведения пробных курсов таблетированных ГК для оценки потенциального ответа на терапию ИГК продолжает оставаться предметом дискуссии. Имеются данные как подтверждающие диагностическую ценность данного подхода, так и опровергающие ее. Проведенные в последние годы исследования показали, что терапевтический ответ на короткий курс ГК имеет недостаточную прогностическую ценность в плане дальнейшего применения ИГКС. Отчетливое улучшение показателей бронхиальной проходимости после 2-недельного курса терапии преднизолоном в дозе около 30 мг/сут. позволяет с высокой долей вероятности предсказать положительный эффект при назначении ИГК, хотя отнюдь не гарантирует такового.

Несмотря на влияние ГК на весь воспалительный каскад в бронхиальной слизистой, их эффективность у больных ХОБЛ менее выражена, чем при бронхиальной астме. Тем не менее при обострениях ХОБЛ показаны курсы системных ГК. Однако терапия системными ГК должна

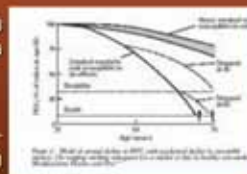
### Немедикаментозная терапия ХОБЛ

1. Отказ от курения
2. Физические тренировки на всех уровнях
3. Длительная кислородотерапия –
  - при  $PaO_2 < 55$  мм.рт.ст. или  $SpO_2 < 88\%$ ;  $55 < PaO_2 < 60$  мм.рт.ст.
  - или  $SpO_2 < 90\%$ , при легочном сердце, или полицитемия ( $Hb > 55\%$ )
4. Неинвазивная вентиляция легких –
  - при ЧД  $> 25$  в мин.
  - участие в дыхании вспомогательной мускулатуры;
  - $PaO_2 < 55$  мм.рт.ст. на кислороде;
  - $PaCO_2 > 45$  мм.рт.ст.,
  - $pH < 7,35$

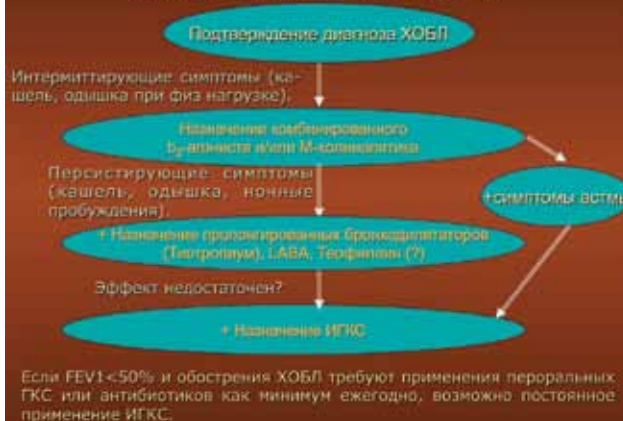


### Лекарственная терапия ХОБЛ

- Препараты для лечения ХОБЛ могут снизить симптоматику, увеличить толерантность к физической нагрузке, уменьшить тяжесть и частоту обострений и улучшить качество жизни.
- Изменения легочной функции после короткого лечения не помогают в предотвращении прогрессирования ХОБЛ.
- В настоящее время ни один из препаратов не влияет на динамику снижения  $FEV_1$ .
- Предпочтителен ингаляционный путь введения препаратов.



### Лекарственная терапия ХОБЛ.



быть максимально быстро отменена у пожилых больных, которые, как известно особенно чувствительны к развитию побочных эффектов, в том числе кожных повреждений, катаракты, диабета, остеопороза, склонности к инфекциям.

### Ингаляционные глюкокортикоиды

Применение ИГК у больных ХОБЛ также долгое время оставалось предметом дискуссии, так как многочисленные клинические исследования эффективности длительной терапии ИГК демонстрировали неоднозначные результаты – от значительного улучшения

показателей спирометрии до полного отсутствия лечебного действия ИГК.

Опираясь на данные рандомизированных клинических исследований, эксперты GOLD рекомендуют назначение ИГК только при умеренном и тяжелом течении ХОБЛ у тех больных, которые отвечают на лечение увеличением ОФВ1 или уменьшением симптомов. Другим показанием к длительной терапии ИГК являются частые обострения ХОБЛ (уровень доказательности В).

Данные многоцентровых рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований в 13 странах свидетельствуют об эффективности применения ИГК (флутиказона пропионат в дозе 500 мг/сут. до 6 месяцев) у больных ХОБЛ в возрасте 50-75 лет. При этом отмечено достоверное повышение толерантности к физической нагрузке, улучшение показателей бронхальной проходимости (пиковая скорость выдоха, ОФВ1), снижение частоты обострений. Большая эффективность ИГК у больных ХОБЛ может ожидать в случаях значительного бронхолитического эффекта  $\beta_2$ -агонистов, наличия эозинофилов в мокроте, признаках атопии.

Комбинированные препараты, содержащие в своем составе ИГК и  $\beta_2$ -агонисты длительного действия, были первоначально разработаны для терапии больных бронхиальной астмой. При проведении рандомизированных клинических исследований этих лекарственных препаратов удалось выявить дополнительные преимущества, связанные в первую очередь с тем, что ГКС препятствуют десенситизации  $\beta$ -адренорецепторов. В последующем стали проводиться исследования, в которых была продемонстрирована эффективность использования комбинации ИГК и  $\beta_2$ -агонистов длительного действия у больных ХОБЛ стабильного течения.

Ретроспективный анализ имеющейся большой базы данных позволяет говорить о возможном

снижении летальности больных ХОБЛ на фоне лечения ИГК.

По мнению авторов рекомендаций Британского торакального общества, ИГК следует применять в случаях, когда обострения ХОБЛ, требующие назначения системных ГКС или антибиотиков, происходят с частотой 2 раза в год и чаще, независимо от реакции пациента на пробную терапию пероральных ГКС. В последней редакции GOLD рекомендует: «Regular treatment with inhaled corticosteroids (ICS) improves symptoms, lung function and quality of life and reduces frequency of exacerbations for COPD patients with an FEV1 <60% predicted». (Регулярное лечение ингаляционных кортикостероидов (ИКС) улучшает симптомы, функцию легких и качество жизни и снижает частоту обострений ХОБЛ у пациентов с ОФВ1 <60% от должной), а так же предостерегает:

- ИГКС ассоциированы с увеличением риска развития пневмонии
- отмена лечения ИГКС у ряда пациентов может приводить к обострениям ХОБЛ.

Лечение ИГКС высокоэффективно при астме (снижает активность эозинофилов) и не предотвращает прогрессирование процесса при ХОБЛ (стимуляция нейтрофилов) (Leff A, *Future treatment to lessen exacerbations of COPD, Proc Am Thorac Soc, Vol 4, p 659-666, 2007*). Эффект от ингаляционных ГКС при ХЛБЛ менее заметен, чем при бронхиальной астме, и их роль в лечении стабильной ХОБЛ ограничена специфическими показаниями (P.J. Barnes, *Mechanisms of COPD: comparisons with asthma, Breath, 2008*).

Основные направления на пути оптимизации лечения больных ХОБЛ с использованием ИГК могут быть сведены к разработке новых ИГК и совершенствованию средств доставки ИГК.

Действительно, эффективность лечения во многом определяется выбором средства доставки препарата. В настоящее время средства доставки препаратов имеют не

меньшее значение, чем сами препараты, ведь при использовании ДАИ пациентами частота критических ошибок, влияющих на доставку препарата, составляет 28%.

У больных с обострениями ХОБЛ и БА терапия с помощью спейсера малого объема более эффективна по сравнению с использованием ДАИ. Фармакотерапия через спейсер-ДАИ по сравнению с ингаляцией через ДАИ приводит к более выраженному улучшению ФЖЕЛ и емкости вдоха. Уменьшение диспноэ также было более выражено в те же сроки у больных, использовавших спейсер-ДАИ. Частота развития побочных эффектов сопоставима при использовании обоих средств. Как известно, бронходилататоры при ХОБЛ снижают динамическую гиперинфляцию (которую можно оценить на основании ФЖЕЛ и емкости вдоха) в покое и при нагрузке и улучшают переносимость физической нагрузки, при этом данные изменения не всегда коррелируют с улучшением ОФВ1. Важным выводом является то, что ингаляционная терапия с помощью комбинации спейсер-ДАИ приводит к более выраженному улучшению показателей ФЖЕЛ и емкости вдоха и уменьшению одышки. Мотивируя пациента использовать правильную технику ингаляций со спейсером, можно повысить эффективность лечения при снижении риска развития побочных реакций.

В этой связи примечательно, что «В будущем устройства средства доставки препаратов, возможно, будут более значимыми, чем разработка новых препаратов» (P.J. Barnes).

Не менее важным аспектом в лечении ХОБЛ эксперты GOLD уделяют немедикаментозной терапии, направленной на отказ от курения, уменьшение симптомов, повышение физического и эмоционального статуса и улучшения качества жизни. И конечно, самый выгодный способ лечения обострения ХОБЛ – это не допустить его.

Подготовила Жамиля БОЛАТОВА

# Лечение респираторных инфекций у детей: философия успеха

X российский конгресс «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии» Москва, 18-19 октября 2011 г.  
Интерактивный симпозиум при поддержке компании Астеллас «Лечение респираторных инфекций у детей: философия успеха»

Председатель – д.м.н., профессор Гаращенко Т.И.

д.м.н., профессор Таточенко В.К. «Рациональная антибиотикотерапия респираторных инфекций у детей»

д.м.н., профессор Гаращенко Т.И. «Антибиотики при отитах у детей – когда и кому назначать?»

д.м.н., профессор Спичак Т.В., Ким С.С., Катосова Л.К. «Терапия инфекций дыхательных путей, вызванных атипичными возбудителями»

Компания Астеллас Фарма Юроп Б.В. является лидером в области антибактериальной терапии, поэтому одной из ее задач является поддержка образовательных мероприятий, позволяющих специалистам получить новые данные по рациональной антибиотикотерапии. Именно поэтому в рамках X российского конгресса «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии», проводимого в Москве, компания Астеллас Фарма Юроп Б.В. организовала сателлитный интерактивный симпозиум «Лечение респираторных инфекций у детей: философия успеха»



## Особенности выбора антибиотиков при отитах у детей

Начиная свое выступление, профессор Т.И. Гаращенко отметила, что заболевания ЛОР-органов являются ведущей патологией среди всех заболеваний, требующих назначения антибиотиков. Известно, что 50% всех антибактериальных препаратов, выписываемых врачами в мире, приходится на антибактериальные препараты, предназначенные для лечения отитов. Заболеваемость отитами в мегаполисах в 1,5 раза выше общероссийских показателей. Такая ситуация в первую очередь обусловлена гиподиагностикой отитов, а между тем, не поставленный вовремя правильный диагноз и отсутствие адекватного лечения могут привести к формированию у ребенка тугоухости и даже глухоты в первые 5 лет жизни.

Каковы общие условия, способствующие возникновению острого среднего отита (ОСО) у детей? Это возраст менее 2 лет, длительное пребывание в стационарах, частые детские инфекции, наследственность, нарушение питания (искусственное вскармливание), аллергия, сниженный иммунитет, патология бронхолегочной системы, посещение детских коллективов и аномалии развития.

Симптомокомплекс ОСО неспецифичен: отказ от приема пищи, апатия, беспокойство, гипертермия, нарушение сна, диарея или рвота, приступы крика. Также характерны снижение слуха и выделения из уха. Основным методом диагностики ОСО является пневматическая отоскопия – наиболее чувствительный и специфический метод диагностики, которым должен овладеть каждый педиатр.

Основными возбудителями заболевания считаются *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pyogenes*, иногда – анаэробные микроорганизмы или их ассоциации с вирусами. Согласно последним данным *S. pneumoniae* встречается в 49% случаев. **Основной группой антибиотиков для лечения средних отитов являются аминопенициллины. Высокую активность на протяжении десяти лет продемонстрировали амоксициллин и амоксициллин/клавуланат. Доказано, что все пневмококки, устойчивые к пенициллину, сохраняют в России**



чувствительность к амоксициллину и амоксициллин/клавуланату, что позволяет считать их препаратами первого ряда при терапии нетяжелых пневмококковых инфекций (рис. 1). Альтернативными препаратами для лечения ОСО у детей следует считать макролиды. Профессор Т.И. Гарашенко отметила эффективность джозамицина (Вильпрафен® Солютаб) при лечении воспалительных процессов в среднем ухе и его активность по отношению к пневмококку, стафилококку, стрептококку, гемофильной палочке, а также атипичным возбудителям (хламидиям и микоплазмам).

Рассказывая о требованиях, предъявляемых к антибактериальному препарату для лечения заболеваний ЛОР-органов, профессор Т.И. Гарашенко упомянула фармакокинетические параметры, обеспечивающие адекватные концентрации в очаге инфекции ( $T > \text{МПК} = 35\text{--}50\%$  для  $\beta$ -лактамов) и способность к проникновению через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) в случае осложнений. Таким образом, амоксициллин – один из лучших препаратов, который обеспечивает быстрое достижение клинической концентрации в очаге инфекции и обладает активностью в отношении подавляющего большинства возбудителей. В течение первых суток у детей старше 2 лет при ОСО можно ограничиться симптоматической терапией (при отсутствии выраженных симптомов интоксикации, болевого синдрома и температуре тела не выше  $38^\circ\text{C}$ ). Антибактериальную терапию необходимо назначать при отсутствии положительной динамики в течение 24 ч. При среднетяжелом и тяжелом течении заболевания антибиотики применяются всегда, особенно у детей в возрасте до 2 лет.

Препаратом выбора антибактериальной терапии ОСО у новорожденных с факторами риска является амоксициллин/клавуланат, альтернативой – цефотаксим, цефтриаксон, ампициллин. Препарат назначают в течение первых 3 дней перорально, через 48–72 ч проводят анализ эффективности, и если не происходит улучшение, то назначают парентез. Препаратами выбора терапии ОСО у детей без факторов риска являются амоксициллин, амоксициллин/клавуланат и цефуроксим. При аллергии к  $\beta$ -лактамам назначают джозамицин. Лечение проводят стационарно или амбулаторно в течение 7 дней пероральными формами антибиотиков. Препаратами выбора антибактериальной терапии рецидивирующего ОСО являются амоксициллин/клавуланат и цефуроксим аксетил. Амоксициллин/клавуланат при рецидивирующем ОСО назначают по 50–90 мг в сутки по амоксициллину. Если у ребенка наблюдается аллергия к  $\beta$ -лактамам, назначают альтер-

Таблица 1. Частота диарейного синдрома при приеме различных форм амоксициллин/клавуланата

Частота диарейного синдрома	
Аугментин	24
Амоксиклав	24
Флемоклав Солютаб®	10

Карпов О.И., Зайцев А.А. Новости оториноларингологии и логопатологии. 2002; 4: 57–62.

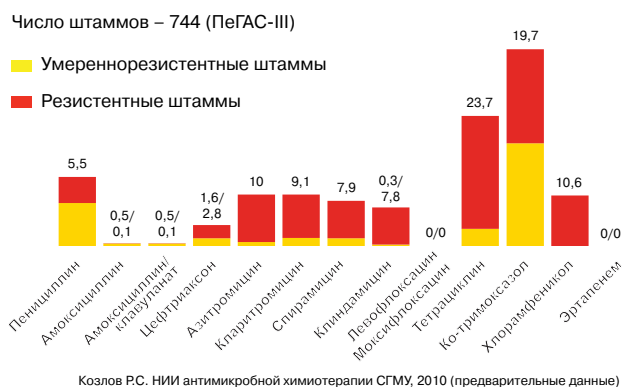


Рисунок 1. Структура резистентности, % S. pneumoniae (2007–2009 гг.)



Режим терапии: Флемоклав Солютаб® внутрь в дозе 30–60 мг/кг в сутки в 3 приема 5–14 дней в растворенном виде  
\*По результатам многоцентрового исследования в 4 городах РФ: Москва, Воронеж, Смоленск, Таганрог.

Егорова О.А. и др. Трудный пациент. 2008; 9.

Рисунок 2. Флемоклав Солютаб® у детей с ОСО: исходы лечения

нативную терапию цефалоспорином III поколения, макролидами. Лечение проводят в стационаре в течение 10–14 дней. **Единственно возможными для применения формами антибиотиков при отитах у детей до 5 лет являются оральные растворимые формы препаратов (диспергируемые таблетки, гранулы, сиропы, суспензии). К необходимым условиям выбора оптимального антибиотика относятся его эффективность, безопасность и удобство применения. Эти качества характерны для антибиотиков в лекарственной форме Солютаб** (рис. 2). Особенное внимание профессор Т.И. Гарашенко уделила низкой частоте развития диарейного синдрома при приеме препаратов в этой лекарственной форме, а также их дозированию (табл. 1).

Типичными ошибками, допускаемыми практикующими врачами при назначении антибиотикотерапии ОСО у детей, являются парентеральное введение антибиотиков (исключение – цефтриаксон), неправильный выбор дозы и режима дозирования (несоблюдение кратности приема, назначение без учета приема пищи), назначение

потенциально токсичных антибиотиков (ко-тримоксазол, хлорамфеникол, аминогликозиды, тетрациклины).

Завершая свой доклад, профессор Т.И. Гаращенко обратила внимание аудитории на такие серьезные последствия неадекватной антибиотикотерапии при ОСО, как нейросенсорная тугоухость, а также системные осложнения: мастоидит, бактериальный менингит, острая ревматическая лихорадка, гломерулонефрит, стрептококковый токсический шок и некротизирующий фасциит. «Снижение частоты возникновения нейросенсорной тугоухости является основной задачей детской оториноларингологии, поэтому своевременная рациональная антибактериальная терапия с использованием удобных лекарственных форм с высокой биодоступностью является основным способом решения этой задачи», – отметила профессор Т.И. Гаращенко в заключении своего выступления.

### Антибактериальное лечение респираторных заболеваний у детей

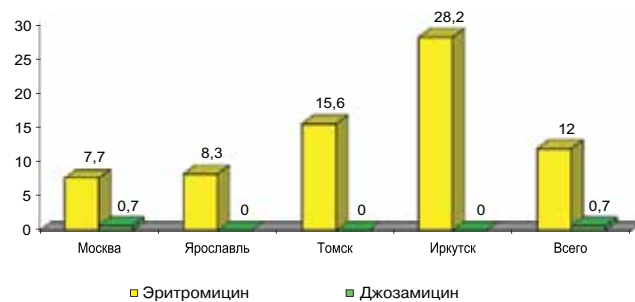
Профессор В.К. Таточенко посвятил свое выступление рациональному антибактериальному лечению респираторных заболеваний у детей. Профессор напомнил, что в 1998 г. около 3/4 всех произведенных в мире антибиотиков использовалось для лечения острых респираторных инфекций (ОРИ), причем более половины из них выписывались больным с острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ). «ОРВИ, в том числе повторные, хотя и снижают качество жизни, но в подавляющем большинстве случаев не оставляют стойких нарушений здоровья ребенка, – подчеркнул профессор В.К. Таточенко. – Поэтому врач должен четко отдавать себе отчет в том, на какие потенциальные звенья ОРВИ может повлиять проводимая фармакотерапия». Катаральные явления являются важным диагностическим признаком у детей с лихорадкой, так как иллюстрируют вирусную природу заболевания, поэтому при сочетании в клинической картине заболевания лихорадки с катаральными явлениями антибактериальная терапия не требуется в 95% случаев. Это относится, в частности, к клинической картине таких заболеваний, как ринит и риносинусит (первые 14 дней), назофарингит, вирусный тонзиллит, ларингит, круп, бронхит, в том числе и обструктивный. Однако если лихорадка не сопровождается катаральными явлениями, то антибиотикотерапия требуется в 50% случаев.

Профессор В.К. Таточенко отдельно остановился на диагностических критериях атипичной пневмонии (табл. 2), а также на клинических критериях высокого риска тяжелой бактериальной инфекции (ТБИ). К ним относятся отказ от еды и питья, раздражимость, апатия, безутешность плача, трудность установления глазного контакта, медленное наполнение капилляров ногтя и дегидратация. Опираясь исключительно на эти критерии, педиатр может эмпирически назначать антибиотикотерапию.



Профессор В.К. Таточенко подчеркнул, что рочерстерские критерии риска ТБИ позволяют воздержаться от назначения антибиотиков у детей с лихорадкой выше 38°C – у доношенных детей, не получавших ранее антибиотиков, у детей без физикальных симптомов ТБИ, а также при обнаружении следующих лабораторных данных: лейкоцитоз 5-15x10<sup>9</sup>/л, палочкоядерные лейкоциты <1,5x10<sup>9</sup>/л и менее 10 лейкоцитов в поле зрения в осадке мочи.

Таким образом, при наличии у ребенка сочетания лихорадки с катаральными явлениями при отсутствии отита, инфекции мочевыводящих и нижних дыхательных путей (отсутствие хрипов, одышки, втяжений, укорочения перкуторного звука) вероятность бактериальной инфекции минимальна. Профессор В.К. Таточенко заострил внимание аудитории на том, что назначение антибиотиков должно проводиться только при наличии четких призна-



Сидоренко С.В. и др. Клин. фарм. и терапия. 2008; 2: 28–32.

Рисунок 3. БГСА приобрел 7–8% устойчивость к 14- и 15-членным макролидам

Таблица 2. Диагностические критерии атипичной пневмонии

Пневмония	Типичная	Микоплазменная
<b>Возраст</b>	Любой	Старше 5 лет
<b>Физикально</b>	Лихорадка, токсикоз, одышка 50-60 (у 1/3 пациентов), втяжения межреберий на вдохе, укорочение перкуторного звука, ослабленное, бронхиальное дыхание, локально мелкие хрипы	Лихорадка без токсикоза, скудные катаральные проявления, обилие хрипов, их асимметрия, иногда обструкция, конъюнктивит без выпота. Лактамы неэффективны
<b>Рентгенологически</b>	Гомогенная тень с четкими границами на рентгенограмме	Негомогенная, неинтенсивная тень с размытыми контурами
<b>Лабораторно</b>	Часто – лейкоцитоз, высокий СРБ	Небольшое повышение СОЭ без лейкоцитоза и сдвига

Таблица 3. Этиология ВП у детей

возраст ребенка	Пневмония	Частота, % случаев	Препараты выбора
0–6 мес	Типичная ( <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>Escherichia coli</i> )	10	Амоксициллин/клавуланат, цефтриаксон, джозамицин
	Атипичная ( <i>Chlamydia trachomatis</i> )	30	
	Аспирационная (грамотрицательная флора, анаэробы)	60	
6 мес – 5 лет	Типичная ( <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> )	85	Амоксициллин, амоксициллин/клавуланат, цефтриаксон
	Атипичная ( <i>C. pneumoniae</i> , <i>M. pneumoniae</i> )	15	
5–15 лет	Типичная ( <i>S. pneumoniae</i> )	60	Амоксициллин, ампициллин, цефазолин, макролиды
	Атипичная ( <i>C. pneumoniae</i> , <i>M. pneumoniae</i> )	40	

ков бактериальной инфекции у пациента. На бактериальную инфекцию указывают следующие данные: лейкоциты  $\geq 15\ 000$ , нейтрофилы  $\geq 10\ 000$ , палочкоядерный сдвиг  $\geq 1500$ , С-реактивный белок (СРБ)  $\geq 30$  мг/л и прокальцитонин  $\geq 2$  нг/мл.

Затрагивая проблему антибиотикорезистентности, профессор В.К. Таточенко в качестве примера привел опыт Франции, где была разработана программа сокращения применения антибактериальной терапии при ОРИ, причем с 2003 по 2007 г. общая частота назначения антибиотиков при ОРИ снизилась на 26,5%, а у детей 6–15 лет – на 35,8%. Частота выделения резистентных штаммов *S. pneumoniae* снизилась с 47 до 32% (к пенициллину) и с 49 до 36% (к макролидам). В России частота выявления нечувствительных штаммов пневмококка (ПеГАС-III, 2006–2009) наибольшая для ко-тримоксазола (38%) и тетрациклина (27%). *S. pneumoniae* сохраняет высокую чувствительность к  $\beta$ -лактамам и 16-членным макролидам (джозамицин), но приобрела 7–8% устойчивость к 14- и 15-членным макролидам, причем резистентность *S. pneumoniae* у детей в России намного выше, чем у взрослых.

Какие же антибиотики рациональны при респираторных инфекциях? Из респираторных возбудителей  $\beta$ -гемолитический стрептококк группы А (БГСА) и пневмококки, в том числе устойчивые к пенициллину, сохраняют чувствительность к амоксициллину и амоксициллину/клавуланату, а гемофильная палочка на 95% чувствительна к амоксициллину и на 100% к амоксициллину/клавуланату, *M. catarrhalis* чувствительна на 100% к амоксициллину/клавуланату, а микоплазмы и хламидии сохраняют свою чувствительность к макролидам (табл. 3, рис. 3).

Таким образом, для антибактериальной терапии типичной пневмонии рекомендуется назначение амоксициллина, амоксициллина/клавуланата в удобной для ребенка лекарственной форме. К таким препаратам, несомненно, можно отнести Флемоксин Солютаб®, Флемоклав Солютаб®. Технология Солютаб позволяет лекарственному веществу постепенно высвобождаться из таблетки. Особый наполнитель препятствует поступлению воды в центр таблетки, поэтому отсутствует дезинтеграция в полости рта, и равномерное высвобождение микрочастиц происходит через 10–30 с. Профессор В.К. Таточенко на-

звал Флемоксин Солютаб® одним из лучших препаратов амоксициллина, хорошо зарекомендовавшим себя в педиатрии, а также отметил, что фармакокинетика такого препарата, как Флемоклав Солютаб® (амоксициллин/клавуланат), не зависит от способа приема, что также очень важно в педиатрии.

#### Терапия инфекций дыхательных путей, вызванных атипичными возбудителями

Начиная свое выступление, профессор Т.В. Спичак отметила, что данные о распространенности атипичных инфекций у детей имеют большой разброс. В этиологической структуре острого бронхита, при котором основным этиологическим фактором выступают различные респираторные вирусы, микоплазменную и/или хламидийную инфекцию диагностируют у 4,4–17,3% детей. При внебольничных пневмониях частота обнаружения *M. pneumoniae* колеблется от 7% до 27%, а *C. pneumoniae* – от 6% до 31,7% (табл. 4).

Точная диагностика атипичных инфекций во многом затруднена, так как отсутствуют специфические клинические и рентгенологические признаки, указывающие на этиологию, поэтому основная роль принадлежит лабораторным методам (табл. 5). Профессор Т.В. Спичак остановилась на показаниях к антибактериальной терапии атипичных инфекций, к которым относятся острая инфекция, реинфекция, а также обострение хронической инфекции. Для лечения респираторного хламидиоза используют макролиды, тетрациклины, фторхинолоны и рифампицин. Применение фторхинолонов и тетрациклинов имеет возрастные ограничения.

Макролиды относятся к числу наиболее безопасных антибиотиков: препараты являются тканевыми антибиотиками, назначаются не более 2–3 раз в сутки, а также обладают постантибиотическим эффектом. Наиболее низким уровнем вторичной резистентности обладают 16-членные макролиды. Профессор Т.В. Спичак подчер-



Таблица 4. Частота *M. Pneumoniae* и *S. pneumoniae* при остром бронхите и пневмонии у детей

Нозология	<i>M. pneumoniae</i> , %	<i>S. pneumoniae</i> , %	Автор
Острый бронхит	4,4		Ouchi K., 1999
		17,3	Савенкова М.С., 2002
Пневмония	27	6	Chaudhry R., 1998
	7	6	Wubbel L., 1999
	15		Nascimento-Crvalho C.M., 2001
		31,7	Савенкова М.С., 2002
	15,3	3,1	Esposito S., 2002

кнула, что наиболее высокой среди 16-членных макролидов активностью в отношении *S. pneumoniae* обладает оригинальный 16-членный макролидный антибиотик джозамицин. Вильпрафен® Солютаб характеризуется также клинически значимой активностью в отношении *M. catarrhalis* и «атипичных» возбудителей (хламидии, микоплазмы, легионеллы), высокими концентрациями в бронхиальном секрете, миндалинах и высокой степенью проникновения внутрь клеток. Вильпрафену свойственно отсутствие мотилиноподобного действия и как следствие – низкий риск нежелательных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта. Лекарственная форма Солютаб обеспечивает удобство приготовления, применения и хранения препарата. Говоря о курсовом антибактериальном лечении, профессор Т.В. Спичак напомнила аудитории, что длительность лечения макролидами составляет 10 дней при острой атипичной инфекции или реинфекции и 3 нед при хронической инфекции.

Профессор Т.В. Спичак представила результаты исследования, целью которого являлось определение современной этиологической структуры внебольничной пневмонии (ВП) у детей и оценка эффективности рациональной антибактериальной терапии. Было обследовано 49 детей в возрасте от 1 до 18 лет с рентгенологически подтвержденной ВП. Этиологическая структура ВП у детей представлена на рис. 4. Антибактериальная терапия назначалась эмпирически (до получения результатов бактериологического и вирусологического исследований) и включала в себя амоксициллин (Флемоксин Солютаб®) и амоксициллин/клавуланат (Флемоклав Солютаб®) по 50 мг на 1 кг в сутки в 3 приема или джозамицин (Вильпрафен® Солютаб) – 50 мг на 1 кг в сутки в 2 приема. Профессор Т.В. Спичак особо подчеркнула, что форма Солютаб была выбрана для удобства приме-

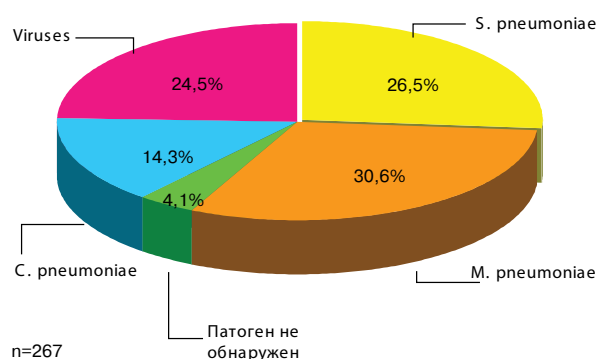


Рисунок 3. Этиологическая структура ВП у детей

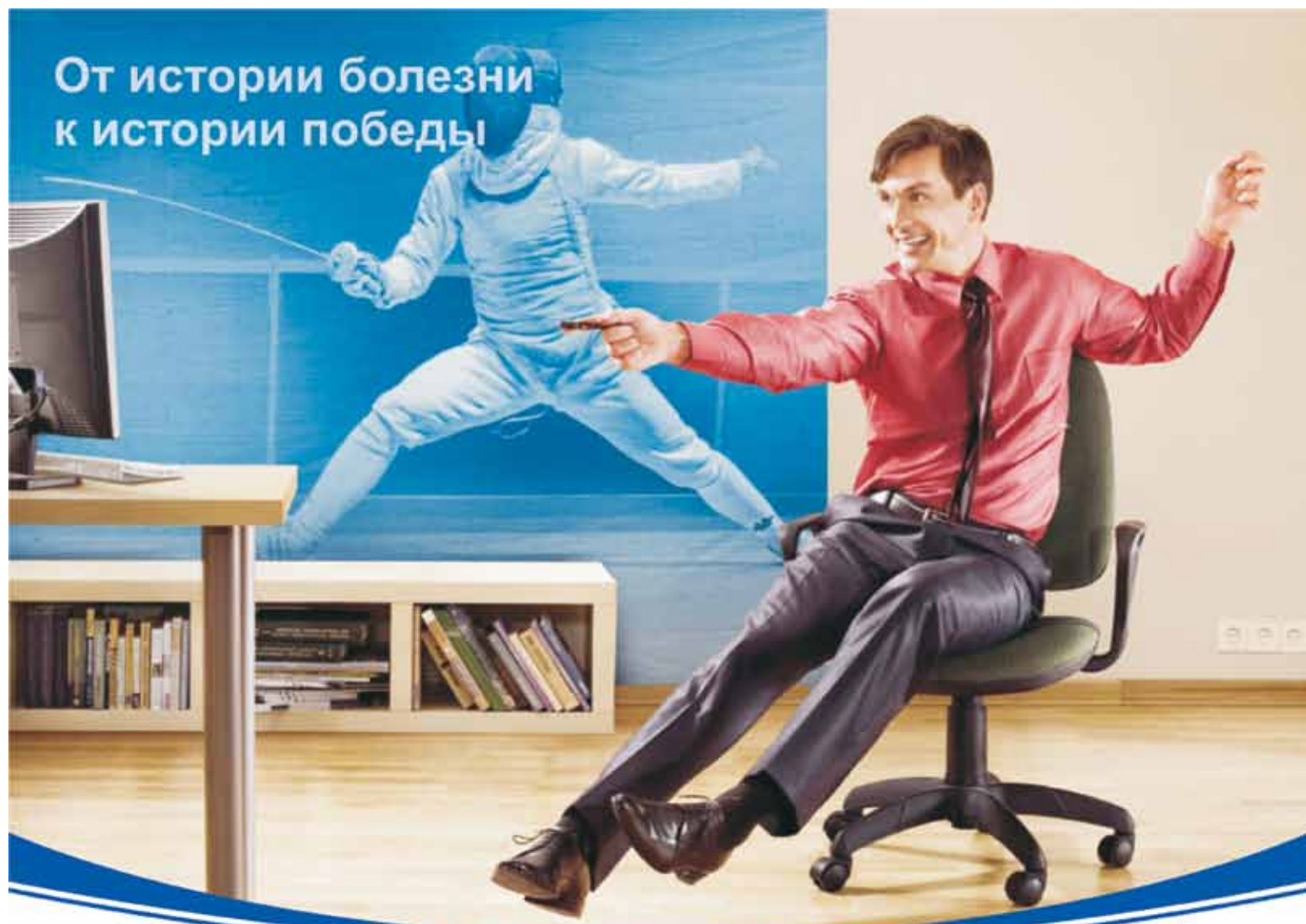
нения пациентами и для снижения риска развития нежелательных явлений. Курс лечения составил 7-10 дней. В группах больных с ретроспективно установленной атипичной инфекцией или пневмококковой пневмонией, у которых для лечения был использован Вильпрафен® Солютаб, в 100% случаев был зарегистрирован полный клинико-рентгенологический эффект с нормализацией рентгенограммы в течение 2-4 нед.

В заключении своего выступления профессор Т.В. Спичак отметила, что принципы рациональной антибактериальной терапии ВП, сформулированные в современных руководствах, вполне оправданы, так как обеспечивают у больных терапевтический эффект. В большинстве случаев лечение ВП у детей следует начинать с амоксициллина (амоксициллина/клавуланата) в удобной лекарственной форме, за исключением периодов сезонных вспышек микоплазменной и/или хламидийной инфекций у организованных детей и ситуаций, когда есть клинические подозрения на атипичные инфекции или аллергия на β-лактамы антибиотиков.

Таблица 5. Методы диагностики *S. Pneumoniae* инфекции

МЕТОД	Культуральный	Иммунофлуоресцентная микрокопия	Полимеразная цепная реакция	Серологический
определение	возбудитель	антиген	ДНК	антитела
Материал для исследования	трахеальный аспират ЖБАЛ Мокрота	трахеальный аспират ЖБАЛ	трахеальный аспират ЖБАЛ мокрота кровь?	кровь
Чувствительность	50%	20–60%	85–90%	60–80%
Специфичность	100%	70–95%	95–100%	90–100%

От истории болезни  
к истории победы



# ФЛЕМОКЛАВ СОЛЮТАБ®

амоксциллин/ клавулановая кислота 125/31,25 мг, 250/62,5 мг, 500/125 мг



- Абсолютная биодоступность амоксциллина 94 %
- Диспергируемая таблетка в форме Солютаб – можно проглотить целиком, запивая стаканом воды или растворить в половине стакана воды, тщательно размешивая перед употреблением
- Разрешен к применению у детей с 3-х месячного возраста



РК-ЛС-5-№010210 «10» октября 2007 г.  
РК-ЛС-5-№010209 «10» октября 2007 г.  
РК-ЛС-5-№010208 «10» октября 2007 г.  
Разрешение №2695 от 15.12.2010 г.

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ВНИМАТЕЛЬНО ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

# СИНДРОМ КАШЛЯ: профессиональный подход к лечению

Кашель является одной из самых частых причин обращения за медицинской помощью. Широта заболеваний и патологических состояний, сопровождающихся этим симптомом, обуславливают высокую актуальность данной мультидисциплинарной проблемы, а их диагностика и адекватная терапия требуют от врача высокого профессионального уровня. Этим вопросам была посвящена научно-практическая конференция «Эффективные пути в лечении продуктивного кашля у детей и взрослых», состоявшаяся 8 февраля в Алматы. На конференции присутствовали врачи-терапевты, педиатры и пульмонологи лечебно-профилактических учреждений г. Алматы. Вниманию участников была представлена насыщенная программа.

С содержательными докладами, имеющими большую практическую ценность, выступили заслуженный врач РФ, академик РАЕН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пульмонологии Российской Академии Последипломного Образования, вице-президент Межрегиональной Ассоциации по Клинической Микробиологии и Антимикробной Химиотерапии - Александр Игоревич СИНОПАЛЬНИКОВ; профессор кафедры детских болезней №2 КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, кандидат медицинских наук Сауле Каспаковна КУРМАНБЕКОВА; кандидат медицинских наук, доцент кафедры амбулаторно-поликлинической педиатрии КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова Жанна Оразбаевна САРБАСОВА и доцент кафедры амбулаторно-поликлинической терапии КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова Гульнар Айтказиевна КАЛИЕВА.

В рамках конференции были озвучены результаты неинтервенционного клинического исследования эффективности и безопасности препарата АСКОРИЛ Экспекторант в амбулаторной практике, которым было охвачено более 10000 пациентов г. Алматы.

Поддержку в его проведении оказало Управление здравоохранения г. Алматы.

## СИНОПАЛЬНИКОВ А.И.

заслуженный врач РФ,  
академик РАЕН,  
д.м.н., профессор,  
зав. кафедрой  
пульмонологии  
Российской Академии  
Последипломного  
Образования, Вице-  
президент МАКМАХ

В своей лекции «Кашель: дифференциальная диагностика» академик А.И. Синопальников отметил, что кашель является не только симптомом пульмонологических заболеваний, он наблюдается у пациентов с патологией ЛОР-органов, желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы. Нередко этот симптом возникает на фоне приема лекарственных препаратов (например, ингибиторов АПФ), может быть проявлением неврологических нарушений, инфекционных и аллергических заболеваний, в том числе бронхиальной астмы, свидетельствовать об аспирации инородного тела в дыхательных путях. В зависимости от этого он



может быть острым или носить хронический характер. При этом значение кашля двойко: являясь важным защитным рефлексорным актом, способствующим эвакуации патологического содержимого и инородных тел из трахеобронхиального дерева, он в то же время приводит к изнурению пациента, нарушению сна, мышечной и головной боли, охриплости или потере голоса, недержанию мочи, а в некоторых случаях (лекторская работа) мешает профессиональной деятельности. Кроме того, ка-



шель является главным механизмом распространения патогенов при респираторных инфекциях. Лектор подробно остановился на классификации, характеристиках, главных диагностических критериях и методах диагностики основных патологических состояний, сопровождающихся кашлем. Он отметил, что врач должен учитывать множество факторов, так как простой, на первый взгляд, симптом может свидетельствовать о наличии самых разных заболеваний. При этом необходимо точно определить причину кашля и устранить ее. Логическим продолжением данной лекции стал доклад академика А.И. Синопальникова «Современные взгляды на лечение острых респираторных инфекций у взрослых». В нем он более подробно остановился на диагностике и методах терапии острого и хронического продуктивного кашля, для которого характерно избыточное образование и/или повышение вязкости бронхиального секрета, нарушение мукоцилиарного клиренса, возникающее вследствие нарушения функциональной активности реснитчатого

эпителия бронхов и трахеи, а также гиперреактивность дыхательных путей, проявляющаяся бронхоспазмом. Эти патогенетические процессы препятствуют адекватному дренажу бронхиального дерева. Застой содержимого в бронхах может приводить к нарушению вентилиционно-респираторной функции легких и, как правило, усугубляет воспаление и состояние пациента.

Терапия продуктивного кашля подразумевает использование лекарственных средств, в том числе антибиотиков, отхаркивающих препаратов, а также этиотропное лечение (отмена лекарств, вызывающих кашель, отказ от курения, устранение контакта с аллергеном и другие). При этом использование антибиотиков должно быть обоснованным. Этому должен предшествовать тщательный сбор анамнеза. Применять их необходимо только в тех случаях, когда имеется полная уверенность в том, что этиологическим фактором воспаления являются бактериальные патогены.

Говоря об отхаркивающих средствах, докладчик отметил,

что при их выборе необходимо отдавать предпочтение комбинированным препаратам, оказывающим сочетанный секретолитический, секретомоторный и бронходилатирующий эффект. Между тем, не все муколитики, присутствующие на рынке и широко применяемые в клинической практике, обладают такими свойствами. Большинство из них монокомпонентны и оказывают одностороннее действие. Например, N-ацетилцистеин, действие которого направлено на разрушение слизи, может вызвать нарушение бронхиальной проходимости и стать причиной синдрома так называемого «затопления» легких. Терапевтический эффект бромгексина и амброксола - препаратов, изменяющих адгезию гелеобразного слоя - развивается на 4-6 день приема, когда заболевание проходит само по себе. Для достижения эффекта врачу приходится назначать несколько препаратов, обладающих разнонаправленным действием. Это ухудшает compliance (приверженность пациента к терапии) и значительно

увеличивает стоимость терапии.

Одним из эффективных лекарственных средств, с успехом применяемых в пульмонологической практике, как отмечает академик, является АСКОРИЛ Экспекторант, выпускаемый фармацевтической компанией «GLENMARK Pharmaceuticals» в форме сиропа 100 мл. В его состав входят сальбутамол, бромгексина гидрохлорид и гвайфенезин. Саль-

бутамол оказывает бронхолитическое действие и стимулирует двигательную активность ворсинок реснитчатого эпителия бронхов. Бромгексин оказывает выраженное отхаркивающее действие, разжижая мокроту путем расщепления мукопротеинов и мукополисахаридов, входящих в ее состав. Гвайфенезин снижает вязкость мокроты, облегчая тем самым ее эвакуацию из дыхательных путей. Таким образом, АСКОРИЛ Экспекто-

рант одновременно воздействует на все звенья патогенеза заболевания. Препарат показан в составе комбинированной терапии при острых и хронических бронхолегочных заболеваниях, сопровождающихся образованием трудноотделяемого вязкого секрета: кашель при ОРВИ, острый и хронический бронхит, трахеобронхит, пневмония, бронхиальная астма, эмфизема легких, коклюш, пневмокониоз, туберкулез

**КУРМАНБЕКОВА С.К.,**  
к.м.н., профессор кафедры  
детских болезней №2 КазНМУ  
им. С.Д. Асфендиярова

Профессор кафедры С.К. Курманбекова рассказала об основных подходах в терапии кашля у детей. Она обратила внимание на важность тщательного сбора анамнеза, так как кашель у детей, также как и у взрослых может быть следствием различных причин. Так, остро возникший кашель характерен для респираторного вирусного заболевания. При воспалении гортани и трахеи он сухой, лающий с металлически обертоном, при бронхите - сначала сухой, а затем влажный, при пневмонии – влажный с первых часов заболевания.



Спастический кашель характерен для бронхиальной астмы, а у детей первых лет жизни - для обструктивного бронхита. Затяжной кашель (более 2 недель) наблюдается после острого бронхита и связан не столько

с воспалением, сколько с постинфекционной гиперпродукцией мокроты и гиперчувствительностью кашлевых рецепторов. Рецидивирующий кашель может свидетельствовать о бронхиальной астме.

Особого внимания, как отметила С.К. Курманбекова, заслуживает кашель, связанный с аспирацией инородного тела, пассивным курением и стрессовой нагрузкой (психогенный кашель). В лечении кашля у детей особое значение приобретают комплексность воздействия препарата, его безопасность, комплаентность лечения и такие потребительские характеристики, как приятный вкус, удобство применения и экономическая выгода для пациента. Лектор отметила, что АСКОРИЛ Экспекторант наиболее подходит по этим требованиям.

**КАЛИЕВА Г.А.,**  
доцент кафедры амбулаторно-  
поликлинической терапии  
КазНМУ

Доцент кафедры Г.А. Калиева представила результаты неинтервенционного клинического исследования эффективности и безопасности применения препарата «АСКОРИЛ Экспекторант» в форме сиропа при лечении в амбулаторных условиях взрослых

пациентов с острыми и хроническими бронхолегочными заболеваниями, сопровождающимися сухим или с выделением мокроты кашлем, в том числе имеющей трудноотделяемый, вязкий характер. Исследование проводилось в городских поликлиниках г. Алматы №№1, 2, 3, 5, 7, 8, 9, 10, 11, 13, 14, 15, 16, 17, 19, 20, 21, 22, Студенческой поликлинике, Поликлинике Департамента внутренних дел; больницы Управления делами Президента, Центральной Район-



ной Больнице п. Утеген Батыра; Медицинских Центрах «Интертич», «Аймед», «Ару». АСКОРИЛ Экспекторант назначали по 10 мл (2 чайных ложки) сиропа 3 раза в сутки. Курс лечения составил 3-14 дней. Исследованием было охвачено 5246 пациентов в возрасте от 15 и старше лет, среди них количество мужчин составило 2296 (43,8%), женщин - 2950 (56,2%).

В результате исследования в 93% случаев эффективность лечения была оценена как очень

высокая и высокая (в 59% случаев наблюдалось значительное снижение кашля уже с 1-го дня приема препарата с полным его прекращением на 3 день и в 34% случаев с полным его прекращением на 6-8 день терапии). Удовлетворительную эффективность препарата - уменьшение кашля к 3 дню терапии и полное прекращение кашля через 8-10 дней терапии, облегчение отхождения мокроты и снижение ее объема и вязкости - исследователи отметили у 14,7% пациен-

тов. Незначительное улучшение оцениваемых параметров через 10 дней терапии наблюдалось лишь у 2 пациентов, отсутствие эффекта отметили только 2 пациента из общего числа пациентов.

Изучение профиля безопасности применения препарата «АСКОРИЛ Экспекторант», показало, что в ходе исследования не было зафиксировано побочных действий, за исключением 6 случаев у лиц старше 65 лет в виде отрыжки.

### САРБАСОВА Ж.О.,

к.м.н., доцент кафедры  
амбулаторно-  
поликлинической  
педиатрии КазНМУ  
им. С.Д. Асфендиярова

О результатах неинтервенционного клинического исследования препарата «АСКОРИЛ Экспекторант» у детей рассказала доцент кафедры Ж.О. Сарбасова. Данное исследование проводилось в Городских детских поликлиниках №№1, 3, 4, 6, 7, 8, 12 и в Городских поликлиниках №№2, 4, 10, 11, 13, 14, 15, 16, 17, 20, 21, 22 г. Алматы. Было обследовано 5103 ребенка в возрасте от 1 до 15 лет с умеренно влажным кашлем (частым в дневное время и с более 2 приступами - в ночное) на фоне повышения температуры. В результате проведенного лечения состояние детей улучшилось и стало удовлетворительным в 99,92-99,96% случаев.

Оценка эффективности препарата проводилась на основании улучшения трех показателей: кашля, количества мокроты и общей оценки исследователя. Назначение АСКОРИЛА Экспекторанта в первые дни острой респираторной инфекции уменьшало длительность заболевания, проявления



бронхиальной обструкции, способствовало быстрому клиническому выздоровлению. 77,2% пациентов зафиксировали значительное снижение кашля с 1-го дня приема препарата с полным его прекращением на 3-й день. 18,6% - отметили снижение кашля с 1-го дня приема препарата и полное прекращение кашля на 6-8 день терапии. Оценку «удовлетворительно» дали 4,14% исследуемых, низкий эффект был отмечен в 0,04%, а его отсутствие у 0,02% пациентов.

В целом в 95,8% случаев эффективность препарата была оценена как очень высокая и

высокая. Препарат показал высокую безопасность, нежелательные реакции на его прием наблюдались лишь в 4,2% случаев в виде атопического дерматита за счет отягощенного анамнеза у этих пациентов.

В заключение докладчики отметили, что применение препарата «АСКОРИЛ Экспекторант» в терапии кашля, благодаря уникальной комбинации трех фармакологически активных компонентов, имеет высокоположительный клинический эффект с 1-го дня приема и экономически выгоден, что является немаловажным его преимуществом.



# АСКОРИЛ® Экспекторант

## Инструкция для специалистов



Сироп для приема внутрь, 100 мл

### Состав

10 мл сиропа содержат активные вещества:  
сальбутамол сульфат – 2 мг  
бромгексин гидрохлорид – 4 мг  
гвайфенезин – 100 мг  
ментол – 1 мг

### Показания к применению

Острые и хронические бронхолегочные заболевания (бронхиальная астма, трахеобронхит, обструктивный бронхит, пневмония, эмфизема легких, коклюш, пневмокониоз и другие), сопровождающиеся образованием трудно отделяемого вязкого секрета в составе комбинированной терапии

### Способ применения и дозы

*Внутрь.* Взрослым и детям старше 12 лет назначают по 10 мл (2 чайных ложки) сиропа 3 раза в сутки. Детям в возрасте 3-6 лет – по 5 мл (1 чайная ложка) сиропа 3 раза в

сутки, от 6 до 12 лет – по 5-10 мл (1-2 чайные ложки) сиропа 3 раза в сутки. Продолжительность лечения определяется индивидуально.

### Побочные действия

Редко – головная боль, головокружение, повышенная нервная возбудимость, нарушение сна, сонливость, тремор, судороги, тошнота, рвота, диарея, обострение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, учащенное сердцебиение, окрашивание мочи в розовый цвет, аллергические реакции (сыпь, крапивница), снижение артериального давления, коллапс.

### Противопоказания

Повышенная чувствительность к компонентам препарата, беременность, период лактации; тахикардия, аритмии; миокардит, пороки сердца; сахарный диабет декомпенсированный; тиреотоксикоз, глаукома, печеночная или почечная недостаточность, язвенная болезнь желудка, двенадцатиперстной кишки в стадии обострения.

### Лекарственные взаимодействия

Другие бета2-адреномиметические средства и теofilлин усиливают действие сальбутамола и увеличивают вероятность появления побочных эффектов.

АСКОРИЛ® Экспекторант не назначают одновременно с препаратами, содержащими кодеин и другими противокашлевыми средствами, т.к. это затрудняет отхождение разжиженной мокроты.

Входящий в состав препарата бромгексин способствует проникновению антибиотиков (эритромицин, цефалексин, окситетрацилин) в легочную ткань.

Не рекомендуется применять препарат одновременно с такими не селективными блокаторами бета-адренорецепторов, как пропранолол. Входящий в состав препарата АСКОРИЛ® Экспекторант сальбутамол не рекомендуется пациентам, которые получают ингибиторы моноаминоксидазы.

Диуретики и препараты глюкокортикоидов усиливают гипокалиемический эффект сальбутамола. Не рекомендуется принимать одновременно с АСКОРИЛ® Экспекторантом щелочное питье.

### Особые указания

С осторожностью назначают при гипертиреозе, сахарном диабете, заболеваниях сердечно-сосудистой системы (ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, нарушения ритма) и пептической язве желудка или двенадцатиперстной кишки.

В период приема препарата лучше воздержаться от управления автомобилем и иной деятельности, требующей точной координации, быстроты реакции и концентрации внимания.

### Передозировка

Симптомы: возможно усиление проявления побочных действий.

Лечение: симптоматическое

*Перед применением и назначением внимательно ознакомьтесь с инструкцией*