

Человек и Лекарство – Казахстан

Научно-практический
специализированный
тематический журнал

**Клинический протокол
диагностики и лечения:
Пневмония у взрослых
(внебольничная
пневмония)**

**Новые возможности
терапии идиопатического
легочного фиброза**

**Бронхиальная астма:
от Гиппократа до наших
дней**

**Мукополисахаридоз
II типа в практике
терапевта**

**Случай ХОБЛ,
осложнившейся
bronхоэктазами,
bronхолитиазом
и абсцессом легкого**



№ 2 (97), 2018

Пульмонология
Аллергология



Торговое название ВАРГАТЕФ®

Международное непатентованное название
Нинтеданиб

Лекарственная форма Мягкие капсулы 100 мг, 150 мг

Состав Одна капсула 100 мг содержит активное вещество – нинтеданиба этансульфонат 120,40 мг, что соответствует 100,00 мг нинтеданиба основания, вспомогательные вещества: триглицериды средней цепи, твердый жир, лецитин, оболочка капсулы: желатин, глицерин 85%, титана диоксид (Е 171), железа оксид красный Е 172 в смеси с глицерином 85%, железа оксид желтый Е 172 в смеси с глицерином 85%, чернила Опакод® тип S-1-17823.

Одна капсула 150 мг содержит активное вещество – нинтеданиба этансульфонат 180,60 мг, что соответствует 150,00 мг нинтеданиба основания, вспомогательные вещества: триглицериды средней цепи, твердый жир, лецитин,

оболочка капсулы: желатин, глицерин 85%, титана диоксид (Е 171), железа оксид красный Е 172 в смеси с глицерином 85%, железа оксид желтый Е 172 в смеси с глицерином 85%, чернила Опакод® тип S-1-17823.

Описание 100 мг: Мягкие желатиновые капсулы продолговатой формы, непрозрачные, персикового цвета, с нанесенными черным цветом символом компании и цифрой «100». Содержимое капсул – вязкая суспензия ярко-желтого цвета;

150 мг: Мягкие желатиновые капсулы продолговатой формы, непрозрачные, коричневого цвета, с нанесенными черным цветом символом компании и цифрой «150». Содержимое капсул – вязкая суспензия ярко-желтого цвета.

Показания к применению Идиопатический легочный фиброз (идиопатический фиброзирующий альвеолит) (ИЛФ); для лечения и замедления прогрессирования заболевания; местнораспространенный, метастатический или рецидивирующий немелкоклеточный рак легкого (аденокарцинома) (НМРЛ) после химиотерапии первой линии в комбинации с доцетакселом.

Способ применения и дозы Капсулы принимают внутрь во время еды. Капсулы следует проглатывать целиком, запивая водой, не разжевывая и не разламывая.

ИЛФ Лечение препаратом ВАРГАТЕФ следует назначать и проводить под контролем врача, имеющего опыт диагностики и лечения ИЛФ. Рекомендуемая доза препарата составляет 150 мг два раза в день, приблизительно через каждые 12 часов. Максимальная суточная доза составляет 300 мг.

Пропуск дозы

Если какая-либо доза препарата ВАРГАТЕФ была пропущена, то следует продолжить прием препарата в изначально рекомендуемой дозе по расписанию следующего приема препарата. Если доза была пропущена, пациент не должен принимать дополнительную дозу препарата. Пациент не должен превышать рекомендованную максимальную суточную дозу в 300 мг.

Изменение дозы в случае развития побочных реакций

При развитии нежелательных реакций таких, как диарея, тошнота и рвота в дополнение к симптоматической терапии, при необходимости, рекомендуется снижение дозы или временное прерывание лечения до тех пор, пока нежелательная реакция не снизится до уровня, который позволит возобновить терапию. Лечение препаратом ВАРГАТЕФ может быть возобновлено в полной дозе (150 мг 2 раза в день) или в сниженной дозе (100 мг 2 раза в день). Если пациент не переносит дозу препарата 100 мг 2 раза в день, лечение препаратом ВАРГАТЕФ следует прекратить.

В случае повышения уровня трансаминаз (АСТ или АЛТ) более чем в 3 раза выше верхней границы нормы рекомендовано прервать терапию препаратом ВАРГАТЕФ. Как только показатели вернутся к нормальному значению, лечение препаратом ВАРГАТЕФ можно возобновить в сниженной дозе (100 мг 2 раза в день), которая впоследствии может быть увеличена до полной дозы (150 мг 2 раза в день).

НМРЛ Лечение препаратом ВАРГАТЕФ следует назначать и проводить под контролем врача, имеющего опыт

Таблица 1. Информация об изменении дозы в случае развития побочных реакций

| Побочная реакция* | Изменение дозы |
|--|--|
| Диарея >2 степени тяжести в течение более 7 дней подряд, несмотря на антидиарейное лечение или диарея >3 степени тяжести, несмотря на антидиарейное лечение | После временного прекращения лечения и уменьшения тяжести реакции до 1 степени или восстановления исходного состояния пациента рекомендуется снижение дозы с 200 мг два раза в день до 150 мг два раза в день. При необходимости рекомендуется повторное снижение дозы со 150 мг два раза в день до 100 мг два раза в день. |
| Рвота >2 степени тяжести и/или Тошнота >3 степени тяжести, несмотря на применение противорвотной терапии | |
| Другая негематологическая или гематологическая нежелательная реакция >3 степени тяжести | |

* Общие терминологические критерии для нежелательных явлений – CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events)

Таблица 2. Информация об изменении дозы в случае повышения активности АСТ и/или АЛТ и повышения концентрации билирубина

| Повышение АСТ/АЛТ и билирубина | Изменение дозы |
|---|--|
| Повышение активности АСТ и/или АЛТ в >2,5 раза по сравнению с ВГН в сочетании с повышением общего билирубина в $\geq 1,5$ раза по сравнению с ВГН. или Повышение значений АСТ и/или АЛТ в >5 раз по сравнению с ВГН. | После временного прекращения лечения и снижения активности трансаминаз до $\leq 2,5$ раза по сравнению с ВГН в сочетании со снижением билирубина до нормы, доза снижается с 200 мг 2 раза в день и, если еще одно снижение дозы считается необходимым, то со 150 мг 2 раза в день до 100 мг 2 раза в день. |
| Повышение значений АСТ и/или АЛТ в >3 раза по сравнению с ВГН в сочетании с повышением общего билирубина в ≥ 2 раза по сравнению с ВГН и повышением ЩФ в <2 раза по сравнению с ВГН. | Если альтернативная причина нарушений не будет установлена, то препарат ВАРГАТЕФ должен быть окончательно отменен. |

в назначении противоопухолевой терапии. Рекомендуемая доза препарата ВАРГАТЕФ составляет 200 мг два раза в день с интервалом примерно в 12 часов, со 2 по 21 день стандартного 21-дневного цикла лечения доцетакселом. ВАРГАТЕФ не должен применяться в день начала химиотерапии доцетакселом, т.е. в 1 день лечения. Максимальная рекомендуемая суточная доза составляет 400 мг.

После окончания применения доцетаксела можно продолжить терапию препаратом ВАРГАТЕФ до тех пор, пока сохраняется клинический эффект, или до развития непереносимой токсичности.

Пропуск дозы

Если какая-либо доза препарата ВАРГАТЕФ была пропущена, то следует продолжить прием препарата в изначально рекомендуемой дозе по расписанию следующего приема препарата. Индивидуальная суточная доза не должна выходить за диапазон рекомендуемой дозы в целях компенсации пропущенных доз. Если доза пропущена, пациент не должен принимать дополнительную дозу препарата. Пациент не должен превышать рекомендованную максимальную суточную дозу в 400 мг.

Изменение дозы в случае развития нежелательных реакций

В качестве первоначальной меры для устранения побочных эффектов рекомендуется временный перерыв в лечении препаратом ВАРГАТЕФ до тех пор, пока нежелательная реакция не снизится до уровня, который позволит возобновить терапию (см. Таблицу 1 и 2). Лечение может возобновляться в уменьшенной дозе.

Для обеспечения индивидуальной безопасности и переносимости рекомендуется снижение суточной дозы препарата на 100 мг (то есть, уменьшение разовой дозы на 50 мг), как это описывается в Таблицах 1 и 2. Если побочная реакция (реакции) сохраняется, то есть, если пациент не переносит препарат в дозе 100 мг два раза в день, лечение препаратом нужно окончательно прекратить.

В случае специфического повышения активности АСТ и/или АЛТ более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы (ВГН) в сочетании с повышением концентрации общего билирубина в 2 и более раза по сравнению с ВГН и щелочной фосфатазы (ЩФ) менее чем в 2 раза по сравнению с ВГН (см. таблицу 2), применение препарата ВАРГАТЕФ следует прекратить. Если не будет установлена альтернативная причина нарушений, то препарат ВАРГАТЕФ должен быть окончательно отменен.

Особые группы пациентов

Детский возраст

Безопасность и эффективность препарата ВАРГАТЕФ у пациентов детского возраста в клинических исследованиях не изучалась.

Пожилый возраст (≥ 65 лет)

Не отмечено никаких общих различий по безопасности и эффективности применения препарата у пожилых пациентов по сравнению с пациентами моложе 65 лет. Снижать дозу препарата на основании возраста пациента не требуется. Пациентам ≥ 75 лет потребуются снижение дозировки в случае развития нежелательных реакций.

Раса и масса тела

Основываясь на данных популяционного фармакокинетического анализа, исходная коррекция дозы препарата ВАРГАТЕФ в зависимости от расы и массы тела не требуется.

Нарушения функции почек

Через почки выводится менее 1% однократной дозы нинтеданиба. У пациентов с нарушениями функции почек легкой или средней степени тяжести изменения начальной дозы не требуется. У пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (клиренс креатинина <30 мл/мин.) безопасность, эффективность и фармакокинетика нинтеданиба не изучались.

Нарушения функции печени

Нинтеданиб выводится преимущественно с желчью (через кишечник) (>90%). У пациентов с нарушениями функции печени легкой степени тяжести (класс А по шкале Чайлд-Пью), изменения начальной дозы не требуется. У пациентов с нарушениями функции печени средней и тяжелой степени тяжести (классы В и С по шкале Чайлд-Пью) безопасность и эффективность нинтеданиба не изучались. Поэтому лечение пациентов с нарушениями функции печени средней и тяжелой степени тяжести препаратом ВАРГАТЕФ не рекомендуется. За информацией о дозировании, способе применения и модификации дозы доцетаксела, пожалуйста, обратитесь к соответствующей инструкции по применению этого препарата.

Побочные действия

Данный лекарственный препарат является предметом дополнительного мониторинга для выявления новой информации о безопасности препарата. Просим медицинских специалистов сообщать о любых предполагаемых нежелательных реакциях.

ИЛФ Наиболее часто сообщавшимися нежелательными реакциями, связанными с применением нинтеданиба, были диарея, тошнота и рвота, боль в области живота, снижение аппетита, снижение массы тела и повышение уровня ферментов печени. Частота побочных реакций, приведенных в таблице 3, изложена в соответствии со следующей градацией: очень часто (>1/10); часто (>1/100; $\leq 1/10$); нечасто (>1/1000; $\leq 1/100$); редко (>1/10000; $\leq 1/1000$); очень редко ($\leq 1/10000$).

Таблица 3. Частота побочных действий, ИЛФ

| | |
|---|-------------|
| Метаболические нарушения и нарушения питания | |
| - снижение аппетита, снижение массы тела | Часто |
| Нарушения со стороны сосудов | |
| - повышение артериального давления | Нечасто |
| Нарушения со стороны ЖКТ | |
| - диарея, тошнота, боль в области живота; | Очень часто |
| - рвота | Часто |
| Нарушения со стороны гепатобилиарной системы | |
| - повышение уровня печеночных ферментов | Очень часто |
| - повышение активности АЛТ, АСТ, повышение активности гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ) | Часто |
| - повышение активности щелочной фосфатазы, повышение концентрации билирубина | Нечасто |

Диарея. В исследованиях INPULSIS диарея была наиболее часто репортируемым желудочно-кишечным явлением у 62,4% по сравнению с 18,4% пациентов, получавших препарат ВАРГАТЕФ или плацебо, соответственно. У большинства пациентов данные явления были легкой и средней степени тяжести и отмечались на протяжении первых 3 месяцев лечения. Диарея стала причиной прекращения терапии препаратом ВАРГАТЕФ у 4,4% пациентов.

Повышение печеночных ферментов. Повышение ферментов печени было зарегистрировано у 13,6% пациентов, получавших нинтеданиб. В большинстве случаев повышение активности трансаминаз было обратимым и не сопровождалось клиническими симптомами повреждения печени.

Тошнота и рвота были часто сообщаемыми нежелательными явлениями. У большинства пациентов отмечалась тошнота и рвота легкой или средней степени тяжести. Тошнота стала причиной прекращения лечения препаратом нинтеданиб у 2% пациентов. Рвота стала причиной прекращения лечения у 0,8% пациентов.

НМРЛ Наиболее часто сообщавшимися нежелательными реакциями, считавшимися связанными с применением нинтеданиба, были диарея, повышение активности ферментов печени (АЛТ и АСТ) и рвота. Частота побочных реакций, приведенных в таблице 4, ниже и изложена в соответствии со следующей градацией: очень часто (>1/10); часто (>1/100; ≤1/10); нечасто (>1/1000; ≤1/100); редко (>1/10000; ≤1/10000).

Таблица 4. Частота побочных действий, НМРЛ

| | |
|--|-------------|
| Инфекции и инвазии | |
| - абсцесс, сепсис, фебрильная нейтропения | Часто |
| Нарушения со стороны крови и лимфатической системы | |
| - нейтропения с возможным риском инфекционных осложнений*, таких как пневмония** | Очень часто |
| Метаболические нарушения и нарушения питания | |
| - снижение аппетита, нарушение электролитного баланса; | Очень часто |
| - обезвоживание | Часто |
| Нарушения со стороны нервной системы | |
| - периферическая нейропатия | Очень часто |
| Нарушения со стороны сосудов | |
| - кровотечения*; | Очень часто |
| - повышение артериального давления, венозная тромбоземболия | Часто |
| Нарушения со стороны ЖКТ | |
| - диарея, рвота, тошнота, боль в животе; | Очень часто |
| - перфорации ЖКТ* | Нечасто |
| Нарушения со стороны гепатобилиарной системы | |
| - повышение активности АСТ, АЛТ, повышение активности щелочной фосфатазы; | Очень часто |
| - повышение концентрации билирубина | Часто |
| Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей | |
| - мукозит, включая стоматит, сыпь | Часто |

* – данные побочные реакции наблюдались при проведении клинических исследований, однако связь с приемом препарата ВАРГАТЕФ не доказана.

** – в клинических исследованиях частота встречаемости данных побочных реакций у пациентов, принимавших нинтеданиб в комбинации с доцетакселом, не превышала частоту встречаемости таковых у пациентов, принимавших плацебо в комбинации с доцетакселом.

Диарея. Диарея является часто сообщавшимся нежелательным явлением со стороны ЖКТ. Отмечается тесная временная связь между развитием диареи и примене-

нием доцетаксела. В клиническом исследовании LUME-Lung 1 диарея легкой и средней степени тяжести отмечалась у большинства пациентов. Диарея отмечалась у 43,4% (≥3 степени тяжести: 6,3%) при использовании комбинированного лечения пациентов с доцетакселом. Большинство пациентов оправились от диареи после прерывания лечения, противодиарейной терапии и снижения дозы нинтеданиба.

Повышение печеночных ферментов и гипербилирубинемия. Нарушение со стороны печеночных ферментов и гипербилирубинемия отмечались у 42,8% пациентов. Примерно одна треть пациентов относилась ≥3 классу степени тяжести. В большинстве случаев повышение печеночных ферментов было обратимым и не сопровождалось клиническими симптомами повреждения печени.

Нейтропения, фебрильная нейтропения и сепсис. Сепсис и фебрильная нейтропения отмечались как осложнения нейтропении. Степень развития сепсиса (1,3%) и фебрильной нейтропении (7,5%) возрастала при лечении нинтеданибом по сравнению с плацебо. Важно проводить анализ крови пациента во время комбинированного лечения с доцетакселом.

Кровотечение. Кровотечение является часто сообщавшимся нежелательным явлением ввиду механизма действия нинтеданиба, частота возникновения кровотечений была сопоставима между 2 группами исследований (плацебо: 11,1%, нинтеданиб: 10,9%) у больных с аденокарциномой.

Прободения. В связи с механизмом действия нинтеданиба могут возникать прободения. Тем не менее, частота больших с желудочно-кишечными прободениями была низкой.

Периферическая нейропатия. Наблюдалось, что при лечении доцетакселом возникает периферическая нейропатия. Сообщалось о периферической нейропатии 16,5% пациентов в группе плацебо и 19,1% пациентов в группе нинтеданиба.

Такие часто сообщаемые побочные эффекты, как тошнота и рвота, в большинстве случаев были легкой или средней степени тяжести.

По данным клинических исследований применение препарата ВАРГАТЕФ в комбинации с доцетакселом сопровождалось более частым развитием нейтропении >3 степени тяжести (по критериям CTCv4.0), чем в случае применения одного доцетаксела.

Противопоказания Гиперчувствительность к нинтеданибу, сое или арахису, или любому вспомогательному компоненту препарата; беременность и период грудного вскармливания; нарушения функции печени средней и тяжелой степени тяжести (опыт применения отсутствует); тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина <30 мл/мин.) (опыт применения отсутствует)*; активные метастазы в головной мозг (опыт применения отсутствует); детский возраст до 18 лет (опыт применения отсутствует).

* Эффективность и безопасность нинтеданиба у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (клиренс креатинина <30 мл/мин.) не были изучены. Через почки выводится менее 1% разовой дозы нинтеданиба.

В отношении противопоказаний для доцетаксела, пожалуйста, обратитесь к соответствующей инструкции по применению этого препарата.

Лекарственные взаимодействия Индукторы/ингибиторы P-gp

Нинтеданиб является субстратом для P-gp. Показано, что совместное применение с активным ингибитором P-gp кетоконазолом увеличивает экспозицию нинтеданиба, судя по величине AUC, в 1,61 раза, а судя по величине C_{max}, в 1,83 раза.

Одновременное применение рифампицина (активного индуктора P-gp) приводит к уменьшению экспозиции нинтеданиба, судя по величине AUC, на 50,3%, а судя по величине C_{max}, на 60,3% (по сравнению с применением одного нинтеданиба).

Активные ингибиторы P-gp (например, кетоконазол или эритромицин) в случае совместного применения с препаратом ВАРГАТЕФ могут увеличивать экспозицию нинтеданиба. У таких пациентов переносимость нинтеданиба должна тщательно мониторироваться.

Активные индукторы P-gp (например, рифампицин, карбамазепин, фенитоин и препараты зверобоя продырявленного) могут уменьшать экспозицию нинтеданиба. Рекомендуется подбор альтернативной сопутствующей терапии с отсутствием или минимальным индуцирующим действием на систему P-gp.

Изоферменты CYP

Изоферменты CYP принимают лишь небольшое участие в биотрансформации нинтеданиба. В доклинических исследованиях нинтеданиб и его метаболиты (свободный кислый метаболит нинтеданиба и его глюкуронид) не ингибировали и не индуцировали изоферменты CYP. Поэтому вероятность лекарственных взаимодействий с нинтеданибом, основанных на влиянии на изоферменты CYP, считается небольшой.

Одновременная терапия с пирфенидоном

Одновременное назначение нинтеданиба с пирфенидоном было изучено в исследовании с параллельными группами японских пациентов с ИЛФ. Воздействие нинтеданиба имело тенденцию к снижению при одновременном назначении пирфенидона по сравнению с назначением только нинтеданиба. Нинтеданиб не оказывал эффекта на фармакокинетику пирфенидона. В связи с коротким периодом одновременного воздействия и малым количеством пациентов, никакие выводы о безопасности и эффективности комбинированного лечения не могут быть сделаны.

Одновременное применение с другими препаратами

Одновременное применение нинтеданиба с доцетакселом (75 мг/м²) не изменяет в существенной степени фармакокинетику этих препаратов. Возможность взаимодействий нинтеданиба с гормональными контрацептивными средствами не изучалась.

Одновременный прием с пищей ВАРГАТЕФ рекомендуется принимать одновременно с пищей (см. раздел Фармакокинетики).

Особые указания С осторожностью

- нарушения функции печени легкой степени тяжести;
- наследственная предрасположенность к кровотечениям (болезнь фон Виллебранда);
- стабильные метастазы в головной мозг;
- терапия антикоагулянтами;
- венозные тромбоземболии;
- перфорации ЖКТ в анамнезе;
- пациенты, которые ранее подвергались абдоминальному хирургическому вмешательству;
- артериальная тромбоземболия (для ИЛФ).

Передозировка Симптомы

В клинических исследованиях нинтеданиб изучался в наивысшей однократной дозе 450 мг один раз в день. Также зафиксированы случаи передозировки при применении препарата в максимальной дозе 600 мг в течение восьми дней. Наблюдавшиеся нежелательные явления были сопоставимы с известным профилем безопасности нинтеданиба: увеличение активности ферментов печени и нарушения со стороны ЖКТ. Пациенты полностью восстановились после нежелательных явлений. В исследованиях INPULSIS был зафиксирован один случай непреднамеренного повышения дозы до 600 мг 2 раза в день на протяжении 21 дня у пациента с ИЛФ. В период некорректного приема препарата было зафиксировано развитие несерьезного нежелательного явления (назофарингит), которое купировалось в данном периоде без регистрации каких-либо других нежелательных реакций.

Лечение Специфического антитода на случай передозировки нет. При подозрении на передозировку необходимо отменить ВАРГАТЕФ и проводить симптоматическую терапию.

Форма выпуска и упаковка

100 мг. По 10 капсул помещают в контурную ячейковую упаковку из фольги алюминиевой. По 6 или 12 контурных упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в картонную пачку. **150 мг.** По 10 капсул помещают в контурную ячейковую упаковку из фольги алюминиевой. По 6 контурных упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в картонную пачку.

Срок хранения 3 года. Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

Хранить в сухом месте, при температуре не выше 25°C. Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель балк-продукта

Каталент Германия
Эбербах ГмБХ
Гаммельсбахер Штрассе 2, 69412 Эбербах, Германия

Контроль качества, выпуск серии и упаковка

Берингер Ингельхайм Фарма ГмБХ и Ко.КГ, Бингер Штрассе 173, 55216 Ингельхайм, Германия

Держатель регистрационного удостоверения

Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмБХ, Бингер Штрассе 173, 55216 Ингельхайм, Германия

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции и ответственную за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства:

Филиал «Берингер Ингельхайм Фарма Геселлшафт мБХ» в РК
Адрес: г. Алматы, 050008, пр-т Абая 52

Бизнес-центр «Innova Tower», 7-й этаж
Тел.: +7 (727) 250-00-77. Факс: +7 (727) 244-51-77
E-mail: PV_local_Kazakhstan@boehringer-ingenheim.com

Перед назначением и применением внимательно прочитать инструкцию по медицинскому применению лекарственного средства Варгатеф*, утвержденную приказом МЗСР РК №N005163 и N005164 от 28 ноября 2016 г.

Человек и Лекарство – Казахстан

Научно-практический
специализированный
тематический журнал для врачей

№ 2 (97), 2018

Пульмонология. Аллергология

Уважаемые читатели!

Перед вами очередной номер журнала «Человек и Лекарство – Казахстан», который посвящен пульмонологии и аллергологии.

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

Большой раздел журнала посвящен актуальным вопросам диагностики и лечения хронического бронхита и пневмонии, как часто встречающихся заболеваний человека. Большой интерес у практических врачей найдет «Клинический протокол диагностики и лечения: Пневмония у взрослых». В настоящее время во всем мире отмечается тенденция к увеличению заболеваемости дыхательных путей.

Сезон аллергии на подходе и поэтому статья по аллергическому интермиттирующему риниту актуальна.

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

Уважаемые коллеги! Приглашаем вас на секцию «Клиническая пульмонология. Достижения современной антибиотикотерапии», которая будет проходить в рамках XI Международного регионального Конгресса «Человек и Лекарство – Казахстан» в апреле и мае 2018 года (информация по городам на сайте www.chil.kz).

С уважением, Дуйсеева Гульмира



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

Главный редактор:
к.м.н. Дуйсеева Гульмира

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

Выпускающий редактор:
Карманова Нуртолкын

Журналисты:
Владимирская Валентина,
Рахметова Айгуль, Петрова Оксана

Технический редактор:
Канахина Оксана

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
и социального развития РК
лекарственных средств и различных
предметов медицинского назначения.

По вопросам распространения
обращаться в редакцию.

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

Журнал не для продаж.

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

СОДЕРЖАНИЕ

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

| | |
|--|---|
| Клинический протокол диагностики и лечения: Пневмония у взрослых (внебольничная пневмония) | 6 |
|--|---|

ОБЗОРЫ

| | |
|---|----|
| Новые возможности терапии идиопатического легочного фиброза. <i>С.Н. Авдеев</i> | 20 |
| Внебольничная пневмония у беременных. <i>А.И. Синопальников, Е.А. Стырт</i> | 34 |

НОВОСТИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

| | |
|---|----|
| Терапевтический эффект препарата Аква Марис® Эктоин у больных с аллергическим интермиттирующим ринитом. <i>М.А. Мокроносова, Т.М. Желтикова, А.С. Арефьева, Г.Д. Тарасова</i> | 40 |
| Анализ сравнительного лечения ОРВИ в эпидсезоны 2015–2016 гг. на основе результатов мультиплексной ПЦР-диагностики в условиях амбулаторной практики. <i>М.С. Савенкова, Е.И. Исаева, О.В. Караштина, М.Б. Шабат, Г.Н. Красева, Н.А. Абрамова, Т.Е. Красева, Р.В. Душкин</i> | 47 |

КЛУБ ПУЛЬМОНОЛОГОВ:

ХОБЛ И БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА – НОВОЕ В ЛЕЧЕНИИ

| | |
|--|----|
| Результаты применения Эрдостеина при заболеваниях органов дыхания. <i>О.А. Митковская, Т.Е. Нухаев, С.Т. Разиева</i> | 56 |
|--|----|

АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

| | |
|---|----|
| Особенности диагностики и лечения синдрома Черджа-Стросса. <i>В.В. Войцеховский, М.В. Погребная, Н.Д. Гоборов, О.П. Фомина, С.А. Горячева</i> | 60 |
| Цеф III® (АО «Химфарм», Республика Казахстан) и оригинальный препарат Цефтриаксона: определение минимальной ингибирующей концентрации (МИК) в отношении аэробных бактерий. <i>Е. Allegra, J.N. Carter</i> | 68 |

ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

| | |
|---|----|
| Бронхиальная астма: от Гиппократа до наших дней. <i>О.М. Урясьев, Л.В. Коришунова, С.А. Куликов, О.В. Волкова</i> | 72 |
| Применение антигистаминных препаратов для лечения ОРВИ и гриппа. <i>О.А. Митковская, А.С. Тугулбаева, У.К. Джуматова</i> | 75 |
| Мукополисахаридоз II типа в практике терапевта. <i>И.Ю. Ватанская, И.П. Стрекозова, И.Т. Котелевская</i> | 80 |
| Центр рационального использования лекарственных средств (ЦРИЛС) | 86 |
| Стратегия и тактика применения антибиотиков при нетяжелой внебольничной пневмонии у лиц без иммуносупрессии (обоснование Евразийских рекомендаций 2016 г.). <i>И.А. Гучев</i> | 88 |

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

| | |
|--|----|
| Случай хронической обструктивной болезни легких, осложнившейся бронхоэктазами, бронхолитиазом и абсцессом легкого (клиническое наблюдение). <i>Ю.И. Журавлев, Л.В. Морозова, С.И. Алехин, В.Н. Тхорикова</i> | 98 |
|--|----|

| | |
|---------------|-----|
| НОВОСТИ | 105 |
|---------------|-----|

Клинический протокол диагностики и лечения: Пневмония у взрослых (внебольничная пневмония)

Одобен Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан от 05 октября 2017 года.
Протокол №29

1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ:

1.1 Коды МКБ-10:

| МКБ-10 | |
|--------|---|
| Код | Название |
| J13 | Пневмония, вызванная <i>Streptococcus pneumoniae</i> |
| J14 | Пневмония, вызванная <i>Haemophilus influenzae</i> |
| J15 | Бактериальная пневмония, не классифицирован. в других рубриках (исключены: пневмония, вызван. <i>Chlamydia spp.</i> – J16.0 и «болезнь легионеров» – A48.1) |
| J15.0 | Пневмония, вызванная <i>Klebsiella pneumoniae</i> |
| J15.1 | Пневмония, вызванная <i>Pseudomonas spp.</i> |
| J15.2 | Пневмония, вызванная <i>Staphylococcus spp.</i> |
| J15.3 | Пневмония, вызванная стрептококками группы В |
| J15.4 | Пневмония, вызванная другими стрептококками |
| J15.5 | Пневмония, вызванная <i>Escherichia coli</i> |
| J15.6 | Пневмония, вызванная другими аэробными грам-отрицательными бактериями |
| J15.7 | Пневмония, вызванная <i>Mycoplasma pneumoniae</i> |
| J15.8 | Другие бактериальные пневмонии |
| J15.9 | Бактериальная пневмония неуточненной этиологии |
| J16 | Пневмония, вызванная другими инфекционными возбудителями, не классифицированная в других рубриках |
| J16.0 | Пневмония, вызванная <i>Chlamydia spp.</i> |
| J16.8 | Пневмония, вызванная другими установленными возбудителями |
| J17* | Пневмония при заболеваниях, классифицированных в других рубриках |
| J17.0* | Пневмония при бактериальных заболеваниях, классифицированных в других рубриках (пневмония при: актиномикозе – A42.0, сибирской язве – A22.1, гонорее – A54.8, нокардиозе – A43.0, сальмонеллезе – A022.2, туляремии – A721.2, брюшном тифе – A031, коклюше – A37) |
| J17.1* | Пневмония при вирусных заболеваниях, классифицированных в других рубриках (пневмония при: цитомегаловирусной болезни – B25.0, кори – B05.2, краснухе – B06.8, ветряной оспе – B01.2) |
| J17.2* | Пневмония при микозах |
| J17.3* | Пневмония при паразитозах |
| J17.8* | Пневмония при заболеваниях, классифицированных в других рубриках (пневмония при: орнитозе – A70, Ку-лихорадке – A78, острой ревматической лихорадке – I00, спирохитозе – A69.8) |
| J18 | Пневмония без уточнения возбудителя |

1.2 Дата разработки/пересмотра протокола: 2013 год (пересмотрен в 2017 г.)

1.3 Сокращения, используемые в протоколе:

Уровень A, B, C, D – уровни доказательности

АБП – антибактериальные препараты

АБТ – антибактериальная терапия

АД – артериальное давление

ВП – внебольничная пневмония

ГКС – глюкокортикостероиды

ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание

ДН – дыхательная недостаточность

ИБЛ – интерстициальные болезни легких

ИВЛ – инвазивная вентиляция легких

КИ – клиническое исследование

КТ – компьютерная томография

КЩС – кислотно-щелочное состояние

ЛФ – лекарственная форма

МБТ – микобактерии туберкулеза

МКБ – международная классификация болезней

НИВЛ – неинвазивная вентиляция легких

ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

ПКТ – прокальцитонинный тест

ПРП – пенициллинрезистентный пневмококк

ПЦР – полимеразно-цепная реакция

ТВП – тяжелая внебольничная пневмония

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

УД – уровень доказательности

ЧДД – частота дыхания

ЧСС – частота сердечных сокращений

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ЦВД – центральное венозное давление

ЦМВ – цитомегаловирус

PaO₂ – парциальное напряжение кислорода (в крови)

PaCO₂ – парциальное напряжение углекислого газа (в крови)

SaO₂ – сатурация (процентное насыщение) крови кислородом

1.4 Пользователи протокола: врачи общей практики, терапевты, пульмонологи, реаниматологи.

1.5 Категория пациентов: взрослые.

1.6 Шкала уровня доказательности:

Таблица 1. Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций

| Уровни доказательств | Описание |
|----------------------|--|
| 1++ | Мета-анализы высокого качества, систематические обзоры рандомизированных контролируемых клинических исследований (РКИ) или РКИ с очень низким риском систематических ошибок |
| 1+ | Качественно проведенные мета-анализы, систематические обзоры или РКИ с низким риском систематических ошибок |
| 1- | Мета-анализы, систематические, или РКИ с высоким риском систематических ошибок |
| 2++ | Высококачественные систематические обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований. Высококачественные обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований с очень низким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинно-следственной связи |
| 2+ | Хорошо проведенные исследования случай-контроль или когортные исследования со средним риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинно-следственной связи |
| 2- | Исследования случай-контроль или когортные исследования с высоким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинно-следственной связи |
| 3 | Неаналитические исследования (например: описания случая, серии случаев) |
| 4 | Мнение экспертов |

Таблица 2. Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций

| Сила | Описание |
|------|--|
| A | По меньшей мере, один мета-анализ, систематический обзор или РКИ, оцененные как 1++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие устойчивость результатов или группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 1+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов |
| B | Группа доказательств, включающая результаты высококачественных (++) систематических обзоров когортных или исследований случай-контроль или высококачественных (+) когортных исследований с низким риском систематической ошибки, оцененные как 2++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 1++ или 1+ |
| C | Группа доказательств, включающая результаты когортного или исследования случай-контроль или контролируемого исследования без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки, оцененные, как 2+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов; или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных, как 2++ |
| D | Доказательства уровня 3 или 4; или экстраполированные доказательства из исследований серии случаев или неконтролируемых исследований или мнения экспертов, оцененных как 2+ |

1.7 Определение [1–3]: Внебольничная пневмония – острое инфекционное заболевание, возникшее во внебольничных условиях (т.е. вне стационара или позднее 4 недель после выписки из него, или диагностированное в первые 48 ч. от момента госпитализации, или развившееся у пациента, не находившегося в домах сестринского ухода/отделениях длительного медицинского наблюдения ≥ 14 суток, сопровождающееся симптомами инфекции нижних дыхательных путей (лихорадка, кашель, выделение мокроты, возможно гнойной, боли в груди, одышка) и рентгено-

логическими свидетельствами «свежих» очагово-инfiltrативных изменений в легких при отсутствии очевидной диагностической альтернативы.

1.8 Классификация [1–4]: Наибольшее распространение получила классификация, учитывающая условия, в которых развилась пневмония, а также особенности инфицирования легочной ткани и состояние иммунологической реактивности организма (табл. 3). Подобный подход позволяет с высокой вероятностью предсказать этиологию заболевания, что упрощает выбор антибактериальной терапии.

Таблица 3. Классификация пневмонии

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

Наиболее значимым является деление пневмоний на внебольничные и нозокомиальные. Данное деление не связано с тяжестью заболевания, основным критерием разграничения является окружение, в котором развилась пневмония. В отдельную категорию выделены пневмонии, связанные с оказанием медицинской помощи (healthcare associated pneumonia). Они рассматриваются как внебольничные, однако отличаются от последних структурой возбудителей и профилем антибиотикорезистентности.

ВП делятся по степени тяжести.

Критерии тяжести пневмонии:

- **Легкое течение ВП** – невыраженные симптомы интоксикации, температура тела субфебрильная, отсутствуют дыхательная недостаточность и нарушения гемодинамики, легочная инфильтрация в пределах 1 сегмента, лейкоциты $9,0-10,0 \times 10^9/л$, нет сопутствующих заболеваний.
- **Средняя степень тяжести ВП:** умеренно выраженные симптомы интоксикации, повышение температуры тела до $38^\circ C$, легочный инфильтрат в пределах 1–2 сегментов, ЧД до 22/мин., ЧСС до 100 уд./мин., осложнения отсутствуют.
- **Тяжелое течение ВП:** выраженные симптомы интоксикации, температура тела $<35,5^\circ C$ или $>38^\circ C$; дыхательная недостаточность II–III ст. ($SaO_2 < 92\%$ (по данным пульсоксиметрии), $PaO_2 < 60$ мм рт.ст. и/или $PaCO_2 > 50$ мм рт.ст. при дыхании комнатным воздухом), нарушения гемодинамики (АД $< 90/60$ мм рт.ст., ЧСС > 100 уд./мин.), инфекционно-токсический шок, лейкопения $< 4,0 \times 10^9/л$ или лейкоцитоз $20,0 \times 10^9/л$; инфильтрация более чем в одной доле; наличие полости (полостей) распада; плевральный выпот, быстрое прогрессирование процесса (увеличение зоны инфильтрации на 50% и более за 48 час. наблюдения), абсцедирование, мочевины $> 7,0$ ммоль/л, ДВС-синдром, сепсис, недостаточность других органов и систем, нарушения сознания, обострение сопутствующих и/или фоновых заболеваний.

Этиология ВП:

- *Streptococcus pneumoniae* (пневмококк) – 30–50% случаев заболевания.
- Атипичные микроорганизмы (от 8 до 30% случаев ВП):
 - *Chlamydomphila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*.
 - Реже: *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, еще реже – другие энтеробактерии.
 - в очень редких случаях ВП может вызывать *Pseudomonas aeruginosa* (у больных муковисцидозом, или при наличии бронхоэктазов).
- Нередко при ВП выявляется *смешанная или коинфекция*.
- Среди других возбудителей ВП упоминаются респираторные вирусы (вирусы гриппа А и В, парагриппа, аденовирус, респираторный синцитиальный вирус), хотя чаще они рассматриваются как ведущий фактор риска воспаления легких, являясь «проводником» для бактериальной инфекции.
- Некоторые микроорганизмы не вызывают бронхолегочного воспаления: *Streptococcus viridans*, *Staphylococcus epidermidis* и другие стафилококки, *Enterococcus spp.*, *Neisseria spp.*, *Candida spp.*. Выделение их из мокроты свидетельствует о контаминации материала флорой верхних дыхательных путей, а не об этиологической значимости этих микробов.

Осложнения ВП:

- плевральный выпот (неосложненный и осложненный);
- эмпиема плевры;
- деструкция/абсцедирование легочной ткани;
- острый респираторный дистресс-синдром;
- острая дыхательная недостаточность (определяемая по клиническим данным, сатурации и газам артериальной крови): I, II, III степени (табл. 4);

Таблица 4. Классификация дыхательной недостаточности по степени тяжести

| Степень | PaO ₂ , мм рт.ст. | SaO ₂ , % | PaCO ₂ |
|---------|------------------------------|----------------------|-------------------|
| Норма | >80 | >95 | 36–44 |
| I | 70–79 | 90–94 | <50 |
| II | 50–69 | 75–89 | 50–70 |
| III | <50 | <75 | >70 |

- инфекционно-токсический (септический) шок;
- вторичная бактериемия, сепсис, гематогенные очаги отсева;
- перикардит, миокардит;
- нефрит и др.

2. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ [1–6]:

2.1 Диагностические критерии:

Жалобы и анамнез:

- лихорадка в сочетании с жалобами на кашель;
- одышка;
- отделение мокроты и/или боли в грудной клетке;
- дополнительно часто немотивированная слабость;
- утомляемость;
- сильное потоотделение по ночам.

NB! Острое начало заболевания, возможно связанное с предшествующими респираторными инфекциями и другими факторами внешней среды.

Физикальное обследование:

Классические объективные признаки:

- усиление голосового дрожания;
- укорочение (тупость) перкуторного звука над пораженным участком легкого;
- локально выслушивается бронхиальное или ослабленное везикулярное дыхание;
- звучные мелкопузырчатые хрипы или крепитация. У части пациентов объективные признаки ВП могут отличаться от типичных или отсутствовать вовсе (примерно у 20% больных).

Лабораторные исследования:

Диагностически значимыми являются общий анализ крови и рентгенологическое исследование. Другие исследования необходимы для определения тяжести ВП, выявления возбудителя с последующей коррекцией антибактериальной терапии и проведения дифференциальной диагностики.

- общий анализ крови (лейкоцитоз или лейкопения, нейтрофильный сдвиг, ускорение СОЭ);
- биохимический анализ крови (может быть увеличение уровня мочевины и креатинина);
- С-реактивный белок (СРБ) количественное определение;
- Прокальцитонинный тест (ПКТ) при тяжелом течении пневмонии;
- общий анализ мокроты (увеличение лейкоци-

тов преимущественно за счет нейтрофилов и лимфоцитов);

- исследование мокроты на флору и чувствительность к антибиотикам (по показаниям);
- исследование мокроты на БК (по показаниям);
- коагулограмма (фибриноген, АЧТВ, МНО, Д-димер);
- определение газового состава артериальной крови (при SpO₂<92%);
- ИФА на микоплазменную инфекцию.

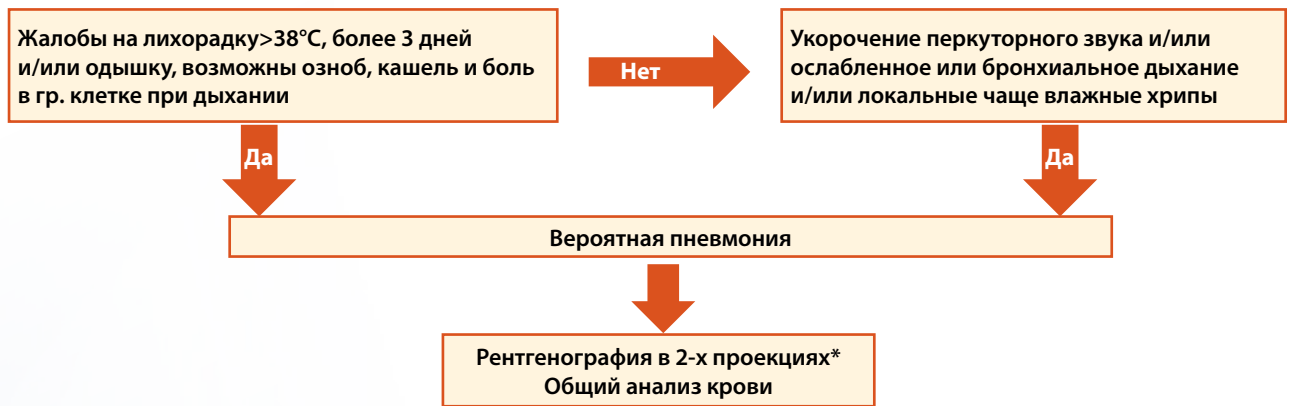
Инструментальные исследования:

- Обзорная рентгенография органов грудной полости в передней прямой и боковой проекциях – основным признаком пневмонии является затенение, инфильтрация (очаговая, сегментарная, долевая и более) легочной ткани. Диагноз ВП является определенным [УД – А] при наличии рентгенологически подтвержденной очаговой инфильтрации легочной ткани [УД – В].
- Компьютерная томография грудного сегмента проводится при наличии клинических признаков пневмонии и рентген негативной картине, тяжелой пневмонии, отсутствии эффекта от стартовой антибактериальной терапии, ухудшения состояния пациента;
- Пульсоксиметрия, а при SpO₂<92% – исследование газов артериальной крови (PO₂, PCO₂, рН, бикарбонаты) [УД – В];
- ЭКГ в стандартных отведениях [УД – D];
- УЗИ сердца (ЭХО-кардиография) при тяжелом течении пневмонии для проведения дифференциальной диагностики с застойными явлениями в малом круге кровообращения и тромбозами.

Показания для консультации специалистов:

- консультация фтизиатра – для исключения туберкулеза легких;
- консультация онколога – при подозрении на новообразование;
- консультация кардиолога – для исключения сердечно-сосудистой патологии;
- консультация торакального хирурга – при наличии экссудативного плеврита и других осложнений (абсцессы, деструктивные процессы и др.);
- консультация эндокринолога – при наличии эндокринологических заболеваний.

2.2 Диагностический алгоритм при ВП:



* – В некоторых ситуациях при отсутствии возможности проведения рентгенологического исследования диагноз ВП может быть установлен только на основании клинической картины с учетом данных анамнеза, жалоб и соответствующих локальных симптомов. Если у пациента с лихорадкой, кашлем, одышкой, отделением мокроты и/или болями в грудной клетке рентгенологическое исследование оказывается недоступным и отсутствует соответствующая локальная симптоматика, то диагноз ВП маловероятен (УД – А).

2.3 Дифференциальный диагноз ВП и обоснование дополнительных исследований:

Таблица 5. Критерии дифференциального диагноза ВП

| Диагноз | Обоснование для дифференциальной диагностики | Обследования | Критерии исключения диагноза |
|-------------------------------------|--|---|--|
| Туберкулез легких | Схожая с ВП рентгенологическая картина, респираторные симптомы, интоксикация | КТ-грудного сегмента, микроскопия мокроты, ФБС с забором промывных вод | Наличие при микроскопии хотя бы в одном из мазков микобактерий туберкулеза позволяет верифицировать диагноз. |
| Новообразования | Схожая с ВП рентгенологическая картина, респираторные симптомы, интоксикация | КТ-грудного сегмента в ангиорежиме, ФБС с взятием промывных вод или бранш, щипковая биопсия | Первичный рак легкого. Эндобронхиальные метастазы. Аденома бронха. Лимфома |
| Тромбоэмболия легочной артерии | Схожая с ВП рентгенологическая картина, респираторные симптомы, интоксикация | КТ-грудного сегмента в ангиорежиме | Остро возникшая одышка, цианоз, ЧДД более 26–30 в мин. Предшествующая длительная иммобилизация конечностей Наличие злокачественных новообразований Тромбоз глубоких вен голени Признаки венозного тромбоза Кровохарканье, пульс свыше 100 в мин. Отсутствие лихорадки |
| Застойная сердечная недостаточность | Схожая с ВП рентгенологическая картина, респираторные симптомы | ЭКГ, ЭХО-КГ, НУП (натрий урети-ческий пептид) | Отсутствие интоксикационного синдрома, признаки левожелудочковой недостаточности Анамнестически патология левых отделов сердца (ИБС, АГ) Отечный синдром Положительный эффект от диуретиков и других препаратов для коррекции ХСН Плевральный выпот, застойная инфильтрация в нижних отделах легких на рентгенограмме Ортопноэ, кардиомегалия Усиление кашля, одышки и свистящих хрипов в ночное время, в горизонтальном положении |

3. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ [1–7]:

амбулаторно лечение проводится у пациентов с внебольничной пневмонией нетяжелого течения.

NB! Нецелесообразно лечение по принципу стационарозаменяющей помощи (дневной стационар), в связи с отсутствием необходимости проведения инъекционного введения препаратов, несоблюдением режимов терапии и высоким риском развития осложнений.

3.1 Немедикаментозное лечение:

- для уменьшения интоксикационного синдрома и облегчения выделения мокроты – поддержание адекватного водного баланса (достаточный прием жидкости);
- устранение воздействия на больного факторов окружающей среды, вызывающих кашель (дыма, пыли, резких запахов, холодного воздуха).

3.2 Медикаментозное лечение [16, 17]:

Перечень основных лекарственных средств:

Основными препаратами для лечения внебольничной пневмонии являются антибактериальные препараты.

Обычно проводится эмпирическая АБТ (табл. 6). Среди пациентов, которые могут получать лечение в амбулаторных условиях (на дому), выделяют 2 группы, различающиеся по этиологической структуре и тактике АБТ.

Первая группа пациентов: без сопутствующих заболеваний, не принимавшие за последние 3 мес. АБП ≥ 2 дней, в возрасте до 60 лет. У этих больных адекватный клинический эффект может быть получен при применении пероральных препаратов (УД – С). В качестве препаратов выбора рекомендуются амоксициллин (УД – D) или макролиды. В ходе КИ не выявлено различий в эффективности этих антибиотиков, а также макролидов или респираторных фторхинолонов (УД – А).

Макролиды предпочтительны при подозрении на «атипичную» этиологию заболевания (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*). Следует использовать наиболее изученные при ВП макролиды с улучшенными фармакокинетическими свойствами, благоприятным профилем безопасности, минимальной частотой лекарственных взаимодействий (азитромицин, кларитромицин, джозамицин, спирамицин).

Вторая группа пациентов: с высоким риском инфицирования антибиотикорезистентными штаммами (прием антибиотиков в течение предшествующих 3 месяцев; госпитализация в течение предшествующих 3 месяцев; пребывание в домах длительного ухода; лечение в дневных стационарах поликлиник; лечение гемодиализом); а также пациенты с сопутствующими заболеваниями (ХОБЛ, диабет, застойная сердечная недостаточность, хроническая почечная недостаточность, цирроз печени, хронический алкоголизм, наркомания, истощение и др.).

У пациентов этой группы адекватный клинический эффект может быть получен при назначении пероральных антибиотиков. С целью преодоления устойчивых штаммов пневмококков рекомендовано увеличить суточную дозу амоксициллина у взрослых до 3 г (по 1 г каждые 8 часов), а также назначение аминопенициллинов в оптимизированной лекарственной форме с повышенной биодоступностью (диспергируемые таблетки).

Также препаратами выбора рекомендуются амоксициллин/клавуланат или амоксициллин/сульбактам.

Таблица 6. Антибактериальная терапия в амбулаторных условиях

| Клинический «сценарий» | Препараты первого ряда | Препараты второго ряда/альтернативные |
|--|--|--|
| Больные без сопутствующих заболеваний, не принимавшие в последние 3 месяца АБП, или возраст <60 лет | Амоксициллин внутрь 0,5 г 3 р./с. или 1,0 г 2 р./с. | Макролиды внутрь: Спирамицин 3 млн. 2 р./с. Азитромицин 250–500 мг 1 р./с. Кларитромицин 500 мг 2 р./с. Джозамицин 500 мг 3 р./с. |
| Больные с высоким риском инфицирования антибиотикорезистентными штаммами, сопутствующими заболеваниями или возраст >60 лет | Амоксициллин внутрь 1,0 г 3 р./с. или Амоксициллин/клавуланат вн. 0,625 г 3 р./с. или 1,0 г 2 р./с. или (Амоксициллин/ сульбактам вн. 0,5 г 3 р./с. или 1,0 г 2 р./с.) Макролиды внутрь: Спирамицин 3 млн. 2 р./с. Азитромицин 250–500 мг 1 р./с. Кларитромицин 500 мг 2 р./с. Джозамицин 500 мг 3 р./с. | Цефалоспорины III ген (внутри, в/м*) Цефиксим вн 400 мг 1 р./с. Цефтриаксон 1,0 г 1 р./с. в/м или Респираторный фторхинолон (внутри) Левифлоксацин 500–750 мг 1 р./с. Моксифлоксацин 400 мг/с 1 р./с. |

* В случае невозможности приема препарата внутрь или при отсутствии возможности госпитализации пациента и проведения лечения на дому.

Антибактериальные препараты, к которым практически не отмечается устойчивости пневмококков, антипневмококковые фторхинолоны: левофлоксацин, моксифлоксацин. Однако следует учитывать, что их применение сопровождается серьезным риском развития нарушений микроэкологии, кластридиальной суперинфекции, а также затрудняет дифференциальную диагностику с туберкулезом. Респираторные фторхинолоны могут назначаться амбулаторным пациентам только при неэффективности или непереносимости препаратов первого ряда, после консультации пульмонолога.

Доказательных данных о преимуществе комбинированной антибактериальной терапии, по сравнению с монотерапией при нетяжелой ВП не получено, в связи с чем рутинное использование комбинированных режимов антибактериальной терапии в амбулаторной практике не обосновано.

Парентеральное введение АБП в амбулаторных условиях при ВП не имеет доказанных преимуществ перед пероральным. Они могут применяться лишь в единичных случаях (низкая комплаентность при приеме пероральных препаратов, отказе или невозможности госпитализации). Может применяться цефтриаксон внутримышечно, возможно сочетание с макролидами (УД – D).

Критерии эффективности антибактериальной терапии:

- температура тела $\leq 37,5^{\circ}\text{C}$;
- отсутствие интоксикации;
- отсутствие дыхательной недостаточности (ЧДД < 20 в мин.);

- отсутствие гнойной мокроты;
- количество лейкоцитов $< 10 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилов $< 80\%$, «юных» форм $< 6\%$;
- отсутствие отрицательной динамики на рентгенограмме ОГК (при ее выполнении в указанные сроки).

Критерии прекращения антибактериальной терапии:

- Нормализация температуры;
- Регресс основных симптомов инфекции;
- Положительная динамика лабораторных показателей (снижение лейкоцитоза, нейтрофилиза, уменьшение сдвига влево);
- Эрадикация возбудителя из крови;
- Уменьшение количества бактерий в нестерильной мокроте;
- Нормализация уровня прокальцитонина ($< 0,5$ нг/мл) и С-реактивного белка (< 24 мг/л,) или снижение более 90% от исходной величины.

Сохранение отдельных симптомов и признаков инфекции (субфебрильная лихорадка, сухой кашель, сухие хрипы в легких, экспекторирование небольшого количества слизисто-гнойной мокроты), изменение лабораторных показателей (умеренный лейкоцитоз без сдвига, повышение СОЭ), а также остаточная инфильтрация на рентгенограмме при ВП не могут служить безусловным обоснованием продолжения антибактериальной терапии или ее замены. **Длительность АБТ** – в большинстве случаев при нетяжелой ВП АБТ должна составлять в среднем от 5 до 10 дней.

Таблица 6. Перечень основных лекарственных средств при ВП [16–21]:

| Лекарственная группа | Лекарственные средства | Способ применения | Уровень доказательности |
|---|--------------------------------|--|-------------------------|
| Бета-лактамы антибиотик | Амоксициллин | Внутрь 0,5 г 3 р./с. или 1,0 г 2 р./с. | 1++ (УД – А) |
| Комбинированный бета-лактамы антибиотик | Амоксициллин/клавуланат или | Внутрь 0,625 г 3 р./с. или 1,0 г 2 р./с. | 1++ (УД – А) |
| Комбинированный бета-лактамы антибиотик | Амоксициллин/Сульбактам | Внутрь 0,5 г 3 р./с. или 1,0 г 2 р./с. | 2++ (УД – С) |
| Макролид | Спирамицин или | Внутрь 3 млн. 2 р./с. | 2++ (УД – С) |
| Макролид | Азитромицин или | Внутрь 250–500 мг 1 р./с. | 1++ (УД – А) |
| Макролид | Кларитромицин | Внутрь 500 мг 2 р./с. | 1++ (УД – А) |
| Цефалоспорины | Цефиксим или | Внутрь 400 мг 1 р./с. | 2++ (УД – С) |
| Цефалоспорины | Цефтриаксон | 1,0 1–2 р./с. в/м | 1++ (УД – А) |
| Респираторный фторхинолон | Левофлоксацин или | Внутрь 500 мг 1 р./с. | 1++ (УД – А) |
| Респираторный фторхинолон | Моксифлоксацин | Внутрь 400 мг/с 1 р./с. | 2++ (УД – С) |

Перечень дополнительных лекарственных средств:

При ВП при наличии скудной или вязкой мокроты показаны **мукоактивные препараты** различного механизма действия (амброксол, ацетилцистеин, карбоцистеин, эрдостеин) внутрь, инъекционно или в виде ингаляций через небулайзер (при наличии соответствующей формы выпуска).

Бронходилататоры показаны больным с явлениями бронхиальной обструкции и гиперреактивности дыхательных путей. Наилучшим эффектом обладают короткодействующие бета-2-агонисты (сальбутамол, фенотерол) и холинолитики (ипратропия бромид), а также комбинированные препараты (фенотерол+ипратропия бромид) в ингаляционной форме (в том числе через небулайзер). В случае невозможности применения ингаляционных бронходилататоров могут быть использованы производные метилксантинов в виде пероральных пролонгированных форм.

В случае интоксикационного синдрома рекомендована оральная **дезинтоксикационная терапия**.

При появлении признаков **гиперреактивности дыхательных путей**, выраженном бронхообструктивном синдроме и сохранении затяжного кашля возможно применение глюкокортикостероидов (ГКС), наиболее оптимально – ингаляционные глюкокортикостероидные (ИГКС) препараты (будесонид, беклометазон, флутиказон, циклесонид* и др.), в том числе через небулайзер (суспензия будесонида). Допустимо применение фиксированных комбинированных ингаляционных препаратов (будесонид/формотерол или флутиказон/сальметерол). При неэффективности или невозможности применения ИГКС допустимо использование системных ГКС (преднизолон и др.) коротким курсом. Однако в рутинной практике при ВП применение ГКС не рекомендовано.

Таблица 7. Перечень дополнительных лекарственных средств при ВП

| |
|------------------------|
| амброксол |
| ацетилцистеин |
| карбоцистеин |
| эрдостеин |
| сальбутамол |
| фенотерол |
| ипратропия бромид |
| будесонид |
| беклометазон |
| флутиказон |
| преднизолон |
| будесонид/формотерол |
| флутиказон/сальметерол |
| метилксантины |

* Применение препарата после регистрации на территории РК

3.3 Хирургическое вмешательство: нет.

3.4 Дальнейшее ведение:

При амбулаторном лечении ВП повторный визит пациента к врачу проводится:

- не позже 3-го дня лечения;
- и после окончания курса антибактериальной терапии.

Повторное рентгенологическое исследование проводится на 7–10 сутки лечения. При ВП необходимо объяснить пациентам особенности изменения состояния на фоне лечения в зависимости от тяжести пневмонии, в частности у большинства пациентов отмечается динамика симптомов:

- к концу 1-ой недели: лихорадка должна разрешиться;
- к концу 4-ой недели: боль в грудной клетке и отделение мокроты существенно уменьшаются;
- к концу 6-ой недели: кашель и одышка существенно уменьшаются;
- через 3 месяца: может сохраниться незначительная усталость;
- через 3–6 месяцев: состояние полностью нормализуется.

3.5 Индикаторы эффективности лечения ВП:

- купирование интоксикационного синдрома (нормализация температура тела);
- купирование дыхательной недостаточности;
- нормализация лабораторных показателей;
- разрешение/уменьшение инфильтративных изменений на рентгенограмме ОГК.

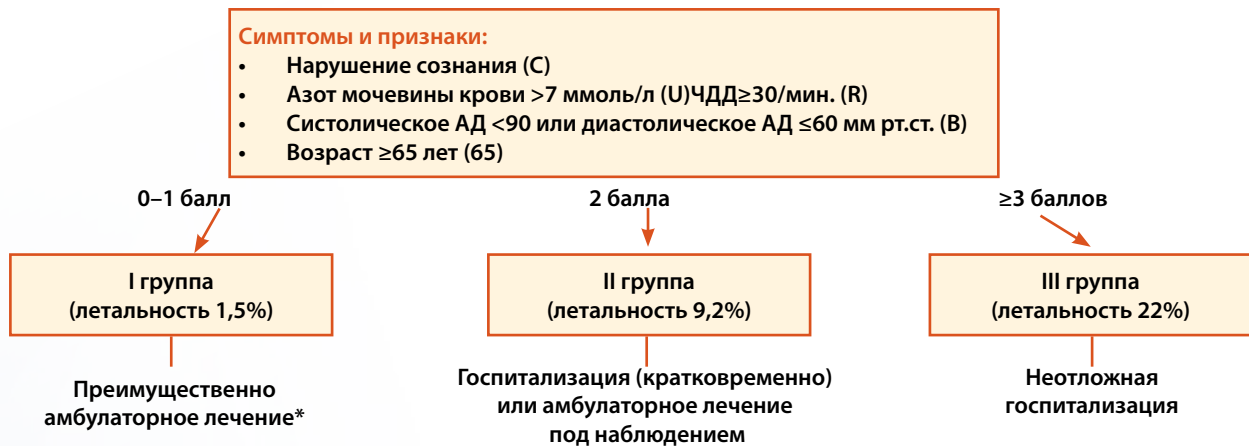
4. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ:

4.1 Показания для плановой госпитализации: нет.

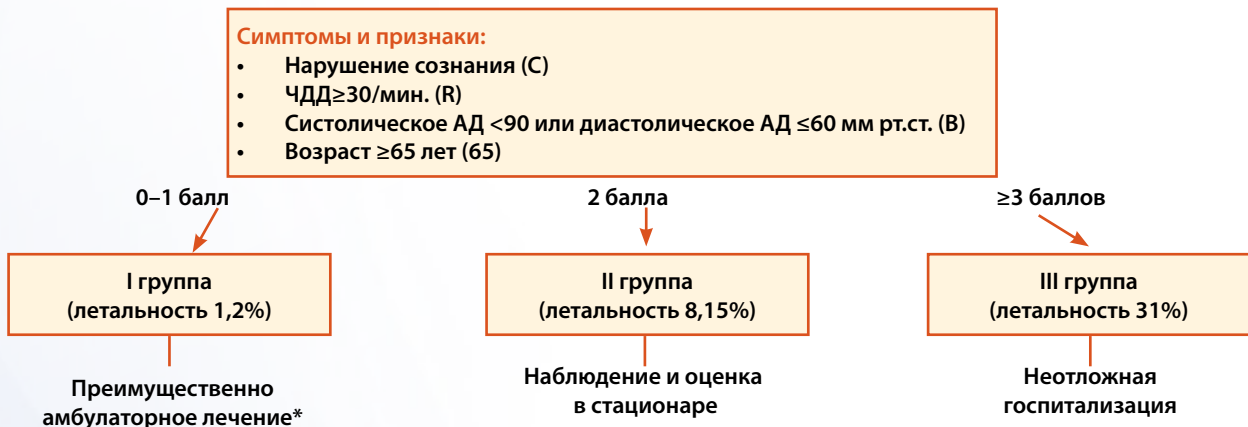
4.2 Показания для экстренной госпитализации: учитывая, что ВП является острым инфекционным заболеванием – госпитализация всегда экстренная.

NB! Для оценки риска неблагоприятного исхода и соответственно необходимости госпитализации при ВП используется шкала CURB-65 или CRB-65. Наличие каждого признака оценивается в 1 балл, общая сумма может варьировать от 0 до 5 баллов. Риск летального исхода возрастает при увеличении суммы баллов. CRB-65 отличается отсутствием в критериях оценки лабораторного параметра – азота мочевины, что упрощает использование данной шкалы у амбулаторных больных/в приемном отделении ЛПУ.

Алгоритм оценки риска неблагоприятного прогноза и выбора места лечения при ВП по шкале CURB-65



Алгоритм оценки риска неблагоприятного исхода и выбора места лечения при ВП по шкале CRB-65



* – целесообразность стационарного лечения ВП у пациентов из I группы риска по шкалам CURB-65 и CRB-65 может быть рассмотрена в следующих случаях:

- Возраст старше 60 лет.
 - Беременность.
 - Наличие сопутствующих заболеваний (ХОБЛ, бронхоэктазы, злокачественные новообразования, сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность, застойная сердечная недостаточность, хронический алкоголизм, наркомания, выраженный дефицит массы тела, цереброваскулярные заболевания).
 - Неэффективность стартовой антибактериальной терапии.
 - Невозможность адекватного ухода и выполнения врачебных предписаний в домашних условиях.
- Ограничения шкал CURB-65 и CRB-65:
- не учитывают важные показатели, характеризующие ДН (например, уровень оксигенации);
 - не позволяют оценить необходимость госпитализации в ОРИТ;
 - не учитывают декомпенсацию сопутствующей патологии вследствие ВП;
 - не учитывают социальные факторы и сопутствующие заболевания;
 - невысокая информативность при определении

прогноза у пациентов пожилого возраста.

В связи с вышеуказанными ограничениями шкал CURB-65 и CRB-65 дополнительными показаниями для госпитализации при ВП могут стать наличие минимум одного из следующих признаков:

- ЧСС ≥ 125/мин.;
- Температура тела <35,0°C или ≥39,0°C;
- Лейкоциты периферической крови – <4,0×10⁹/л или >20,0×10⁹/л;
- SaO₂ <92% (по данным пульсоксиметрии);
- PaO₂ <60 мм рт.ст. и/или PaCO₂ >50 мм рт.ст. при дыхании комнатным воздухом;
- креатинин крови >176,0 мкмоль/л;
- пневмоническая инфильтрация более чем в одной доле, наличие полости (полостей) распада;
- плевральный выпот;
- быстрое прогрессирование очагово-инфильтративных изменений в легких (увеличение размеров инфильтрации >50% в течение 2-х суток);
- гематокрит <30% или Hb <90 г/л;
- внелегочные очаги инфекции (менингит, септический артрит и др.);
- сепсис или полиорганная недостаточность, проявляющаяся метаболическим ацидозом (pH < 7,35), коагулопатией;
- невозможность адекватного ухода и выполнения врачебных предписаний в домашних условиях.

5. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ:

5.1 Немедикаментозное лечение:

Кислородотерапия

Лечение острой дыхательной недостаточности (ОДН) направлено на обеспечение нормальной оксигенации организма, т.к. гипоксия является ведущей причиной летальности больных пневмонией. **Показаниями к O_2 -терапии является $PaO_2 < 65$ мм рт.ст. или $Sp(a)O_2 < 92\%$ (при дыхании воздухом).**

При гипоксемии SpO_2 88–90%, при условии достаточного респираторного усилия больного, при сохраненном сознании и быстрой обратной динамике инфекционного процесса возможна коррекция гипоксемии ингаляциями кислорода при помощи простой носовой маски (FiO_2 45–50%) или маски с расходным мешком (FiO_2 75–90%).

При недостаточной эффективности кислородотерапии $PaO_2/FiO_2 < 250$ мм рт.ст. следует рассмотреть вопрос о вентиляционной поддержке.

Вентиляционная поддержка

Неинвазивная вентиляция легких (НИВЛ)

НИВЛ в настоящее время рассматривается основным способом респираторной поддержки у больных пневмонией, во многих случаях превышая по эффективности и безопасности кислородотерапию и инвазивную вентиляцию легких. Ранее применение НИВЛ у пациентов с ОДН снижает риск перевода пациентов на ИВЛ, улучшает прогноз и сроки госпитализации больных ТВП. Показания к НИВЛ при ТВП представлены в Таблице 8.

В отличие от традиционной респираторной поддержки НИВЛ позволяет избежать развития многих инфекционных и механических осложнений, в то же время обеспечивая эффективное восстановление газообмена и достижение разгрузки дыхательной мускулатуры у больных ТВП с острой ДН.

Таблица 8. Показания к НИВЛ при ТВП

| |
|---|
| Выраженная одышка, в покое, ЧДД > 30/мин. |
| $PaO_2/FiO_2 < 250$ мм рт.ст. |
| $PaCO_2 > 50$ мм рт.ст. или $pH < 7,3$ |

Для проведения НИВЛ при ТВП критериями являются сохранение сознания, стабильная гемодинамика и тесная кооперация больного и медперсонала. Предикторами неуспеха НИВЛ при тяжелой ВП являются:

- $PaO_2/FiO_2 < 127$ мм рт.ст. при поступлении;
- $PaO_2/FiO_2 < 149$ мм рт.ст. после 1 ч. НВЛ.

НИВЛ может быть использована для отлучения больных от респиратора после ИВЛ.

Инвазивная вентиляция легких (ИВЛ)

Показания к ИВЛ при острой ДН на фоне ТВП представлены в таблице 9.

Таблица 9. Показания к ИВЛ при острой ДН на фоне тяжелой ВП

| |
|--|
| Абсолютные: |
| • Остановка дыхания |
| • Нарушение сознания (сопор, кома), психомоторное возбуждение |
| • Нестабильная гемодинамика (АД сист. < 70 мм рт.ст., ЧСС < 50/мин.) |
| Относительные: |
| • ЧДД > 35/мин. |
| • $PaO_2/FiO_2 < 150$ мм рт.ст. |
| • Повышение $PaCO_2 > 20\%$ от исходного уровня |
| • Изменение ментального статуса |

■ Экстракорпоральная мембранная оксигенация: Крайне тяжелые случаи острой ДН при тяжелой ВП могут потребовать проведения экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) [УД – С]. ЭКМО должна проводиться в отделениях и центрах, имеющих опыт использования данной технологии.

5.2 Медикаментозное лечение:

Антибактериальная терапия тяжелой ВП

У госпитализированных пациентов с ВП используются амоксициллины, ингибиторзащищенные аминопенициллины, цефалоспорины III, V генерации, макролиды, респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин) как в виде моно-, так и комбинированной терапии.

При более тяжелом течении пневмонии (у пациентов в ОАРИТ), а также при неэффективности вышеуказанных групп antimicrobных препаратов возможно назначение следующих групп антибиотиков: карбапенемы, оксазолидиноны.

Среди карбапенемов для лечения ВП применяется эртапенем. По активности в отношении большинства грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов он сходен с имипенемом* и меропенемом, но не обладает значимой активностью в отношении *P. aeruginosa* и *Acinetobacter spp.*, что является важным преимуществом при ВП.

Эртапенем не активен в отношении «атипичных» возбудителей (*M. pneumoniae*, *S. pneumoniae*, *Legionella spp.*).

Оксазолидинон с доказанной антипневмококковой активностью – линезолид. Преимущества препарата: высокая активность в отношении полирезистентных грамположительных микроорганизмов, включая ПРП, метициллинорезистентный *S. aureus*.

Амоксициллин/клавуланат (амоксициллин/сульбактам), макролиды, фторхинолоны могут использоваться в виде ступенчатой терапии ВП у госпитализированных пациентов.

Системную антибактериальную терапию тяжелой ВП целесообразно начинать как можно в более короткие сроки с момента постановки диагноза; задержка с введе-

нием первой дозы АМП на 4 ч. и более (при развитии септического шока на 1 ч. и более) ухудшает прогноз [УД – С].

Стартовая АБТ тяжелой ВП предполагает внутривенное введение АМП [УД – С]. В дальнейшем по мере клинической стабилизации возможен перевод пациента на пероральный прием АМП в рамках концепции ступенчатой терапии.

Выбор режима эмпирической АМТ ТВП зависит от наличия факторов риска инфицирования *P. aeruginosa*, предполагаемой/документированной аспирации, клинических и/или эпидемиологических данных, свидетельствующих об инфицировании вирусами гриппа.

У лиц без факторов риска инфицирования *P. aeruginosa* и аспирации препаратами выбора являются амоксициллин/клавуланат; цефалоспорины III поколения без антисинегнойной активности или эртапенем в комбинации с макролидом для внутривенного введения [УД – В]. Альтернативным режимом является комбинация моксифлоксацина или левофлоксацина с цефалоспорином III поколения без антисинегнойной активности или цефтаролин [УД – В].

При тяжелой ВП показано преимущество комбинации антистрептококкового цефалоспорины III по-

коления с макролидом, по сравнению с монотерапией этими антибиотиками [УД – В].

При наличии факторов риска инфицирования *P. aeruginosa* препаратами выбора являются β-лактамы АМП с антисинегнойной активностью (пиперациллин/тазобактам, цефепим, меропенем, имипенем*) в сочетании с ципрофлоксацином или левофлоксацином в высокой дозе [УД – В]; возможно назначение β-лактама с антисинегнойной активностью в комбинации с аминогликозидами II–III поколения и макролидами, либо респираторными фторхинолонами [УД – В].

При документированной/предполагаемой аспирации препаратами выбора являются ингибиторозащищенные β-лактамы, карбапенемы, либо комбинация цефалоспорины III поколения без антисинегнойной активности с клиндамицином [УД – С].

При риске MRSA к любой терапии добавить линезолид или ванкомицин [УД – В]. У пациентов с клиническими и/или эпидемиологическими данными, предполагающими инфицирование вирусами гриппа, в дополнение к антибиотикам рекомендуется назначение оселтамивира или занамивира [УД – D].

Таблица 10. Рекомендации по эмпирической антимикробной терапии тяжелой ВП

1. Пациенты без факторов риска инфицирования *P. aeruginosa*¹ и аспирации

Цефтриаксон, цефотаксим, амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам, цефепим, цефтаролин, эртапенем в/в + азитромицин или кларитромицин в/в
или
Моксифлоксацин, левофлоксацин в/в + цефтриаксон, цефотаксим в/в

2. Пациенты с факторами риска инфицирования *P. aeruginosa*¹

Пиперациллин/тазобактам, цефепим, меропенем, имипенем*/циластатин в/в + ципрофлоксацин или левофлоксацин в/в²
или
Пиперациллин/тазобактам, цефепим, меропенем, имипенем*/циластатин в/в + аминогликозид II–III поколения³ в/в + азитромицин или кларитромицин в/в
или
Пиперациллин/тазобактам, цефепим, меропенем, имипенем*/циластатин в/в + аминогликозид II–III поколения³ в/в + моксифлоксацин или левофлоксацин в/в

3. Пациенты с подтвержденной/предполагаемой аспирацией

Амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам, пиперациллин/тазобактам, эртапенем, меропенем, имипенем*/циластатин в/в
или
Цефтриаксон, цефотаксим в/в + клиндамицин или метронидазол в/в

При наличии показаний всем пациентам дополнительно к антибактериальной терапии могут назначаться оселтамивир⁴ внутрь или занамивир ингаляционно

¹ длительная терапия системными ГКС в фармакодинамических дозах, муковисцидоз, вторичные бронхоэктазы, недавний прием системных АМП

² левофлоксацин назначается в дозе 500 мг/2 раза в сутки

³ могут использоваться амикацин, тобрамицин; выбор препарата зависит от региональных/локальных данных чувствительности *P. aeruginosa*

⁴ у пациентов, нуждающихся в ИВЛ, при наличии бронхообструктивных заболеваний предпочтение следует отдавать оселтамивиру

* Применение препарата после регистрации на территории РК

Таблица 11. Рекомендации по этиотропной АБТ тяжелой ВП при инфицировании наиболее частыми возбудителями

| Возбудитель | Препараты выбора ¹ | Альтернативные препараты ¹ |
|--|---|---|
| <i>S. pneumoniae</i> пенициллин-чувствительные штаммы | Амоксициллин | ЦС: • Цефотаксим • Цеftarолин • Цефтриаксон ФХ: • Левофлоксацин • Моксифлоксацин |
| <i>S. pneumoniae</i> пенициллин-резистентные штаммы | ЦС: • Цефотаксим • Цеftarолин • Цефтриаксон ФХ: • Моксифлоксацин • Левофлоксацин | • Ванкомицин • Линезолид |
| <i>H. influenzae</i> | ИЗП: • Амоксициллин/клавуланат • Амоксициллин/сульбактам ЦС: • Цефепим • Цефиксим • Цеftarолин • Цефтриаксон ФХ: • Левофлоксацин • Моксифлоксацин | • Карбапенемы: • Имипенем* • Меропенем • Эртапенем |
| <i>S. aureus</i> метициллин-чувствительные штаммы | • Амоксициллин/клавуланат • Ампициллин/сульбактам | ФХ: • Левофлоксацин • Моксифлоксацин • Линезолид |
| <i>S. aureus</i> метициллин-резистентные штаммы | Линезолид | • Ванкомицин • Цеftarолин ² |
| <i>Legionella spp.</i> | Левофлоксацин ± Азитромицин ± | Доксициклин ± |
| <i>Enterobacteriaceae</i> (БЛР С-) | ЦС: • Цефепим • Цефотаксим • Цеftarолин • Цефтриаксон | Карбапенемы: • Имипенем* • Меропенем • Эртапенем ФХ: • Левофлоксацин • Моксифлоксацин • Офлоксацин • Ципрофлоксацин ИЗП: • Амоксициллин/клавуланат • Ампициллин/сульбактам |

Примечание: ИЗП – ингибиторозащищенные пенициллины, ФХ – фторхинолоны, ЦС – цефалоспорины.

¹ Для всех препаратов путь введения только внутривенный; ² только при подтвержденной чувствительности возбудителя.

Оценка эффективности стартового режима АБТ должна проводиться через 48–72 ч. с момента начала лечения. При неэффективности стартовой АБТ необходимо провести дополнительное обследование пациента для уточнения диагноза, выявления возможных осложнений ТВП и скорректировать режим АБТ с учетом результатов микробиологических исследований [УД – D].

При положительной динамике следует рассмотреть возможность перевода пациента на пероральные АБП в рамках ступенчатой терапии. Переход с парентерального на пероральный АБТ осуществляется при стабилизации гемодинамических показателей, нормализации температуры тела и улучшении клинических симптомов и признаков ТВП [УД – В].

Продолжительность АБТ при ТВП определяется индивидуально с учетом возраста, сопутствующих заболеваний, состояния иммунной системы, наличия осложнений, скорости «ответа» на стартовую АБТ, характеристик назначенного антибактериального препарата (АБП), выявляемых возбудителей. При ТВП неуточненной этиологии продолжительность АБТ должна составлять 10 дней [УД – С]. Более длительные курсы АБТ (14–21 день) рекомендуются при развитии осложнений (эмпиема, абсцесс), наличии внелегочных очагов инфекции, инфицировании *S. aureus*, *Legionella spp.*, неферментирующими микроорганизмами [УД – D].

Дополнительные лекарственные препараты:

У госпитализированных пациентов с тяжелой ВП при наличии скудной или вязкой мокроты показаны мукоактивные препараты различного механизма действия (ацетилцистеин, карбоцистеин, эрдостеин) внутрь, инъекционно или в виде ингаляций через небулайзер (при наличии соответствующей формы выпуска).

При явлениях бронхиальной обструкции и гиперреактивности дыхательных путей показаны бронходилататоры (короткодействующие бета-2-агонисты: сальбутамол, фенотерол; холинолитики: ипратропия бромид). В случае невозможности применения ингаляционных бронходилататоров могут быть использованы производные метилксантинов в виде пероральных пролонгированных форм.

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

В случае выраженного интоксикационного синдрома или невозможности оральной гидратации рекомендована дезинтоксикационная инфузионная терапия с использованием солевых, коллоидных растворов в объеме под контролем системного АД, диуреза, в более тяжелых ситуациях – под контролем ЦВД.

При наличии показаний применяются **вазопресоры**.

При тяжелом течении ВП, наличии сопутствующей хронической бронхолегочной, сердечно-сосудистой и др. патологии применяются антикоагулянты. При появлении признаков гиперреактивности дыхательных путей, выраженном бронхообструктивном синдроме и сохранении затяжного кашля возможно применение глюкокортикостероидов (ГКС), наиболее оптимально – ингаляционные глюкокортикостероидные (ИГКС) препараты (будесонид, беклометазон, флутиказон, циклесонид и др.), в том числе через небулайзер (суспензия будесонида). Допустимо применение фиксированных комбинированных ингаляционных препаратов (будесонид/формотерол или флутиказон/сальметерол). При неэффективности или невозможности применения ИГКС допустимо использование системных ГКС (преднизолон и др.).

Таблица 12. Перечень основных лекарственных средств [16–31]:

| Название АМП | Режим дозирования | УД |
|-------------------------|--|--------------|
| Бензилпенициллин | 2 млн. ЕД в/в каждые 4 ч. | 1++ (УД – А) |
| Ампициллин | 2,0 г в/в каждые 6 ч. | 1++ (УД – А) |
| Амоксициллин/клавуланат | 1,2 г в/в каждые 6–8 ч. | 1++ (УД – А) |
| Ампициллин/сульбактам | 1,5 г в/в, в/м каждые 6–8 ч. | 2++ (УД – С) |
| Пиперациллин/тазобактам | 2,25–4,5 г в/в каждые 6–8 ч. | 1+ (УД – В) |
| Цефиксим | 1,0–2,0 г в/в каждые 6–8 ч. | 2- (УД – С) |
| Цефтриаксон | 1,0–2,0 г в/в каждые 24 ч. | 1++ (УД – А) |
| Цефтазидим | 2,0 г в/в каждые 8 ч. | 1+ (УД – В) |
| Цефепим | 2,0 г в/в каждые 8–12 ч. | 1+ (УД – В) |
| Цефтаролин | 0,6 г в/в каждые 12 ч. | 1+ (УД – В) |
| Цефоперазон/сульбактам | 2/2 г в/в каждые 12 ч. | 2++ (УД – С) |
| Имипенем*/циластатин | 0,5 г в/в каждые 6 ч. или 1 г в/в каждые 8 ч. | 1+ (УД – В) |
| Меропенем | 1–2 г в/в каждые 8 ч. | 1+ (УД – В) |
| Эртапенем | 1 г в/в каждые 24 ч. | 2+ (УД – С) |
| Кларитромицин | 0,5 г в/в каждые 12 ч. | 1++ (УД – А) |
| Азитромицин | 0,5 г в/в каждые 24 ч. | 1++ (УД – А) |
| Доксициклин | 0,1 г в/в каждые 12 ч. | 2+ (УД – С) |
| Клиндамицин | 0,6 г в/в каждые 8 ч. | 2- (УД – С) |
| Амикацин | 15–20 мг/кг/сут. в/в каждые 24 ч. | 1+ (УД – В) |
| Тобрамицин | 3–5 мг/кг/сут. в/в каждые 24 ч. | 2- (УД – С) |
| Моксифлоксацин | 0,4 г в/в каждые 24 ч. | 2++ (УД – С) |
| Левифлоксацин | 0,5 г в/в каждые 12–24 ч. | 1++ (УД – А) |
| Ципрофлоксацин | 0,6 г в/в каждые 12 ч. или 0,4 г в/в каждые 8 ч. | 1++ (УД – А) |
| Офлоксацин | 0,4 г в/в каждые 12 ч. | 2- (УД – С) |
| Ванкомицин | 15–20 мг/кг в/в каждые 12 ч. | 1++ (УД – А) |
| Линезолид | 0,6 г в/в каждые 12 ч. | 1++ (УД – А) |
| Осетамивир | 0,075 г внутрь каждые 12 ч. ¹ | 2++ (УД – В) |
| Занамивир | 10 мг ингаляционно каждые 12 ч. | 2++ (УД – В) |

При развитии осложнений пневмонии (ИТШ, ДВС, ОРДС, экссудативный плеврит и т.д.) лечебные мероприятия проводятся согласно существующим протоколам.

5.3 Хирургическое вмешательство: нет.

5.4 Дальнейшее ведение:

При стабилизации гемодинамических показателей пациента, нормализации температуры тела и улучшении клинических симптомов тяжелой ВП осуществляется переход с парентерального на пероральный режим АБТ.

При принятии решения о переводе на пероральный прием АБП целесообразно использовать следующие критерии:

- снижение температуры тела до субфебрильных цифр (<37,5°C) при двух измерениях с интервалом 8 ч.;
- уменьшение выраженности одышки;
- отсутствие нарушения сознания;
- положительная динамика со стороны других симптомов и признаков заболевания;
- отсутствие нарушений всасывания в ЖКТ;
- согласие (настроенность) пациента на пероральное лечение.

На практике возможность перехода на пероральный способ введения АБП появляется в среднем через 2–4 дня с момента начала лечения.

При клиническом и лабораторном улучшении возможна выписка из стационара с дальнейшим продолжением лечения в амбулаторных условиях.

Не рекомендуется выписывать пациента в случае, если за последние 24 часа у него наблюдалось 2 или более следующих симптомов:

- температура выше 37,5°C;
- ЧДД 24 и более;
- ЧСС более 100 в минуту (при отсутствии других причин увеличения ЧСС);
- САД 90 мм рт.ст. и менее;
- SpO₂ 90% при дыхании атмосферным воздухом;
- неадекватный психический статус (при отсутствии других причин данного состояния);
- неспособность принимать пищу без посторонней помощи (при отсутствии других причин данного состояния).

При продолжении лечения на амбулаторном этапе ВП повторный визит пациента к врачу проводится:

- не позже 3-го дня после выписки из стационара;
- и после окончания курса антибактериальной терапии.

Повторное рентгенологическое исследование проводится на 7–10 сутки лечения.

6. Индикаторы эффективности лечения:

Оценка эффективности проводится через 48–72 часа после начала лечения. Основные критерии эффективности в эти сроки:

- снижение температуры тела;
- уменьшение интоксикации;

- уменьшение дыхательной недостаточности;
- при отсутствии клинического улучшения через 48–72 часов необходимо оценить концентрацию С-реактивного белка в сравнении с исходным: эффективным результатом является его снижение <24 мг/л, или снижение более 90% от исходной величины.

7. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОТОКОЛА:

7.1 Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:

- 1) Мукатова Ирина Юрьевна – доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой пульмонологии и фтизиатрии АО «Медицинский университет Астана».
- 2) Латыпова Наталья Александровна – доктор медицинских наук, заведующая кафедрой семейной и доказательной медицины АО «Медицинский университет Астана».
- 3) Пак Алексей Михайлович – кандидат медицинских наук, консультант-пульмонолог АО «Национальный научный медицинский центр».
- 4) Табаров Адлет Берикболович – начальник отдела инновационного менеджмента РГП на ПХВ «Больница медицинского центра Управления делами Президента Республики Казахстан», клинический фармаколог.

7.2 Указание на отсутствие конфликта интересов: нет.

7.3 Рецензенты: Ковзель Елена Федоровна – доктор медицинских наук, заведующая отделом клинической иммунологии, аллергологии и пульмонологии КФ «УМС» Республиканский диагностический центр.

7.4 Условия пересмотра: пересмотр протокола через 5 лет после его опубликования и с даты его вступления в действие или при наличии новых методов с уровнем доказательности.

7.5 Список использованной литературы:

- 1) NICE Pneumonia in adults: diagnosis and management. Clinical guideline // Published: 3. Dec. 2014. nice.org.uk/guidance/cg191
- 2) Lim W.S., Baudouin S.V., George R.C., Hill A.T., Jamieson C., Le Jeune I., Macfarlane J.T., Read R.C., Roberts H.J., Levy M.L., Wani M., Woodhead M.A. Pneumonia Guidelines Committee of the BTS Standards of Care Committee. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009. // Thorax. – 2009; 64 (Suppl. 3): 1–55.
- 3) Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С., Тюрин И.Е., Рачина С.А. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. – Москва, 2010. – 106 с.
- 4) Mandell L.A., Wunderink R.G., Anzueto A., Bartlett J.G. et al. Infectious Diseases Society of America / American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults // Clin. Infect. Dis. – 2007; 44 Suppl. 2: S27.

Полный список литературы находится в редакции
Источник: www.rcrz.kz

Новые возможности терапии идиопатического легочного фиброза



С.Н. Авдеев – д.м.н., член-корр. Российской академии наук, профессор, главный внештатный специалист-пульмонолог Министерства здравоохранения Российской Федерации, руководитель клинического отдела Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России», г. Москва

Идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) является прогрессирующим фиброзирующим заболеванием легких со средней выживаемостью пациентов около 2–3 лет от момента постановки диагноза. Нинтеданиб – ингибитор тирозинкиназы, мишенью которого являются рецепторы факторов роста PDGF, FGF и VEGF. Использование нинтеданиба одобрено для терапии ИЛФ во многих странах на основе результатов исследования II фазы TOMORROW и 2 репликативных исследований III фазы INPULSIS. В исследованиях INPULSIS на фоне терапии нинтеданибом продемонстрировано значительное уменьшение ежегодной скорости снижения форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), а время до 1-го обострения ИЛФ и стабилизация показателей качества жизни по шкале SGRQ положительно изменились в исследовании INPULSIS-2. В совокупном анализе исследований TOMORROW и INPULSIS показано, что при терапии нинтеданибом по сравнению с плацебо снижается летальность пациентов с ИЛФ. В исследовании INPULSIS не выявлено различий по способности нинтеданиба замедлять падение показателя ФЖЕЛ между пациентами с классическим ИЛФ и возможным ИЛФ (т.е. у больных с возможным паттерном ОИП с тракционными бронхоэктазами по данным КТВР без хирургической биопсии легких). В субгрупповых анализах исследования INPULSIS эффективность терапии нинтеданибом подтверждена у всех пациентов с ИЛФ, независимо от возраста, пола, расы, исходных значений ФЖЕЛ, диффузионной способности легких по окиси углерода, наличия эмфиземы, использования антирефлюксной терапии или системных глюкокортикостероидов. В исследовании INPULSIS частота тяжелых нежелательных явлений (НЯ) между группами нинтеданиба и плацебо значительно не различалась. Диарея была наиболее частым НЯ при терапии нинтеданибом, частота ее развития составила около 60%, но в большинстве случаев – легкой или средней тяжести, отмены препарата не требовалось. Необходимо проведение дальнейших исследований по изучению эффективности нинтеданиба у больных ИЛФ с более широкими критериями включения, другими фибротическими интерстициальными заболеваниями легких, а также изучение эффективности и безопасности комбинации нинтеданиба и пирфенидона. Стратегия терапии больных ИЛФ в идеале должна быть основана на индивидуальных характеристиках каждого больного.

Ключевые слова: идиопатический легочный фиброз, интерстициальные заболевания легких, обычная интерстициальная пневмония, антифибротическая терапия, нинтеданиб.

S.N. Avdeev – Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Chief Pulmonologist of Healthcare Ministry of Russian Federation, Head of Clinical Division Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia, Moscow

New abilities in therapy of idiopathic pulmonary fibrosis

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is progressive fibrosing lung disease with average survival of 2 to 3 years after the diagnosis. Nintedanib is tyrosine kinase inhibitor targeted to receptors of PDGF, FGF and VEGF growth factors. Use of nintedanib in IPF was approved in many countries on the basis of results of TOMORROW phase 2 clinical trial and two phase 3 INPULSIS replicate studies. Significant reduction in the annual FVC decline was shown under the therapy with nintedanib in the INPULSIS studies. Improvement in time to the first exacerbation and stabilization of quality of life measured by SGRQ scale were obtained in the INPULSIS – 1 study. In pooled analysis of TOMORROW and INPULSIS study results, nintedanib decreased mortality in IPF patients compared to placebo. FVC decline was not differed between patients with typical and possible IPF (i.e., patients with

traction bronchiectasis in HRCT, but without surgical lung biopsy) in the INPULSIS trials. In subgroup analysis in INPULSIS trials, the efficacy of nintedanib was confirmed in all IPF patients independently on age, gender, race, baseline FVC and DLCO, presence of emphysema, use of anti-reflux therapy or systemic steroids. Frequency of severe adverse events (AE) did not differ between groups of nintedanib and placebo in the INPULSIS trials. The most frequent AE was diarrhea (60%), mostly mild or moderate, which did not require withdrawal the treatment. Further investigations are needed to study efficacy of nintedanib in IPF patients with more extended inclusion criteria and other fibrosing interstitial lung diseases, as well as efficacy and safety of combinations of nintedanib and pirfenidone. Ideally, the therapeutic strategy in IPF patients should be individualized according to characteristics of the patient.

Keywords: *idiopathic pulmonary fibrosis, interstitial lung diseases, usual interstitial pneumonia, antifibrotic therapy, nintedanib.*

Идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) – одна из наиболее частых форм интерстициальных заболеваний легких (ИЗЛ), которая встречается преимущественно у лиц пожилого возраста [1]. В одном из недавно проведенных эпидемиологических исследований, основанном на базе данных страховых компаний, у лиц старше 65 лет распространенность ИЛФ составляла около 495 случаев на 100 тыс. населения [2]. ИЛФ характеризуется прогрессирующей потерей легочной функции, нарастающими одышкой и кашлем, ассоциирован со значительным снижением качества жизни (КЖ), связанного со здоровьем [2–4]. Средняя выживаемость пациентов с ИЛФ от момента диагностики составляет около 2–3 лет, но заболевание имеет довольно вариабельное течение [5]. Нередко у пациентов после относительно стабильного состояния развиваются острые эпизоды тяжелых ухудшений (обострения ИЛФ), чаще всего без явной причины. Средняя продолжительность жизни пациентов после обострения ИЛФ – лишь 3–4 мес.; обострения являются причиной смерти почти 50% больных ИЛФ [6].

Кроме того, у пациентов с ИЛФ пожилого возраста очень часто встречаются сопутствующие заболевания и осложнения, такие как ишемическая болезнь сердца, легочная гипертензия и эмфизема [7–9]. Больные ИЛФ часто принимают сразу несколько дополнительных препаратов [10], что делает их особенно чувствительными к развитию нежелательных явлений (НЯ) лекарственной терапии и межлекарственным взаимодействиям [11, 12].

В течение нескольких десятилетий пациентам с ИЛФ в качестве стандартной терапии назначались различные дозы системных глюкокортикостероидов (ГКС), часто в сочетании с цитостатическими препаратами, такими как азатиоприн или циклофосфамид. В начале 2000-х гг. после публикации исследования IFIGENIA новым стандартом терапии ИЛФ стала тройная комбинация, состоявшая из N-ацетилцистеина, преднизолона и азатиоприна [13]. Однако по результатам последующего исследования PANTHER-IPF, посвященного изучению эффективности тройной комбинации, показано, что такая терапия приводит к более быстрому развитию неблагоприятных событий у больных ИЛФ [14]. Кроме того, в большинстве клинических исследований, проведенных в последние 10–15 лет, продемонстрирована отрицательная эффективность при ИЛФ таких препаратов, как этанерцепт [15], интерферон- γ [16], иматиниб [17], варфарин [18], антагонисты рецепторов эндотелина [19–22] и монотерапия N-ацетилцистеином [23].

Антифибротический препарат нинтеданиб относительно недавно (2014–2015) одобрен для терапии ИЛФ во многих странах Европы, а также в США и России¹ [24]. Основанием для одобрения послужили результаты исследований II фазы (TOMORROW)² и 2 исследований III фазы (INPULSIS-1 и -2) [27].

В обновленном международном руководстве по ИЛФ (2015) получен самый высокий уровень рекомендаций для поддерживающей терапии ИЛФ 2 антифибротическими препаратами – нинтеданиб

и пирфенидон [26], и сегодня, после декады неудачных клинических испытаний многих препаратов при терапии ИЛФ, у врача появился выбор. Данный обзор посвящен препарату нинтеданиб – новому антифибротическому препарату для терапии ИЛФ.

Механизмы развития фиброза при идиопатическом легочном фиброзе

Еще 10–15 лет назад основной парадигмой патогенеза ИЛФ в качестве предшественника развития прогрессирующего фиброза легких рассматривалось хроническое воспаление. Однако в течение последнего десятилетия произошел переход к парадигме «анормального заживления раневой поверхности», развивающегося в ответ на постоянное или повторное микроповреждение альвеолярного эпителия (возможные повреждающие факторы – сигаретный дым, микроаспирация, инфекции и др.) у чувствительных индивидуумов [27]. В ряде экспериментальных работ показано, что вслед за апоптозом клеток альвеолярного эпителия вследствие повреждения следуют экстравазальная коагуляция, активация иммунного ответа и абберантная персистирующая активация альвеолоцитов, даже при отсутствии воздействия первичного стимула [28]. В свою очередь, данные клетки индуцируют миграцию и пролиферацию местных фибробластов, рекрутируют циркулирующие фиброциты к очагу повреждения и промотируют дифференциацию фибробластов в миофибробласты [29–32]. Все это приводит к формированию фокусов миофибробластов – отличитель-

1 Dimitroulis I.A. Nintedanib: a novel therapeutic approach for idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir. Care.* – 2014; 59 (9): 1450–1455. DOI: 10.4187/respcare.03023.

2 Mazzei M.E., Richeldi L., Collard H.R. Nintedanib in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Ther. Adv. Respir. Dis.* – 2015; 9 (3): 121–129. DOI: 10.1177/1753465815579365.

ному гистологическому признаку ИЛФ, в котором перманентно активированные миофибробласты секретируют избыточное количество протеинов экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) [29–32]. Беспорядочная депозиция и аккумуляция компонентов ЭЦМ в интерстиции и альвеолах приводит к формированию фиброза, прогрессирующей деструкции легочной архитектоники и потере функции легких.

В данный патогенетический каскад вовлечены комплексные межклеточные и клеточно-матриксные взаимодействия с участием многих биологических медиаторов, таких как факторы роста, энзимы, хемокины, факторы коагуляции и активные формы кислорода, каждый из которых, в свою очередь, находится под влиянием многих внутренних и внешних факторов [33, 34].

Среди данных факторов, играющих важную роль в развитии легочного фиброза, необходимо отметить факторы роста, такие как тромбоцитарный фактор роста (*platelet derived growth factor* – PDGF), трансформирующий фактор роста- β (*transforming growth factor*- β – TGF- β) и фактор роста фибробластов (*fib-robblast growth factor* – FGF) [35].

Факторы роста, связанные с развитием легочного фиброза

PDGF является мощным митогеном для фибробластов [36] и играет важную роль в экспансии миофибробластов за счет стимуляции их пролиферации, миграции и выживаемости [37]. Повышение числа миофибробластов ведет к избыточной продукции соединительной ткани в интерстициальном пространстве, что вызывает деструкцию альвеолярной архитектоники. У пациентов с ИЛФ альвеолярные макрофаги высвобождают в 4 раза больше PDGF по сравнению с контролем [38].

TGF- β , особенно TGF- β_1 , является важнейшим медиатором для развития легочного фиброза. Данный фактор роста промоти-

рует хемотаксис и пролиферацию фибробластов, дифференциацию миофибробластов из фибробластов, эпителиально-мезенхимальный переход и защищает миофибробласты от апоптоза [39, 40]. Эффекты TGF- β при легочном фиброзе частично опосредуются высвобождением FGF-2 и повышенной экспрессией FGFR-1 и -2 [40, 41]. FGF-2 индуцирует синтез коллагена фибробластами легких [42] и миофибробластами [43]. Кроме того, FGF-2 также стимулирует пролиферацию фибробластов легких у пациентов с ИЛФ и действует синергично с TGF- β_1 [44].

При ИЛФ тучные клетки являются основным источником FGF-2 [43]. Число тучных клеток, содержащих FGF-2, у пациентов с ИЛФ повышено, они аккумулируются в области ЭЦМ [43, 45]. Повышенное содержание FGF-2 у пациентов с ИЛФ обнаруживается в жидкости бронхоальвеолярного лаважа, его концентрация положительно коррелирует с альвеоло-артериальным градиентом, измеренным во время физической нагрузки, и отрицательно – с диффузионной способностью легких по окиси углерода (DL_{CO}) [45].

Сосудистый эндотелиальный фактор роста (*vascular endothelial growth factor* – VEGF) играет центральную роль в ангиогенезе и важную – в патогенезе легочного фиброза. VEGF увеличивает сосудистую проницаемость и повышает экспрессию матричных протеиназ, которые участвуют в ремоделировании ЭЦМ, заживлении раневой поверхности и ангиогенезе [46].

У больных ИЛФ сывороточные концентрации VEGF положительно коррелируют с выраженностью фиброзных изменений по данным компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) [47]. Кроме того, в одном из исследований продемонстрирована отрицательная корреляция между сывороточными концентрациями VEGF и ежемесячным изменением жизненной емкости легких (ЖЕЛ); у больных ИЛФ с более высокими сывороточными уровнями VEGF

также отмечена более низкая 5-летняя выживаемость [48]. Экспериментальные данные, полученные в исследованиях на животных, свидетельствуют, что при ингибировании VEGF может уменьшиться развитие фиброза [49]. Однако VEGF также обладает и вазопротективными эффектами и способен уменьшить легочную гипертензию, которая часто осложняет течение ИЛФ [50, 51]. Таким образом, роль VEGF в развитии ИЛФ довольно противоречива и необходимы дальнейшие исследования ее роли в патогенезе ИЛФ.

Фармакокинетика и механизмы действия нинтеданиба

После приема *per os* нинтеданиб быстро абсорбируется из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и его максимальные концентрации в плазме крови достигаются приблизительно через 2–4 ч. [35]. Стабильные концентрации препарата достигаются в среднем через 1 нед. терапии¹ [24, 35]. Нинтеданиб первично метаболизируется путем гидролитического расщепления, за которым следует глюкуронизация (добавление глюкуроновой кислоты к субстрату). Основным путем элиминации нинтеданиба – желчно-фекальная экскреция, период полувыведения составляет около 10–15 ч. [35]. Нинтеданиб является субстратом для Р-гликопротеина и в меньшей степени – для цитохрома CYP3A4¹ [24].

Нинтеданиб является внутриклеточным ингибитором тирозинкиназы, мишенями которого являются рецепторы нескольких факторов роста (PDGFR, FGFR и VEGFR) [52–54].

В исследованиях *in vitro* показано, что нинтеданиб подавляет многие процессы формирования легочного фиброза, такие как пролиферация, миграция и дифференциация фибробластов, а также продукция и депозиция ЭЦМ [55]. На животных моделях легочного фиброза выявлено, что при терапии нинтеданибом уменьшается выраженность воспаления и об-

разования фиброза, независимо от причины их развития [56], а также восстанавливается нарушенная легочная микрососудистая архитектура [57]. Также в недавно представленных работах продемонстрировано и *in vitro*, и *in vivo*, что нинтеданиб ингибирует поляризацию M2-макрофагов, которые играют важную роль в развитии фиброза легких [58].

Сравнение диагностики идиопатического легочного фиброза в различных исследованиях и руководствах

В связи со значительными различиями в прогнозе и стратегии терапии между ИЛФ и другими формами идиопатических интерстициальных пневмоний (ИИП), точный диагноз ИЛФ является очень важным. Согласно международному руководству (2011) [1], при подозрении на ИЛФ первым шагом диагностического алгоритма является исключение других известных ИЗЛ. Затем рассматриваются данные КТВР для подтверждения паттерна обычной интерстициальной пневмонии (ОИП), который определяется как наличие преимущественно субплевральных и базальных ретикулярных изменений с признаками «сотового» легкого при наличии или отсутствии тракционных бронхоэктазов и отсутствии изменений, несовместимых с паттерном ОИП (преобладание «матового стекла», преимущественно

Таблица 1. Критерии включения пациентов с идиопатическим легочным фиброзом, основанные на данных компьютерной томографии высокого разрешения в исследованиях INPULSIS

| | |
|---|---|
| А | Определенный тип ОИП с признаками «сотового» легкого, преимущественно в базальных и периферических отделах легких |
| В | Наличие ретикулярных изменений и тракционных бронхоэктазов , преимущественно в базальных и периферических отделах легких, но при этом отсутствует «сотовое» легкое |
| С | Отсутствуют атипичные признаки ОИП, такие как узелки и консолидаты. Изменения по типу «матового стекла» менее выражены, чем ретикулярные изменения |
| В отсутствие хирургической биопсии легких КТВР пациента должна быть «согласованной с ОИП». Это определяется как наличие или всех критериев (А, В и С), или А и С, или В и С | |

Примечание: ОИП – обычная интерстициальная пневмония.

верхушечная локализация и т.д.) [1]. Таким образом, ИЛФ может быть диагностирован при наличии паттерна ОИП на КТВР и исключении других известных ИЗЛ. Если по данным КТВР паттерна ОИП не выявлено, а присутствуют т.н. возможный паттерн ОИП или паттерн, несовместимый с ОИП, то рекомендовано проведение хирургической биопсии легких (ХБЛ), а окончательный диагноз может быть выставлен на основе мультидисциплинарной дискуссии, включающей клинициста, рентгенолога и морфолога [1]. Однако в реальной практике проведение ХБЛ часто затруднено или даже противопоказано у многих больных ИЛФ [59]. В такой ситуации выходом может быть проведение менее инвазивной процедуры – трансbronхиальной

криобиопсии [60].

Критерии включения пациентов с ИЛФ в клинические исследования по оценке эффективности нинтеданиба (INPULSIS trials) [25] базировались на картине КТВР, при этом требовалось наличие признаков А, В и С; А и С или В и С (табл. 1). Согласно международному руководству, признаки В и С означали наличие возможного паттерна ОИП с тракционными бронхоэктазами, но без «сотового» легкого, (рис. 1), при этом данные больные, согласно руководству (2011), нуждались в проведении ХБЛ. Однако у 32% включенных в исследование INPULSIS пациентов с возможным ОИП ХБЛ не проводилась и морфологическое подтверждение отсутствовало.

В международной классификации ИИП *American Thoracic Society*

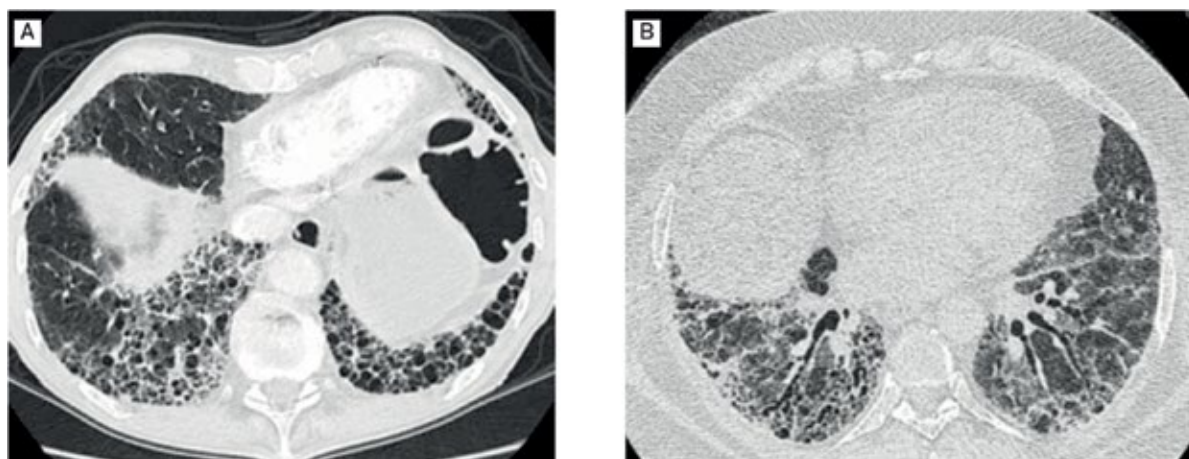


Рисунок 1. Примеры паттерна обычной интерстициальной пневмонии по данным компьютерной томографии высокого разрешения у больных идиопатическим легочным фиброзом: А – классический, В – возможный

/European Respiratory Society (2013) [61] предложены классификация и терапия различных ИИП в соответствии с течением (*behavior*) заболевания. Такой подход полезен для случаев неклассифицируемых хронических интерстициальных пневмоний и предполагает использование той же стратегии, которая рекомендована пациентам ИЛФ с «прогрессирующим, необратимым» заболеванием. Поскольку у больных с возможным паттерном ОИП с тракционными бронхоэктазами по данным КТВР без морфологического подтверждения отмечаются схожие прогрессирующее течение заболевания и ответ на терапию нинтеданибом, как и у пациентов с классическим ИЛФ [62], диагностические критерии, использованные в исследовании INPULSIS, могут быть использованы при решении вопроса о назначении нинтеданиба и позволяют использовать эффективный антифибротический препарат у более широкой популяции больных с хроническими фиброзирующими ИИП.

Оптимальная доза нинтеданиба при идиопатическом легочном фиброзе

Исследование TOMORROW спланировано как 52-недельное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование II фазы по поиску оптимальной дозы нинтеданиба при ИЛФ².

Пациенты с ИЛФ (n=428) рандомизированы в группы 4 различных доз нинтеданиба и плацебо. Первичной конечной точкой данного исследования являлось ежегодное снижение показателя форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), вторичными конечными точками – частота и время до развития обострений ИЛФ и изменение КЖ за время исследования, оцененное по шкале *St. George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ).

По сравнению с плацебо терапия нинтеданибом в дозе 150 мг 2 раза в сутки ассоциирована с по-

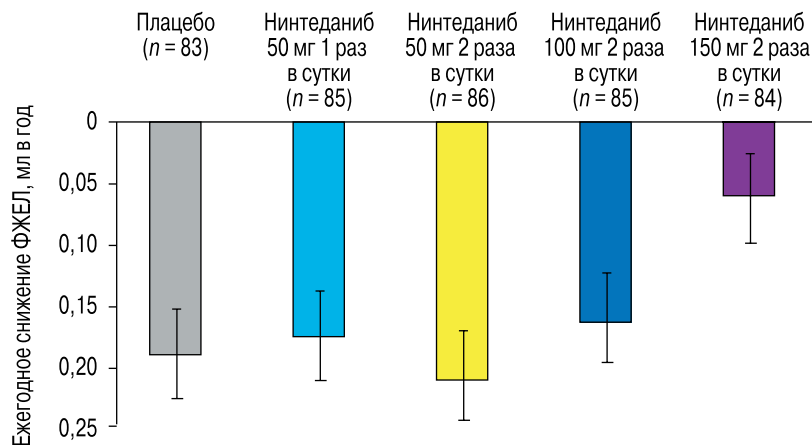


Рисунок 2. Ежегодная скорость снижения форсированной жизненной емкости легких при терапии различными дозами нинтеданиба в исследовании TOMORROW

Примечание: ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких.

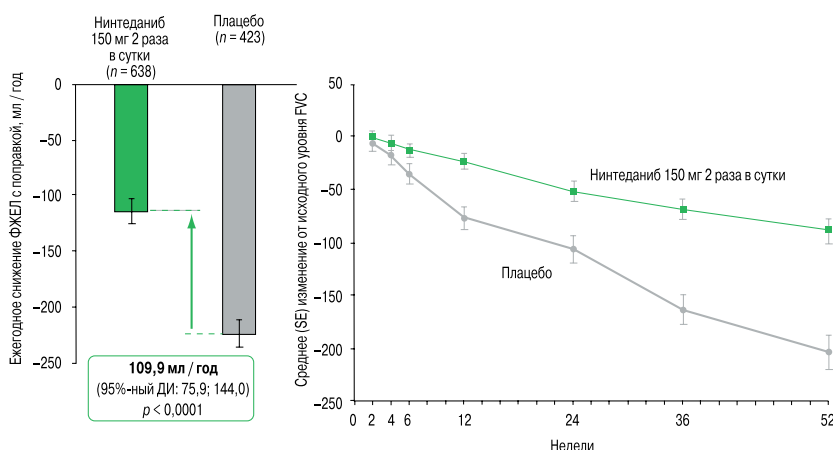


Рисунок 3. Ежегодная скорость снижения форсированной жизненной емкости легких при терапии нинтеданибом и плацебо в исследованиях INPULSIS

Примечание: ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких.

ложительной тенденцией к замедлению ежегодной скорости снижения ФЖЕЛ (p=0,06) (рис. 2), меньшей частотой обострений ИЛФ (p=0,02) и трендом сохранения КЖ по общей шкале SGRQ (p=0,07). Терапия нинтеданибом также характеризовалась приемлемым профилем безопасности и переносимости². На основании результатов исследования TOMORROW нинтеданиб в дозе 150 мг 2 раза в сутки признан оптимальной дозой для обеспечения эффективности и безопасности терапии при ИЛФ, эта дозировка использована в 2 репликативных 52-недельных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях III фазы (INPULSIS) [25].

Эффективность нинтеданиба при идиопатическом легочном фиброзе в основных исследованиях

В зеркальные исследования INPULSIS-1 и INPULSIS-2 включены пациенты с ИЛФ (n=1066), рандомизированные в соотношении 3:2 в группы терапии нинтеданибом в дозе 150 мг 2 раза в день, и плацебо [25]. Целью исследований INPULSIS являлась оценка эффективности и безопасности терапии нинтеданибом в течение 52 нед., основными критериями включения в исследование являлись возраст пациентов старше 40 лет, ФЖЕЛ \geq 50%^{долж.}, соотношение ОФВ₁/ФЖЕЛ \geq 0,7, DL_{CO} от 30 до 79%^{долж.} Так же, как и в ис-

следовании TOMORROW, первичной конечной точкой исследования INPULSIS являлось ежегодное снижение ФЖЕЛ, вторичными конечными точками – частота обострений ИЛФ и изменение КЖ по шкале SGRQ [25].

В обоих исследованиях INPULSIS скорректированная ежегодная скорость снижения ФЖЕЛ была достоверно ниже в группе нинтеданиба, чем в группах плацебо: -114,7 мл в год в группах нинтеданиба и -239,9 мл в год – в группах плацебо в исследовании INPULSIS-1 (разница между группами – 125,3 мл в год) и -113,6 мл в год по сравнению с -207,3 мл в год в исследовании INPULSIS-2 соответственно (разница между группами 93,7 мл) (рис. 3, табл. 2). Таким образом, по результатам исследований INPULSIS показано, что у больных ИЛФ при назначении нинтеданиба замедляется прогрессирование заболевания приблизительно на 50%. Нинтеданиб явился первым препаратом, продемонстрировавшим такой эффект в 2 зеркальных исследованиях [25]. В дополнение к этому по результатам мета-анализа исследований TOMORROW и INPULSIS в течение 52 нед. также показана значительно меньшая вероятность снижения ФЖЕЛ >10% на фоне терапии нинтеданибом по сравнению с плацебо [63].

В исследовании INPULSIS-2 отмечено значительное увеличение временного периода до 1-го эпизода обострения ИЛФ в группе терапии нинтеданибом по сравнению с плацебо (отношение рисков (ОР) – 0,38; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 0,19–0,77; $p=0,005$), в то время как в INPULSIS-1 достоверных различий не показано [25]. В совокупном анализе 2 исследований INPULSIS пропорция пациентов с минимум одним обострением ИЛФ в группе нинтеданиба была значительно меньше, чем в группе плацебо (4,9% vs 7,6% соответственно) [25] (рис. 4). С другой стороны, в том же совокупном анализе после пересмотра всех репортируемых обострений ИЛФ в слепом порядке специальным независимым комитетом ОР времени до 1-го подтвержденного или предполагаемого обострения ИЛФ составило 0,32 (95%-ный ДИ – 0,16–0,65; $p=0,001$), а число обострений ИЛФ было также существенно ниже на фоне терапии нинтеданибом по сравнению с плацебо (см. табл. 2) [25], что предполагает потенциальный положительный эффект нинтеданиба по снижению риска обострений ИЛФ. В своем систематическом обзоре *E. Lovetian et al.* на основе анализа репортируемых обострений в исследованиях TOMORROW и INPULSIS подтверждено, что при терапии нинтеданибом значительно снижается

риск обострений ИЛФ (ОР – 0,50; 95%-ный ДИ – 0,31–0,79) [64].

В исследовании INPULSIS-2 изменение общего числа баллов по шкале SGRQ на фоне терапии нинтеданибом было значительно меньше, чем в группе плацебо, в то же время значительных различий между группами в исследовании INPULSIS-1 не отмечено (см. табл. 2) [25].

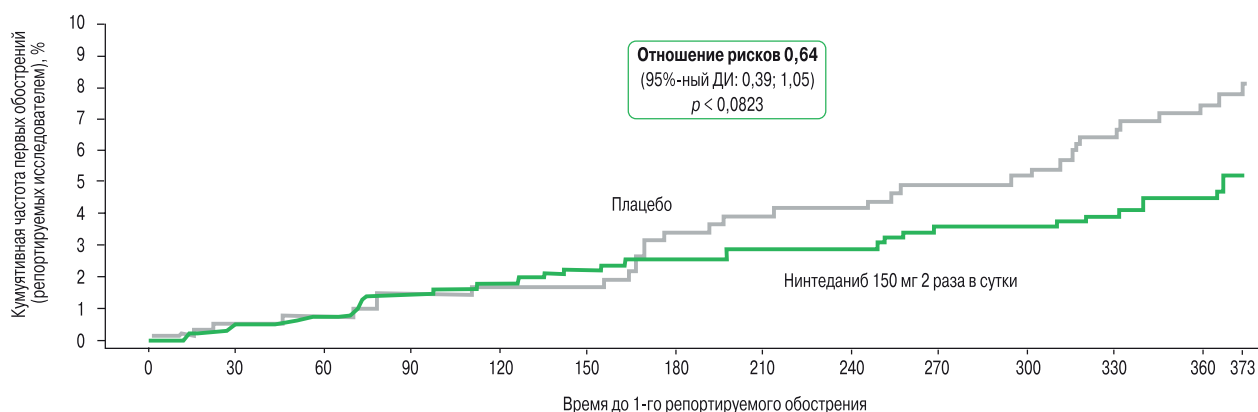
Несмотря на то что летальность от всех причин во время терапии и респираторная летальность были вторичными конечными точками в исследованиях TOMORROW и INPULSIS-2 [25], ни в одном из них из-за недостаточной мощности исследований (т.е. недостаточное число пациентов и время наблюдения) не удалось показать влияния терапии нинтеданибом на летальность. Однако в объединенном анализе исследований TOMORROW и INPULSIS такой эффект продемонстрирован – значения ОР для летальности от всех причин и во время терапии составили 0,70 (95%-ный ДИ – 0,46–1,08; $p=0,0954$) и 0,57 (95%-ный ДИ – 0,34–0,97; $p=0,0274$) в пользу нинтеданиба соответственно [63].

По данным мета-анализа *P. Rogliani et al.*, при приеме нинтеданиба достоверно ($p<0,05$) снижался риск летального исхода у больных ИЛФ как от общих, так и от респираторных причин, что было неха-

Таблица 2. Основные результаты исследований INPULSIS-1, INPULSIS-2 и объединенного анализа [25]

| Конечные точки | Исследования | Нинтеданиб | Плацебо | p |
|---|---------------------|------------|------------|--------|
| Ежегодное снижение ФЖЕЛ, мл в год | INPULSIS-1 | 114,7 | 239,9 | <0,001 |
| | INPULSIS-2 | 113,6 | 207,3 | <0,001 |
| | Объединенный анализ | 113,6 | 223,5 | <0,001 |
| Доля ответчиков по ФЖЕЛ (<5% пациентов со снижением ФЖЕЛ, % _{доп.} к 52-й неделе), n (%) | INPULSIS-1 | 163 (52,8) | 78 (38,2) | 0,001 |
| | INPULSIS-2 | 175 (53,2) | 86 (39,3) | 0,001 |
| | Объединенный анализ | 338 (53,0) | 164 (36,8) | 0,001 |
| Обострения ИЛФ, репортируемые исследователями, n (%) | INPULSIS-1 | 19 (6,1) | 11 (5,4) | 0,67 |
| | INPULSIS-2 | 12 (3,6) | 21 (9,6) | 0,005 |
| | Объединенный анализ | 31 (4,9) | 32 (7,6) | 0,08 |
| Обострения ИЛФ, подтвержденные независимой комиссией, n (%) | INPULSIS-1 | 7 (2,2) | 8 (3,9) | |
| | INPULSIS-2 | 5 (1,5) | 16 (7,3) | |
| | Объединенный анализ | 12 (1,9) | 24 (5,7) | 0,001 |
| Среднее изменение общего числа баллов шкалы SGRQ _{исх.} | INPULSIS-1 | 4,34 | 4,39 | 0,97 |
| | INPULSIS-2 | 2,80 | 5,48 | 0,02 |
| | Объединенный анализ | 3,53 | 4,96 | 0,09 |

Примечание: ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ИЛФ – идиопатический легочный фиброз.



| | | |
|-----------------------------------|---|------------------|
| | Нинтеданиб 150 мг 2 раза в сутки, n = 639 | Плацебо, n = 423 |
| Пациенты с ≥ 1 обострением, n (%) | 31 (4,9) | 32 (7,6) |

Рисунок 5. Общий мета-анализ с использованием форест-диаграммы с оценкой влияния пирфенидона, нинтеданиба и N-ацетилцистеина на: А – общий риск летального исхода, В – на риск летального исхода, обусловленного респираторными причинами

Примечание: NAC – N-ацетилцистеин.

рактерно для препаратов сравнения – пирфенидона и N-ацетилцистеина (нинтеданиб: -0,03; 95%-ный ДИ – (-0,06)–(-0,001); I₂ – 28%; пирфенидон: -0,01; 95%-ный ДИ – (-0,02–0,00); I₂ – 24%; N-ацетилцистеин: 0,03; 95%-ный ДИ – (-0,02–0,08); I₂ –18%) (рис. 5) [65].

Дополнительные данные об эффективности нинтеданиба при идиопатическом легочном фиброзе у пациентов различных групп

В исследовании INPULSIS различий по способности нинтеданиба замедлять падение показателя ФЖЕЛ между пациентами с классическим ИЛФ и возможным ИЛФ (у больных с возможным паттерном ОИП с тракционными бронхоэктазами по данным КТВР, без ХБЛ) не выявлено (рис. 6) [62].

По результатам подгрупповых анализов обобщенных данных ис-

следований INPULSIS продемонстрировано постоянство эффекта нинтеданиба при ИЛФ, который не зависел от таких характеристик пациентов, как пол, возраст (<65 лет vs ≥65 лет), раса (европеиды и азиаты), исходных значений ФЖЕЛ (≤70% vs >70%; ≤80% vs >80%; ≤90% vs >90%), DL_{CO} % (≤40% vs >40%), использования антирефлюксной терапии или системных ГКС³ [66–69].

По результатам дополнительного подгруппового анализа данных исследований INPULSIS показано, что снижение ФЖЕЛ не различалось между группами пациентов с наличием или отсутствием эмфиземы по данным КТВР [67]. Однако в данном анализе учитывалось только наличие эмфиземы, данных о влиянии ее выраженности на результаты терапии нинтеданибом пока нет.

Долгосрочные эффекты терапии нинтеданибом (>52 нед.)

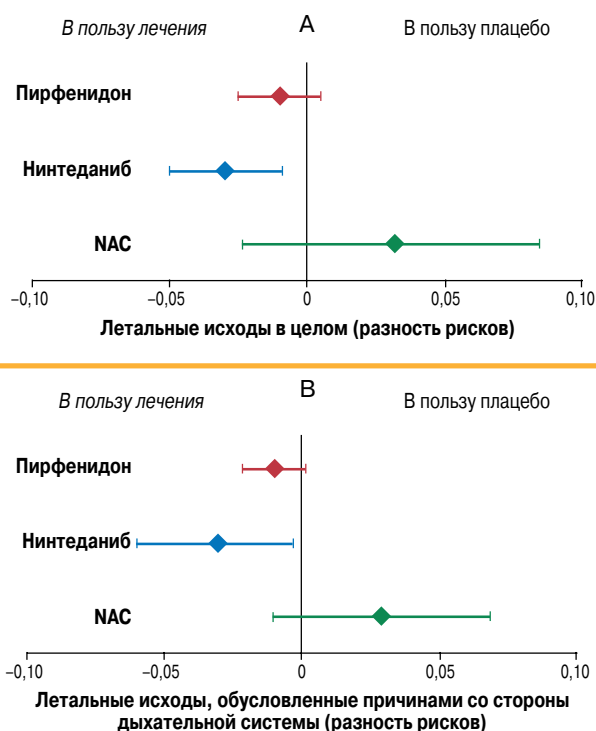


Рисунок 5. Общий мета-анализ с использованием форест-диаграммы с оценкой влияния пирфенидона, нинтеданиба и N-ацетилцистеина на: А – общий риск летального исхода, В – риск летального исхода, обусловленного респираторными причинами

Примечание: NAC – N-ацетилцистеин.

3 Cottin V, Taniguchi H, Richeldi L. et al. Effect of baseline emphysema on reduction in FVC decline with nintedanib in the INPULSIS trials. Poster presented at: The International Colloquium on Lung and Airway Fibrosis; 2014 September 20–24. Mont Tremblant, Quebec, Canada.

проанализированы в открытых продолжениях исследований TOMORROW [70] и INPULSIS⁴. Исследование INPULSIS-ON – ныне продолжающееся открытое исследование по наблюдению пациентов с ИЛФ, завершивших участие в INPULSIS, либо в группах плацебо, либо нинтеданиба, но получающих в настоящее время терапию нинтеданибом в дозе 150 мг 2 раза в сутки⁴. Промежуточный анализ данных исследования INPULSIS-ON позволяет сделать заключение, что скорость снижения ФЖЕЛ у пациентов, продолжающих или начавших терапию нинтеданибом в INPULSIS-ON, практически не отличается от таковой в 52-недельном исследовании INPULSIS, т.е. эффективность терапии нинтеданибом поддерживается на протяжении ≥ 3 лет⁴.

В то время как пациенты с ФЖЕЛ $< 50\%$ _{долж.} не были включены в исследование INPULSIS, они могли принимать участие в INPULSIS-ON⁴. В отдельном анализе показано, что у пациентов с ИЛФ при исходных значениях ФЖЕЛ < 50 и $> 50\%$ _{долж.} наблюдались сходные изменения ФЖЕЛ через 48 нед. от начала терапии нинтеданибом⁵. Таким образом, терапия нинтеданибом может быть одинаково эффективна и у больных с далекозашедшими изменениями, и у пациентов с умеренными изменениями, однако эти данные нужно трактовать с осторожностью, т.к. в данный анализ были включены только пациенты ($n=24$) с ФЖЕЛ $\leq 50\%$ ⁵.

Возможность использования нинтеданиба при обострении идиопатического легочного фиброза

В настоящее время практически нет эффективных методов терапии обострений ИЛФ, так же, как и рекомендаций о возможности назначения терапии анти-

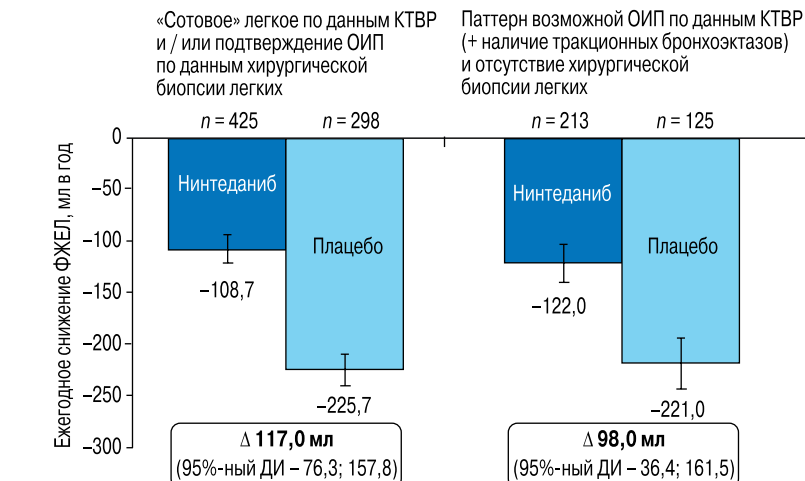


Рисунок 6. Ежегодная скорость снижения форсированной жизненной емкости легких при терапии нинтеданибом в зависимости от типа идиопатического легочного фиброза

Примечание: ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ИЛФ – идиопатический легочный фиброз; КТВР – компьютерная томография высокого разрешения; ОИП – обычная интерстициальная пневмония; ДИ – доверительный интервал.

фибротическими препаратами, в т.ч. нинтеданибом, во время обострения ИЛФ [71]. В литературе представлен лишь 1 клинический случай успешного применения нинтеданиба у 84-летнего пациента с обострением ИЛФ [72]. Данный больной был госпитализирован в стационар с нарастанием одышки и кашля в течение 1 мес., по данным КТВР у него выявлены новые двусторонние диффузные инфильтраты по типу матового стекла, а также гипоксемия и гипокания (PaO_2 – 54,7, $PaCO_2$ – 32,2 мм рт. ст.). У пациента не обнаружено каких-либо причин обострения ИЛФ и начата терапия нинтеданибом в дозе 300 мг в сутки без сопутствующего назначения системных ГКС. Данная терапия оказалась успешной: отмечено улучшение картины КТВР и почти двукратное снижение сывороточных концентраций маркеров KL-6 и SP-D. Таким образом, данный случай предполагает возможность назначения нинтеданиба при обострении ИЛФ.

Побочные эффекты во время терапии нинтеданибом и их коррекция

Для коррекции НЯ, возникших во время терапии нинтеданибом, в исследовании INPULSIS разрешались остановка терапии и/или снижение дозы препарата от 150 мг 2 раза в сутки до 100 мг 2 раза в сутки [25]. Для пациентов, у которых терапия была прекращена, после разрешения НЯ возобновление терапии нинтеданибом могло быть начато с доз 150 или 100 мг 2 раза в сутки. После снижения дозы нинтеданиба до 100 мг 2 раза в сутки была возможна реэскалация дозы препарата до 150 мг 2 раза в сутки. В ходе исследования исследователям даны соответствующие рекомендации по коррекции диареи и повышению уровня печеночных ферментов [25].

В исследовании INPULSIS частота развития НЯ в группе нинтеданиба составила 95,5%, а в группе плацебо – 89,6%, при этом частота серьезных НЯ, при которых пациент был вынужден прекратить

4 Richeldi L., Selman M., Kirsten A.-M. et al. Long-term efficacy and safety of nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: results from the TOMORROW trial and its open-label extension. Poster presented at: 19th International Colloquium on Lung and Airway Fibrosis (ICLAF); 2016, September 24–28. Dublin, Ireland.

5 Crestani B., Ogura T., Pelling K. et al. Long-term treatment with nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: an update from INPULSIS-ON. Paper presented at: European Respiratory Society (ERS) International Congress; 2016, September 3–7. London, UK.

участие, в исследовании INPULSIS составила около 20% и значительно не различалась между группами нинтеданиба и плацебо [73]. Наиболее частыми НЯ при приеме нинтеданиба были расстройства ЖКТ, с которыми связано большинство случаев прекращения терапии из-за развития НЯ.

Самым частым НЯ в исследовании INPULSIS была диарея, частота ее развития составляла 62,4% во время терапии нинтеданибом, а в группе плацебо – 18,4% [73]. Однако почти все репортируемые случаи диареи по своей интенсивности были легкими или среднетяжелыми и приводили к прекращению терапии у $\leq 5\%$ больных, получавших нинтеданиб. Диарея, как правило, появлялась в ранние сроки терапии, 44,0% всех случаев диареи отмечено в 1-й месяц от начала терапии, 67,1% случаев – в первые 3 мес. Очень важны периодические опросы пациентов по выявлению НЯ, т.к. диарея может появляться и в более поздние сроки от начала терапии нинтеданибом. При появлении диареи рекомендовано проведение симптоматической терапии – возмещение жидкостного баланса и антидиарейные препараты (например, лоперамид). Если такая терапия эффективна, то прием нинтеданиба может быть продолжен, если нет, необходимо снижение дозы препарата (до 100 мг 2 раза в сутки) или его приостановка, а после разрешения диареи рекомендовано возобновление терапии нинтеданибом. В случаях тяжелой диареи необходимо прекращение терапии нинтеданибом [73].

Повышение уровня печеночных ферментов также чаще отмечалось во время терапии нинтеданибом (5,0%) по сравнению с плацебо (0,7%) [73]. Тщательный мониторинг состояния пациентов с периодическим контролем печеночных ферментов является важным условием при назначении терапии нинтеданибом. При повышении уровня печеночных ферментов в ≥ 3 раза от верхних пределов нормальных значений и появлении симптомов

печеночных расстройств необходимо прекращение дальнейшей терапии нинтеданибом. При наличии умеренных изменений печеночных ферментов возможно снижение дозы препарата до 100 мг 2 раза в сутки. При разрешении печеночных расстройств возможно возобновление терапии нинтеданибом.

В случаях приема нинтеданиба необходимо тщательно анализировать сопутствующую терапию, например, риск развития повреждения печени при терапии нинтеданибом повышен, если пациент одновременно принимает ингибиторы Р-гликопротеина (флуфеназин, галоперидол, amitриптилин и др.).

Тошнота и рвота также являются частыми НЯ при терапии нинтеданибом. Так, в исследовании INPULSIS частота развития данных НЯ составляла 24,5 и 11,6% в группе нинтеданиба, 6,6 и 2,6% – в группе плацебо [73]. Почти все случаи тошноты и рвоты по своей интенсивности были легкими или среднетяжелыми. Чаще всего тошнота развивалась в ранние сроки, а рвота могла появиться в любое время от начала терапии.

Еще одним НЯ при терапии нинтеданибом является повышенный риск кровотечений, в основном носовых. По данным исследования INPULSIS, кровотечения на фоне терапии нинтеданибом зарегистрированы у 10,3% пациентов, а на фоне плацебо – у 7,8% больных, однако частота серьезных кровотечений была одинаковой в обеих группах (нинтеданиб – 1,3%, плацебо – 1,4%).

Прободения ЖКТ во время терапии нинтеданибом отмечены у 0,3% пациентов. Артериальная гипертензия зафиксирована у 5,2% лиц группы нинтеданиба и у 4,0% – группы плацебо. Также при приеме нинтеданиба чаще отмечалось снижение массы тела – у 9,7% пациентов, а при приеме плацебо – у 3,5%. Среднее снижение массы тела в течение 52 нед. при терапии нинтеданибом составляло 3,1 кг, а при приеме плацебо – 1,4 кг [73].

Место терапии нинтеданибом при идиопатическом легочном фиброзе на современном этапе

Нинтеданиб и пирфенидон являются первыми препаратами, эффективность которых продемонстрирована в нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях. Данные препараты полностью соответствуют новой парадигме патогенеза ИЛФ и включены в современные клинические рекомендации по лечению ИЛФ как наиболее эффективные лекарственные средства [26]. Однако в настоящее время нет данных о том, является ли эффективность нинтеданиба и пирфенидона одинаковой у всех пациентов с ИЛФ, в т.ч. у больных, которые не были включены в исследования вследствие ограничений по критериям включения и исключения. В ряде стран, например, в США, нет ограничений по тяжести ИЛФ для назначения данных антифибротических препаратов, однако в реальной практике необходимо учитывать многие обстоятельства для селекции кандидатов для такой терапии.

В исследованиях INPULSIS включены в основном пациенты с легким и умеренно тяжелым ИЛФ (ФЖЕЛ $\geq 50\%$; DL_{CO} – 30–79%), в то время как более тяжелые больные (ФЖЕЛ $< 50\%$; DL_{CO} $< 30\%$) в исследование не включались [25]. Нужно признать, что это общая практика при проведении современных рандомизированных контролируемых исследований: более тяжелые пациенты обычно исключаются из исследований, т.к. имеют более высокий риск летальности, возможные сложности при проведении и оценке функциональных изменений и потенциально более высокий риск развития НЯ. В настоящее время появились первые данные об эффективности нинтеданиба у таких пациентов [5], однако для окончательных выводов их недостаточно. С другой стороны, согласно критериям исключения, пациенты с DL_{CO} $> 80\%$ или анамнезом заболевания > 5 лет также исключались из

исследования INPULSIS [25]. Это означает, что эффективность терапии нинтеданибом при ранних стадиях ИЛФ пока изучена недостаточно.

Вследствие вариабельного течения ИЛФ [74] также очень сложно решить вопрос об инициации терапии у пациента с длительной историей относительно стабильного течения заболевания. В нескольких исследованиях показано, что снижение ФЖЕЛ или DL_{CO} ассоциировано с повышенным риском летального исхода в ближайшие 12 мес., однако данные функциональные параметры могут стабилизироваться после начального падения [75]. Таким образом, решение о начале терапии антифибротическими препаратами должно быть основано не только на документированном снижении функциональных показателей, но и на балансе эффективности, прогноза, стоимости терапии, риска НЯ и предпочтений пациента.

В исследование INPULSIS включались пациенты в возрасте старше 40 лет, но без верхней границы возраста, в итоге были включены в основном больные в возрасте 60–70 лет [25]. Возможно, у пожилых пациентов отмечается другой ответ на терапию по сравнению с более молодыми больными вследствие большего числа сопутствующих заболеваний; при этом необходимо принимать во внимание более короткую ожидаемую продолжительность их жизни. При субгрупповом анализе результатов терапии нинтеданибом, основанном на возрастных показателях пациентов (<65 или ≥65 лет), влияния возраста больных на эффективность терапии не выявлено [66], в то время как при сердечной, почечной или печеночной недостаточности может быть повышен риск развития НЯ. Тщательный мониторинг эффективности и безопасности терапии нинтеданибом возможен только у комплаентных пациентов, которые способны правильно соблюдать предписанный режим терапии. Таким образом, желательно проведение дополнительных исследова-

ний по изучению эффективности нинтеданиба у более пожилых больных с ИЛФ.

Также в настоящее время нет данных об эффективности нинтеданиба еще у одной группы пациентов – когда ОИП подтвержден морфологически, но при этом картина КТВР не соответствует паттерну ОИП [1]. Такие пациенты также исключались из исследования INPULSIS. Таким образом, т.к. пациенты с другими фиброзирующими заболеваниями легких не принимали участия в интервенционных клинических исследованиях [25], в настоящее время пока неизвестно, будет ли терапия нинтеданибом эффективна в таких случаях, например, при системных заболеваниях соединительной ткани или при фибротической форме неспецифической интерстициальной пневмонии, которые могут иметь сходное с ИЛФ течение. Пациенты с системными заболеваниями соединительной ткани часто получают сопутствующую терапию иммуносупрессантами, и опять же пока нет данных об эффективности нинтеданиба на ее фоне.

Ближайшие перспективы использования нинтеданиба в клинической практике

Как уже говорилось, необходимы дополнительные доказательства эффективности и безопасности применения нинтеданиба и при других прогрессирующих фиброзирующих заболеваниях легких, кроме ИЛФ, как и данные о сравнении эффективности нинтеданиба и пирфенидона и их комбинации.

Возможно, в будущем показанием для назначения нинтеданиба будут являться ИЗЛ, ассоциированные с системной склеродермией (ССД). В доклинических исследованиях отмечено, что при назначении нинтеданиба у пациентов с ССД уменьшалась дифференциация миофибробластов, высвобождался коллаген из дермальных фибробластов; продемонстрированы также антифибротические эффекты в различных животных моделях ССД

[76]. Кроме того, при назначении нинтеданиба уменьшалось развитие фиброза и васкулярных изменений, похожих на подобные при легочной артериальной гипертензии у Fra-2 трансгенных мышинных моделях [77]. Все эти экспериментальные данные явились основой для организации крупного рандомизированного плацебо-контролируемого исследования по изучению эффективности нинтеданиба у пациентов с ССД (NCT02597933), в которое планируется включение 520 больных [78]. Критериями включения в данное исследование являются соответствие пациента критериям ССД *American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism* (2013) – наличие в легких ≥10% фибротических изменений по данным КТВР; при скрининге – ФЖЕЛ ≥40%^{долж.}, DL_{CO} – 30–90%^{долж.} Первичной конечной точкой исследования является скорость ежегодного снижения ФЖЕЛ.

В настоящее время проводится еще одно исследование III фазы по изучению эффективности и безопасности нинтеданиба у пациентов с прогрессирующими фиброзирующими заболеваниями легких, отличными от ИЛФ (NCT02999178) [79]. В данное исследование должны быть включены пациенты (n=600), которые будут получать нинтеданиб или плацебо в течение 52 нед. Ключевыми критериями включения в данное исследование должны быть площадь легочного фиброза по данным КТВР (≥10% общей площади легких), а также снижение легочной функции и ухудшение респираторных симптомов на фоне стандартной терапии. Из исследования исключаются пациенты с ИЛФ, легочной гипертензией; также они должны прекратить прием иммуносупрессантов в течение 1–6 мес. перед исследованием (в зависимости от принимаемого препарата). Первичной конечной точкой данного исследования является скорость ежегодного снижения ФЖЕЛ. Вторичные конечные точки исследования включают изменения КЖ по специфичному для ИЗЛ во-

проснику King's ILD questionnaire.

Прямые сравнительные исследования нинтеданиба и пирфенидона пока не проводились, поэтому на основании имеющейся доказательной базы в настоящее время не представляется возможным говорить о преимуществах того или иного препарата. Также на сегодня нет данных о преимуществах комбинированной терапии данными препаратами перед монотерапией и возможности использования последовательной комбинации препаратами, хотя есть единичные клинические сообщения о благоприятных эффектах переключения и комбинированной терапии [80, 81]. В небольшом пилотном клиническом исследовании II фазы, выполненном в Японии, изучены безопасность, переносимость и фармакокинетика комбинированной терапии нинтеданибом и пирфенидоном [82]. Развития серьезных НЯ при комбинированной терапии 2 антифибротическими препаратами не отмечено.

Легкие и среднетяжелые расстройства ЖКТ являются наиболее частыми НЯ при терапии нинтеданибом, но максимальные концентрации препарата в плазме крови и площадь под фармакокинетической кривой для нинтеданиба и его метаболитов имеют тенденцию к снижению, если нинтеданиб добавляется к пирфенидону [82]. В настоящее время в Великобритании проводится мультицентровое исследование II фазы по изучению фармакокинетики нинтеданиба и пирфенидона при их раздельном и совместном назначении (NCT02606877) [83].

Заключение

ИЛФ является прогрессирующим фиброзирующим заболеванием легких со средней выживаемостью пациентов от момента диагностики около 2–3 лет.

Нинтеданиб является ингибитором тирозинкиназы, мишенью которого являются рецепторы PDGF, FGF и VEGF. Использование нинтеданиба одобрено для терапии ИЛФ на основе результатов исследования II фазы TOMORROW и 2 зеркальных исследований III фазы INPULSIS. В исследованиях INPULSIS при терапии нинтеданибом продемонстрировано значительное уменьшение скорости снижения ФЖЕЛ, однако время до первого обострения ИЛФ и стабилизация показателей КЖ по шкале SGRQ положительно изменились только в исследовании INPULSIS-2. В совокупном анализе исследований TOMORROW и INPULSIS показано, что терапия нинтеданибом по сравнению с плацебо приводит к снижению летальности пациентов.

В исследовании INPULSIS различий по способности нинтеданиба замедлять падение показателя ФЖЕЛ между пациентами с классическим ИЛФ и возможным ИЛФ (возможным паттерном ОИП с тракционными бронхоэктазами по данным КТВР без хирургической биопсии легких) не выявлено. В subgroupовых анализах исследования INPULSIS эффективность терапии нинтеданибом подтверждена у всех пациентов с ИЛФ, независимо от возраста, пола, расы, исходных значений ФЖЕЛ, DLCO, наличия эмфиземы, использования

антирефлюксной терапии или системных ГКС.

В исследовании INPULSIS частота тяжелых НЯ не отличалась значительно между группами нинтеданиба и плацебо. Наиболее частым НЯ при терапии нинтеданибом была диарея, частота ее развития составила около 60%.

В настоящее время пока нет прочной доказательной базы об эффективности терапии нинтеданибом у тяжелых пациентов с ИЛФ с низкими показателями ФЖЕЛ и DL_{CO}, ранними стадиями ИЛФ с сохранными параметрами DL_{CO}, а также при других прогрессирующих фибротических заболеваниях легких (не-ИЛФ).

Необходимо проведение дальнейших исследований по изучению эффективности нинтеданиба у больных ИЛФ и другими фибротическими ИЗЛ при более широких критериях включения, а также изучение эффективности и безопасности комбинации нинтеданиба и пирфенидона. Стратегия терапии больных ИЛФ в идеале должна быть основана на индивидуальных характеристиках каждого больного.

Благодарности

Статья опубликована при финансовой поддержке ООО «Берингер Ингельхайм». ООО «Берингер Ингельхайм» не несет ответственности за содержание статьи. Мнение ООО «Берингер Ингельхайм» может отличаться от мнения авторов статьи и редакции.

Конфликт интересов

Конфликт интересов автором не заявлен. ■

Список литературы

1. Raghu G., Collard H.R., Egan J.J. et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2011; 183 (3): 788–824. DOI: 10.1164/rccm.2009-040GL.
2. Raghu G., Chen S.Y., Yeh W.S. et al. Idiopathic pulmonary fibrosis in US Medicare beneficiaries aged 65 years and older: incidence, prevalence, and survival, 2001–11. *Lancet Respir. Med.* – 2014; 2 (7): 566–572. DOI: 10.1016/S2213-2600(14)70101-8.
3. van Manen M.J., Birring S.S., Vancheri C. et al. Cough in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. Rev.* – 2016; 25 (141): 278–286. DOI: 10.1183/16000617.0090-2015.
4. Yount S.E., Beaumont J.L., Chen S.Y. et al. Health-related quality of life in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Lung.* – 2016; 194 (2): 227–234. DOI: 10.1007/s00408-016-9850-y.
5. Ley B., Collard H.R., King T.E. Jr. Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2011; 183 (4): 431–440. DOI: 10.1164/rccm.201006-0894CI.

6. Collard H.R., Ryerson C.J., Corte T.J. et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. An international working group report. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2016; 194 (3): 265–275. DOI: 10.1164/rccm.201604-0801CI.
7. Cottin V. The impact of emphysema in pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. Rev.* – 2013; 22 (128): 153–157. DOI: 10.1183/09059180.00000813.
8. Behr J., Kreuter M., Hoepfer M.M. et al. Management of patients with idiopathic pulmonary fibrosis in clinical practice: the INSIGHTS-IPF registry. *Eur. Respir. J.* – 2015; 46 (1): 186–196. DOI: 10.1183/09031936.00217614.
9. Raghu G., Amatto V.C., Behr J. et al. Comorbidities in idiopathic pulmonary fibrosis patients: a systematic literature review. *Eur. Respir. J.* – 2015; 46 (4): 1113–1130. DOI: 10.1183/13993003.02316-2014.
10. Bonella F., Kreuter M., Hagemeyer L. et al. Insights from the German compassionate use program of nintedanib for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiration.* – 2016; 92 (2): 98–106. DOI: 10.1159/000448288.
11. Maher R.L., Hanlon J., Hajjar E.R. Clinical consequences of polypharmacy in elderly. *Exp. Opin. Drug Saf.* – 2014; 13 (1): 57–65. DOI: 10.1517/14740338.2013.827660.
12. Vancheri C., Cottin V., Kreuter M. et al. IPF, comorbidities and management implications. *Sarcoidos. Vasc. Diffuse Lung Dis.* – 2015; 32 (Suppl. 1): 17–23.
13. Demedts M., Behr J., Buhl R. et al. High-dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* – 2005; 353 (21): 2229–2242. DOI: 10.1056/NEJMoa042976.
14. Raghu G., Anstrom K.J., King T.E. Jr et al. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* – 2012; 366 (21): 1968–1977. DOI: 10.1056/NEJMoa1113354.
15. Raghu G., Brown K.K., Costabel U. et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with etanercept: an exploratory, placebo-controlled trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2008; 178 (9): 948–955. DOI: 10.1164/rccm.200709-1446OC.
16. King T.E. Jr, Albera C., Bradford W.Z. et al. Effect of interferon gamma-1b on survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (INSPIRE): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* – 2009; 374 (9685): 222–228. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60551-1.
17. Daniels C.E., Lasky J.A., Limper A.H. et al. Imatinib treatment for idiopathic pulmonary fibrosis: Randomized placebo-controlled trial results. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2010; 181 (6): 604–610. DOI: 10.1164/rccm.200906-0964OC.
18. Noth I., Anstrom K.J., Calvert S.B. et al. A placebo-controlled randomized trial of warfarin in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2012; 186 (1): 88–95. DOI: 10.1164/rccm.201202-0314OC.
19. King T.E. Jr, Behr J., Brown K.K. et al. BUILD-1: a randomized placebo-controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2008; 177 (1): 75–81. DOI: 10.1164/rccm.200705-732OC.
20. King T.E. Jr, Brown K.K., Raghu G. et al. BUILD-3: a randomized, controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2011; 184 (1): 92–99. DOI: 10.1164/rccm.201011-1874OC.
21. Raghu G., Million-Rousseau R., Morganti A. et al. Macitentan for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: the randomised controlled MUSIC trial. *Eur. Respir. J.* – 2013; 42 (6): 1622–1632. DOI: 10.1183/09031936.00104612.
22. Raghu G., Behr J., Brown K.K. et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with ambrisentan: a parallel, randomized trial. *Ann. Intern. Med.* – 2013; 158 (9): 641–649. DOI: 10.7326/0003-4819-158-9-201305070-00003.
23. Martinez F.J., de Andrade J.A., Anstrom K.J. et al. Randomized trial of acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* – 2014; 370 (22): 2093–2101. DOI: 10.1056/NEJMoa1401739.
24. Richeldi L., Costabel U., Selman M. et al. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* – 2011; 365 (12): 1079–1087. DOI: 10.1056/NEJMoa1103690.
25. Richeldi L., du Bois R.M., Raghu G. et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* – 2014; 370 (22): 2071–2082. DOI: 10.1056/NEJMoa1402584.
26. Raghu G., Rochwerg B., Zhang Y. et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline: Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. An update of the 2011 clinical practice guideline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2015; 192 (2): e3–e19. DOI: 10.1164/rccm.201506-1063ST.
27. King T.E., Pardo A., Selman M. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet.* – 2011; 378 (9807): 1949–1961. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60052-4.
28. Ahluwalia N., Shea B.S., Tager A.M. New therapeutic targets in idiopathic pulmonary fibrosis. Aiming to rein in runaway wound-healing responses. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2014; 190 (8): 867–878. DOI: 10.1164/rccm.201403-0509PP.
29. Selman M., King T.E., Pardo A. Idiopathic pulmonary fibrosis: prevailing and evolving hypotheses about its pathogenesis and implications for therapy. *Ann. Intern. Med.* – 2001; 134 (2): 136–151.
30. Borensztajn K., Crestani B., Kolb M. Idiopathic pulmonary fibrosis: from epithelial injury to biomarkers – insights from the bench side. *Respiration.* – 2013; 86 (6): 441–452. DOI: 10.1159/000357598.
31. Gunther A., Korfei M., Mahavadi P. et al. Unravelling the progressive pathophysiology of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. Rev.* – 2012; 21 (124): 152–160. DOI: 10.1183/09059180.00001012.
32. Noble P.W., Barkauskas C.E., Jiang D. Pulmonary fibrosis: patterns and perpetrators. *J. Clin. Invest.* – 2012; 122 (8): 2756–2762. DOI: 10.1172/JCI60323.
33. Selman M., Pardo A. Revealing the pathogenic and aging-related mechanisms of the enigmatic idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2014; 189 (10): 1161–1172. DOI: 10.1164/rccm.201312-2221PP.
34. Wuyts W.A., Agostini C., Antoniou K.M. et al. The pathogenesis of pulmonary fibrosis: a moving target. *Eur. Respir. J.* – 2013; 41 (5): 1207–1218. DOI: 10.1183/09031936.00073012.
35. Fukihara J., Kondoh Y. Nintedanib (OFEV) in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Exp. Rev. Respir. Med.* –

- 2016; 10 (12): 1247–1254. DOI: 10.1080/17476348.2016.1249854.
36. Clark J.G., Madtes D.K., Raghu G. Effects of platelet-derived growth factor isoforms on human lung fibroblast proliferation and procollagen gene expression. *Exp. Lung Res.* – 1993; 19 (3): 327–344.
 37. Bonner J.C. Regulation of PDGF and its receptors in fibrotic diseases. *Cytokine Growth Factor Rev.* – 2004; 15 (4): 255–273. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2004.03.006.
 38. Martinet Y., Rom W.N., Grotendorst G.R. et al. Exaggerated spontaneous release of platelet-derived growth factor by alveolar macrophages from patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* – 1987; 317 (4): 202–209. DOI: 10.1056/NEJM198707233170404.
 39. Adamali H.I., Maher T.M. Current and novel drug therapies for idiopathic pulmonary fibrosis. *Drug Des. Devel. Ther.* – 2012; 6: 261–272. DOI: 10.2147/DDDT.S29928.
 40. Xiao L., Du Y., Shen Y. et al. TGF- β 1 induced fibroblast proliferation is mediated by the FGF-2/ERK pathway. *Front. Biosci. (Landmark Ed).* – 2012; 17: 2667–2674.
 41. Yu Z.H., Wang D.D., Zhou Z.Y. et al. Mutant soluble ectodomain of fibroblast growth factor receptor-2 IIIc attenuates bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice. *Biol. Pharm. Bull.* – 2012; 35 (5): 731–736.
 42. Chen Y., Zhao M., Fu M. et al. The role of calcineurin in the lung fibroblasts proliferation and collagen synthesis induced by basic fibroblast growth factor. *Chin. Med. J. (Engl.).* – 2003; 116 (6): 857–862.
 43. Inoue Y., King T.E. Jr, Tinkle S.S. et al. Human mast cell basic fibroblast growth factor in pulmonary fibrotic disorders. *Am. J. Pathol.* – 1996; 149 (6): 2037–2054.
 44. Hetzel M., Bachem M., Anders D. et al. Different effects of growth factors on proliferation and matrix production of normal and fibrotic human lung fibroblasts. *Lung.* – 2005; 183 (4): 225–237. DOI: 10.1007/s00408-004-2534-z.
 45. Wygrecka M., Dahal B.K., Kosanovic D. et al. Mast cells and fibroblasts work in concert to aggravate pulmonary fibrosis: role of transmembrane SCF and the PAR-2/PKC- α /Raf-1/p44/42 signaling pathway. *Am. J. Pathol.* – 2013; 182 (6): 2094–2108. DOI: 10.1016/j.ajpath.2013.02.013.
 46. McKeown S., Richter A.G., O’Kane C. et al. MMP expression and abnormal lung permeability are important determinants of outcome in IPF. *Eur. Respir. J.* – 2009; 33 (1): 77–84. DOI: 10.1183/09031936.00060708.
 47. Simler N.R., Brenchley P.E., Horrocks A.W. et al. Angiogenic cytokines in patients with idiopathic interstitial pneumonia. *Thorax.* – 2004; 59: 581–585. DOI: 10.1136/thx.2003.009860.
 48. Ando M., Miyazaki E., Ito T. et al. Significance of serum vascular endothelial growth factor level in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Lung.* – 2010; 188 (3): 247–252. DOI: 10.1007/s00408-009-9223-x.
 49. Hamada N., Kuwano K., Yamada M. et al. Anti-vascular endothelial growth factor gene therapy attenuates lung injury and fibrosis in mice. *J. Immunol.* – 2005; 175 (2): 1224–1231.
 50. Farkas L., Gauldie J., Voelkel N.F., Kolb M. Pulmonary hypertension and idiopathic pulmonary fibrosis: a tale of angiogenesis, apoptosis, and growth factors. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* – 2011; 45 (1): 1–15. DOI: 10.1165/rcmb.2010-0365TR.
 51. Farkas L., Farkas D., Ask K. et al. VEGF ameliorates pulmonary hypertension through inhibition of endothelial apoptosis in experimental lung fibrosis in rats. *J. Clin. Invest.* – 2009; 119 (5): 1298–1311. DOI: 10.1172/JCI36136.
 52. Inomata M., Nishioka Y., Azuma A. Nintedanib: evidence for its therapeutic potential in idiopathic pulmonary fibrosis. *Core Evid.* – 2015; 10: 89–98. DOI: 10.2147/CE.S82905.
 53. Hilberg F., Roth G.J., Krssak M. et al. BIBF 1120: triple angiokinase inhibitor with sustained receptor blockade and good antitumor efficacy. *Cancer Res.* – 2008; 68: 4774–4782.
 54. Hostettler K.E., Zhong J., Papakonstantinou E. et al. Anti-fibrotic effects of nintedanib in lung fibroblasts derived from patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir. Res.* – 2014; 15: 157. DOI: 10.1186/s12931-014-0157-3.
 55. Wollin L., Maillet I., Quesniaux V. et al. Antifibrotic and anti-inflammatory activity of the tyrosine kinase inhibitor nintedanib in experimental models of lung fibrosis. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2014; 349 (2): 209–220. DOI: 10.1124/jpet.113.208223.
 56. Wollin L., Wex E., Pautsch A. et al. Mode of action of nintedanib in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J.* – 2015; 45 (5): 1434–1445. DOI: 10.1183/09031936.00174914.
 57. Ackermann M., Kim Y.O., Wagner W.L. et al. Effects of nintedanib on the microvascular architecture in a lung fibrosis model. *Angiogenesis.* – 2017; 20 (3): 359–372. DOI: 10.1007/s10456-017-9543-z.
 58. Tandon K., Herrmann F.E., Ayaub E. et al. Nintedanib attenuates the polarization of profibrotic macrophages through the inhibition of tyrosine phosphorylation on CSF1 receptor. Abstract accepted for presentation at: American Thoracic Society International Conference; 2017, 19–24 May; Washington, DC, USA. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2017; 195: A2397.
 59. Arakawa H., Honma K. Honeycomb lung: history and current concepts. *AJR Am. J. Roentgenol.* – 2011; 196 (4): 773–782. DOI: 10.2214/AJR.10.4873.
 60. Tomassetti S., Wells A.U., Costabel U. et al. Bronchoscopic lung cryobiopsy increases diagnostic confidence in the multidisciplinary diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2016; 193 (7): 745–752. DOI: 10.1164/rccm.201504-0711OC.
 61. Travis W.D., Costabel U., Hansell D.M. et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Update of the international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2013; 188 (6): 733–748. DOI: 10.1164/rccm.201308-1483ST.

62. Raghu G., Wells A.U., Nicholson A.G. et al. Effect of nintedanib in subgroups of idiopathic pulmonary fibrosis by diagnostic criteria. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2017; 195 (1): 78–85. DOI: 10.1164/rccm.201602-04020C.
63. Richeldi L., Cottin V., du Bois R.M. et al. Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: Combined evidence from the TOMORROW and INPULSIS[®] trials. *Respir. Med.* – 2016; 113: 74–79. DOI: 10.1016/j.rmed.2016.02.001.
64. Loveman E., Copley V.R., Scott D.A. et al. Comparing new treatments for idiopathic pulmonary fibrosis – a network meta-analysis. *BMC Pulm. Med.* – 2015; 15: 37. DOI: 10.1186/s12890-015-0034-y.
65. Rogliani P., Calzetta L., Cavalli F. et al. Pirfenidone, nintedanib and N-acetylcysteine for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: A systematic review and metaanalysis. *Pulm. Pharm. Ther.* – 2016; 40: 95–103. DOI: 10.1016/j.pupt.2016.07.009.
66. Costabel U., Inoue Y., Richeldi L. et al. Efficacy of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis across prespecified subgroups in INPULSIS. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2016; 193 (2): 178–185. DOI: 10.1164/rccm.201503-05620C.
67. Kolb M., Richeldi L., Behr J. et al. Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and preserved lung volume. *Thorax.* – 2017; 72 (4): 340–346. DOI: 10.1136/tho-raxjnl-2016-208710.
68. Maher T.M., Flaherty K.R., Noble P.W. et al. Effect of baseline FVC on lung function decline with nintedanib in patients with IPF. *Eur. Respir. J.* – 2015; 46 (Suppl. 59): 0A4499. DOI: 10.1183/13993003.congress-2015.0A4499.
69. Raghu G., Crestani B., Bailes Z. et al. Effect of anti-acid medication on reduction in FVC decline with nintedanib. *Eur. Respir. J.* – 2015; 46 (Suppl. 59): 0A4502.
70. Wuyts W.A., Kolb M., Stowasser S. et al. First data on efficacy and safety of nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and forced vital capacity of <50% of predicted value. *Lung.* – 2016; 194 (5): 739–743.
71. Hambly N., Cox G., Kolb M. Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis: tough to define; tougher to manage. *Eur. Respir. J.* – 2017; 49: 1700811. DOI: 10.1183/13993003.00811-2017.
72. Tomioka H., Takada H. Treatment with nintedanib for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir. Case Rep.* – 2017; 5 (2): e00215. DOI: 10.1002/rcr.2.215.
73. Corte T., Bonella F., Crestani B. et al. Safety, tolerability and appropriate use of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir. Res.* – 2015; 16: 116. DOI: 10.1186/s12931-015-0276-5.
74. Ley B., Collard H.R., King T.E. Jr. Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2011; 183 (4): 431–440. DOI: 10.1164/rccm.201006-0894CI.
75. Schmidt S.L., Tayob N., Han M.K. et al. Predicting pulmonary fibrosis disease course from past trends in pulmonary function. *Chest.* – 2014; 145 (3): 579–585. DOI: 10.1378/chest.13-0844.
76. Huang J., Beyer C., Palumbo-Zerr K. et al. Nintedanib inhibits fibroblast activation and ameliorates fibrosis in preclinical models of systemic sclerosis. *Ann. Rheum. Dis.* – 2016; 75 (5): 883–890. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-207109.
77. Maurer B., Distler J.H., Distler O. The Fra-2 transgenic mouse model of systemic sclerosis. *Vascul. Pharmacol.* – 2013; 58 (3): 194–201. DOI: 10.1016/j.vph.2012.12.001.
78. National Institutes of Health Clinical Center. A Trial to Compare Nintedanib with Placebo for Patients with Scleroderma Related Lung Fibrosis. NCT02597933. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02597933> [Accessed 20 July, 2017].
79. National Institutes of Health Clinical Center. Efficacy and Safety of Nintedanib in Patients with Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease (PF-ILD). NCT02999178. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02999178> [Accessed 20 July, 2017].
80. Milger K., Kneidinger N., Neurohr C. et al. Switching to nintedanib after discontinuation of pirfenidone due to adverse events in IPF. *Eur. Respir. J.* – 2015; 46 (4): 1217–1221. DOI: 10.1183/13993003.00584-2015.
81. Hagemeyer L., Tremel M., Priegnitz C., Randerath W.J. Successful concomitant therapy with pirfenidone and nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis: a case report. *Respiration.* – 2016; 91 (4): 327–332. DOI: 10.1159/000444690.
82. Ogura T., Taniguchi H., Azuma A. et al. Safety and pharmacokinetics of nintedanib and pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J.* – 2015; 45 (5): 1382–1392. DOI: 10.1183/09031936.00198013.
83. National Institutes of Health Clinical Center. A Study to Compare the Amount of Nintedanib and Pirfenidone in the Blood When Nintedanib and Pirfenidone Are Given Separately or in Combination. NCT02606877. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02606877> [Accessed 20 July, 2017].

Впервые опубликовано в журнале «Пульмонология», №27 (4), 2017 г., стр. 502–514.

Внебольничная пневмония у беременных



А.И. Синопальников – д.м.н., профессор, Е.А. Стырт
ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава
России, г. Москва

Представлен краткий обзор современных данных об этиологии, патогенезе, диагностике, антибактериальной терапии и вакцинопрофилактике внебольничной пневмонии у беременных.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, беременность, антибактериальная терапия.

A.I. Sinopal'nikov – MD, PhD, DSc, Professor, E.A. Styrт
Russian Medical Academy of Post-Graduate Education, Moscow

Community-acquired pneumonia in pregnancy

A brief review of modern data on etiology, pathogenesis, diagnostics, antibacterial therapy, and vaccine prophylaxis of community-acquired pneumonia in pregnancy is presented.

Keywords: community-acquired pneumonia, pregnancy, antibacterial therapy.

Внебольничная пневмония является самым распространенным и потенциально фатальным неакушерским инфекционным заболеванием у беременных. При этом, несмотря на то что в последнее время получены противоречивые свидетельства распространенности пневмонии и тяжести ее течения/исходов у беременных и у пациентов в общей популяции, очевидно, что указанное заболевание оказывает неблагоприятное воздействие на организмы матери и плода, обуславливая, например, более частое развитие преждевременных родов [1].

Распространенность пневмонии у беременных варьирует в широких пределах, что во многом зависит от известных различий между исследованиями и временем их проведения. Если же суммировать доступные эпидемиологические данные, то обнаруживается следующая закономерность: до 70-х годов XX века заболеваемость пневмонией у беременных составляла порядка 6‰ (6:1000); в последние два десятилетия этот пока-

затель неуклонно снижался, однако в настоящее время вновь отмечен его рост, что связывается с увеличением числа женщин, беременность у которых протекает на фоне хронических заболеваний внутренних органов, включая иммунодефицитные заболевания, наркомании и др. (табл. 1). Следует учитывать и возможность развития заболевания в послеродовом периоде – при этом вероятность пневмонии в случаях кесарева сечения в 2 раза превосходит таковую при родоразрешении через естественные родовые пути (per vias naturalis).

Патогенез

Обсуждение вопросов патогенеза внебольничной пневмонии у беременных уместно начать с представленного С.L. Mendelson [10] оригинального описания аспирации желудочного содержимого во время схваток, обуславливавшей в прошлом около 2% случаев смерти женщин при родах (так называемый кислотно-аспирационный пневмонит). Беременные в принципе предрасположены к аспирации

вследствие повышения внутрижелудочного давления по мере увеличения размеров матки, релаксации гастроэзофагеального сфинктера из-за повышения концентрации циркулирующего в крови прогестерона и замедленного опорожнения желудка. Эти факторы, а также используемые при схватках седативные и анальгезирующие лекарственные средства и энергичная пальпация живота способствуют аспирации. Спинальная анестезия при кесаревом сечении вызывает угнетение кашлевого рефлекса в течение по меньшей мере 4 ч., что повышает риск аспирации. Впрочем, предпринимаемые в последние годы усилия, направленные на профилактику аспирации у рожавшей женщины, дали свои результаты: если в середине прошлого века частота этого осложнения при родах через естественные родовые пути составляла 1:667, то в наши дни аспирация осложняет естественное родоразрешение существенно реже (1:6000).

Помимо указанных факторов риска развития пневмонии у

Таблица 1. Распространенность пневмонии у беременных

| Источник литературы | Заболеваемость, ‰ | Материнская смертность, ‰ | Преждевременные роды, ‰ |
|------------------------------|-------------------|---------------------------|-------------------------|
| М. Finland и Т. Dublin [2] | 6,3 | 24 | 43 |
| Н. Hopwood [3] | 8,5 | 8,7 | нд |
| Т. Benedetti и соавт. [4] | 0,44 | 0 | 15 |
| N. Madinger и соавт. [5] | 0,78 | 4 | 43 |
| K. Berkowitz и A. LaSala [6] | 2,72 | 0 | 6 |
| M. Munn и соавт. [7] | 2,7 | нд | нд |
| N. Yosto соавт [8] | 1,5 | 0 | 13 |
| Y. Jin и соавт. [9] | 1,47 | нд | нд |

Примечание. нд – нет данных.

беременных, следует указать на имеющее место во II и в III триместрах угнетение материнского клеточного иммунитета, включающее снижение пролиферативного ответа лимфоцитов, активности естественных киллеров, ограничение пула циркулирующих Т-хелперов, уменьшение лимфоцитарной цитотоксической активности, а также способности трофобласта продуцировать вещества, блокирующие распознавание в организме матери антигенов гистосовместимости плода. Гормональные изменения, сопровождающие естественное течение беременности, включая повышение уровня прогестерона, человеческого гонадотропина, α -фетопротеина и кортизола, могут также угнетать клеточный иммунитет, что может способствовать развитию ряда специфических инфекций в частности вирусных, грибковых и микобактериальных.

Некоторые физиологические изменения, закономерно наблюдаемые в период беременности – высокое стояние диафрагмы (приблизительно на 4 см), уменьшение функциональной остаточной емкости легких, увеличение потребления кислорода, гиперволемиа – также могут способствовать более тяжелому/осложненному течению пневмонии. Эти факторы, в частности, затрудняют отхождение бронхиального секрета и способны усугубить наблюдаемую при легочной инфекции обструкцию воздухоносных путей.

Таблица 2. Этиология внебольничной пневмонии у беременных [4–6, 11, 12]

| Возбудители | ‰ |
|---|-----|
| Бактериальные возбудители | |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | 17 |
| <i>Haemophilus influenzae</i> | 6 |
| <i>Staphylococcus aureus</i> * | 1,2 |
| <i>Enterobacteriaceae</i> | 1,2 |
| β -гемолитические стрептококки группы А | 0,6 |
| «Атипичные» возбудители | |
| <i>Mycoplasma pneumoniae</i> | 3 |
| <i>Legionella spp.</i> | 1,2 |
| Вирусы | |
| Вирусы гриппа А или В | 2 |
| Вирус кори | 0,6 |
| Вирус ветряной оспы | 3 |
| Прочие возбудители | |
| <i>Mycobacterium tuberculosis</i> | 1,2 |
| <i>Mycobacterium avium complex</i> | 0,6 |
| <i>Pneumocystis jiroveci</i> ** | 0,6 |
| Возбудитель не установлен | 61 |

Примечание. * – включая штаммы, устойчивые к метициллину/оксациллину; ** – у ВИЧ-инфицированных женщин.

Этиология

Эпидемиологические исследования по изучению этиологии внебольничной пневмонии у беременных свидетельствуют о сходстве микроорганизмов с таковыми, вызывающими заболевания у небеременных взрослых женщин. Впрочем, здесь следует упомянуть, что большинство этих исследований являлись наблюдательными и, как правило, ретроспективными, в ходе которых использовались только рутинные методы микробиологической диагностики (культуральные исследования мокроты, гемокультура).

Абсолютное большинство результатов проведенных исследований свидетельствует о доминирующей роли пневмококка в этиологии внебольничной пневмонии у беременных (табл. 2).

Среди потенциальных возбудителей внебольничной пневмонии у беременных особое место занимает вирус гриппа А, что объясняется более высокой летальностью при гриппе по сравнению с показателями у небеременных [13]; при пандемии «испанского» гриппа в 1918 г. показатели летальности у беременных составляли 30–50% [12, 14].

В разгар пандемии «азиатского» гриппа (1957–1958 гг.) около 10% от числа всех летальных исходов приходилось на беременных и практически каждая вторая из умерших женщин детородного возраста была беременна [15]. Во время пандемии «свиного» гриппа H1N1 (2009–2010 гг.) беременные рассматривались как самостоятельная группа риска неблагоприятного исхода заболевания, что характеризовалось более высокими показателями летальности (по сравнению с общей популяцией), увеличением числа преждевременных родов и операций кесарева сечения, выполнявшихся по неотложным показаниям, а также случаев антенатальной гибели плода [16, 17].

Обсуждавшаяся выше предрасположенность беременных к аспирации и как следствие этого к развитию кислотно-аспирационного пневмонита (синдром Мендельсона) объясняет возможное участие в развитии пневмонии анаэробных грамотрицательных энтеробактерий [18].

Диагностика

Диагностика пневмонии у беременных не всегда оказывается легкорешимой задачей. Так, например, в серии наблюдений N. Madinger и соавт. [5] в 20% случаев имела место гиподиагностика заболевания, когда ошибочно диагностировали пиелонефрит, аппендицит (с последовавшим за этим необоснованным оперативным вмешательством) или имели место необъяснимые другими причинами преждевременные роды. При этом одна из главных проблем состоит в дифференциации признаков респираторного дискомфорта, сопровождающих беременность, и собственно симптомов пневмонии.

Так, например, в той или иной степени выраженную одышку отмечают 50% женщин на 19-й неделе нормально протекающей беременности и более 76% – на 31-й неделе [19]. Физиологическая одышка, как правило, отмечается уже в ранние сроки беременности, со временем регрессируя или выходя на плато.

Обычно она не ограничивает повседневную активность беременной и редко наблюдается в состоянии покоя. В этой связи особое беспокойство должна вызывать непропорциональная одышка, тем более что этот симптом достаточно часто (66%) присутствует и в клинической картине внебольничной пневмонии у беременных [3]. В пользу предположения о пневмонии могут свидетельствовать и одновременно беспокоящий женщину кашель (встречается более чем у 90% беременных), продукция мокроты (у 66%) и/или боль в груди (у 50%), а также такие нереспираторные симптомы, как головная боль, слабость, миалгия, потливость и тошнота [3]. Физическое обследование характеризуется ограниченной чувствительностью и специфичностью, в связи с чем для надежного подтверждения или исключения пневмонии необходимо проведение рентгенологического исследования. Важно подчеркнуть, что при обсуждаемом клиническом сценарии риск гиподиагностики пневмонии оказывается существенно выше минимального риска неблагоприятного воздействия рентгеновского облучения на организм матери и плода [20]. Из этого следует и очевидный практический вывод – у всех беременных при наличии персистирующей респираторной симптоматики следует выполнить рентгенографию органов грудной клетки (при соблюдении известных мер защиты) [18]. При этом следует учитывать, что обнаруживаемые на рентгенограмме альвеолярные затенения, помимо пневмонии, могут быть проявлениями некардиогенного отека легких при преэклампсии и эклампсии, отека легких, вызванного приемом токолитиков, аспирационного пневмонита и, в крайне редких случаях хориокарциномы и метастатического поражения легких. Впрочем, подобные патологические состояния крайне редки и не создают значительных дифференциально-диагностических трудностей при разграничении с пневмонией, особенно в I триме-

стре беременности [21]. В случае госпитализации необходима оценка оксигенации крови (пульсоксиметрия или исследование газового состава артериальной крови). При наличии продуктивного кашля целесообразно выполнение бактериоскопии (с окраской по Граму) и культурального исследования мокроты. Учитывая высокий процент ложноположительных результатов, исследование гемокультуры (взятие двух образцов венозной крови) следует рекомендовать только при тяжелом течении заболевания у пациенток, ранее не получавших антибиотики. В рамках рутинного обследования проведение иммуносерологических исследований не рекомендуется. При тяжелом течении заболевания оправдано использование иммунохроматографических тестов с определением антигенов *L. pneumophila* (серогруппа I) и *S. pneumoniae* в моче.

Оценка степени тяжести/прогноза

Традиционно используемые в оценке тяжести течения/прогноза и выборе места лечения больных внебольничной пневмонией клинические шкалы – PSI [22], CURB-65/CRB-65 [23] и др. в случае развития пневмонии, осложняющей течение беременности, имеют очевидные ограничения. Так, например, согласно результатам исследования M. Shariatzadeh и T. Marrie [24] среди больных внебольничной пневмонией с низким классом риска неблагоприятного исхода (PSI I–II) беременные госпитализировались в 2 раза чаще, чем их небеременные сверстницы. Эти и другие данные свидетельствуют либо о недооценке актуального состояния пациенток при использовании соответствующих шкал, либо, напротив, о более осторожном отношении врача к ведению беременных. В этом плане показательно исследование N. Yost и соавт. [8], результаты которого свидетельствовали о том, что если бы врачи при использовании шкалы PSI формально следовали соответствующим рекомендациям по

выбору места лечения, то у 2/3 беременных, госпитализированных в связи с интеркуррентной пневмонией, лечение проводилось бы в амбулаторных условиях (но при этом в 12,7% случаев в последующем потребовалась бы госпитализация ввиду осложненного течения заболевания).

При этом очевидно, что существующие критерии госпитализации в отделение интенсивной терапии взрослых больных, переносящих внебольничную пневмонию [25, 26], применительно к беременным следует либерализовать, учитывая плохую переносимость ими гипоксемии. Здесь же следует принимать во внимание и вероятность более стремительного прогрессирования легочного поражения при ряде вирусных инфекций у беременных. Так, например, в период пандемии гриппа А (H1N1) частота госпитализации беременных в отделение интенсивной терапии в 4 раза превышала таковую в общей популяции [27].

Антибактериальная терапия

Стартовая антибактериальная терапия внебольничной пневмонии у беременных имеет эмпирический характер, и при ее назначении необходимо учитывать перечень актуальных возбудителей заболевания – *S. pneumoniae* (включая лекарственно-устойчивые штаммы в случаях недавнего приема антибиотиков, наличия сопутствующих заболеваний внутренних органов или контакта с детьми, посещающими дошкольные учреждения), *H. influenzae* (особенно у курящих женщин), атипичные возбудители, включая *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* и в случае тяжелого течения заболевания *L. pneumophila*, а также доказательства эффективности и безопасности антибактериальных препаратов [21, 28] (табл. 3). При этом важно подчеркнуть, что в официальных инструкциях производителей всех разрешенных к применению у беременных антибиотиков указано: «с осторожностью». Это означает,

что официальные запреты на применение препаратов в период беременности не установлены либо научные сведения об их возможном применении в период беременности отсутствуют или противоречивы. Отсюда следует очевидный вывод – применение антибиотиков возможно только по строгим показаниям или при угрожающих жизни состояниях при уверенности врача в том, что потенциальная польза от их назначения у беременных превышает возможный вред для плода.

С учетом сказанного выше в изданные в 2010 г. РРО и МАКМАХ практические рекомендации по ведению взрослых больных с внебольничной пневмонией следует внести следующие коррективы [29].

1. При развитии пневмонии у беременных госпитализация обязательна независимо от тяжести ее течения.

2. При нетяжелом течении внебольничной пневмонии у беременных в зависимости от выраженности респираторных/конституциональных симптомов и отсутствия/наличия факторов риска лекарственной устойчивости *S. pneumoniae* в качестве стартовой терапии следует назначать:

1) в случае минимальной выраженности симптомов и при отсутствии факторов риска лекарственной устойчивости *S. pneumoniae*: азитромицин (предпочтительнее эритромицина ввиду лучшей переносимости [8]. Имеющиеся доказательства неблагоприятного действия на плод делают нецелесообразным применение кларитромицина);

2) при минимальной выраженности симптомов и наличии факторов риска лекарственной устойчивости *S. pneumoniae*: азитромицин в комбинации с амоксициллином (1 г 3 раза в сутки) или цефуроксимом (500 мг 2 раза в сутки);

3) при большей выраженности симптомов и отсутствии факторов риска лекарственной устойчивости *S. pneumoniae*: азитромицин

или эритромицин внутривенно;

4) при большей выраженности симптомов и наличии факторов риска лекарственной устойчивости *S. pneumoniae*: азитромицин или эритромицин внутривенно + цефтриаксон/цефотаксим или цефуроксим внутривенно.

3. При тяжелом течении пневмонии в качестве стартовой терапии следует назначать:

1) при отсутствии факторов риска инфекции *Pseudomonas aeruginosa* (бронхоэктазы, длительный прием системных глюкокортикоидов и др.): цефтриаксон/цефотаксим внутривенно + макролид (азитромицин или эритромицин) внутривенно;

2) при наличии факторов риска *P. aeruginosa*-инфекции: антисинегнойный β-лактам внутривенно (имипенем, меропенем, цефепим, пиперациллин/тазобактам) + аминогликозид внутривенно (амикацин, тобрамицин) + макролид (азитромицин, эритромицин) внутривенно.

В связи с тем что при гриппе беременные являются группой повышенного риска развития осложнений, угрожающих жизни, им показана неотложная противовирусная терапия (осельтамивир), которую следует начинать как можно раньше (желательно в первые 48 ч.) после появления симптомов, не дожидаясь результатов лабораторных тестов. Лечение беременных с тяжелым и прогрессирующим течением гриппа необходимо проводить и в более поздние сроки, а при отсутствии осельтамивира, согласно Информационному письму Минздрава России от 28 ноября 2009 г. №24-5/10/2-9533 «Грипп А/Н1N1 и вызванная им пневмония у беременных. Этиотропная и респираторная терапия», можно использовать занамивир. Следует подчеркнуть, что ингибиторы нейраминидазы – осельтамивир и занамивир по уровню безопасности относятся к категории С, что указывает на отсутствие клинических исследований по оценке безопасности применения указанных препаратов у беременных и кормящих.

Тем не менее имеющиеся данные по оценке рисков и преимуществ указывают на то, что у беременных с подозреваемым или подтвержденным гриппом необходимо проведение противовирусной терапии, так как польза от ее применения превышает возможный риск для плода.

Вакцинопрофилактика

Рекомендации по обязательной вакцинопрофилактике гриппа у всех беременных независимо от триместра беременности или у женщин, планирующих забеременеть в наступающем «респираторном» сезоне, фигурируют на страницах соответствующих документов Комитета советников по иммунизационной практике (Advisory Committee on Immunization Practice) и Американской коллегии акушеров и гинекологов (American College of Obstetricians and Gynecologists) начиная с 2004 г. и основываются на многочисленных доказательствах профилактической эффективности гриппозной вакцины у беременных и новорожденных [31, 32]. Эти же рекомендации распространяются и на женщин в послеродовом периоде.

В противоположность этому данные, которые аргументировали бы рутинное применение 23-валентной полисахаридной или 13-валентной конъюгированной пневмококковой вакцины, на сегодняшний день отсутствуют [33]. Одновременно с этим имеются многочисленные свидетельства безопасного назначения 23-валентной полисахаридной вакцины женщинам в разные сроки беременности, что не сопровождалось

Таблица 3. Профиль безопасности антибактериальных препаратов у беременных

| Антибиотики | Классификация FDA [30] | Классификация W. Lim и соавт. [21] |
|------------------------------|------------------------|------------------------------------|
| Пенициллины | √ | B |
| Цефалоспорины | √ | B |
| Эритромицин | √ | B |
| Кларитромицин | Δ | C |
| Азитромицин | Δ | B |
| Тетрациклины | × | D |
| Фторхинолоны | × | C |
| Метронидазол | √ | B |
| Ванкомицин | Δ | B |
| Клиндамицин | √ | B |
| Триметоприм/сульфаметоксазол | √ | C |

Примечание. √ – нежелательные явления могли быть выявлены в ходе доклинических исследований на животных, но в опубликованных материалах клинических исследований указания на нежелательные явления отсутствуют; Δ – исследования на животных выявили неблагоприятное действие на плод, но отсутствуют полученные в ходе контролируемых исследований доказательства такого эффекта у человека; × – имеются доказательства неблагоприятного действия на плод, но возможный риск может быть превзойден клиническим эффектом; B – изучение репродукции на животных не выявило риска неблагоприятного действия на плод, а адекватных и строго контролируемых исследований у беременных женщин не проведено; C – изучение репродукции в опытах на животных выявило неблагоприятное действие на плод, а адекватных и строго контролируемых исследований у беременных женщин не проведено, однако потенциальная польза, связанная с применением лекарственного средства у беременных, может оправдать его использование, несмотря на возможный риск; D – имеются доказательства риска неблагоприятного действия на плод человека, полученные при проведении исследований или на практике, однако потенциальная польза, связанная с применением лекарственного средства у беременных, может оправдать его использование, несмотря на возможный риск.

увеличением числа спонтанных abortов, преждевременных родов или доказательствами ее тератогенного действия [34]. Согласно мнению экспертов Центра по контролю и профилактике заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention, США), в настоящее время 23-валентную полисахаридную

вакцину рекомендуется применять у беременных при наличии известных медицинских факторов риска (хронические сердечно-сосудистые и/или бронхолегочные заболевания, заболевания печени и почек, сахарный диабет, наличие кохлеарного имплантата, курение и др.) [35]. ■

Список литературы

1. Mehta N., Hardy E., Powrie R. Respiratory disease in pregnancy. Best Practice & Research Clin. Obstet. Gynaecol. – 2015; 29: 598–611.
2. Finland M., Dublin T.D. Pneumococcal pneumonias complicating the pregnancy and puerperium. J. A. M. A. – 1939; 112: 1027–32.
3. Hopwood H.G. Pneumonia in pregnancy. Obstet. Gynecol. – 1965; 25: 875–9.
4. Benedetti T.J., Valle R., Ledger W.J. Antepartum pneumonia in pregnancy. Am. J. Obstet. Gynecol. – 1982; 144: 413–7.
5. Madinger N.E., Greespoon J.S., Ellrodt A.G. Pneumonia during pregnancy: has modern technology improved maternal and fetal outcome? Am. J. Obstet. Gynecol. – 1989; 161: 657–2.
6. Berkowitz K., LaSala A. Risk factors associated with the increasing prevalence of pneumonia during pregnancy. Am. J. Obstet. Gynecol. – 1990; 163: 981–5.

7. Munn M.B., Groome L.J., Atterbury J.L. et al. Pneumonia as a complication of pregnancy. *J. Matern. Fetal. Med.* – 1999; 8: 151–4.
8. Yost N.P., Bloom S.L., Richey S.D. et al. An appraisal of treatment guidelines for antepartum community-acquired pneumonia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2000; 183: 131–5.
9. Jin Y., Carriere K.C., Marrie T.J., et al. The effects of community-acquired pneumonia during pregnancy ending in a live birth. *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2003; 18: 800–6.
10. Mendelson C.L. The aspiration of stomach contents into the lung during obstetric anesthesia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1946; 52: 191–205.
11. Richey S.D., Roberts S.W., Ramin K.D. et al. Pneumonia complicating pregnancy. *Obstet. Gynecol.* – 1994; 84: 525–8.
12. Khan S., Niederman M.S. Pneumonia in the pregnant patient. In: Rosene-Montela K., Bourjeily G., eds. *Pulmonary problems in pregnancy*. New York: Humana Press. – 2009. – P. 177–196.
13. McKinney W.P., Volkert P., Kaufman J. Fatal swine influenza pneumonia during late pregnancy. *Arch. Intern. Med.* – 1990; 150: 213–5.
14. Goodnight W.H., Soper D.E. Pneumonia in pregnancy. *Crit. Care. Med.* – 2005; 33: S390–S7.
15. Winterbauer R.H., Ludwig W.R., Hammar S.P. Clinical course, management and long-term sequelae of respiratory failure due to influenza viral pneumonia. *Johns. Hopkins. Med. J.* – 1977; 141: 148–55.
16. Siston A.M., Rasmussen S.A., Honein M.A., et al. Pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus illness among pregnant women in the United States. *J. A. M. A.* – 2010; 303: 1517–25.
17. Boon L.H., Tahir M. Influenza A(H1N1) 2009 (Swine Flu) and pregnancy. *J. Obstet. Gynecol. India.* – 2011; 61: 386–93.
18. Brito V., Niederman M.S. Pneumonia complicating pregnancy. *Clin. Chest. Med.* – 2011; 32: 121–32.
19. Milne J.A., Howie A.D., Pack A.I. Dyspnoea during normal pregnancy. *Br. J. Obstet. Gynecol.* – 1978; 85: 260–3.
20. Diethelm L., Xu H. Diagnostic imaging of the lung during pregnancy. *Clin. Obstet. Gynecol.* – 1996; 39: 36–55.
21. Lim W.S., Macfarlane J.T., Colthorpe C. Treatment of community-acquired lower respiratory tract infections during pregnancy. *Am. J. Respir. Med.* – 2003; 2: 221–3.
22. Fine M.J., Auble T.E., Yealy D.M. et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N. Engl. J. Med.* – 1997; 336: 243–50.
23. British Thoracic Society Guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. *Thorax.* – 2001; 56 (Suppl. 4): 1–64.
24. Shariatzadeh M.R., Marrie T.J. Pneumonia during pregnancy. *Am. J. Med.* – 2006; 119: 872–6.
25. Mandell L.A., Wunderink R.G., Anzueto A. et al. Infectious diseases society of America/American thoracic society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin. Infect. Dis.* – 2007; 44: S27–72.
26. Chuchalin A.G., Sinopalnikov A.I., Kozlov R.S., et al. Clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention severe community-acquired pneumonia in adults. *Klinicheskaya microbiologiya i antimicrobnaya khimioterapiya.* – 2015; 17 (2): 84–126. (in Russian)
27. Louie J.K., Acosta M., Jamieson D.J. et al. Severe 2009 H1N1 influenza in pregnant and postpartum women in California. *N. Engl. J. Med.* – 2010; 362: 27–35.
28. Sheffield J.S., Cunningham F.G. Community-acquired pneumonia in pregnancy. *Obstet. Gynecol.* – 2009; 114: 915–22.
29. Chuchalin A.G., Sinopalnikov A.I., Kozlov R.S., et al. Community-acquired pneumonia in adults: practical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention (Manual for doctors). *Klinicheskaya microbiologiya i antimicrobnaya khimioterapiya.* – 2010; 12 (3): 186–125. (in Russian)
30. Food and Drug Administration, USA (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов, США) – www.fda.gov
31. CDC. Prevention and Control of influenza with vaccines. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practice (ACIP). *MMWR.* – 2013; 62: No.RR-07.
32. American Congress of Obstetricians and Gynecologists on obstetric practice. ACOG committee opinion no. 468: influenza vaccination during pregnancy. *Obstet. Gynecol.* – 2010; 116: 1006–1007.
33. Swamy G.K., Heine R. Vaccinations for pregnant women. *Obstet. Gynecol.* – 2015; 125: 212–226.
34. Makris M.C., Polyzos K.A., Mavros M.N. et al. Safety of hepatitis B, pneumococcal polysaccharide and meningococcal polysaccharide vaccines in pregnancy: a systematic review. *Drug. Safety.* – 2012; 35: 1–14.
35. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for vaccinating pregnant women. Available at: <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/preg-guide.htm.psv23>. Retrieved January 2, 2014.

УДК 616.211-002-056.3

Терапевтический эффект препарата Аква Марис® Эктоин у больных с аллергическим интермиттирующим ринитом



М.А. Мокроносова¹ – д.м.н., зав. лабораторией, Т.М. Желтикова¹ – д.б.н., А.С. Арефьева¹ – младший научный сотрудник, Г.Д. Тарасова² – д.м.н., главный научный сотрудник
¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», г. Москва
² ФГБУ «Научно-клинический центр оториноларингологии» Федерального медико-биологического агентства России», г. Москва

Цель работы: оценить терапевтическую эффективность препарата Аква Марис® Эктоин в качестве «барьерного средства» при терапии больных АИР.

Пациенты и методы. Обследование проводили с 17 апреля по 24 мая 2015 г. в Московском регионе. Под наблюдением находилось 36 пациентов в возрасте от 20 до 45 лет с АИР. Согласно общепринятым стандартам диагностики, обследование включало: данные анамнеза, анкетирования, кожных проб с основным набором ингаляционных аллергенов, определение специфических IgE-антител в сыворотке крови к пыльцевым аллергенам, цитологический анализ назального секрета, оториноларингологический осмотр с регистрацией топических симптомов. Используемый в работе спрей для носа Аква Марис® Эктоин – натуральный продукт, содержит комбинацию эктоина и изотонического раствора морской соли. Пациентам назначали препарат Аква Марис® Эктоин по следующей схеме: по 1–2 впрыскивания в каждую половину носа 3–4 раза в день. При необходимости препарат разрешалось использовать так часто, как это было необходимо.

Результаты. Все пациенты были распределены на три группы:

- 1-я группа – пациенты, у которых применение препарата Аква Марис® Эктоин приводило к снижению симптомов (20 из 34 пациентов – 59%);
- 2-я группа – пациенты, у которых состояние ухудшилось (6 из 34 пациентов – 18%);
- 3-я группа – пациенты, у которых выраженность клинических симптомов АИР не изменилась (8 из 34 пациентов – 23%).

Таким образом, пациентов, у которых применение препарата Аква Марис® Эктоин приводило к снижению симптомов, было в 2,6 и 3,3 раза больше, чем пациентов, у которых выраженность клинических симптомов АИР не изменилась или у которых состояние ухудшилось. Наибольшее количество пациентов отмечало улучшение состояния по следующим симптомам: воспаление конъюнктивы и век, слезотечение, зуд в носу, стекание отделяемого по задней стенке глотки, нарушение обоняния на фоне снижения концентрации эозинофилов в назальном секрете.

Заключение. Таким образом, использование монотерапии препаратом Аква Марис® Эктоин на ранних этапах развития аллергического сезонного воспаления в верхних дыхательных путях позволяет существенно снизить антигенную нагрузку на слизистую оболочку полости носа сенситивизированного организма. В этой связи включение препарата Аква Марис® Эктоин в стандарт лечения аллергического ринита в качестве «барьерного средства» представляется актуальным.

Ключевые слова: аллергический ринит, пыльца, барьерная терапия.

M.A. Mokronosova¹ – MD, Head of Clinic, T.M. Zheltikova¹ – Doctor of Biological Sciences, A.S. Aref'eva¹ – junior research associate, G.D. Tarasova² – MD, chief research associate

¹ Federal State Budgetary Scientific Institution Scientific Research Institute of Vaccines and Serums named after I.I. Mechnikov, Moscow

² Federal State Budgetary Institution Clinical Research Centre for Otorhinolaryngology to the Federal Medico-Biological Agency of the Russian Federation, Moscow

Therapeutic effect of the preparation Aqua Maris® Ectoin in patients with allergic intermittent rhinitis

The objective of the work: to assess therapeutic efficacy on the preparation Aqua Maris® Ectoin as a «barrier solution» for patients with AIR.

Patients and methods. The examination was performed at the period of April, 17 to May 24, 2015 in Moscow region. 36 patients at the age of 20 to 45 years with AIR were observed. According to the general diagnostic standards the examination included: medical history data, survey, skin test with the basic set of inhalation allergens, defining the specific IgE-antibodies to pollen antigens in the serum, cytological analysis of the nasal secretion, otorhinolaryngological examination with the topical syndromes record.

The spray Aqua Maris® Ectoin used in the work is a natural product that contains a combination of ectoin and isotonic solution of sea salt. The patients were prescribed the preparation Aqua Maris® Ectoin according to the following treatment regimen: 1–2 spray into each nostril 3–4 times per day. When required the preparation was allowed to use as frequently as necessary.

Results. All the patients were divided into 3 groups:

- Group 1 – the patients in which the application of the preparation Aqua Maris® Ectoin resulted in reduction of the syndromes (20 of 34 patients; 59%);
- Group 2 – the patients in which the condition became worse (6 of 34 patients; 18%);
- Group 3 – the patients in which the AIR symptoms severity did not change (8 of 34 patients; 23%).

Therefore, the number of patients in which the application of the preparation Aqua Maris® Ectoin resulted in reduction of the syndromes exceeded the number of patients where the AIR symptoms severity did not change or the condition became worse, by 2,6 and 3,3 times.

The highest number of patients noted the following symptoms of deterioration of the condition: conjunctiva and lids inflammation, tears, nasal itching, post-nasal drip, impaired olfaction against the background of the low concentration of eosinophils in the nasal secretion.

Conclusion. Therefore, the application of the monotherapy with the preparation Aqua Maris® Ectoin at the early stage of development of allergic seasonal inflammation of the upper respiratory tract provides significant decrease in the allergic load on the nasal mucosa of the sensitized organism. In view of this fact, the inclusion of the preparation Aqua Maris® Ectoin into the standard of allergic rhinitis treatment as a «barrier solution» is deemed important.

Keywords: *allergic rhinitis, pollen, barrier therapy.*

Аллергический интермиттирующий ринит (АИР) – сезонное заболевание, обусловленное аллергическим воспалением слизистой оболочки полости носа, вызванным сенсibilизацией к пыльце растений и появлением в атмосфере пыльцевых аллергенов [1, 2]. На протяжении XX века во многих странах отмечался рост заболеваемости поллинозом. Так, в Швейцарии в 1926 г. сенной лихорадкой страдало 0,82% населения, в 1958 г. – 4,8%, в 1985 г. – уже 9,6%, а к 1995 г. этот показатель увеличился до 14,2% [3, 4]. Пик заболеваемости приходится на молодой возраст. Например, по данным эпидемиологических исследований, проведенных во Франции, аллергическим сезонным ринитом страдают 5–6% детей, 11–18% подростков и 25% молодых взрослых [5]. В зависимости от сроков цветения различных растений, экспозиции пыльцевых аллергенов и индивидуальной чувствительности выраженность проявлений ринита среди пациентов значительно варьирует [4].

Пыльца ветроопыляемых (анемофильных) растений, циркулирующая в воздухе в высокой

концентрации, обладает высокой аллергенной активностью. Выброс пыльцы у большинства растений происходит ранним утром, но ее концентрация в воздухе достигает максимальных значений днем или ранним вечером. Пыльцевые зерна имеют размер от 10 до 200 мкм. Однако наибольший интерес представляют размеры пыльцы березы, ольхи, злаков, являющихся доминирующими аллергенами в средней полосе России. Их размеры варьируют в диапазоне 15–30 мкм. В результате многолетних наблюдений была установлена зависимость содержания пыльцевых зерен в воздухе от абиотических факторов и метеорологических условий. В дождливые дни концентрация пыльцы резко уменьшается, однако повышение влажности способствует дезагрегации пыльцевых зерен с образованием более мелких частиц, способных проникать в нижние дыхательные пути. Суммарное содержание пыльцевых зерен в разгар пыления растений в средней полосе Европы и России может достигать 3000–15000 пыльцевых зерен/м³ атмосферного воздуха [4, 6, 7].

Пыльцевые зерна, попав в атмосферу, быстро разрушаются, образуя мелкие частицы, содержащие белковые молекулы с аллергенной активностью. В связи с этим некоторые авторы считают недостаточным определение содержания в воздухе лишь неповрежденных пыльцевых зерен, поскольку концентрация аллергенов не всегда соответствует концентрации самой пыльцы [6].

В то же время в естественных условиях для проявления первых клинических симптомов поллиноза у наиболее чувствительных пациентов достаточно концентрации 20 зерен/м³ [8]. Это связано, по-видимому, с тем, что длительное время экспозиции приводит к тому, что в органах-мишенях накапливается значительное количество аллергенов. Например, на поверхности эпителия дыхательных путей концентрация их может достигать более 1 мг/мл, что достаточно для возникновения аллергического воспаления.

Контакт слизистой оболочки дыхательных путей больных поллинозом с пыльцевыми аллергенами вызывает развитие эозино-

филии в назальном секрете [9, 10]. Тяжесть клинических проявлений поллиноза коррелирует с концентрацией пыльцы в атмосфере [8]. Ранее нами была выявлена прямая зависимость между концентрацией пыльцевых зерен ветроопыляемых деревьев в атмосфере и уровнем эозинофилии назального секрета у пациентов с поллинозом [11]. Однако, учитывая многофакторный генез заболевания, корреляция между тяжестью течения АИР, содержанием эозинофилов в назальном секрете и концентрацией пыльцы в атмосфере у различных пациентов варьирует [12].

Одним из важных этапов терапии АИР принято считать ограничение (прекращение) контакта слизистой оболочки дыхательных путей с пылью [5] и др. Таким образом, актуальна разработка профилактических мероприятий по элиминации и предотвращению контакта пыльцы со слизистой оболочкой верхних дыхательных путей.

Цель исследования. Оценить терапевтическую эффективность препарата Аква Марис® Эктоин в качестве «барьерного средства» при терапии больных АИР.

Пациенты и методы исследования

Обследование проводили с 17 апреля по 24 мая 2015 г. в Московском регионе. Под наблюдением находилось 36 пациентов в возрасте от 20 до 45 лет с АИР. Согласно общепринятым стандартам диагностики, обследование включало: данные анамнеза, анкетирование, кожные пробы с основным набором ингаляционных аллергенов, определение специфических IgE-антител в сыворотке крови к пыльцевым аллергенам, цитологический анализ назального секрета, оториноларингологический осмотр с регистрацией топических симптомов.

Критерии включения пациентов в исследование:

- 1) наличие подтвержденной анализами моноаллергии к пыльце деревьев;
- 2) возраст от 18 до 60 лет;

- 3) пациенты обоего пола;
- 4) пациенты, получившие два курса АСИТ;

5) наличие АИР легкой и средней степеней тяжести;

6) подписание информированного согласия.

Критерии исключения:

- 1) наличие АИР тяжелой степени;
- 2) пациенты менее 18 лет и старше 60 лет;

3) наличие острого воспалительного процесса любой локализации;

4) наличие психического заболевания, не позволяющего пациенту участвовать в исследовании;

5) некомплаентность пациента;

6) наличие искривления перегородки носа со значительным затруднением носового дыхания;

7) операции в полости носа менее 1 месяца назад;

8) использование топических и системных противоаллергических препаратов.

Пациенты были обследованы дважды: на первом визите, который выполняли в конце апреля перед началом цветения березы, и на втором – в середине мая. В момент обращения и в процессе обследования пациенты не получали лекарственную противоаллергическую терапию.

Все пациенты заполняли регистрационную карту.

Риноцитограмма. Назальный секрет собирали из обеих половин носа на предметное стекло. Препарат окрашивали отдельным методом красителями эозином и азуром. Подсчитывали не менее 200 клеточных элементов и определяли процентное содержание нейтрофильных и эозинофильных лейкоцитов, эпителиальных клеток, наличие гранул. Исследование больным осуществляли дважды: до курса терапии и после использования препарата Аква Марис® Эктоин.

Препарат Аква Марис® Эктоин. Аква Марис® Эктоин – спрей для носа – натуральный продукт, который содержит комбинацию эктоина и изотонического раствора морской соли. Препарат за счет формирова-

ния на поверхности слизистой оболочки полости носа своеобразного «водного щита» (Эктоин Гидрокомплекс) препятствует адгезии аллергенов и других инородных частиц. Входящая в состав препарата морская соль (вспомогательный ингредиент) способствует регенерации слизистой оболочки, поврежденной под воздействием аллергенов.

Пациентам назначали препарат Аква Марис® Эктоин по следующей схеме: по 1–2 впрыскивания в каждую половину носа 3–4 раза в день. При необходимости препарат разрешалось использовать так часто, как это было необходимо.

Данные по пыльцевому мониторингу брали на сайте <http://www.allergology.ru/monitoring.aspx>, <http://www.allergology.ru/monitoring/archive.aspx>. В качестве модельного объекта была выбрана пыльца березы, поскольку в средней полосе России это один из ведущих пыльцевых аллергенов.

Статистические методы исследования. Статистическую обработку количественных данных выполняли с помощью статистических формул программы Microsoft Office Excel 2010 и Statistika 6.0.

Результаты и обсуждение

В исследование были отобраны 36 пациентов с АИР, 2 из которых не полностью заполнили регистрационную карту и выбыли из исследования. Среди всех оставшихся 34 пациентов была зарегистрирована заложенность носа. Другие симптомы АИР были выявлены в разной степени выраженности и не у всех пациентов (рис. 1).

Все пациенты по результатам данных анамнеза, оториноларингологического и аллергологического осмотра при включении в исследование и при выходе из него (по его результатам) были распределены на три группы.

В 1-ю группу вошли пациенты, у которых применение препарата Аква Марис® Эктоин приводило к снижению симптомов (20 из 34 пациентов – 59%) (рис. 2).

Во 2-ю группу вошли пациенты, у которых состояние ухудшилось (6

АКВА МАРИС®

спрей назальный 20 мл

ЭКТОИН

Профилактика и лечение аллергического насморка!



**ОБРАЗУЕТ ЗАЩИТНЫЙ
ГИДРОКОМПЛЕКС, БЛОКИРУЮЩИЙ
РАЗВИТИЕ АЛЛЕРГИЧЕСКОЙ РЕАКЦИИ**

- **Облегчает симптомы аллергии:
зуд, насморк, чихание и заложенность носа**
- **Снижает неблагоприятное воздействие аллергенов на
раздраженную слизистую оболочку носа**

Основные противопоказания: детский возраст до 2-х лет

Основные побочные действия: не выявлены.

Условия отпуска из аптек: без рецепта



Представительство ЯДРАН – ГАЛЕНСКИ ЛАБОРАТОРИЙ а.о.
в РК, г. Алматы, ул. Жамакеева, 126,
тел. +7 727 271 80 44
www.jadran.ru



Взрослым и детям с 2-х лет

PK-MNH-5 №011887 от 17.09.2013 г. до 17.09.2018 г.

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ВНИМАТЕЛЬНО ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ИЗДЕЛИЯ МЕДИЦИНСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ

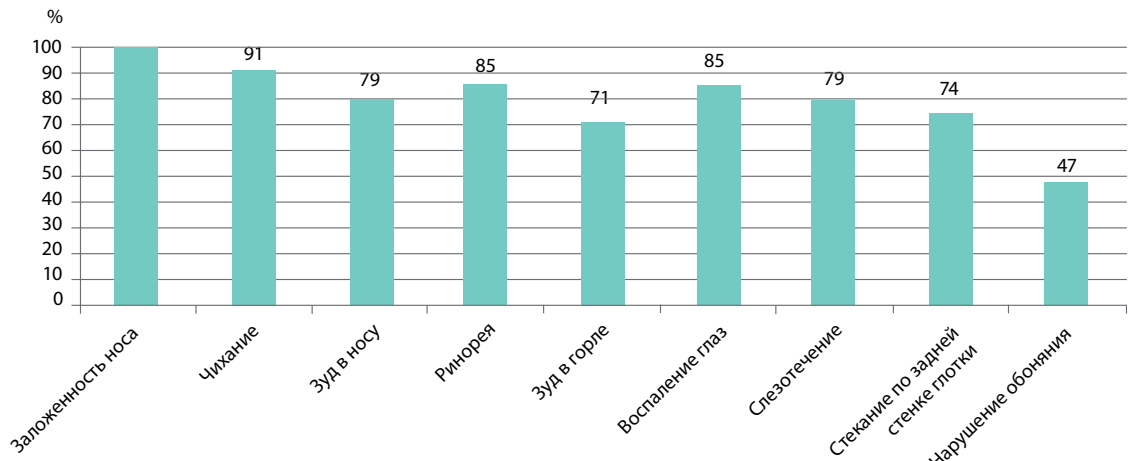


Рисунок 1. Частота выявления различных клинических симптомов (%) АИР у обследованных больных (n=34)

из 34 пациентов – 18%) (рис. 3).

3-я группа состояла из больных, у которых выраженность клинических симптомов АИР в большинстве случаев не изменилась (8 из 34 пациентов – 23%) (рис. 4).

Таким образом, у пациентов, у которых применение препарата Аква Марис® Эктоин приводило к снижению симптомов, было в 2,6 и 3,3 раза больше, чем пациентов, у которых выраженность клинических симптомов АИР не изменилась или у которых состояние ухудшилось.

Наибольшее количество пациентов отмечало улучшение состояния по следующим симптомам: воспаление конъюнктивы и век, слезотечение, зуд в носу, стекание отделяемого по задней стенке глотки, нарушение обоняния на фоне снижения концентрации эозинофилов в назальном секрете (табл., рис. 5).

Элиминационная терапия (предотвращение (прерывание) контакта аллергена и организма человека) является неотъемлемой и наиболее важной частью комплексной терапии АИР. Элиминация пыльцы со слизистой оболочки дыхательных путей может осуществляться несколькими путями:

- первый – это переезд в другую климатическую зону, где отсутствует растительность, вызывающая сенсибилизацию;
- второй – это пребывание в закрытом помещении, снабженном качественными воздухоочистителями, в течение периода палинации деревьев;
- третий – вымывание пыльцевых зерен из полости носа с помощью изотонического солевого раствора;
- четвертый состоит в защите слизистой оболочки дыхательных путей путем на-

несения на нее «барьерных» препаратов, препятствующих проникновению аллергенов в организм человека. Они, образуя пленку на поверхности слизистой оболочки, «разобщают» аллерген и организм человека и выполняют барьерную роль. Недавно в клиническую практику вошли так называемые «барьерные средства», которым и является Аква Марис® Эктоин. Учитывая то, что первые два метода достаточно проблематичны для многих больных, страдающих поллинозом, третий и четвертый методы доступны каждому как легко воспроизводимые и безвредные.

В период с 17 апреля по 24 мая 2015 г. в Московском регионе была определена эффективность монотерапии препаратом Аква Марис® Эктоин больных с

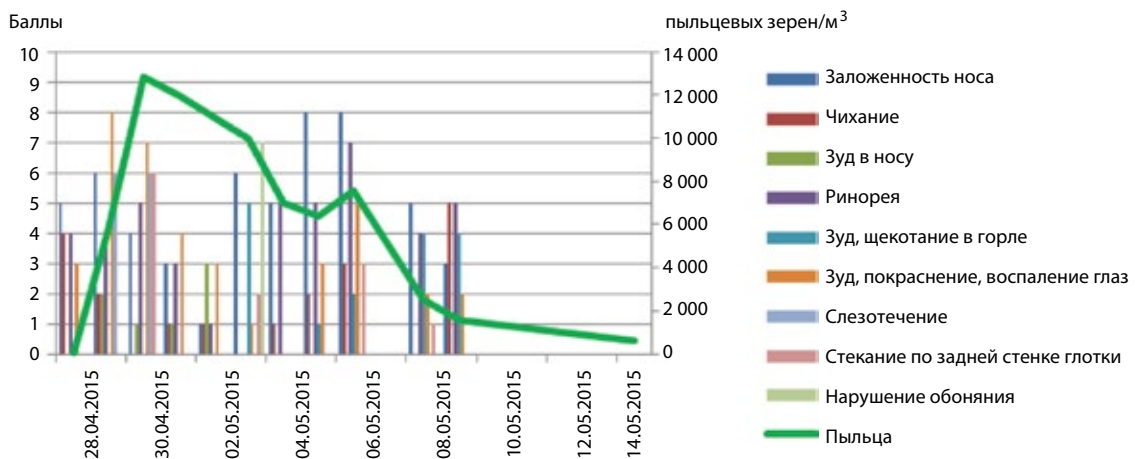


Рисунок 2. Динамика симптомов (снижение) до и после лечения препаратом Аква Марис® Эктоин (группа 1)

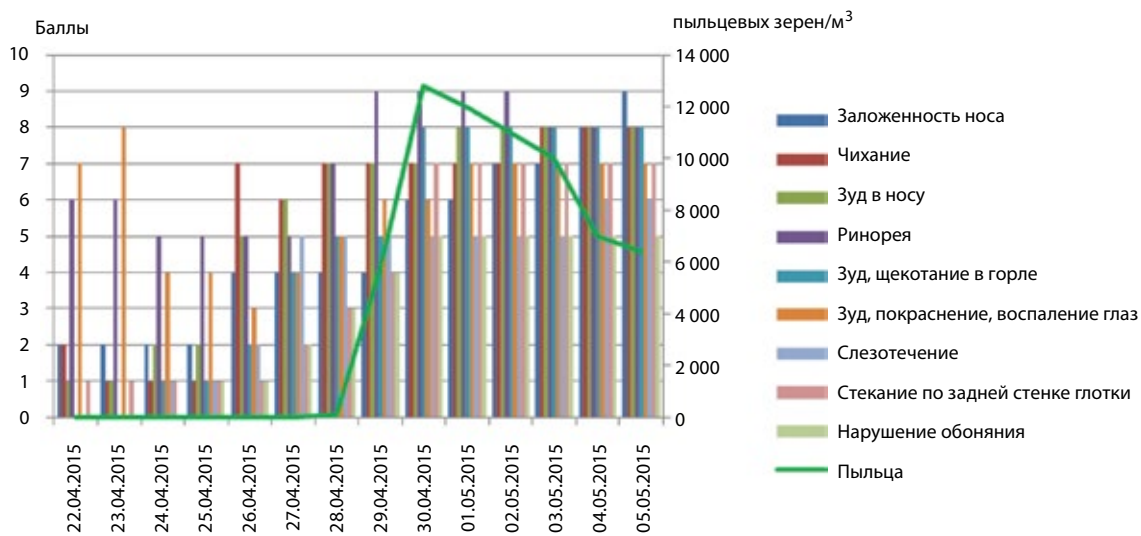


Рисунок 3. Динамика симптомов (нарастание) до и после лечения препаратом Аква Марис® Эктоин (группа 2)

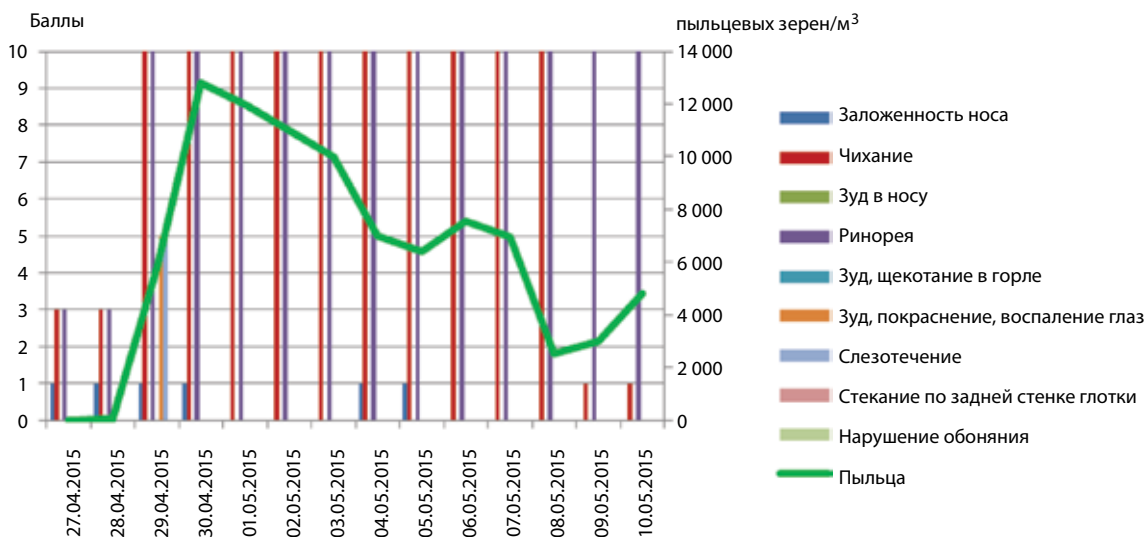


Рисунок 4. Отсутствие динамики симптомов до и после лечения препаратом Аква Марис® Эктоин (группа 3)

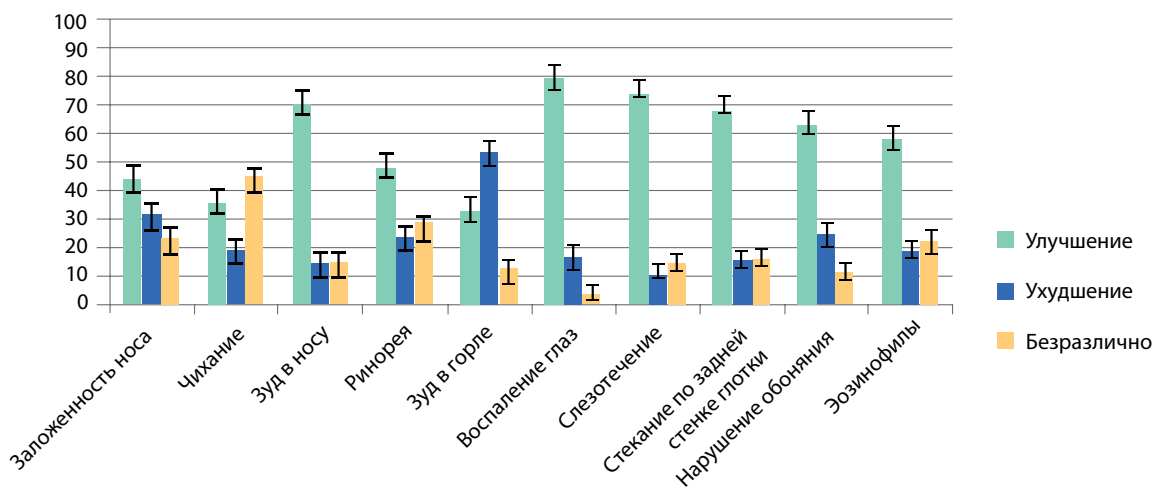


Рисунок 5. Терапевтический эффект препарата Аква Марис® Эктоин у больных с АИР (%)

Таблица. Терапевтический эффект препарата Аква Марис® Эктоин у больных с АИР, абс./%

| Симптомы | Терапевтический эффект | | |
|---|------------------------|-----------|-------------|
| | Улучшение | Ухудшение | Безразлично |
| Заложенность носа (n=34/100%) | 15/44 | 11/32 | 8/24 |
| Чихание (n=31/91%) | 11/36 | 6/19 | 14/45 |
| Зуд в носу (n=27/79%) | 19/70 | 4/15 | 4/15 |
| Ринорея (n=29/85%) | 14/48 | 7/24 | 8/28 |
| Зуд в горле (n=24/71%) | 8/33 | 13/54 | 3/13 |
| Воспаление глаз (n=29/85%) | 23/79 | 5/17 | 1/4 |
| Слезотечение (n=27/79%) | 20/74 | 3/11 | 4/15 |
| Стекание по задней стенке глотки (n=25/74%) | 17/68 | 4/16 | 4/16 |
| Нарушение обоняния (n=16/47%) | 10/63 | 4/25 | 2/12 |
| Эозинофилы в назальном секрете (n=36) | 21/58 | 7/19 | 8/23 |

АИР. Исследования показали, что у различных пациентов симптомы АИР «реагировали» на терапию препаратом Аква Марис® Эктоин по-разному. В целом отмеченный пациентами терапевтический эффект от этого препарата проявлялся не у всех пациентов с АИР и не предотвращал развития симптомов заболевания полностью. При этом ряд больных указывали

на положительный профилактический эффект препарата. Никаких побочных действий и негативных явлений при приеме препарата ни больные, ни врачи в процессе исследования не отметили.

Заключение

Использование монотерапии препаратом Аква Марис® Эктоин на ранних этапах развития аллерги-

ческого сезонного воспаления в верхних дыхательных путях позволяет существенно снизить антигенную нагрузку на слизистую оболочку полости носа сенсibilизированного организма. В этой связи включение препарата Аква Марис® Эктоин в стандарт лечения аллергического ринита в качестве «барьерного средства» представляется актуальным. ■

Список литературы

- Johansson S., Hourihane J., Bousquet J. A revised nomenclature for allergy // *Allergy*. – 2001. – Vol. 56, N9. – P. 813–824.
- Гущин И.С., Ильина Н.И., Польнер С.А. Аллергический ринит. Пособие для врачей. – М., 2002. – 72 с.
- Cauwenberg P., Cipriandi G., Vermeiren J.S. Epidemiology of allergic rhinitis // *The USB Institute of allergy*. – 2001. – P. 27.
- Адо В.А., Астафьева Н.Г. Поллинозы: Повышенная чувствительность к пыльце растений. – М.: Знание, 1991. – 224 с.
- Asher I., Anderson H., Beasley R. International Survey of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rationale and methods // *Eur Respir J*. – 1995. – Vol. 8. – P. 483–491.
- Glasheim J., Ledoux R., Vaughan T., Damiano M.A., Goodman D.L., Nelson H.S., Weber R.W. Analysis of meteorologic variables and seasonal aeroallergen pollen counts in Denver, Colorado // *Ann Allergy Asthma Immunol*. – 1995. – Vol. 75, N2. – P. 149–156.
- Severova E., Polevova S. Aeropalynological calendar for Moscow 1994 // *Ann. Agric. Environ. Med*. – 1996. – N3. – P. 115–119.
- Rapiejko P., Stanlaewicz W., Szczgielski K., Jurkiewicz D. Threshold pollen count necessary to evoke allergic symptoms // *Otolaryngol. Pol*. – 2007. – Vol. 61, N4. – P. 591–594.
- Laaidi K., Besancenot J., Carli P. Evolution of eosinophilia during the pollen season among the general population: a way of determining new sensitizations // *Allerg Immunol (Paris)*. – 2002. – Vol. 34, N1. – P. 8–13.
- Marccuci F., Sensi L.G., Migali E., Coniglio G. Eosinophil cationic protein and specific IgE in serum and nasal mucosa of patients with grass-pollen allergic rhinitis and asthma // *Allergy*. – 2001. – Vol. 56, N3. – P. 231–236.
- Мокроносова М.А., Сергеев А.В., Кочетова Ю.И. Влияние экспозиции аллергенов пыльцы деревьев на содержание эозинофилов в назальном секрете больных поллинозом // *Успехи современного естествознания*. – 2003. – №2. – С. 73–76.
- Сергеев А.В. Особенности сенсibilизации к пыльцевым и пищевым аллергенам растительного происхождения у больных поллинозом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2003. – 16 с.
- Annesi-Maesano I., Didier A., Klossek M. The Score for Allergic Rhinitis: a simple and valid assessment method in population studies // *Allergy*. – 2002. – Vol. 57, N2. – P. 107–114.
- Желтикова Т.М., Тарасова Г.Д., Мокроносова М.А. Элиминация бытовых аллергенов как профилактика аллергических ринитов // *Рос. оториноларингология*. – 2003. – №2. – С. 221–225.

Впервые опубликовано в журнале «Российская оториноларингология», №2 (87), 2017 г., стр. 142–148.

Анализ сравнительного лечения ОРВИ в эпидсезоны 2015–2016 гг. на основе результатов мультиплексной ПЦР-диагностики в условиях амбулаторной практики



М.С. Савенкова¹, Е.И. Исаева², О.В. Караштина³, М.Б. Шабат³, Г.Н. Красева³, Н.А. Абрамова³, Т.Е. Красева³, Р.В. Душкин⁴

¹ Кафедра клинической функциональной диагностики ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, г. Москва

² ФНИЦ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи МЗ РФ, г. Москва

³ ОКДЦ ПАО «Газпром», г. Москва

⁴ ООО «Алоль», г. Москва

Представлены результаты исследования, целью которого стало выявление преобладающих возбудителей, циркулирующих в Москве, для выбора эффективного противовирусного лечения. В результате выявлена значимая статистическая зависимость у детей, получавших Кагоцел, по сравнению с детьми, находившимися на симптоматической терапии, тогда как при лечении умифеновиrom такой связи получено не было.

Ключевые слова: острые респираторные вирусные инфекции, полимеразная цепная реакция в режиме реального времени, Кагоцел.

M.S. Savenkova¹, E.I. Isaeva², O.V. Karashtina³, M.B. Shabat³, G.N. Kraseva³, N.A. Abramova³, T.E. Kraseva³, R.V. Dushkin⁴

¹ Department of Clinical Functional Diagnostics FSBEI HE RNSMU n.a. N.I. Pirogov of RMH, Moscow

² FNIC of epidemiology and Microbiology n.a. N.F. Gamal of RMH, Moscow

³ RADC PAO «Gazprom», Moscow

⁴ ООО «Alol», Moscow

Comparative analysis of treatment of ARVI in the 2015–2016 epidemic season based on the results of the multiplex PCR–RT diagnostics in outpatient practice

The results of the study, the aim of which was to identify the predominant pathogens circulating in Moscow, to select effective antiviral treatment. As a result, was found a significant statistical dependence in children receiving Kagocel, compared with children who were on the symptomatic treatment, while during the treatment with umifenovir such dependence has not been achieved.

Key words: acute respiratory viral infections, real-time polymerase chain reaction, Kagocel

Эпидемические подъемы заболеваемости острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) ежегодно возникают в осенне-зимний период времени. Этому обстоятельству способствует легкость передачи воздушно-капельных инфекций от больного при острой форме заболевания. Вирусы также передаются и при стертых формах заболевания. Частым респираторным заболеваниям способствует и формирование нестойкого постинфекционного

иммунитета. Особенно короткий постинфекционный иммунитет свойствен вирусам гриппа, при парагриппозной и респираторно-синцитиальной вирусной инфекции (РСВ) – более продолжительный: 3–5 лет. Более стойкий иммунитет вырабатывается к адено- и риновирусам [1]. К перечисленным выше причинам эпидемий относится высокая изменчивость вируса гриппа за счет возникновения новых мутаций в вирусном геноме.

Клиническая симптоматика респираторных инфекций во многом зависит от биологических свойств вирусов, их тропизма к слизистой оболочке дыхательного тракта. Для лиц, окружающих больного, эпидемиологическую опасность определяют два фактора: количество вируса в слизи верхних дыхательных путей и выраженность катарального синдрома у больного человека. Известно, что заразный период при разных ОРВИ варьируется. В среднем его продолжительность опре-

деляется типом вируса и составляет от нескольких часов (например, при гриппе) до нескольких дней – при других ОРВИ. Как известно, тяжесть респираторных заболеваний может быть различной – от легких до тяжелых случаев, обусловленных не только симптомами поражения респираторного тракта, но и осложнениями бактериального характера. Очевидно, что и подходы к лечению в амбулаторных и госпитальных условиях, и выбор препаратов могут быть различными.

Начиная с 2009 г. отмечен быстрый рост заболеваемости ОРВИ, обусловленный эпидемией гриппа А/Калифорния/7/2009 (H1N1) pdm09, затем в 2014 г. наблюдался некоторый спад. В 2015 г. болели в 3,8 раза больше человек, чем в 2014 г. В 2015 г. эпидемический период пришелся на январь–март месяцы. Анализ данных известных сайтов, отражающих динамику заболевания респираторными инфекциями, в частности Роспотребнадзор, показал, что подъем заболеваемости в 2015 г. начался в январе и продолжался фактически по апрель. Однако четкая статистика по гриппу и гриппоподобным заболеваниям в России практически отсутствует.

По своей распространенности в период эпидемии гриппа острые респираторные заболевания занимают первое место. Известно более 200 разных вирусов, вызывающих ОРВИ. Тем не менее благодаря новым методам диагностики на практике появилась возможность диагностировать наиболее часто циркулирующие вирусы респираторной группы в человеческой популяции. Наряду с вирусами гриппа в группу ОРВИ входят следующие: парагрипп, риновирусная инфекция, аденовирусная, респираторно-синцитиальная инфекции, а также рео-, корона-, метапневмо- (HMPV – human metapneumovirus), бокавирусная (HBoV – human bocavirus).

Следует отметить, что в последние годы диагностике ОРВИ, особенно в условиях поликлиники,

уделялось недостаточно внимания. Данное обстоятельство можно объяснить тем, что ОРВИ – заболевания в основном скоротечные и лишь тяжелые формы и осложнения требуют госпитализации в стационар.

К основным методам диагностики гриппа и ОРВИ относятся вирусоскопические, вирусологические, серологические. Диагностика ОРВИ и гриппа в 1970–1980-е гг. основывалась на выделении вирусных антигенов с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) и иммунофлуоресцентного (ИФМ) свечения. Затем появились методы с определением титров специфических антител в парных сыворотках и значительно позже – метод исследования крови на основе выявления специфических антител к респираторным вирусам (IgG и IgM). Обнаружение антител не выявляет самого возбудителя, а регистрирует ответ организма на инфекцию. Однако эти методы требуют времени (от нескольких дней до 10–14 дней). Многие методы диагностики ОРВИ на современном этапе развития медицины трудоемки и сложны. К таковым относятся культуральные методы, требующие дополнительных материалов (куриных эмбрионов, аллантоисной или амниотической жидкости). Подтверждение диагноза с помощью культурального метода продолжается несколько дней, а это с учетом скоротечности заболевания нецелесообразно.

В настоящее время разработаны специальные тесты для быстрого определения антигена вируса (например, гриппа). К ним относятся латекс-тесты на определение антигена вируса гриппа А.

Однако традиционные методы не позволяют одновременно и с высокой чувствительностью выявлять в клинических образцах основные группы респираторных вирусов.

В последние годы более актуальным и целесообразным стал метод ПЦР (полимеразная цепная реакция)-диагностики в режиме «реального времени» (ПЦР-РВ – Real-Time PCR), который использу-

ется для одновременной амплификации и определения количества ДНК искомой молекулы. Преимуществом данного метода служит возможность совмещения детекции и количественного определения специфической последовательности ДНК в образце в реальном времени после каждого цикла амплификации [2].

Мультиплексная (мультипраймерная) ПЦР – это одновременная амплификация двух и более последовательностей ДНК в одной пробе. К преимуществам данного метода по сравнению с аналогичными относится возможность определения нуклеиновых кислот (НК) нескольких типов вирусов в одной пробирке [2]. С точки зрения зарубежных авторов, применение мультиплексной ПЦР на основе методов глубокого секвенирования позволяет быстро обнаруживать НК как вирусных, так и бактериальных возбудителей в исследуемом материале. Это новый революционный метод диагностики инфекций дыхательного тракта, у которого перспективное будущее [3]. Диагностика респираторных вирусных инфекций с помощью автоматизированной системы мультиплексной ПЦР по сравнению с традиционными методами позволяет в короткое время (около 5 часов) определить возбудителя или микст-инфекцию [4]. В Российской Федерации в 2012 г. был опубликован патент «Способ дифференциальной диагностики респираторных вирусных инфекций методом мультиплексной ПЦР с детекцией в режиме реального времени и перечень последовательностей для его осуществления», в котором отражены его преимущества [5].

Вопрос о лечении гриппа – дискутабельный. Эффективность лечения других ОРВИ зависит от чувствительности к препаратам, применяемым в тех или других странах. Арсенал средств для лечения гриппа и ОРВИ небольшой. В целом имеются препараты с противовирусным действием, иммуномодуляторы и препараты с двойным действием: противовирусным

| Возраст детей | Препараты | Стандарты | | Схема назначения |
|---------------|---|---|--------|---|
| | | Усредненный показатель частоты предоставления | | |
| с рождения | Виферон-свечи Генферон-свечи Кипферон-свечи | 0,1* | 0,8** | 1. Препараты с противовирусным действием |
| с 1 месяца | Анаферон | 0,7* | 1,0** | |
| с 6 месяцев | Эргоферон | | | 2. Опосредованно с противовирусным действием (интерферонсодержащие) |
| с 1 года | Осельтамивир | 0,5** | 0,7*** | |
| с 3 лет | Умифеновир Кагоцел Инозин пранобекс | 0,2* | 0,5** | |
| с 4 лет | Меглумина акридонацетат | | 1,0** | |
| с 5 лет | Занамивир | | | |
| с 7 лет | Тилорон | 0,7* | 1,0** | |
| с 13 лет | Ингавирин | | | |

Обозначения:
 * При легкой степени гриппа.
 ** При средней степени гриппа.
 *** При тяжелой форме гриппа.

Рисунок 1. Препараты, разрешенные к лечению гриппа и ОРВИ в РФ в зависимости от возраста [9]

и иммуномодулирующим. Основные противовирусные препараты представлены в порядках и стандартах медицинской помощи [6].

К таким препаратам относятся ингибиторы нейраминидазы, блокаторы М2-каналов, ингибиторы протеаз (рис. 1).

Эффективность лечения гриппа и ОРВИ негриппозной этиологии как у нас в стране, так и за рубежом за последние годы значительно снизилась. Большинство циркулирующих штаммов вирусов гриппа стали проявлять устойчивость к ингибиторам М2-каналов – амантадину и римантадину [7, 8].

Ингибиторы нейраминидаз – осельтамивир и занамивир – сохраняют свою эффективность при лечении гриппа А и В различной тяжести. Резистентных штаммов крайне мало: 1–2% (для осельтамивира) и 0,001% (для занамивира) [8].

Эффективность применения противовирусных препаратов при негриппозных инфекциях исследуется как при монотерапии, так и при комбинированном лечении ОРВИ. За последние годы был проведен ряд сравнительных исследований эффективности лечения ОРВИ разными противовирусными средствами. Так, в исследовании М.С. Илюхиной и соавт. (2010) была оценена

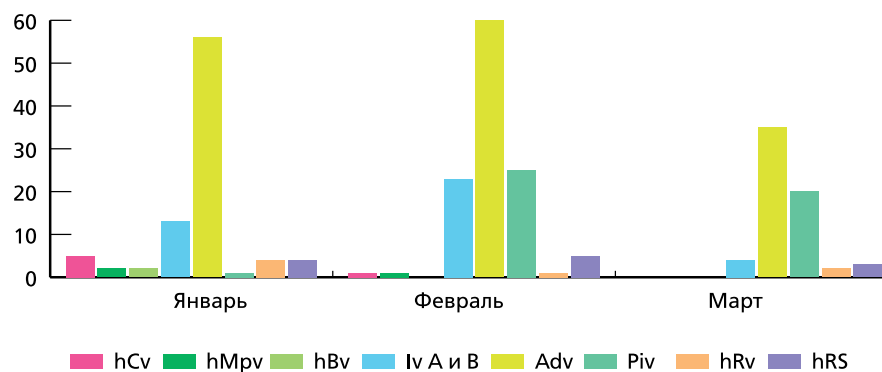


Рисунок 2. Распределение вирусов по месяцам (январь–февраль–март), n=336, %

эффективность лечения различными препаратами. В результате был сделан вывод о высокой эффективности применения осельтамивира, интерферона альфа-2b (Виферон, Гриппферон) в виде монотерапии и при их сочетанном применении [10]. В 2014 г. в сравнительном исследовании И.П. Барановой и соавт. была получена информация о сопоставимой эффективности осельтамивира с Арбидолом (у детей), Ингавирином (у взрослых), а также ранним применением препаратов интерферона (ИФН) у беременных [11]. Различные схемы противовирусной терапии детей были исследованы в 2015 г. в работе А.Л. Заплатникова и соавт. В рамках исследования было проведено проспективное рандомизированное определение клинической эффективности и переносимости Эргоферона, Кагоцела, Арбидола [12].

В большинстве проведенных сравнительных исследований изучалась динамика клинических симптомов. Однако на сегодняшний день

для более объективной оценки наряду с клинической симптоматикой целесообразно проводить оценку лечения, принимая во внимание динамику количества ДНК возбудителя, исследованной по методу мультиплексной ПЦР-РВ.

Целью настоящего исследования было на основе современного экспресс-метода диагностики (мультиплексной ПЦР-РВ) выявить преобладающих возбудителей, циркулирующих в Москве, для выбора эффективного противовирусного лечения.

Задачи исследования: определить основных возбудителей группы ОРВИ, циркулирующих в период эпидемического подъема респираторных вирусных инфекций у детей 3–15 лет; изучить сравнительную эффективность отечественных противовирусных препаратов Кагоцела и умифеновира (Арбидола) в сопоставлении с группой сравнения (получавшей симптоматическую терапию).

Материал и методы

Настоящая работа проведена на базе ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» МЗ; поликлиника ОАО «Газпром», филиал №2; ФНИЦ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи МЗ РФ.

В открытом проспективном сравнительном исследовании приняли участие 135 детей (59 мальчиков, 76 девочек) с ОРВИ. Основные клинические диагнозы: ОРВИ, назофарингит, бронхит. Заболевание протекало в основном в легкой и среднетяжелой формах. Тяжелых форм не было. Наблюдение за детьми проведено в период эпидемического подъема в Москве с января по март (включительно) 2015 г. Возраст детей составил от 3 до 6 лет – 46 (34%), 6–9 лет – 41 (30,4%), 9–12 лет – 20 (14,8%), 12–15 лет – 28 (20,8%). В исследование включены дети, как впервые заболевшие, так и из группы часто болеющих детей с ОРВИ.

Взятие мазков (ПЦР-диагностика отдельно нос и зев) проведено в первые 3 дня от начала ОРВИ (1-й визит), затем в конце лечения – на 7–8-й день (2-й визит). На втором визите заполнялась разработанная нами карта больного, где указывалась динамика клинических симптомов (температура, кашель, ринит, увеличение лимфоузлов).

Критерии включения в исследование: дети от 3 до 15 лет; дети с острой формой ОРВИ в первые 3 дня от ее начала.

Критерии исключения: возраст до 3 лет; тяжелая врожденная и соматическая патология со стороны центральной нервной системы, сердца, почек; дети, обратившиеся по поводу ОРВИ позже 3-го дня заболевания.

Для анализа ПЦР-РВ применены специальные ДНК-амплификаторы с оптическим блоком, позволяющие детектировать флуоресценцию внутри реакционной пробирки в ходе реакции. В работе использована лицензионная система AmpliSens, разработанная в НИИ эпидемиологии.

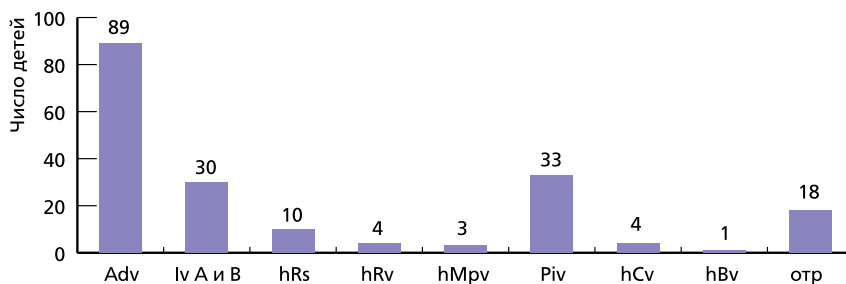


Рисунок 3. Число детей с выявленными вирусами респираторной группы

По сравнению с другими методами анализа метод ПЦР реального времени имеет ряд преимуществ [12]:

- количественный анализ специфической НК в широком диапазоне концентраций;
- сравнительный количественный анализ нескольких типов НК в одной пробирке;
- обнаружение и определение процентного содержания НК с измененной последовательностью;
- автоматизация и стандартизация ПЦР-анализа.

В данном исследовании определяли НК следующих вирусов:

- Iv A и B – гриппа А(H1N1), А(H3N2), гриппа В;
- hRS – РС-вируса;
- hMpv – метапневмовируса;
- hCv – коронавируса;
- hRv – риновируса;
- Adv – аденовируса (2, 5 типа);
- hBv – бокавируса;
- Piv – парагриппа-вируса (1, 4 типа).

Для лечения ОРВИ были выбраны два отечественных противовирусных препарата с интерферопосредованным действием, которые назначались в первые 3 дня от начала заболевания.

Участники исследования (n=135) в процессе амбулаторного обследования были рандомизированы в 3 группы:

1-я (56 детей) получали Кагоцел, 2-я (42 ребенка) – умифеновир (Арбидол), 3-я группа (37 детей) получала только симптоматическую терапию. Размер выборки был достаточным для формулирования выводов.

Кагоцел (согласно инструкции) синтезирован на основе натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы и низкомолекулярного госсипола, выделенного из хлопчатника; вызывает в организме человека образование позднего интерферона, являющегося смесью ИФН, которые обладают высокой противовирусной активностью. Титр ИФН в сыворотке крови достигает максимальных значений через 48 часов. Препарат может применяться в первые 4 дня от начала ОРВИ.

Кагоцел назначают детям (с 3 лет) и взрослым по схеме:

Лечение ОРВИ и гриппа, длительность курса – 4 дня: взрослым первые два дня по 2 таблетки 3 раза в сутки, последующие два дня – по 1 таблетке 3 раза в сутки. Всего на курс – 18 таблеток.

Детям в возрасте от 3 до 6 лет назначают первые два дня по 1 таблетке 2 раза в сутки, последующие два дня – по одной таблетке 1 раз в сутки. Всего на курс – 6 таблеток.

Детям в возрасте от 6 лет и старше – в первые два дня по 1 таблетке 3 раза в сутки, в последующие два дня – по 1 таблетке 2 раза в сутки. Всего на курс – 10 таблеток.

Профилактика гриппа и ОРВИ проводится 7-дневными циклами: взрослым – 2 дня 2 таблетки 1 раз в сутки, 5 дней перерыв, затем цикл повторить. Детям от 3 лет и старше – 2 дня по 1 таблетке в сутки, 5 дней перерыв, затем цикл повторить. Длительность профилактического курса – от одной недели до нескольких месяцев.

Умифеновир (Арбидол) действует на ранних стадиях вирусной репродукции и ингибирует

Таблица 1. Выделенные НК вирусов (ПЦР-диагностика)

| Вирусы | Нос | Зев | Всего (%) |
|-----------------------------|------------|------------|------------|
| hCv | 4 | 4 | 6 (1,7) |
| hMpv | 2 | 1 | 3 (0,8) |
| hBv | 1 | 1 | 2 (0,6) |
| Iv A и B | 28 | 12 | 40 (11,9) |
| Adv | 77 | 74 | 151 (44,9) |
| Piv | 16 | 30 | 46 (13,7) |
| hRv | 4 | 3 | 7 (2,08) |
| hRS | 10 | 2 | 12 (3,6) |
| Всего (+) результатов (%) | 142 (42,3) | 125 (37,2) | 267 (79,5) |
| Отрицательный результат (%) | 34 (10,1) | 35 (10,4) | 69 (20,5) |
| Итого (%) | 176 (52,4) | 160 (47,6) | 336 (100) |

слияние вирусной липидной оболочки с внутриклеточными мембранами, предотвращая проникновение вируса внутрь клетки. Не влияет на вирусную транскрипцию и трансляцию, а также на активность нейраминидазы и адсорбцию вируса.

Арбидол назначают (согласно инструкции) при гриппе и ОРВИ без осложнений:

- взрослым и детям старше 12 лет – 200 мг 4 раза в сутки;
- детям в возрасте от 6 до 12 лет – по 100 мг 4 раза в сутки;
- детям от 3 до 6 лет – по 50 мг 4 раза в сутки;
- курс лечения – 5 дней;
- при развитии осложнений увеличивается продолжительность лечения (до 4 недель), доза после 5-го дня уменьшается вдвое.

Профилактика ОРВИ Арбидолом:

- взрослым и детям старше 12 лет – 200 мг/сут;
- детям от 6 до 12 лет – 100 мг/сут;
- детям в возрасте от 3 до 6 лет – 50 мг/сут;
- принимать по 1 дозе 2 раза в неделю в течение 3 недель.

Эффективность лечения оценивалась по следующим параметрам:

- динамике клинических симптомов (по дням на-

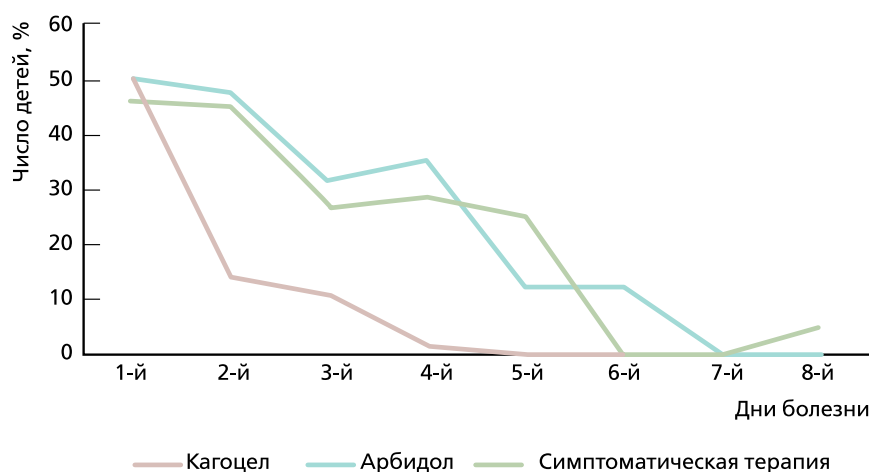


Рисунок 4. Динамика гипертермии (по дням болезни)

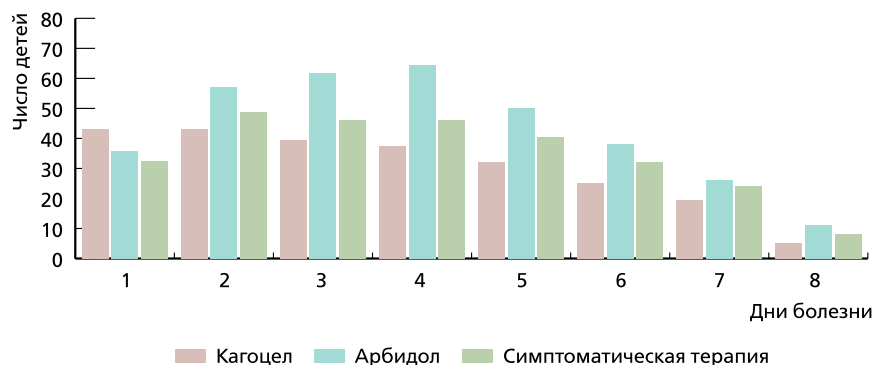


Рисунок 5. Динамика симптомов ринита у детей

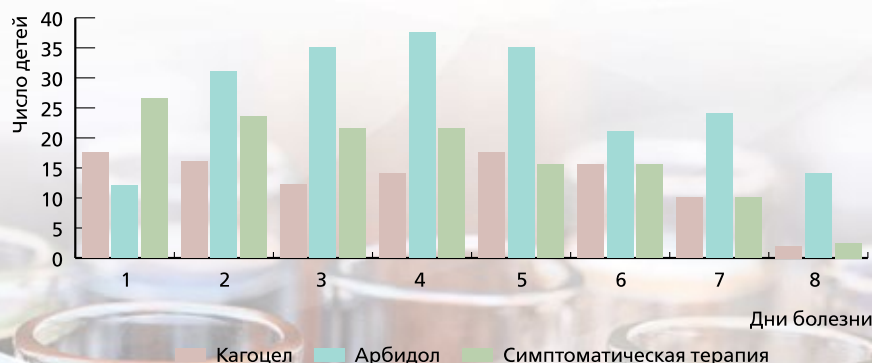


Рисунок 6. Динамика симптомов кашля у детей

блюдения): температуры, ритма, увеличения лимфоузлов, гиперемии зева, кашля;

- динамике изменения количества копий НК вируса до и после лечения (1–3-й день и 7–8-й) и отдельно.

В работе с разных позиций было изучено количество НК вирусов по следующим параметрам:

- результат был положительным, стал отрицательным;
- снижение количества копий;
- увеличение количества копий;
- результат был и остался отрицательным;
- результат был отрицательным, стал положительным.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программы Microsoft Excel 2010. Для параметрических переменных определялось среднее значение показателя по группе пациентов (M) со стандартным отклонением (s). Различие средних величин считалось значимым при уровне $p < 0,05$, которое оценивалось при помощи точного критерия Фишера.

Результаты и обсуждение

У 135 детей было выполнено 336 мазков (из зева – 160 и из носа – 176).

НК вирусов респираторной группы представлена в табл. 1.

Из всех вирусов у большинства детей в период подъема респираторных заболеваний диагностировали аденовирусы (44,9%), парагрипп (13,7%) и грипп А и В (11,9%). Доля остальных вирусов была значительно меньше. Следует обратить внимание на тот факт, что выделение НК вирусов из проб зева и носа было разное. В пробах из слизистых носа детекция НК была лучше для вирусов гриппа и РС-вируса. В то же время в зеве чаще детектировался парагрипп. Геном аденовируса с одинаковой частотой определялся в мазках из зева и носа.

Из 336 мазков 267 (79,5%) были положительными, 69 (20,5%) отрицательными. Отрицательные результаты имели место у детей в возрасте от 5 до 8 лет и чаще у девочек.

В 2015 г., как видно из рис. 2, преобладало выделение аденовирусов – с января по март.

Количество позитивных мазков (ДНК аденовирусов) представлено на рис. 3, где указано число детей, при обследовании которых были выявлены вирусы респираторной группы. Из 135 обследованных детей у большинства (89 [65,9%]) была выявлена (Adv) аденовирусная инфекция, причем у 21 определен 5-й тип, у 68 – 2-й. Грипп (Iv A и B) выделен у 30 (22,2%) детей: преобладал грипп А(H1N1) – 28, и лишь у 2 – грипп В. Парагриппозная инфекция (Piv) была определена у 33 (24,4%) детей, преобладал тип 1 у 21 ребенка, а тип 4 был выявлен у 12. Остальные вирусы респираторной группы были диагностированы у меньшего числа детей: РС-вирус (hRs) – 7,4%, риновирус (hRv) – 2,9%, метапневмовирус (hMpv) – 2,2%, коронавирус (hCv) – 2,9%, бокавирус (hBv) – 0,7%. У 45 (33,3%) детей имело место микст-инфицирование, у 72 (53,3%) – моноинфицирование. Из 45 детей с микст-инфицированием в

Таблица 2. Оценка эффективности лечения ОРВИ и гриппа по результатам ПЦР-диагностики

| Результат (количество копий) | Кагоцел | | Арбидол | | Симптоматическая терапия | |
|------------------------------|----------|----------|----------|----------|--------------------------|----------|
| | нос (71) | зев (68) | нос (51) | зев (53) | нос (46) | зев (42) |
| Было (+), % | 50,7 | 41,2 | 44,2 | 41,5 | 24,0 | 19,0 |
| Стало (-), % | | | | | | |
| Снизилось, % | 15,5 | 13,2 | 19,6 | 30,2 | 30,4 | 35,7 |
| Повысилось, % | 4,2 | 4,4 | 9,8 | 5,7 | 17,5 | 9,5 |
| Было и осталось (-), % | 15,5 | 22,0 | 19,6 | 17,0 | 21,7 | 9,5 |
| Нет контроля, % | 0 | 1 (1,4) | 3,9 | 5,6 | 4,3 | 4,8 |

Примечание. Сравнительная эффективность лечения Кагоцелом и умифеновиром по сравнению с группой детей, получавших симптоматическую терапию, оценивалась точным тестом Фишера.

Таблица 3. Сравнение эффективности лечения Кагоцелом с симптоматической терапией на основании точного теста Фишера

| Лечение | Нос, $p=0,0060$ (0,60%)* | | Зев, $p=0,0090$ (0,90%)* | | Нос и зев одновременно, $p=0,0040$ (0,40%)* | |
|--------------------------|--------------------------|-------------|--------------------------|-------------|---|-------------|
| | эффект есть | эффекта нет | эффект есть | эффекта нет | эффект есть | эффекта нет |
| Кагоцел | 29 | 14 | 22 | 15 | 18 | 9 |
| Симптоматическая терапия | 8 | 17 | 6 | 19 | 3 | 13 |

* Между столбцами и строками существует сильная статистически значимая зависимость.

Примечание. Эффект есть – после лечения вирусная ДНК/РНК не обнаружена. Эффекта нет – после лечения вирусная ДНК/РНК обнаружена (в т.ч. в сниженном виде).

Таблица 4. Сравнение эффективности лечения Арбидолом с симптоматической терапией на основании точного теста Фишера

| Лечение | Нос, $p=16,61$ (16,61%)* | | Зев, $p=0,1628$ (16,28%)* | | Нос и зев одновременно, $p=0,0827$ (8,27%)* | |
|--------------------------|--------------------------|-------------|---------------------------|-------------|---|-------------|
| | эффект есть | эффекта нет | эффект есть | эффекта нет | эффект есть | эффекта нет |
| Арбидол | 15 | 13 | 13 | 17 | 10 | 10 |
| Симптоматическая терапия | 8 | 17 | 6 | 19 | 3 | 13 |

* Между столбцами и строками отсутствует сильная статистически значимая зависимость.

Примечание. Эффект есть – после лечения вирусная ДНК/РНК не обнаружена. Эффекта нет – после лечения вирусная ДНК/РНК обнаружена (в т.ч. в сниженном виде).

Расчет р-значений производился при помощи онлайн-сервиса: <http://graphpad.com/quickcalcs/contingency1.cfm>

возрасте до 6 лет были 13 человек, преобладали дети старше 6 лет (32 пациента). Наиболее частым сочетанием было адено+парагрипп.

Как уже было сказано в разделе «Материалы и методы», все пациенты ($n=135$) в зависимости от назначенной терапии были разделены на три группы: 1-я (56 детей) получала Кагоцел, 2-я (42 ребенка) – умифеновир (Арбидол), 3-я группа (37 детей) – только симптоматическую терапию.

Динамика клинических симптомов представлена на рис. 4–7.

При сравнительном исследовании трех групп детей снижение температуры тела более значимым было в группе детей, получавших Кагоцел (ко 2-му дню), в то же время в двух других группах – лишь к 4–5-му дню.

Среди детей, получавших Кагоцел, выраженность катаральных симптомов и ринита (рис. 5, 6) на фоне проводимой терапии закономерно уменьшилась к 3–5-му дню болезни. В то же время умифеновир на симптомы ринита и кашля влияния практически не оказывал.

Однако динамика таких симптомов, как гиперемия зева и увеличение лимфоузлов (рис. 7, 8), во всех группах была практически одинаковой.

По результатам обследования, проведенного на 7–8-й

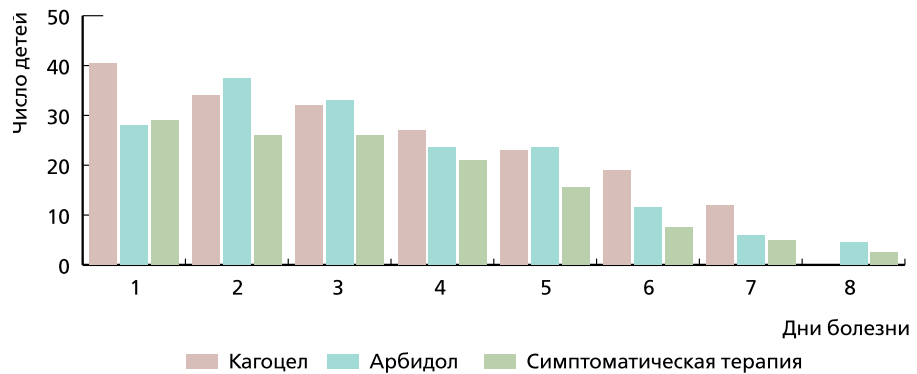


Рисунок 7. Динамика уменьшения лимфоузлов

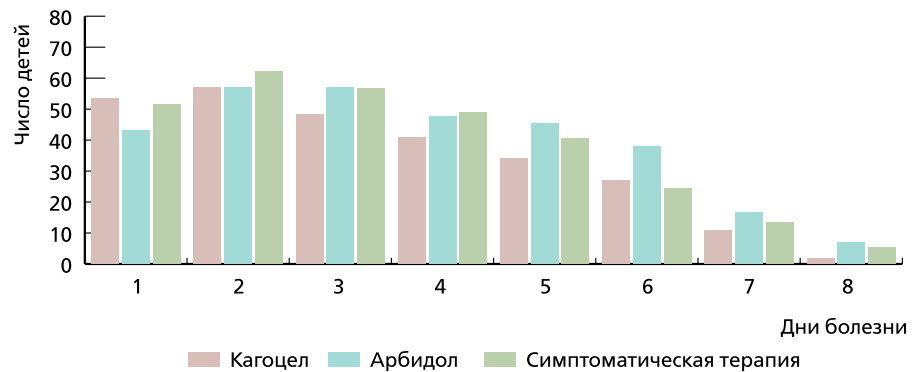


Рисунок 8. Динамика гиперемии зева

день болезни, результаты оценивались по количеству копий вирусов (табл. 2). Как видно из таблицы, к концу наблюдения у большинства детей, получавших Кагоцел, результаты стали отрицательными в носу (50,7%) и зеве (41,2%), а у 1,5% произошло уменьшение репликации вируса. У детей, получавших умифеновир, также были получены отрицательные результаты в носу (44,2%) и зеве (41,5%). Гораздо ниже были показатели у детей, вообще не получавших противовирусных препаратов. У данной группы детей в основном происходило уменьшение количества копий вирусов, и в этой ситуации ве-

роятность формирования носительства возрастает.

На основании проведенного исследования с помощью точного теста Фишера была определена эффективность лечения. В результате выявлена значимая статистическая зависимость у детей, получавших Кагоцел, по сравнению с детьми, находившимися на симптоматической терапии, тогда как при лечении умифеновиром такой связи получено не было (табл. 3 и 4).

Расчет р-значений производился при помощи онлайн-сервиса: <http://graphpad.com/quickcalcs/contingency1.cfm>

Таким образом, проведенное исследование позволило выявить наиболее распространенные возбудители острых респираторных заболеваний у детей, циркулирующих в 2015 г. в Москве (в амбулаторных условиях): аденовирус (преобладал 2-й тип), парагрипп (преобладал 1-й тип) и грипп (преимущественно А(Н1N1)). При одновременном взятии материала нос/зев выделение генома вирусов из зева и носа было разным: в носу детекция НК была выше для вирусов гриппа и РС-вируса. В то же время в зеве чаще обнаруживали парагрипп. Геном

аденовируса с одинаковой частотой определялся в зеве и носу.

Динамика таких клинических симптомов, как снижение температуры, уменьшение катаральных симптомов, была более значимой (по дням болезни) у детей, получавших Кагоцел.

Отрицательные результаты ПЦР после проведенного лечения преобладали у детей, получавших в составе терапии препарат Кагоцел (50,7%; 41,2%), менее выражены были различия у детей, получавших Арбидол (44,2%; 41,5%), в то время как у детей, находившихся на симпто-

матической терапии, достоверное снижение количества выделяемых вирусов наблюдалось лишь у 24%.

Для Кагоцела показана статистически значимая эффективность ($p < 0,01$) по сравнению с симптоматическим лечением. Для Арбидола такого уровня значимости не выявлено ($p > 0,05$).

Что касается симптоматической терапии, как показало настоящее исследование, у большинства детей к 7–8-му дню болезни не происходит санации слизистых оболочек и вероятность длительного носительства в данной группе сохраняется. ■

Список литературы

1. Барычева Л.Ю., Голубева М.В., Погорелова Л.В. Острые респираторные инфекции у детей: клиника и лечение. Ростов-на-Дону. – 2012.
2. Основы полимеразной цепной реакции (ПЦР). Методическое пособие. ДНК-технология. – М., 2012. – 76 с.
3. Zulma A., Al-Tawfiq J.A., Kidd M., Drosten C., Breuer J., Muller M., Hui D., Maeurer M., et al. Rapid point of diagnostic test for viral and bacterial respiratory tract infections – needs, advances, and future prospects. *Lancet Infect. Dis.* – 2014; 14 (11): 1123–35.
4. Marcone D.N., Carballal G., Ricarte C., Echavarría M. Respiratory viral diagnosis by using an automated system of multiplex PCR (FilmAttay) compared to conventional methods. *Revista Argentina de microbiologia.* – 2015; 47: 29–35.
5. Файзулов Е.Б., Никонова А.А., Оксанич А.С., Лободанов С.А., Малахо С.Г., Зверев В.В. Патент (РФ 2460803) «Способ дифференциальной диагностики респираторных вирусных инфекций методом мультиплексной ПЦР с детекцией в режиме реального времени и перечень последовательностей для его осуществления». 10.09.2012.
6. Стандарты медицинской помощи. Воздушно-капельные инфекции. – М., 2016. – 445 с.
7. Ершов Ф.И. Антивирусные препараты: Справочник. 20-е изд. – М., 2006.
8. Zulma A., Memish Z.A., Maeurer M., Bates M., Mwaba P., Al-Tawfiq J.A., Denning D.W., Hayden F.H., Hui D.S. Emerging novel and antimicrobial-resistance respiratory tract infections: new drug development and therapeutic options. *Lancet Infect. Dis.* – 2014; 14 (11): 1136–49.
9. Савенкова М.С. Диагностика и лечение гриппа у детей. *Детские инфекции.* – 2016; 1: 48–54.
10. Илюхина М.С., Кондюков В.М., Савенкова О.Р., Савостьянова Ю.А., Локшина Э.Э. Принципы терапии острых респираторных инфекций: клинический опыт детского стационара. *Детские инфекции.* – 2010; 3: 42–6.
11. Баранова И.П., Свистунова Н.В. Сравнительное исследование эффективности антивирусных препаратов в комплексном лечении гриппа. *Инфекционные болезни.* – 2014; 12: 46–53.
12. Зорина В.В. Основы полимеразной цепной реакции (ПЦР). Методическое пособие. – М., ДНК-технология. – 2012. – 76 с.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Впервые опубликовано в журнале «Фарматека», №1, 2017 г., стр. 38–45.

кагоцел®

противовирусное средство



Работает

ПРИ ГРИППЕ И ОРВИ!

Противовирусный препарат для профилактики и лечения ОРВИ и гриппа у взрослых и детей с 3 лет

Показания к применению. Кагоцел® применяют у взрослых и детей в возрасте от 3 лет в качестве профилактического и лечебного средства при гриппе и других острых респираторных вирусных инфекциях (ОРВИ), а также как лечебное средство при герпесе у взрослых.

Способ применения и дозы. Для приема внутрь. **Для лечения гриппа и ОРВИ взрослым** назначают в первые два дня – по 2 таблетки 3 раза в день, в последующие два дня – по 1 таблетке 3 раза в день. Всего на курс – 18 таблеток, длительность курса – 4 дня. **Профилактика гриппа и ОРВИ у взрослых** проводится 7-дневными циклами: два дня – по 2 таблетки 1 раз в день, 5 дней перерыв, затем цикл повторить. Длительность профилактического курса – от одной недели до нескольких месяцев. **Для лечения герпеса у взрослых** назначают по 2 таблетки 3 раза в день в течение 5 дней. Всего на курс – 30 таблеток, длительность курса – 5 дней. **Для лечения гриппа и ОРВИ детям в возрасте от 3 до 6 лет** назначают в первые два дня – по 1 таблетке 2 раза в день, в последующие два дня – по 1 таблетке 1 раз в день. Всего на курс – 6 таблеток, длительность курса – 4 дня. **Для лечения гриппа и ОРВИ детям в возрасте от 6 лет** назначают в первые два дня – по 1 таблетке 3 раза в день, в последующие два дня – по 1 таблетке 2 раза в день. Всего на курс – 10 таблеток, длительность курса – 4 дня. **Профилактика гриппа и ОРВИ у детей в возрасте от 3 лет** проводится 7-дневными циклами: два дня – по 1 таблетке 1 раз в день, 5 дней перерыв, затем цикл повторить. Длительность профилактического курса – от одной недели до нескольких месяцев.

Побочные эффекты. Возможно развитие аллергических реакций. Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются или вы заметили другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, сообщите об этом врачу.

Противопоказания. Беременность, период лактации, детский возраст до 3 лет, повышенная чувствительность к компонентам препарата, дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

Особые указания. Для достижения лечебного эффекта прием Кагоцела® следует начинать не позднее четвертого дня от начала заболевания.

Возможность и особенности применения беременными женщинами, женщинами в период грудного вскармливания. В связи с отсутствием необходимых клинических данных Кагоцел® не рекомендуется принимать в период беременности и лактации.

Условия отпуска: без рецепта.

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ВНИМАТЕЛЬНО ПРОЧИТАЙТЕ ИНСТРУКЦИЮ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ.

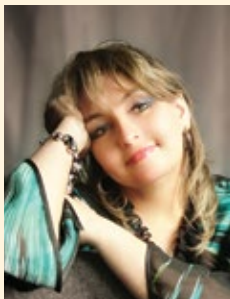
Разрешение №1330 от 24.07.2017 до 16.02.2021. Регистрационное удостоверение РК-ЛС-5№122075 от 16.02.2016 до 16.02.2021. Подробную информацию вы можете получить на сайте: www.kagocel.ru

Производитель: ООО «ХЕМОФАРМ», Россия, 249030, Калужская обл., г. Обнинск, Киевское ш., д. 62. Тел.: +7 (48439) 90-500; факс: +7 (48439) 90-525.

Владелец регистрационного удостоверения: ООО «НИАРМЕДИК ПЛЮС», Россия, 125252, Москва, ул. Авиаконструктора Микояна, д.12. Тел./факс: +7 (495) 741-49-89.

Торговый представитель в Республике Казахстан: ТОО «Казахская фармацевтическая компания «МЕД-СЕРВИС ПЛЮС», Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Маметовой, д. 54. Тел./факс: +7 (727) 323-21-92.

Результаты применения Эрдостеина при заболеваниях органов дыхания



О.А. Митковская, Т.Е. Нухаев, С.Т. Разиева
Кафедра аллергологии и иммунологии Института Повышения Квалификации «Асыл Клиник», г. Алматы

Муколитик Эрдостеин (Муцитус, производства «Маклеодс Фармасьютикалс Лимитед» Индия) был изучен в двух лечебных учреждениях г. Алматы (Республика Казахстан). Была назначена терапия 20 взрослым пациентам (10 с ХОБЛ (хроническая обструктивная болезнь легких) и 10 с бронхиальной астмой), которые получали Муцитус по 300 мг 2 раза в день в составе комплексной терапии в течение 15 дней (все получали ингаляционную терапию, при необходимости антибактериальные и антигистаминные препараты). Также детям – 10 пациентов в возрасте от 8 до 12 лет с диагнозом бронхиальная астма – 5 человек и бронхообструктивный синдром на фоне вирусной инфекции – 5 человек – Эрдостеин 150 мг 2 раза в день в течение 10 дней. Результативность применения – Эрдостеин смягчает и делает продуктивным кашель, облегчает отхождение мокроты, в процессе лечения положительно влияет на течение бронхолегочного заболевания у детей (старше 8 лет) и у взрослых. Наиболее высокая эффективность при бронхообструктивном синдроме у детей (89%) и ХОБЛ у взрослых (95%). Авторы пришли к выводу об эффективности и целесообразности широкого применения

В разных странах распространенность БА в популяции варьирует от 1 до 18%. В странах СНГ этот показатель составляет 5,2–7,9% в популяции, а у детей – 4,7–11,7%. Увеличивается число больных БА в сочетании с другими аллергическими заболеваниями, в частности аллергическим ринитом [1–3]. Бронхиальная астма (БА) – хроническое воспалительное заболевание органов дыхания, характеризующееся гиперреактивностью бронхов, частично или полностью обратимой (спонтанно или вследствие лечения) бронхиальной обструкцией, возникающей вследствие бронхоспазма, а также гиперсекрецией слизи и отеком слизистой оболочки бронхов. К 2006 г. это число составляло больше 300 млн. человек.

ХОБЛ (хроническая обструктивная болезнь легких), являясь одной из ведущих причин заболеваемости и смертности во всем мире, представляет важную медицинскую и социальную проблему. По прогнозам Всемирной организации здравоохранения, до 2030 г. ХОБЛ станет третьей болезнью в мире, которая

вызывает наибольшее количество смертей. Установлено, что распространенность ХОБЛ в мире среди мужчин и женщин во всех возрастных группах составляет соответственно 9,3 и 7,3 на 1000 населения, тогда как согласно данным международных исследований, ХОБЛ встречается у 4–6% взрослого населения, что, по всей вероятности, свидетельствует о низком уровне выявляемости этого заболевания. Имеющиеся данные о распространенности ХОБЛ не отражают истинного положения в связи с тем, что болезнь, как правило, распознается на поздних стадиях заболевания. По статистике, в Республике Казахстан от ХОБЛ страдает около 1% населения. В то же время, по неофициальным данным, эта цифра не совсем корректна, поскольку статистика ведется лишь с 2009 года, неофициально страдают до 6% [4–6].

Достаточно высокий уровень распространенности острых респираторных инфекций среди детей – важная социальная проблема, решение которой является одной из основных задач здравоохранения в

педиатрии. Среди детей в возрасте до 17 лет заболеваемость гриппом и ОРВИ в сравнении со взрослыми выше в 3–4 раза, около 55% осложняются бронхообструктивным синдромом (БОС).

Бронхообструктивный синдром (БОС), синдром бронхиальной обструкции – набор клинических признаков, образующихся из-за тотального сужения просвета бронхов. Сужение просвета мелких бронхов и форсирование выдоха приводит к возникновению свистящих звуков. Клинические проявления БОС складываются из удлинения выдоха, появления экспираторного шума (свистящее дыхание), приступов удушья, участия вспомогательной мускулатуры в акте дыхания, малопродуктивного кашля. При выраженной обструкции увеличивается частота дыхания, развивается усталость дыхательных мышц и снижается парциальное напряжение кислорода крови [7–9].

Одним из основных клинических проявлений нозологии дыхательной системы (ХОБЛ, БОС, БА) является кашель.



Кашель является рефлексом, вызванным провоцирующим фактором. Данное появление указывает на то, что появился какой-то возбудитель – аллергический, инфекционный, вирусный, что вызывает раздражение в дыхательных путях и заставляет организм освобождать от аллергена, инфекции, вируса.

Существует несколько видов кашля, которые возникают в зависимости от заболевания, которое его вызывает: сухой и влажный кашель, он может делиться еще и по степени тяжести. Отличия двух категорий в том, что при влажном происходит отхаркивание мокроты, с которым из организма выводятся все вредные вещества [10, 11].

Современный подход к лечению бронхолегочных заболеваний, сопровождающихся продуктивным кашлем, сухим кашлем, предусматривает применение в общей терапии муколитических препаратов для ускорения выздоровления пациентов. Известен один из современных муколитических препаратов Эрдостеин, обладающий следующими свойствами: муколитическая и антиоксидантная активность, повышение образования секрета в бронхах, снижает вязкость мокроты, улучшает проходимость бронхов и секреторную функцию эпителия, увеличивая эффективность мукоцилиарного транспорта в верхних и нижних отделах респираторного тракта, подавляет вредное воздействие курения на слизистую бронхов. В мировой литературе и проведенных исследованиях особенно подчеркивается антиоксидантная активность Эрдостеина, которая проявляется подавлением активности свободных радикалов и препятствием подавления α -1-трипсина у табакокурльщиков, что клинически проявляется более быстрым и выраженным противовоспалительным эффектом.

Цель

Целью работы являлась оценка клинической эффективности и безопасности терапии заболеваний дыхательной системы, протекающих с явлениями бронхиальной обструкции препаратом Эрдостеин: у взрослых – хроническая обструктивная

болезнь легких (ХОБЛ), бронхиальная астма (БА), у детей старше 8 лет – бронхиальная астма (БА), бронхообструктивный синдром (БОС) после перенесенного гриппа.

Материалы и методы

Наряду с применением базовой терапии при данных заболеваниях мы изучили применение Эрдостеина с целью изучения эффективности препарата при лечении кашлевого синдрома.

Пациенты были распределены на две группы.

1-я группа – взрослые пациенты – 20 человек, средний возраст $47 \pm 2,4$ года, среди них мужчины – 12 (60%), женщины – 8 (40%):

1А группа – 10 человек (50%), страдают ХОБЛ, преобладают мужчины, длительность заболевания в среднем $11 \pm 1,9$ лет, дополнительно принимают ингаляционную базовую терапию – тиотропия бромид, салметерол+флутиказон.

1Б группа – 10 человек (50%), страдают БА (смешанная форма, средней степени тяжести), одинаково мужчины и женщины, длительность заболевания в среднем $8 \pm 2,3$ года, сопутствующее заболевание – аллергический ринит у 2 человек (10%).

2-я группа дети – 10 человек (100%), средний возраст $10 \pm 1,4$ года, девочки 70% (7), 30% (3) мальчика, преобладают девочки:

2А группа – 5 человек (50%), страдающие БА (аллергическая форма, средней степени тяжести), длительность заболевания $5 \pm 1,4$ года, базовая терапия салбутамол+кромоглициевая кислота, при необходимости салбутамол дыхательный раствор, сопровождающий аллергический ринит у 2 пациентов (20%).

2Б группа – 5 человек, страдающие БОС после перенесенного гриппа, длительность течения в среднем 2 недели.

Пациенты первой группы (1А, 1Б) принимали Эрдостеин 300 мг внутрь 2 раза в день утром и вечером в течение 15 дней.

Пациенты второй группы (2А, 2Б) принимали Эрдостеин 150 мг внутрь 2 раза в день утром и вечером в течение 10 дней.

Результаты наблюдения

Проводилось изучение клинической эффективности муколитического препарата эрдостеин (Муцитус).

В процессе оценки результативности действия Эрдостеина оценивалось общее состояние пациентов, улучшение отхождения мокроты, уменьшение применения дополнительных ингаляционных бронхолитиков для снятия бронхоспазма (салбутамол, фенотерол+ипратропия бромид и т.д.), улучшения сна, снятия напряженности дыхательных и межреберных мышц.

Анализ ежедневной динамики симптомов кашля показал, что на фоне приема Эрдостеина у больных наблюдалась более быстрая положительная динамика клинических симптомов при заболевании органов дыхания и во взрослой группе, и у детей.

Эффект от приема Эрдостеина среди всех обследованных пациентов проявился выраженным смягчением кашля в 85% наблюдений, существенное облегчение отхождения мокроты отметили 91,5% пациентов. В 48,2% случаев пациенты сообщили об увеличении отхождения мокроты. Положительное влияние назначения эрдостеина на течение основного заболевания было отмечено лечащими врачами в 77% случаев у взрослого населения, у 88,3% в детской группе.

Препарат переносился больными в обеих группах (взрослая и детская) хорошо. Аллергические реакции были отмечены у двух: один мальчик 11 лет с бронхиальной астмой в легкой форме – небольшой зуд – препарат не отменяли, второй пациент (взрослая группа) с бронхиальной астмой отметил першение в гортани при приеме препарата (эрдостеин уменьшили в дозе с 300 мг перешли на 150 мг – проявления першения прошли). Негативное влияние на состояние ЖКТ было отмечено у двух больных (взрослая группа) с ХОБЛ, у 1 больного бронхиальной астмой (детская группа). На 3–4-й день приема Эрдостеина у 2 больных (детская группа) отмечалось ощущение дискомфорта в животе и нестабильный стул, однако лечение продолжалось в течение запланированного курса (первая взрослая группа – 15 дней, вторая детская группа – 10 дней).

Таблица. Сравнение частоты изменений клинических признаков у больных в двух группах (взрослая и детская), %

| Признак | В целом (взрослая группа) | ХОБЛ | БА смешанная форма | В целом (детская группа) | БОС после гриппа | БА аллергическая форма |
|---|---------------------------|------|--------------------|--------------------------|------------------|------------------------|
| Уменьшение приступов одышки | 78,4 | 76,3 | 79 | 81,1 | 79,3 | 80,3 |
| Уменьшение приема ингаляционных бронхолитиков | 74,2 | 77,3 | 75,2 | 80,7 | 85,3 | 82,1 |
| Уменьшение кашля | 69,6 | 66,9 | 68,1 | 73,6 | 68,3 | 75,6 |
| Смягчение кашля | 85 | 81,8 | 71,7 | 87,8 | 88,0 | 79,9 |
| Увеличение мокроты | 50 | 46,5 | 44,7 | 75,5 | 65,7 | 78,7 |
| Облегчение отхождения мокроты | 91,5 | 85 | 87,6 | 91,8 | 84,8 | 78,9 |
| Динамика заболевания улучшение | 77 | 69,5 | 75,4 | 88,3 | 88 | 75,5 |
| Улучшение ночного сна | 89 | 78,1 | 79,2 | 95,2 | 91,6 | 90,1 |
| Аллергия | 0,2 | 0,0 | 0,1 | 0,2 | 0 | 0,1 |
| Реакции ЖКТ | 1,2 | 0 | 1,2 | 2,1 | 0 | 2,1 |

Был проведен анализ действия Эрдостеина при различных заболеваниях органов дыхания в детской и взрослой группе (таблица).

Таким образом, во взрослой группе применение эрдостеина показывало качественный результат при лечении ХОБЛ, бронхиальной астмы: уменьшались проявления кашля, кашель становился продуктивным, уменьшались приступы удушья, частота приемов бронхолитиков снижалась. Побочных серьезных проявлений не отмечалось. Наиболее высокая эффективность при бронхообструктивном синдроме у детей (89%) и ХОБЛ у взрослых (95%).

В результате применения эрдостеина в детской группе* для лечения БОС после гриппа самочувствие больных улучшилось, купировались

проявления гриппа и обструкции, наблюдалось увеличение активности детей и их психоэмоционального состояния, для лечения бронхиальной астмы – привело к исчезновению симптомов кашля, ингаляционные бронхолитики применялись только по назначению врача. Переносимость **муцитуса** у пациентов была хорошей. Побочных эффектов и нежелательных реакций при назначении **муцитуса** в нашем исследовании не было выявлено. Прием в первые дни острой респираторной инфекции уменьшает тяжесть заболевания, длительность течения, показатели бронхиальной обструкции, гиперреактивность бронхов, способствует более быстрому клиническому выздоровлению, предотвращая осложнения со стороны дыхательной системы.

Выводы

Результаты проведенного наблюдения свидетельствуют, что наиболее выраженный эффект муколитика Эрдостеина был установлен при лечении ХОБЛ и бронхиальной астмы у взрослой группы пациентов, а также при лечении бронхиальной астмы и бронхообструктивного синдрома при гриппе у детской группы (старше 8 лет).

Наш опыт применения показал также целесообразность применения Эрдостеина, подтвердил его эффективность и позволяет рекомендовать его к более широкому использованию в клинической практике терапии заболеваний дыхательной системы взрослого и детского населения. ■

* Использованы данные наблюдения в группе детей, проведенного на базе двух лечебных учреждений г. Алматы за период 2011–2012 гг.

Список литературы

1. Чучалин А.Г., Абросимов В.Н. Кашель. – Рязань, 2000.
2. Cough. Understanding and treating a problem with many causes. American College of Chest Physicians, 2000.
3. Крюков А.И., Туровский А.Б. Кашель при заболеваниях ЛОР-органов. Consilium Medicum. – Том 05, N2. – 2003.
4. Видаль справочник. Лекарственные препараты в России, 2015 г.
5. Дворецкий Л.И., Дидковский Н.А. Кашляющий больной. Consilium Medicum. – 2003; 5 (10): 552–7.
6. Синопальников А.И., Клячкина И.Л. Кашель. Consilium Medicum. – 2004; 6 (10): 720–8.
7. Коровина Н.А., Заплатников А.Л., Захарова И.Н. Кашель у детей. Пособие для врачей. – М., 2000.
8. Козлов В.С., Шиденкова В.В., Чистякова О.Д. Роль воспаления в патогенезе респираторных заболеваний. Consilium Medicum. – 2003; 5 (10): 566–81.
9. Дворецкий Л.И., Полевщиков А.В., Соколов А.С. Эффективность противовоспалительной терапии при острых респираторных вирусных инфекциях у взрослых в амбулаторной практике: результаты программы «ЭСКУЛАП». Consilium Medicum. – 2006; 10.
10. Шмелев Е.М., Овчаренко С.И., Цой А.Н. и др. Эффективность фенспирида (эреспала) у больных ХОБЛ. Пульмонология. – 2005; 5; 93–102.
11. Овчаренко С.И. Противовоспалительная терапия хронического бронхита. Рус. мед. журн. – 2001; 9 (5): 201–6.

Национальная Палата Здравоохранения Республики Казахстан
Казахский медицинский университет непрерывного образования
ОО «Медицинское объединение профессионального роста»
Профессиональная ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов РК
Ассоциация международных фармацевтических производителей в РК

XI Международный конгресс – 2018

ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО – КАЗАХСТАН



24-25 октября г. Алматы

Атакент Парк Отель
ул. Тимирязева, 42

26 октября г. Шымкент

Театр оперы и балета
ул. Аскарова, 45

**Ведущие ученые
Казахстана, России, Украины**

Направления Конгресса:

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

Организатор

КОМПАНИЯ



По вопросам участия обращаться:

тел. +7 (727) 327 7245, моб. +7 (701) 716 78 34

E-mail: masters.trade@mail.ru www.chil.kz

УДК 616.13-002:616.16-005.6]616-073
DOI: 10.12737/article_59361a30e7f1e7.92279749

Особенности диагностики и лечения синдрома Черджа–Стросса



В.В. Войцеховский¹ – д.м.н., доцент, зав. кафедрой,
М.В. Погребная¹, Н.Д. Гоборов¹, О.П. Фомина², С.А. Горячева¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Благовещенск

² Государственное автономное учреждение здравоохранения Амурской области «Амурская областная клиническая больница», г. Благовещенск

Представлен краткий обзор литературы, посвященный редкому эозинофильному гранулематозно-некротизирующему васкулиту – синдрому Черджа–Стросса. Приведены два клинических случая данного заболевания из личной практики авторов. Подчеркнуты сложности диагностики, способствовавшие тому, что заболевание длительно протекало под маской других нозологий, которые в дальнейшем оказались синдромами васкулита Черджа–Стросса. При возникновении лёгочных инфильтратов у больных бронхиальной астмой с аллергическим ринитом или рино-синусопатией в сочетании с высокой эозинофилией периферической крови и неврологической симптоматикой необходимо заподозрить синдром Черджа–Стросса и проводить соответствующие диагностические мероприятия.

Ключевые слова: синдром Черджа-Стросса, диагностика, лечение.

V.V. Voytsekhovskiy – MD, PhD, DSc, Associate Professor, M.V. Pogrebnyaya¹, N.D. Goborov¹, O.P. Fomina², S.A. Goryacheva¹

¹ Amur State Medical Academy, Blagoveshchensk

² Amur Regional Clinical Hospital, Blagoveshchensk

Peculiarities of diagnosis and treatment of Churg–Strauss syndrome

A brief review of the literature devoted to the rare eosinophilic granulomatous necrotizing vasculitis Churg-Strauss syndrome is given. Two clinical cases of this disease are presented from the personal practice of the authors. The complexity of diagnostics was emphasized; it contributed to the fact that the disease lasted for a long time under the guise of other nosologies which later turned out to be syndromes of vasculitis Churg-Strauss. When pulmonary infiltrates occur in patients with asthma with allergic rhinitis or rhinosinusopathy in combination with high eosinophilia of peripheral blood and neurologic symptoms, it is necessary to suspect the Churg-Strauss syndrome and conduct appropriate diagnostic measures.

Keywords: Churg-Strauss syndrome, diagnosis, treatment.

Синдром Черджа-Стросса (СЧС) – это эозинофильное гранулематозное воспаление респираторного тракта и некротизирующий васкулит, поражающий средние и мелкие сосуды, часто в сочетании с бронхиальной астмой и эозинофилией [9]. В 1951 году J. Churg и L. Strauss впервые описали случаи васкулита, ведущая роль в развитии которого, по их мнению, принадлежала аллергии [16]. Из-за схожести клинической картины СЧС рассматривался как астматическая форма узелкового полиартериита, однако при более тщательном изучении выяснилось, что для СЧС характерно вовлечение в процесс мелких и средних сосудов, в отличие от узелкового

полиартериита, преимущественно поражающего сосуды среднего калибра. Заболевание диагностируется у 6–8 человек на 1 млн. населения, распространённость СЧС в мире оценивается как 1–3 млн. человек, при этом европеоиды заболевают в 2 раза чаще представителей других рас [9].

Большинство исследователей относят СЧС к идиопатическим заболеваниям, однако ряд авторов полагает, что этиологическими факторами СЧС могут быть аллергены из вдыхаемого воздуха, перенесённые инфекции, вакцины, либо некоторые лекарственные средства [12]. Особенностью патогенеза, ещё во многом неясного, является сочета-

ние иммунокомплексных и аллергических процессов. Рассматривались вирусная (ассоциация с вирусами гепатита В и С, ВИЧ 1-го типа) и бактериальная теории, но наибольшее распространение получила концепция, основанная на факте повышенной продукции антинейтрофильных цитоплазматических аутоантител (ANCA – Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibodies) [11]. Эта группа антител направлена против различных цитоплазматических антигенов – протеазы-3, миелопероксидазы, эластазы. С ними связывают повышение проницаемости мембран нейтрофилов, и они рассматриваются в качестве биологических маркеров васкулитов. Большую роль играет

генетическая предрасположенность к формированию воспалительных реакций сосудов, протекающих с участием ANCA [7]. Гистологическая картина при СЧС напоминает узелковый полиартериит, но имеет несколько важных отличий. Кроме мелких и средних артерий поражаются капилляры, венулы и вены. Характерно образование гранулем – не только в периваскулярных тканях, но и в самой стенке сосуда, обычно на фоне инфильтрации эозинофилами. Может пострадать любой орган, но в отличие от узелкового полиартериита преобладает поражение легких [3, 9, 14]. Часто поражаются кожа, сердце, почки, периферические нервы, желудочно-кишечный тракт.

СЧС наблюдается одинаково часто у мужчин и у женщин, обычно в возрасте 35–50 лет [12, 20]. В среднем заболевание начинается в 44 года, по данным некоторых авторов мужчины болеют в 1,3 раза чаще [9]. Известны случаи заболевания у детей и подростков. СЧС встречается также и в пожилом возрасте [5]. СЧС составляет около 20% всех васкулитов группы узелкового полиартериита [6].

СЧС характеризуется полиорганностью с наличием системного васкулита (вовлекающего сосуды легких, сердца, желудочно-кишечного тракта, нервной системы, кожи, мышц и суставов) а также бронхиальной астмы, аллергического ринита, синусита. СЧС является идиопатическим аутоиммунным процессом, но известны случаи, когда он был вызван медикаментами [11]. В основе СЧС лежит поражение артерий и вен мелкого и среднего калибра, эозинофильная инфильтрация сосудистой стенки. Одной из главных черт синдрома является стадийность процесса. Классический СЧС начинается с поражения верхних дыхательных путей (аллергического ринита, часто сопровождающегося полипозными разрастаниями слизистой носа). Одновременно или позднее развивается бронхиальная астма, которая у большинства пациентов является основным синдромом в течение нескольких лет. Бронхообструктивный синдром характеризуется частыми и тяжело протекающими приступами.

Общими симптомами являются лихорадка, похудание, артралгии и

миалгии, слабость. В течении заболевания можно условно выделить три стадии: развитие бронхиальной астмы и ринита, эозинофильных инфильтратов в органах (в легких – эозинофильной пневмонии, напоминающей хроническую эозинофильную пневмонию) и, наконец, васкулита с внелегочными проявлениями. У 3/4 пациентов имеет место аллергический ринит, сочетающийся с рецидивирующим синуситом и полипозом [12]. Патология периферических нервов представлена множественным мотоневритом или асимметричной полинейропатией. Развитие эозинофильного миокардита, коронарного артериита и перикардита может стать фатальным. Изменения со стороны сердца часто выявляются на стадии развития левожелудочковой недостаточности и дилатационной кардиомиопатии [22]. У половины пациентов имеются кожные проявления в виде эритемы, крапивницы и подкожных узелков. У 1/3 пациентов выявляются изменения со стороны желудочно-кишечного тракта: язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, язвенный колит, холеци-

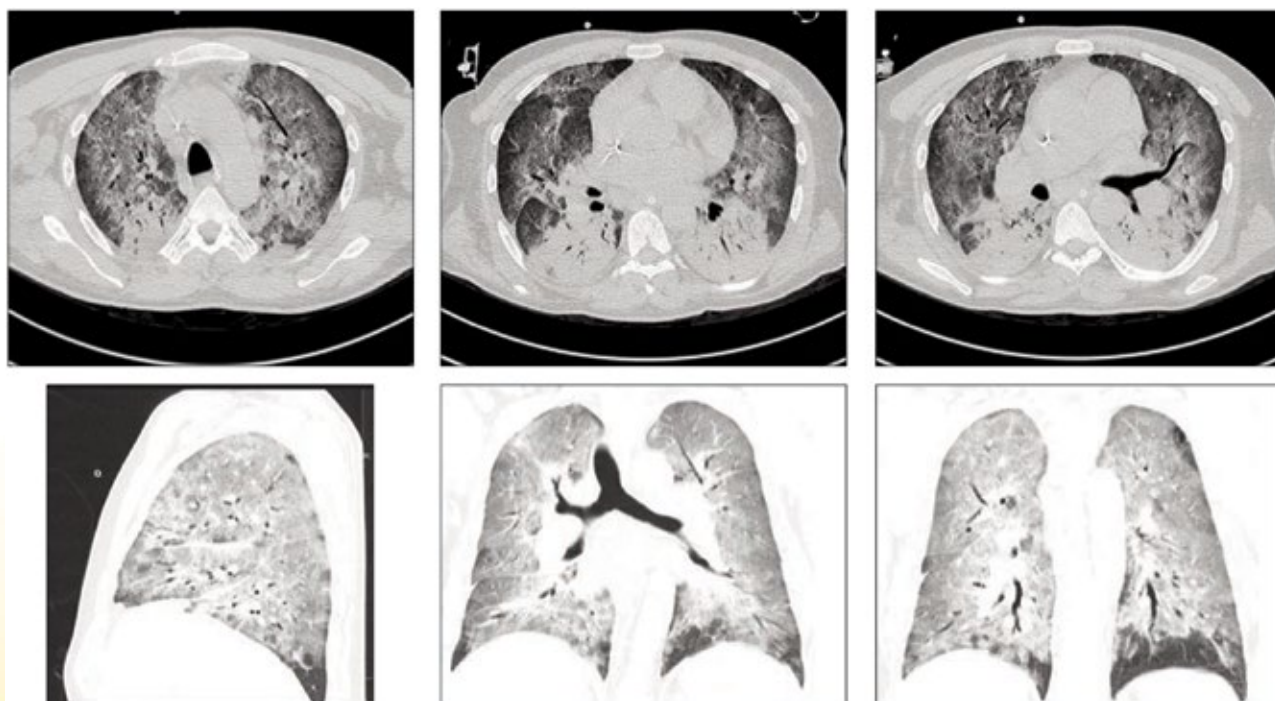


Рисунок. КТ-признаки СЧС. Периферические уплотнения легочной паренхимы по типу матового стекла и консолидации, центрилобулярные очаги, утолщение стенок бронхов, увеличение калибра периферических легочных сосудов. Двусторонние легочные инфильтраты, эозинофильная пневмония

стит, которые проявляются болью в животе, диареей и могут осложняться кровотечением или перфорацией [2, 22]. У 1/4 определяется умеренно выраженная патология почек [22]. Для пациентов с СЧС характерны анемия и увеличение СОЭ. Эозинофилия крови обычно достигает $5-20 \times 10^9/\text{л}$, но может быть и выше [1]. Высокое содержание эозинофильного нейротоксина в моче также является маркером активности СЧС [7].

Патологические изменения в легких характеризуются васкулитом артерий легких среднего размера и экстравазкулярными гранулемами, состоящими из гистиоцитов, гигантских клеток и большого количества эозинофилов [8]. Вначале в легких появляются эозинофильные инфильтраты. Затем развиваются эозинофильная пневмония, гранулематоз и деструктивные тромбоваскулиты. Гранулемы построены из гистиоцитов, многоядерных клеток, эозинофилов и содержат в центре зону некроза. Васкулиты захватывают сосуды среднего и мелкого калибра и могут приводить к их тромбозу, что и является причиной инфаркта. Инфильтраты в легких различной протяженности и плотности, часто мигрирующие, обнаруживаются у 2/3 пациентов [8]. Реже наблюдаются узелковые центрилобулярные изменения, утолщение стенок бронхов, медиастинальная лимфаденопатия, плевральный и перикардиальный выпот. Содержание эозинофилов в бронхоальвеолярном лаваже и плевральном выпоте достигает 60% [17]. Более чем у половины больных в крови обнаруживаются антитела к цитоплазме нейтрофилов [21].

Изменения на рентгенограммах органов грудной полости при СЧС неспецифичны. В выявлении и оценке характера и распространенности патологических изменений в легких компьютерная томография (КТ) является более чувствительным методом, чем рентгенография. Типичными КТ-признаками СЧС являются периферические уплотнения легочной паренхимы

по типу матового стекла и консолидации, центрилобулярные очаги, утолщение стенок бронхов, увеличение калибра периферических легочных сосудов (рис.). К редким проявлениям СЧС относятся симптом гиперинфляции, крупные очаги, утолщение междольковых перегородок, лимфаденопатия средостения, плеврит, перикардит. Наиболее характерным рентгенологическим признаком СЧС являются двусторонние легочные инфильтраты, обнаруживаемые у 2/3 пациентов [8]. Морфологической основой этих изменений является эозинофильная пневмония (рис.). Инфильтраты располагаются преимущественно в периферических отделах легких, могут иметь различную форму и размеры, нечеткие контуры. При динамическом исследовании наблюдается миграция инфильтратов. Формирование полостей распада нехарактерно для СЧС, хотя описаны единичные случаи деструкции [7].

Характерными КТ-проявлениями СЧС являются неравномерное расширение калибра сосудов, нечеткий их контур и центрилобулярные очаги. Именно эти признаки непосредственно связаны с васкулитом. В основе изменений лежит отек и эозинофильная воспалительная инфильтрация стенок сосудов с распространением ее на межочечную ткань на всем протяжении легких до внутридольковых артерий [8]. С помощью КТ особенно хорошо выявляются патологические изменения бронхов преимущественно среднего калибра, в виде утолщения их стенок за счет эозинофильной инфильтрации [8].

В процессе лечения глюкокортикостероидами, как правило, наблюдается регресс патологических изменений в легких с полным восстановлением воздушности легочной ткани. В единичных случаях возможно формирование тонкостенных полостей, бронхоэктазов.

Американская ассоциация ревматологов в 1990 году выделила диагностические критерии СЧС [24]: приступы бронхиальной аст-

мы, эозинофилия крови $1,5 \times 10^9/\text{л}$, мононеврит или полинейропатия, легочные инфильтраты, двусторонний верхнечелюстной синусит, экстравазкулярные некротизирующие гранулемы и эозинофильная инфильтрация в биоптатах легких.

Диагноз СЧС может быть установлен при наличии не менее четырех критериев из шести. Важными диагностическими критериями также являются обнаружение ANCA в крови и характерных патологических изменений в биоптатах кожи, мышц и легких.

Дифференциальная диагностика СЧС проводится с системными васкулитами (узелковым полиартериитом, гранулематозом Вегенера), хронической эозинофильной пневмонией, идиопатическим гиперэозинофильным синдромом, лекарственной болезнью. Помимо клинических признаков при дифференциальной диагностике используются иммунологические методы. При СЧС чаще наблюдается увеличение содержания общего IgE, но специфичность этих изменений невысока [16]. У 67% больных СЧС обнаруживаются антитела к цитоплазме нейтрофилов (ANCA), которые направлены, главным образом, против протеиназы-3 и миелопероксидазы [19]. Различают два типа ANCA: цитоплазматические с ANCA) и перинуклеарные (pANCA). При СЧС чаще встречаются pANCA с антимиелопероксидазной активностью [23].

В отличие от СЧС, при классическом узелковом полиартериите обычно реже наблюдаются поражения легких, астма и некротизирующий гломерулонефрит [4, 5, 25]. Образование микроаневризм, напротив, характерно для узелкового полиартериита и крайне редко встречается при СЧС [26].

СЧС имеет много сходных черт с идиопатическим гиперэозинофильным синдромом [3]. Однако более высокий уровень эозинофилов, отсутствие астмы и аллергии в анамнезе, признаков васкулита, резистентность к терапии, характерные для последнего, позволяют разграничить эти заболевания [13].

При типичной клинической картине диагноз подтверждает биопсия, выявляющая гранулематозное воспаление сосудов и эозинофильную инфильтрацию тканей.

В качестве стартового лечения больных с СЧС применяют пульстерапию метилпреднизолоном, после которой в течение нескольких месяцев продолжается прием системных глюкокортикостероидов (ГКС) – преднизолон в суточной дозе 1 мг/кг массы тела с последующим ее уменьшением. У половины пациентов такое лечение позволяет добиться стойкой ремиссии [15]. Важным показателем достижения ремиссии является поддержание уровня эозинофилии в крови $1 \times 10^9/\text{л}$ [6]. В случаях тяжелого течения СЧС, неэффективности системных ГКС, развития рецидивов после отмены или уменьшения дозы системных ГКС, терапию дополняют назначением цитостатиков (азатиоприна или циклофосамида). Имеется опыт успешного применения интерферона, комбинации циклоспорина с внутривенным иммуноглобулином у пациентов с тяжелым течением СЧС [10].

При резистентности заболевания к традиционному лечению значительного улучшения результатов лечения СЧС можно достигнуть за счет применения современных технологий экстракорпоральной гемокоррекции [18]. Применение в лечении СЧС технологий экстракорпоральной гемокоррекции, позволяющих избирательно удалять из организма такие факторы патогенности, как циркулирующие иммунные комплексы и аутоагрессивные антитела, дает возможность значительно улучшить результаты лечения этого заболевания. Кроме того, использование современных технологий экстракорпоральной гемокоррекции, как правило, позволяет значительно снизить курсовые дозы кортикостероидов и цитостатиков [7].

Показатель 5-летней выживаемости при СЧС достигает 79% [7, 12].

Учитывая крайнюю редкость заболевания, приводим два случая

диагностики СЧС из личной практики авторов.

Больной С., 62-х лет, поступил в неврологическое отделение Амурской областной клинической больницы (АОКБ) с жалобами на слабость в кистях рук и стопах, невозможность самостоятельно передвигаться. Из анамнеза известно, что с 2005 г. больному выставлялись диагнозы: бронхиальная астма, аллергический ринит, синусит. Периодически беспокоили приступы удушья и насморк. В ноябре 2010 г. без видимых причин появились боли в икроножных мышцах, с начала декабря присоединились жгучие боли в стопах, с постепенным нарастанием их интенсивности. За медицинской помощью обратился только в конце декабря. Сначала лечился амбулаторно, но затем, 31.12.2010 г., госпитализирован в ЦРБ по месту жительства. В стационаре появились жгучие боли в кистях рук, в последующем появилась и постепенно нарастала слабость в стопах и кистях. Отмечался эпизод задержки мочи, регрессировавшей на фоне лечения. В течение последней недели самостоятельно не передвигался из-за слабости в ногах. Страдало самообслуживание на фоне слабости в руках. Направлен из ЦРБ в АОКБ для дообследования.

В неврологическом статусе: сознание ясное, ориентирован верно. Черепно-мозговые нервы: зрение снижено по возрасту, нистагма – нет, диплопии – нет, глазные щели и зрачки D=S. Нарушений чувствительности на лице нет, точки выхода тройничного нерва при пальпации безболезненны. Лицо в покое симметричное. Снижены рефлексы с задней стенки глотки, дисфагию отрицает, дисфонии нет. Рефлексы орального автоматизма резко положительные. Походка: самостоятельно не ходит. Статика позвоночника: усилен грудной кифоз. Движения в шейном отделе позвоночника в достаточном объеме. Движения в поясничном отделе позвоночника в полном объеме. Напряжения паравerteбральных мышц нет. Болезненности паравер-

тебральных точек нет. Симптомы ликворного толчка отрицательные. Движения в конечностях в достаточном объеме. Мышечный тонус сохранен в проксимальной мускулатуре, снижен в дистальных отделах. Тетрапарез в дистальных отделах, преимущественно в стопах до 1–2 баллов. Амiotрофии предплечий, кистей, голени, стоп. Гиперкинезов нет. Поверхностная и глубокая чувствительность снижена в пальцах стоп и кистей. Глубокая чувствительность снижена в пальцах стоп и кистей. Проксимальные рефлексы резко снижены. Пальце-носовая и колено-пяточная пробы выполнены неуверенно. Менингеальные симптомы отрицательные. Тазовых нарушений нет. Вегетативные проявления: гипергидроз ладоней, стоп, некротические изменения ногтевых фаланг пальцев стоп. Периферические лимфатические узлы не увеличены. В легких везикулярное дыхание, единичные рассеянные хрипы. Тоны сердца ясные, ритм правильный, артериальное давление – 120 и 80 мм рт.ст. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Мочеиспускание свободное, безболезненное.

В клиническом анализе крови – эозинофилия 40–50%, ускорение СОЭ до 50 мм/ч. Миелограмма: увеличение количества эозинофилов до 27%. Анализ мочи без патологии. Кровь на LE-клетки 3-кратно – без патологии. Анализ кала на яйца гельминтов многократно – отрицательный. ИФА на гельминты: отрицательный. Анализ крови на PSA – 3.0 (N до 4). ЛДГ 229, остальные биохимические показатели крови – глюкоза, электролиты, белок, билирубин, АСТ, АЛТ, ЩФ, мочевины, креатинин – в пределах нормы. ЭКГ – синусовый ритм, ЧСС 92 в мин., блокада передней ветви миокарда левых отделов сердца, диффузные изменения в миокарде. ЭНМГ – блок проведения практически по всем сенсорным и моторным волокнам верхних и нижних конечностей. Рентгенография ППН: синусит. УЗИ органов брюшной по-

лости – незначительное увеличение правой доли печени, диффузные изменения паренхимы печени, подчеркнутость портальных трактов. УЗИ почек – деформация ЧЛК, повышение эхогенности паренхимы, кистоподобные структуры паренхимы обеих почек, эхоплотная структура чашечки левой почки. УЗИ сердца – уплотнен корень аорты; неоднородность экоструктуры МКП; дополнительная хорда левого желудочка; полости сердца не расширены; сократительная способность миокарда ЛЖ сохранена. Рентгенограмма и КТ органов грудной полости – признаки эмфиземы, линейный и очаговый пневмофиброз нижней доли правого легкого. Бронхоскопия – двусторонний диффузный эндобронхит ИВ I–II степени, полиповидное образование в верхней трети трахеи (материал взят на цитологию). Цитологическое исследование биоптата из полиповидного образования верхней трети трахеи – умеренная пролиферация клеток цилиндрического эпителия, часть клеток дистрофически изменена, большое количество эозинофилов. ФГЭДС – острая язва угла желудка. ПЦР на маркеры вирусных гепатитов – результат отрицательный. Анализ крови на криоглобулины – отрицательный.

Выставлен диагноз: Аллергический гранулематозный ангиит Черджа-Стросса, генерализованная форма с поражением легких, периферической нервной системы, придаточных пазух носа. Вторичная дистальная множественная сенсомоторная мононейропатия. Дистальный тетрапарез до 0–1 балла. Амiotрофический синдром. Некроз в области ногтевых лож пальцев стоп.

Проведено лечение: 3 сеанса плазмафереза, пульс-терапия дексаметазоном 100 мг внутривенно капельно №5, затем 60 мг преднизолона в таблетках в сутки, комбилипен 2,0 внутримышечно, октолипен 60 Ед внутривенно капельно, ницерголин 4 мг внутримышечно, аспаркам по 1 т. 3 раза в день, рутацид по 1 т. 3 раза в день, ЛФК для мимической мускулатуры,

физиолечение. На фоне проводимого лечения незначительная положительная динамика. Рекомендовано: продолжить прием преднизолона по схеме – 60 мг в течение 2-х недель, затем снижать по 5 мг каждые 2 недели, до поддерживающей дозы – 0,2 мг/кг массы тела в сутки (при положительной динамике – в течение года) в сочетании с сопроводительной симптоматической терапией; цитостатическая терапия: циклофосфан 200 мг внутримышечно, через два дня, в течение 2-х недель, затем 200 мг внутримышечно 2 раза в неделю в течение 3-х месяцев, затем снижение дозы под контролем лейкоцитов в крови – 1 раз в неделю в течение 1-го месяца, затем (при стабилизации уровня лейкоцитов) 1 раз в 2 недели; иммунофан 0,005% по 1,0 внутримышечно через день №5; прием поливитаминов с микроэлементами курсами.

Приведенный случай интересен тем, что очень редкое заболевание – аллергический гранулематозный ангиит Черджа-Стросса – диагностировано у пациента в возрасте 62-х лет, хотя в большинстве случаев этот васкулит встречается у пациентов до 35 лет. Гематологическим проявлением заболевания явилась высокая эозинофилия крови (50%), что на первом этапе диагностики потребовало выполнения стерильной пункции (для исключения системного заболевания крови) и паразитологического исследования (для исключения гельминтоза). На первое место в клинической картине выступала тяжелая неврологическая симптоматика. Тем не менее, лечащим врачом было проведено необходимое обследование для диагностики системного васкулита, что позволило своевременно поставить диагноз.

Больная М., 37 лет, поступила 28.08.2016 г. в ревматологическое отделение с жалобами на снижение поверхностной чувствительности, мышечную слабость преимущественно в левой руке, слабость в ногах, шаткость при ходьбе, усиливающуюся при закрытых глазах, заторможенность, чувство нехватки воздуха. Считает себя больной

с 1999 г., когда беспричинно развилась аллергическая реакция немедленного типа по типу крапивницы, которая купировалась приемом антигистаминных препаратов – Дезлоратадин (Эриус) 15 мг (в 3 приема в течение одного дня).

В 2000 г. находилась на лечении в неврологическом отделении Благоевщенской городской клинической больницы в связи с появлением ноющих болей в шейном отделе позвоночника, непрекращающихся головных болей в теменных областях, где впервые была выявлена лейкомоидная реакция эозинофильного типа. Проводилась дифференциальная диагностика с паразитарными инфекциями, исключен трихинеллез. Превентивно назначен Мебендазол (Вермокс) – в 1-й день по 200 мг 3 раза/сут., во 2-й день по 200 мг 4 раза/сут., в 3-й день по 500 мг 3 раза/сут.

В 2003 г. появилась выраженная одышка экспираторного характера, не связанная с физической нагрузкой. В сентябре 2003 г. обследовалась у пульмонолога и аллерголога, выставлен диагноз: Бронхиальная астма, смешанная форма. Выявлена сенсibilизация к перу подушки, бытовой пыли. В анализе крови – эозинофилия 28%, СОЭ 20 мм/час.

С 2005 г. назначены беродуал и симбикорт. Больная принимала беродуал в виде ингаляционного дозированного аэрозоля по 2 дозы 3 раза в день.

В 2006 г. состояние ухудшилось – появилось чувство зябкости в кистях, головные боли участились и стали более интенсивными, 3 раза за 5 месяцев ОРВИ осложнились бронхитом.

В августе 2007 г. – беременность, при этом слабость, одышка, утомляемость практически не беспокоили. Роды в апреле 2008 г., без осложнений. Через 2 месяца после родов (июнь 2008 г.) начала нарастать общая слабость, недомогание. Еще через 5 месяцев (ноябрь 2008 г.) присоединилась неврологическая симптоматика: чувство слабости в правой руке, особенно в кисти, шаткость при походке,

ноющие боли в икроножных мышцах. В связи с тяжестью состояния госпитализирована в ревматологическое отделение АОКБ, где выставлен диагноз: Системный васкулит. Синдром Черджа-Стросса; эозинофилия; с поражением легких: бронхиальная астма, эозинофильная инфильтрация в легких, осумкованный двусторонний плеврит; ЦНС, периферической нервной системы: атактический синдром, полинейропатия верхних конечностей; сердца: миокардиодистрофия смешанного генеза. Желудочковая экстрасистолия I гр. по Биггеру. Получала глюкокортикоиды (преднизолон 40 мг/сут. в течение 18 дней, затем 35 мг/сут., в последующем – уменьшение дозы по схеме до 10 мг/сут.), нестероидные противовоспалительные препараты, препараты железа, гастропротекторы, антиагреганты, препараты, улучшающие обменные процессы в миокарде, препараты калия, противоритмические. На фоне лечения отмечалась положительная динамика в состоянии больной: купировались миалгии; восстановились движения в верхних конечностях; исчезла шаткость при ходьбе, головные боли, одышка; положительная рентгенологическая картина в легких (нет инфильтрации, гидроторакса). Выписана в удовлетворительном состоянии.

В 2009 г. диагноз подтвержден в НИИ ревматологии (г. Москва), назначен Азатиоприн, который больная не принимала.

В октябре 2009 г. плановая госпитализация в ревматологическое отделение АОКБ. При обследовании выявлена гипербилирубинемия. Проконсультирована врачом-гастроэнтерологом, выставлен диагноз: Доброкачественная гипербилирубинемия (Синдром Жильбера). Показан прием корвалола по 1 т. 3 раза в день до нормализации показателей билирубина. Пациентка выписана в удовлетворительном состоянии на амбулаторное лечение.

В мае 2011 г. плановая госпитализация в ревматологическое отделение АОКБ. Больная отмечала вы-

раженную одышку и сердцебиение при незначительной физической нагрузке, редкие летучие боли в суставах (преимущественно коленных, запястно-пястных, предплюсневых и проксимальных межфаланговых суставах кистей и стоп). Получала преднизолон 5 мг/сут., препараты калия, препараты, улучшающие обменные процессы в миокарде, гастропротекторы. Выписана в удовлетворительном состоянии.

Ухудшение состояния – январь 2013 г. (частые перебои в работе сердца). Получала курс лечения по месту жительства с временным улучшением.

В апреле 2013 г. – плановая госпитализация в ревматологическое отделение для коррекции лечения. В мае 2013 г. находилась на стационарном лечении в хирургическом отделении АОКБ. Выполнено грыжесечение паховой грыжи с пластикой по Бассини справа.

В феврале 2015 г. – очередное ухудшение состояния: слабость в ногах, неустойчивость при ходьбе и стоянии, состояние огушенности, одышка при незначительной физической нагрузке. Проходила лечение в ревматологическом отделении.

Госпитализация в августе 2016 г. для коррекции лечения.

Из анамнеза жизни. Родилась 18.01.1979 г. в селе Новокиевский Увал Мазановского района Амурской области. Росла и развивалась нормально. От сверстников в умственном и физическом развитии не отставала. Окончила 10 классов Увальской школы, имеет среднее специальное образование. С 2007 г. – инвалид III гр. Аллергологический анамнез – поллиноз в конце мая-начале июня на цветение сирени, черемухи, березы с 1990 г. Наследственность со стороны матери неотягощена, со стороны отца – нет данных. Гемотрансфузии не проводились. Гинекологический анамнез: менархе с 12 лет, через 27 дней по 5 дней, безболезненные, необильные; беременности – 1, роды 1 (апрель 2008 г.).

Состояние средней степени тяжести. Сознание ясное. Телосложе-

ние нормостеническое. Рост 170 см, вес 65 кг. Кожа бледная, чистая. Подкожно-жировая клетчатка развита умеренно. Отеки стоп и голеней обеих конечностей. Периферические лимфоузлы не увеличены. Костно-суставной аппарат без деформаций, деформаций. Тургор мышц сохранен.

Дыхание через нос свободное. Грудная клетка нормостенической формы. Обе половины грудной клетки симметричны, активно участвуют в акте дыхания. Частота дыхательных движений 18 в мин. Аускультативно над легкими дыхание везикулярное, выслушиваются рассеянные сухие хрипы в боковых отделах легких.

Область сердца визуально не изменена. Периферической пульсации нет. Верхушечный толчок определяется в 5 межреберье, на 0,5 см кнутри от левой среднеключичной линии. Верхушечный толчок локализован, средней высоты, ослабленной силы, резистентный. Тоны сердца приглушены, ритмичны. На верхушке сердца выслушивается убывающий систолический шум, проводится в подмышечную область. В проекции клапана легочной артерии – диастолический шум, усиливающийся на вдохе. В проекции трикуспидального клапана – систолический шум. АД – 110 и 70 мм рт.ст. ЧСС 72 в мин. Пульс умеренной частоты, ритмичный, умеренного наполнения, напряжения и высоты, медленный.

Слизистая полости рта чистая. Язык обычных размеров, влажный. Трещин, язв нет. Живот обычных размеров, правильной формы, при пальпации мягкий, безболезненный. Печень не увеличена. Размеры по Курлову 9×8×7 см. Селезенка пальпаторно не определяется. При перкуссии размеры селезенки: длинник – 7 см, поперечник – 4 см. Стул в норме.

Поясничная область визуально не изменена. Симптом «поколачивания» отрицательный с обеих сторон. Мочиспускание свободное, безболезненное.

Алло- и аутопсихическая ориентировка сохранена.

Критика к своему состоянию присутствует. Память, сон не нарушены. Преходящая дизартрия. Нарушений слуха, вкуса, обоняния нет. Зрачковые рефлексы в норме. Нистагма нет. Реакция зрачков на конвергенцию и аккомодацию соответствующая. Менингеальные симптомы отрицательные. Снижение поверхностной чувствительности в зонах иннервации локтевого нерва правой руки. Монопарез левой кисти до 2 баллов. Статико-локомоторная атаксия.

В клиническом анализе крови: гемоглобин – 120 г/л, эритроциты – $4,02 \times 10^{12}$ /л, тромбоциты – 337×10^9 /л, лейкоциты – $17,87 \times 10^9$ /л, палочкоядерные – 6%, сегментоядерные – 67%, эозинофилы – 2%, моноциты – 7%, лимфоциты – 18%. Биохимический анализ крови: глюкоза – 5,2 ммоль/л, общий белок – 75,2 г/л, мочевины – 3,1 ммоль/л, билирубин – 20,5 мкмоль/л, АСТ – 41,2 Ед/л, АЛТ – 26,2 Ед/л, СРБ – 7,05 мг/л, РФ – 4,53 МЕ/мл, РФМК – 4 мг%. Анализ крови на белковые фракции: альбумин – 47%, $\alpha 1$ – 2,5%, $\alpha 2$ – 10%, β – 10,4%, γ – 29,9%, ЦИК – 12, IgA – 2,2, IgM – 1,2, IgG – 18,7, С3 – 84,1, С4 – 24,9. АНФ, АНСА не обнаружены.

КТ черепа и головного мозга – признаки ранее перенесенного нарушения мозгового кровообращения в теменной доле правого большого полушария, единичных мелкоочаговых изменений сосудистого характера в подкорковых структурах обоих полушарий мозга, внутренней заместительной гидроцефалии, сфеноидита, правостороннего гайморита, этмоидита. Очаговые глиозные и кистозные изменения сосудистого характера в корковом

отделе затылочной доли справа, в субкортикальных и кортикальных отделах теменных долей обоих полушарий головного мозга, умеренно выраженная наружная гидроцефалия, гипоплазия правой позвоночной артерии.

КТ органов грудной клетки: признаки линейного фиброза S8 левого легкого.

Клинический диагноз. Основное заболевание: Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (Синдром Черджа-Стросса); эозинофилия; с поражением легких: бронхиальная астма, смешанная форма, аллергический ринит в дебюте; ЦНС: атаксический синдром в дебюте; периферической нервной системы: периферическая полинейропатия; сердца: миокардиодистрофия смешанного генеза, ХСН IIА, ФК II.

Осложнения основного заболевания: Двусторонняя пирамидная недостаточность (дисциркуляторная энцефалопатия) II стадии, с двусторонним поражением белого вещества головного мозга и единичными лакунарными очагами (по данным МРТ).

Сопутствующий диагноз: Дробнокачественная гипербилирубинемия (Синдром Жильбера). Хронический вазомоторный ринит. Хронический гайморит.

Получала лечение: Пульс-терапия (1000 мг) преднизолоном внутривенно капельно трехкратно на фоне перорального приема 40 мг/сут.; препараты калия, нейро- и кардиотропную, дезагрегантную терапию.

Особенности данного клинического случая:

1. В данном случае синдром манифестировал у молодой девуш-

ки в возрасте 21 года, хотя по статистике доля заболевших мужчин – 52–65% [9].

2. Как правило, 5-летняя выживаемость при СЧС составляет 90%, 10-летняя – 79% при рано начатом лечении глюкокортикоидами [13, 14]. У больной продолжительность заболевания составляет 16 лет, при этом она начала получать преднизолон с 2008 г., спустя 8 лет от дебюта заболевания.

3. Интересно, что нарастание клинической симптоматики началось только с 2008 г., когда наступила беременность (соответствует второй волне в развитии заболевания). Это состояние связано с тем, что при гормональных изменениях в организме (гиперэстрогения) замедляется выведение ЦИК.

4. Диагностика была затруднительна до 2008 г., т.к. для постановки диагноза СЧС необходимо наличие минимум 4-х критериев из 6 приведенных ранее. С 2000 по 2008 гг. патология характеризовалась наличием эозинофилии, бронхиальной астмы и патологией придаточных пазух носа, что было затруднительно для постановки диагноза СЧС.

Приведенные в данной работе случаи свидетельствуют о сложности диагностики такого редкого и полисистемного заболевания как СЧС. При возникновении лёгочных инфильтратов у больных бронхиальной астмой с аллергическим ринитом или риносинусопатией в сочетании с высокой эозинофилией периферической крови и неврологической симптоматикой необходимо заподозрить СЧС и проводить соответствующие диагностические мероприятия. ■

Список литературы

1. Анаев Э.Х. Эозинофилы и эозинофилии // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2002. – №3 (6). – С. 15–18.
2. Войцеховский В.В., Ландышев Ю.С., Целуйко С.С. Эозинофилии // Амурский медицинский журнал. – 2015. – №1 (9). – С. 6–17.
3. Войцеховский В.В., Ландышев Ю.С., Целуйко С.С., Заболотских Т.В. Геморрагический синдром в клинической практике. Благовещенск: Одеон, 2014. – 255 с.
4. Войцеховский В.В., Погребная М.В., Фомина О.П., Горячева С.А. Патология органов дыхания при системной красной волчанке // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2016. – Вып. 59. – С. 77–86.
5. Насонов Е.Л., Баранов А.А., Шилкина Н.П. Васкулиты и васкулопатии. Ярославль: Верхняя Волга, 1999. – 616 с.
6. Ревматические болезни / под ред. В.А. Насоновой, Н.В. Бунчук. – М.: Медицина, 1997. – 520 с.

Полный список литературы находится в редакции
Впервые опубликовано в журнале «Бюллетень», Выпуск 64, 2017 г., стр. 79–87.

ЭрФлюСал® Форспиро®

Для лечения обструктивных
заболеваний дыхательных путей

Инструкция по применению



ЭрФлюСал®
Форспиро®

Торговое название: ЭрФлюСал® Форспиро®. **Состав:** 1 доза препарата (одна контурная ячейка) содержит активное вещество - сальметерола 50 мкг (в виде сальметерола ксинофата 0,073 мг), флутиказона пропионата 250 мг или 500 мкг. **Лекарственная форма:** порошок для ингаляций дозированной 50 мкг/250 мкг, 50 мкг/500 мкг. **Показания к применению:** Бронхиальная астма. ЭрФлюСал® Форспиро® назначается для регулярного лечения астмы, подходит для использования в качестве комбинированного препарата (бета 2-агонистов длительного действия и ингаляционных кортикостероидов): Пациентам, у которых отсутствует должный контроль при применении ингаляционных кортикостероидов и ингаляционных бета2-агонистов короткого действия, или Пациентам, которые достигли должного контроля при применении, как ингаляционных кортикостероидов, так и ингаляционных бета2-агонистов длительного действия. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). ЭрФлюСал® Форспиро® назначается для симптоматического лечения ХОБЛ у взрослых с ОФВ1 <60% от нормы (до применения бронхолитического средства) и при повторном ухудшении в анамнезе, и со значительными симптомами, несмотря на регулярное лечение с применением бронхолитического средства. **Способ применения и дозы:** Дозировка при бронхиальной астме. Взрослые и подростки 12 лет и старше: По 1 ингаляции 50мкг/250 мкг два раза в день или По 1 ингаляции 50мкг/500 мкг два раза в день. ХОБЛ. Взрослые: По 1 ингаляции 50 мкг/500 мкг два раза в день или по 1 ингаляции 50 мкг/250 мкг два раза в день. **Побочные действия:** Так как ЭрФлюСал® Форспиро® содержит сальметерол и флутиказона пропионат, следует ожидать побочных действий аналогичного типа и тяжести, как те, которые связаны с каждым из веществ. Возникновение побочных действий при одновременном применении двух веществ не указано. Очень часто: головная боль, носовая инфекция. Часто: кандидоз полости рта или горла, пневмония, бронхит, гипокалиемия, раздражение горла, хрипота /дисфония, синусит, кровоподтеки, мышечные судороги, травматические переломы, артралгия, миалгия. **Противопоказания:** гиперчувствительность к активным веществам или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе «Состав»; лактазная недостаточность, непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (содержит лактозу до 12,2 мг / дозу); детский возраст до 12 лет. **Лекарственные взаимодействия:** Флутиказона пропионат. В нормальных условиях, низкие концентрации флутиказона пропионата в плазме после ингаляции получаются из-за пресистемного метаболизма и высокого общего клиренса с помощью цитохрома P450 3A4 в кишечнике и печени. Таким образом, клинически значимые лекарственные взаимодействия, вызванные флутиказона пропионатом, маловероятны. При совместном применении с другими сильнодействующими ингибиторами CYP3A, такими как итраконазол, также ожидается увеличение системного воздействия флутиказона пропионата и риск системных побочных действий флутиказона пропионата и следует избегать длительного лечения с применением таких препаратов, где это возможно. Сальметерол. Сильнодействующие ингибиторы CYP3A4. Одновременное применение кетоконазола (400 мг перорально один раз в день) и сальметерола (50 мкг ингаляции два раза в день) у 15 здоровых добровольцев в течение 7 дней привело к значительному увеличению сальметерола в плазме (C_{max} в 1,4 раза и AUC в 15 раз). Это может привести к увеличению возникновения других системных побочных действий сальметерола (например, удлинение интервала QT и сердцебиение) по сравнению с монотерапией сальметеролом или кетоконазолом. Клинически значимого влияния на кровяное давление, частоту сердечных сокращений, уровень глюкозы в крови или уровень калия в крови не наблюдалось. После совместного применения повторных доз кетоконазол не приводит к увеличению периода полувыведения сальметерола или повышенному накоплению сальметерола. Следует избегать совместного применения кетоконазола, если потенциал благотворного влияния на пациента не перевешивает риск системных побочных действий. Вероятно, существует аналогичный риск при взаимодействии с другими мощными ингибиторами CYP3A4 (например, итраконазол, телитромидин, ритонавир). Ингибиторы CYP3A4 умеренного действия. Одновременное применение эритромицина (500 мг перорально три раза в день) и сальметерола (50 мкг ингаляции два раза в день) у 15 здоровых добровольцев в течение 6 дней привело к небольшому и статистически незначительному увеличению воздействия сальметерола (C_{max} в 1,4 раза и AUC в 1,2 раза). Одновременное применение эритромицина не вызвало никаких серьезных побочных действий. **Особые указания:** Беременность и период лактации. ЭрФлюСал® Форспиро® во время беременности и в период лактации применяют лишь в том случае, когда ожидаемая польза для матери превышает любой возможный риск для плода или ребенка. Беременным женщинам следует назначать низкую эффективную дозу флутиказона пропионата для поддержания контроля астмы. Следует определить прекратить лактацию или лечение с применением ЭрФлюСал® Форспиро®, учитывая преимущество грудного вскармливания для ребенка относительно тератологической пользы для матери. Фертильность. Данные влияния на людей отсутствуют. Тем не менее, исследования на животных не показали никакого влияния сальметерола или флутиказона пропионата на фертильность. Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами. ЭрФлюСал® Форспиро® не обладает или обладает незначительным влиянием на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами. **Условия отпуска из аптек:** По рецепту.

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ И ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

ЭрФлюСал® Форспиро® РК-ЛС-5N®021589, РК-ЛС-5N®021590 от 24.08.2015 до 24.08.2020 г.

Представительство АО «Сандоз Фармасьютикалс д.д.» в Республике Казахстан, г. Алматы, ул. Луганского 96.
Телефон: +7 727 258 10 48, факс: +7 727 258 10 47, e-mail: kzsdz.drugsafety@sandoz.com
8 800 080 0066 – бесплатный номер дозвона по Казахстану

ЭрФлюСал®
Форспиро®

Цеф III® (АО «Химфарм», Республика Казахстан) и оригинальный препарат Цефтриаксона: определение минимальной ингибирующей концентрации (МИК) в отношении аэробных бактерий

E. Allegra, J.N. Carter

Исследование было проведено для определения Минимальных ингибирующих концентраций (МИК) Цеф III® в сравнении с Роцефином в отношении ряда следующих аэробных бактерий: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae*. Значения МИК были определены посредством метода микроразведений в бульоне с использованием 96-луночных планшетов. Значения МИК для Цеф III® были идентичны значениям МИК для Роцефина в отношении большинства организмов, тестируемых в данном исследовании, измеренных как 0,04 мкг/мл для *Klebsiella pneumoniae* NCTC 7427, 0,08 мкг/мл для *Haemophilus influenzae* ATCC 49247, 0,16 мкг/мл для *Streptococcus pneumoniae* ATCC 49619 и *Escherichia coli* ATCC 25922, 2,5 мкг/мл для *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 и 10,0 мкг/мл для *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 41501. Было отмечено одно исключение, когда значение МИК Цеф III® 2,5 мкг/мл в отношении *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603 (ESBL) было ниже МИК Роцефина на 5 мкг/мл в отношении этого тест-организма. Был сделан вывод о том, что антибактериальная активность, продемонстрированная Цеф III®, выраженная через значения МИК в отношении ряда аэробных бактерий, была напрямую сопоставима с антибактериальной активностью, продемонстрированной Роцефином в отношении тех же штаммов аэробных бактерий в данном исследовании.

Ключевые слова: Цефтриаксон, Цеф III®, Роцефин, Минимальные ингибирующие концентрации, аэробные бактерии.

Введение

Цефтриаксон, впервые выпущенный под торговой маркой Роцефин, является цефалоспорином третьего поколения, изобретенным в начале 1980-х годов Хоффманом-Ла Рошем. Несмотря на то что он проявляет избирательное и необратимое ингибирование синтеза клеточной стенки бактерий, как и другие β-лактамы антибиотики [1, 2], было установлено, что Цефтриаксон является стабильным в присутствии широкого спектра бактериальных β-лактамаз [3]. Таким образом, среди других антибиотиков третьего поколения Цефтриаксон широко используется для лечения инфекций, вызванных антибиотикорезистентными организмами.

Цефтриаксон демонстрирует превосходную активность против многих аэробных организмов: грамположительные метициллин-чувствительные штаммы *Staphylococcus aureus* и коагулаза-отрицательные *Staphylococci*, *Streptococcus pyogenes* (Группа А),

Streptococcus agalactiae (Группа В), *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus viridans*; и грамотрицательные *Borrelia burgdorferi*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoea*, *Neisseria meningitidis*, *Proteus mirabilis*, *Providencia* spp. [4].

Цефтриаксон также проявляет высокую активность против *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus hominis*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Morganella morganii*, *Proteus vulgaris*, *Serratia marcescens*, *Bacteroides* spp., *Fusobacterium* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Clostridium perfringens*. Тем не менее, чувствительность штамма должна быть проверена до введения лекарственного средства из-за увеличения числа патогенов с множественной лекарственной устойчивостью, продуцирующих β-лактамазу расширенного спектра (ESBL) [4, 5].

Список Цефтриаксон-резистентных патогенов включает *Enterococcus* spp., *Listeria monocytogenes*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Clostridium difficile*, *Chlamydia* spp., *Chlamydomydia* spp., *Mycoplasma* spp., *Legionella* spp. и *Ureaplasma urealyticum* [4].

В качестве цефалоспорины расширенного спектра Цефтриаксон полезен для лечения ряда бактериальных инфекций, включая бактериальный менингит, внебольничную и больничную пневмонию, острый бактериальный средний отит, инфекции брюшной полости, инфекции мочевых путей, инфекции костей и суставов, кожные инфекции, гонорея и сифилис [4]. Начиная с первого выпуска Роцефина, на рынок были введены многие дженерики для того, чтобы сделать Цефтриаксон более доступным, снижая цены на продаваемые лекарственные средства и снижая расходы на общественное здравоохранение. Например, «Государственный реестр лекарственных

средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники Республики Казахстан» включает 43 препарата Цефтриаксона по состоянию на октябрь 2017 года [6]. Дженерики, содержащие те же активные ингредиенты, что и оригинальный препарат, должны проявлять ту же активность *in vitro* и *in vivo*, чтобы подтвердить свою пригодность для терапевтического применения. Цеф III это недавно представленный на рынке дженерик Цефтриаксона, произведенный АО «Химфарм» (г. Шымкент, Республика Казахстан).

В текущем исследовании сравнивалась антибактериальная активность Роцефина (оригинальный цефтриаксон) и его дженерика Цеф III *in vitro* против ряда аэробных бактерий с точки зрения минимальных ингибирующих концентраций (МИК).

Материалы и методы

Исследование проводилось в соответствии с Правилами надлежащей лабораторной практики Великобритании (Законодательный акт 1999 года №3106 с поправками, внесенными Законодательным актом 2004 года №994), Принципами надлежащей лабораторной практики OECD (пересмотренные в 1997 году), ENV/MC/СНЕМ (98) 17 и Директивой Комиссии ЕС 2004/10/ЕС. Значения МИК были определены посредством метода микроразведений в бульоне с использованием 96-луночных планшетов, основанного на процедурах, описанных Институтом клинических и лабораторных стандартов (CLSI) – Методы проведения тестов на определение чувствительности аэробных бактерий к антимикробным препаратам путем разведения; M07-A10 (2015) [7].

Тест-организмы

Были протестированы следующие аэробные бактерии, полученные из ATCC (Американская коллекция типовых культур, LGC Standards, Queens Road, Teddington, Мидлсекс, TW11 0LY, Англия) и NCTC (Национальная коллекция типовых культур, Общественное здравоохранение Англии, Porton Down, Солсбери, SP4 0JG, Соединенное Королевство): *Staphylococcus aureus*

(ATCC 25923), *Streptococcus pneumoniae* (ATCC 49619), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 41501), *Haemophilus influenzae* (ATCC 49247), *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Klebsiella pneumoniae* (ATCC 700603, ESBL – β -лактамаза расширенного спектра) и *Klebsiella pneumoniae* (NCTC 7427).

Культуры тест-организма хозяйина, хранящиеся в жидком азоте в Отделе клеточных и молекулярных наук (Envigo), оттаивались и использовались для приготовления исходных культур путем инкубации на трипном соевом агаре (TSA, Oxoid CM0131), Колумбийском агаре, содержащем 5% стерильную конскую кровь (Oxoid, SR0050C) для *Streptococcus pneumoniae* или Колумбийский шоколадный кровяной агар в 5% CO₂ атмосфере для *Haemophilus influenzae* при температуре 35±2°C в течение около 18–48 часов.

Инокуляты тест-бактерий были получены из свежих рабочих культур, выращенных как описано выше. Поверхностный рост собирался и суспендировался непосредственно в стерильном 0,9% физиологическом растворе, и стандартизовался для получения 30–50% световой передачи при 520 нм на спектрофотометре Jenway 6300 – приблизительный выход 5×10⁸ колониеобразующих единиц (КОЕ) на мл. Суспензии разбавлялись с помощью 0,9% физиологического раствора, чтобы получить примерно 106 КОЕ/мл, а затем сразу же использовались в качестве инокулята.

Тестируемые образцы

Цеф III (АО «Химфарм», г. Шымкент, Республика Казахстан) и Роцефин (Швейцария, F. Hoffmann – La Roche Ltd.) были поставлены компанией VORTEX Clinical Service (Республика Казахстан). Тестируемые образцы подготавливались в растворитель, который поставлялся в комплекте с тестируемыми образцами, требуемый для клинического применения (1% раствор лидокаина гидрохлорида) при концентрации 320 мг/мл. Химический анализ подготовленных тестируемых образцов для определения стабильности, однородности и концентрации не проводился в рамках данного исследования. Дальнейшее 1 из 100 разве-

дение каждого тестируемого образца подготавливалось с использованием стерильной дистиллированной воды для получения концентрации тестируемых образцов 3200 мкг/мл. Дальнейшие разведения подготавливались в двойных рядах на 96-луночных микротитрационных планшетах в последовательном порядке 1:1 об./об. с использованием катионного буфера Mueller Hinton Broth (САННВ) или НТМ для штамма *Haemophilus*. 100 мкл раствора тестируемого образца переносились в соседнюю лунку на микротитровальном планшете, содержащем 100 мкл питательной среды, и дублировались для получения (×10) концентраций тестируемого образца 200, 100, 50, 25, 12,5, 6,25, 3,1, 1,6, 0,8, 0,4, 0,2 и 0,1 мкг/мл.

Конечные концентрации тестируемого образца были получены путем переноса 20 мкл каждого соответствующего разведения тестируемого образца из соответствующих рядов/лунок на планшете для разведения в соответствующие ряды/луночки на тестовом планшете, каждая лунка содержала 180 мкл САННВ или НТМ. Эти добавки представляли собой 10-кратное разведение тестируемых образцов, обеспечивающих получение 12 концентраций (в колонках планшета 1–12) по 20, 10, 5, 2,5, 1,25, 0,625, 0,31, 0,16, 0,08, 0,04, 0,02 и 0,01 мкг/мл. Каждый тестируемый образец тестировался на отдельных планшетах. Контрольный растворитель приготавливался путем разведения 1% раствора лидокаина гидрохлорида в стерильной дистиллированной воде, как описано выше для тестируемых образцов, и тестировался в двойных рядах в отношении каждого тестируемого организма.

Оценка значений МИК

Все лунки на одном микротитровальном планшете инокулировались 10 мкл тест-организмом (один вид тест-организма на планшет), чтобы получить конечные жизнеспособные концентрации инокулята около 104 КОЕ/мл. Инокулированные 96-луночные планшеты инкубировались при температуре 35±2°C в течение 16–24 часов. После инкубации лунки каждого микротитровального планшета исследовались

на наличие микробного роста (мутность) и конечную точку (МИК) для каждого тестируемого вещества, зафиксированного как самая низкая концентрация, которая полностью ингибировала рост тест-организма. Статистический анализ результатов не проводился.

Результаты

Результаты, представленные в Таблице 1, демонстрируют, что значения МИК для Цеф III были идентичны значениям МИК для Роцефина в отношении большинства организмов, тестируемых в данном исследовании, измеренных как 0,04 мкг/мл для *Klebsiella pneumoniae* NCTC 7427, 0,08 мкг/мл для *Haemophilus influenzae* ATCC 49247, 0,16 мкг/мл для *Streptococcus pneumoniae* ATCC 49619 и *Escherichia coli* ATCC 25922, 2,5 мкг/мл для *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 и 10,0 мкг/мл для *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 41501.

Было отмечено одно исключение, когда значение МИК Цеф III 2,5 мкг/мл в отношении *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603 (ESBL) было ниже МИК Роцефина на 5 мкг/мл в отношении этого тест-организма. Однако было отмечено, что роцефин вызывает снижение роста этого тест-организма на 2,5 мкг/мл.

Обсуждение

В соответствии с Центром по оценке и исследованию лекарственных средств FDA, дженериковый препарат является «лекарственным препаратом, который сопоставим с перечисленным брендовым/

Таблица 1. Значения МИК Цеф III и Роцефина в отношении аэробных бактерий

| Тест-организм | Цеф III – МИК, мкг/мл | Роцефин – МИК, мкг/мл |
|---|-----------------------|-----------------------|
| <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923 | 2,5 | 2,5 |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619 | 0,16 | 0,16 |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 41501 | 10,0 | 10,0 |
| <i>Haemophilus influenzae</i> ATCC 49247 | 0,08 | 0,08 |
| <i>Escherichia coli</i> ATCC 25922 | 0,16 | 0,16 |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC 700603 (ESBL) | 2,5 | 5,0* |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> NCTC 7427 | 0,04 | 0,04 |

Примечание: * Снижение роста наблюдалось при 2,5 мкг/мл

эталонным лекарственным препаратом по лекарственной форме, дозировке, способу применения, качеству и характеристикам и целевому использованию» [8]. Дженериковые препараты используются во многих странах для снижения стоимости лекарственных средств. Например, около 3,8 млрд. из 4,3 млрд. рецептов, выданных в США в 2014 году, были заполнены с использованием дженериковых препаратов, составлявших лишь 28% от общего объема расходов на лекарственные средства. Таким образом, дженериковые препараты отвечали за экономию системы здравоохранения в размере 254 млрд. долларов США в 2014 году [9].

Тем не менее, эффективность и роль дженериковых препаратов широко обсуждаются. Возможная разница в технологиях производства, используемых вспомогательных веществах и чистоте фармацевтического препарата приводит к сомнениям в эффективности дженериковых ан-

тибиотиков у медицинских работников, что приводит к предубеждениям о качестве и эффективности всех дженериковых препаратов [10–13].

Принимая во внимание противоречие и сообщения о низком качестве некоторых дженериковых антимикробных средств, сравнительное определение МИК служит основой для их первоначальной оценки [14]. МИК представляет собой микробиологический анализ *in vitro*, который ежедневно используется в лабораториях клинической микробиологии для определения чувствительности микроорганизмов к конкретным средствам. Та же самая платформа, используемая во всем мире для сравнения эффективности дженерикового и оригинального препарата [7, 12–15].

Используя метод разведений в бульоне, мы обнаружили, что Цеф III и Роцефин продемонстрировали ту же активность, выраженную через значения МИК против ряда аэробных бактерий. Было от-

Таблица 2. Значения МИК Цеф III или Роцефин, сопоставимые со значениями МИК Цефтриаксона (Ro 13-9904) в пробных исследованиях

| Тест-организм | МИК (мкг/мл), выявленные: | | | | |
|-----------------------------|---------------------------|------------------------------|------------------------------|-----------------------------|--------------------------|
| | Текущее исследование | Verbist с соавт. (1981) [16] | Shannon с соавт. (1980) [17] | Angehrn с соавт. (1980) [3] | Neu с соавт. (1981) [18] |
| <i>S. aureus</i> | 2,5 | 1–4 | 2–4 | 1,6–6,3 | 1,6–50 |
| <i>S. pneumoniae</i> | 0,16 | 0,008–0,03 | 0,008–1 | 0,012–0,19 | 0,012–0,1 |
| <i>P. aeruginosa</i> | 10,0 | 1–32 | 1–64 | 1,6–200 | 0,8–100 |
| <i>H. influenzae</i> | 0,08 | 0,015 | 0,004–0,06 | 0,003–0,05 | 0,002–0,1 |
| Кишечная палочка | 0,16 | 0,03–0,06 | 0,03–0,5 | 0,006–3,1 | 0,0125–25 |
| <i>K. pneumoniae</i> | 0,04 | 0,03–0,12* | 0,03–0,5* | 0,012–0,8 | 0,0125–0,4 |
| <i>K. pneumoniae</i> (ESBL) | 2,5–5,0 | НД | НД | НД | НД |

Примечание: ND – нет данных; * – данные, представленные для неизвестных видов *Klebsiella*.

мечено единственное исключение, когда образцы были протестированы на ESBL-продуцирующем штамме *Klebsiella pneumoniae*. Мы сравнили наши данные с результатами экспериментальных исследований Цефтриаксона (Ro 13-9904), выполненных на клинических изолятах *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli* и видов *Klebsiella* (Таблица 2).

Как видно из Таблицы 2, значения МИК Цеф III и Роцефина, выявленные в нашем исследовании, были весьма сопоставимыми [3, 16–18]. Verbist с соавт. (1981) определил МИК Цефтриаксона (Ro 13-9904) в диапазоне 0,015–4 мкг/мл в отношении Цефалотин-резистентных видов

Klebsiella, что также соответствует нашим результатам, полученным на ESBL-продуцирующем штамме *Klebsiella pneumoniae*. [16]. Несмотря на то что Роцефин уменьшал рост этого тест-организма на 2,5 мкг/мл, его МИК была в два раза выше, чем значение МИК Цеф III (2,5 мкг/мл против 5 мкг/мл соответственно). Таким образом, мы можем предложить равную *in vitro* эффективность Роцефина и его дженерика Цеф III.

Вывод

Антибактериальная активность, продемонстрированная Цеф III, выраженная через значения МИК в отношении ряда аэробных бактерий, была напрямую сопоставима с антибактериальной активностью, проде-

монстрированной Роцефином в отношении тех же штаммов аэробных бактерий в данном исследовании.

Вклады авторов

Allegra E., Carter J.N. – Отделение клеточной и молекулярной науки, ENVIGO CRS Ltd., Алконбери, Кембриджшир, Соединенное Королевство.

Заявление о конфликте интересов

Авторы удостоверяют, что у них нет никаких возможных конфликтов интересов, связанных с публикацией текущей работы.

Финансирование

Исследование финансировалось X7 Research Co. Ltd. (Санкт-Петербург, Российская Федерация). ■

Список литературы

1. Принципы Фойя в области медицинской химии. 7-е изд./изд. Foye W.O., Lemke T.L., Williams D.A. Филадельфия: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2013. – 1500 с.
2. Fuda C. с соавт. Механистическая основа для действия новых антибиотиков цефалоспоринов, эффективных против метициллин- и ванкомицин-резистентного *Staphylococcus aureus* // J. Biol. Chem. – 2006. – Том 281, №15. – С. 10035–10041.
3. Angehrn P. с соавт. Ro 13-9904, цефалоспорин длительного действия и широкого спектра: исследования *in vitro* и *in vivo* // Antimicrob. Agents Chemother. – 1980. – Том 18, №6. – С. 913–921.
4. Регистрационное удостоверение на лекарственный препарат Зибан, Медокеми Лтд, Кипр; №ПК-ЛС-5№022924 от 18.04.2017. Государственный реестр лекарственных средств Республики Казахстан.
5. Базовая и клиническая фармакология. 12-е изд./изд. Katzung B.G., Masters S.B., Trevor A.J. Нью-Йорк: McGraw-Hill Medical, 2012. – 1229 с.
6. Государственный реестр ЛС, ИМН и МТ Республики Казахстан [Электронный ресурс]. URL: http://www.dari.kz/category/search_prep (accessed: 21.10.2017).
7. Тесты для определения чувствительности аэробных бактерий к антимикробным препаратам с помощью метода разведения, для бактерий, 10-е издание. Место публикации не определено: Clinical And Laboratory S, 2015.
8. Sherwood T. Дженириковые препараты. Центр оценки и исследований лекарственных средств, Управление США по надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств.
9. Экономия благодаря дженериковым препаратам в Вашингтоне, округ Колумбия: Фармацевтическая ассоциация дженериков (GPhA). – 2015.
10. Gallelli L. с соавт. Безопасность и эффективность дженерических препаратов в отношении лекарственной формы бренда // J. Pharmacol. Pharmacother. – 2013. – Том 4, №5. – С. 110.
11. Schito G.C., Keenan M.H.J. Прогнозирование клинической эффективности дженерических лекарственных форм цефтриаксона // J. Chemother. Флоренция, Италия. – 2005. – Том 17 Suppl 2. – С. 33–40.
12. Moet G.J. с соавт. Расширенные исследования лекарственных форм пиперациллина/тазобактама: изменения между партиями брендовых препаратов и оценка 46 партий дженериков // Diagn. Microbiol. Infect. Dis. – 2009. – Том 65, №3. – С. 319–322.
13. Silva E. с соавт. Сравнительное исследование *in vitro* антимикробной активности различных коммерческих антибиотиков для внутривенного введения // BMC Clin. Pharmacol. – 2010. – Том 10, №1.
14. Lowman W. с соавт. Сравнительная оценка МИК дженерикового цефтриаксона методом микроразведений в бульоне на клинически значимых изолятах из академического больничного комплекса в Южной Африке // South Afr. Med. J. Suid-Afr. Tydskr. Vir Geneesk. – 2012. – Том 102, №2. – С. 102–103.
15. Jones R.N., Fritsche T.R., Moet G.J. Оценка *in vitro* мощности различных препаратов пиперациллина/тазобактам по сравнению с современными брендовыми (Zosyn, Wyeth) препаратами // Diagn. Microbiol. Infect. Dis. – 2008. – Том 61, №1. – С. 76–79.
16. Verbist L., Verhaegen J. Активность *in vitro* Ro 13-9904, нового цефалоспорина стабильного к бета-лактамазе // Antimicrob. Agents Chemother. – 1981. – Том 19, №2. – С. 222–225.
17. Shannon K. с соавт. Антибактериальная активность *in vitro* и чувствительность цефалоспоринов Ro 13-9904 к бета-лактамазам // Antimicrob. Agents Chemother. – 1980. – Том 18, №2. – С. 292–298.
18. Neu H.C., Meropol N.J., Fu K.P. Антибактериальная активность цефтриаксона (Ro 13-9904), цефалоспоринов, стабильного к бета-лактамазе // Antimicrob. Agents Chemother. – 1981. – Том 19, №3. – С. 414–423.

Бронхиальная астма: от Гиппократов до наших дней



О.М. Урясьев¹ – д.м.н., профессор, Л.В. Коршунова¹ – к.м.н., профессор, С.А. Куликов¹ – ассистент, О.В. Волкова² – заместитель главного врача
¹ ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России
² ТОГБУЗ «Моршанская центральная районная больница»

Первые представления о болезнях легких, в том числе и бронхиальной астме (БА), начали формироваться уже в древности. Изучением данной проблемы начал заниматься Гиппократ, который первым описал клинические проявления астмы. Бельгийский ученый Гельмонт описал приступы удушья. Советские ученые А.Д. Адо и П.К. Булатов в 1969 г. первыми классифицировали БА по причинам ее возникновения.

С изучением этиологии и патогенеза предпринимались и меры по лечению данного недуга. В середине 1970-х гг. впервые были применены системные и ингаляционные глюкокортикостероиды. В 1993 г. была создана рабочая группа, занимающаяся бронхиальной астмой, итогом явилась программа «Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы» (Global Initiative for Asthma, GINA). Начиная с 2002 г. доклад рабочей группы GINA ежегодно пересматривается. Многие национальные рекомендации, в том числе рекомендации Российского респираторного общества, базируются на принципах GINA до настоящего времени.

Ключевые слова: дыхание, бронхиальная астма, бронхообструкция, адреналин, глюкокортикостероид.

O.M. Uryasev, L.V. Korshunova, S.A. Kulikov, O.V. Volkova

Bronchial asthma: from Hippocrates to the present day

The first idea about lung diseases, including bronchial asthma (BA), began to form already in antiquity.

The study of this problem started doing Hippocrates who first described the clinical manifestations of BA. Belgian scientist Helmont was the first to describe asthma. Soviet scientists A.D. ADO and P.K. Bulatov in 1969, the first classified BA for reasons of its occurrence. With the study of the etiology and pathogenesis have been undertaken and measures for treatment of this disease. Since the mid 70-ies was first applied systemic and inhaled glucocorticosteroids. In 1993, a working group dealing with bronchial asthma, the result was the program «global strategy for the treatment and prevention of asthma» (Global Initiative for Asthma, GINA). Since 2002, the report of working group GINA reviewed annually. Many of the national recommendations, including the recommendations of the Russian respiratory society, is based on the principles of the GINA to the present time.

Keywords: respiration, bronchial asthma, bronhoobstrukcia, adrenaline, glucocorticosteroids.

Во все времена бронхолегочные заболевания относили к числу наиболее распространенных патологий. Объединяя свои знания и усилия, ученые всего мира пытались достичь научно обоснованных решений по изучению данной проблемы, которая влияет не только на качество жизни людей, но и является социально-экономической проблемой [1].

Термин «астма» в значении «тяжелое дыхание, удушье» встречался уже в древнегреческой литературе, начиная с поэм Гомера (VIII век до н.э.).

В трудах Гиппократов «О внутренних страданиях» говорилось, что приступы астмы носят спастический

характер, а одной из причин является сырость и холод [2].

В дальнейшем в греческой медицине были выделены три формы удушья: легкая, тяжелая и тяжелая с приступами и усилением удушья в лежачем положении [3].

Древний врач Аретей (I век н.э.) предпринял попытку разделить астму на две формы. Одна из этих форм близка к сердечной одышке и возникает при незначительной физической нагрузке, другая форма одышки возникает при нахождении на холодном и влажном воздухе, проявляясь спастическим затруднением дыхания.

Ибн Сина (X–XI вв.) описал астму как хроническую болезнь, сопровождающуюся внезапными приступами удушья, сходными своим спастическим характером с приступами эпилепсии [4].

В те далекие времена выдвигалось много теорий возникновения бронхиальной астмы: неврогенная, эндокринная, вирусная, анафилактическая, бактериальная, аллергическая и профессиональная теории. На протяжении всей истории изучения данные предположения являлись предметом многочисленных дискуссий и споров [2–6].

Развитие пульмонологии в большей степени определялось совершенствованием методов диагностики.

В 1761 г. Л. Ауэнбруггером был введен в практику метод перкуссии. Изобретение Р. Лаэннеком стетоскопа и разработка им метода аускультации позволили распознать различные бронхолегочные процессы [6, 7].

Большой вклад в изучение астмы внесли немецкие ученые Г. Куршман и Е.В. Лейден, которые связывали приступы удушья со странными спиралями, обнаруженными в мокроте [8, 9].

В 1853 г. при микроскопическом исследовании мокроты больных французский ученый J.M. Charcot, а позднее и немецкий терапевт E.V. Leyden впервые описали гладкие бесцветные кристаллы. Была выдвинута теория, что описанные ими кристаллы (Шарко-Лейдена) производят механическое раздражение слизистой дыхательных путей, вызывая приступ удушья и спастический кашель [10, 11].

В 1887 г. русский терапевт С.П. Боткин делил бронхиальную астму на катаральную и рефлекторную. Обратив внимание на роль нервной системы в развитии болезни, он предложил одну из форм бронхиальной астмы называть рефлекторной. С.П. Боткин считал, что именно патологические рефлексы со стороны нервной системы – виновники развития бронхиальной астмы [10, 11].

В 1920-х гг. ученые предложили одну из форм бронхиальной астмы называть атопической. «Атопия» в переводе с греческого означает «неуместность, странность, особенность». Изучив особенность атопической формы астмы, врачи стали придавать важное значение наследственности в происхождении этого вида заболевания [12, 13].

В начале XX века произошло создание аллергической теории бронхиальной астмы. Принадлежала она русским ученым А.А. Манойлову и В.В. Голубеву [14].

Советские ученые А.Д. Адо и П.К. Булатов в 1969 г. первыми

предложили классификацию бронхиальной астмы по причинам ее возникновения [15, 16].

В конце 1960-х и начале 1970-х гг. аллергическая теория стала наиболее актуальной. В первую очередь основой патогенеза астмы считалась инфекционная аллергия, при этом важным компонентом лечения была антибактериальная терапия, в том числе антибиотиками, приносящая больным весьма существенный вред и осложнения [17].

В дальнейшем в работах Г.Б. Федосеева фундаментальным механизмом астмы рассматривались врожденная или приобретенная гиперчувствительность и гиперреактивность бронхов. Считалось, что при некоторых формах астмы аллергический механизм имеет, скорее, частное значение. Инфекция же, в основном респираторно-вирусная, представлялась неспецифическим фактором, повышающим чувствительность бронхов рецепторов и способствующим обострению болезни. В 1984 г. Г.Б. Федосеев предложил следующее определение БА: «это хроническое рецидивирующее заболевание с преимущественным поражением дыхательных путей, которое характеризуется измененной реактивностью бронхов, обусловленной специфическими иммунологическими (или) неиммунологическими механизмами, и обязательным клиническим признаком которого является приступ удушья».

Наряду с изучением этиологии и патогенеза бронхиальной астмы предпринимались меры и по лечению данного недуга. Пациенты вдыхали аммиак, растворы поваренной соли и углекислого натрия. Самыми радикальными способами считались хлоралгидрат и морфий. Кроме того, приступы удушья купировали, вдыхая селитру или покуривая специальные сигареты, которые содержали смесь белладонны, белены, опия и маковых головок [5, 9, 18, 19].

В 1940 г. было опубликовано первое описание эффективности подкожного введения адреналина

для снятия приступов бронхиальной астмы. С этого времени началось широкое применение адреналина.

В конце 1940-х гг. были разработаны первые ингаляторы, которые позволяли осуществлять дозированные ингаляции адреналином [20].

В 1950 г. британский бактериолог Александр Флеминг открыл пенициллин. Вместе с этим открытием и начался период применения антибиотиков для лечения бронхиальной астмы. В связи с этим стало нарастать число лекарственных осложнений, а в последующем и появление лекарственных форм бронхиальной астмы.

В 1950-х гг. начали применяться оральные кортикостероиды, в 1960-е гг. вошли в широкое применение селективные β_2 -адреномиметики короткого действия [21].

В 1972–1973 гг. при тяжелых формах бронхиальной астмы стали использовать системные глюкокортикостероиды. В середине 1970-х гг. был впервые разработан и применен ингаляционный глюкокортикостероид [20–22], т.е. был доказан полный контроль над бронхиальной астмой при постоянном использовании ингаляционных глюкокортикостероидов.

К 1983 г. И.Г. Даниляком, А.Г. Чучалиным, Г.Б. Федосеевым были разработаны основные методы лечения и купирования приступов при бронхиальной астме. Для снятия обострения начали применять эуфиллин, селективные β_2 -симпатомиметики. Было показано применение муколитических препаратов. При выраженном бронхообструктивном синдроме применяли системные глюкокортикостероиды [19, 22–24]. С середины 1960-х гг. распространенность бронхиальной астмы начала резко увеличиваться [24]. В связи с этим в 1993 г. по инициативе Национального института сердца, легких и крови США и Всемирной организации здравоохранения была создана рабочая группа из ведущих мировых экспертов, занимающихся бронхиальной

астмой. Итогом деятельности этой группы явилась программа «Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы» (Global Initiative for Asthma, GINA). Начиная с 2002 г. доклад рабочей группы (ассамблеи) GINA ежегодно пересматривается. Многие национальные рекомендации по диагностике и лечению БА, в том числе рекомендации Российского респираторного общества (РРО), базируются на принципах GINA [1].

Согласно последнему пересмотру GINA бронхиальная астма является гетерогенным заболеванием, характеризующимся хрониче-

ским воспалением дыхательных путей, наличием респираторных симптомов, таких как свистящие хрипы, одышка, заложенность в груди и кашель, которые варьируют по времени и интенсивности и проявляются вместе с вариабельной обструкцией дыхательных путей [1].

По оценкам ВОЗ, в настоящее время от астмы страдают 235 млн. человек, и она является самой распространенной хронической болезнью среди детей [24].

Выводы

Проблемы изучения бронхиальной астмы интересовали уче-

ных всего мира и во все времена. Методом проб и ошибок, построения различных теорий и гипотез в настоящее время можно понять основные механизмы этиологии и патогенеза.

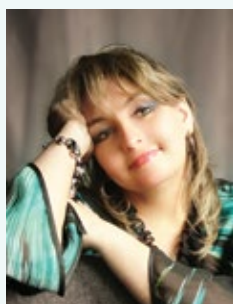
Опираясь на полученные ранее результаты, в настоящее время разработаны новейшие лечебные и высокотехнологичные диагностические программы, позволяющие улучшить качество жизни пациентов. Несмотря на то что бронхиальная астма неизлечима, считается доказанным, что адекватное лечение позволяет контролировать клинические проявления заболевания [1]. ■

Список литературы

1. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (пересмотр 2014 г.) / пер. с англ. / под ред. А.С. Белевского. – М.: Российское респираторное общество, 2015. – 148 с.
2. Карпов В.П. Гиппократ и Гиппократов сборник / пер. с греч. – М., 1936.
3. Jackson M. Asthma: the biography / M. Jackson. – Oxford: University Press, 2009. – 256 p.
4. Солопов В.Н. Астма. Истинная причина болезни. – М.: Европолиграфик, 2006. – 160 с.
5. Фадеев П.А. Бронхиальная астма. – М.: Мир и Образование, Оникс, 2010. – 160 с.
6. Ларинский Н.Е., Абросимов В.И. История физикальной диагностики в биографиях, портретах и фактах. – Рязань, 2012. – 446 с.
7. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма. – М., 1985. – 160 с.
8. Волков В.Т., Стрелис А.К. Бронхиальная астма (метаболическая концепция, новое в патогенезе и лечении). – Томск: Сиб. мед. ун-т, 1996. – 586 с.
9. Диагностика и лечение внутренних болезней: руководство для врачей: в 3-х тт. – Т. 2. Болезни органов дыхания, почек, эндокринной системы / под ред. Е.В. Гембицкого. – М.: Медицина, 1996. – 512 с.
10. Брусиловский Е.С. Бронхиальная астма. – Красноярск, 1969. – 130 с.
11. Мясников А.А. Внутренние болезни. – М., 1967. – 679 с.
12. Болезни системы дыхания / под ред. Гарбиньского / пер. с пол. – Варшава, 1967. – 795 с.
13. Овчаренко С.И., Чучалин А.Г. Очерки отечественной пульмонологии. – М.: АБВ-пресс, 2005. – 184 с.
14. Баженова Е.Е., Ахмедова В.А., Остапенко В.А. Клинико-фармакологические основы современной пульмонологии. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2013. – 359 с.
15. Бронхиальная астма – проблемы и достижения (по материалам 15-го ежегодного конгресса Европейского респираторного общества) // Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология. – 2005. – №1.
16. Адо А.Д., Федосеев Г.Б. К вопросу о развитии представлений о бронхиальной астме и ее классификации по А.Д. Адо и Г.К. Булатову // Терапевтический архив. – 1984. – №3. – С. 11–15.
17. Ноников В.Е. Антибактериальная терапия при инфекционно-зависимой бронхиальной астме // Consilium Medicum. – 2002. – №9. – С. 506–509.
18. Хаитов Р.М. Аллергология и иммунология. Национальное руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 636 с.
19. Фисенко В.П., Чичкова Н.В. История лекарственной терапии бронхиальной астмы // Врач. – 2005. – №12. – С. 46–48.
20. Crompton G. A brief history of inhaled asthma therapy over the last fifty years / G. Crompton // Primary care respiratory journal. – 2006. – Vol. 15, №6. – P. 326–331.
21. Pauwels R.A. Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy (FACET) International Study Group. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma / R.A. Pauwels [et al] // N. Engl. J. Med. – 1997. – Vol. 337. – P. 1405–1411.
22. Волков В.Т., Стрелис А.К. Бронхиальная астма (метаболическая концепция, новое в патогенезе и лечении). – Томск: Сиб. мед. ун-т, 1996. – 586 с.
23. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов дыхания: руководство для практикующих врачей. – 2-е изд., испр. и доп. / под ред. А.Г. Чучалина. – М.: Литтерра, 2013. – 872 с.
24. Чучалин А.Г. и соавт. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы. – М., 2016. – 55 с.

Впервые опубликовано в журнале «Земский врач», Альманах – 2017, стр. 17–20.

Применение антигистаминных препаратов для лечения ОРВИ и гриппа



О.А. Митковская, А.С. Тугулбаева, У.К. Джуматова
Кафедра аллергологии и иммунологии Института Повышения Квалификации
«Асыл Клиник», г. Алматы

Отмечено, что в последние годы все чаще и чаще возникают вирусные заболевания в эпидсезон (ОРВИ, грипп). Необходимо повысить эффективность терапии вирусных нозологий верхних дыхательных путей, чему и посвящена статья.

Актуальность

В последнее время более 28% больных ежедневно обращаются к врачу по поводу заболеваний дыхательных путей [1]. Самыми распространенными заболеваниями респираторного тракта являются острые респираторные вирусные инфекции. Так, во время ежегодных эпидемий гриппом переболевают около 10%–15% населения земного шара, во время пандемий число больных возрастает в 4–5 раз. В России ежегодно регистрируется около 50 млн. случаев инфекционных заболеваний. До 90% случаев из регистрируемой инфекционной заболеваемости приходится на ОРВИ и грипп [2]. Если взять статистические данные России, в период эпидемии 2003 года общее количество переболевших ОРВИ и гриппом составило 30 миллионов человек. В Казахстане ежегодно регистрируется до 1,0 млн. случаев острых респираторных заболеваний и гриппа, то есть ОРВИ и гриппом в эпидсезон заболевает до 10 и более процентов населения, такая же эпидемиология наблюдается в России, Белоруссии и странах Европы [3, 4].

Введение

Механизм развития ОРВИ. ОРВИ – это острое инфекционное респираторное заболевание вирусной природы. Вирус гриппа очень контагиозен («заразен»), т.е. его попадание в организм человека в большом проценте случаев ведет к развитию заболевания. Симптомы гриппа: характерными признаками заболевания является очень быстрое – в течение 3–4 часов – нарастание симптомов интоксикации: подъем температуры до 39°C и выше, что сопровождается сильным ознобом, слабостью, ломотой в мышцах, суставах, сильной головной болью, а также резью в глазах, слезотечением, светобоязнью. Параллельно с интоксикацией появляются респираторные симптомы: боль в горле, сухой, часто изматывающий, кашель, обильный насморк. Основной путь передачи – воздушно-капельный: при кашле, чихании, разговоре и даже обычном дыхании. Но возможна передача вирусов от больного и контактно-бытовым способом – через его носовые платки, посуду, постельное белье. Иммунная система участвует в развитии ОРВИ

и гриппа. Как известно, повышение температуры при ОРВИ и гриппе является защитной реакцией организма. Когда она находится в пределах 38,5°C, снижать ее нецелесообразно. Однако, когда температура тела поднимается выше 38,5°C, она уже представляет собой патогенетический фактор, поскольку индуцирует гиперпродукцию провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-1 (ИЛ-1), ИЛ-3, ИЛ-5, ИЛ-8 и ИЛ-15 [5,6]. Помимо влияния на клетки иммунной системы ИЛ-5 проявляет свою активность и в отношении миелоидных клеток. Мишенью его регуляторного действия являются, в частности, эозинофилы. Этот цитокин избирательно стимулирует пролиферацию и дифференцировку костномозговых предшественников эозинофилов. Интерлейкин-5, или эозинофильный колоние-стимулирующий фактор, (англ. *Interleukin-5, IL-5; colony-stimulating factor, eosinophil*) – полипептидный цитокин, относится к группе гранулоцитарно-макрофагальных колониестимулирующих факторов вместе с интерлейкином-3 и гранулоцитарно-макрофагальным ко-

лониестимулирующим фактором [7]. Индуцирует конечную дифференцировку поздних В-клеток в иммуноглобулин-секретирующие клетки. Данная информация подтверждает, что вирусная инфекция запускает аллергический механизм в развитие клинических проявлений данного заболевания (ринорея, чихание, зуд, отек носоглотки и т.д.) [8, 9].

Диагностика ОРВИ основана на типичной клинической картине: 1) температура 38,5–39,5°C; 2) частота пульса соответствует повышению температуры; 3) дыхание учащено; 4) умеренно выраженные катаральные явления (насморк, сухой кашель); 5) гиперемия лица и шеи, инъекция сосудов склер, повышенное потоотделение, мелкая геморрагическая сыпь на коже, разлитая гиперемия и зернистость слизистой оболочки зева.

При тяжелой форме течения отмечаются серьезные клинические проявления и осложнения: лихорадка, нарушение сознания, явления менингизма, одышка, геморрагическая сыпь, тахикардия, глухость сердечных тонов, слабость пульса, артериальная гипотензия, акроцианоз и цианоз; носовые кровотечения, геморрагическая сыпь на коже и слизистых вследствие развития ДВС-синдрома; признаки острой дыхательной недостаточности у больных тяжелым (особенно пандемическим) гриппом: приступообразный звонкий кашель, свистящее стридорозное дыхание, тахикардия, слабый пульс, ослабление тонов сердца, артериальная гипотония; признаки острой сосудистой недостаточности, признаки отека и набухания вещества мозга, психомоторное возбуждение и нарушение сознания, признаки отека легких [10].

Принципы лечения ОРВИ

Лечение ОРВИ является комплексным – полный покой, обильное питье (с целью дезинтоксикации), отказ от алкоголя и курения, физической нагрузки, отказ от

нахождения в общественных местах. Основные медикаментозные препараты для лечения гриппа: противовирусные препараты, иммуностимуляторы, этими свойствами обладает прежде всего витамин С, препараты интерферона, препараты для симптоматического лечения (жаропонижающие, отхаркивающие и др.), антигистаминные препараты. Антибактериальные препараты назначаются при осложнении бактериальной инфекции или обострении хронических воспалительных заболеваний, так на вирусную инфекцию они не действуют [11].

Мы прекрасно знаем препарат Антигриппин, который принимают пациенты для лечения или профилактики гриппа.

Антигриппин – комбинированный лекарственный препарат, обладающий противовоспалительным, жаропонижающим и противоаллергическим действием. Антигриппин способствует устранению симптомов гриппа и острых респираторных заболеваний, уменьшает отечность слизистых оболочек носа и придаточных пазух, облегчая носовое дыхание. В состав препарата Антигриппин входят три активных компонента: жаропонижающий, антигистаминный препарат и аскорбиновая кислота (витамин С), которые взаимно усиливают и дополняют фармакологические эффекты друг друга. Механизм действия и терапевтические эффекты препарата основаны на фармакологических свойствах входящих в его состав активных компонентов. Парацетамол – лекарственный препарат группы нестероидных противовоспалительных средств. Препарат оказывает выраженное жаропонижающее и анальгетическое действие, при этом противовоспалительный эффект препарата незначителен. Хлорфенирамина малеат – противоаллергическое лекарственное средство группы блокаторов H_1 -гистаминовых рецепторов. Хлорфенирамина малеат обладает выраженным антигистаминным, атропинопод-

обным, антихолинергическим и седативным эффектом. Препарат способствует устранению эффектов, развившихся под действием гистамина, в том числе уменьшает зуд, нормализует проницаемость сосудистой стенки и устраняет спазм гладкомышечного слоя сосудов, подавляет активность желез слизистой оболочки носа, за счет чего происходит снижение секреции слизи и уменьшение ринореи. Аскорбиновая кислота (витамин С) – лекарственное средство, обладающее выраженной антиоксидантной активностью. Витамин С защищает мембраны клеток от негативного воздействия перекисных соединений и свободных радикалов [12].

Вышеизложенная информация подтверждает необходимость назначения антигистаминных препаратов для лечения вирусной и гриппозной инфекции для получения быстрой и качественной терапии.

Уже с 2000 года ведется дискуссия о необходимости включения антигистаминных препаратов в комплекс терапии ОРВИ, гриппа.

Проведенный в 2003 г. мета-анализ по изучению клинической эффективности антигистаминных ЛС для лечения ОРВИ, включавший данные 22 рандомизированных клинических исследований, в которых антигистаминные ЛС выступали в качестве монотерапии, и 13 испытаний, в которых антигистаминные препараты комбинировали с деконгестантами (общее количество участников – 8930 человек, включая детей разного возраста и взрослых), показал, что использование антигистаминных ЛС в комплексной терапии ОРВИ имеет клиническую эффективность, проявляющуюся улучшением носового дыхания, уменьшением ринореи и чихания. Однако у детей младшего возраста клиническая эффективность антигистаминных лекарственных средств не доказана, не подтверждена клиническая эффективность при монотерапии антигистаминными ОРВИ у детей различного возраста [13].

Результаты исследований польских авторов, проведенных в 2006 г. у 9640 больных ОРВИ, включая детей и взрослых, показали, что назначение цетиризина в комплексной терапии имело клиническую эффективность, проявляющуюся в уменьшении выраженности и продолжительности клинических симптомов ларингита, синусита, бронхита, тонзиллита, ринита. Особенно высокой она была у больных с отягощенным аллергологическим анамнезом [14].

Основными препаратами, которые применяются при различных проявлениях аллергии, являются антигистамины – антагонисты H_1 -гистаминовых рецепторов (H_1 -блокаторы). Условно они подразделяются на три поколения, каждое из которых имеет свои особенности. К препаратам 1-го поколения, применяющимся в клинической практике уже более 50 лет, относятся дифенгидрамин, хлоропирамин, прометазин, клемастин, ципрогептадин, квивенадин и др. Они в основном используются при острых аллергических реакциях, поскольку ряд препаратов выпускается в парентеральных формах. Однако на фоне их применения наблюдается седативный эффект – от легкой до сильной сонливости – даже при использовании минимальных доз. Их прием может также вызывать чувство вялости, снижение способности к концентрации внимания, головокружение и нарушения координации. Одним из неприятных последствий приема антигистаминов 1-го поколения может быть сухость слизистых и повышение вязкости мокроты. Кроме того, при курсовом приеме препаратов этого поколения иногда отмечается снижение терапевтической эффективности и требуется замена препарата. Антигистамины 2-го поколения по сравнению с препаратами 1-го поколения имеют ряд преимуществ: за счет высокой специфичности и сродства к H_1 -рецепторам можно применять меньшие дозы

данных препаратов, они практически не оказывают седативный и снотворный эффект, большинство препаратов этого поколения действует быстро, причем эффект сохраняется в среднем до 24 часов. К препаратам 2-го поколения со временем не наступает привыкания, поэтому их можно использовать длительными курсами при хронических аллергических заболеваниях.

Новыми на фармацевтическом рынке препаратами в лечении аллергических заболеваний, по мнению некоторых фармацевтических сообществ, стали антигистамины 3-го поколения, к которым относятся дезлоратадин, фексофенадин, левоцетиризин. Среди врачей они чаще упоминаются как активные метаболиты антигистаминов 2-го поколения (лоратадин, фексофенадин, цетиризин), и обладают всеми их преимуществами. Главная особенность данных препаратов – высокая селективность и минимальный риск развития нежелательных реакций. Дезлоратадин является более сильным обратным агонистом H_1 -рецептором, что доказано как в клинических исследованиях, так и во врачебной практике. Установлено, что дезлоратадин – практически единственный блокатор H_1 -гистаминовых рецепторов, демонстрирующий в контролируемых исследованиях постоянный деконгестивный эффект. Дезлоратадин оказывает не только антигистаминный эффект, а также противовоспалительный и антиаллергический. Дезлоратадин используется для лечения острой и хронической нозологии аллергического механизма.

Цель: оценить эффективность применения дезлоратадина (Дорал) в лечение ОРВИ, гриппа у взрослого населения.

Материалы и методы

Были проанализированы лечебные ОРВИ в двух группах. В группах проводилось лечение средней степени тяжести ОРВИ.

Первая группа

10 человек: 4 женщины, 6 мужчин, возраст от 20–45 лет, средний возраст – 33,5; в период лечения вирусной инфекции в течение 7 дней принимали арбидол, аскорбиновую кислоту перорально, парацетамол при необходимости снижения температуры, обильное питье, покой.

Вторая группа

10 человек: 5 женщин, 5 мужчин, возраст от 20–45 лет, средний возраст – 33,5; в период лечения вирусной инфекции в течение 7 дней принимали арбидол, аскорбиновую кислоту перорально, парацетамол при необходимости снижения температуры, дополнительно назначали дорал (дезлоратадин) по 1 таблетке (5 мг) 1 раз в день, обильное питье, покой.

Мы анализировали проявление основных симптомов ОРВИ, при какой схеме терапии быстрее, безопасно снижались проявления симптомов (в группе №1 или группа №2). Основные симптомы были следующие:

- температура 38,5–39,5°C;
- частота пульса соответствует повышению температуры;
- дыхание учащено;
- умеренно выраженные катаральные явления (насморк, сухой кашель);
- гиперемия лица и шеи, инъекция сосудов склер, повышенное потоотделение, мелкая геморрагическая сыпь на коже, разлитая гиперемия и зернистость слизистой оболочки зева.

Результаты

Анализируя результаты проводимой терапии:

В первой группе температура нормализовалась у пациентов к четвертому-пятому дню терапии, параллельно уменьшилась частота пульса, нормализовалось дыхание, уменьшились катаральные явления, а гиперемия лица и шеи, инъекция сосудов склер, повышенное потоотделение, мелкая геморрагическая сыпь на коже, разлитая гиперемия и зернистость

слизистой оболочки зева нормализовались к 6–7 дню проводимой терапии.

Во второй группе температура нормализовалась у пациентов ко второму-третьему дню терапии, параллельно уменьшилась частота пульса, нормализовалось дыхание, уменьшились катаральные явления, а гиперемия лица и шеи, инъекция сосудов склер, повышенное потоотделение, мелкая геморрагическая сыпь на коже, разлитая гиперемия и зернистость слизистой оболочки зева нормализовались к 4–5 дню проводимой терапии.

Прием Дорала (дезлоратадина)

для лечения ОРВИ взрослого населения дает возможность ускорить этапы выздоровления и предупредить осложнения, способность не только контролировать симптоматику ринита (зуд, чихание, ринорея), но и глобально уменьшать отчетно-воспалительные реакции со стороны носоглотки.

Заключение

Основываясь на результатах клинических исследований и свой практический опыт применения Дорала (дезлоратадина) мы можем рекомендовать применение Дорала (дезлоратадина) в комплексной те-

рапии вирусной инфекции у взрослого населения (старше 18 лет). Дорал прекрасно переносится пациентами, без возникновения осложнений и зависимости. Не обладает кардиотоксическим действием на сердечно-сосудистую систему организма, не вызывает сонливости, не вызывает возникновения психосоматического сбоя в работе человеческого организма, не усугубляет течения хронических заболеваний. Использование дезлоратадина в лечении ОРВИ способствует полному восстановлению организма после перенесенной вирусной инфекции. ■

Список литературы

1. Чучалин А.Г. Инфекционные заболевания нижнего отдела дыхательных путей // Пульмонология. – 1999. – №2. – С. 6–9.
2. Иванников Ю.Г., Жуков А.О., Парсагашвили Е. З. Смертность от гриппа, ОРЗ и острой пневмонии как один из факторов, определяющих здоровье населения // Вестн. Рос. АМН. – 1994. – №9. – С. 44–48.
3. Дрейзин Р.С., Астафьева Н.В. Острые респираторные заболевания: Этиология, эпидемиология, патогенез, клиника / Р.С. Дрейзин, Н.В. Астафьева. – М.: Медицина, 1991. – 136 с. – (Библиотека практического врача. Инфекционные и паразитарные заболевания). – 20 000 экз. – ISBN 5-225-00398-2.
4. Clinical management of human infection with pandemic (H1N1) 2009: revised guidance. Geneva, World Health Organization.
5. Адо А.Д. «Общая аллергология». – М.: Медицина, 1978. – 427 с.
6. Вершигора А.Е. «Основы иммунологии». – Киев: Высшая школа, 1980. – 503 с.
7. Митковская О.А. «Руководство по аллергологии и иммунологии». – Алматы, 2016. – 278 с.
8. Мошкевич В.С. «Аллергические заболевания верхних дыхательных путей в Казахстане». Докт. дисс. – Москва, 1973.
9. Сепиашвилл Р.И. «Функциональная система иммунного гомеостаза». Аллергология и иммунология. – 2003. – 4, №2. – С. 5–14.
10. Инфекционные болезни: национальное руководство / Под ред. Н.Д. Ющука, Ю.Я. Венгерова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 1056 с. – (Серия «Национальные руководства»).
11. Михайлов А.А., Дворецкий Л.И., ред. Справочник практического врача. Эксмо, 2007. – 528 с. ISBN 9785699234301, ISBN 9785699234301, ISBN 9785699234301. 1-е издание: Справочник практического врача под ред. Воробьева А.И. – М., Медицина, 1981. – 656 с.
12. Доказательная медицина. Клинические рекомендации для практикующих врачей. ГЕОТАР-МЕД, 2002.
13. Jahnz-Rozyk K. Ceterizine and respiratory tract infections in opinion of Polish doctors. Pol. Merkur Lekarski. – 2006; 21: 454–458.
14. Sutter A.I., Lemiengre M., Campbel H., Mackinnon H.F. Antihistamines for the common cold. Cochrane Detabase Syst. Rev. – 2003; 3: CD001267.

НАДЕЖНАЯ ЗАЩИТА от аллергии

Инструкция по медицинскому применению
лекарственного средства (сокращенная)

Дорал

- зависимое выделение гистамина, простагландина и лейкотриена;
- острый аллергический бронхоспазм.

Дорал не проникает через гематоэнцефалический барьер, не вызывает сонливости и не влияет на психомоторную функцию.

Показания к применению

- поллиноз, аллергический ринит (чиханье, выделения из носа, зуд, отек и заложенность носа, а также зуд в глазах, слезотечение и покраснение глаз, зуд в области неба и кашель)
- крапивница (устранения симптомов кожного зуда, сыпи)

Способ применения и дозы

Внутрь. Взрослым – по 1 таблетке (5 мг) 1 раз в сутки. Таблетку следует проглатывать целиком, не разжевывая, и запивать водой. Препарат желательно принимать регулярно в одно и тоже время суток, вне зависимости от приема пищи. Курс лечения назначается врачом индивидуально.

Побочные действия

- повышенная утомляемость
- сухость во рту
- головная боль, галлюцинации, головокружение, сонливость, бессонница
- психомоторная гиперактивность, судороги
- тахикардия, сердцебиение
- абдоминальные боли
- тошнота, рвота, диспепсия, диарея
- повышение активности ферментов печени, повышение концентрации билирубина, гепатит
- гиперчувствительные реакции (такие как анафилаксия, гигантская крапивница, крапивница, одышка, сыпь)

Противопоказания

- гиперчувствительность к компонентам препарата или к лоратадину
- беременность и период лактации
- детский возраст до 18 лет

Лекарственные взаимодействия

Взаимодействие с другими лекарственными средствами не выявлено. Прием пищи не оказывает влияния на эффективность препарата. Дорал не усиливает угнетающего действия этанола на психомоторную функцию.

Особые указания

С осторожностью Дорал применять при тяжелой почечной недостаточности.

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

Влияния Дорала на управление автомобилем или работу со сложными техническими устройствами не отмечалось. Однако следует учитывать, что в редких случаях после приема препарата наблюдается сонливость, которая может оказать влияние на способность управлять автомобилем и работать с другими механизмами.

Передозировка

Симптомы: прием дозы, превышающей 25 мг, не приводил к появлению каких-либо симптомов.

Лечение: промывание желудка с последующим приемом активированного угля в качестве адсорбента и назначение симптоматического лечения. Дорал не выводится при помощи гемодиализа.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель

Sun Pharmaceutical Ind Ltd
Plot No B-2, Madkai Industrial Estate
Ponda GOA – 403404, Индия

Владелец регистрационного удостоверения
Sun Pharmaceutical Ind Ltd, Индия



Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции (товара) и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства

Представительство «Sun Pharmaceutical Ind Ltd» в РК
г. Алматы, ул. Манаса 32А, БЦ САТ, офис 602
тел.: 8-800-080-5202
эл.адрес: regulatory.kz@sunpharma.com



Перед назначением
и применением внимательно
ознакомьтесь с инструкцией

Торговое название

Дорал

Международное непатентованное название

Дезлоратадин

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг №10

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Дезлоратадин начинает определяться в плазме крови в течение 30 мин после приема. Максимальная концентрация дезлоратадина в плазме достигается в среднем через 3 ч, период полувыведения составляет в среднем 27 ч. Основной путь метаболизма дезлоратадина – гидроксилирование в положении 3 с образованием 3-ОН- дезлоратадина, соединенного с глюкурономидом. Не проникает через гематоэнцефалический барьер.

Установлено, что пища (жирный высококалорийный завтрак) или грейпфрутовый сок не влияют на распределение дезлоратадина.

Дезлоратадин выводится из организма в виде глюкурономидного соединения. Небольшая часть дозы выводится в неизменном виде с калом и мочой.

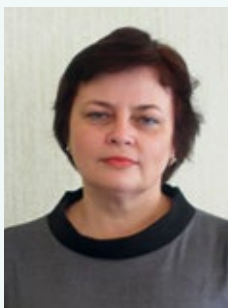
Фармакодинамика

После перорального приема Дорал селективно блокирует периферические H_1 -гистаминовые рецепторы. Кроме антигистаминной активности Дорал оказывает противовоспалительное и противовоспалительное действие. Установлено, что Дорал угнетает каскад различных реакций, лежащих в основе развития аллергического воспаления, а именно:

- выделение провоспалительных цитокинов;
- выделение провоспалительных хемокинов;
- продукцию супероксидного аниона активированными полиморфноядерными нейтрофилами;
- адгезию и хемотаксис эозинофилов;
- экспрессию молекул адгезии;

УДК 616-056.7:612.015.32

Мукополисахаридоз II типа в практике терапевта



И.Ю. Ватанская, И.П. Стрекозова, И.Т. Котелевская
Луганская областная клиническая больница, г. Луганск

Статья посвящена одной из наследственных болезней – мукополисахаридозу II типа, который развивается в результате дефицита лизосомальных ферментов и приводит к нарушению катаболизма основного вещества соединительной ткани – углеводной части молекулы мукополисахаридов (гликозаминогликанов). При этом в тканях (преимущественно в фибробластах и мезенхимальных клетках) накапливаются хондроитинсульфат В и/или гепаранмоносульфат, что ведет к неполноценному строению соединительной ткани, вызывает грубые клеточные изменения и возникновение характерной клинической картины. К особенностям их клинической картины относятся многообразие проявлений, вовлечение в патологический процесс многих органов и систем, разный возраст начала болезни, с чем и связаны трудности в диагностике этих заболеваний. При наличии выраженного клинического полиморфизма (инфантильные, ювенильные, взрослые формы) все лизосомальные болезни характеризуются прогрессирующим течением и в большинстве своем приводят к ранней инвалидизации и преждевременной смерти. В мире наиболее часто встречается мукополисахаридоз II типа – синдром Хантера. Авторы приводят собственное клиническое наблюдение и указывают на особенности течения респираторной патологии у данной категории взрослых пациентов.

Ключевые слова: наследственные заболевания, мукополисахаридоз, синдром Хантера.

I.Y. Vatanckaya, I.P. Strekozova, I.T. Kotelevskaya
SI «Lugansk Regional Clinical Hospital», Lugansk

Mucopolysaccharidosis type II in the practice of the physician

The article is devoted to one of the hereditary diseases – mucopolysaccharidosis type II, which is caused by deficiency of lysosomal enzymes, which leads to the catabolism disorder of the basic substance of the connective tissue mucopolysaccharide molecules – carbohydrate portion (glycosaminoglycans). The tissues (mainly the fibroblasts and mesenchymal cells) accumulate chondroitin sulphate and/or heparanmonosulfat that leads to defective structure of connective tissue, causing gross cellular changes and the development of typical clinical picture. The peculiarities of their clinical manifestations involve manifold of clinical signs, involvement of many organs and systems in the pathological process, different age of onset of the disease that complicate the diagnosis of these diseases. If there is any marked clinical polymorphism (infantile, juvenile, adult forms) all lysosomal diseases are characterized by progressive course, and most of them lead to early disability and premature death. The mucopolysaccharidosis II type as Hunter syndrome is widely spread in the world. The authors present their own clinical observation and indicate the characteristics of the course of respiratory disease in this group of adult patients.

Keywords: hereditary diseases, mucopolysaccharidosis, Hunter syndrome.

Ряд наследственных болезней обмена веществ, обусловленных генными мутациями, является достаточно редким. Лизосомальные болезни накопления (ЛБН) включают около 40 нозологических единиц. К особенностям их клинической картины относятся многообразие проявлений, вовлечение в патологический процесс многих органов и систем, разный возраст начала болезни, с чем и связаны трудности в диагностике этих заболеваний. Сроки манифестации и тяжесть ЛБН варьируют, что определяется генетической гетерогенностью, физиологической значимостью пораженного мутацией метаболического пути, тканью-мишенью, в которой мутантный белок функционирует. При наличии выраженного клинического полиморфизма (инфантильные, ювенильные, взрослые формы) все ЛБН характеризуются прогрессирующим течением и в большинстве своем приводят к

ранней инвалидизации и преждевременной смерти (начиная с неонатального периода и старше) [1–3]. Среди болезней накопления мукополисахаридозы (МПС) занимают одно из первых мест. Патология обусловлена недостаточностью лизосомальных ферментов, которая приводит к нарушению катаболизма основного вещества соединительной ткани – углеводной части молекулы мукополисахаридов (гликозаминогликанов), при этом в тканях (преимущественно в фибробластах и мезенхимальных клетках) накапливаются хондроитинсульфат В и/или гепаранмоносульфат, что ведет к неполноценному строению соединительной ткани, вызывает грубые клеточные изменения и возникновение характерной клинической картины [4, 5]. Накопленные в лизосомах гликозаминогликаны в избытке выделяются с мочой [1, 2].

В зависимости от ферментативных дефектов и тяжести клинической симптоматики различают 14 типов мукополисахаридозов, среди которых выделяют несколько подтипов [11]. Все типы болезни (за исключением II типа – синдрома Хантера, описанного в 1917 г. Hunter, а в 1919 г. – G. Gager) наследуются аутосомно-рецессивно. Наследование синдрома Хантера рецессивное, сцепленное с хромосомой X [7], при этом вследствие ферментной недостаточности происходит неполное разрушение и накопление кислых мукополисахаридов (гликозаминогликанов) в различных тканях. Он встречается реже, чем мукополисахаридоз I, составляя приблизительно 14–15% от всех форм мукополисахаридозов. Синдром Хантера относится к группе орфанных заболеваний – обширному классу наследственных болезней обмена, мало известных отечественным педиатрам. Частота рождения детей с синдромом Хантера составляет примерно 1:100 000–150 000 новорожденных. В настоящее время в мире насчитывается не более 2000 больных синдромом Хантера, 500 из которых живут в США, 30 пациентов – в Канаде, 6 – в Ирландии, 1 – в Новой Зеландии. По Украине,

России официальная статистика отсутствует.

Причины синдрома Хантера

Развитие синдрома Хантера связано с мутацией гена идуронат-сульфатазы (IDS), кодирующего лизосомный фермент идуронат-2-сульфатазу (I2S). Ген IDS картирован в локусе Xq28 на длинном плече X-хромосомы; в настоящее время известно более 150 различных его мутаций (точечные мутации, мелкие и крупные делеции, вставки, перестройки и пр.). Ген идуронат-2-сульфатазы локализуется на X-хромосоме человека (Xq28) и включает 9 экзонов и 8 интронов. В настоящее время описано более 300 мутаций IDS [8, 9, 15]. В силу сцепленности наследования с X-хромосомой синдромом Хантера, как правило, страдают исключительно мальчики (XY). Гетерозиготные женщины в подавляющем большинстве случаев являются носителями мукополисахаридоза II типа без клинических проявлений, однако описано несколько случаев синдрома Хантера у девочек, связанных с новой мутацией или инактивацией второй, нормальной X-хромосомы. Мутации в гене IDS сопровождаются дефицитом или отсутствием фермента идуронат-2-сульфатазы, неполным расщеплением и накоплением в лизосомах клеток практически всех тканей и органов гликозаминогликанов – дерматансульфата и гепарансульфата, что приводит к токсическому эффекту, вызывающему воспалительную реакцию во всех органах-мишенях, где вышеуказанные мукополисахариды играют важную структурную роль (в коже, сухожилиях, кровеносных сосудах, сердечных клапанах и дыхательных путях). Воспаление реализуется путем активации фактора некроза опухоли и апоптоза клеток [8, 11].

Классификация синдрома Хантера

Степень выраженности клинических проявлений синдрома Хантера зависит от типа мутации

в гене IDS. Так, крупные делеции и сложные перестройки, как правило, обуславливают развитие тяжелых форм синдрома Хантера. Для тяжелой степени (мукополисахаридоза типа IIA) характерно раннее развитие клинических симптомов (преимущественно в возрасте 18–36 месяцев), быстро прогрессирующее течение, выраженная умственная отсталость, полиорганное поражение. Пациенты с тяжелой формой синдрома Хантера погибают на втором десятилетии жизни. Среднетяжелая форма (мукополисахаридоз типа IIB) составляет примерно $\frac{1}{3}$ всех случаев патологии. Клинические проявления синдрома Хантера обычно возникают у детей в 3–8 (иногда 10–13) лет; интеллект обычно сохранен; продолжительность жизни при благоприятных условиях может достигать 50–60 лет. Пациенты с легкой формой синдрома Хантера могут успешно реализовать себя в профессиональной сфере и иметь здоровое потомство.

Клинические проявления

Как и другие мукополисахаридозы, синдром Хантера является клинически гетерогенным заболеванием [2, 12, 16]. Первые симптомы заболевания могут появиться как на первом году жизни, так и в более старшем возрасте, но чаще всего в возрасте 2–4 лет. При этом возможно быстрое или медленное прогрессирование болезни с развитием задержки роста, умеренных деформаций скелета и суставов, дисморфических черт лица, обструкции верхних дыхательных путей и рецидивирующих отитов. При тяжелых формах МПС II поражается центральная нервная система (ЦНС) (вариант IIA), прогрессирует умственная отсталость, больные к юношескому возрасту становятся беспомощными, прикованными к постели. При мягких формах МПС II (вариант IIB) умственное развитие, как правило, не страдает, однако возможно развитие гидроцефалии, эпилепсии, наблюдаются изменения психики. Для взрослых больных с МПС II типа характерен так называемый туннельный син-

дром карпальной области, при котором возникают постоянная боль и дискомфорт в запястьях, ослабление и онемение рук, особенно ладоней [17].

Клинические проявления при МПС II типа могут быть разделены посистемно. Дети с синдромом Хантера склонны к частой заболеваемости острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ), отитами, ларингитом, трахеитом, пневмониями; нередко у них отмечается обструктивное апноэ сна. Симптомы, связанные с лор-органами и дыхательной системой [14], обусловлены накоплением гликозаминогликанов в носоглотке и по ходу дыхательных путей. Тем не менее дети с синдромом Хантера не «вырастают» из этого, и инфекция становится постоянной (хронической), повторяющейся и требует лечения антибиотиками. Происходит также увеличение глоточных и небных миндалин, сужение трахеи и бронхов, утолщение голосовых связок и увеличение языка, что способствует обструкции верхних дыхательных путей. Голос становится хриплым, низким. Частым осложнением болезни является кондуктивная и нейросенсорная тугоухость. Кроме того, обструкция верхних дыхательных путей может сочетаться с рестриктивными заболеваниями легких, течение которых отягощают малые размеры грудной клетки и деформация скелета [10]. Сердечные проявления чаще связаны не только с аномальным накоплением дерматан- и гепарансульфата в сердце и кровеносных сосудах, но и возникают вторично, на фоне поражения легких и хронической гипоксии [7]. В связи с прогрессирующей дегенерацией клапанов сердца развиваются стеноз и/или недостаточность преимущественно митрального и аортального клапанов, но не исключается и вовлечение в патологический процесс всех клапанов. При ультразвуковом исследовании сердца у большинства больных определяется регургитация на различных клапанах. Костно-суставные изменения многочисленные и разнообразные [11, 12, 17]. Нередко наблюдаются сгибательные

контрактуры и тугоподвижность суставов конечностей, умеренная воронкообразная деформация грудной клетки, изменения таза. Возможно развитие кифоза, сколиоза, поясничного лордоза, характерна дисплазия тазобедренных суставов, с последующим развитием остеоартрита. В зависимости от скорости прогрессирования болезни отмечается нарушение роста. В первые годы жизни дети растут нормально, затем в возрасте 5 лет рост замедляется. Поражения глаз при МПС II типа представлены дискретными поражениями роговицы, пигментацией сетчатки, возможно снижение зрения, отек диска зрительного нерва [3]. Кожа у больных, как правило, плотная, умеренно выражен гипертрихоз. В некоторых случаях наблюдаются узелковые изменения на коже конечностей и спины. У больных с МПС II типа нередко диагностируют грыжи (пупочную, паховую), гепатоспленомегалию [11, 12]. Типичный фенотип включает в себя: низкий рост, короткую шею, макроцефалию, скафоцефалию, лицевые дисморфии (увеличение лобных бугров, густые брови, короткий нос, толстые губы), макроглоссию, аномалии зубов, шумное дыхание, диспропорциональное телосложение (укороченное туловище, выступающий живот, лордоз поясничного отдела позвоночника), «когистую кисть», сгибательные контрактуры тазобедренных, коленных, локтевых суставов, тугоподвижность мелких и крупных суставов. Дети с синдромом Хантера внешне очень похожи друг на друга и напоминают братьев.

Диагностика МПС II типа базируется на комплексе клинических, инструментальных и лабораторных данных. В основе лабораторной диагностики лежит определение уровня гликозаминогликанов в моче, который позволяет установить диагноз МПС, но без дифференцировки типа [1]. Точная идентификация типа МПС возможна при определении активности идуронат-2-сульфатазы в лейкоцитах крови, культуре фибробластов кожи, сыворотке крови. Проведение ДНК-анализа затруднено в связи с многочисленными мутациями в гене IDS,

однако позволяет провести пренатальный скрининг, если точно известна патологическая мутация в семье [1, 8, 11]. Генетическое консультирование дает возможность объяснить родителям риск рождения второго ребенка с МПС: если мать является носителем мутантного гена МПС II типа, то при каждой последующей беременности риск рождения больного мальчика составляет 50%, все родившиеся девочки будут здоровы, однако 50% из них будут являться носительницами патологического гена и смогут передать его последующим поколениям.

Дифференциальную диагностику необходимо проводить с другими лизосомальными болезнями накопления со сходным фенотипом: МПС I, VI, VII типа, множественной сульфатазной недостаточностью, муколипидозами II и III типа и некоторыми другими [2, 17].

Лечение предусматривает специфическую и симптоматическую терапию [5, 13, 15]. Специфическое лечение направлено на ликвидацию ферментативного дефицита IDS. Современный подход в этом направлении обеспечивают два метода: пересадка стволовых гемопоэтических клеток и заместительная ферментативная терапия (рекомбинантной человеческой идуронат-2-сульфатазой, препарат Elaprase в дозе 0,5 мг/кг еженедельно) [4, 11]. Разрабатываются также методы генной терапии. В то же время только ранняя диагностика и своевременно начатый комплекс терапевтических мероприятий, в том числе и ферментозаместительная терапия, позволяют стабилизировать основной патологический процесс, способствуют успешной социальной адаптации больных, улучшают качество и увеличивают продолжительность жизни пациентов.

Прогноз и профилактика синдрома Хантера. При быстром прогрессировании болезни с вовлечением ЦНС больные обычно погибают в возрасте 10–15 лет, при мягких формах МПС II типа продолжительность жизни может составить 50 и более лет при соответствующем лечении [2, 16]. Дети с

синдромом Хантера нуждаются в наблюдении различных специалистов: детского генетика, педиатра, детского кардиолога, детского невролога, эпилептолога, детского офтальмолога, детского отоларинголога, детского хирурга, детского ортопеда.

Основным методом профилактики синдрома Хантера является медико-генетическое консультирование супружеских пар, имеющих вероятность рождения больного ребенка, а также проведение дородовой диагностики. Следует знать, что у больных с синдромом Хантера рождаются здоровые сыновья, а дочери выступают облигатными носителями мутантного гена.

Приводим собственное наблюдение

Больной Д., 1992 г.р., проживающий в г. Ровеньки, инвалид I группы, находился на стационарном лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) №2 и пульмонологическом отделении Луганской областной клинической больницы с 28.05.2015 по 14.06.2015 с диагнозом «мукополисахаридоз II типа, синдром Хантера. Хронический бронхит, тяжелое обострение, катарально-гноенный эндобронхит 2-й степени. Бронхообструктивный синдром. Дыхательная недостаточность II степени. Адгезивный двусторонний отит. Аденоиды III степени». Сопутствующий диагноз «хронический панкреатит с внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы, компенсированное пищеварение, нестойкая ремиссия. Гепатоспленомегалия. Тяжелая умственная отсталость, имбецильность глубокой степени с эмоционально-волевыми расстройствами по торпидному типу».

Доставлен из Ровеньковской центральной городской больницы в приемное отделение с жалобами на чувство нехватки воздуха, одышку смешанного

характера при минимальной физической нагрузке, кашель с трудноотделяемой слизисто-гноенного характера мокротой, гипертермию до 40°C с 25.05.2015, возбуждение и беспокойство.

Из анамнеза заболевания: диагноз «мукополисахаридоз II типа (синдром Хантера)» выставлен в 1996 году в медико-генетическом центре Луганской областной детской клинической больницы. Со слов матери, в течение жизни отмечает частые респираторные инфекции, которые сопровождаются длительным кашлем и одышкой. Заболел 25 мая 2015 г.: повысилась температура до 40°C, через 3 дня присоединились заложенность носа и ринорея, интенсивный, непродуктивный кашель. С 25.05.2015 принимал азитромицин по 500 мг 1 раз в сутки, с 27.05.2015 участился кашель, усилилась одышка, появились приступы нехватки воздуха. Обратился за медицинской помощью в Ровеньковскую ЦГБ, дано направление в ЛРКБ, госпитализирован в связи с тяжестью состояния в ОРИТ №2.

Страховой анамнез: инвалид детства по основному заболеванию, с 1996 года инвалид I группы бессрочно. Из анамнеза жизни известно: ребенок от второй беременности, вторых срочных родов. У матери во время беременности отмечался кольпит, эрозия шейки матки, анемия беременной с 27 недель. Угрозы прерывания беременности не отмечалось. Роды в сроке 37 недель, ягодичное предлежание. Ребенок родился с массой 2990 г, длиной тела 49 см, окружностью головы 33 см, окружностью груди 31 см. Закричал сразу, оценка по шкале Апгар 8/8.

Перенесенные заболевания: тимпанопункции по поводу отита дважды. Тривжды грыжесечение (паховая грыжа, пупочная грыжа, пахово-мошоночная грыжа). С 2012 года присоединились эпилептические приступы.



Рисунок 1. Внешний вид пациента Д.



Рисунок 2. Патология лучезапястных суставов



Рисунок 3. Патология голеностопных суставов

При объективном осмотре пациента отмечалась макроцефалия (рис. 1), лицевые дисморфии: увеличенные лобные бугры, плоская переносица, короткая спинка носа, толстые губы, гиперплазия десен, макроглоссия (со слов матери, более грубые черты лица стали заметны со второго года жизни); короткая шея, со стороны позвоночника кифосколиоз, поясничный гипертонус, бочкообразная грудная клетка, тугоподвижность и ограничение объема

движений в плечевых, лучезапястных (рис. 2), локтевых, голеностопных (рис. 3), коленных суставах, контрактуры лучезапястных и голеностопных суставов; умеренно выраженный гипертрихоз на спине, конечностях. Обращали на себя внимание заложенность носа, шумное дыхание, обусловленные аденоидными вегетациями III степени. Живот увеличен в объеме. При пальпации выявлено увеличение печени (+5 см от реберной дуги по среднеключичной линии) и селезенки (+3 см).

Объективно при поступлении определялось общее состояние как тяжелое, обусловленное дыхательной недостаточностью. Кожные покровы цианотичны, умеренно влажные, чистые. Периферических отеков нет. Дыхание шумное, стридорозное. Аускультативно выслушивалось жесткое дыхание, масса сухих различных по тембру хрипов с обеих сторон, частота дыхательных движений 30 в 1 минуту. Сатурация кислорода – 88–90%. Тоны сердца приглушены, ритм правильный, частота сердечных сокращений (ЧСС) – 120 в 1 минуту. Артериальное давление (АД) – 120/80 мм рт.ст. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень выступает из-под края реберной дуги +2 см. Стул и диурез не нарушены. Периферических отеков нет.

Обследования

Анализ крови клинический от 28.05.2015: Нб – 128 г/л; эритроциты – $4,33 \times 10^{12}$ /л; цветовой показатель – 0,9; лейкоциты – $1,9 \times 10^9$ /л; палочкоядерные – 16%, сегментоядерные – 66%, эозинофилы – 0%, лимфоциты – 14%, моноциты – 4%; скорость оседания эритроцитов (СОЭ) – 30 мм/ч.

Анализ крови клинический от 02.06.2015: Нб – 140 г/л; эритроциты – $4,82 \times 10^{12}$ /л; цветовой показатель – 0,87;

лейкоциты – $3,9 \times 10^9$ /л; палочкоядерные – 4%, сегментоядерные – 32%, эозинофилы – 1%, лимфоциты – 51%, моноциты – 8%; СОЭ – 15 мм/ч.

Биохимический анализ крови от 02.06.2015: общий билирубин – 4,6 мкмоль/л; аспаратаминотрансфераза – 0,25; общий белок – 60 г/л; а/г коэффициент – 0,86, сахар крови – 4,0 ммоль/л. RW крови от 04.06.2015 — отрицательно.

Анализ мокроты общий: серо-белая, слизистая, средневязкая; эпителий бронхов – местами; альвеолярные макрофаги – немного; лейкоциты – 1/4 в п./зрения; эритроциты – единичные; АК, КУП (кислотоустойчивые палочки), пневмоцисты – не обнаружены.

Анализ мочи клинический от 02.06.2015: желтая, прозрачная, кислая, 1010, белок – 0,049 г/л, сахар – нет, эпителий – много, лейкоциты – 1–3 в п./зрения; слизь – увеличенное количество.

Фибробронхоскопия (ФБС) от 28.05.2015. Заключение: катарально-гнойный эндобронхит II степени. Бронхообтурации на момент осмотра нет.

Электрокардиография (ЭКГ) от 02.06.2015. Заключение: умеренные диффузные изменения миокарда. Синусовая тахикардия. Низковольтная ЭКГ.

Эхокардиоскопия от 02.06.2015. Заключение: умеренная дилатация правого желудочка (ПЖ) с признаками объемной его перегрузки. Кинетика левого желудочка, клапанный аппарат без особенностей. Давление в ПЖ до 30 мм рт.ст.

ФБС от 03.06.2015. В трахеобронхиальном дереве содержится умеренное количество гнойной мокроты. Санация.

Рентгенограмма органов грудной клетки от 26.05.2015: легочные поля обычной прозрачности без патологических теней. Легочный рисунок уси-



Рисунок 4. Рентгенография органов грудной клетки больного Д.

лен в прикорневых отделах, деформирован по смешанному типу с двух сторон. Корни легких малоструктурны, расширены. Синусы свободные. Куполы диафрагмы четкие, ровные. Сердечная тень без особенностей. Заключение: рентген-признаки бронхита (рис. 4).

Консультация гастроэнтеролога от 03.06.2015. Диагноз «хронический панкреатит с внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы, компенсированное пищеварение, нестойкая ремиссия. Гепатоспленомегалия». Рекомендовано: диета стол №15. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости в плановом порядке по месту жительства. Креон 10 тысяч ЕД по 1 таблетке 3–4 раза в день во время еды.

Консультация отоларинголога от 03.06.2015. Диагноз «адгезивный двусторонний отит. Аденоиды III степени». Удалена серная пробка.

В отделении получал лечение: стол №15, дыхательная гимнастика, вибрационный массаж грудной клетки, цефтриаксон 1,0 2 р./сут., раствор моксина 400 мг 1 раз в день внутривенно капельно №5, раствор аскорбиновой кислоты 10% 2,0 2 р./сут. внутримышечно, раствор дексаметазона 4 мг внутривенно капельно №5, раствор анальгина 50% 2,0 и димедрола 1% 1,0 внутримышечно при температуре свыше 38°C, грудной эликсир по 20 капель 3 р./день, небулайзерная терапия с раствором беродуала 10 капель 2 р./день, витрум 1 таблетка 1 раз в день, линекс по 1 капсуле 3 р./день.

Выписывается из отделения в стабильном состоянии. При аускультации выслушивается дыхание везикулярное с жестким оттенком, хрипов нет, частота дыхательных движений – 18 в 1 минуту. Тоны сердца приглушены, ритм правильный, ЧСС – 80 в 1 минуту. АД – 120/80 мм рт.ст. Живот мягкий,

безболезненный при пальпации. Печень выступает из-под края реберной дуги +2 см. Стул и диурез не нарушены. Периферических отеков нет.

Рекомендовано: диспансерное наблюдение терапевта по месту жительства. Оздоровление в санатории-профилактории по месту жительства. Продолжить прием: грудной эликсир по 20 капель 3 раза в день, лоратадин 10 мг 1 таблетка 1 раз в день 10 дней, эреспал 80 мг по 1 таблетке 3 раза в день 10 дней, поливитамины 1 раз в день до 1 месяца 4 раза в год. Креон 10 тысяч ЕД 1 таблетка 3–4 раза в день во время еды. Массаж грудной клетки, дыхательная гимнастика. Анализ крови и мочи клинический через 7–10 дней.

Противогриппозная вакцинация 1 раз в год (сентябрь, первая половина октября).

Выводы

Пациенты с синдромом Хантера склонны к частой заболеваемости ОРВИ, отитами, ларингитом, трахеитом, пневмониями, что требует частого лечения антибиотиками. Склонность к частым бактериальным инфекциям отягощается obstructивными изменениями за счет увеличения глоточных и небных миндалин, сужения трахеи и бронхов, утолщения голосовых связок и увеличения языка. Кроме того, обструкция верхних дыхательных путей отягощена малыми размерами грудной клетки и деформацией

скелета. Нередко у таких пациентов отмечается obstructивное апноэ сна. К симптоматической терапии респираторных расстройств у больных с синдромом Хантера относятся кислородные ингаляции, которые назначают по мере необходимости в течение дня или постоянно ночью, пока человек с синдромом Хантера спит. Использование дыхательных устройств, например, CPAP (постоянное положительное давление в дыхательных путях) или BiPAP (двухуровневое положительное давление в дыхательных путях) с кислородом или без него, у людей с апноэ во сне может улучшить сон и снизить риск сердечной недостаточности, вызванной низким содержанием кислорода в крови ночью. ■

Список литературы

1. Воскобоева Е.Ю. ДНК-диагностика наследственных мукополисахаридозов / Е.Ю. Воскобоева // Мед. генетика. – 2006. – Т. 5, №10. – С. 33–37.
2. Краснопольская К.Д. Наследственные лизосомные болезни. – М.: Информационное письмо, 2002. – С. 5.
3. Семячкина А.Н. Мукополисахаридозы у детей / А.Н. Семячкина, П.В. Новиков // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2007. – №4. – С. 22–29.
4. Супотницкий М.В. Генетические ограничения эффективности и безопасности массовых вакцинаций населения / М.В. Супотницкий // Актуальная инфектология. – 2015. – №1. – С. 100–115.
5. Темин П.А. Болезни накопления, сопровождающиеся нарушением нервно-психического развития. Наследственные нарушения нервно-психического развития детей. Руководство для врачей / Под ред. П.А. Темина, Л.З. Казанцевой. – М.: Медицина, 2001. – С. 139–49.
6. Ashworth J.L. The ocular features of the mucopolysaccharidoses / J.L. Ashworth [et al.] // Eye. – 2006. – №20. – P. 553–563.
7. Baehner F. Cumulative incidence rates of the mucopolysaccharidoses in Germany / F. Baehner [et al.] // J. Inherit. Metab. Dis. – 2005. – №28. – P. 1011–1017.
8. Clarke L.A. Idursulfase for the treatment of mucopolysaccharidosis II / L.A. Clarke // Expert Opin. Pharmacother. – 2008. – №9 (2). – P. 311–7.
9. Dangel J. Cardiovascular changes in children with mucopolysaccharide storage diseases and related disorders: clinical and echocardiographic findings in 64 patients / J. Dangel // Eur. J. Pediatr. – 1998. – №157. – P. 534–538.
10. Hopwood J.J. Molecular basis of mucopolysaccharidosis type II: mutations in the iduronate-2-sulphatase gene / J.J. Hopwood [et al.] // Hum. Mutat. – 1993. – №2 (6). – P. 435–42.
11. Isogai K. Mutation analysis in the iduronate-2-sulphatase gene in 43 Japanese patients with mucopolysaccharidosis type II (Hunter disease) / K. Isogai [et al.] // J. Inherit. Metab. Dis. – 1998. – №21 (1). – P. 60–70.
12. Kamin W. Diagnosis and management of respiratory involvement in Hunter syndrome / W. Kamin // Acta Paediatr. Suppl. – 2008. – №97 (457). – P. 57–60.
13. Martin R. Recognition and diagnosis of mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome) / R. Martin [et al.] // Pediatrics. – 2008. – №121 (2). – P. 386.
14. Neufeld E.F. The mucopolysaccharidoses / E.F. Neufeld, J. Muenzer // The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. – New York, 2001.
15. Peining L. Biochemical and molecular analysis in a patient with the severe form of Hunter syndrome after bone marrow transplantation / L. Peining, J.N. Thompson, G. Hug et al. // Am. J. Med. Genet. – 1996. – №64. – P. 531–5.
16. Simmons M.A. Otorhinolaryngological manifestations of the mucopolysaccharidoses / M.A. Simmons [et al.] // Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol. – 2005. – №69. – P. 589–592.
17. Shire Human Genetic Therapies / Inc. Elaprase product information. – Cambridge. – MA: Shire Human Genetic Therapies, Inc. October, 2007.
18. Timms K.M. 130 kb of DNA sequence reveals two new genes and a regional duplication distal to the human iduronate-2-sulfate sulfatase locus / K.M. Timms [et al.] // Genome Res. – 1995. – №5 (1). – P. 71–78.
19. Wraith J.E. Mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): a clinical review and recommendations for treatment in the era of enzyme replacement therapy / J.E. Wraith [et al.] // Eur. J. Pediatr. – 2008. – №167 (3). – P. 267–277.

Впервые опубликовано в журнале «На допомогу практикуючому лікарю», №3 (12), 2016 г., стр. 93–99.

Министерство здравоохранения Республики Казахстан Республиканский центр развития здравоохранения Центр рационального использования лекарственных средств (ЦРИЛС)

Лекарственный информационно-аналитический центр в Казахстане был создан в 2009 году в рамках проекта «Передача технологий и проведение институциональной реформы в секторе здравоохранения РК» между Министерством здравоохранения РК и Международным банком реконструкции и развития и является ключевым элементом компонента Е «Реформа фармацевтической политики». С 2017 года Лекарственный центр был переименован в Центр рационального использования лекарственных средств (ЦРИЛС). Становление системы лекарственных информационно-аналитических центров в Республике Казахстан предполагает аккумуляцию и использование опыта, накопленного в мире, адаптацию приемлемых элементов к реальности существующей системы здравоохранения. Кроме того, проводится разработка методических материалов и пособий по рациональному использованию лекарственных средств для практического здравоохранения, проведение образовательных семинаров, лекций для специалистов с медицинским и фармацевтическим образованием, оказание информационной и методологической помощи формулярным комиссиям и другое.

В своей работе специалисты ЦРИЛС используют источники доказательной медицины и международные базы данных по лекарственным средствам, предоставляя действительно объективную и достоверную информацию.

Основные функции Центра:

- предоставление достоверной информации о лекарственных средствах населению с использованием различных информационных каналов и в ответ на индивидуальные запросы;
- предоставление информации по вопросам бесплатного обеспечения лекарственными средствами в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи;
- повышение грамотности населения по наиболее распространенным патологиям и применению лекарственных средств, возможные побочные действия с помощью печатной информации в виде публикации в СМИ, лекарственных бюллетеней, буклетов и плакатов;
- предоставление достоверной информации по лекарственным средствам и их действию, основанной на доказательной медицине;
- обеспечение медицинских работников информацией в области рационального использования

лекарственных средств;

- разработка методических материалов и пособий по рациональному использованию лекарственных средств для практического здравоохранения;
- проведение образовательных семинаров, лекций для специалистов с медицинским и фармацевтическим образованием;
- оказание информационной и методологической помощи формулярным комиссиям.

В целях повышения доступности лекарственных средств для населения ЦРИЛС проводит исследования по использованию лекарственных средств, лежащей аптечной практике с использованием индикаторов Всемирной организации здравоохранения, а также опрос участников бесплатного и льготного лекарственного обеспечения на амбулаторном уровне.

Жусупова Гульзира Кенжеевна – руководитель ЦРИЛС.

Организационная структура ЦРИЛС:

- Отдел рациональной фармакотерапии;
- Отдел совершенствования фармацевтической политики;
- Отдел определения потребности в ЛС, ИМН и медицинском оборудовании;
- Региональный отдел ЦРИЛС по г. Алматы.

Перечень платных образовательных мероприятий и консалтинговых услуг, оказываемых ЦРИЛС на базе РЦРЗ Повышение квалификации/семинары

| № | Название программы обучения | Количество часов | Контакты исполнителей |
|---|---|------------------|---|
| 1 | Повышение квалификации по управлению использованием ЛС в МО, методикам проведения клинико-экономического анализа расходования финансовых средств на лекарственные препараты, расчету потребности в лекарственных средствах с использованием АТС/DDD методологии | 54 часа | Жусупова Г.К., 700-950, вн. 1039, zhusupova_g@rcrz.kz |
| 2 | Повышение квалификации по управлению использованием ЛС в МО, методикам проведения клинико-экономического анализа расходования финансовых средств на лекарственные препараты, расчету потребности в лекарственных средствах с использованием АТС/DDD методологии | 108 часов | Жусупова Г.К., 700-950, вн. 1039, zhusupova_g@rcrz |

Консалтинговые услуги

| № | Название программы обучения | Количество часов | Контакты исполнителей |
|---|---|------------------|---|
| 1 | Клинико-экономический анализ использования лекарственных средств в медицинских организациях | 21 день | Жусупова Г.К., 700-950, вн. 1039, zhusupova_g@rcrz.kz |
| 2 | Проведение расчета потребности на лекарственные средства с применением АТС/DDD методологии | 21 день | Жусупова Г.К., 700-950, вн. 1039, zhusupova_g@rcrz |
| 3 | Анализ потребления лекарственных средств с использованием АТС/DDD методологии | 42 дня | Жусупова Г.К., 700-950, вн. 1039, zhusupova_g@rcrz |
| 4 | Фармакоэкономический анализ использования лекарственных средств | 42 дня | Жусупова Г.К., 700-950, вн. 1039, zhusupova_g@rcrz |



Наши контакты:



8 800 080 88 87



www.druginfo.kz



druginfo-kz@mail.ru

Стратегия и тактика применения антибиотиков при нетяжелой внебольничной пневмонии у лиц без иммуносупрессии (обоснование Евразийских рекомендаций 2016 г.)



И.А. Гучев – к.м.н., подполковник медицинской службы в запасе, г. Смоленск

Внебольничная пневмония (ВП) вносит существенный вклад в структуру инфекционной заболеваемости, обеспечивая повышенную летальность среди детей до 2 лет, лиц пожилого возраста и лиц с тяжелой сопутствующей патологией. Иммунопрофилактика гриппозной и 13-валентной конъюгированной пневмококковой вакциной, наряду с рациональной антибиотикотерапией (АМТ), составляют основу сокращения заболеваемости ВП и контроля над распространением антибиотикоустойчивых микроорганизмов.

Strategy and tactics of antibacterial drug usage in non-severe community-acquired pneumonia in immunocompetent adults

Streptococcus pneumoniae – распространенный, вирулентный и инвазивный возбудитель ВП [1–13], в том числе развившейся на фоне ХОБЛ, хронической сердечной, почечной, печеночной недостаточности и сахарного диабета [2, 14–19]. Нарастающая резистентность к антибиотикам (АМП) расценивается как угроза национальной безопасности и финансовой стабильности государств [20], поскольку применение утративших свой потенциал АМП увеличивает риск прогрессирования и осложнений инфекции. Как результат – увеличение потребности в стационарном лечении [21–23]. Осознание угроз, которые возникают при распространении устойчивых возбудителей, послужило причиной коррекции клинических рекомендаций во многих странах мира. Анализу этих изменений посвящен настоящий обзор.

Этиология и резистентность возбудителей нетяжелых ИНДП

Антимикробная терапия острых инфекций дыхательных путей (ОИДП) является эмпирической и исходит из представлений о распространенности, вирулентности и чувствительности основных возбудителей в регионе инфицирования (эпидемиологический анамнез). При выборе тактики АМТ учитываются такие условия, как индивидуальные факторы риска резистентных возбудителей [16] и эпидемиологические характеристики заболевания. Рассматривая тактику АМТ, отметим, что подавляющее число пациентов (50–80%) требуют амбулаторного лечения с использованием в 99% случаев пероральных АМП [24–27]. Применение инъекционных форм АМП в амбулаторных условиях без документально зафиксированного обоснования является врачебной ошибкой.

«Типичные» внеклеточные возбудители

Исследования свидетельствуют о ведущей роли вирусов, пневмококка и гемофильной палочки как возбудителей нетяжелой ВП (табл. 1). Преобладание пневмококка (12%–85%) у взрослых пациентов установлено в мета-анализах М.А. Said [28], М. Rozenbaum [5], литературном обзоре А. Torres [4] и С. Cilloniz [6], и находит подтверждение в последних публикациях [29]. Исследования в регионах РФ подтверждают преобладание возбудителя (20%–35% [1, 13, 30]), причем с утяжелением заболевания его этиологическая роль возрастает [12, 30, 31]. Высокая досуточная летальность может быть связана и со *S. pyogenes* (летальность 20%) [32], часто ассоциированного с вирусной инфекцией [33].

Широко представлен пневмококк у пациентов с множественной сопутствующей патологией, дефи-

цитом массы (ИМТ <16 кг/м²) [34], а также у пожилых [1, 4, 32, 35–39]. В исследовании С. Cilloniz и соавт., включившем 2149 пациентов старше 65 лет, показано, что возраст существенным образом не влияет на этиологию ВП, в частности на рост грамтрицательных энтеробактерий [17]. Однако при наличии органной патологии, в первую очередь ХОБЛ, а также у лиц, привитых Превенаром-13 [19], следует учитывать роль *H. influenzae* [16, 17, 19].

В группах лиц с сопутствующей патологией чаще, чем в общей популяции, выявляется полимикробная этиология. В крупнейшем на настоящий момент анализе подтвержденных случаев ВП (n=2259, ср. возраст 57 лет, 78% с сопутствующими заболеваниями, PSI 1-3 – 65%, CURB-65 ≤1 балл – 70%), продемонстрирована 5% частота ассоциаций [3]. В другом исследовании (пожилые, n=1544) микробные комбинации с преобладанием пневмококка, преимущественно сочетаемого с *H. influenzae*, выявлены в 13% этиологически определенных случаев [40]. И, наконец, в работе С. Cilloniz и соавт. частота микст-инфекции определена в пределах 11–16% [17], причем значительно реже, в 3% случаев, при нетяжелой ВП [6]. Полимикробная этиология, независимо от других факторов риска, ассоциируется с двукратным ростом 30-суточной летальности, в связи с чем для пациентов ОРИТ применяется тактика деэскалационной терапии, отличающейся от эскалации амбулаторного этапа [40].

Вирусная пневмония, пневмония в период эпидемий гриппа

Установлено, что в период эпидемий гриппа такие бактериальные возбудители, как *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, реже *H. influenzae* и *S. aureus* ассоциированы с летальными исходами и тяжестью заболевания [7, 9–11, 32, 41]. Роль *S. aureus* в структуре нетяжелой и тяжелой ВП пересмотрена. По современным данным его доля определена в пределах 1,2%–5% у пациентов в ОРИТ, 0,7%–1% – у лиц, госпитализирован-

ных в общие палаты, и 0,2% – среди амбулаторных пациентов [3, 6, 42]. Таким образом, при **нетяжелом** течении ВП, даже в период эпидемии гриппа необходимость рутинного применения АМП с антистафилококковой активностью не является догмой и требует дальнейшего изучения [43].

Рассматривая роль вирусов при ВП у взрослых, следует отметить сложность диагностики и интерпретации полученных результатов. В мета-анализе (10762 пациента; 6 исследований включали амбулаторных пациентов) показано, что при оценке нazo/орофарингеальных смывов частота выявления генома вирусов достигает 25% [95% ДИ 22–28%] с разбросом от 9% до 56% [33]. Эти данные соответствуют результатам наблюдений, показавших наличие вируса в 26%, в том числе в 3% в сочетании с бактериями [3].

«Атипичная» микрофлора

Проблема «атипичной» инфекции при ВП является предметом дискуссий. В настоящее время мы наблюдаем изменение правил интерпретации диагностических критериев. В частности, диагноз «атипичной» инфекции требует одновременно серологического и молекулярно-генетического подтверждения. Для определенных возбудителей, таких как легионелла 1 серотипа, достаточно положительного результата иммунохроматографического экспресс-теста (ИХТ). Оценивая результаты публикуемых исследований, следует учитывать, что:

1. Нуклеиновая кислота *Mycoplasma pneumoniae* может определяться в смыве из носоглотки в течении 4 мес. с момента заболевания или при колонизации [44].
2. Реакция на IgM к *Chlamydia pneumoniae* в **трети** случаев может являться ложноположительной из-за перекрестной реакции на антитела к микоплазме [45].

В работах, использующих диагностические инновации последних лет, установлена невысокая роль «атипичных» возбудителей при не-

тяжелой, «амбулаторной» форме ВП (табл. 1). Подтверждено их, в первую очередь *M. pneumoniae*, распространение как у детей, так и у взрослых, причем наибольшие показатели характерны для возрастного диапазона 25–44 лет [46].

Редкость «атипичных» микроорганизмов продемонстрирована в исследовании L. Senn (ВП у госпитализированных взрослых), где частота идентификации *S. pneumoniae* составила 0,2% (4/1583), *M. pneumoniae* – 3,4% (76/1583) [47]. Исследовательская группа N. Garin, оценив присутствие видовой ДНК хламидий в назофарингеальном аспирате 564 взрослых пациентов со среднетяжелой ВП, выявила только 1 (0,18%) случай инфицирования *S. psittaci*. Мета-анализ, аккумулировавший выполненные в период 1998–2010 гг. в Нидерландах исследования, не изменил представления о клинической роли «атипичных» возбудителей [48]. Оценив этиологию ВП у госпитализированных с ВП лиц старше 18 лет (Med 67 лет, индекс PSI IV-V у 44%), авторы указывают на частоту «атипичной» инфекции в пределах 12% (117/980) с преобладанием микроорганизмов вне зимне-весеннего респираторного сезона. Наиболее часто определялась *Legionella sp.* – в 4,3% (42/980). В 3,2% случаев выявлен прирост антител к *M. pneumoniae*, в 2,9% – к *Coxiella burnetii* и в 1,6% – к *Chlamydia sp.* Наличие ХОБЛ и возраст старше 60 лет определяли минимальную вероятность «атипичной» инфекции. Похожие результаты представлены в мета-анализе С. Marchello и соавт. [49]. На незначительную роль **склонной к спонтанному разрешению «атипичной» микрофлоры** при амбулаторной ВП указывает С. Cilloniz и соавт. (11%) [6] и S. Rhedin и соавт. (от 1% до 6% при CURB-65 2 и 1 балл соответственно) [29].

Устойчивость возбудителей к антибиотикам и ее значение

С точки зрения интересов государства в процессе создания клинических рекомендаций и определения

препаратов, рутинно используемых для лечения инфекционной патологии, необходимо учитывать возможные проблемы, с которыми система здравоохранения столкнется при широком использовании АМП, имеющим высокие показатели резистентности основных возбудителей. В аналитическом отчете ЦРУ от 2001 г. P69 (https://www.cia.gov/library/reports/general-reports-1/Demo_Trends_For_Web.pdf) указано, что нарастающая устойчивость возбудителей к антибиотикам

угрожает интересам государства, в частности его экономической и политической стабильности. Данное мнение поддерживается в других источниках [53-55], поскольку рост устойчивости повышает вероятность нерационального назначения АМП и, как следствие – прогрессирование, развитие осложнений, повышающих частоту госпитализаций [56, 57].

С целью преодоления опасной ситуации 27.02.2017 г. Всемирная организация здравоохранения

(ВОЗ) публикует список «приоритетных патогенов» – 12 видов бактерий, часто устойчивых к действию антибиотиков и представляющих наибольшую угрозу для человечества. Микроорганизмы разделены на три группы по уровню потребности в создании новых антибиотиков: крайне приоритетные, высокоприоритетные и среднеприоритетные. К 3-й категории отнесены *S. pneumoniae* и *H. influenzae* [57, 58]. Кроме того, с целью преодоления лекарственной устойчивости ВОЗ

Таблица 1. Этиология внебольничной пневмонии у взрослых пациентов, госпитализированных в общие палаты

| | США ERIC [3] | Норвегия [50] | Швеция [51] | Британия [52] |
|------------------------------------|-------------------|------------------|------------------|------------------|
| Количество взрослых пациентов (n=) | 2259 ^a | 267 ^b | 184 ^c | 323 ^d |
| Средний возраст (лет) | 57 (IQR 46–71) | 66 (19–100) | 61 (18–93) | 67 (IQR 51–78) |
| Этиология установлена (от n) | 38% | 63% | 67% | 87% |
| <i>S. pneumoniae</i> | 5% | 30% | 38% | 36% |
| <i>H. influenzae</i> | 0,5% | 5% | 5% | 40% |
| «Атипичные» | 4% | 9% | 10% | 4% |
| Вирусы всего | 26% | 34% | 29% | 30% |
| Только вирусы | 23% | 15% | 10% | 6% |

^a Время проведения 01.10–06.12 гг. Диагностика: ПЦР в реальном времени, культуральное исследование, парные сыворотки и иммунохроматографический тест BinaxNow, Материал: назофарингеальный/орофарингеальный мазок (наличие контрольной группы без ОРВИ и ВП), кровь, мокрота, плевральная жидкость, эндотрахеальный аспират, жидкость БАЛ, моча. Этиология: бактерии – 11%, вирусы – 23% (преимущественно риновирус, вирус гриппа), ассоциации бактерия+вирус – 3%; *S. pn* ОРВИ/вне ОРВИ – 8%/4%, *S. aureus* 5%/1% – всего 2%. Пациенты: включено 2320 чел., **88% приняли АМП** до забора материала на бактериологическое исследование, но только 22% – до забора крови. Тяжесть состояния по PSI: 1-3 – 65%, CURB-65 ≤1 балл – 70%; ОРВИ – 21%, внутригоспитальная летальность – 2%. С 2002 г. в США осуществляется массовая вакцинация детей до 2 лет пневмококковой конъюгированной вакциной ПКВ-7, с 2010 г. – ПКВ-13, оказывающих «защитный» эффект на популяционном уровне.

^b Время проведения: 01.08–01.11 г. Диагностика: парные сыворотки, количественная ПЦР в реальном времени (далее ПЦР-RT), культура, BinaxNow; материал: мокрота, жидкость БАЛ, назофарингеальный/орофарингеальный секрет, кровь, моча. Определялось 5 бактерий, 1 грибок (ПЦР) – *Pneumocystis jirovecii* и 12 вирусов. Этиология: определенный диагноз 22% (58/267). Бактерии 47% (8% – ИПИ); микст-инфекция 26% (69/267), в 16% – сочетание с *S. pn*. В этиологически определенной группе (n=167) только бактерии 45% (n=75), только вирусы 25% (n=41), бактерия+вирус 30% (n=51, наиболее часто *S. pn* + вирус гриппа или риновирус, зима-весна), >1 микроорганизма/вируса 41% (69/167); доля *S. pn* **49%** (81/167), «атипичные» 14% (24/167). Пациенты: вакцинированы пневмококковой вакциной 13%, иммуносупрессия – 18%; ОРВИ – 18%, 30 сут. летальность – 3,7% [50].

^c Время проведения с 2004 по 2005 г. Диагностика: ПЦР-RT, культура, парные сыворотки, BinaxNow; материал: мокрота (в т.ч. индуцированная), назофарингеальный секрет, кровь, моча. Этиология: бактерии 58% (106/184), ИПИ – 9,5% (17/179), >1 микроорганизма/вируса 25% (46/184); в группе, где применялись все запланированные методы диагностики, этиология определена в 89% (34/38), частота *S. pn* – 63% (24/38), в 32% >1 возбудителя, наиболее часто *S. pn* + вирус гриппа/риновирус. Пациенты: из 184 22% приняли АМП до забора материала. 6% (11/184) – ОРВИ (в 10 случаях установлен диагноз, из них у 80% *S. pn*); летальность 3,8% [51].

^d Время проведения 09.12–02.14 г. Диагностика: культура, ПЦР-RT, не использованы иммунохроматографический тест и культуральное исследование крови; забор материала осуществлен только у лиц, продуцирующих мокроту (96% материала. Остальные 4% – жидкость БАЛ). Этиология: определялось 13 бактерий и 13 вирусов; бактерии – 72% (231/323), микст-инфекция – >1 бактерии в 32% (102/323) (в 92% один из возбудителей представлен *S. pn* или *H. infl*); вирусы – 30% (98/323), из них 82% (80/98) в сочетании с бактериями, наиболее частое сочетание: риновирус + *S. pn* или *H. Infl* – 38% (30/80). Пациенты: 85% приняли АМП в пределах 72 часов до забора материала; тяжесть состояния CURB-65: 0–1 – 49%, 2 – 27%; 12,4% – поступили в ОРВИ; 30 сут. летальность – 6,2%. АМП: Деэскалация на основании ПЦР диагностики с АМП широкого спектра на амоксициллин или доксициклин выполнена в 77% (n=247) случаях, в 108 из них немедленно отменена кларитромицин [52].

обновила список жизненно важных препаратов (Essential Medicines), распределив антибиотики по трем категориям – ACCESS, WATCH и RESERVE [59]. В группу ACCESS (доступные) вошли препараты, приоритетные для лечения широкого спектра инфекций, например, амоксициллин. Группа WATCH (наблюдение за применением) включает антибиотики первой или второй линии для лечения небольшого числа инфекций. В нее вошли азитромицин и кларитромицин, причем область применения азитромицина **сужена** до хламидийной инфекции, гонореи, холеры, дизентерии и острой бактериальной диареи. Кларитромицин же рекомендован для лечения хеликобактерной инфекции и тяжелых случаев ВП. Группа RESERVE включает препараты «последней инстанции». Их применение возможно, когда все другие антибиотики потерпели неудачу.

Каковы же последствия роста устойчивости возбудителей нетяжелой ВП? Показано, например, что резистентность к макролидам может быть связана с неэффективностью терапии [21, 61]. Их назначение при нетяжелой ВП, вызванной умеренно резистентным пневмококком, чревато «прорывом» инфекции в кровоток и прогрессирующим ухудшением состояния пациента [62–65]. В результате, требуется замена препарата, дополнительная диагностика и госпитализация [21, 66], **многokrратно повышающая финансовые затраты государства и человека.**

Осознавая существующие для граждан и государства риски, связанные с распространением устойчивых микроорганизмов, Правительство РФ 25.09.2017 принимает решение №2045-р «Об утверждении Стратегии предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации». Это еще раз подтверждает: «проблема резистентности перестала быть проблемой медицинской, став частью политической повестки дня» (<http://lekboz.ru/meditsina/chtopredusmatrivaet-strategiya-borby-s-rezistentnostyu-k-antibiotikam>).

До начала обсуждения проблемы резистентности (P) следует уточнить современные особенности оценки чувствительности. Согласно критериям EUCAST 2017 г. [67], промежуточная чувствительность (УР) означает такой уровень активности, при которой терапевтический эффект препарата высоко вероятен при увеличении экспозиции воздействия. Данный подход применим для амоксициллина и других бета-лактамов. Категория чувствительные (Ч) относится к стандартным дозам препарата (напр., амоксициллин 0,5 каждые 8 ч. и т.д.). Если существует возможность увеличить экспозицию АМП, категория «УР» сохраняется и означает необходимость применения высоких доз. При невозможности увеличения дозы или изменения режима дозирования, категория «УР» не используется (Ч/Р). Последнее утверждение касается в частности макролидов.

Что касается наиболее спорного вопроса – оценки чувствительности к макролидам, то, согласно указанию EUCAST v.7.1 от 2017 г., чувствительность к 14 и 15-членным макролидам может оцениваться по эритромицину [68, 69]. Чувствительность к 16-членным макролидам – по клиндамицину, преодолевающему, как и джозамицин/спирамицин/миокамицин (MLS_B антибиотики), М-эфлюксный механизм резистентности [70–74]. Критерии чувствительности непосредственно к 16-членным макролидам, например к джозамицину, приводятся только во французском руководстве и в работах отдельных экспертов [73, 74]. Данная особенность ограничивает возможность сравнительных исследований *in vitro*. И все же подобные сравнения существуют и подтверждают микробиологическое преимущество джозамицина [70, 74, 75].

В исследовании Р.С. Козлова и соавт. (включено 148 штаммов, полученных при инфекциях верхних дыхательных путей) продемонстрирована 8% устойчивость (P) к амоксициллину для стандартной дозы 500 мг 3 р./сут. (МПК_R ≥4 мкг/мл). Еще 8% умеренно-устойчивых

штаммов не могут однозначно относиться к клинически устойчивым, поскольку возможно повышение концентрации препарата в очаге инфекции при применении дозы 3,0–4,0 гр/сут. [76]. Несомненно, представленные значения не отражают ситуацию во всех регионах РФ и соседних стран, однако указывают на необходимость пересмотра тактики применения амоксициллина в сторону повышения суточной дозы.

Для понимания проблем, с которыми столкнулся Казахстан, учитывая объемы потребления АМП, следует обратиться к локальным исследованиям. В работе, выполненной в Караганде [77], выявлен 17% уровень резистентности к азитромицину (У+УУ). В то же время устойчивость к клиндамицину составила 4% (критерий EUCAST, 2016 г.). Более грозные показатели резистентности, достигающей в 2013 г. 73% по эритромицину и 53% по клиндамицину, продемонстрированы в ходе 10-летнего наблюдения в г. Астане [78]. Более ранние работы также подтверждают высокие показатели резистентности к азитромицину (88% в 2010 г.) [79]. Как видно, локальные данные указывают как на динамичный прирост резистентности к макролидам, так и на микробиологическое преимущество 16-членных макролидов и бета-лактамов. Аналогичная ситуация, подтверждающая преимущества 16-членных макролидов, продемонстрирована и в ближайших или часто посещаемых жителями Казахстана странах. Например, устойчивость к эритромицину vs. клиндамицин в Турции (2011–2013 гг.) составила 49% vs. 35% [80]. Высокие значения продемонстрированы в приграничном Китае, странах Ближнего и Среднего Востока [81]. Отрадно, что в каждом случае подтверждается в той или иной степени выраженное преимущество клиндамицина, а значит и 16-членных макролидов. Какова бы ни была комбинация механизмов устойчивости в РФ и Казахстане: MLS_B, М-фенотипы, мутации рибосомальных белков или их комбинация, как это наблюдается в регионах [75], на основании невы-

сокого уровня МПК₉₀, и различий в чувствительности к клиндамицину и азитромицину [77], можно предположить распространенность эфлюксного механизма. Следует заметить, что требующий пересмотра [61] «порог отсечения», при котором рутинное применение макролидов нецелесообразно, составляет 25% (IDSA/ATS 2007 г.) [82]. В городах Казахстана этот порог, как показывают исследования, вероятно уже достигнут.

Представляется, что постепенный прирост МПК_{50/90} пневмококка можно объяснить применением недостаточных для подавления микроорганизма доз бета-лактама и длительными сроками АМТ [83, 84]. Возможно, что постепенный рост резистентности связан и с применением АМП невысокого качества, не всегда способных создавать необходимые концентрации в очаге инфекции. В этом контексте следует привести исследование С. Зырянова, показавшего преимущество технологии «диспергируемая таблетка», обеспечивающей более полное выделение субстанции по сравнению с капсулами (для цефиксима) [85] и имеющими недостаточный коэффициент подобия таблетками (для амоксициллина) [86].

Оценивая динамику формирования резистентности *Haemophilus influenzae*, отметим, что последнее десятилетие характеризуется изменением ранее устойчивых понятий. Основываясь на данных клинико-микробиологических исследований [76, 90–94], критерии EUCAST констатируют природную устойчивость (умеренная устойчивость за счет эфлюкса)

микроорганизма к 14- и 15-членным макролидам [67]. Данную точку зрения поддержали эксперты стран Евразийского содружества [95, 96].

Рассматривая чувствительность *H. influenzae* к аминопенициллинам, отметим, что в отличие от некоторых регионов США, стран Южной Европы и Юго-Восточной Азии, в РФ отмечается крайне низкий 3% [97] – 6% [76] уровень синтеза бета-лактамаз. Данная особенность поддерживает целесообразность применения амоксициллина, а не его ингибитор-защищенных форм, при нетяжелых оИДП у лиц без факторов риска (иммуносупрессия, хроническая сердечная, почечная и печеночная недостаточность, а также часто рецидивирующая (2 и более раз в год) ХОБЛ [76, 97]).

Ранее предполагалось, что устойчивость «атипичной» микрофлоры не имеет клинического значения, поскольку нетяжелые инфекции, с ней ассоциированные, склонны к спонтанному разрешению [98] и назначение АМП, активных в отношении «атипичной» флоры при нетяжелой ВП у взрослых, не продемонстрировало преимуществ перед бета-лактамами [99]. Эта догма не претерпела изменений, но требует уточнения. В частности, подтверждена ассоциация резистентности и неэффективности терапии при тяжелой микоплазменной ВП, а также удлинение сроков гипертермии и госпитализации [100–103].

Дополнительные факторы, учитываемые при создании клинических рекомендаций
Помимо учета резистентности,

какие дополнительные факторы следует учитывать в ходе создания клинических рекомендаций, отвечающих не только интересам пациента, но и обеспечивающих национальную безопасность государства?

Правило №1. «Широко применяемый на амбулаторном этапе АМП не должен способствовать росту популяционной резистентности возбудителей оИДП».

Установлено, что широкое назначение макролидов, в первую очередь длительно действующих, стимулирует рост популяционной резистентности стрептококков [104, 105], в том числе за счет селекции и распространения изначально устойчивых клонов [106]. Однако не все макролиды действуют одинаково. При стабильно высоком потреблении макролидов в регионе ограничение применения кларитромицина на фоне роста назначений азитромицина сопровождается снижением МПК₉₀, но не доли резистентных стрептококков [107]. Это объясняется тем, что азитромицин стимулирует преимущественно селекцию стрептококков, несущих *Mef* гены. В то же время кларитромицин обеспечивает преобладание более грозного MLS_B фенотипа [108]. Что касается 16-членных макролидов, то они обладают низким потенциалом индукции метилаз 23S-рибосомальной РНК. Поэтому при их широком применении риск развития резистентности вероятно невысок [109].

Оценивая потенциал макролидов как средств, стимулирующих рост МПК «атипичных» микроорганизмов, сошлемся на исследования Н. Zhu и соавт. и Н. Zeng и соавт.

Таблица 2. Устойчивость *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* и *H. influenzae*, выделенных от детей носителей, детей с острым средним отитом и внебольничной пневмонией. Также представлены данные AMRmap НИИ АХ г. Смоленск для взрослых*

| Антибиотик | <i>S. pneumoniae</i> | <i>S. pyogenes</i> | <i>H. influenzae</i> |
|------------------------------------|-----------------------------------|--------------------|----------------------|
| Амоксициллин (по ампициллину) | 5* [67] – 16** [76] | 0% | 6%* [76] |
| 14- и 15-членные макролиды | 33%* [67] – 100*/43** [76] – 32%* | 18%* [84] | 97%* [76] – 83–100%* |
| 16-членные макролиды и клиндамицин | 15% [67] – 24%* | 9%* [84] | НТ |

Критерии определения чувствительности *EUCAST/**CLSI. НТ – не тестировался.

• Представлены респираторные изоляты, полученные у взрослых в 2013 г. Всего 25 изолятов пневмококка и 17 – гемофильной палочки. Для последней представлены УР штаммы; 17% чувствительность к азитромицину превышает ранее продемонстрированную 2% частоту мутантов, не имеющих природного эфлюксного механизма резистентности [85, 86]. Данные получены 23.09.2017 на URL: <http://map.antibiotic.ru>

[110, 111]. Продemonстрирован прирост МПК *Chlamydia trachomatis* при 10-кратном пассаже в присутствии азитромицина, эритромицина и офлоксацина. Наименьшим стимулирующим рост МПК потенциалом обладал джозамицин [110] и доксициклин [111]. Аналогичные данные о стимуляции резистентности азитромицином и респираторными фторхинолонами (рФХ) были получены на примере *M. genitalium* [112, 113]. Дальнейший анализ показывает, что препаратом, имеющим наиболее низкую, по сравнению с кларитромицином и азитромицином МПК_{50/90} против *M. pneumoniae*, является джозамицин [114].

Также показано, что широкое применение азитромицина в популяции является одним из важнейших факторов риска формирования устойчивости у возбудителя, не имеющего отношения к респираторным патогенам, но представляющем значимую угрозу для населения [115]. Речь в данном случае идет о канцерогене I группы – *Helicobacter pylori* [116], широко распространенном, как и рак желудка, с ним ассоциированный, в Казахстане [<http://www.stat.gov.kz/getImage?id=ESTAT082745>].

Правило №2. «Необходимость учета распространенности туберкулеза и микобактерий с широкой лекарственной устойчивостью» (также применено в рекомендациях [117]).

Российская Федерация и страны Содружества входят в перечень государств с наивысшим бременем туберкулеза [118, 119], в том числе множественно резистентного, вызванного среднеазиатским и афганским клонами. В стране с широкой распространенностью туберкулеза случаи ВП должны рассматриваться через призму дифференциальной диагностики [117]. В этой связи применение АМП с антимикобактериальной активностью является нежелательным, поскольку временно стабилизируя состояние пациента, способствует запоздалой, на 19–35 суток, диагностике основного заболевания [120–123]. Более того показано, что «контакт» микобактерии с рФХ в 3 раза увеличивает риск устойчивости, препят-

ствуя дальнейшему лечению [123]. Данные аргументы поддерживают требование Администрации США по контролю за пищевыми продуктами и средствами медицинского назначения (FDA) по ограничению прописи рФХ на амбулаторном этапе [96, 124], где их преимущества перед бета-лактамами не очевидны, а риск инвалидизирующих нежелательных реакций относительно высок, особенно у лиц старшего возраста [125].

Принцип минимальной достаточности как отражение современной тактики антимикробной терапии

Современные концепции применения АМП на амбулаторном этапе вобрала в себя данные о популяционной эффективности и безопасности различных АМП [110, 111]. Основополагающей чертой политики лекарственной терапии является сбалансированный учет интересов пациента и общества. Со стороны пациента – это потребность в быстром выздоровлении без осложнений, для общества – сокращение затрат за счет минимизации потребности в госпитализациях. Для достижения этих целей решаются следующие задачи.

- Выделение наиболее распространенных возбудителей и их деление на «более опасных» и «менее опасных».
- Определение бактерий, не склонных к спонтанной эрадикации. Это наиболее вирулентные возбудители, склонные к инвазии. Инфекции, ими вызванные, особенно при применении неактивного АМП, склонны к прогрессированию.

Определение бактерий, склонных к спонтанной эрадикации. Данные микроорганизмы редко вызывают быстрое прогрессирование заболевания; при неэффективности терапии, возможна замена АМП при нетяжелой инфекции, лимит времени имеется и составляет 3 суток. После замены АМП лечение продолжается, как правило, на амбулаторном этапе. Затраты бюджета

в этом случае существенно ниже, чем в случае госпитализации.

Определив круг наиболее вероятных возбудителей, необходимо оценить их региональную и связанную с определенными факторами риска резистентность к АМП.

Выбрать наиболее оптимальный, в том числе безопасный для большинства пациентов с ВП антибиотик(и).

С целью выбора для клинических рекомендаций наиболее безопасного АМП I линии необходимо учитывать худший прогноз заболевания у лиц с сопутствующей патологией и лиц пожилого возраста. Это правило требует применения рискованной стратегии АМТ, подразумевающей расширение спектра активности предлагаемых АМП, но только при наличии показаний.

Тактика антибактериальной терапии

Предсказуемая этиология и чувствительность возбудителей ВП определяют первый этап эмпирической терапии. Для многих амбулаторных пациентов оправдано использование АМП I линии с максимально узким спектром активности, надежно элиминирующего распространенные, вирулентные и инвазивные микроорганизмы, в первую очередь – пневмококк.

С ростом вероятности резистентной или менее актуальной для амбулаторных оИДП микрофлоры (грамотрицательные энтеробактерии, золотистый стафилококк, синегнойная палочка и легионелла), как и при непереносимости АМП I линии, эмпирически применяются препараты II и III линии. Переход на АМП II или III линий, как и комбинированная терапия, осуществляется также при неэффективности препарата I/II линии. Переключение требуется и при развитии нежелательных реакций. Внутри II и III линии выделяются препараты «выбора» (минимальный уровень резистентности возбудителей оИДП, доказанная клиническая и микробиологическая эффективность, безопасность,

приемлемая стоимость) и «альтернативы».

Целесообразность введения иерархии препаратов I, II и III линии как метода контроля за распространением резистентности и обеспечением безопасности пациентов несомненна. К I линии (стартовая терапия) в современных клинических рекомендациях отнесен амоксициллин [96, 117, 126], имеющий оптимальную эффективность как при стрептококковой, так и гемофильной инфекции. Подтверждена эффективность 5–7-суточного режима терапии. На основании имеющегося опыта соотношение частоты назначения 5-суточной монотерапии рекомендуемым АМП к общему числу пациентов с нетяжелой ВП, предложено в Великобритании (NICE 2016) как критерий оценки качества медицинской помощи¹.

Следует подчеркнуть, что в условиях нарастающей МПК аминопенициллинов в отношении пневмококка, доза амоксициллина должна составлять как минимум 1,5 гр/сут. при трехкратном приеме у лиц с массой тела до 75 кг [96]. В случае лечения пациента с массой тела свыше 75 кг, целесообразно повышение дозы до 1 гр 3 р./сут. [126]. Увеличение дозы при одновременном сокращении частоты применения не может, несмотря на одинаковую клиническую и микробиологическую эффективность, а также большее удобство для пациента, рассматриваться как оптимальный и безопасный с точки зрения стимулирования резистентности вариант. Причиной тому служит фармакокинетика препарата, в частности снижение степени его абсорбции при повышении разовой дозы [127].

В современных руководствах именно амоксициллин рассматривается как основное средство лечения оИДП в частности, нетяжелой ВП у лиц без хронической патологии младше 65 лет [88, 96, 117, 126, 128]. Включенный в перечень «Основные лекарства ВОЗ» амоксициллин представлен как основной АМП, предназначенный для лечения нетя-

желой ВП у детей и взрослых. При этом, особое внимание уделяется качеству и удобству применения препарата, а таблетка диспергируемая (в РФ и Казахстане Флемоксин Солютаб[®]) рассматривается экспертами ВОЗ и ЮНИСЕФ как наиболее удобная лекарственная форма [129, 130]. Фармакологические преимущества [85] поддерживают данное утверждение экспертов.

Учитывая практику замены прописанных АМП, в частности амоксициллина на амоксициллин/клавуланат, следует подчеркнуть порочность данной манипуляции. Напомним, что принцип «минимальной достаточности» исходит как из потребности в преодолении нарастающей резистентности, так и из необходимости «минимального повреждения» микробиома [57, 131–133]. Ингибиторозащищенные аминопенициллины, не имея никаких доказанных преимуществ при воздействии на стрептококки, рассматриваются как препараты, наделенные высоким антиаэробным потенциалом. Благодаря ему их применение сопряжено с высокой частотой (1 на 10 и чаще) развития диареи. Данная реакция развивается чаще при применении обычных таблеток или капсул, а также у лиц старше 40 лет [134].

В группу препаратов I линии можно было отнести и амоксициллин/клавуланат, что и было сделано в Евразийских рекомендациях 2016 г. при рассмотрении вопросов АМП ВП у взрослых. Однако высокая активность амоксициллина против основных возбудителей «амбулаторных» оИДП – стрептококков и *H. influenzae*, делает данное положение неприемлемым. И только при появлении особых условий данный препарат может позиционироваться как средство выбора для ограниченного контингента. В этом случае появляется необходимость в препаратах, «назначаемых по особому показанию», то есть средствах II или III линии. Данные АМП обладают более широким, чем амоксициллин, спектром активности. С другой стороны, для них характерен

повышенный риск повреждения микробиома и нежелательных реакций (ср. спектр *in vitro* активности в инструкции). Последние наиболее характерны, например, для азитромицина, кларитромицина, фторхинолонов и ингибиторозащищенных пенициллинов [93, 135–138].

И, наконец, препараты III линии (II линия в Евразийских рекомендациях [96]) представлены макролидами. Их применение обосновано у пациентов до 65 лет, не имеющих хронической патологии, но указывающих на наличие анафилаксии к бета-лактамам в анамнезе [117]. В группе макролидов, исходя из их особенностей (преодоление эфлюксного механизма резистентности, высокая антимикоплазменная активность, удобство применения диспергируемой ЛФ), определен препарат выбора – джозамицин, что согласуется с руководством, представленным в 2011 г. французскими экспертами [139].

Противовирусная и цитопротективная активность джозамицина

Рассматривая неантибактериальные свойства макролидов, следует отметить не прописанное в инструкции по медицинскому применению преимущество джозамицина при инфицировании вирусом гриппа. В исследовании лаборатории по поиску новых и перспективных лекарственных субстанций впервые показан рост выживаемости (джозамицин – 81% vs. 33% у спирамицина, 0% у кларитромицина и плацебо) грызунов, инфицированных LD₅₀ вируса A/H1N1 [140]. Частично расшифрован механизм данного эффекта. Блокируя внутриклеточное закисление, препарат подавляет экзоцитоз азурофильных гранул нейтрофилов (ПМН), содержащих милопероксидазы. Основная функция последних – катализ синтеза цитотоксичной хлорноватистой кислоты. Препарат, как и другие макролиды, снижает концентрацию провоспалительных цитокинов: TNF-α, IL-1α, эотаксина и хемоаттрактанта моно-

1 <https://www.nice.org.uk/guidance/qs110/chapter/Quality-statement-2-Antibiotic-therapy-for-diagnosed-low-severity-community-acquired-pneumonia>

Таблица 3. Алгоритм выбора антибиотиков при нетяжелой ВП, основанный на принципе «минимальной достаточности» и безопасности (адаптация автора)

| Характеристика пациента | I линия | II линия | III линия |
|--|--|---|--|
| Пациенты до 65 лет, пациенты без сопутствующей хронической патологии и иммуносупрессии. | Амоксициллин 0,5–1,0 каждые 8 час., 1,0 каждые 12 часов. Длительность терапии 5–7 сут. | Амоксициллин/клавуланат 1,0 2–3 р./сут. Условия: выделена БЛ + <i>H. Influenzae</i> , прием амоксициллина в предшествующий месяц. | Выбор – джозамицин*, альтернатива** – кларитромицин. Условия: непереносимость БЛА, неэффективность I-й линии, вероятная «атипичная» инфекция и грипп (рассмотреть комбинацию с амоксициллином). |
| Пациенты старше 65 лет привитые Превенаром-13 и, затем, ППВ-23; ± вакцинированные против гриппа. Отсутствие хронической патологии с выраженным нарушением функции органов. Пациенты без факторов риска с массой тела >75 кг | Амоксициллин (предпочтительно tab. dispersibilles) 1,0 3 р./сут. – 5–7 сут. | Амо./клав. 1,0 3 р./сут. (tab. dispersibilles) Условия: Неэффективность I-й линии, ХОБЛ класс А–В (до 2 обострения/год), ХСН I–II, Прием ГКС. | Гемифлоксацин 0,32 1 р./сут.; левофлоксацин 0,75 1 р./сут. (рФХ с минимальным риском НЛР [90]), моксифлоксацин 0,4 1 р./сут. Условия: непереносимость БЛА, неэффективность II-й линии, ХОБЛ – В–С (ОФВ ₁ >35%), Ранее выявлены устойчивые к Амо./клав. микроорганизмы, например, <i>H. influenzae</i> с измененными ПСБ (VLPACR или BLNAR штаммы). |
| Пациенты старше 65 лет, не привитые ПКВ-13. Пациенты до 65 лет имеющие нетяжелую хроническую патологию. | Предпочтительны АМП II–III линии, 7–14 сут. Лицам старше 65 лет – вакцинация ПКВ-13 [138–141]. | Амо./клав. 1,0 3 р./сут. (tab. dispersibilles) Условия: ≥65 лет, ХОБЛ класс А–В (до 2 обострения/год), ХСН I–II, ХПН, цирроз печени компенсированный, состояние после инсульта, прием ГКС; гингивит, пародонтоз. | Гемифлоксацин 0,32 1 р./сут.; левофлоксацин 0,75 1 р./сут. – 0,5 2 р./сут., моксифлоксацин 0,4 1 р./сут. Условия: ХОБЛ – D, длительное применение ГКС (внимание: возможен разрыв сухожилий), непереносимость БЛА, применение АМП в предшествующие 3 мес., Частые контакты с работниками системы здравоохранения, вероятность легионеллезной инфекции, неэффективность АМП II-й линии при предшествующем лечении. |
| Наличие тяжелой хронической патологии и иммуносупрессия, в том числе СПИД (CD4 >100/мкл) [142], прием ГКС и цитостатиков***. Алкоголизм. Предпочтительно стационарное лечение. Отказ оформляется пациентом или, при опеке, законным представителем. При отказе от госпитализации – регулярные визиты, пульсоксиметрия в динамике. Необходима вакцинация (грипп, по показаниям – ПКВ-13) детей, длительно контактирующих с указанной категорией риска! | Длительность терапии – 7–14 сут. Применение парентеральной терапии возможно до стабилизации состояния с последующим переходом на пероральные АМП. Обязательна вакцинация [138–141], возможно применение ингавирина [143]. | Амо./клав. 1,0 3 р./сут. (предпочтительна tab. dispersibilles); или 2,0 2 р./сут. Условия: тяжелое нарушение функции почек, удлинение QT, прием удлиняющих QT препаратов, ранее перенесенный при использовании рФХ <i>C. difficile</i> колит и другие противопоказания для применения рФХ, ХСН III–IV, ХОБЛ – С (ОФВ ₁ >35%), алкоголизм без тяжелой висцеропатии и полиорганной недостаточности, СПИД (диф. диагностика с микобактериальной инфекцией ограничивает применение рФХ). | Гемифлоксацин 0,32 1 р./сут.; левофлоксацин 0,75 1 р./сут. – 0,5 2 р./сут., моксифлоксацин 0,4 1 р./сут. Условия: ХОБЛ – D, длительное применение ГКС (внимание: возможен разрыв сухожилий), непереносимость БЛА, применение АМП в предшествующие 3 мес., Частые контакты с работниками системы здравоохранения, вероятность легионеллезной инфекции, неэффективность АМП II-й линии при предшествующем лечении. |

* При выборе макролидов в период эпидемии гриппа целесообразен, учитывая противовирусную и цитопротективную активность [140], выбор джозамицина.

** Широкое применение азитромицина нецелесообразно. Назначение возможно при предполагаемой низкой комплаентности.

*** В большинстве случаев подлежат госпитализации в связи с высоким риском инвазивной пневмококковой инфекции, возникновения аритмий, инфаркта миокарда, декомпенсации сердечной недостаточности. Терапия должна быть начата незамедлительно после установления диагноза пневмонии. Только в случае временного отсутствия доступа к пероральным АМП возможно применение парентеральной терапии амоксициллином/клавуланатом, цефотаксимом или цефтриаксоном 2 гр./сут.

Особенности вакцинации: при ежегодной вакцинации против гриппа в будущем следует отдавать предпочтение высокодозовой 4 компонентной вакцине (не зарегистрирована в РФ) в связи с ее большей иммуногенностью у лиц пожилого возраста и лиц со сниженным иммунным статусом. Лицам старше 65 лет и у лиц с сопутствующей патологией (согласно показаниям, приведенным в инструкции) предлагается вакцинация Превенаром-13. По истечении года (пожилые, лица без иммуносупрессии) или не менее 8 недель при иммуносупрессии) проводится бустеризация 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакциной Пневмо-23/Пневмовакс

цитов – белка МСР-1. Благоприятное действие проявляется уменьшением выраженности инфильтрации легочной ткани ПМН лейкоцитами, уменьшением интерстициального отека и степени утолщения альвеолярной мембраны².

В ходе исследования выявлено не только выраженное противовоспалительное и цитопротективное действие, но и крайне высокая антивирусная активность. Показано, что, стимулируя продукцию IFN- α^3 и IL-6, джозамицин эффективно подавляет, после 3-х суток применения, сборку новых вирионов⁴. Возможно, что **противовоспалительные и антивирусные свойства джозамицина откроют новую веху в истории применения препарата при гриппе.**

О перспективах включения макролидов в программу лечения гриппа и вирусно-бактериальных инфекций свидетельствуют последние наблюдения. Так, сравнение эффективности 2 вариантов терапии у пожилых пациентов с тяжелой ВП, вызванной вирусом гриппа А(Н3N2), показало преимущество комбинации кларитромицина с напроксеном и озельтамивиром перед монотерапией озельтамивиром. Даже в случае применения менее эффективного по сравнению с джозамицином, с точки зрения цитопротективного и антивирусного эффекта, кларитромицина [140], в группе комбинированной (комбинация в первые 2 сут., затем только озельтамивир) терапии происходят положительные изменения. В первые 24 часа – прекращение сборки вирионов, вероятно обусловленное напроксеном. В дальнейшем – сокращение частоты выявления мутантов, устойчивых к озельтамивиру. С клинической точки зрения, зафиксировано сокращение 30 и 90 суточной летальности, потребности в проведении интенсивной терапии и ИВЛ, а также более ранние сроки стабилизации состояния [141]. Менее выраженный противовоспалительный эффект, без влияния на репликацию

вирионов, был получен и в исследовании с азитромицином [142].

Известно, что назначение АМП несет в себе главный смысл – в первые часы и дни заболевания помочь защитным силам макроорганизма элиминировать возбудитель или как минимум снизить бактериальную нагрузку и воспаление [143]. На фоне АМП примерно в 6–25% к 3–4 суткам не удается добиться клинического улучшения. Наиболее часто отсутствие своевременного эффекта при применении «соответствующего» рекомендациям АМП наблюдается при сопутствующей вирусной инфекции у пожилых и курильщиков [144], а также у пациентов с хронической сердечно-сосудистой и бронхолегочной патологией [145]. Причиной рефрактерного, прогрессирующего на фоне применения бета-лактамов течения ВП может являться *Legionella pneumophila* и туберкулез [117].

Заключение

Современная стратегия использования antimicrobных препаратов представляет собой заранее спланированное направление деятельности медицинских организаций и врачебного сообщества, учитывающее непрерывно меняющиеся воздействия внешних факторов. Данные мероприятия осуществляются в рамках национальной системы обеспечения химической и биологической безопасности населения. Стратегической целью вмешательства при «амбулаторной» пневмонии является повышение эффективности и безопасности терапии, ведущее к **сокращению затрат на лечение.**

Для достижения поставленной цели решаются следующие задачи:

- выделение препарата с высокой активностью против распространенных, вирулентных и инвазивных возбудителей с учетом локального уровня резистентности;
- императивное ограничение прописи АМП, стимулирующих рост резистентности;

- ограничение применения препаратов, риск тяжелых нежелательных реакций, при назначении которых превышает пользу от их применения;
- ограничение применения препаратов с противотуберкулезной активностью.

Тактика antimicrobной терапии исходит из положения об одинаковой, на популяционном уровне, эффективности антибиотиков. Амоксициллин, предпочтительно «таблетка диспергируемая – dispersibles» – препарат I линии. Назначение АМП II и III линии предусмотрено при наличии факторов риска. Следует отдавать предпочтение ингибиторозащитным аминопенициллинам и, при невозможности перорального приема, антипневмококковым парентеральным цефалоспорином III поколения.

В случае анафилаксии на бета-лактамы у лиц без тяжелой сопутствующей патологии, у здоровых лиц до 65 лет, а также при высоковероятной «атипичной» инфекции обосновано назначение макролидов, в частности 16-членных (напр., джозамицина). Однако следует учитывать высокие уровни резистентности пневмококка к макролидам, продемонстрированные на территории Республики Казахстан.

Основными показаниями для применения респираторных фторхинолонов является сопутствующая тяжелая сердечно-сосудистая и бронхолегочная патология, при условии применения в ближайший месяц бета-лактамов или при их непереносимости. Выбор в пользу рФХ оправдан также у пожилых пациентов, в ближайшие 3 мес. находившихся в стационаре или проживающих в домах длительного ухода. Отсутствие у лиц среднего и пожилого возраста эффекта от рФХ требует исключения туберкулеза, инородных тел и новообразований. ■

Полный список литературы находится в редакции

2 Данный эффект отсутствует у кларитромицина и спирамицина.

3 Джозамицин > спирамицин, кларитромицин не влияет на продукцию IFN- α .

4 Джозамицин \geq спирамицин; для кларитромицина данный эффект не выявлен.

Вильпрафен Солютаб

УТВЕРЖДЕНА

Приказом председателя Комитета контроля медицинской и фармацевтической деятельности Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан от 26.12.2012 г. – 26.12.2017 г. № РК-ЛС-5№019521

Торговое название Вильпрафен Солютаб

Международное непатентованное название Джозамицин

Лекарственная форма Таблетки диспергируемые 1000 мг

Состав Одна таблетка содержит

активное вещество – джозамицин 1000,0 мг, эквивалентно джозамицину пропionato 1067,66 мг;

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, гипролоза (L.M.), натрия докузат, аспартам, кремний диоксид коллоидный безводный, ароматизатор клубничный 052311 AP 0551, магния стеарат.

Описание Белые или белые с желтоватым оттенком, продолговатой формы таблетки, сладкие, с запахом клубники, с надписью «IOSA» и риской на одной стороне и надписью «1000» – на другой.

Фармакотерапевтическая группа Антибактериальные препараты для системного использования. Макролиды, линкозамиды и стрептограммы. Макролиды. Джозамицин.

Код АТХ J01FA07

Фармакологические свойства

Фармакокинетика После приема внутрь джозамицин быстро и полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта, прием пищи не влияет на биодоступность. Максимальная концентрация джозамицина в сыворотке достигается через 1–2 ч. после приема. Около 15% джозамицина связывается с белками плазмы. Особенно высокие концентрации вещества обнаруживаются в легких, миндалинах, слюне, поте и слезной жидкости. Концентрация в мокроте превышает концентрацию в плазме в 8–9 раз. Накапливается в костной ткани. Проходит плацентарный барьер, секретируется в грудное молоко. Джозамицин метаболизируется в печени до менее активных метаболитов и экскретируется, главным образом, с желчью. Экскреция препарата с мочой менее 20%.

Фармакодинамика Вильпрафен Солютаб применяется для лечения бактериальных инфекций; его бактериостатическая активность обусловлена ингибированием синтеза белка бактерий. При создании в очаге воспаления высоких концентраций оказывает бактерицидное действие.

Препарат высоко активен в отношении внутриклеточных микроорганизмов (*Chlamydia trachomatis* и *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Legionella pneumophila*); грамположительных бактерий (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* и *Streptococcus pneumoniae* (*pneumococcus*), *Corynebacterium diphtheriae*), грамотрицательных бактерий (*Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Haemophilus influenzae*, *Bordetella pertussis*), а также против некоторых анаэробных бактерий (*Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Clostridium perfringens*). Незначительно влияет на энтеробактерии, поэтому мало изменяет естественную бактериальную флору желудочно-кишечного тракта. Эффективен при резистентности к эритромицину. Резистентность к Вильпрафену Солютабу развивается реже, чем к другим антибиотикам из группы макролидов.

Показания к применению Острые и хронические инфекции, вызванные чувствительными к препарату микроорганизмами: тонзиллит, фарингит, паратонзиллит, ларингит, средний отит, синусит; дифтерия (дополнительно к лечению дифтерийной антитоксической сывороткой); скарлатина, в случае повышенной чувствительности к пенициллину; острый бронхит, обострение хронического бронхита; пневмония (в том числе вызванная атипичными возбудителями); пситтакоз; гингивит и болезни пародонта; блефарит, дакриоцистит; пиодермия, фурункулез, сибирская язва, рожа (при повышенной чувствительности к пенициллину); угри, лимфаденит, лимфаденит, паховая лимфогранулема; простатит, уретрит, гонорея, сифилис (при повышенной чувствительности к пенициллину); хламидийные, микоплазменные (в т.ч. уреаплазменные) и смешанные инфекции

Способ применения и дозы Диспергируемые таблетки Вильпрафен Солютаб могут быть приняты двумя различными путями: их можно проглотить целиком, запивая водой или предварительно, перед приемом, растворить в воде. Таблетки следует растворять как минимум в 20 мл воды. Перед приемом следует тщательно перемешать образовавшуюся суспензию.

Рекомендуемая суточная доза для взрослых и подростков в возрасте старше 14 лет составляет от 1 г до 2 г препарата. В случае необходимости доза может быть увеличена до 3 г в сутки. Суточная доза должна быть разделена на 2–3 приема.

Суточная доза для детей от 5 до 14 лет назначается исходя из расчета 40–50 мг/кг веса тела ежедневно, разделенная на 2–3 приема.

В случае обыкновенных и шаровидных угрей рекомендуется назначать Вильпрафен Солютаб в дозе 500 мг два раза в день в течение первых 2–4 недель, далее – 500 мг препарата один раз в день в качестве поддерживающего лечения в течение 8 недель.

Продолжительность лечения определяется врачом. В соответствии с рекомендациями Всемирной Организации Здравоохранения по применению антибиотиков длительность лечения стрептококковых инфекций должна составлять не менее 10 дней.

Побочные действия Редко Потеря аппетита, тошнота, изжога, рвота, дисбактериоз, метеоризм, диарея, псевдомембранозный колит

Очень редко Кожные аллергические реакции; транзиторное повышение активности печеночных ферментов в плазме крови, в редких случаях сопровождаемое

нарушением оттока желчи и желтухой, холестатический гепатит; дозозависимые проходящие нарушения слуха; кандидоз; гиповитаминоз

Противопоказания Гиперчувствительность к антибиотикам макролидам и другим компонентам препарата; тяжелые нарушения функции печени

Лекарственные взаимодействия Вильпрафен Солютаб в незначительной степени влияет на систему цитохрома P450, подавляя метаболизм и повышая концентрацию в плазме крови непрямых антикоагулянтов, карбамазепина, вальпроевой кислоты, дизопирамида.

Вильпрафен Солютаб/другие антибиотики Так как бактериостатические антибиотики могут снижать бактерицидный эффект других антибиотиков, таких как пенициллины и цефалоспорины, следует избегать совместного назначения препарата с данными видами антибиотиков. Не следует назначать совместно с линкомицином, так как возможно обоюдное снижение их эффективности.

Вильпрафен Солютаб/ксантин Некоторые представители антибиотиков-макролидов замедляют элиминацию ксантинов (теофиллина), что может привести к возможной интоксикации. Клинико-экспериментальные исследования указывают на то, что Вильпрафен Солютаб оказывает меньшее влияние на выделение теофиллина, чем другие антибиотики-макролиды.

Вильпрафен Солютаб/антигистаминные препараты После совместного назначения препарата и препаратов, содержащих терфенадин и астемизол, может отмечаться замедление выведения терфенадина или астемизола, что в свою очередь может приводить к развитию угрожающих жизни сердечных аритмий, обусловленных удлинением интервала QT.

Вильпрафен Солютаб/агонисты серотониновых 5-HT₄-рецепторов Совместное назначение препарата Вильпрафен Солютаб и препаратов, содержащих цизаприд, может отмечаться замедление выведения цизаприда, что в свою очередь может приводить к развитию угрожающих жизни сердечных аритмий, обусловленных удлинением интервала QT.

Вильпрафен Солютаб/алкалоиды спорыньи Имеются индивидуальные сообщения об усилении вазоконстрикции после совместного назначения алкалоидов спорыньи и антибиотиков макролидов. Поэтому сопутствующее применение Вильпрафена Солютаба и эрготамина должно сопровождаться соответствующим контролем больных.

Вильпрафен Солютаб/циклоsporин Совместное назначение препарата Вильпрафен Солютаб и циклоспорина может вызывать повышение уровня циклоспорина в плазме крови и создание нефротоксической концентрации циклоспорина в крови. Следует регулярно контролировать концентрацию циклоспорина в плазме.

Вильпрафен Солютаб/дигоксин При совместном назначении Вильпрафена Солютаба и дигоксина возможно повышение уровня последнего в плазме крови.

Вильпрафен Солютаб/гормональные контрацептивы В редких случаях противозачаточный эффект гормональных контрацептивов может быть недостаточным во время лечения макролидами. В этом случае рекомендуется дополнительно использовать негормональные средства контрацепции.

Антациды несколько снижают всасывание в ЖКТ джозамицина.

Особые указания У больных с почечной недостаточностью лечение следует проводить с учетом результатов соответствующих лабораторных тестов. Следует учитывать возможность перекрестной устойчивости к различным антибиотикам макролидам. В случае стойкой тяжелой диареи следует иметь в виду возможность развития на фоне антибиотиков опасного для жизни псевдомембранозного колита.

Беременность и лактация Разрешено применение при беременности и в период грудного вскармливания по показаниям. Европейское отделение ВОЗ рекомендует джозамицин в качестве препарата выбора при лечении хламидийной инфекции у беременных женщин.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами Препарат не влияет на способность управлять автотранспортом и потенциально опасными механизмами.

Передозировка **Симптомы:** усиление побочных эффектов. **Лечение:** поддерживающая и симптоматическая терапия. Обеспечение достаточного поступления жидкости в организм.

Форма выпуска и упаковка По 5 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной/поливинилдихлоридной и фольги алюминиевой.

По 2 контурных ячейковых упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в пачку картонную.

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

Срок хранения 2 года. Не использовать по истечении срока годности!

Условия отпуска из аптек По рецепту

Производитель Фамар Лион, 29 авеню Шарль де Голль, 69230 Сен-Жени-Лаваль, Франция

Владелец регистрационного удостоверения Астеллас Фарма Юроп Б.В., Нидерланды. Сильвиусег 62, 2333 ВЕ Лейден, Нидерланды
Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции (товара):

Представительство «Астеллас Фарма Юроп Б.В.» в РК
г. Алматы, 050559, пр. Аль-Фараби 15, ПФЦ «Нурлы Тау», зд. 4Б, офис №20
Телефон: +7 (727) 311-13-89
Факс: +7 (727) 311-13-90

www.astellas.ru, e-mail astellas@com.kz



УДК 616.24-002.3+616.24-003

Случай хронической обструктивной болезни легких, осложнившейся бронхоэктазами, бронхолитиазом и абсцессом легкого (клиническое наблюдение)

Ю.И. Журавлев¹, Л.В. Морозова¹, С.И. Алехин², В.Н. Тхорикова¹¹ Белгородский государственный национальный исследовательский университет, г. Белгород² ОГКУЗ особого типа «Белгородское патологоанатомическое бюро», г. Белгород

Диагностика таких осложнений ХОБЛ, как бронхоэктазия и бронхолитиаз в условиях первичной медико-санитарной помощи сложна.

В работе представлен случай ХОБЛ, осложнившейся бронхоэктазами, бронхолитиазом и абсцессом легкого. Детально проанализированы этиопатогенетические механизмы формирования бронхоэктазии и бронхолитиаза; рассмотрены факторы, затруднившие диагностику на этапе первичной медико-санитарной помощи, описаны клинические признаки и лечебная тактика. Показано, что рутинная рентгенологическая и бронхоскопическая визуализация длительно существующего бронхолита оказались неэффективными. В то же время продемонстрирована высокая эффективность спиральной компьютерной томографии в визуализации эндогенного инородного тела бронха. Установлено, что при ХОБЛ, осложнившейся бронхоэктазами, бронхолитиазом и абсцессом легкого, клиническая картина может не соответствовать степени патоморфологических нарушений в легком. Отмечена низкая эффективность консервативной терапии заболевания. Сделан акцент на формировании у врачей клинической настороженности в выявлении бронхоэктазий и бронхолитиаза на фоне ХОБЛ.

Ключевые слова: ХОБЛ, бронхоэктазы, бронхолитиаз, абсцесс легкого.

Y.I. Zhuravlev¹, L.V. Morozova¹, S.I. Alekhin², V.N. Tkhorikova¹¹ Belgorod National Research University, Belgorod² Regional state health agency of a special type «Belgorod mortem Bureau» Belgorod

Case of the chronic obstructive pulmonary disease complicated by bronchiectasias, the broncholithiasis and lung abscess (clinical observation)

This work presents the case of COPD which was complicated by bronchiectasias, a broncholithiasis and abscess of a lung. Etiopatogenetic mechanisms forming of bronchiectasia and broncholithiasis analysed in details; the factors which complicated diagnostics at a stage of primary health care examined, described clinical signs and medical tactics. It is shown that routine radiological and bronchoscopic visualization existing for a long time broncholith were not effective. At the same time high efficiency of a spiral computer tomography in visualization of an endogenic foreign matter of a bronchus is demonstrated. It was found that in COPD complicated by bronchiectasis, broncholitis and lung abscess clinical picture may not reflect the degree of pathological disorders in the lung. Low efficiency of conservative therapy of a disease is noted. Emphasis is placed on the formation of the doctors of clinical vigilance in identifying bronchiectasis and broncholitis the background of COPD.

Keywords: COPD, bronchiectasias, broncholithiasis, lung abscess.

Введение

Инородные тела (ИТ) бронхов у взрослых встречаются относительно редко. По данным Hsu A.A. (2014), они обнаруживаются в 0,07% из 18 600 бронхоскопий и протекают, как правило, под «масками» обострения хронического бронхита и ХОБЛ, кровохарканья неясной этиологии, рака легкого, бронхиальной астмы, хронического абсцесса легкого, пневмонии, бронхоэктатической болезни, ТЭЛА и других заболеваний [Соколов и др., 2013; Михеев, Рюмин, 2014; Hsu, 2014].

Одиреев А.Н. с соавт. [1998] обнаруживал ИТ бронха и бронхолитиазы (БЛ) в 0,2% (16 случаев на 8 600 бронхоскопий) и установил,

что БЛ выявляются гораздо реже (0,05%), чем экзогенные ИТ бронхов.

Различают экзогенные и эндогенные ИТ. Экзогенные ИТ могут быть растительного, животного или искусственного происхождения (семена растений, арахис, попкорн, куриные и рыбьи кости, фрагмент челюсти (при автомобильной аварии), голосового протеза, монеты, пуговицы, тальк и др.).

К ИТ эндогенного происхождения относят БЛ [Шестерина, 1976; Лукомский и др., 1982; Филиппов, 1985]. БЛ представляет собой часть кальцинированного лимфатического узла, проникшую в бронх в результате бронхожелезистой перфорации. Одна из основных причин возникновения бронхолитиаза – реактивация специфического туберкулезного процесса. Эндоскопически различают эндобронхиальный, трансмуральный, интрамуральный бронхолитиаз [Филиппов, 1985]. При эндобронхиальном бронхолитиазе кальцинат полностью проникает в просвет бронха; при трансмуральном – частично внедряется («рождается») в просвет бронха по типу «айсберга», то есть значительная его часть находится за пределами бронха и тесно связана с подлежащими тканями; интрамуральном – камень вмурован в стенку бронха и вызывает ее значительное утолщение и деформацию. Как и «давно аспирированные» инородные тела бронхов, БЛ клинически проявляются обструктивным синдромом, который в одних случаях протекает в виде бронхиальной астмы, в других приобретает характер рецидивирующего течения пневмоний, имитирующих рак бронха, в-третьих характеризуется симптомами нагноительных заболеваний легких. Для уточнения характера патологических изменений во всех случаях необходимо проведение бронхоскопического исследования.

ИТ, как правило, не визуализируются на рентгенограммах, протекают с картиной хронического воспалительного процесса в легких, реже – ателектаза участка легкого. Лишь в двух из двенадцати случаев при электрорентгеномографии выяв-

лялись ИТ (крупный осколок трубчатой кости и БЛ до 1 см в диаметре). В связи с этим рентгенологические методы обследования не являются ведущими в диагностике ИТ бронхов [Одиреев и др., 1998].

Инородные тела бронхов, с развигшимися вокруг грануляциями, могут создавать картину, подобную экзофитному раку. Если инородное тело не кальцинировано и в анамнезе нет указаний на возможную аспирацию, только бронхоскопия позволяет поставить правильный диагноз [Дзюбан, 2001]. Локальный БЛ может стать причиной развития бронхоэктазов (БЭ) [Бродская, 2008].

Эндогенные БЛ сравнительно редко могут выявляться в качестве осложнения при туберкулезе легких и внутригрудных лимфатических узлов, представляя собой петрифицированные лимфоузлы [Мартос, 2002] и в 50% случаев сопровождаются кровохарканьем или обильным кровотечением [Савенков и др., 2004].

Таким образом ИТ бронхов, и БЛ в частности, в связи с описанными особенностями нередко представляют для врача диагностическую и тактическую проблему, затрудняя своевременное оказание квалифицированной помощи.

Примером является следующий клинический случай.

Пациент К., 29 лет, рабочий, проживает в одном из районов Белгородской области. Поступил в отделение пульмонологии и аллергологии Белгородской областной клинической больницы Святителя Иоасафа 25.09.2015 г. в плановом порядке с жалобами на кашель со слизисто-гноной мокротой, повышение температуры тела до 38°C, боли в правой половине грудной клетки, усиливающиеся при вдохе. Заболел остро, около 1,5 месяцев назад. Заболевание дебютировало лихорадкой, кашлем, болью в правом боку. С 01.09 по 19.09.2015 г. с диагнозом правосторонняя пневмония лечился в ЦРБ, отмечает положительную, но нестойкую динамику. На контрольных Rb-граммах сохранялись изменения в нижней доле правого легкого. Был направлен на консультацию пульмонолога в областную клиниче-

скую больницу и госпитализирован с диагнозом: J18.1 – Долевая пневмония неуточненная.

Ан. vitae. Рос и развивался соответственно возрасту. Наследственность не отягощена. Из перенесенных заболеваний отмечает перенесенные дважды за последние несколько лет пневмонии, хронический вирусный гепатит С и частые ежегодные воспалительные заболевания органов дыхания. Туберкулез, венерические заболевания, операции, травмы, переливание крови отрицает. Аллергологический анамнез спокоен, эпидемиологический анамнез благополучный. Работает рабочим на комбикормовом заводе. Женат. Курил много лет, в течение последних шести месяцев не курит. Алкоголь употребляет умеренно. Работает на комбикормовом производстве. Экспертный анамнез: находится на листке временной нетрудоспособности с 01.09.2015 г.

Объективно: Состояние удовлетворительное. Температура тела – 36,7°C. Правильного телосложения, гиперстеник. Индекс массы тела – 26,6. Сознание ясное, контактен. Кожные покровы чистые, слизистые розовые. Оволосение по мужскому типу. Периферических отеков нет.

Дыхание через нос свободное. ЧДД 17 в 1 мин., SpO₂ 97%. Грудная клетка гиперстеническая, симметричная, обе половины равномерно участвуют в дыхании. Пальпация грудной клетки безболезненна. Перкуторно определяется легочный звук, с укорочением справа в нижних отделах. Границы легких не расширены. Аускультативно дыхание везикулярное, справа в нижних отделах – ослабленное. На его фоне над базальными отделами легких справа выслушиваются единичные сухие хрипы.

Область сердца без особенностей. Относительные границы сердца не расширены. Тоны сердца умеренно приглушены. Пульс – 70 уд. в 1 мин., правильный, удовлетворительных свойств. АДd=АДs – 120/80 mmHg.

Язык влажный, чистый, имеются зубы с признаками кариеса. Зев чистый, миндалины без особенностей. Живот умеренно увеличен в

объеме за счет подкожно-жировой клетчатки, участвует в акте дыхания, мягкий, безболезненный при пальпации. Пальпируется край печени у реберной дуги, эластичный. Селезенка не пальпируется.

Область почек безболезненна при пальпации, симптом Пастернацкого – отрицательный.

Щитовидная железа безболезненна, смещается во время глотания, не увеличена. Физиологические отправления без особенностей.

Диагноз при поступлении: Внебольничная правосторонняя нижнедолевая пневмония, затяжное течение.

Осложнения: Правосторонний плеврит, ДН₁.

Необходимо дифференцировать с ХОБЛ, туберкулезом, бронхоэктатической болезнью, раком правого легкого.

Обследован. Ан. крови (28.09.2015 г.): СОЭ 4 мм/ч.; HGB (гемоглобин) – 155 г/л; RBC (эритроциты) – $5,43 \times 10^{12}/л$; Цветовой показ. – 0,86; HCT (гематокрит) – 0,51; PLT (тромб.) – $209 \times 10^9/л$; WBC (лейкоциты) – $7,4 \times 10^9/л$; нейтроф. – 60,4%, лимфоц. – 28,2%, моноциты – 5,8%, эозиноф. – 5,0%, базофилы – 0,6%.

Биохимические исследования (28.09.2015 г.): альбумин – 46,85%, α_1 -глобулин – 2,49%, α_2 -глобулин – 7,55%, β -глобулин – 14,72%, γ -глобулин – 28,39%. Общий белок – 87,1 г/л; соотношение альбумин/глобулин –

0,88; мочевины крови – 5,9 ммоль/л, креатинин – 76 мкмоль/л; билирубин общ. – 19 мкмоль/л, АСТ – 64 ЕД/л, АЛТ – 140 ЕД/л; глюкоза крови – 5,1 ммоль/л; калий плазмы – 5,0 ммоль/л, натрий плазмы – 138,5 ммоль/л, хлор – 102,5 ммоль/л.

Группа крови (05.10.2015 г.) – А (II), Rh – положит.

Коагулологические исследования (28.09.2015 г.): ПТИ – 100%; МНО – 1; АЧТВ – 33 сек., Тромб. время – 15 сек., фибриноген – 2,5 г/л.

Исследование крови по Вассерману (28.09.2015 г.) – отрицательно. ИФА-диагностика (5.10.2015 г. №148339): АТ/АГ к ВИЧ не обнаружены; (5.10.2015 г., №102830/А15) – HBsAg отрицательно, а-HCV класса М и G – положительно.

Анализ мокроты (05.10.2015 г.): цвет – желтый, характер – слизистый, консистенция – вязкая, эп. пл. – в неб. кол-ве в п.з., эп. цилиндр. – не обнаружено, альвеол. Макрофаги – не обнаруж., лейкоциты – 20–40 в п.з., эритроциты – 6–7–8 в п.з., эозинофилы, спирали Шарко-Лейдена, кристаллы Куршмана, эластические волокна, кислотоустойчивые микобактерии, элементы злокачественного новообразования – не обнаружены.

Анализ мочи (28.09.2015 г.): цвет – светло-желтый, прозрачность – полная, рН – 6,0, уд. вес – 1021, кровь, кетоны, белок, нитриты, глюкоза, лейкоциты – не обнаружены.

Проконсультирован в Областном противотуберкулезном диспансере (8.10.2015 г.) – данных за туберкулез легких не выявлено. Ан. мокроты на ВК LM №8968 – отрицательно. GeneXpert от 5.10.2015 г. №1069 – отрицательно. Реакция Манту с 2 ТЕ от 5.10.2015 г. – отрицательно.

Рентгенография органов грудной клетки обзорная от 26.09.2015 г. Правый корень легкого расширен, деформирован. Легочный рисунок справа усилен, в средней и нижней долях деформирован. Справа в проекции нижней доли определяется очаговая негетерогенная пятнисто-тяжистая тень с неровными нечеткими контурами, имеющая связь с парietальной плеврой. Синусы свободны.

Эхокардиография от 8.10.2015 г. Сократительная функция миокарда удовлетворительная. Гемодинамически значимой клапанной патологии не выявлено.

Видеобронхоскопия от 2.10.2015 г. Голосовая щель обычной формы. Связки эластичные. Просвет трахеи не нарушен. Слизистая ее без особенностей. Карина прямая, «острая». Просвет главных, доле-вых сегментарных бронхов слева не нарушен. Просвет нижнедолевого бронха справа сужен за счет рубцовой ткани, устья сегментарных бронхов VIII, IX, X деформированы. Слизистая оболочка их очагово гиперемирована, отечна. Патологических новообразований не выявлено.

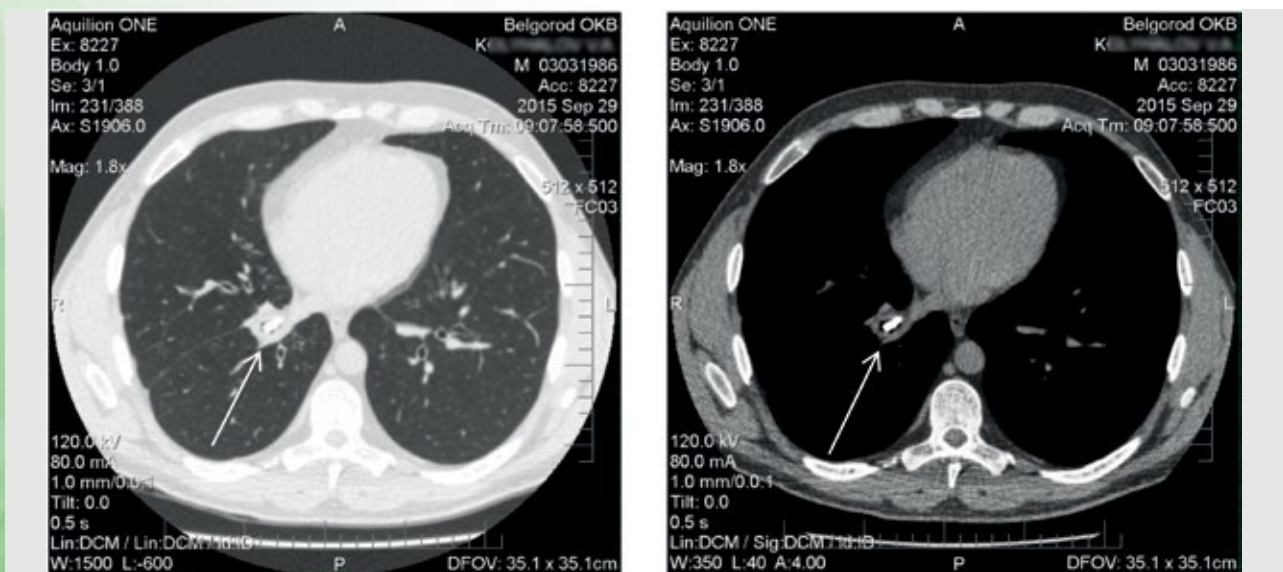


Рисунок 1. Компьютерная томограмма больного К., 29 лет. Иностранное тело повышенной («костной») плотности размерами 12×12×6 мм в области устьев B8, B9, B10 (а – в режиме «Lung»); (б – в режиме «Chest»)

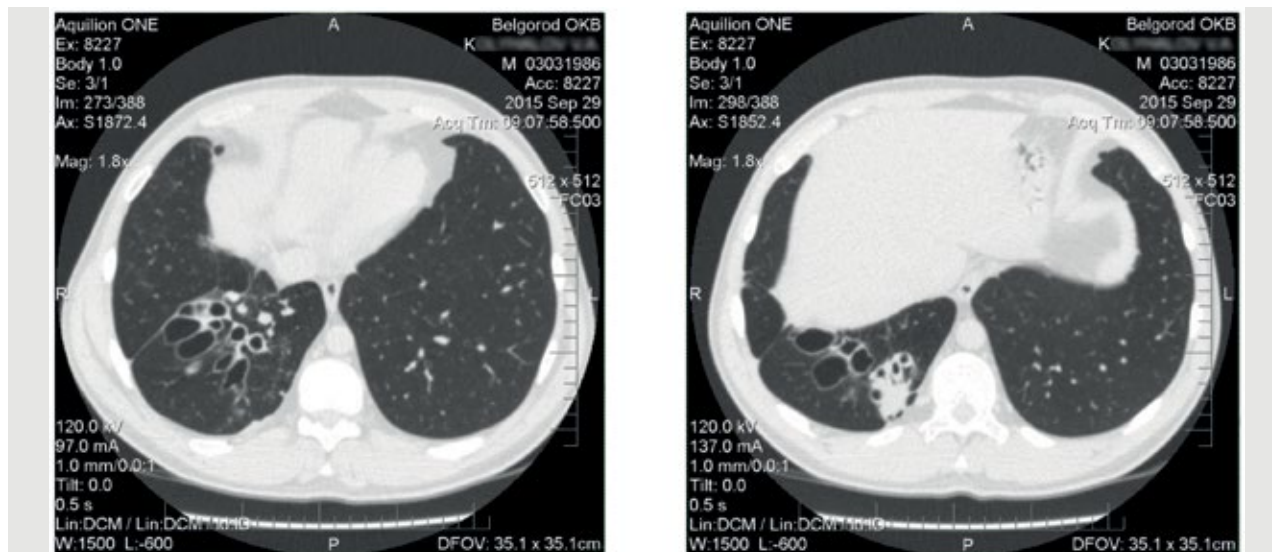


Рисунок 2. Компьютерная томограмма больного К., 29 лет. Мешковидная деформация бронхов дистальнее места обструкции, часть из которых заполнена содержимым, стенки бронхов утолщены (а); локальное уплотнение легочной ткани в задних нижних отделах доли, имеющее неровные тяжистые контуры, связанное с плеврой (б)

Инородного тела не обнаружено.

Видеоэзофагогастроуденоскопия от 6.10.2015 г. – явления катарального гастрита.

ЭКГ от 28.09.2015 г. – синусовая брадикардия. ЧСС 50 уд. в 1 мин. ЭОС нормальная.

УЗИ органов брюшной полости и почек от 28.09.2015 г. Печень не увеличена, край ровный, эхогенность повышена, структура однородная, сосудистый рисунок сохранен, желчные протоки не расширены, воротная вена – 10 мм, холедох – 5 мм. Желчный пузырь не увеличен, стенки его не изменены, конкрементов в просвете нет. Поджелудочная железа не увеличена, контур ее четкий, эхогенность повышена, структура неоднородная, вирсунгов проток не расширен. Селезенка не увеличена, однородная. Селезеночная вена – 6 мм. Форма и размеры почек обычные, контуры ровные, толщина паренхимы не изменена, чашечно-лоханочная система не расширена. Конкрементов не выявлено.

Спиральная многослойная компьютерная томография органов грудной клетки от 29.09.2015 г. (Д 5,9 мЗв). Форма грудной клетки обычная. Нижняя доля правого лёгкого уменьшена в объеме. В просвете нижнедолевого бронха в области устьев Б8, Б9, Б10 определяется инородное тело повышенной («костной») плотности размерами

12×12×6 мм (рис. 1 а, б) выше инородного тела просвет бронха закрыт тяжом мягкотканной плотности (рубцом).

Дистальнее места обструкции определяется мешковидная деформация бронхов, часть из которых заполнена содержимым (рис. 2 а). Стенки расширенных бронхов утолщены.

В задних нижних отделах доли определяется локальное уплотнение легочной ткани, связанное с плеврой, имеющее неровные тяжистые контуры (рис. 2 б).

В отделах средней доли, расположенных рядом с нижней долей, определяется очаговое уплотнение с неровными тяжистыми контурами. Б6 визуализируется неизменным, просвет его свободный, ткань сегмента воздушная. Стенки бронхов средней доли уплотнены, легочный рисунок деформирован.

В левом легком патологических изменений не обнаружено. Средостение структурно, не смещено. Сердце расположено обычно, конфигурация его не изменена. Камеры сердца не расширены.

Плевральные полости без особенностей. Лимфатические узлы не увеличены.

Мягкие ткани, костные структуры не изменены.

Заключение. Инородное тело нижнедолевого бронха справа. Не-

полный обтурационный ателектаз нижней доли правого легкого с формированием мешотчатых БЭ.

Пациент 12.10.2015 г. переведен в отделение торакальной хирургии, где осмотрен лечащим врачом совместно с заведующим отделением. Жалобы на кашель со скудной светлой мокротой. Данные анамнеза и физикального исследования соответствуют описанным выше. При выслушивании легких определялось везикулярное ослабленное справа в нижних отделах дыхания, хрипы не выслушивались.

Диагноз при поступлении: Бронхоэктатическая болезнь, бронхитическая стадия с поражением правого легкого. Мешотчатые бронхоэктазы нижней доли справа. Стадия ремиссии.

Осложнения: ДН₀.

Сопутствующие заболевания: БЛ правого легкого. Хронический вирусный гепатит.

Принято решение об оперативном вмешательстве. 20.10.2015 г. Выполнена нижняя лобэктомия справа. Послеоперационный период осложнился продленным сбросом воздуха.

Послеоперационная рана зажила первичным натяжением. Выписан 20.11.2015 г. в удовлетворительном состоянии под наблюдение участкового терапевта по месту жительства.

Заключительный клинический диагноз: Инородное тело нижнедо-

левого бронха справа (бронхоэктазы), ретроstenотический абсцесс нижней доли правого легкого.

ХОБЛ легкой степени тяжести. Хронический обструктивный бронхит, стадия обострения. Осложнения: Плевропневмосклероз, буллезная эмфизема верхней доли правого легкого, вторичные бронхоэктазы нижней доли справа. ДН₀ Гепатит С+.

Патологоанатомическое исследование препарата. Макроскопическое исследование. Препарат №1: фрагмент ткани грязно-серого цвета длиной 1,5 см с бугристой поверхностью, костной плотности (рис. 3).

На рисунке представлена ½ часть БЛ. Препарат №2: три серо-синюшных узла д 0,7 см 0,9–1 см плотно, эластичной консистенции. Препарат №3: фрагмент легкого 9,5×8,5×5 см с грязно-серой поверхностью на разрезе просветы бронхов расширены, в просвете – вязкая серо-розовая слизь.

Микроскопическое исследование. Препарат №1: в препарате множественные мелкие, округлые, полые структуры одинакового калибра с крайне тонкой бесклеточной стенкой и наложения фибрина. Препарат №2: ткань лимфатического узла со склеротическими изменениями и угольным пигментом. Препарат №3: фрагменты легкого с ателектазами, склерозом и перибронхиальным воспалением.

Заключение

Ретроспективный анализ этого случая показывает, что в процессе обследования и лечения пациента в ЦРБ и на момент поступления его в областную клинику определить наличие ИН в бронхе по результатам обзорной рентгенограммы не представлялось возможным. В рентгенологической картине преобладали признаки пневмофиброза нижней доли правого легкого. Выявленная на обзорной рентгенограмме картина не позволяла однозначно судить о диагнозе. В связи с чем при поступлении был поставлен диагноз нижнедолевая пневмония справа с плевритом и разработана программа дифференциальной диагностики с ХОБЛ, туберкулезом, бронхоэктатической болезнью, раком правого лег-



Рисунок 3. Бронхолит (макропрепарат, фрагмент, ½ от первоначального размера, часть изъята для изготовления срезов), образование грязно-серого цвета, костной плотности, длиной 1,5 см с бугристой поверхностью

кого, имеющих немало общего как в клинике, так и рентгенологически.

Наличие воспалительного процесса и пневмофиброза было подтверждено и видеобронхоскопически. Однако выявить БЛ этим методом также не удалось в связи с тем, что выше ИТ просвет бронха был закрыт тяжом мягкотканной плотности (рубцом). Такая картина наблюдается в случаях, когда бронхожелезистая перфорация произошла много лет назад и БЛ давно находится в бронхе. Обнаружение БЛ при этом возможно только при разрушении фиброзных тканей, что может привести к кровотечению [Лукомский и др., 1982].

Визуализация БЛ стала возможной только при использовании спиральной многослойной компьютерной томографии.

Между тем у пациента на протяжении ряда лет имела место ХОБЛ с БЭ. Постоянный воспалительный процесс на фоне БЭ способствовал вовлечению лимфоузла, который петрифицировался и проник в бронх. БЛ, будучи зафиксированным фиброзной тканью в практически замкнутом пространстве являлся причиной обструкции бронха, вялотекущего воспаления и периодических обострений воспалительного процесса. Сформировался «порочный круг» – воспалительный процесс способствовал прогрессированию пневмофиброза, маскирующего БЛ, а БЛ и пневмофиброз способствовали

поддержанию воспаления – ключевого патогенетического звена ХОБЛ [Визель, 2009; Григорьев, 2014].

Длительная обтурация бронха БЛ привела в итоге к формированию ретроstenотического абсцесса нижней доли правого легкого, который в связи с вялым клиническим течением может рассматриваться как хронический.

При этом следует помнить, что у пациента имели место факторы риска развития ХОБЛ – он длительное время подвергался воздействию триггеров (курил и имел профессиональный контакт с органической пылью (комбикормовое производство). Обострения ХОБЛ расценивались врачами ЦРБ как рецидивирующие пневмонии, поскольку на рентгенограммах наблюдались стойкие признаки пневмофиброза, и на его фоне – более или менее выраженные инфильтративные изменения. Имевшиеся БЭ не были диагностированы в условиях первичного звена, несмотря на длительный анамнез, характерные жалобы и выраженные стойкие изменения в нижней доле справа.

В первые десятилетия XX в. было распространено мнение о преимущественно врожденной природе БЭ (F. Sauerbruch, 1927). В настоящее время отечественные специалисты рассматривают БЭ как вторичное патологическое преобразование бронхов, поскольку А.И. Струковым и И.М. Кодоловой еще в 1970 г. было

показано, что в большинстве случаев отмечается постнатальное нарушение дифференцировки бронхиального дерева под влиянием бронхолегочной инфекции после перенесенных в раннем детском возрасте кори, коклюша, гриппа, острых пневмоний. Подтверждением тому послужил факт расположения БЭ в тех же сегментах, что при острых пневмониях у детей [Чернеховская, 2004].

Эти взгляды совпадают и с МКБ-10, в которой бронхоэктазия предусмотрена под кодом J47 в блоке «J40–J47 Хронические болезни нижних дыхательных путей». При этом из данного блока исключены врожденные БЭ, предусмотренные в то же время кодом Q33.4 в классе «Врожденные аномалии [пороки развития], деформации и хромосомные нарушения» (Q00–Q99), а также туберкулезные БЭ, предусмотренные в кодах текущего заболевания – A15–A16.

Примечательно, что описанная клиническая картина напоминает не существующий сегодня диагноз «хроническая пневмония», который отечественные врачи старшего поколения, по-видимому, еще помнят. Он был предложен впервые A.L.I. Vaule в 1810 г. и существовал в терапевтической практике, согласно «минско-тбилисской классификации», вплоть до конца XX и начала XXI вв. Изредка, особенно в педиатрической практике, этот термин упоминается и поныне [Таточенко, 2008; Земсков и др., 2012; Волков, 2013]. Между тем в настоящее время диагноз «хроническая пневмония» является патогенетически необоснованным, а соответствующий термин – устаревшим [Чучалин и др., 2010].

Представляется важным в связи с этим упомянуть и терминологическую проблему, имеющуюся в настоящее время.

При оценке данных отечественных эпидемиологических исследо-

ваний наиболее часто встречаются термины «хронический бронхит» и «хронический обструктивный бронхит», «ХНЗЛ», а не ХОБЛ, что существенно затрудняет анализ полученных данных, тем более что нередко в понятие «хронический бронхит» исследователи вкладывают совершенно различный смысл, исходя из собственного понимания значения этого термина. Еще более сложной и практически невыполнимой задачей представляется сравнение данных отечественных ученых с зарубежными, так как в разных странах предусмотрена «своя» система учета больных с хронической респираторной патологией.

Существующая терминологическая неопределенность понятия ХОБЛ практически полностью исключает возможность адекватного ретроспективного анализа эпидемиологии ХОБЛ. Рассуждая о распространенности, смертности при ХОБЛ, все чаще приходится говорить о «хроническом бронхите» или «хроническом обструктивном бронхите», сущность и эпидемиологическая характеристика которых, несмотря на сложность интерпретации, наиболее полно отражают положение с ХОБЛ в нашей стране за последние десятилетия [Пронина, 2011].

Представленный случай демонстрирует ХОБЛ, осложнившуюся БЭ, бронхолитиазами нижнедолевого бронха и ретроstenотическим абсцессом легкого. Врачам-терапевтам первичного звена необходимо сохранять клиническую настороженность в отношении таких осложнений ХОБЛ, как БЭ и БЛ. Эти осложнения следует подозревать в случаях ХОБЛ с повторяющимися пневмониями устойчивой локализации и не разрешающимися в установленные сроки при соответствующем лечении. Кроме того, важным диагностическим признаком БЭ являются сухие

хрипы, которые, нередко, выслушиваются и в фазе ремиссии болезни. В фазе обострения отмечаются гипоальбуминемия, угнетение фибринолитической активности крови, повышение агрегационных свойств эритроцитов и тромбоцитов, анемия, лейкоцитоз периферической крови с палочкоядерным сдвигом, увеличение СОЭ.

В распознавании, определении локализации, распространенности и вида бронхоэктазии ведущая роль принадлежит рентгенологическим методам исследования. При рентгеноскопии, рентгенографии и томографии отмечают уменьшение объема и уплотнение пораженных отделов легкого, ячеистость и сетчатость легочного рисунка, сегментарные и долевы ателектазы, плевральные шварты, гиперплазию и уплотнение лимфатических узлов корня легкого. Кроме того, выявляют повышение воздушности его непораженных отделов за счет викарной эмфиземы, смещение тени средостения в сторону поражения. До недавнего времени основным рентгенологическим методом, подтверждающим наличие и уточняющим локализацию бронхоэктазии, была бронхография с обязательным и полным контрастированием бронхов обоих легких. Сегодня бронхографию проводят редко, поскольку исчерпывающую информацию можно получить при КТ легких. Бронхоэктазию следует дифференцировать с туберкулезом легких, хроническим бронхитом, хроническим абсцессом, раком и кистами легких [Пригорьев, 2014]. Таким образом, ХОБЛ, осложненная БЭ БЛ и абсцессом легкого, может быть своевременно диагностирована при высокой клинической настороженности врача и комплексной оценке анамнеза, клиники и результатов параклинических исследований. ■

Список литературы

1. Бродская О.Н., 2008. Рекомендации по диагностике и лечению бронхоэктазии. Атмосфера. Пульмонология и аллергология; 2: 66–68. Brodskaja O.N., 2008. Rekomendacii po diagnostike i lecheniju bronhojektazii [Recommendations about diagnostics and treatment of a bronchoektaziya]. Atmosfera. Pul'monologija i allergologija; 2: 66–68. (in Russian)
2. Визель А.А., Визель И.Ю., 2009. Хроническая обструктивная болезнь легких: воспаление как ключевая проблема. Практическая медицина; 35: 22–24. Vizel' A.A., Vizel' I.Y., 2009. Khronicheskaja obstruktivnaja bolezn' legkih: vospalenie kak kljuchevaja problema [Rkhronicheskyy obstructive pulmonary disease: inflammation as key problem]. Prakticheskaja medicina; 35: 22–24. (in Russian)

3. Волков И.К., 2013. Дифференциальная диагностика бронхообструктивного синдрома у детей. Медицина неотложных состояний; 1 (48): 125–128. Volkov I.K., 2013. Differencial'naja diagnostika bronkhoobstruktivnogo sindroma u detej [Differential diagnostics of a bronchoobstruktivny syndrome at children]. Medicina neotlozhnyh sostojanij; 1 (48): 125–128. (in Russian)
4. Григорьев Е.Г., 2014. Хронические нагноительные заболевания легких (лекция). Бюллетень ВСНЦ СО РАМН; 4 (98): 100–104. Grigor'ev E.G., 2014. Khronicheskie nagnoitel'nye zabolevaniya legkikh [Chronic nagnoitelny diseases of lungs] (lekcija). Bjulleten' VSNC SO RAMN; 4 (98): 100–104. (in Russian)
5. Дзюбан В.П., 2001. Центральный рак легкого. Новости лучевой диагностики; 1–2: 11–15. Dzuban V.P., 2001. Central'nyj rak legkogo [Central cancer of a lung]. Novosti luchevoj diagnostiki; 1–2: 11–15. (in Russian)
6. Земсков А.М., Земсков В.М., Журихина И.И., 2012. Типовые иммунные расстройства при различных заболеваниях. – РМЖ; 3: 82–85. Zemskov A.M., Zemskov V.M., Zhurikhina I.I., 2012. Tipovye immunnye rasstrojstva pri razlichnyh zabolevaniyakh [Standard immune frustration at various diseases]. – RMZh; 3: 82–85. (in Russian)
7. Лукомский Г.И., Шулушко М.Л., Виннер М.Г., Овчинников А.А., 1982. Бронхопульмонология. – М., Медицина; 400: 37, 53. Lukomskij G.I., Shulutko M.L., Vinner M.G., Ovchinnikov A.A., 1982. Bronhopul'monologija [Bronhopulmonologiya]. – М., Medicina; 400: 37, 53. (in Russian)
8. Мартос Д.В., 2002. Компьютерная томография органов грудной клетки в хирургии туберкулеза легких. Радиология-Практика; 4: 30–34. Martos D.V., 2002. Kompjuternaja tomografija organov grudnoj kletki v khirurgii tuberkuleza legkikh [Computer tomography of bodies of a thorax in surgery of tuberculosis of lungs]. Radiologija-Praktika; 4: 30–34. (in Russian)
9. Михеев А.В., Рюмин С.А., 2014. Редкий случай инородного тела главного бронха. Наука молодых (Eruditio juvenium); 3: 96–101. Mikheev A.V., Rjumin S.A., 2014. Redkij sluchaj inorodnogo tela glavnogo bronkha [Exceptional case of a foreign matter of the main bronchial tube]. Nauka molodyh (Eruditio juvenium); 3: 96–101. (in Russian)
10. Одиреев А.Н., Лернер М.Э., Печерица Н.С., 1998. Некоторые аспекты бронхологической диагностики и лечения инородных тел нижних дыхательных путей и бронхолитиаза. Бюллетень физиологии и патологии дыхания; 2: 36–39. Odireev A.N., Lerner M.E., Pecherica N.S., 1998. Nekotorye aspekty bronkhologicheskoy diagnostiki i lechenija inorodnykh tel nizhnikh dyhatel'nykh putej i bronkholitiaz [Some aspects of bronkhologicheskoy diagnostics and treatment of foreign matters of the lower airways and bronkholitiaz]. Bjulleten' fiziologii i patologii dykhanija; 2: 36–39. (in Russian)
11. Пронина Е.Ю., 2011. Вершина айсберга: эпидемиология ХОБЛ (обзор литературы). Вестник современной клинической медицины; 4 (3): 18–23. Pronina E.Y., 2011. Vershina ajsberga: jepidemiologija HOBL [Iceberg top: HOBL epidemiology] (obzor literatury). Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny; 4 (3): 18–23. (in Russian)
12. Савенков Ю.Ф., Бублик О.А., Дуплий Т.И., 2004. Лечение больных туберкулёзом, осложнённым лёгочным кровотечением лимфобронхолитиазной этиологии. Український пульмонологічний журнал; 1: 58–59. Savenkov Yu.F., Bublik O.A., Duplij T.I., 2004. Lechenie bol'nykh tuberkuljozom, oslozhnjonnym ljogochnym krovotечением limfobronkholitiaznoj etiologii [Treatment of TB patients, the complicated pulmonary bleeding of a limfobronkholitiazny etiology]. Ukrainkij pul'monologichnij zhurnal; 1: 58–59. (in Russian)
13. Соколов В.В., Телегина Л.В., Гладышев А.А., 2013. Инородное тело в правом нижнедолевом бронхе, имитирующее центральный рак легкого. Онкология; 1 (5): 53–55. Sokolov V.V., Teginina L.V., Gladyshev A.A., 2013. Inorodnoe telo v pravom nizhnedolevom bronkhe, imitirujushhee central'nyj rak legkogo [The foreign matter in the right nizhnedolevy bronchial tube imitating the central cancer of a lung]. Onkologija; 1 (5): 53–55. (in Russian)
14. Таточенко В.К., 2008. Дифференциальная диагностика кашля у детей и его лечение. Лечащий врач; 3. URL: <http://www.lvrach.ru/2008/03/4910226/> (2.11.2016). Tatochenko V.K., 2008. Differencial'naja diagnostika kashlja u detej i ego lechenie [Differential diagnosis of cough at children and his treatment]. Lechashhij vrach; 3. URL: <http://www.lvrach.ru/2008/03/4910226/> (2.11.2016). (in Russian)
15. Филиппов В.С., 1985. Изменения бронхов при туберкулезе легких. В кн.: Руководство по клинической эндоскопии, под ред. В.С. Савельева, В.М. Буянова, Г.И. Лукомского. – М., Медицина; 544: 410–419. Filippov V.S., 1985. Izmenenija bronhov pri tuberkuleze legkih [Changes of bronchial tubes at tuberculosis of lungs]. V kn.: Rukovodstvo po klinicheskoy jendoskopii, pod red. V.S. Savel'eva, V.M. Bujanova, G.I. Lukomskogo. – М., Medicina; 544: 410–419. (in Russian)
16. Чернеховская Н.Е., 2004. Бронхоэктатическая болезнь. Лечащий врач; 2: 65–67. Chernekhovskaja N.E., 2004. Bronhojektivnaya bolezn' [Bronchoectatic disease]. Lechashhij vrach; 2: 65–67. (in Russian)
17. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С., 2010. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике (пособие для врачей). – М., Российское респираторное общество; 112: 9. Chuchalin A.G., Sinopal'nikov A.I., Kozlov R.S., 2010. Vnebol'nichnaja pnevmonija u vzroslykh: prakticheskie rekomendacii po diagnostike, lecheniju i profilaktike [Extra hospital pneumonia at adults: practical recommendations about diagnostics, treatment and prevention] (posobie dlja vrachej). – М., Rossijskoe respiratornoe obshhestvo; 112: 9. (in Russian)
18. Шестерина М.В., 1976. Изменения бронхов при туберкулезе легких. – М., Медицина; 168: 26–40. Shesterina M.V., 1976. Izmenenija bronhov pri tuberkuleze legkih [Changes of bronchial tubes at tuberculosis of lungs]. – М., Medicina; 168: 26–40. (in Russian)
19. Hsu A.A., 2014. Tracheobronchial Foreign Bodies In Adults. Am J. Respir Crit Care Med. – 189: A4387.

Статья впервые опубликована в журнале «Научные ведомости Белгородского государственного университета. Медицина. Фармация», 2017, № 12 (261). Выпуск 38, с. 187–195. Издатель: НИУ «БелГУ», Издательский дом «Белгород», 308015, Россия, г. Белгород, ул. Победы, 85

Ингаляционные кортикостероиды не повышают риск переломов

У детей, которые ежедневно вынуждены применять ингаляционные кортикостероиды (ИГКС) для лечения бронхиальной астмы (БА), риск переломов костей не выше, чем у их здоровых сверстников – к такому выводу пришли ученые из Клиники для больных детей (Hospital for Sick Children), Канада, в ходе своей новой работы. В то же время они отметили, что системное применение стероидов значительно увеличивает вероятность переломов. Полученные результаты представлены онлайн в журнале «JAMA Pediatrics».

Ежедневный прием ИГКС является «золотым» стандартом при длительной терапии детей с легкой персистирующей формой БА. В ходе предыдущих исследований ученые отметили, что у взрослых системное применение кортикостероидов приводит к развитию остеопороза и возникновению переломов. Эти выводы вызвали у специалистов беспокойство по поводу того, не оказывают ли аналогичное действие и ИГКС, тем более, что их принимают дети в критические периоды развития костно-мышечной системы. Исследований по данному вопросу было проведено немного, и их результаты оказались противоречивыми.

Для дополнительного изучения вопроса безопасности применения ИГКС в ходе данной работы ученые оценили медицинскую документацию 19 420 детей (возраст – 2–18 лет, 61% мальчики), у которых с апреля 2003 г. по март 2014 г. специалисты диагностировали БА. Первый перелом после определения БА наблюдался у 3884 детей, они составили 1-ю группу, оставшиеся 15 536 – 2-ю группу. В ходе работы ученые принимали во внимание пол пациента, возраст, социально-демографические факторы, а также прием системных стероидов или других препаратов. Оказалось, что текущий прием ИГКС не повышал риск перелома костей (относительный риск (ОР) 1,07; 95% доверительный интервал

(ДИ) 0,97–1,17; $p=0,20$), как и недавний прием (ОР 0,96; 95% ДИ 0,86–1,07; $p=0,53$) или прием в анамнезе в любой период жизни (ОР 1,00; 95% ДИ 0,91–1,11; $p=0,86$).

Прием системных стероидов повышал риск переломов костей на 17% (ОР 1,17%; 95% ДИ 1,04–1,33; $p=0,01$). Авторы работы обратили внимание, что такие результаты могут объясняться еще и тем, что системный прием гормональных препаратов часто необходим при тяжелой форме БА. При такой патологии у детей наблюдаются низкие уровни физической активности, что оказывает пагубное воздействие на прочность костной ткани. Ученые полагают, что следующие исследования должны быть посвящены изучению влияния тяжести заболевания на риск переломов. Авторы работы отметили некоторые ограничения исследования. В частности, данные о пациентах были получены из медицинской документации, что не позволяло оценить особенности питания пациентов, уровень обеспеченности витамином D и кальцием.

Руководитель исследования доктор Наташа Грей (Natasha Gray) подчеркнула, что практикующие врачи, назначающие ИГКС для лечения БА, должны быть уверены в отсутствии связи между этими препаратами и риском переломов. Страх перед переломами не должен быть основанием для ограничения терапевтического применения ИГКС. Ученые отметили, что опасения по поводу безопасности применения ИГКС могут привести к отказу от своевременного лечения, неадекватному контролю над БА и потребности в системных стероидах. Эффективный контроль состояния больных с БА снижает вероятность обострений заболевания и приема системных стероидов. Следовательно, широкое применение ИГКС может способствовать снижению распространенности переломов у данной группы пациентов.

Gray N., Howard A., Zhu J. et al. (2017) Association between inhaled corticosteroid use and bone fracture in children with asthma. JAMA Pediatrics, Nov. 13 [Epub. ahead of print].

Hackethal V. (2017) No excess bone risk with inhaled steroids in kids. Medscape, Nov. 15 (<http://www.medscape.com/viewarticle/888682>).

Юлия Котикович
www.umj.com.ua

Простой способ выявления аллергии

Выявление аллергических заболеваний в детском возрасте и своевременно предпринятое лечение являются оптимальным путем профилактики их прогрессирования к более тяжелым состояниям, включая бронхиальную астму. Поскольку аллергическое воспаление может затрагивать различные ткани (конъюнктиву, слизистую оболочку дыхательных путей, кожу), модель скрининга должна учитывать все перечисленные варианты развития реакций. По объективным данным, атопические состояния зачастую сопутствуют аллергическим. Так, у 20–40% пациентов с аллергическим ринитом выявляют бронхиальную астму, а у 30–90% пациентов с бронхиальной астмой – аллергический ринит.

До теперешнего времени нет достаточно простого рабочего алгоритма для скрининга аллергических состояний у детей, который включал бы все наиболее распространенные симптомы заболеваний. Анкетирование в этом аспекте является полезным, недорогим, неинвазивным методом быстрого выявления индивидуальных аллергических состояний, позволяющим улучшить стратегию ранней диагностики и своевременного лечения.

В сентябре 2017 г. в журнале «Pediatric Health, Medicine and Therapeutics» опубликованы результаты оригинального исследования, проведенного с целью составления оптимальных простых анкет скрининга аллергических состояний у детей. Работа выполнена итальянскими клиницистами при грантовой поддержке для молодых исследователей Министерства здравоохранения Италии (Italian Ministry of Health).

Разработка анкеты

Разработка анкеты включала следующие шаги:

1. *Генерация элементов.* Цель данного этапа – определение элементов и условий, обязательных к включению в анкету. Для этого потребовался обзор данных литературы в базе Medline. Идентификацией и отбором наиболее частых аллергических состояний у пациентов (путем опроса родителей) занимались 4 подготовленных специалиста.

2. *Проведение качественного отбора* из предварительного списка, исключая неоднозначные, малопопулярные и избыточные критерии.

В результате сформулированы 10 основных пунктов, предназначенных для анализа истории аллергических заболеваний и выявления конкретных симптомов:

1. Предыдущий диагноз аллергических заболеваний.
2. История применения противоаллергических препаратов.
3. Наличие симптомов аллергического конъюнктивита.
4. Наличие симптомов аллергического ринита.
5. Наличие симптомов бронхиальной астмы.
6. Наличие симптомов атопического дерматита.
7. История тяжелых аллергических состояний, таких как анафилаксия.
8. Хронические и/или сезонные проявления симптомов аллергии.
9. Семейная история аллергических заболеваний.
10. История пищевой аллергии, в том числе исключение диет.

Апробация новой анкеты. Всего в исследовании приняли участие 214 пациентов в возрасте от 5 до 10 лет. У 163 детей (средний возраст $7,2 \pm 1,1$ года, 63 девочки и 100 мальчиков) диагностированы одно или несколько аллергических заболеваний. Контрольную (здоровую) группу из 51 пациента (средний возраст $7 \pm 0,9$ года, 19 девочек и 32 мальчика) определили в ходе скрининга путем исключения детей с аллергическими состояниями.

Этап валидации включал оценку психометрических свойств нового инструмента с помощью коэффициента корреляции Пирсона (взаимосвязь между клиническим диагнозом и результатами анкетирования) и определение внутренней согласованности (анкетирование показало удовлетворительное α -значение Кронбаха 0,777 и ICC 0,84). Дискриминационную валидность оценивали, сравнивая количество пациентов со степенью развития аллергии. Для сравнения групп приняты измерения с надежностью 0,70 и выше. Чувствительность и специфичность новой анкеты оценивали по данным кривой ROC во всей популяции, включенной в данное исследование. Тип и количество аллергических заболеваний, выявленных у детей, соответствовали общим баллам анкеты по критерию Шермана.

Выявлена значительная корреляция между клиническим диагнозом и ответами на вопросы анкеты

по следующим пунктам:

- пункт 3 – клиническая диагностика аллергического конъюнктивита по сравнению с симптомами аллергического конъюнктивита ($p < 0,001$, $R = 0,330$);
- пункт 4 – клиническая диагностика аллергического ринита в противоположность наличию симптомов аллергического ринита ($p < 0,0001$, $R = 0,467$);
- пункт 5 – клиническая диагностика аллергической астмы и симптомов аллергической астмы ($p < 0,0001$, $R = 0,527$);
- пункт 6 – клиническая диагностика атопического дерматита и симптомов атопического дерматита ($p < 0,0001$, $R = 0,483$);
- пункт 9 – известная история аллергических заболеваний, составленная врачом, и положительный ответ на соответствующий вопрос в анкете ($p < 0,0001$, $R = 0,368$);
- пункт 10 – наличие пищевой аллергии, диагностированной аллергологом, и положительный ответ на соответствующий вопрос анкеты ($p < 0,0001$, $R = 0,370$).

Расчет площади под кривой ROC показал результат на уровне 0,956. При этом показатель граничного значения >2 позволяет идентифицировать наличие аллергии с чувствительностью 0,920 и специфичностью 0,902. Средний балл результатов анкетирования у пациентов с аллергией составил $5,2 \pm 2$, в то время как в контрольной группе он не превысил $1,2 \pm 1,2$, что лишний раз подтверждает оптимальность выбранного граничного уровня значения >2 . Кроме того, количество аллергических заболеваний, поражающих детей, в значительной степени связано с общим баллом по результатам анкетирования ($p < 0,001$, $R = 0,695$).

Отдельные анкеты с общим баллом >2 выявили популяцию с возможным наличием аллергии, которая требует дальнейшего клинического исследования с чувствительностью 92% (95% доверительный интервал (ДИ) 86,75–95,69%) и специфичностью 90% (95% ДИ 78,59–96,74%), при положительном отношении правдоподобия (LR) 9,39 (95% ДИ 4,08–21,61) и отрицательном LR 0,09 (95% ДИ 0,05–0,15).

Скрининг аллергических заболеваний с использованием анкетирования может стать первым шагом к изменению отношения самих пациентов к этой проблеме. По сути, ухудшение прогностических параметров напрямую связано с недостатком врачебного контроля при аллергических заболеваниях и отсутствием непрерывного ведения пациента. Повсеместно отмечаются опасения по поводу длительного приема препаратов и низкая осведомленность пациентов о своей болезни. Последствия такого сценария развития событий пагубны не только для педиатрической популяции с аллергическими заболеваниями, но и для системы здравоохранения в целом.

Sacchetti M., Baiardini I., Loredana Chini L. et al. (2017) Development and preliminary validation of a new screening questionnaire for identifying atopic children. *Pediatric Health, Medicine and Therapeutics*, 8: 99–105.

Александр Лузий
www.umj.com.ua



Национальная Палата Здравоохранения Республики Казахстан
Казахский медицинский университет непрерывного образования
ОО «Медицинское объединение профессионального роста»
Профессиональная Ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов РК
Ассоциация международных фармацевтических производителей РК

XI Международный Конгресс 2018 «Человек и Лекарство – Казахстан»

11 апреля



Кызылорда

13 апреля



Атырау

17 апреля



Семей

18 апреля



Усть-Каменогорск

20 апреля



Павлодар

16 мая



Костанай

18 мая



Караганда

23 мая



Уральск

25 мая



Актобе

Направления Конгресса:

кардиология, пульмонология,
эндокринология, гастроэнтерология,
неврология, терапия, гинекология, педиатрия

Конгресс-оператор:



Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства ЦЕФ III®

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ

Цеф III®

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ

Цефтриаксон

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- сепсис
- менингит
- инфекции нижних дыхательных путей (особенно пневмония)
- инфекции ЛОР-органов
- инфекции органов брюшной полости (перитонит, инфекции желчевыводящих путей и желудочно-кишечного тракта)
- инфекции костей, суставов, мягких тканей, кожи, раневые инфекции
- инфекции почек и мочевыводящих путей
- инфекции половых органов, включая гонорею
- инфекции у больных с ослабленным иммунитетом
- предоперационная профилактика инфекционных осложнений

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Препарат вводят внутримышечно.

Растворы препарата должны использоваться сразу же после приготовления.

Для внутримышечного введения 1 г препарата разводят в 3,5 мл 1% раствора лидокаина и вводят глубоко в ягодичную мышцу.

Лидокаин не применяется в качестве растворителя в детском и подростковом возрасте! Раствор, содержащий лидокаин, нельзя вводить внутривенно!

Растворы препарата Цеф III® нельзя смешивать или добавлять в растворы, содержащие другие противомикробные препараты или растворители, из-за возможной несовместимости.

Рекомендуемые дозы

Для взрослых и детей старше 12 лет стандартная терапевтическая доза составляет 1 г Цеф III® один раз в сутки.

При тяжелых инфекциях: 2–4 г один раз в сутки. Продолжительность лечения зависит от течения заболевания. Введение препарата следует продолжать больным еще в течение минимум 48–72 часов после нормализации температуры и подтверждения эрадикации возбудителя.

Для новорожденных (до двухнедельного возраста) доза составляет 20–50 мг/кг/сут.

Для детей с 15 дней жизни и до 12 лет суточная доза составляет 20–50 мг/кг один раз в день. При тяжелых инфекциях – до 80 мг/кг/сут.

У детей с массой тела 50 кг и больше назначают дозы для взрослых.

Пациенты пожилого возраста

Не требуется коррекция дозы препарата при удовлетворительной функции почек и печени.

Почечная и печеночная недостаточность

У пациентов с нарушением почечной функции

не требуется коррекция дозы.

Только в случае тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина менее 10 мл/мин.) суточная доза Цеф III® не должна превышать 2 г. У пациентов с нарушением функции печени не требуется коррекция дозы при условии отсутствия нарушений функции почек.

При выраженных нарушениях функции печени и почек, а также у больных, находящихся на гемодиализе необходимо следить за концентрацией цефтриаксона в плазме крови, так как может снижаться скорость его выведения у этих пациентов.

Гонорея

Разовая доза составляет 250 мг, однократно внутримышечно.

Профилактика послеоперационных инфекций

В зависимости от степени инфекционного риска, вводится 1–2 г цефтриаксона однократно за 30–90 мин. до начала операции.

В колоректальной хирургии рекомендуется одновременное введение Цеф III® в дозе 2 г внутримышечно в сочетании с противоанаэробными антибактериальными препаратами.

Менингит

При *бактериальном менингите у грудных детей и детей младшего возраста* лечение начинают с дозы 100 мг/кг (но не более 4 г) один раз в сутки. После идентификации возбудителя и определения его чувствительности дозу можно соответственно уменьшить.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ

Часто (≥1%, <10%)

– диарея, тошнота, рвота

Нечасто (≥0,1%, <1%)

– аллергические кожные реакции, такие как пятнисто-папулезная сыпь, экзантема, крапивница, дерматит, зуд, отек

Редко (≥0,01%, <0,1%)

– стоматит, глоссит (обычно слабо выражены и исчезают после прекращения лечения)

– увеличение креатинина в сыворотке крови, олигурия, глюкозурия, гематурия

– микозы половых путей

– суперинфекции, вызванные грибами и другими резистентными микроорганизмами

– головная боль, головокружение

– нейтропения, лейкопения, эозинофилия, тромбоцитопения, анемия (в т.ч. гемолитическая анемия), незначительное удлинение протромбинового времени

– нарушение свертывания крови, агранулоцитоз (<500^{т3}), в основном после 10 дней лечения при общей дозе 20 г и более

– анафилактические реакции (бронхоспазм, анафилактический шок

– увеличение «печеночных» ферментов (АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза) в сыворотке крови

– болезненность в месте введения, озноб, повышение температуры

Очень редко (<0,01%)

– положительная проба Кумбса, агранулоцитоз

- псевдомембранозный колит, панкреатит
- мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, синдром Лайелла, токсический эпидермальный некролиз
- преципитация кальциевой соли цефтриаксона в желчном пузыре
- образование конкрементов в почках, главным образом, у детей старше 3 лет, получавших либо большие суточные дозы препарата (более 80 мг/кг в сутки), либо кумулятивные дозы более 10 г, а также имевших дополнительные факторы риска (ограничение потребления жидкости, постельный режим и т.д.). Образование конкрементов в почках может приводить к анурии и почечной недостаточности. Данное нежелательное явление носит обратимый характер и исчезает после прекращения терапии препаратом.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- гиперчувствительность к цефтриаксону, бета-лактамам антибиотикам, пенициллину или другим компонентам препарата
- повышенная чувствительность к растворителю лидокаину
- гипербилирубинемия у новорожденных и недоношенных новорожденных
- недоношенные новорожденные до 41 недели (недели беременности + недели жизни), доношенные новорожденные до 28-дневного возраста:
- с желтухой, гипобилирубинемией и ацидозом, поскольку это заболевания, при которых вероятно недостаточность связывания билирубина,
- которым назначено или предполагается внутривенное лечение кальцийсодержащими растворами из-за риска образования преципитатов кальциевых солей цефтриаксона.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Хранить в сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 30°C.

Хранить в недоступном для детей месте!

ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

АО «Химфарм», Казахстан

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

АО «Химфарм», Казахстан,

г. Шымкент, ул. Рашидова, б/н, т./ф.: 56-08-82

Номер телефона: 8 (7252) 56-13-42

Номер факса: 8 (7252) 56-13-42

Адрес электронной почты: standart@santo.kz