О ЧЕМ МОЛЧИТ ВАШ ПАЦИЕНТ

УЛЬТИБРО® БРИЗХАЛЕР®

УНИВЕРСАЛЬНЫЙ ДОКАЗАННЫЙ ПОДХОД В ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С ХОБЛ С ОБОСТРЕНИЯМИ ИЛИ БЕЗ[1-4]

- 125% Эффективно снижает одышку[1]
- 1 год Обеспечивает стойкий бронходилатационный эффект[2]
- +16 дней Увеличивает повседневную активность[2]
- Снижает частоту обострений[3]
- Высокий профиль безопасности[3, 4]

ИЗВЕСТНЫЕ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ МОНОКОМПОНЕНТЫ![5]

ПЕРЕД НАЧАЛОМ ПРИМЕНЕНИЯ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ. КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ. УЛЬТИБРО® БРИЗХАЛЕР®. Гликопиррония бромид + индакатерол. Капсулы с порошком для ингаляций, 50 мкг + 110 мкг. Регистрационный номер: ЛП-003386.
ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ. Длительная поддерживающая терапия нарушений бронхиальной проходимости у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, облегчающая симптомы и снижающая количество обострений. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к гликопиррония бромиду, индакатеролу или любым другим компонентам, входящим в состав препарата; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены); непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (препарат содержит лактозу). Не рекомендуется одновременное применение с лекарственными препаратами, содержащими другие бета-2-адреномиметики длительного действия или М-холиноблокаторы длительного действия. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.** Рекомендуемая доза препарата Ультибро® Бризхалер® составляет 110 мкг + 50 мкг (содержимое 1 капсулы) 1 раз в сутки. **Применение у пациентов с нарушением функции почек.** Не требуется коррекция дозы при применении препарата у пациентов с нарушениями функции почек легкой или средней степени. У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени или терминальной стадией ХБП, требующей проведения гемодиализа, препарат Ультибро® Бризхалер® следует применять только в случае, если предполагаемая польза превышает потенциальный риск. **Применение у пациентов с нарушением функции печени.** Не требуется коррекция дозы при применении препарата у пациентов с нарушениями функции печени легкой и средней степени тяжести. Применение препарата у пациентов с нарушениями функций печени тяжелой степени не изучалось. **Применение у пациентов старше 75 лет.** Не требуется коррекция дозы препарата у пациентов в возрасте ≥75 лет. **Способ применения.** Ингаляцию препарата проводят ежедневно 1 раз в сутки в одно и то же время. В случае пропуска дозы ее необходимо принять как можно раньше. Следует проинформировать пациента о недопустимости применения более 1 дозы препарата в сутки. Перед началом применения препарата пациента следует обучить правильной технике использования устройства для ингаляций. При отсутствии улучшения функции дыхания следует удостовериться, правильно ли пациент применяет препарат. Препарат следует вдыхать, а не глотать. **ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ.** Препарат Ультибро® Бризхалер® не следует применять одновременно с другими длительно действующими агонистами бета-адренорецепторов или длительно действующими блокаторами М-холинорецепторов. ♦ Бронхиальная астма: не следует применять препарат при бронхиальной астме, поскольку длительно действующие агонисты бета-2-адренорецепторов при их применении для лечения данного заболевания могут повышать риск развития серьезных неблагоприятных явлений, включая случаи смерти, связанные с бронхиальной астмой. ♦ Препарат не предназначен для неотложной терапии: не следует применять в качестве средства неотложной терапии. ♦ Гиперчувствительность: в случае развития реакций гиперчувствительности препарат следует немедленно отменить и назначить альтернативную терапию. ♦ Парадоксальный бронхоспазм: как и в случае с любой другой ингаляционной терапией, применение препарата может приводить к развитию парадоксального бронхоспазма, который может представлять угрозу для жизни. В случае развития парадоксального бронхоспазма препарат следует немедленно отменить и назначить альтернативную терапию. ♦ Антихолинергические эффекты, обусловленные гликопирронием: следует применять с осторожностью у пациентов с закрытоугольной глаукомой и задержкой мочи. ♦ Сердечно-сосудистые и системные эффекты бета-2-адреномиметиков: подобно другим бета-2-адреномиметикам, препарат может оказывать клинически значимое влияние на сердечно-сосудистую систему у некоторых пациентов, проявляющееся повышением частоты сердечных сокращений, повышением артериального давления и/или клинической симптоматикой, изменениями на ЭКГ. ♦ Следует соблюдать осторожность у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ишемической болезнью сердца, острым инфарктом миокарда, нарушениями ритма сердца, артериальной гипертензией); у пациентов с судорожными расстройствами или тиреотоксикозом; у пациентов с повышенной реактивностью на применение бета-2-адреномиметиков. ♦ Пациенты с тяжелым нарушением функции почек: у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени или терминальной стадией, требующей проведения гемодиализа, препарат Ультибро® Бризхалер® следует применять только в случае, если ожидаемая польза превышает потенциальный риск. ♦ Гипокалиемия при применении бета-2-адреномиметиков: бета-2-адреномиметики могут вызывать значимую гипокалиемию у некоторых пациентов, способную приводить к неблагоприятным сердечно-сосудистым эффектам. У пациентов с тяжелой ХОБЛ гипокалиемия может потенцироваться гипоксией и одновременным лечением препаратами, которые могут увеличивать склонность к развитию нарушений ритма сердца. ♦ Гипергликемия при применении бета-2-адреномиметиков: в клинических исследованиях у пациентов, получавших препарат Ультибро® Бризхалер®, чаще возникало клинически значимое изменение концентрации глюкозы в крови (4,9%) по сравнению с плацебо (2,7%). Препарат не изучался у пациентов с неконтролируемым сахарным диабетом. ♦ Пациентки с сохраненным репродуктивным потенциалом: отдельные рекомендации для пациенток с сохраненным репродуктивным потенциалом отсутствуют. ♦ Беременность и период грудного вскармливания: препарат следует применять во время беременности, только если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода; применение препарата в период грудного вскармливания возможно, только если предполагаемая польза для матери превышает возможный риск для ребенка. ♦ Влияние на фертильность: исследования репродуктивной токсичности и другие исследования у животных не дают оснований полагать, что препарат может влиять на фертильность у мужчин или женщин. ♦ Влияние на родовую деятельность: индакатерол может замедлять процесс родов вследствие релаксирующего действия на гладкую мускулатуру матки. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ.** ♦ Специальных исследований взаимодействия препарата Ультибро® Бризхалер® с другими лекарственными препаратами не проводили. Информация по потенциальным взаимодействиям препарата Ультибро® Бризхалер® основана на данных по возможным взаимодействиям каждого из его компонентов. ♦ Препарат Ультибро® Бризхалер® не рекомендуется применять одновременно с бета-адреноблокаторами (включая глазные капли) при отсутствии веских причин для их одновременного применения. ♦ Следует соблюдать осторожность при применении препарата Ультибро® Бризхалер® у пациентов, получающих ингибиторы моноаминооксидазы, трициклические антидепрессанты или другие препараты, способные удлинять интервал QT. Препараты с известной способностью вызывать удлинение интервала QT на ЭКГ могут повышать риск развития желудочковых аритмий. ♦ Одновременное применение препарата с симпатомиметиками может привести к потенцированию нежелательных явлений. ♦ Одновременное лечение производными метилксантина, глюкокортикостероидами или некалийсберегающими диуретиками может усиливать возможный гипокалиемический эффект бета-2-адреномиметиков. ♦ Ингибирование ключевых факторов клиренса индакатерола, CYP3A4 и P-гликопротеина не влияло на его безопасность при применении в терапевтических дозах. ♦ Одновременное применение с другими ингаляционными препаратами, содержащими антихолинергические средства, не изучено, в связи с чем не рекомендовано. ♦ Не ожидается клинически значимых лекарственных взаимодействий при одновременном применении гликопиррония с циметидином или другими ингибиторами переноса органических катионов. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Побочные реакции при применении препарата. ♦ Частые (≥ 1%, < 10%) и потенциально серьезные: гипергликемия и сахарный диабет, гиперчувствительность. ♦ Нечастые (≥ 0,1, < 1%) и потенциально серьезные: глаукома, ишемическая болезнь сердца, мерцательная аритмия. ♦ Очень частые (≥ 10%): инфекция верхних дыхательных путей. ♦ Частые (≥ 1%, < 10%): назофарингит, инфекция мочевыводящих путей, синусит, ринит, головокружение, головная боль, кашель, боль в ротоглотке, першение в горле, диспепсия, кариес зубов, обструкция мочевого пузыря, задержка мочи, ликорадка, боль в грудной клетке. ♦ Нечастые (≥ 0,1%, < 1%): бессонница, глаукома, ишемическая болезнь сердца, мерцательная аритмия, тахикардия, ощущение сердцебиения, носовое кровотечение, парадоксальный бронхоспазм, сухость слизистой оболочки полости рта, гастроэнтерит, кожный зуд/сыпь, скелетно-мышечная боль, мышечный спазм, боль в конечностях, миалгия, периферические отеки, усталость. ♦ Редкие (≥ 0,01%, < 0,1%): парестезия. ♦ Частота неизвестна: ангионевротический отек, дисфония.

766592/ULT/A4/09.17/30000 НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ

ОДИН РАЗ В СУТКИ
ультибро® бризхалер®
гликопиррония бромид / индакатерол

1. Адаптировано из D.A. Mahler et al. Dual bronchodilation with QVA149 reduces patient-reported dyspnoea in COPD: the BLAZE study Eur Respir J 2014; 43: 1599–1609. Изменение по шкале TDI через 6 недель терапии в группе Ультибро® составило 0,88 балла, в группе тиотропия – 0,39 балла. Различия между группами – 0,49 балла (p=0,021), что составляет 125% по отношению к показателю TDI в группе тиотропия. **2.** Адаптировано из Bateman ED, Ferguson GT, Barnes N, et al. Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study Eur Respir J. 2013; 42: 1484–1495, online supplementary table S3. % дней, в течение которых пациенты могли выполнять ежедневные активности, в течение 26 недель исследования в группе Ультибро® rulinex-probio.com составил 45,97%, в группе тиотропия – 37,52%. Разница составляет 8,45% (различия достоверны p<0,001, что составляет 16 дней от длительности исследования). **3.** Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH, et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. Lancet Respir Med. 2013;1:199–209. Снижение частоты обострений любой тяжести через 64 недели, разница между группами Ультибро® и тиотропия 14% (p=0,002). **4.** Vogelmeier CF, Bateman ED, Pallante J, et al. Efficacy and safety of once-daily QVA149 compared with twice-daily salmeterol-fluticasone in patients with chronic obstructive pulmonary disease (ILLUMINATE): a randomised, double-blind, parallel group study. Lancet Respir Med, 2013;1(1):51–60. **5.** http://www.grls.rosminzdrav.ru/.

NOVARTIS

ООО «Новартис Фарма»
125315, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 72, корпус 3.
Тел.: +7 (495) 967-12-70; факс: +7 (495) 967-12-68,
www.novartis.ru

Только для медицинских и фармацевтических работников.
Для распространения в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий

РЕМЕДИУМ ГРУППА

медицинский совет

2017 | № 18

НАУКО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ ● №18 (2017) ● ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

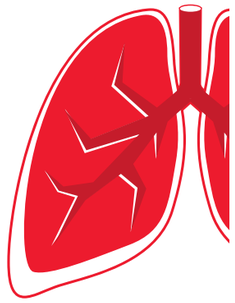
82% ОРВИ*, ВКЛЮЧАЯ ОСТРЫЙ БРОНХИТ

10% БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА

4% ХРОНИЧЕСКИЙ БРОНХИТ И ХОБЛ*

2% СРЕДОВЫЕ ФАКТОРЫ

2% РЕДКИЕ ТЯЖЕЛЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ



Часто при простудных заболеваниях встречаются разные виды кашля, что требует назначения нескольких препаратов. **Препарат Ренгалин** можно считать универсальным средством для лечения разных видов кашля.

РЕНГАЛИН

Лечение кашля

РАСТВОР

ВНУТРЬ. ВНЕ ПРИЕМА ПИЩИ

На один прием – 1–2 чайных ложки (5–10 мл) – вне приема пищи. Желательно держать раствор во рту перед проглатыванием для максимального эффекта препарата.

Применять по 1–2 чайных ложки 3 раза в сутки.

ТАБЛЕТКИ

ВНУТРЬ. ВНЕ ПРИЕМА ПИЩИ

На один прием – 1 таблетку (держать во рту до полного растворения).

Применять по 1–2 таблетки 3 раза в сутки вне приема пищи.

В зависимости от тяжести состояния в первые 3 дня частота приема может быть увеличена до 4–6 раз в сутки.

ПРЕИМУЩЕСТВА РЕНГАЛИНА

ПРИ ВЫБОРЕ ПРЕПАРАТА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ КАШЛЯ

1 КОМПЛЕКСНЫЙ ПРЕПАРАТ[2–4]

Основные фармакологические эффекты:

- ПРОТИВОКАШЛЕВОЕ ДЕЙСТВИЕ
- ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ
- ПРОТИВООТЕЧНОЕ
- АНТИАЛЛЕРГИЧЕСКОЕ
- СПАЗМОЛИТИЧЕСКОЕ
- АНАЛГЕЗИРУЮЩЕЕ

Облегчает проявления острого фарингита, ларингита и бронхита

2 БЫСТРОЕ КУПИРОВАНИЕ ТЯЖЕСТИ КАШЛЯ[1]

Результаты лечения наблюдаются уже к третьему дню терапии

3 БЛАГОПРИЯТИНЫЙ ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ

Обладает минимальным риском побочных реакций, характерных для противокашлевых препаратов центрального действия, хорошо переносится и сочетается с лекарственными средствами различных классов[3]

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕКЛАМА

*Примечание. ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ОРВИ – острые респираторные вирусные инфекции.

1. Акопов А.Л. Антибиотики и химиотерапия. 2013 г. Том 60; №1-2, С. 19-26
2. ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, 2013
3. Геппе Н.А. Антибиотики и химиотерапия 2014 г. Том 59; №7-8, С. 16-24
4. Инструкция помедицинскому применению препаратов

materia medica

ООО «НПФ «МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ»; Россия, 127473, г. Москва, 3-й Самотечный пер., д. 9. Тел./факс: 8 (495) 684-43-33

ПОДПИСНАЯ КАМПАНИЯ НА 2018 ГОД

«МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ»:
профессиональный журнал для практикующих врачей различных специальностей. Периодичность выхода – **18 номеров в год**.

Годовая подписка на 2018 год – 6 534 руб.

Подписка на I полугодие 2018 года – 3 630 руб.

ВЫ МОЖЕТЕ ОФОРМИТЬ ПОДПИСКУ В ЛЮБОМ ПОЧТОВОМ ОТДЕЛЕНИИ РОССИИ ПО КАТАЛОГАМ:

- **«Пресса России»** индекс **88144**
- **«Подписные издания»,**
- **Официальный каталог ФГУП «Почта России»** индекс **П5802**

ТАКЖЕ ПОДПИСКУ МОЖНО ОФОРМИТЬ

у официального дилера:

RMBC-Поволжье
тел. в г. Н. Новгороде: (8312) 30-22-63

у наших партнеров – альтернативных подписных агентств:

ООО «Информнаука», тел. (495) 787-38-73, 152-54-81, www.informnauka.com

ООО «Деловая пресса», г. Киров, тел. (8332) 37-72-11

ЗАО «МК-Периодика», тел. (495) 672-70-89

ООО «Урал-пресс», (филиалы в 52 регионахРоссии), тел. (495) 789-86-36, www.ural-press.ru

ООО «Руспресса», тел. (495) 369-11-22

ЗАО «Прессинформ», тел. (812) 786-58-29

ПО ВСЕМ ИНТЕРЕСУЮЩИМ ВОПРОСАМ ОБРАЩАЙТЕСЬ В ОТДЕЛ ПОДПИСКИ

(495) 780-34-25 (495) 780-34-26 podpiska@remedium.ru

ЛЬГОТНАЯ ПОДПИСКА СО СКИДКОЙ

На наших сайтах: **www.remedium.ru, www.med-sovet.pro,** на выставках и семинарах, e-mail: podpiska@remedium.ru

СЧЕТ № МС/900-18				
№	Наименование товара	Ед. измерения	Кол-во	Цена, руб.
1	Подписка на журнал «Медицинский совет» №1–18 (январь – декабрь) 2018 год	комплект	1	6 534,00
			Итого	6 534,00
			В том числе НДС	594,00
			Всего к оплате	6 534,00

К оплате: шесть тысяч пятьсот тридцать четыре рубля 00 коп.

Руководитель предприятия _____(Макарова Е.Н.)

ОБРАЗЕЦ ЗАПОЛНЕНИЯ ПЛАТЕЖНОГО ПОРУЧЕНИЯ		
Получатель: ИНН 7701669956\770101001	р/счет	40702810438000059976
Банк получателя: ПАО СБЕРБАНК г. Москва	БИК	044525225
	К/Сч. №	30101810400000000225

АРХИВ ЖУРНАЛА ДОСТУПЕН НА САЙТЕ WWW.MED-SOVET.PRO

PHILIPS
RESPIRONICS
InnoSpire

Системы компрессорные ингаляционные Philips Respironics – **профессиональная ингаляционная терапия на дому**

ОТ ПРОИЗВОДИТЕЛЯ **ЛЮБИМОЙ МАРКИ** РОССИЙСКИХ МАМ*
*Согласно исследованию 2016
PHILIPS AVENT
Подходит для детей 0+ и взрослых

В основе систем компрессорных ингаляционных Innospire от Philips лежит технология **SideStream**. Эта технология стала результатом фундаментальных исследований и соответствует передовым разработкам в ингаляционной терапии.

РЗН 2017/5372 от 10.02.2017

Увеличенная производительность

Технология SideStream, создающая эффект «Вентури», в сочетании с мундштуком (или маской), усиливает поток воздуха, поступающего от компрессора. В дополнение к этому, дисперсное распыление лекарственного аэрозоля происходит из 5 отверстий вместо 1. Как результат скорость поступления лекарственного аэрозоля к пациенту увеличивается с 6 до 16 л/мин.

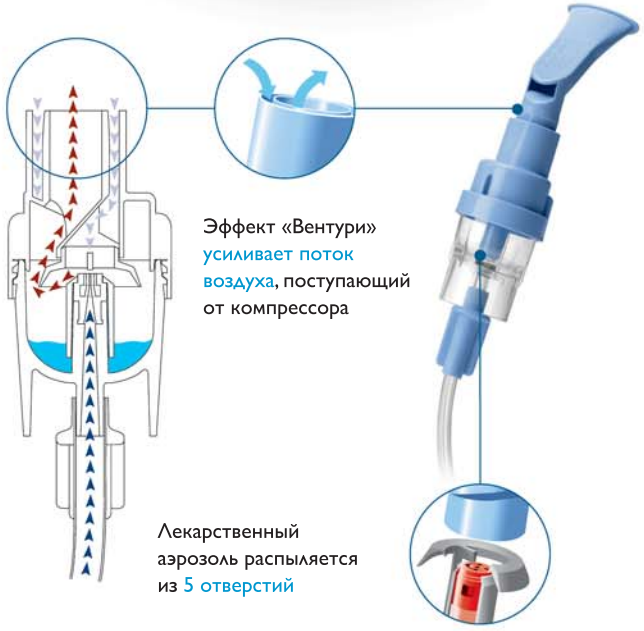
Сокращенное время процедуры

Благодаря увеличенной скорости потока, доставка 2,5 мл лекарства происходит за 7 мин. То есть происходит сокращение времени процедуры, что дает пациенту больше возможностей заниматься личными делами

Подходит для большинства лекарств

Подходит для использования большинства лекарственных составов для респираторных заболеваний, включая бронхолитики, муколитики, антибиотики, щелочные растворы, бронходилятаторы, глюкокортикостероиды.

Технология SideStream



- Скорость потока от компрессора – **6 л/мин**
- Ускорение потока при помощи «Вентури» – **до 10 л/мин**
- Скорость доставки аэрозоля пациенту – **16 л/мин**

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ

PHILIPS
RESPIRONICS

Контроль астмы

Приборы для контроля и лечения бронхиальной астмы

Philips Respironics предлагает линейку надежных и простых в применении приборов для контроля, терапии и профилактики бронхиальной астмы.

Это дает пациентам возможность самостоятельно наблюдать за состоянием дыхания и эффективно применять препараты.

1. Контроль

Пикфлоуметр Personal Best

Ежедневный контроль дыхания в любом месте в любое время

- Универсальная шкала - полный диапазон (60-810 л/мин) подходит для взрослых и детей, обеспечивает точность показателей
- 100% устройств PHILIPS RESPIRONICS проходят контроль качества
- Односторонний клапан предотвращает случайное вдыхание воздуха через пикфлоуметр при оценке пиковой скорости выдоха

2. Терапия

Спейсер Optichamber Diamond

Компактное решение для повышения качества ингаляционной терапии

- Клапаны свободно открываются даже при низких давлениях и скоростях потока - облегчает проведение терапии для детей или пожилых людей
- Клапан выдоха позволяет отслеживать количество сделанных вдохов и контролировать процесс терапии
- Специальные маски LiteTouch VHC: твердая прозрачная основа маски имеет уникальное мягкое покрытие, которое почти без давления прилегает к лицу, обеспечивая комфортные условия лечения и повышая качество терапии. Не содержат бисфенол-А.

3. Профилактика

Дыхательные тренажеры Threshold

IMT - Тренировка с сопротивлением на вдохе

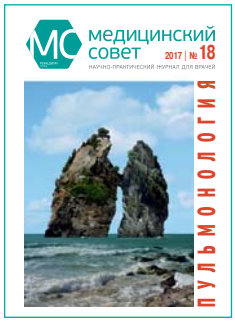
- Повышает силу и выносливость
- Тренирует дыхательные мышцы
- Улучшает процесс дыхания.

PEP - Тренировка с сопротивлением на выдохе

- Улучшает функцию центральных и периферических дыхательных путей
- Улучшает отхождение мокроты и предотвращает её накопление
- Оптимизирует расширение бронхов, улучшая газообмен

Спейсер Optichamber Diamond РЗН 2013/769 от 10.02.2017
Пикфлоуметр Personal Best ФСЗ 2011/09166 от 27.02.2014
Тренажер дыхательный Threshold ФСЗ 2011/09168 от 12.02.2014

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ



№18 2017

16+

СОДЕРЖАНИЕ

НОВОСТИ. ОТКРЫТИЯ И СОБЫТИЯ 8

ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ

И.Н. ТРОФИМЕНКО, М.В. ГУНОВА, Б.А. ЧЕРНЯК
Бронхопротективный эффект гликопиррония бромида у больных хронической обструктивной болезнью легких . . 8

А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ, А.А. ЗАЙЦЕВ
Антибактериальная терапия обострений хронического бронхита/хронической обструктивной болезни легких. Ключевые положения 14

А.А. ВИЗЕЛЬ, И.Н. САЛАХОВА, И.Ю. ВИЗЕЛЬ, А.Р. ВАФИНА, В.И. ИЛЬИНСКИЙ, Э.З. КУДРЯВЦЕВА, В.А. СЕРГЕЕВ
Оценка ведения больных хронической обструктивной болезнью легких, направленных на госпитализацию в пульмонологические отделения Казани 21

Г.Л. ИГНАТОВА, В.Н. АНТОНОВ
Дифференцированный подход к назначению бронходилатационной терапии у пациентов с ХОБЛ. Примеры из практики 26

БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА

З.Р. АЙСАНОВ, Е.Н. КАЛМАНОВА, О.Ю. СТУЛОВА
Раннее назначение ингаляционных кортикостероидов при бронхиальной астме 32

И.И. ВОРЖЕВА, Л.А. ХАШКИНА
Роль омализумаба в лечении тяжелой терапевтически резистентной аллергической астмы с поражением мелких дыхательных путей и фиксированной бронхиальной обструкцией. Обзор литературы и клиническое наблюдение 39

Н.М. НЕНАШЕВА
Роль антилейкотриеновых препаратов в достижении контроля бронхиальной астмы 44

Р.С. ФАССАХОВ
Большая роль малых дыхательных путей: новые возможности циклесонида в терапии бронхиальной астмы 56

Н.Н. МЕЩЕРЯКОВА
Что важно знать, чтобы добиться контроля над астмой? . . 61

ИНФЕКЦИИ В ПУЛЬМОНОЛОГИИ

А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ
Место «респираторных» фторхинолонов в лечении внебольничной пневмонии: фокус на высокодозный режим терапии левофлоксацином 65

В.Б. БЕЛОБОРОДОВ, В.А. СИНИКИН
Современная антибактериальная терапия нозокомиальной пневмонии 70

И.В. СЕРГЕЕВА, И.В. ДЕМКО, Е.Е. КОРЧАГИН
Особенности течения внебольничных пневмоний на фоне неэпидемического гриппа 78

А.А. ЗАЙЦЕВ, Д.Н. АНТИПУШИНА
Вакцинопрофилактика пневмококковых инфекций у взрослых 82

С.И. САЖНОВА, Н.А. КАРОЛИ, А.П. РЕБРОВ
Азитромицин: современное место препарата в лечении инфекций нижних дыхательных путей 90

ШКОЛА ПУЛЬМОНОЛОГА

О.Н. БРОДСКАЯ
Легкая бронхиальная астма. Клинические рекомендации и реальная клиническая практика 95

РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

А.А. ВИЗЕЛЬ, И.Ю. ВИЗЕЛЬ, Э.Д. ГИЗАТУЛЛИНА
Комплексный подход к терапии острых и хронических заболеваний органов дыхания 102

И.В. ЛЕЩЕНКО
Внебольничная пневмония у взрослых: возможности лечения в амбулаторных условиях 108

И.А. ЛЕНЕВА
Вирусспецифическая терапия гриппа. История и современное развитие 116

А.А. ЗАЙЦЕВ, В.Н. АБРОСИМОВ
Современные возможности диагностики и лечения больных с кашлем (новости с american cough conference – 2017) 120

МУКОВИСЦИДОЗ

В.Д. ШЕРМАН, Е.И. КОНДРАТЬЕВА, А.Ю. ВОРОНКОВА, Н.Ю. КАШИРСКАЯ, Л.А. ШАБАЛОВА, В.С. НИКОНОВА, Е.К. ЖЕКАЙТЕ, С.И. КУЦЕВ
Влияние неонатального скрининга на течение муковисцидоза на примере группы пациентов московского региона 124

медицинский совет
2017 | № 18
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ: ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»

Главный редактор номера: А.Г. ЧУЧАЛИН, академик РАН

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Алексеева Л.И., д.м.н., профессор, руководитель отдела метаболических заболеваний костей и суставов с центром профилактики остеопороза МЗ РФ НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой
Анциферов М.Б., академик РАЕН, д.м.н., профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии
Аполихина И.А., д.м.н., профессор, руководитель отделения эстетической гинекологии и реабилитации ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова», Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии
Богачёв В.Ю., д.м.н., профессор, заведующий отделом ангиологии и сосудистой хирургии НИИ клинической хирургии РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Блохин Б.М., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой поликлинической и неотложной педиатрии РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Гаращенко Т.И., д.м.н., профессор, НКЦО ФМБА России, РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Гасилина Е.С., д.м.н., заведующая кафедрой детских инфекций, ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ
Гончарова О.В., д.м.н., профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра спортивной медицины и медицинской реабилитации
Захарова И.Н., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» МЗ РФ
Ильина Н.И., д.м.н., профессор, заместитель директора по клинической работе ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России, главный врач клиники института
Ишмухаметов А.А., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор ФГУП «Предприятие по производству бактериальных и вирусных препаратов Института полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова», ФАНО
Коровина Н.А., академик РАМТН, д.м.н., профессор, ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» МЗ РФ, кафедра педиатрии
Крюков А.И., д.м.н., профессор, директор ГБУЗ «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского» ДЗМ
Маев И.В., член-корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова
Мельникова И.Ю., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии и детской кардиологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова МЗ РФ
Мельниченко Г.А., академик РАН, д.м.н., профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра эндокринологии; директор Института клинической эндокринологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ РФ, заместитель директора ЭНЦ по науке
Минушкин О.Н., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии Учебно-научного медицинского центра (УНМЦ) Управления делами Президента РФ (УДП РФ)
Мкртумян А.М., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии МГСМУ им. А.И. Евдокимова
Насонов Е.Л., академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой ревматологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова
Никитина И.Л., д.м.н., заведующая НИЛ детской эндокринологии, ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург
Никифоров В.С., д.м.н., профессор, ГБОУ ВПО «Северо-Западный ГМУ им. И.И. Мечникова» МЗ РФ
Недогода С.В., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии и эндокринологии ФУВ ВолгГМУ
Парфенов В.А., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой нервных болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова
Прилепская В.Н., д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» МЗ РФ
Рачин А.П., д.м.н., профессор, заведующий отделом эволюционной неврологии и нейрофизиологии ФГБУ «Российский научный центр медицинской реабилитации и курортологии» МЗ РФ
Русаков И.Г., д.м.н., профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра онкологии и радиотерапии
Серов В.Н., президент Российского общества акушеров-гинекологов, академик РАН, д.м.н., профессор, ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» МЗ РФ
Сухих Г.Т., академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова
Таранушенко Т.Е., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии ИПО, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Институт последипломного образования
Шестакова М.В., академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; заместитель директора ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ РФ по научной работе, директор Института диабета ФГБУ ЭНЦ
Шляхто Е.В., академик РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор Северо-Западного федерального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова
Явелов И.С., д.м.н., ФГБУ «ГНИЦ профилактической медицины» МЗ РФ

Главный редактор: Айдар Ишмухаметов, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор
Редакция: ООО «РЕМЕДИУМ»
Генеральный директор: Татьяна Косарева
Шеф-редактор: Александр Хитров
Ответственный за выпуск: Ирина Филиппова
Редакционная коллегия: Людмила Головина, Ксения Кириллова, Наталия Марченко, Юлия Чередниченко
Ответственный секретарь: Мария Панарина
Корректоры: Сергей Палилов, Светлана Шведова
Отдел продвижения и распространения: Марина Ткачева, Андрей Качалин, podpiska@remedium.ru

Автор обложки: Владимир Цеслер©

Тел./факс: (495) 780-34-25/26/27 (многоканальный).
Для корреспонденции: Россия, 105082, Москва, а/я 8. www.remedium.ru, med-sovet.pro
Издание зарегистрировано в Федеральной службе по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия.
Свидетельство о регистрации ПИ №ФС 77-30814 от 26.12.2007.
ISSN 2079-701X
Входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов ВАК РФ.
Авторские материалы не обязательно отражают точку зрения редакции, исключительные (имущественные) права с момента получения материалов принадлежат редакции. Любое воспроизведение опубликованных материалов без письменного согласия издательства не допускается.
Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Материалы, помеченные знаком ℗, публикуются на правах рекламы.
Номер подписан в печать 23 июня 2017 г. Тираж 40 000 экз. Цена свободная.

Тираж сертифицирован Бюро тиражного аудита АВС

© МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ, 2017

ТРЕБОВАНИЯ К СТАТЬЯМ И ТЕЗИСАМ ДЛЯ ЖУРНАЛА «МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ» ИЗДАТЕЛЬСТВА «РЕМЕДИУМ»

В начале статьи указываются имя, отчество, фамилия автора, ученая степень, звание, место работы, город. К примеру: «И.И. ИВАНОВ, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, П.П. ПЕТРОВ, кандидат медицинских наук, доцент РМАНПО, СПбГМУ, Москва, Санкт-Петербург. АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ РИНИТ». Обязательно указывать ключевые слова и краткое содержание статьи. Для тезисов дополнительно указываются научный руководитель и заведующий кафедрой. Статья должна быть написана в виде рекомендательной лекции по лечению для практикующего врача. Объем статьи – 18 000 знаков (7 страниц шрифтом Times, кеглем 12 через 1,5 интервала на листе формата А 4). Поля: верхнее и нижнее – 2,5 см, левое – 3,5 см, правое – 1,5 см. Объем тезисов – 2 000 знаков (1 страница шрифтом Times, кеглем 12 через 1,5 интервала на листе формата А 4). К статье обязательно прилагаются сведения об авторе(ах): фамилия, имя, отчество; ученая степень, звание, должность, место работы (учреждение, отделение), а также адрес места работы с указанием почтового индекса, телефона. Все обозначения даются в системе СИ. Торговое название лекарственного средства указывается с заглавной буквы, действующего вещества – со строчной («маленькой») буквы. Прилагаемый список литературы должен содержать не более 25 наименований. Рисунки, таблицы и схемы, иллюстрирующие материал статьи, должны быть пронумерованы, к каждому рисунку дается подпись и при необходимости объясняются все цифровые и буквенные обозначения. Малоупотребительные и узкоспециальные термины, встречающиеся в статье, должны иметь пояснения. Дозировки и названия должны быть тщательно выверены. Материал можно выслать по электронной почте на адрес filippova@remedium.ru или представить в редакцию на электронном носителе (с приложением копии в печатном виде). Редакция журнала подтверждает возможность публикации статьи только после ознакомления с материалом. Все материалы, поступающие в редакцию, рецензируются и при необходимости редактируются и сокращаются. Полученный редакцией оригинал статьи не возвращается. Направление в редакцию работ, ранее опубликованных или представленных для публикации в другие издания, не допускается. Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов. С аспирантов, молодых ученых и соискателей плата за публикацию не взимается.

Уважаемые коллеги!

Очередной номер журнала «Медицинский совет» посвящен проблемам пульмонологии и приурочен к XXVII Национальному конгрессу по болезням органов дыхания, который проходит в Санкт-Петербурге, где и зародилась отечественная пульмонология.

Проведение этого масштабного мероприятия имеет для Российского респираторного общества и здравоохранения страны в целом большое значение. Прежде всего благодаря гуманитарной, этической направленности конгресса. Современные достижения пульмонологии были бы невозможны без работ выдающихся советских и российских ученых. Е.С. Брусиловский, М.Л. Шулутко, М.П. Кончаловский, Е.М. Тареев, М.И. Перельман, А.Г. Хоменко, Ф.Г. Углов, П.К. Булатов, А.Г. Дембо – вот далеко не полный перечень врачей, чьи исследования и практическая деятельность обогатили не только российскую, но и мировую медицину.

Но отдавая дань историческим заслугам выдающихся деятелей медицины нашей страны, мы должны думать о будущем и двигаться вперед.

Одним из значительных достижений Российского респираторного общества стало снижение показателей смертности от пневмонии на 11% за последние два года, что подтверждено данными официальной статистики. Мы добились этого за счет образовательных программ для врачей.

Традиционно на федеральном уровне мы отмечаем хороший уровень контроля над течением бронхиальной астмы, многое сделано в отношении лечения и реабилитации пациентов с ХОБЛ, особенно ее тяжелых форм.

Резко изменилось лицо пульмонологии после внедрения проектов, связанных с интерстициальными заболеваниями легких, в первую очередь идиопатическим легочным фиброзом. Совершенствуется диагностика, пациенты начинают раньше получать современную терапию.

Большой прогресс достигнут в лечении муковисцидоза – средняя продолжительность жизни больных выросла на 20 лет. Более 30 пациентов перенесли успешную двустороннюю трансплантацию легких. Общее число трансплантаций, которые мы сделали, превысило 52 человека.

Нынешний конгресс отмечен наступательным информационным движением Российского респираторного общества. Мы подготовили трехтомное руководство по респираторной медицине, в написании которого приняли участие около 100 ведущих специалистов страны.

Развитию респираторной медицины в большой степени способствует проведение конгрессов, конференций, научно-организационных мероприятий, а также издание специальной литературы, включая периодические журналы.

На страницах предлагаемого номера журнала «Медицинский совет» читатели смогут познакомиться с материалами, посвященными актуальным проблемам респираторного здоровья: диагностике, лечению и профилактике наиболее распространенных заболеваний органов дыхания.

А.Г. Чучалин, академик РАН

НОВЫЕ ТЕСТЫ НА ВИРУС ГРИППА ОКАЗАЛИСЬ БЫСТРЕЕ И ТОЧНЕЕ ТРАДИЦИОННЫХ

Метаанализ показал преимущества методов амплификации нуклеиновых кислот по сравнению со стандартно применяемыми экспресс-тестами на грипп.

Согласно метаанализу канадских исследователей, экспресс-тесты NAAT (nucleic acid amplification tests), основанные на амплификации нуклеиновых кислот, более быстро и точно выявляют грипп типа A и B у детей и взрослых по сравнению с RIDT (экспресс-методами диагностики гриппа – rapid influenza diagnostic tests).

Сотрудники оздоровительного центра при Университете Макгилла (McGill University) под руководством доктора Джоанны Меркс (Joanna Merckx) выполнили обзор 162 исследований, 130 из которых были посвящены RIDT, 19 – методам цифрового иммуноанализа и 13 – NAAT. Ученые преследовали цель сравнить точность указанных методов анализа, сопоставляя результаты с золотым стандартом – полимеразной цепной реакцией с обратной транскриптазой. Простые экспресс-анализы NAAT уже утверждены для применения (как и десятилетиями применяемые RIDT) и могут использоваться не только сотрудниками лабораторий.

При диагностике гриппа A и B, соответственно, чувствительность DIA была на 25,5 и 23,5 процентных пункта выше, чем у RIDT.

Чувствительность NAAT превышала показатели RIDT на 37,1 и 41,7 процентных пункта для гриппа A и B соответственно. Общая специфичность для всех методов была на уровне 98%, поэтому для подтверждения диагноза гриппа подходят все три метода.

«NAAT позволяют с большей точностью и более быстро подтвердить или опровергнуть диагноз, поэтому имеет смысл пересмотреть нынешнее руководство, – отмечает в сопроводительной редакционной статье доктор Майкл Исон (Michael G. Ison), профессор кафедры инфекционных болезней и трансплантации органов в медицинской школе Фейнберга при Северо-Западном университете (Northwestern University Feinberg School of Medicine). – Грипп может проявляться разными симптомами, поэтому устанавливать диагноз лишь по клинической картине может быть довольно затруднительно. Метод RT-PCR требует отправки образцов для анализа в лабораторию, что приводит к задержке диагностики. Более быстрое получение результатов, как при использовании методов NAAT, позволяет раньше начать противовирусную терапию, меньше использовать ненужные в данном случае антибиотики и снизить риск возникновения госпитальной инфекции». В дальнейшем планируется проведение анализа эффективности затрат и изучение клинических последствий применения NAAT.

В МИРЕ РАЗРАБАТЫВАЕТСЯ СЛИШКОМ МАЛО АНТИБИОТИКОВ

Человечество проигрывает «гонку вооружений» с супербактериями. Доклад «Противомикробные средства на стадии клинической разработки – аналитическое исследование процесса клинической разработки противомикробных средств, включая средства против туберкулеза», выпущенный Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), свидетельствует о серьезной нехватке новых антибиотиков, находящихся на стадии разработки, для борьбы с возрастающей угрозой устойчивости к противомикробным препаратам.

Большинство препаратов, находящихся в настоящее время на стадии клинической разработки, являются модификациями уже существующих классов антибиотиков и лишь временным решением. В докладе отмечается, что лишь немногие потенциальные препараты предназначаются для лечения устойчивых к антибиотикам инфекций, которые, по определению ВОЗ, представляют наибольшую угрозу для здоровья, включая лекарственно устойчивый туберкулез, от которого ежегодно умирают около 250 тыс. человек.

Помимо туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью ВОЗ определила 12 классов приоритетных патогенов – некоторые из них вызывают такие распространенные инфекции, как пневмония или инфекции мочевыводящих путей, которые становятся все более резистентными к существующим антибиотикам и для борьбы с которыми срочно требуются новые лекарственные средства. В докладе указано, что в настоящее время в клинической разработке находится 51 новый антибиотик и биологический препарат, предназначаемые для лечения инфекций, вызванных приоритетными, устойчивыми к антибиотикам патогенами, а также туберкулеза и иногда смертельной диарейной инфекции, вызываемой бактерией *Clostridium difficile*.

Тем не менее среди всех этих препаратов-кандидатов лишь 8 классифицированы ВОЗ как инновационные лекарственные средства, которые повысят ценность существующего на сегодняшний день арсенала антибиотиков.

Существует серьезный дефицит средств для лечения инфекций, вызванных туберкулезной микобактерией с множественной и широкой лекарственной устойчивостью и грамотрицательными патогенами, включая *Acinetobacter* и *Enterobacteriaceae* (такие как *Klebsiella* и *E.coli*), которые могут вызывать тяжелые, а иногда смертельные инфекции, представляющие особую угрозу в больницах и домах-интернатах.

Кроме того, разрабатываются лишь очень немногие пероральные антибиотики, хотя они являются основными лекарственными формами для лечения инфекций за пределами больниц или в районах с ограниченными ресурсами.

Для борьбы с этой угрозой ВОЗ и Инициатива по лекарственным средствам против забытых болезней (DNDi) учредили Глобальное партнерство по научным исследованиям и разработкам антибиотиков (известное как GARDP). 4 сентября Германия, Люксембург, Нидерланды, Южная Африка, Швейцария, Соединенное Королевство и «Велком Траст» объявили о выделении более 56 млн евро на проведение этой работы.

Вместе с тем одних лишь новых лекарственных средств будет недостаточно для борьбы с угрозой устойчивости к противомикробным препаратам. ВОЗ работает со странами и партнерами для улучшения профилактики инфекций и инфекционного контроля и содействия надлежащему использованию существующих и будущих антибиотиков. Кроме того, ВОЗ разрабатывает руководство по ответственному использованию антибиотиков в секторах здравоохранения людей и животных и в сельскохозяйственном секторе.

Ксолар
омализумаб

Когда высокие дозы ИГКС не дают достаточного контроля, и симптомы аллергической астмы среднетяжелого/тяжелого течения ухудшаются...

КСОЛАР®

даст Вам возможность
снизить риск обострений[1–6]
и вернуть пациентов к нормальной жизни

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ **КСОЛАР®**

Омализумаб, лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения, 150 мг. **Примечание:** перед началом применения ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению. Омализумаб является гуманизированным моноклональным антителом, полученным на основе рекомбинантной ДНК, селективно связывающимся с иммуноглобулином (IgE). **ПОКАЗАНИЯ.** Лечение персистирующей атопической бронхиальной астмы (БА) среднетяжелого и тяжелого течения, симптомы которой недостаточно контролируются применением ингаляционных глюкокортикостероидов у пациентов 6 лет и старше. Лечение хронической идиопатической крапивницы (ХИК), резистентной к терапии блокаторами Н1-гистаминовых рецепторов, у пациентов 12 лет и старше. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.** Атопическая бронхиальная астма (БА): в зависимости от исходной концентрации IgE (МЕ/мл) и массы тела пациента (кг) рекомендуемая доза препарата составляет от 75 до 600 мг 1 раз в 2 или 4 недели в виде подкожной инъекции. Хроническая идиопатическая крапивница: рекомендуемая доза препарата Ксолар® составляет 300 мг каждые 4 недели в виде подкожной инъекции. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к омализумабу или к любому другому компоненту препарата. Детский возраст до 6 лет у пациентов с атопической БА и до 12 лет у пациентов с ХИК в связи с отсутствием соответствующих данных по эффективности и безопасности. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ.** Препарат не следует применять для лечения острых приступов бронхиальной астмы, острого бронхоспазма или астматического статуса. Не следует резко отменять терапию системными или ингаляционными глюкокортикостероидами после начала лечения препаратом Ксолар®. Следует с осторожностью применять препарат у пациентов с нарушениями функции печени и/или почек, с аутоиммунными заболеваниями или заболеваниями, связанными с накоплением иммунных комплексов, с риском развития гельминтных инвазий. При применении препарата Ксолар®, как и при применении любых других протеинсодержащих препаратов, могут возникать местные или системные аллергические реакции, включая анафилактические реакции. Применение препарата во время беременности возможно только в случае, если польза для матери превышает потенциальный риск для плода. В случае необходимости применения препарата во время лактации грудное вскармливание следует прекратить. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ И ДРУГИЕ ВИДЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ.** Специальных исследований по взаимодействию препарата Ксолар® с лекарственными препаратами, включая вакцины, не проводилось. Взаимодействие препарата Ксолар® с лекарственными препаратами, предназначенными для лечения бронхиальной астмы или хронической идиопатической крапивницы, маловероятно. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** ***Атопическая БА.*** Наиболее частыми нежелательными явлениями (НЯ) при применении препарата Ксолар® являются головная боль, реакции в месте инъекции, включая боль, отек, эритему и зуд в месте введения препарата. Большинство НЯ были легкой или умеренной степени тяжести. *Часто:* головная боль, реакции в месте инъекции, такие как боль, эритема, зуд, отечность; *Нечасто:* фарингит, головокружение, сонливость, парестезии, синкопальные состояния, постуральная гипотензия, «приливы», кашель, аллергический бронхоспазм, тошнота, диарея, диспепсические явления, крапивница, сыпь, зуд, фотосенсибилизация, увеличение массы тела, чувство усталости, отечность рук, гриппоподобное состояние. *Редко:* паразитарные инвазии, анафилактические реакции и другие аллергические состояния, включая ангионевротический отек, возникновение антител к омализумабу, отек гортани, ангионевротический отек. На фоне терапии препаратом Ксолар® в пострегистрационном периоде отмечались следующие НЯ, частота которых неизвестна: анафилаксия и анафилактоидные реакции (отмечались как при первом, так и при повторном применениях препарата в большинстве случаев в течение 2-х часов после п/к инъекции, у некоторых пациентов спустя более 2 часов после введения препарата Ксолар®), сывороточная болезнь, может включать повышение температуры тела, лимфаденопатию, алопеция, тяжелая идиопатическая тромбоцитопения, аллергический гранулематозный васкулит (синдром Чарга-Стросс), артралгия, миалгия, припухлость суставов. В клинических исследованиях у детей 6-12 лет были отмечены следующие НЯ: *очень часто* – головная боль, повышение температуры тела, *часто* – боль в верхнем отделе живота. ***ХИК.*** Наиболее частыми НЯ при применении препарата Ксолар® у пациентов 12 лет и старше являются головная боль и назофарингит. *Очень часто:* головная боль. *Часто:* назофарингит, синусит, инфекции верхних дыхательных путей, включая вирусной этиологии, инфекции мочевыводящих путей, головная боль в области придаточных пазух носа, артралгия, миалгия, боль в конечностях, костно-мышечная боль, повышение температуры тела, реакции в месте инъекции, такие как отечность, эритема, боль, гематома, зуд, кровотечение, крапивница. **«Новартис Фарма Штейн АГ», Швейцария.** Регистрационное удостоверение: ЛСР-000082 от 29.05.2007

Литература: 1. Humbert M, Beasley R, Ayres J, et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. Allergy 2005;60:309-16. 2. Ayres JG, Higgins B, Chilvers ER, et al. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with poorly controlled (moderate-to-severe) allergic asthma. Allergy 2004;59:701-8. 3. Vignola AM, Humbert M, Bousquet J, et al. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with concomitant allergic asthma and persistent allergic rhinitis (SOLAR). Allergy 2004;59:709-17. 4. Busse W, Corren J, Lanier BQ, et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. Journal of Allergy and Clinical Immunology2001;108:184-90. 5. Sol r M, Matz J, Townley R, et al. The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. Eur Respir J 2001;18:254-61. Erratum in: European Respiratory Journal 2001;18:739-40. 6. Holgate ST, Chuchalin AG, H bert J, et al. Efficacy and safety of a recombinant anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma. Clinical & Experimental Allergy 2004;34:632-8.

809733/Xol/09.2017/30000

Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий. Использованные изображения не являются изображениями реальных пациентов.

NOVARTIS

ООО «Новартис Фарма», 125315, г. Москва, Ленинградский пр., д. 72, корп. 3
Тел.: +7 (495) 967 1270, факс: +7 (495) 967 1268. www.novartis.ru

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ,
ПОСВЯЩЕННАЯ МЕЖДУНАРОДНОМУ ДНЮ ПНЕВМОНИИ

«ПНЕВМОНИЯ - СЕГОДНЯ И ЗАВТРА»

ТЕМАТИЧЕСКАЯ ВЫСТАВОЧНАЯ ЭКСПОЗИЦИЯ

17 НОЯБРЯ 2017 ГОДА

Здание Правительства Москвы
(ул. Новый Арбат, 36)

Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в научно-практической конференции, посвященной международному дню пневмонии, **«Пневмония - сегодня и завтра»**, которая состоится **17 ноября 2017 года** в Здании Правительства Москвы. Данная конференция проводится в рамках направления **«Внедрение новых медицинских технологий, методик лечения и профилактики заболеваний в практическое»**.

Конференция проводится под патронатом:

Департамента здравоохранения города Москвы
Московского отделения МОО «Российское Респираторное Общество»

Цель конференции:

Информирование специалистов отрасли о новых данных и эффективных методах лечения пневмонии в мегаполисе, внедрении современных методов медицинских технологий в клиническую и амбулаторно-поликлиническую практику.

Основные вопросы:

- Пневмония как глобальная проблема в современном мире.
- Трудности рентгенологической диагностики пневмонии.
- Возбудители и резистентность – современное состояние, проблемы.
- Интенсивная терапия при пневмонии.
- Пневмония в первичном звене.

Докладчики и аудитория:

В работе конференции примут участие руководители и врачи - специалисты больниц, клиник Москвы и Московской области. С докладами по тематике конференции выступят главные специалисты Департамента здравоохранения города Москвы, Министерства здравоохранения Российской Федерации, ведущие ученые и практики.

Выставочная экспозиция:

В рамках конференции организуется тематическая выставочная экспозиция производителей и дистрибьюторов лекарственных средств для лечения и реабилитации больных пневманией.

Вход на мероприятие свободный, по пригласительным билетам.
Организована online трансляция конференции.

Организатор:

Информационно-выставочное агентство «ИнфоМедФарм Диалог»
127055, Москва, ул. Сущевская, д. 25, корп. 1
Тел./факс: 8 (495) 797-62-92, 8 (499) 750-07-27
Сайт: www.imfd.ru

ИНФОМЕДФАРМ ДИАЛОГ

ДЕТЯМ С АСТМОЙ НЕОПРАВДАННО ЧАСТО НАЗНАЧАЮТ АНТИБИОТИКИ

Несмотря на то что антибиотики не используют для лечения астмы, детям с этим заболеванием в 1,6 раза чаще назначают антибактериальные препараты.

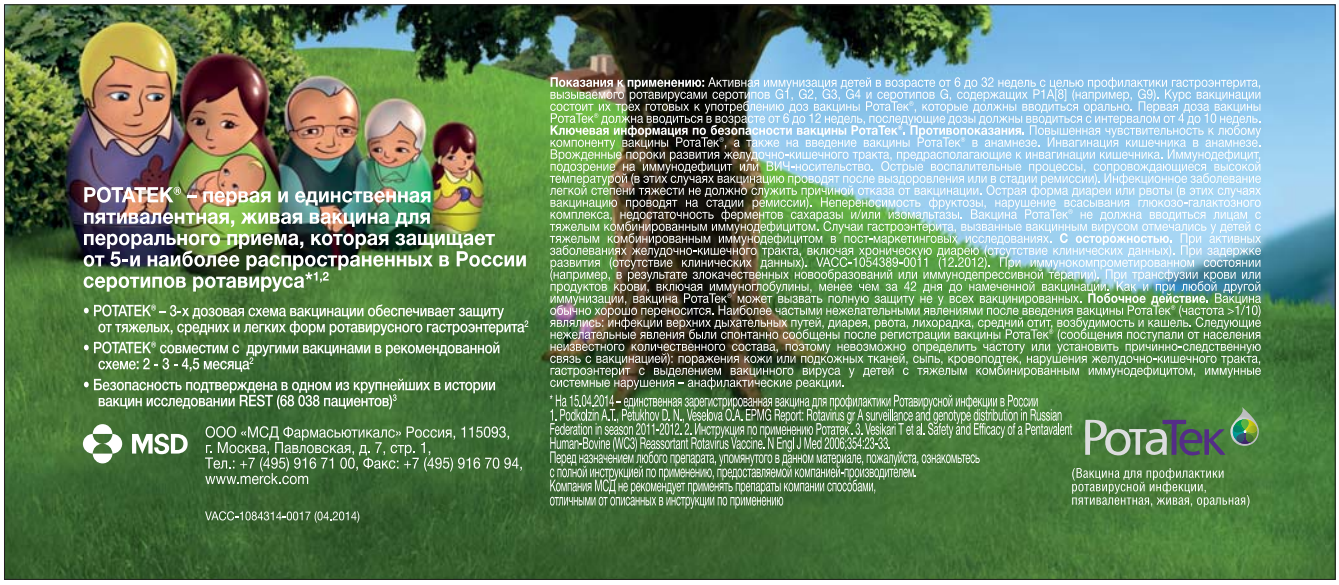
Голландские исследователи установили, что на этапе первичной медицинской помощи детям с астмой гораздо чаще назначают антибиотики, чем детям, не страдающим этим заболеванием. Авторы работы сравнили частоту назначений антибактериальных препаратов среди детей в Нидерландах (показатели назначения антибиотиков в этой стране считаются одними из наиболее низких в мире) и Великобритании. Оказалось, что противомикробные средства детям с астмой врачи в обеих странах назначают примерно с одинаковой частотой. Сотрудники факультета медицинской информатики в Роттердамском университете им. Эразма (Erasmus University in Rotterdam) под руководством доктора Эсме Баан (Esmé Baan) включили в исследование более чем 1,5 млн детей в возрасте старше 5 лет из британской базы данных и около 330 тыс. из голландской базы. Наличие бронхиальной астмы у ребенка определялось по коду данного заболевания и назначению как минимум двух препаратов для лечения астмы в течение года (сальбутамола и ингаляционных кортикостероидов).

В Великобритании показатели назначения антибиотиков детям с астмой по сравнению с детьми, не страдающими этим заболеванием, составили 374 против 250 на 1000 пациенто-лет, а в Нидерландах – 197 по сравнению с 126 на 1000 пациенто-лет. Таким образом, частота назначения антибактериальных препаратов в Великобритании была выше у детей с астмой на 60%, а в Нидерландах – на 65%. Причем в Нидерландах чаще применяли антибиотики широкого спектра. Исследователи объясняют это различиями в руководящих принципах назначения антибиотиков в разных странах. «Когда у детей с астмой появляются респираторные симптомы, например кашель, бывает трудно определить, связано ли это с обострением астмы или инфекционным заболеванием, – объясняет доктор Баан. – Врачи общей практики нередко назначают антибиотики для перестраховки. Родители тоже зачастую просят назначить антибиотики, но задача врача – не торопиться. Назначение антибактериальных средств при астме связано с повышением устойчивости к данным препаратам, что представляет опасность как для конкретного пациента, так и населения в целом. Кроме того, мы обнаружили, что антибиотики назначают и при обострении астмы, когда данные препараты вообще не нужны. Это касается 3% медицинских назначений в Британии и 14% – в Нидерландах. Причем это не те случаи, когда врач не уверен в диагнозе, например ставит бронхит. Это касается именно обострений бронхиальной астмы».

Авторы работы также отметили снижение частоты применения антибиотиков за 4-летний период примерно на 1% в год. По их словам, это дает надежду пусть и на постепенные, но благоприятные перемены.

ПЕРЕУТОМЛЕНИЕ ВРАЧЕЙ СТАНОВИТСЯ ОСНОВНОЙ ПРОБЛЕМОЙ

Среди представителей медицинской профессии переутомление является главной проблемой, первоочередной причиной чего становится чрезмерная нагрузка на работе. Согласно исследованию, проведенному в 2012 г., 45,8% врачей в США сообщили по меньшей мере об одном симптоме переутомления. Самые высокие показатели переутомления демонстрируют семейные врачи и врачи скорой помощи. Как показало исследование, врачи более подвержены переутомлению, чем остальное население. Переутомление может иметь негативное воздействие на физическое и психическое здоровье врачей. Это также может привести к снижению продуктивности, сокращению рабочих часов и раннему выходу на пенсию. Симптомы переутомления включают эмоциональное истощение, потерю эмпатии, цинизм, чувство отстраненности от пациентов, а также заниженную оценку личных достижений. Самоанализ со стороны врачей важен для выявления данных симптомов. Однако существуют многочисленные стратегии, нацеленные на решение проблемы переутомления врачей. К ним относят признание существования проблемы, разработку целевых мероприятий, создание благоприятной атмосферы на работе и предоставление ресурсов для повышения устойчивости и самопомощи. На индивидуальном уровне врачи должны помнить о необходимости физической активности и достаточном количестве сна.



10.21518/2079-701X-2017-18-8-12

И.Н. ТРОФИМЕНКО [1], д.м.н., **М.В. ГУНОВА** [2], **Б.А. ЧЕРНЯК** [1], д.м.н., профессор
[1] Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования Минздрава России
[2] Негосударственное учреждение здравоохранения «Дорожная клиническая больница на ст. Иркутск-пассажирский» ОАО «РЖД»

БРОНХОПРОТЕКТИВНЫЙ ЭФФЕКТ ГЛИКОПИРРОНИЯ БРОМИДА

У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

Бронхиальная гиперреактивность (БГР) является одной из функциональных характеристик хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и присутствует у большинства больных с этим заболеванием. БГР оказывает негативное модифицирующее влияние на эволюцию ХОБЛ, способствуя неблагоприятному прогнозу и повышенной летальности по сравнению с пациентами без гиперреактивности бронхов.
Результаты оценки влияния гликопиррония бромида (ГБ) на БГР демонстрируют выраженный бронхопротективный эффект бронхолитика. На фоне терапии ГБ отмечается снижение уровня БГР ($p < 0,05$), сопровождающееся значительным уменьшением выраженности симптомов ХОБЛ, улучшением толерантности к физической нагрузке и показателей качества жизни больных в сравнении с исходными параметрами ($p < 0,05$). Таким образом, БГР при ХОБЛ представляется важным критерием терапевтической эффективности, а снижение уровня гиперреактивности бронхов оказывает существенное клиническое влияние на течение заболевания.

***Ключевые слова**: хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная гиперреактивность, гликопиррония бромид, бронхопротективный эффект.*

I.N. TROFIMENKO[1], MD, M. V. GENOVA [2], B.A. CHERNYAK [1], MD, Prof.
[1] Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Russia
[2] Non-State Healthcare Institution Road Clinical Hospital at the station Irkutsk-Passazhirsky of JSC RZD

BRONCHOPROTECTIVE EFFECT OF GLYCOPYRRONIUM BROMIDE IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Bronchial hyperreactivity (BHR) is one of the functional characteristics of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and is present in most patients with this disease. BHR has a negative modifying effect on the development of COPD, contributing to adverse prognosis and increased mortality compared to patients without bronchial hyperresponsiveness.
The results of the evaluation of the impact of glycopyrronium bromide (GB) on BHR show a pronounced effect of the bronchoprotective broncholytic. The therapy by GB results in decrease in the level of BHR ($p < 0.05$), accompanied by a significant reduction of symptoms of COPD, improves tolerance to exercise and quality of life of patients in comparison with initial parameters ($p < 0.05$). Thus, BHR in patients with COPD appears to be an important criterion of therapeutic efficacy and decrease of the level of bronchial hyperresponsiveness has a significant clinical impact on the course of the disease.

***Keywords**: chronic obstructive pulmonary disease, bronchial Hyper-reactivity, glycopyrrolate bromide, bronchoprotective effect.*

Современный уровень развития клинической медицины позволяет оказывать эффективное фармакологическое воздействие на течение хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). В настоящее время одним из основных направлений в лечении ХОБЛ является длительная бронходилатирующая терапия, позволяющая уменьшить выраженность симптомов заболевания, снизить частоту и тяжесть обострений, улучшить толерантность к физической нагрузке и показатели качества жизни больных [1]. Препаратами выбора для пациентов с ХОБЛ на сегодняшний день являются длительно действующие бронходилататоры двух классов – антихолинергические препараты и β_2-агонисты. Накопленные за последние годы многочисленные данные подтверждают существенное положительное влияние бронходилатационной терапии на такие функциональные характеристики заболевания, как бронхиальная обструкция и легочная гиперинфляция [2–4]. Вместе с тем одной из функциональных особенностей, определяющих фенотипическую принадлежность ХОБЛ, является бронхиальная гиперреактивность (БГР), присутствующая у многих больных с этим заболеванием [5, 6]. В ряде исследований показано, что БГР оказывает неблагоприятное модифицирующее влияние на эволюцию ХОБЛ, утяжеляя симптомы, увеличивая частоту обострений [7, 8] и снижая качество жизни (КЖ) больных ХОБЛ [9], что приводит к неблагоприятному прогнозу и повышенной летальности [10] по сравнению с пациентами без гиперреактивности бронхов.

До настоящего времени неизвестно, какие конкретные механизмы лежат в основе гиперреактивности дыхательных путей при ХОБЛ, однако нарушение парасимпатического контроля гладкой мускулатуры бронхиального дерева вносит свой весомый вклад. Было показано, что парасимпатическая активация является доминирующим компонентом обратимой бронхиальной обструкции при этом заболевании [11–13]. В связи с этим назначение антихолинергических препаратов при бронхообструк-

тивной патологии, характеризующейся повышенным холинергическим тонусом, рассматривается как патогенетически обоснованная терапия [14, 15].

Среди антихолинергических препаратов длительного действия до недавнего времени единственным представителем этого класса был тиотропия бромид, однако в последние годы в арсенале российской клинической практики появились новые антихолинергические препараты, в том числе гликопиррония бромид (Сибри® Бризхалер®, «Новартис»).

До настоящего времени неизвестно, какие конкретные механизмы лежат в основе гиперреактивности дыхательных путей при ХОБЛ, однако нарушение парасимпатического контроля гладкой мускулатуры бронхиального дерева вносит свой весомый вклад

Гликопирроний является селективным антагонистом мускариновых рецепторов, блокируя преимущественно активность М1- и М3-рецепторов, в меньшей степени воздействуя на М2-рецепторы. Было показано, что гликопирроний быстрее связывается с М3-рецепторами, чем другие М-холиноблокаторы, что обуславливает его более быстрое, чем у других, начало действия [23]. В клинической программе GLOW, изучавшей эффекты ГБ у пациентов с ХОБЛ, в том числе по сравнению с тиотропием, было показано, что в первый день терапии прирост $ОФВ_1$ через 5 минут в группе гликопиррония составил 87 мл и был достоверно выше, чем в группе тиотропия (45 мл), сохраняя эти различия через 15 минут (143 и 78 мл соответственно, $p < 0,001$ для всех показателей) [24]. Быстрое начало действия имеет важное значение для пациентов, позволяя ощутить эффект сразу после ингаляции, а ультрадлительное действие М-холинолитика позволяет принимать препарат 1 раз в сутки.

В ходе клинической программы были доказаны и другие клинически значимые эффекты ГБ. Наблюдалось увеличение емкости вдоха на 97–129 мл по сравнению с плацебо через 12–52 недели терапии ($p \leqslant 0,01$ во всех точках) [25, 26]. Остаточный объем через 3 недели терапии уменьшался в группе ГБ по сравнению с плацебо на 490 мл ($p < 0,05$). Также улучшались симптоматические показатели: транзиторный индекс одышки через 52 недели терапии ГБ повысился по сравнению с плацебо на 1,04 балла ($p < 0,001$) [25], практически наполовину уменьшалась потребность в короткодействующих бронходилататорах по сравнению с плацебо ($p < 0,05$) [25, 26], а также значимо улучшалось качество жизни по сравнению с плацебо ($p = 0,004$) [25]. Значительное снижение риска развития среднетяжелых и тяжелых обострений при лечении гликопирронием по сравнению с плацебо было продемонстрировано в исследованиях длительностью 26 и 52 недели (снижение на 31% ($p = 0,023$) и 34% ($p = 0,001$) соответственно) [25, 26].

Данные объективной оценки клинической эффективности бронходилатационной терапии у больных ХОБЛ, как упоминалось ранее, сводятся главным образом к анализу динамики показателей бронхиальной обструкции и легочной гиперинфляции. С учетом выраженного негативного влияния БГР на течение ХОБЛ воздействие на гиперреактивность дыхательных путей или бронхопротективный эффект бронходилататоров представляется важной конечной точкой оценки эффективности терапии ХОБЛ. В литературе представлены немногочисленные данные, подтверждающие бронхопротективный эффект различных антихолинергических препаратов у больных бронхиальной астмой [16, 17]. Кроме того, авторами было проведено исследование, демонстрирующее бронхопротективный эффект тиотропия бромида и вариабельность терапевтического ответа у больных среднетяжелой ХОБЛ в зависимости от уровня реактивности бронхов [9].

В связи со сказанным целью настоящего исследования явилась оценка бронхопротективного эффекта ГБ у больных ХОБЛ и его влияние на клинико-функциональный статус пациентов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 22 амбулаторных больных ХОБЛ средней степени тяжести, мужского пола, в возрасте от 52 до 67 лет. Диагностика ХОБЛ, включая оценку ее степени тяжести, осуществлялась на основании критериев GOLD [1]. Все пациенты, в том числе и экскурильщики, имели индекс курения более 10 пачка/лет и для лечения ХОБЛ, как минимум в течение трех последних месяцев, использовали только короткодействующие бронходилататоры по потребности или не получали терапию. Обязательным критерием включения в исследование являлось наличие БГР, которая определялась у всех пациентов по результатам ингаляционного провокационного теста (резервуарный метод) с 0,33%-ным раствором метахолина (Pari Provotest 2, Германия) [18]. Тест прекращался при падении показателя объема форсированного выдоха за первую секунду ($ОФВ_1$) ⩾ 20% от исходного значения. БГР определялась на основании значения кумулятивной дозы метахолина (провокационная доза – $ПД_{20}$), вызывавшей снижение величины $ОФВ_1$ на 20% и более от исходного показателя. $ПД_{20}$ рассчитывали методом линейной интерполяции по общепринятой формуле. В соответствии с протоколом метода уровень БГР расценивался как высокий при значениях $ПД_{20} < 0,04$ мг, средний – $ПД_{20}$ 0,04–0,22 мг и низкий – $ПД_{20}$ 0,23–0,47 мг [19].

Гликопирроний является селективным антагонистом мускариновых рецепторов, блокируя преимущественно активность М1- и М3-рецепторов, в меньшей степени воздействуя на М2-рецепторы

Влияние гликопиррония на БГР изучалось в два этапа. Для оценки выраженности раннего бронхопротективного эффекта (1-й этап) уровень бронхиальной реактивности

оценивался исходно и в динамике по значению $ПД_{20}$ метахолина через 20 минут и 24 часа после однократного применения 50 мкг ГБ. На втором этапе у всех больных повторно анализировались показатели реактивности бронхов ($ПД_{20}$ для метахолина) через 3 месяца лечения ГБ (в интервале 24 ± 1 час после приема последней дозы препарата).

Интенсивность респираторных симптомов оценивалась с использованием стандартизованных шкал: дневной и ночной кашель по 5-балльной аналоговой шкале [20], одышка по 4-балльной шкале Medical Research Council (MRC). Оценка показателей легочной функции проводилась на основании результатов спирометрии (Schiller Spirovit 1, Швейцария) исходно и после 400 мкг сальбутамола. Для исследования толерантности к физической нагрузке проводился 6-минутный шаговый тест (6-МШТ) в соответствии со стандартным протоколом, который включал оценку пройденного расстояния (в метрах) и выраженность одышки в конце теста по 10-балльной аналого-визуальной шкале Борга (0 – нет одышки, 10 – максимальная одышка). Анализ КЖ проводился с помощью специализированного вопросника St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) с оценкой доменов «Симптомы», «Активность», «Влияние» и общего КЖ (сумма). Для оценки влияния ХОБЛ на жизнь пациентов анализировалась сумма баллов вопросника COPD Assessment Test (CAT).

Перечисленные выше клинико-функциональные показатели и параметры КЖ оценивались исходно и через 3 месяца лечения. Статистическая обработка результатов проводилась при помощи общепринятых в медицине методов вариационной статистики. Для сравнительного анализа результатов исследования использовались критерии Уилкоксона. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Характеристика пациентов представлена в *таблице 1*.

Как видно, абсолютное большинство больных продолжали курить, характеризовались избыточной массой тела (ИМТ) и частыми обострениями за последние 12 месяцев. При оценке исходного уровня реактивности дыхательных путей больных ХОБЛ медиана $ПД_{20}$ для метахолина составила 0,15 (0,05–0,24) мг (Me (25-75)). Высокий уровень БГР ($ПД_{20}$ < 0,04 мг) определялся у 3 больных ХОБЛ, средний ($ПД_{20}$ 0,04–0,22 мг) у 13 и низкий ($ПД_{20}$ 0,23–0,47 мг) у 6 обследованных. Уровень реактивности бронхов характеризовался существенным снижением уже через 20 минут после ингаляции 50 мкг ГБ: у 20 из 22 (90,9%) больных метахолиновый тест становился отрицательным ($ПД_{20}$ > 0,471 мг), у 2 больных с сохранившимися признаками БГР значения $ПД_{20}$ увеличились более чем в 2 раза, что указывает на значительное снижение бронхиальной реактивности. Через 24 часа после приема ГБ количество пациентов, не реагирующих на метахолин, значительно уменьшилось. Только у 7 из 22 ($p = 0,0001$, двусторонний точный критерий Фишера) обследуемых метахолиновый тест сохранялся отрицательным, однако у остальных пациентов отмечалось значительное снижение БГР по сравнению с исходным уровнем реактивности бронхов, о чем свидетельствует повышение медианы $ПД_{20}$ до 0,31 мг ($p = 0,0029$). При этом высокого уровня БГР не наблюдалось ни в одном случае, у 6 пациентов выявлен средний уровень БГР, у оставшихся 9 больных – низкий уровень гиперреактивности бронхов.

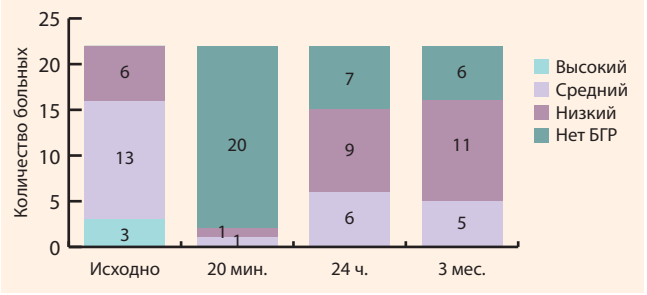
С учетом выраженного негативного влияния БГР на течение ХОБЛ воздействие на гиперреактивность дыхательных путей или бронхопротективный эффект бронходилататоров представляется важной конечной точкой оценки эффективности терапии ХОБЛ

Анализ уровня БГР через 3 месяца терапии демонстрирует сохранность протективного эффекта ГБ. Так, у 6 из 22 больных спустя 24 ± 1 час после приема последней дозы препарата метахолиновый тест был отрицательным ($ПД_{20}$ > 0,471 мг). При этом у абсолютного большинства больных (6 из 7 пациентов) с отрицательным тестом после оценки раннего протективного эффекта ГБ (спустя 24 часа после приема первой дозы препарата) через 3 месяца терапии также не выявлено БГР. У остальных пациентов сохранялось значительное снижение уровня БГР (*рис. 1*), о чем свидетельствует достоверное повышение медианы $ПД_{20}$ метахолина до 0,23 мг (0,12–0,47) относительно исходных величин ($p = 0,009$).

Таблица 1. Характеристика больных ХОБЛ

Показатель	Me (25–75)
Возраст, годы	59 (56–61)
Индекс курения, пачка/лет	34 (20–44)
Экс-курильщики, %	23
Длительность ХОБЛ, годы	8 (3–14)
ИМТ, кг/м^2	28 (25–31)
Частота обострений ХОБЛ за последние 12 месяцев	2 (1–2)

Рисунок 1. Динамика показателей реактивности бронхов в процессе терапии гликопирронием



Из представленных материалов видно, что даже однократное введение терапевтической дозы ГБ сопровождается значительным снижением уровня БГР. При этом у абсолютного большинства больных ГБ уже через 20 минут предотвращает бронхоконстрикцию в ответ на максимальную (согласно протоколу исследования) кумулятивную дозу метахолина. Такую динамику влияния препарата на уровень реактивности бронхов, вероятнее всего, можно объяснить сопряженностью известного раннего бронходилатационного эффекта ГБ [21] с выраженным бронхопротективным эффектом. Выраженность бронхопротективного эффекта ГБ через 24 часа после применения первой дозы препарата заметно снижалась. Вместе с тем важное клиническое значение представляет тот факт, что снижение БГР или протективный эффект ГБ, регистрируемый в «острой» пробе, сохранялся при его ежедневном применении по меньшей мере в течение 3 месяцев, т. е. на протяжении всего периода терапии, что позволяет говорить об отсутствии эффекта тахифилаксии.

Оценка динамики показателей клинико-функционального статуса и КЖ в процессе 3 месяцев лечения показала существенную положительную динамику. В частности, снижение уровня БГР сопровождалось отчетливой тенденцией уменьшения степени одышки (p = 0,052), а также снижением интенсивности кашля (p<0,05), особенно выраженным при его ночном характере (*табл. 2*).

Таблица 2. Динамика выраженности симптомов ХОБЛ в процессе терапии ГБ (Me (25–75))

Симптомы ХОБЛ	Исходно	3 месяца	p
Одышка	2 (1–2)	1 (1–2)	0,052
Кашель днем	2,5 (2–3)	2 (1–2)	0,005
Кашель ночью	1 (0–2)	0 (0–1)	0,019

Через 3 месяца лечения отмечалось улучшение толерантности к физической нагрузке: одышка по шкале Борга уменьшилась по значению медианы с 4 (3–4) до 3 (2–3) баллов (p = 0,002), аналогичная тенденция прослеживалась по показателям пройденного расстояния в 6-МШТ, медиана которого возросла на 18 метров (p = 0,177).

Значительное влияние БГР на выраженность симптомов подтверждает корреляционный анализ. Так, между уровнем реактивности бронхов на фоне терапии, т. е. динамикой $ПД_{20}$ и изменением симптомов заболевания, определялась существенная корреляционная зависимость: r_s составил от -0,51 до -0,43 ($p \leqslant 0,01$ во всех случаях). Уменьшению выраженности симптомов заболевания и улучшению толерантности к физическим нагрузкам соответствует динамика показателей вопросника CAT: через 3 месяца терапии медиана суммы баллов уменьшилась с 14,8 (11,5–19,5) до 10,5 (6,5–16,0) балла (p = 0,046).

В отличие от динамики симптомов большинство показателей, характеризующих бронхиальную обструкцию, существенно не изменилось в процессе терапии ГБ. Статистически достоверные изменения (p < 0,05) выявлены только для показателя $ОФВ_1$ до применения бронходилататора (*табл. 3*).

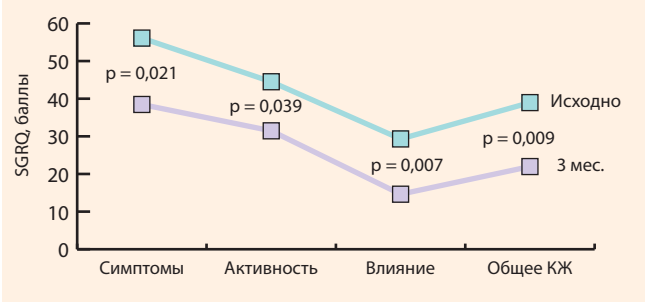
Таблица 3. Динамика показателей спирометрии в процессе терапии ГБ (Me (25–75))

Показатели спирометрии	Исходно	3 месяца	p
$ОФВ_1$, %, до бронходилататора	57 (54–61)	62 (56–68)	0,036
$ОФВ_1$, %, после бронходилататора	65 (62–71)	67 (61–73)	0,649
ФЖЕЛ, %, до бронходилататора	86 (79–93)	91 (83–98)	0,219
ФЖЕЛ, %, после бронходилататора	93 (85–98)	95 (88–99)	0,553
$ОФВ_1$/ФЖЕЛ, после бронходилататора	0,56 (0,52–0,63)	0,59 (0,56–0,64)	0,217

Так, прирост добронходилатационных значений $ОФВ_1$ и ФЖЕЛ через 3 месяца терапии в среднем составил 210 (p < 0,05) и 88 мл (p > 0,05) соответственно. Аналогичная тенденция прослеживается и при сравнении постбронходилатационных показателей: увеличение $ОФВ_1$ и ФЖЕЛ составило в среднем 37 и 32 мл (p > 0,05). Следует отметить, что корреляционный анализ не выявил достоверной зависимости между уровнем бронхиальной реактивности и показателями спирометрии. Таким образом, снижение уровня БГР сопровождается уменьшением выраженности респираторных симптомов независимо от показателей бронхиальной обструкции.

Кроме уменьшения выраженности симптомов ХОБЛ и улучшения толерантности к физическим нагрузкам, существенное клиническое влияние, которое оказывает снижение уровня БГР на течение ХОБЛ, демонстрируют изменения показателей КЖ больных. Анализ этих параметров выявил достоверное улучшение к окончанию лечебного периода по всем доменам вопросника в среднем на 13–18 баллов (p < 0,01) по сравнению с исходными значениями *(рис. 2)*.

Рисунок 2. Динамика показателей КЖ в процессе терапии ГБ



Существенное влияние БГР на КЖ больных ХОБЛ подтверждается корреляционным анализом. Так, оценка взаимосвязи динамики показателей КЖ и уровня реактивности бронхов в процессе лечения ГБ выявила наибольший уровень корреляционной зависимости между общим КЖ и $ПД_{20}$: r_s= -0,72 (p < 0,001), значительный уровень корреляционной зависимости r_s от -0,61 до -0,67 также определен и для остальных доменов вопросника SGRQ (p < 0,001 во всех случаях). Учитывая специфический характер вопросника, можно утверждать о значительном негативном влиянии БГР на КЖ больных ХОБЛ независимо от сопутствующих заболеваний, которые встречаются у пациентов с этой нозологией в подавляющем большинстве случаев.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные результаты свидетельствуют о значительном бронхопротективном эффекте ГБ, развивающемся через несколько минут после первой ингаляции препарата и сохраняющемся через 3 месяца терапии у больных среднетяжелой ХОБЛ. Увеличение значения $ПД_{20}$ на фоне применения ГБ сопровождается существенным уменьшением выраженности респираторных симптомов, улучшением толерантности к физическим нагрузкам и увеличением $ОФВ_1$ по сравнению с исходными значениями. Динамика показателей КЖ и вопросника CAT, тесно связанных с бронхопротективным эффектом, позволяет говорить о значительном улучшении состояния пациента и уменьшении негативного влияния заболевания на жизнь больного на фоне терапии гликопирронием.

Динамика показателей КЖ и вопросника CAT, тесно связанных с бронхопротективным эффектом, позволяет говорить о значительном улучшении состояния пациента и уменьшении негативного влияния заболевания на жизнь больного на фоне терапии гликопирронием

Гиперреактивность бронхов при ХОБЛ представляется чрезвычайно важной терапевтической мишенью, а снижение уровня БГР оказывает существенное клиническое влияние на течение заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2016. www.goldcopd.org.
2. Deesomchok A, Webb KA, Forkert L, Lam YM, Ofir D, Jensen D et al. Lung hyperinflation and its reversibility in patients with airway obstruction of varying severity. *COPD*, 2010, 7(6): 428-437.
3. Santus P, Radovanovic D, Henchi S, Di Marco F, Centanni S, D'Angelo E et al. Assessment of acute bronchodilator effects from specific airway resistance changes in stable COPD patients. *Respir. Physiol. Neurobiol.*, 2014, 15: 36-45.
4. Chapman KR, Beeh KM, Beier J, Bateman ED, D'Urzo A , Nutbrown R et al. A blinded evaluation of the efficacy and safety of glycopyrronium, a once-daily longacting muscarinic antagonist, versus tiotropium, in patients with COPD: the GLOW5 study. *BMC Pulm. Med.*, 2014. 14: 4.
5. Трофименко И.Н., Черняк Б.А. Бронхиальная гиперреактивность как фенотипическая характеристика хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*, 2011, 4: 49-53.
6. Garcia-Aymerich J, Agustí A, Barberà JA, Belda J, Farrero E, Ferrer A et al. Phenotypic heterogeneity of chronic obstructive pulmonary disease. *Arch. Bronconeumol.*, 2009, 45(3): 133-142.
7. Zanini A, Cherubino F, Zampogna E, Croce S, Pignatti P, Spanevello A. Bronchial hyperresponsiveness, airway inflammation, and reversibility in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.*, 2015, 10: 1155-1161.
8. Трофименко И.Н., Черняк Б.А. Предикторы тяжелой одышки у больных хронической обструктивной болезнью легких средней степени тяжести. *Пульмонология*, 2014, 2: 55-59.
9. Трофименко И.Н., Черняк Б.А. Динамика клинико-функционального статуса и показателей воспаления у больных хронической обструктивной болезнью легких в процессе терапии тиотропием. *Мед. совет*, 2015, 16: 8-13.
10. Hospers JJ, Postma DS, Rijcken B, Weiss ST, Schouten JP. Histamine airway hyperresponsiveness and mortality from chronic obstructive pulmonary disease: a cohort study. *Lancet*, 2000, 356: 1313-1317.
11. Barnes PJ. The role of anticholinergics in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Med.*, 2004, 117: 24-32.
12. Belmonte KE. Cholinergic pathways in the lungs and anticholinergic therapy for chronic obstructive pulmonary disease. *Proc. Am. Thorac. Soc.*, 2005, 2: 297-304.
13. Abad Santos F, Novalbos J, Gallego Sandín S, Gálvez Múgica MA. Regulation of bronchial tone in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): role of muscarinic receptors. *An. Med. Interna.*, 2003, 20(4): 201-205.
14. Buels KS, Fryer AD. Muscarinic receptor antagonists: effects on pulmonary function. *Handb. Exp. Pharmacol.*, 2012, 208: 317-341.
15. Gosens R, Zaagsma J, Meurs H, Halayko AJ. Muscarinic receptor signaling in the pathophysiology of asthma and COPD. *Respir. Res.*, 2006, 7: 73.
16. O'Connor BJ, Towse LJ, Barnes PJ. Prolonged effect of tiotropium bromide on methacholine-induced bronchoconstriction in asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1996, 154: 876-880.
17. Blais CM, Davis BE, Cockcroft DW. Duration of bronchoprotection of the long-acting muscarinic antagonists tiotropium & glycopyrronium against methacholine-induced bronchoconstriction in mild asthmatics. *Respir Med.*, 2016., 118: 96-101.
18. Klein G, Köhler D, Bauer CP. Standartization of inhalation challenges for measuring the unspecific bronchial inhalation challenge by reservuar-method. *Pneumologie*, 1991, 45: 60-64.
19. Стандартизация легочных функциональных тестов. Пер. с англ. под ред. А.Г. Чучалина. Пульмонология (приложение), 1993: 60-69.
20. Gulsvik A, Refvem OK. Ascoring system on respiratory symptoms. *Eur. Respir. J.*, 1988, 1: 428-432.
21. Marin JM, Beeh KM, Clemens A, Castellani W, Schaper L, Saralaya D et al. Early bronchodilator action of glycopyrronium versus tiotropium in moderate-to-severe COPD patients: a cross-over blinded randomized study (Symptoms and Pulmonary function in the moRnING). *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.*, 2016, 11: 1425-1434.
22. Arievich H, Overend T, Renard D, Gibbs M, Alagappan V, Looby M et al. A novel model-based approach for dose determination of glycopyrronium bromide in COPD. *BMC Pulm. Med.*, 2012, 12: 74.
23. Sykes DA, Dowling MR, Leighton-Davies J, Kent TC, Fawcett L, Renard E, et al. The influence of receptor kinetics on the onset and duration of action and the therapeutic index of NVA237 and tiotropium. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2012, 343: 520-8.
24. Miravitlles M, Beeh K-M, Altman P. Glycopyrronium for chronic obstructive pulmonary disease: evidence and rationale for use from the GLOW trials. *Clin. Invest. (Lond.)*, 2014, 4(12): 1095–1111.
25. D'Urzo A, Ferguson GT, van Noord JA et al. Efficacy and safety of once-daily NVA237 in patients with moderate-to-severe COPD: the GLOW1 trial. *Respir. Res.,* 2011, 7(12) 156: 2-13.
26. Kerwin E, Hébert J, Gallagher N et al. Efficacy and safety of NVA237 versus placebo and tiotropium in patients with COPD: the GLOW2 study. *Eur. Respir. J.,* 2012, 40: 1106-1114.

с 2016 года включен в ЖНВЛП

- *М-холинолитик с 24-часовым эффектом*
- *Быстрое начало действия*

Каждый вдох – борьба для пациентов с ХОБЛ

ПОМОГИ ВЕРНУТЬ ДЫХАНИЕ

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ СИБРИ® БРИЗХАЛЕР® / SEEBRI® BREEZHALER®

Примечание для врача. Прежде чем назначить препарат, пожалуйста, прочитайте полную инструкцию по медицинскому применению.
Гликопиррония бромид, капсулы с порошком для ингаляций, 50 мкг.
Показания. Поддерживающая терапия нарушений бронхиальной проводимости у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких.
Противопоказания. Повышенная чувствительность к гликопирронию бромиду или любым другим компонентам, входящим в состав препарата. Возраст до 18 лет. Одновременный прием с ингаляционными лекарственными средствами, содержащими другие м-холиноблокаторы. Непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (препарат содержит лактозу).
Способ применения и дозы. Только для ингаляционного применения! Препарат представляет собой капсулы с порошком для ингаляций, который следует применять только для ингаляций через рот с помощью специального устройства для ингаляций Бризхалер®, которое входит в комплект упаковки. Препарат нельзя принимать внутрь. Капсулы с порошком для ингаляций должны храниться в блистере и извлекаться из него непосредственно перед применением. Рекомендуемая доза препарата Сибри® Бризхалер® составляет 50 мкг (содержимое 1 капсулы) 1 раз в сутки в одно и то же время. В случае пропуска приема препарата, дозу следует принять как можно раньше. Следует проинструктировать о недопустимости применения более чем 1 дозы препарата в сутки. Перед началом применения препарата Сибри® Бризхалер® пациенты должны быть проинструктированы о правильном использовании ингалятора. При отсутствии улучшения функции дыхания, следует удостовериться, правильно ли пациент применяет препарат. Препарат следует вдыхать, а не глотать. Режим дозирования у особых групп пациентов. Не требуется коррекции дозы препарата у пациентов в возрасте ≥ 65 лет, у пациентов с нарушением функции печени, пациентов с почечной недостаточностью легкой и умеренной степени тяжести. Следует соблюдать особую осторожность при применении препарата Сибри® Бризхалер® у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (СКФ ниже 30 мл/мин/1,73 м²), в том числе с терминальной стадией почечной недостаточности, требующей проведения гемодиализа. С осторожностью. Сибри® Бризхалер® не рекомендован для купирования острых эпизодов бронхоспазма. Если имеются признаки, свидетельствующие о развитии аллергической реакции, препарат необходимо отменить и подобрать альтернативную терапию. Парадоксальный бронхоспазм. Как и в случаях другой ингаляционной терапии, применение препарата Сибри® Бризхалер® может приводить к парадоксальному бронхоспазму, что может представлять угрозу для жизни. В случае возникновения парадоксального бронхоспазма, применение препарата Сибри® Бризхалер® должно быть немедленно прекращено и назначена альтернативная терапия. М-холиноблокирующий эффект. Как и другие М-холиноблокирующие лекарственные средства, препарат Сибри® Бризхалер® должен с осторожностью применяться у пациентов с закрытоугольной глаукомой или задержкой мочи. Нарушения функции почек. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью или терминальной стадией заболевания почек, требующей проведения гемодиализа, препарат Сибри® Бризхалер® должен применяться только в случае, если предполагаемая польза превышает потенциальный риск. Применение при беременности и в период грудного вскармливания. Препарат Сибри® Бризхалер® может применяться во время беременности только в случае, если предполагаемая польза применения для пациентки превышает потенциальный риск для плода. Применение препарата Сибри® Бризхалер® при грудном вскармливании должно рассматриваться только в случае, если польза для матери превышает любой потенциальный риск для младенца. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.** Одновременное применение гликопиррония бромида и ингаляционного индакатерола, агониста бета2-адренорецепторов, не влияет на фармакокинетику обоих препаратов. Исследования in vitro показали, что препарат Сибри® Бризхалер®, вероятно, не влияет на метаболизм других лекарственных средств. В клинической практике не отмечено клинических проявлений лекарственного взаимодействия при одновременном применении препарата Сибри® Бризхалер® с другими лекарственными средствами, широко применяемыми для лечения ХОБЛ. Ингибирование или индукция метаболизма гликопиррония бромида не приводит к значимым изменениям системной экспозиции препарата.
Побочные эффекты. Часто (1–10%): сухость слизистой оболочки полости рта, бессонница, гастроэнтерит, головная боль, инфекция мочевыводящих путей, назофарингит. Нечасто (0,1–1%): диспепсия, зубной кариес, боль в конечностях, скелетно-мышечная боль в области грудной клетки, кожная сыпь, усталость, астения, застойные явления в придаточных пазухах носа, продуктивный кашель, першение в горле, носовое кровотечение, ринит, цистит, гипергликемия, дизурия, задержка мочи, фибрилляция предсердий, ощущение сердцебиения, гипестезия. Частота неизвестна: ангионевротический отек, парадоксальный бронхоспазм, гиперчувствительность, кожный зуд, дисфония. В клиническом исследовании длительностью 12 месяцев были выявлены следующие дополнительные нежелательные явления, которые встречались более часто при применении препарата Сибри® Бризхалер® по сравнению с плацебо: назофарингит (9,0% против 5,6%), рвота (1,3% против 0,7%), мышечная боль (1,1% против 0,7%), боль в области шеи (1,3% против 0,7%), сахарный диабет (0,8% против 0%). Особые группы пациентов. У пожилых пациентов в возрасте старше 75 лет частота развития инфекций мочевыводящих путей и головной боли при применении препарата Сибри® Бризхалер® была выше, чем в группе плацебо (3,0% против 1,5% и 2,3% против 0% соответственно).
Форма выпуска. Капсулы с порошком для ингаляций, 50 мкг. По 6 капсул в блистер ПА/Ал/ПВХ и алюминиевой фольги. По 1, 2, 4 или 5 блистеров вместе с инструкцией по медицинскому применению и устройством для ингаляций (бризхалер) в картонную пачку. Мультиупаковка. 3 пачки по 5 блистеров вместе с устройством для ингаляций (бризхалер), 4 пачки по 4 блистера вместе с устройством для ингаляций (бризхалер) или 25 пачек по 1 блистеру вместе с устройством для ингаляций (бризхалер).
«Новартис Фарма АГ», Швейцария, произведено «Новартис Фарма Штейн АГ», Швейцария.

Реклама.

766607/SEE/A4/09.17/30000

Использованные изображения не являются изображениями реальных пациентов.

D'Urzo et al. Efficacy and safety of once-daily NVA237 in patients with moderate-to-severe COPD: the GLOW1 trial Respiratory Research 2011, 12: 156.
D'Urzo et al. Once-daily glycopyrronium for the treatment of COPD: pooled analysis of the GLOW1 and GLOW2 studies Curr Med Res Opin. 2013 Oct 24 [Epub ahead of print].
Kerwin et al. Efficacy and safety of NVA237 versus placebo and tiotropium in patients with COPD: the GLOW2 study Eur Respir J 2012; 40: 1106–1114.
* pravo.gov.ru; rg.ru

Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в местах проведения медицинских и фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий.

NOVARTIS ООО «Новартис Фарма»: 125315, Ленинградский проспект, дом 72, корпус 3, Тел.: +7 (495) 967 1270; факс: (495) 967 12 68, www.novartis.ru

Один раз в сутки
сибри®
бризхалер
гликопиррония бромид

10.21518/2079-701X-2017-18-14-20

А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ[1], д.м.н., профессор, **А.А. ЗАЙЦЕВ**[2], д.м.н., профессор
[1] Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва
[2] Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко, к.м.н., Москва

АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ОБОСТРЕНИЙ ХРОНИЧЕСКОГО БРОНХИТА/ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

В публикации рассматриваются ключевые вопросы антибактериальной терапии обострений хронического бронхита и хронической обструктивной болезни легких. Представлены этиология обострений заболевания, показания к назначению антибиотиков, режимы антимикробной терапии.

Ключевые слова: *хронический бронхит, хроническая обструктивная болезнь легких, антимикробная терапия.*

A.I. SINOPALNIKOV[1], MD, Prof., A.A. ZAITSEV[2], MD, Prof.
[1] Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Moscow
[2] Burdenko Main Military Clinical Hospital

ANTIBACTERIAL THERAPY OF EXACERBATIONS OF CHRONIC BRONCHITIS/CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE: KEY PROVISIONS

The article considers key issues of the antibacterial therapy of exacerbations of chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary diseases. Etiology of exacerbations of the disease, indications for prescription of antibiotics, regimes of antimicrobial therapy are provided.

Keywords: *chronic bronchitis, chronic obstructive pulmonary disease, antimicrobial therapy.*

Хронический бронхит (ХБ) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) являются одними из наиболее распространенных заболеваний человека [1–3]. Согласно результатам масштабного исследования BOLD [4], включившего около 10 тыс. респондентов из 12 стран мира, было показано, что распространенность ХОБЛ составляет порядка 12%, а в исследовании ПЛАТИНО [5] распространенность данного заболевания в 5 столицах Южной Америки варьировала от 8 до 19%. В настоящее время расчетные данные указывают, что общее число больных ХОБЛ в мире достигает 600 млн человек. В России, согласно исследования GARD [6], число пациентов, у которых имеются спирометрические критерии, позволяющие диагностировать ХОБЛ, составляет 21,8%. Если экстраполировать эти данные на общую популяцию, считается, что доля больных со спирометрически подтвержденным диагнозом ХОБЛ составила бы 15,3% населения России, или более 21 млн человек, тогда как, согласно официальной статистике, в нашей стране учитывается порядка 2 млн больных ХОБЛ.

Заболеваемость ХБ среди населения России, рассчитанная на обращаемости больных за медицинской помощью, составляет 10–20%. Впрочем, очевидно, что истинная распространенность данного заболевания значительно выше.

Кроме всего прочего, по данным Всемирной организации здравоохранения, ХОБЛ является третьей причиной смертности в мире (среди населения стран со средним и высоким уровнем дохода), и ежегодно от данного заболевания умирает более 3 млн человек [7]. Немаловажна и экономическая составляющая ввиду того, что ведение больного ХОБЛ сопровождается значительными материальными издержками. Стоит заметить, что ХОБЛ является лидером по величине расходов на ведение больных среди всех заболеваний органов дыхания. Например, в США ежегодные расходы здравоохранения на лечение больных ХОБЛ и бронхиальной астмой (БА), согласно отчету 2012 г., превысили 75 млрд долл. [8], и данные заболевания находятся на 5-м месте по величине затрат, уступая лишь сердечно-сосудистым заболеваниям, травмам, неопластическим процессам и психическим расстройствам.

Под хроническим бронхитом в настоящее время понимают хроническое воспалительное заболевание бронхов, характеризующееся морфологической перестройкой их слизистой оболочки и проявляющееся кашлем с выделением мокроты в течение 3 мес. и более в году на протяжении 2 последовательных лет. Согласно классификации выделяют простой неосложненный ХБ, обструктивный и гнойный ХБ. ХОБЛ – заболевание, характеризующееся персистирующим нарушением вентиляционной функции по обструктивному типу, частично обратимому, которое обычно прогрессирует и связано с повышенным хроническим воспали-

тельным ответом на действие патогенных частиц или газов [1, 2].

Под обострением ХБ/ХОБЛ понимают ухудшение в состоянии пациента, возникающее остро, сопровождающееся усилением кашля, увеличением объема отделяемой мокроты и/или изменением ее цвета, появлением/нарастанием одышки, которое выходит за рамки ежедневных колебаний и является основанием для модификации терапии [1, 2].

Заболеваемость ХБ среди населения России, рассчитанная на обращаемости больных за медицинской помощью, составляет 10–20%. Впрочем, очевидно, что истинная распространенность данного заболевания значительно выше

Инфекционные обострения хронического бронхита/хронической обструктивной болезни легких являются лидером по числу обращений за медицинской помощью – только в США ежегодно от 20 до 30 млн пациентов обращаются к врачам по этому поводу [9]. Стоит отметить, что именно обострения являются важнейшим фактором, определяющим темпы прогрессирования бронхиальной обструкции, а также качество жизни больных [10, 11]. Известно, что пациенты с ХБ/ХОБЛ переносят от 1 до 4 и более обострений в течение года, при этом в более чем половине случаев требуется лечение в условиях стационара. Так, в недавно проведенном в РФ исследовании SUPPORT было показано, что большинство больных ХОБЛ в реальной клинической практике (51%) – это больные с частыми обострениями [12]. В другом российском исследовании [13] мы найдем похожие данные, а именно – 40% пациентов ХОБЛ относятся к фенотипу с частыми обострениями (2 и более в течение года). При этом практически 50% больных хотя бы раз получали лечение в условия стационара, у 30,1% имела место одна госпитализация и у 11,4% – две.

Стоит отметить, что риск фатального исхода среди пациентов с обострением ХОБЛ, требующих госпитализации, выше по сравнению с амбулаторными больными и увеличивается в случае частых повторных обострений [10, 14]. Экономические показатели лечения больных с ХБ/ХОБЛ напрямую зависят от числа обострений. Так, крайне высокое материальное «бремя» ХОБЛ в США обусловлено затратами, связанными с лечением обострений в условиях стационара, – более 40 млрд долл. (44,2% от всех затрат) [8]. Фармакоэкономическое исследование, проведенное в 7 странах (Канада, Франция, Италия, Нидерланды, Испания, Великобритания и США), продемонстрировало, что среднегодовые прямые затраты на лечение больных ХОБЛ были наиболее высокими в США (4 119 долл. на одного пациента) и Испании (3 196 долл. на одного пациента), но относительно низкие в Нидерландах (606 долл.) и Франции (522 долл.). При этом в большинстве стран превалировали (52–84%) прямые расходы, связанные с лечением обострения ХОБЛ в условиях стационара [15].

Другой важной проблемой при обострении ХБ/ХОБЛ является назначение рациональной антибактериальной терапии. В настоящее время, по данным целого ряда фармакоэпидемиологических исследований [16, 17], следует признать, что нередко при обострении ХБ/ХОБЛ антибиотики назначаются при отсутствии показаний, выбор в пользу того или иного препарата осуществляется без учета современных требований, режимы терапии не всегда являются рациональными и пр. Таким образом, решение о назначении антибактериальной терапии при обострении ХБ/ХОБЛ является непростой задачей, что и послужило поводом для авторов к написанию данной статьи.

Ключевыми вопросами, которые встают перед врачом при ведении больного с обострением ХБ/ХОБЛ, являются: 1) необходимость назначения антимикробной терапии; 2) выбор наиболее эффективного препарата с учетом клинической ситуации; 3) оптимальная длительность применения антибиотика.

Отвечая на первый вопрос, необходимо понимать, каким этиологическим агентом вызвано обострение ХБ/ХОБЛ. Выделяют инфекционные и неинфекционные факторы. К числу неинфекционных причин (~ 20%) обострения ХБ/ХОБЛ относят:

- невыполнение врачебных предписаний (низкая комплаентность пациентов);
- воздействие аэрополлютантов (нахождение в районах с загрязнением воздуха);
- декомпенсация сопутствующих заболеваний внутренних органов;
- ятрогении (неадекватное использование седативных препаратов, β-блокаторов);
- травмы грудной клетки;
- тромбоэмболия ветвей легочной артерии.

ХОБЛ является лидером по величине расходов на ведение больных среди всех заболеваний органов дыхания. Например, в США ежегодные расходы здравоохранения на лечение больных ХОБЛ и бронхиальной астмой (БА), согласно отчету 2012 г., превысили 75 млрд долл.

В подавляющем числе случаев (75–80%) обострение ХБ/ХОБЛ имеет инфекционную природу. Основными возбудителями являются *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* и *Moraxella catarrhalis* (*табл.*) [18–20]. Более редкая микробиологическая находка у больных ХОБЛ – *Haemophilus parainfluenzae, Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa* и представители семейства *Enterobacteriaceae* [18]. *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamidophila pneumoniae* встречаются в 5% [21]. Порядка 30% обострений ХОБЛ имеют вирусную природу [22] (вирусы гриппа, корона-вирусы, риновирусы и пр.).

Стоит заметить, что степень тяжести заболевания (степень выраженности обструктивных нарушений) может корреспондировать с типом возбудителя [23]. Так, у пациентов с ХОБЛ легкого, среднетяжелого течения обостре-

ние чаще всего обусловлено *S. pneumoniae*, по мере прогрессирования болезни (снижение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду – $ОФВ_1$, частые обострения) значительно чаще выявляют *H. influenzae, M. catarrhalis* и *Enterobacteriaceae*. В случае тяжелого обострения нередко обнаруживают *P. aeruginosa*. Факторами риска синегнойной инфекции являются:

- выраженная бронхиальная обструкция ($ОФВ_1$ < 35%);
- бронхоэктатическая болезнь;
- хроническое гнойное отделяемое;
- предшествующее выделение *P. aeruginosa* из мокроты;
- недавняя госпитализация (продолжительность ⩾ 2 дней в течение прошлых 90 дней);
- частое применение антибиотиков (⩾ 4 курсов в течение года).

Кроме того, важным является учет факторов риска выявления резистентных штаммов микроорганизмов, вызывающих обострение ХБ/ХОБЛ. В их числе возраст ⩾ 65 лет, сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, частые обострения (⩾2 в год) (*рис.*).

Таблица. Наиболее вероятные возбудители обострения с учетом тяжести течения ХОБЛ и направления антибактериальной терапии [2]

Тяжесть течения ХОБЛ	$ОФВ_1$	Наиболее частые микроорганизмы	Выбор антибактериальных препаратов
ХОБЛ легкого и среднетяжелого течения, без факторов риска	> 50%	*Haemophilus influenzae* *Moraxella catarrhalis* *Streptococcus pneumoniae* *Chlamydia pneumoniae* *Mycoplasma pneumoniae*	Амоксициллин, макролиды (азитромицин, кларитромицин), цефуроксим аксетил, цефиксим
ХОБЛ легкого и среднетяжелого течения, с факторами риска*	> 50%	*Haemophilus influenzae* *Moraxella catarrhalis* пенициллинорезистентные *Streptococcus pneumoniae*	Амоксициллин/клавуланат, «респираторные» фторхинолоны (левофлоксацин, гемифлоксацин, моксифлоксацин)
ХОБЛ тяжелого течения	30–50%	*Haemophilus influenzae* *Moraxella catarrhalis* пенициллинорезистентные *Streptococcus pneumoniae* *Enteriobacteriaceae*	
ХОБЛ крайне тяжелого течения	<30%	*Haemophilus influenzae* пенициллинорезистентные *Streptococcus pneumoniae* *Enteerobacteriaceae* *P.aeruginosa***	Левофлоксацин, ципрофлоксацин и др. препараты с антисинегнойной активностью

*Факторы риска: возраст ⩾ 65 лет, сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, частые обострения (⩾2 в год).
**Предикторы инфекции *P. aeruginosa*: частые курсы антибиотиков (>4 за последний год), $ОФВ_1$ < 30%, выделение *P. aeruginosa* в предыдущие обострения, частые курсы системных ГКС (>10 мг преднизолона в последние 2 недели), бронхоэктазы.

Для ответа на вопрос, необходимо ли больному с инфекционным обострением ХБ/ХОБЛ назначение антимикробной терапии, целесообразно оценить классические признаки, характеризующие обострение заболевания, предложенные Anthonisen N. и соавт. [26]. К ним относятся:

- появление или усиление одышки;
- увеличение объема отделяемой мокроты;
- усиление гнойности мокроты.

Пациенты с ХБ/ХОБЛ переносят от 1 до 4 и более обострений в течение года, при этом в более чем половине случаев требуется лечение в условиях стационара. В исследовании SUPPORT было показано, что большинство больных ХОБЛ в реальной клинической практике (51%) – это больные с частыми обострениями

Наличие всех трех вышеуказанных критериев описывается как I тип, двух из них – как II тип, одного – как III тип обострения заболевания. Наибольший эффект от применения антибиотиков наблюдается при наличии всех 3 признаков [27]. Напротив, отсутствие гнойной мокроты является надежным предиктором небактериальной этиологии обострения, что делает назначение антибиотиков нецелесообразным [28].

Таким образом, назначение антибактериальных препаратов оправданно у пациентов с I типом обострения ХОБЛ, так как в данном случае наиболее вероятна инфекционная природа обострения. Кроме того, показаниями к назначению антимикробной терапии является II тип обострения ХОБЛ (при наличии гнойной мокроты), а также тяжелое обострение (т. е. сопровождаемое признаками острой дыхательной недостаточности).

Помимо клинических критериев инфекционного обострения ХОБЛ, существуют потенциальные возможности внедрения в практику ряда лабораторных исследований для уточнения необходимости назначения антибактериальной терапии. Так, в настоящее время для установления природы обострения ХБ/ХОБЛ активно обсуждаются перспективы определения в крови уровня прокальцитонина [29], содержание которого повышается в случае бактериальной инфекции, но не изменяется в ходе воспаления вирусного генеза. В исследовании ProHOSP [30], посвященном ведению пациентов с инфекциями нижних дыхательных путей (ИНДП), было показано отсутствие различий в частоте неблагоприятных исходов в группах ПКТ-контролируемой терапии (15,8%) и стандартной терапии (18,3%). Средняя длительность антибактериальной терапии в группе ПКТ снизилась с 5,1 до 2,5 суток. Также в группе ПКТ-контролируемой терапии реже отмечались антибиотик-ассоциированные нежелательные явления, чем в группе с использованием стандартного лечения (19,8% vs. 28,1%). Результаты многоцентрового европейского исследования ProREAL также указывают на то, что использование ПКТ при лечении ИНДП эффективно снижает использование антибиотиков без увеличения риска развития осложнений [31]. Перспективы использования С-реактивного белка (СРБ) в определе-

нии необходимости антимикробной терапии при обострении ХБ/ХОБЛ требуют дальнейших исследований, так как большинство работ было посвящено разграничению пневмонии и обострения ХБ/ХОБЛ [32]. Впрочем, стоит отметить, что, по мнению ряда авторов, повышение уровня СРБ ⩾ 10 мг/л при обострении ХБ/ХОБЛ уже является чувствительным признаком бактериальной инфекции [2].

Нередко при обострении ХБ/ХОБЛ антибиотики назначаются при отсутствии показаний, выбор в пользу того или иного препарата осуществляется без учета современных требований, режимы терапии не всегда являются рациональными и пр.

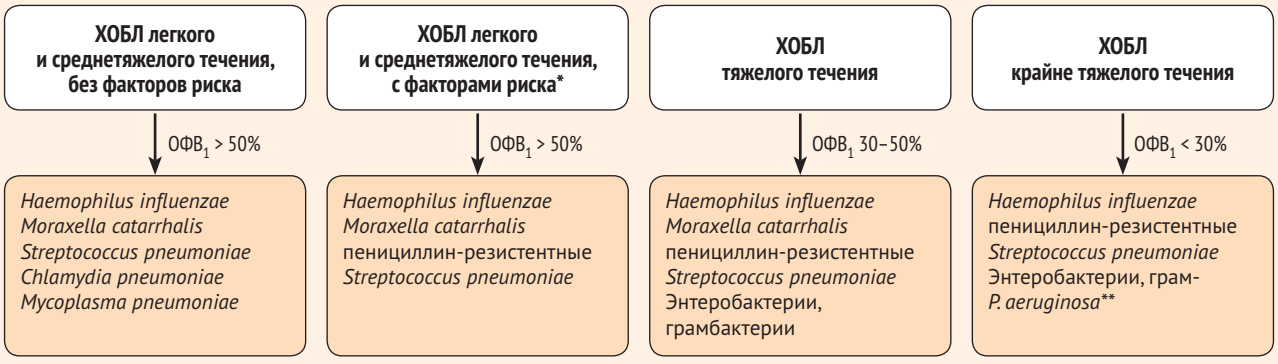
В одном из недавно проведенных исследований [33] было показано, что в группе с инфекционным обострением ХОБЛ повышение ПКТ составляло 2,52 ± 2,89 нг/мл, а уровень СРБ 73,81 ± 18,27 мг/мл, тогда как в группе с неинфекционным обострением заболевания, не требующего приема антибиотика, уровень ПКТ и СРБ составил 0,17 ± 0,07 нг/мл 7,91 ± 3,01 мг/л соответственно.

Таким образом, внедрение определения СРБ и ПКТ при обострении ХОБЛ в клиническую практику является перспективным направлением, но необходимы дальнейшие исследования, в том числе отечественные, по определению их пороговых значений, достоверно ассоциированных с инфекционным процессом, требующим назначения антимикробной терапии.

Для ведения больных, переносящих обострение ХОБЛ, в разное время предлагались практически все из известных классов антибактериальных препаратов. Однако сегодня многие из них утратили свое значение и более не рассматриваются как оптимальные лекарственные средства. Причинами тому стали и доказанные в ходе последующих исследований менее высокая антимикробная и клиническая эффективность, и неприемлемый профиль безопасности, и распространение устойчивых микроорганизмов, и неудобный режим дозирования. Так, согласно результатам метаанализа терапевтический потенциал антибиотиков, отнесенных к т. н. первой линии (ампициллин, амоксицилли, триметоприм/сульфаметоксазол, доксициклин и др.), уступает таковому антибиотиков «второй» линии (амоксициллин/клавуланат, современные макролиды, оральные цефалоспорины II-III поколения, «респираторные» фторхинолоны), являющихся более фармакодинамически привлекательными и потому способными, в частности, преодолевать распространенные механизмы лекарственной устойчивости ключевых возбудителей инфекционного обострения ХОБЛ [34]. В этой связи особый интерес представляют антимикробные препараты, прошедшие проверку временем, сохранившие высокую активность в отношении возбудителей обострения ХОБЛ и продолжающиеся оставаться одним из терапевтических предпочтений для современного врача. Данная характеристика в полной мере относится и к пероральному цефалоспорину III поколения цефиксиму, который уже более 20 лет с успехом применяется в клинической практике, в том числе и по обсуждаемому в настоящей статье показанию [35].

Цефиксим демонстрирует активность в отношении ведущих возбудителей внебольничных инфекций дыхательных путей, в т. ч. и обострения ХОБЛ: *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* и (в большинстве случаев) *S. pneumoniae*. С фармакодинамической точки зрения эффективность цефиксима определяется временем, в течение которого концентрация несвязанного препарата в 4–5 раз превышает значение минимальной подавляющей концентрации (МПК) в очаге инфекции (T>МПК) [36]. Для достижения оптимального бактерицидного эффекта β-лактамного

Рисунок. Наиболее вероятные возбудители обострения с учетом тяжести течения ХБ/ХОБЛ и факторов риска [24, 25, с изменениями]



* Факторы риска: возраст ⩾ 65 лет, сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, частые обострения (⩾2 в год).
** Предикторы инфекции *P. aeruginosa*: частые курсы антибиотиков (>4 за последний год), $ОФВ_1$ < 30%, выделение *P. aeruginosa* в предыдущие обострения, частые курсы системных ГКС (>10 мг преднизолона в последние 2 недели), бронхоэктазы.

антибиотика показатель T>МПК должен перекрывать интервал между его последовательными введениями не менее чем на 50–60%. С этой точки зрения даже при однократном суточном приеме среди пероральных цефалоспоринов цефиксим характеризуется наиболее длительным периодом полувыведения, достигающим 3–4 ч [37] и обеспечивающим требуемые условия для надежной эрадикации *Haemophilus* spp. (МПК ⩽ 1 мкг/мл), чувствительного к пенициллину *S.pneumoniae* (МПК ⩽ 1 мкг/мл) и *M. catarrhalis*. Здесь же следует упомянуть и активность антибиотика против чувствительных штаммов энтеробактерий (МПК ⩽ 1 мкг/мл) – *E. coli* и *K. pneumoniae* [38].

Возможность однократного приема – важное свойство цефиксима, обеспечивающее высокую комплаентность пациентов и, несомненно, эффективность лечения [35]. Выводы о лучшей приверженности рекомендуемому режиму терапии при сокращении кратности приема лекарственного средства не подлежат сомнению. Так, J Peshere и соавт. [39] было показано, что при однократном приеме в сутки лекарственного средства предписанный режим нарушался в 14,9% случаев, а при трех- и более кратном приеме – в 27% случаев. При этом очевидно, что достижение адекватной приверженности пациента врачебным рекомендациям не является самоцелью, поскольку невысокая комплаентность сопровождается более низкой терапевтической эффективностью. Этот тезис в полной мере может быть применим и к антибактериальной терапии больных, переносящих внебольничные инфекции дыхательных путей [40, 41].

Все сказанное выше, а также хорошая переносимость цефиксима (наиболее частое нежелательное явление при его приеме – диарея – в реальной практике встречается в 9,2 случаях на 1 000 пациентов [42]) объясняют высокую клиническую эффективность антибиотика при обострении ХОБЛ, достигающую > 80–85% и соседствующую с таковой «респираторных» фторхинолонов и амоксициллина/клавуланата [35].

Особый интерес представляют антимикробные препараты, прошедшие проверку временем, сохранившие высокую активность в отношении возбудителей обострения ХОБЛ. Данная характеристика в полной мере относится и к пероральному цефалоспорину III поколения цефиксиму

В настоящее время предлагается следующий подход к назначению антибиотиков у больных, переносящих инфекционное обострение ХОБЛ. Антибиотиками выбора у пациентов с легким и среднетяжелым обострением ХОБЛ без факторов риска (<2 обострений заболевания в течение года, возраст до 65 лет, отсутствие сердечно-сосудистых заболеваний, умеренные нарушения бронхиальной проходимости – $ОФВ_1$ ⩾ 50% от должных значений) являются амоксициллин, «современные» макролиды (азитромицин, кларитромицин), цефуроксим аксетил, цефиксим.

В отношении цефиксима, в частности, стоит отметить, что его в место в терапии обострений ХБ/ХОБЛ неоднократно обсуждалось экспертным сообществом и изучалось в рамках клинических исследований. Например, в исследовании, включившем 218 амбулаторных пациентов с обострением хронического бронхита, цефиксим продемонстрировал сравнимую клиническую эффективность с амоксициллином/клавуланатом и ципрофлоксацином [43]. Исследование, проведенное российскими авторами, продемонстрировало высокую эффективность (84%) цефиксима при обострении ХОБЛ [44]. В исследовании J Lorenz и соавт. [45], включившем 222 пациента с обострением ХОБЛ, 5-дневный курс цефиксима не уступал по эффективности 10-дневному курсу терапии. В настоящее время применение цефиксима в лечении неосложненного обострения ХОБЛ регламентировано на страницах проекта Федеральных клинических рекомендаций по ведению больных с ХОБЛ [2] (*табл.*).

В исследовании, включившем 218 амбулаторных пациентов с обострением хронического бронхита, цефиксим продемонстрировал сравнимую клиническую эффективность с амоксициллином/клавуланатом и ципрофлоксацином

У пациентов с ХОБЛ, имеющих факторы риска (возраст ⩾ 65 лет, сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, частые обострения ⩾2 в год), а также у больных с тяжелой ХОБЛ рекомендуется применение «респираторных» фторхинолонов (левофлоксацин, моксифлоксацин) или «ингибиторозащищенных» пенициллинов (амоксициллин/клавуланат). Присутствие же факторов риска синегнойной инфекции ($ОФВ_1$<30% от должных значений, хроническое отделение гнойной мокроты, наличие бронхоэктазов, предшествующее выделение *P. aeruginosa* из мокроты) определяет выбор в пользу левофлоксацина в дозе 750 мг/сут или ципрофлоксацина.

Продолжительность антибактериальной терапии различных ИНДП до настоящего времени является предметом дискуссий. Например, рекомендуемая длительность антибактериальной терапии обострений ХОБЛ, согласно руководству COLD, варьирует от 5 до 10 дней [1]. Однако стоит заметить, что именно продолжительность лечения является одним из ключевых факторов, определяющих комплаентность лекарственной терапии. В настоящее время мы обладаем результатами целого ряда исследований, показавших эффективность коротких курсов антибиотиков при обострении ХБ/ХОБЛ [45–47], и в реальной клинической практике у пациентов с нетяжелым обострением ХБ/ХОБЛ с успехом могут использоваться 5-дневные курсы антимикробной терапии с учетом вышеизложенных рекомендаций по выбору антибиотика.

ПАНЦЕФ®

цефиксим

для детей и взрослых

- Цефалоспорин третьего поколения
- Применяется у детей с 6 месяцев
- Возможность применения при беременности
- Пероральный прием 1 раз в сутки

реклама

РУ № ЛСР – 009444/09
РУ № ЛСР – 001308/09

Высокая антибактериальная активность

грам (+) микроорганизмы:

грам (-) микроорганизмы:

АЛКАЛОИД
Республика Македония

ООО «АЛКАЛОИД-РУС»
119048 Россия г. Москва,
ул. Усачева, д. 33, стр. 2,
тел.: +7 (495) 502–92–97

ЛИТЕРАТУРА

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017. Available from: http://goldcopd.org/gold-2017-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd/
2. Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Авдеев С.Н., с соавт. Проект – Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. Российское респираторное общество 2017. Доступно на: http://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/
3. Yoon H, Park Y, Rhee C et al. Summary of the Chronic Obstructive Pulmonary Disease Clinical Practice Guideline Revised in 2014 by the Korean Academy of Tuberculosis and Respiratory Disease. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*, 2017, 80(3): 230-240.
4. Buist A. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet,* 2007, 370(9589): 741-50.
5. Menezes A. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet*, 2005, 366 (9500): 1875-81.
6. Chuchalin A., Khaltaev N., Antonov N. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int J COPD*, 2014, 9: 963–74.
7. Available from: www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/
8. Center for Financing, Access and Cost Trends, Agency for Healthcare Research and Quality: Medical Expenditure Panel Survey, United States, 2012. Available from: http://www.ahrq.gov/
9. Anzueto A. Acute exacerbation of chronic bronchitis. *J Crit Illness*, 1999, 14: 27-33.
10. Soler-Cataluña J, Martínez-García M, Román Sánchez P, et al. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax,* 2005, 64: 925–31.
11. Donaldson G, Seemungal T, Bhowmik A, Wedzicha J. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax,* 2002, 57: 847–852.
12. Архипов В.В., Архипова Д.Е., Стукалина Е.Ю., Лазарев А.А.. Частота встречаемости отдельных фенотипов хронической обструктивной болезни легких в российской федерации, их характеристики и подходы к лечению. *Практическая пульмонология*, 2016, 3: 20-25.
13. Зырянов С.К., Фролов М.Ю., Белевский А.С.. Клинико-экономическая эффективность применения фиксированной комбинации индакатерол/гликопиррония бромид при лечении хронической обструктивной болезни легких. *Практическая пульмонология,* 2016, 4: 44-51.
14. Soler-Cataluña J, Martinez-Garcia M, Sanches L et al. Severe exacerbations and BODE index: two independent risk factors for death in male COPD patients. *Respir Med*, 2009, 103(5): 692–9.
15. Wouters E. Economic analysis of the Confronting COPD survey: an overview of results. *Respir Med*, 2003a, 97(Suppl C): 3–14.
16. Козлов С.Н., Рачина С.А., Домникова Н.П. и др. Фармакотерапия обострения хронического бронхита в амбулаторной практике: результаты фармакоэпидемиологического исследования. *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.*, 2001, 2: 148-155.
17. Зайцев А.А. с соавт. Фармакоэпидемиологические аспекты антибактериальной терапии инфекционного обострения хронической обструктивной болезни легких в военном госпитале. *Военно-медицинский журнал*, 2007, 328(10): 63-64.
18. Sethi S, Murphy T. Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med,* 2008, 359: 2355.
19. Mantero M, Aliberti S, Azzari C et al. Role of Streptococcus pneumoniae infection in chronic obstructive pulmonary disease patients in Italy. *Ther Adv Respir Dis*, 2017: 1-5.
20. Murphy T., Parameswaran G. Moraxella catarrhalis, a human respiratory tract pathogen. *Clin Infect Dis,* 2009, 49(1): 124-31.
21. Diederen B, van der Valk P, Kluytmans J et al. The role of atypical respiratory pathogens in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J,* 2007, 30: 240–4.
22. Kherad O, Rutschmann O. Viral Infections as a Cause of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Exacerbation. *Praxis,* 2010, 99(4): 235-240.
23. Lode H, Allewelt M, Balk S et al. A prediction model for bacterial etiology in acute exacerbations of COPD. *Infection,* 2007, 35: 143–9.
24. Miravitlles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, Trigueros JA, Cosío BG, Casanova C, Riesco JA, et al. Spanish COPD guidelines (GesEPOC) 2017. Pharmacological treatment of stable chronic obstructive pulmonary disease. *Arch. Bronconeumol.*, 2017, 53: 324–335.
25. Balter MS, Hyland RH, Low DE, Mandell L, Grossman RF. Chronic Bronchitis Working Recommendations on the management of chronic bronchitis: A practical guide for Canadian physicians. *Can. Respir. J.*, 2003, 10: 3B–32B.
26. Anthonisen N, Manfreda J, Warren C, et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med*, 1987, 106: 196-204.
27. Ram F, Rodriguez-Roisin R, Granados-Navarrete A, et al. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006, (2): CD004403.
28. Stockley R, O'Brien C, Pye A, et al. Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. *Chest*, 2000, 117: 1638–45.
29. Sager R, Kutz A, Mueller B, Schuetz P. Procalcitonin-guided diagnosis and antibiotic stewardship revisited. *BMC Med*, 2017 Jan 24, 15(1): 15.
30. Schuetz P, Suter-Widmer I, Chaudri A, et al. Procalcitonin-Guided Antibiotic Therapy and Hospitalisation in Patients with Lower Respiratory Tract Infections (ProHOSP) Study Group. Prognostic value of procalcitonin in community-acquired pneumonia. *Eur. Respir. J.,* 2011, 37(2): 384-392.
31. Albrich W, Dusemund F, Bucher B, et al. ProREAL Study Team. Effectiveness and safety of procalcitonin-guided antibiotic therapy in lower respiratory tract infections in «real life»: an international, multicenter poststudy survey (ProREAL). *Arch. Intern. Med.*, 2012, 172(9): 715-722.
32. Зайцев А.А., Овчинников Ю.В., Кондратьева Т.В. Биологические маркеры воспаления при внебольничной пневмонии. *Consilium Medicum*, 2014, 16(11): 36-41.
33. Yanyan Li, Linlin Xie, Shuzhen Xin. Values of procalcitonin and C-reactive proteins in the diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease having concomitant bacterial infection. *Pak J Med Sci*, 2017 May-Jun, 33(3): 566–569.
34. Dimopoulos G, Siempos II, Korbilla IP, et al. Comparison of first-line with second-line antibiotics for acute exacerbations of chronic bronchitis: a metaanalysis of randomized controlled trails. *Chest,* 2007, 132: 447-455.
35. Гучев И.А., Рафальский В.В., Мелехина Е.В. Роль цефиксима в терапии обострения хронической обструктивной болезни легких. *Клин Микробиол Антимикроб Химиотер*, 2008, 10(3): 271-289.
36. Craig WA, Ebert SC. Killing and regrowth of bacteria in vitro: a review. *Scand J Infect Dis,* 1990, 74(Suppl): 63-70.
37. Klepser ME, Marangos MN, Patel KB, et al. Clinical pharmacokinetics of newer cephalosporins. *Clin Pharmacokinet,* 1995, 28: 361-384.
38. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, Seventeenth Informational Supplement. CLSI document M 100-S17 [ISBN 1-56238-625-5]. Clinical and Laboratory Standards Institute, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA. 2007.
39. Pechere JC, Hughes D, Kardas P, et al. Non-compliance with antibiotic therapy for acute community infections: a global survey. *Int J Antimicrob Agents*, 2007, 29: 245-253.
40. Venuta A, Laudizi L, Beverelli A, et al. Azithromycin compared with clarithromycin for the treatment of streptococcal pharyngitis0 in children. *J Int Med Res,* 1998, 26: 152-158.
41. Agarwal G, Awasthi S, Kabra SK, et al. Three days versus five day treatment with amoxicillin for non-severe pneumonia in young children: a multicenter randomized controlled trial. *BMJ,* 2004, 328: 791.
42. Wilton LV, Pearce GL, Mann RD. A comparison of ciprofloxacin, norfloxacin, ofloxacin, azithromycin and cefixime examined by observational cohort studies. *Br J Clin Pharmacol,* 1996, 41: 277-284.
43. Cazzola M, Vinciguerra A, Beghi G, et al. Comparative evaluation of the clinical and microbiological efficacy of co-amoxiclav vs cefixime or ciprofloxacin in bacterial exacerbation of chronic bronchitis. *J Chemother*, 1995, 7(5): 432-41.
44. Цой А.Н., Сафонова Е.В., Гучев И.А. Цефиксим. Клиническая эффективность при обострении нетяжелой хронической обструктивной болезни легких и влияние на развитие рецидивов заболевания. *Лечащий врач*, 2011, 1. Доступно на: http://www.lvrach.ru/2011/01/15435111/
45. Lorenz J, Steinfeld P, Drath L, Keienburg T, et al. Efficacy and Tolerability of 5- vs 10-Day Cefixime Therapy in Acute Exacerbations of Chronic Bronchitis. *Clin Drug Investig*, 1998, 15(1): 13-20.
46. Masterton R, Burley C. Randomized, double-blind study comparing 5- and 7-day regimens of oral levofloxacin in patients with acute exacerbation of chronic bronchitis. *Int J Antimicrob Agents*, 2001, 18: 503-12.
47. Falagas M, Avgeri S, Matthaiou D, Dimopoulos G. Short-versus long-duration antimicrobial treatment for exacerbations of chronic bronchitis: a meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*, 2008, 62(3): 442-50.

10.21518/2079-701X-2017-18-21-25

А.А. ВИЗЕЛЬ[1], д.м.н., профессор, **И.Н. САЛАХОВА**[1], **И.Ю. ВИЗЕЛЬ**[1], к.м.н., **А.Р. ВАФИНА**[1], **В.И. ИЛЬИНСКИЙ**[2], **Э.З. КУДРЯВЦЕВА**[3], **В.А. СЕРГЕЕВ**[4], к.м.н.
[1] Казанский государственный медицинский университет Минздрава России
[2] Российская клиническая больница Минздрава Республики Татарстан
[3] Государственная клиническая больница №16, Казань
[4] Городская клиническая больница №12, Казань

ОЦЕНКА ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ,

НАПРАВЛЕННЫХ НА ГОСПИТАЛИЗАЦИЮ В ПУЛЬМОНОЛОГИЧЕСКИЕ ОТДЕЛЕНИЯ КАЗАНИ

Актуальность работы. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является предметом многих международных исследований, что ведет к постоянному обновлению клинических рекомендаций и стандартов диагностики и лечения этого заболевания. Целью была оценка клинического состояния больных ХОБЛ, функциональных данных и особенностей их лечения в трех пульмонологических отделениях г. Казани. Материал и методы. Было обследовано 100 больных ХОБЛ в условиях стационара — 98 мужчин (98%) и 2 женщины (2%), средний возраст которых составлял 65,14 ± 0,81 (8,14) года (медиана – 66 лет), только 23% были моложе 60 лет. Исследование было наблюдательным, неинтервенционным. Результаты. По классификации GOLD 2007 больные распределились следующим образом: GOLD I (ОФВ1 80% и более) – у 4%, GOLD II (ОФВ1 50–79%) – у 22%, GOLD III (ОФВ1 30–49%) – у 49%, GOLD IV (ОФВ1 менее 30%) – у 25%. По классификации ABCD GOLD 2017 к подгруппе С был отнесен 1 больной, 99 — к подгруппе D. Наиболее часто применявшейся схемой лечения оказалось сочетание бронхолитиков короткого действия с комбинацией ИГКС/ДДБА. Антихолинергические препараты длительного действия получал только каждый третий больной. Заключение. В ходе исследования выявлены существующие тренды в лечении больных ХОБЛ. Намечены перспективы улучшения оказания помощи больным ХОБЛ.

Ключевые слова: *хроническая обструктивная болезнь легких, спирометрия, вопросники, классификация, лечение, клинические рекомендации.*

A.A. VIZEL[1], **MD, Prof., I.N. SALAKHOVA**[1], **I.Y. VIZEL**[1], **PhD in medicine, A.R. VAFINA**[1], **V.I. ILYINSKY**[2], **E.Z. KUDRYAVTSEVA**[3], **V.A. SERGEEV**[4], **PhD In medicine**
[1] **Kazan State Medical University of the Ministry of Health of Russia**
[2] **Russian Clinical Hospital of the Ministry of Health of Republic of Tatarstan**
[3] **State Clinical Hospital No.16, Kazan**
[4] **Municipal Clinical Hospital No.12, Kazan**

EVALUATION OF MAINTENANCE OF PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE AIMED AT HOSPITALIZATION IN PULMUNOLOGIC DEPARTMENTS OF KAZAN

Relevance of work. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a subject of many international studies, which leads to permanent renewal of clinical recommendations and standards of diagnostics and therapy of this disease. The objective included evaluation of the clinical state of COPD patients, functional evaluation of data and peculiarities of their therapy in three pulmonologic departments of Kazan. Materials and methods. 100 COPD patients in conditions of inpatient department: 98 men (98%) and 2 women (2%), whose average age reached 65.14 ± 0.81 (8.14) years (median – 66 y.o.), only 23% were younger than 60 y.o.. The study was observational and non-interventional. Results. By classification GOLD-2007 patients were distributed in the following way: GOLD I (FEV_1 80% and more) – in 4%, GOLD II (FEV_1 50–79%) – in 22%, GOLD III (FEV_1 30–49%) – in 49%, GOLD IV (FEV_1 lower than 30%) – in 25%. By ABCD GOLD-2017 classification 1 patient was referred to Group C and 99 – to subgroup D. Combination of short term broncholytics and combination of iGCS/LABA was the most frequently used therapy. Only each third patient received long acting anticholinergic drugs. Conclusion. In the course of the study significant trends in therapy of COPD patients were detected. Prospects of improvement of rendering help to COPD patients were specified.

Keywords*: chronic obstructive pulmonary disease, spirometry, questionnaires, classification, therapy, clinical recommendations.*

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) остается заболеванием, требующим значительных затрат системы здравоохранения [1]. Эксперты Глобальной инициативы GOLD в четвертый раз с момента ее создания существенно изменили как классификацию ХОБЛ, так и алгоритм выбора и последовательности применения лекарственных средств [2]. До 2011 г. все клинические исследования ХОБЛ использовали оценку степени тяжести болезни согласно снижению одного показателя – $ОФВ_1$ относительно должных величин [3]. В 2011 г. новая система ABCD стала трехмерной. Спирометрию дополнили частотой обострений и выраженностью жалоб больных, на основании отдельных клинических исследований и согласительного консенсуса экспертов каждому типу стала соответствовать своя модель лечения [4]. Отечественные клинические рекомендации учли все особенности GOLD-2011, однако не стали включать в себя эту трехмерную систему [5], в чем оказались весьма дальновидными, поскольку вскоре зарубежные эксперты предло-

жили новый подход к классификации ХОБЛ. В документе GOLD-2017 система ABCD стала двухмерной, основанной на частоте обострений в течение последнего года и выраженности жалоб больных, выявленных с помощью вопросников. Роль спирометрии ограничили этапом постановки диагноза ($ОФВ_1$/ФЖЕЛ менее 0,7 после бронхолитика) и, как это ни парадоксально, исключили из критериев выбор лекарственных средств. Лечение обструктивного заболевания перестало зависеть от выраженности бронхиальной обструкции [2]. Тем не менее последний пересмотр GOLD расширил показания к назначению бронхолитиков длительного действия и более четко определил показания к назначению ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) [2], что получило положительную оценку отечественных пульмонологов [6, 7]. Столь существенные перемены в классификации ХОБЛ требуют ее переосмысления в условиях реальной клинической практики, что и стало причиной проведения данного исследования.

Целью работы был анализ лечения больных ХОБЛ, направленных на госпитализацию в пульмонологические отделения г. Казани.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Было обследовано 100 больных ХОБЛ, находившихся в стационарах: 98 мужчин (98%) и 2 женщины (2%), средний возраст которых составлял 65,14 ± 0,81 (8,14) года (медиана – 66 лет), только 23% были моложе 60 лет. Всем больным были проведены физикальное обследование, опрос по стандартизированным вопросникам CAT и mMRC [8], и в тот же день записана спирограмма форсированного выдоха на приборе «Спиробанк» (MIR, Италия) с обработкой и фиксацией результатов программой WinspiroPro. Индекс курения составил 46,17 ± 2,68 (26,8) пачка/лет, причем в 94% случаев он был выше 10 пачка/лет. Для создания базы данных и статистической обработки была использована программа SPSS-18. При параметрической оценке значения представлены как среднее значение, ошибка средней и стандартное отклонение (M ± m (сигма)).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Спирометрия, проведенная в день опроса пациентов, позволила оценить степень тяжести вентиляционной недостаточности и разделить больных согласно классификации GOLD-2007. Среднее значение ФЖЕЛ составляло 67,93% ± 1,89 (18,8)% от должной, отношение $ОФВ_1$/ФЖЕЛ – 51,52 ± 1,08 (10,78)%, а $ОФВ_1$ – 42,15 ± 1,70 (16,98)% от должного. У 74% пациентов $ОФВ_1$ был ниже 80% от должного. По классификации GOLD-2007 больные распределились следующим образом: GOLD I ($ОФВ_1$ 80% и более) – у 4%, GOLD II ($ОФВ_1$ 50–79%) – у 22%, GOLD III ($ОФВ_1$ 30–49%) – у 49%, GOLD IV ($ОФВ_1$ менее 30%) – у 25%. Для деления больных по классификации ABCD GOLD-2017 был проведен подсчет обострений за последний год. Среднее число обострений – 2,51 ± 0,22 (2,24), медиана обострений – 2 в течение года, 1 обострение было у 37% больных, 2 и более обострений – у 63%. Среднее значение госпитализаций до момента опроса составило 2,08 ± 0,13 (1,33) в течение последнего года. Поскольку на момент опроса пациенты находились в стационаре, то по данному критерию подгруппы A и B были исключены (критерием для групп C и D является минимум 1 госпитализация в течение года).

Чаще всего ХОБЛ сопровождала патология сердечно-сосудистой системы: у 66% была гипертоническая болезнь, у 46% – ишемическая болезнь сердца, у 43% – сердечная недостаточность. У 26% больных была ГЭРБ, у 8% – сахарный диабет, у 7% – аденома простаты

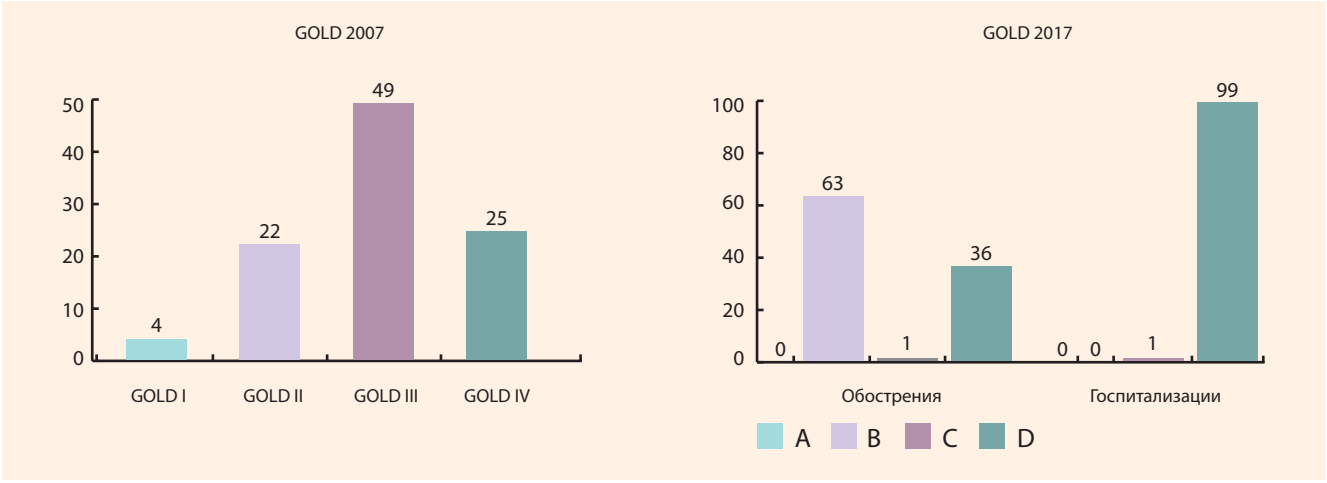
Чтобы разделить пациентов на подгруппы C или D, были проанализированы ответы на вопросники CAT и mMRC, рекомендованные к применению в России федеральными клиническими рекомендациями [8]. Среднее значение суммы баллов по шкале CAT было 23,09 ± 0,59 (5,91), медиана – 24. Только у 1 больного количество баллов по шкале CAT было менее 10 (1,7%), тогда как у 99 пациентов – 10 и более. Средний балл шкалы mMRC был 3,01 ± 0,07 (0,75), медиана – 3,0. Балл вопросника mMRC был равен 1 только у 2 больных, тогда как у остальных – 2 балла и более (98%). При сопоставлении двух вопросников к подгруппе C был отнесен 1 больной, 99 – к подгруппе D. Известно, что в России контингент госпитализированных больных ХОБЛ шире, чем в Европе или США, где в стационар попадают только крайне тяжелые больные. В связи с этим мы отдельно проанализировали распределение больных ХОБЛ по типам ABCD согласно частоте обострений без учета госпитализаций. В этом случае преобладали больные из групп B и D. Несоответствие старой и новой классификаций ХОБЛ наглядно отражает *рисунок 1*. Интересен тот факт, что при учете только обострений без госпитализаций 63% госпитализированных больных ХОБЛ относились к типу B.

Среднее значение сатурации составляло 95,12 ± 0,32 (3,14)% и было менее 95% у 35% больных. Средние значения частоты сердечных сокращений составили 81,04 ± 1,31 (13,17) в минуту. Тахикардия свыше 90 в минуту была у 9% (6 человек).

Чаще всего ХОБЛ сопровождала патология сердечно-сосудистой системы: у 66% была гипертоническая болезнь, у 46% – ишемическая болезнь сердца, у 43% – сердечная недостаточность. У 26% больных была ГЭРБ, у 8% – сахарный диабет, у 7% – аденома простаты. У 89% аллергологический анамнез не был отягощен.

Кашель был у 90% больных, у 79% отходила мокрота, у 33% мокрота была гнойной. 66% больных отмечали нарушения сна, 35% пациентов нуждались в применении бронхолитика короткого действия (БКД) в ночное время. Результаты ответов на вопрос о лучшем и худшем для состояния больных времени суток представлены на *рисун-*

Рисунок 1. Распределение 100 больных ХОБЛ по классификациям GOLD-2007 и GOLD-2017 (с учетом только обострений и с учетом госпитализаций)



ке 2, худшим временем суток для них чаще было утро. Однако только 5% пациентов не отметили снижения своей дневной активности вследствие ХОБЛ, а 87% связывали снижение дневной активности с утренними симптомами.

Опрос пациентов относительно их терапии показал, что, согласно тесту Мориски – Грин, полностью комплаентными были только 30% больных. Структура нарушений терапевтического сотрудничества представлена на *рисунке 3.*

Только 66% больных до госпитализации были хорошо обучены медработником правильному использованию своего ингалятора при первом визите. У 7% больных врач регулярно проверял правильность ингаляций на повторных визитах, у 24% – редко, у 29% – однократно, а в 49% случаев врач не оценивал технику ингаляций.

Наиболее эффективными в отношении улучшения своего состояния 44% назвали бронхолитики короткого действия, 27% – холиноблокатор длительного действия, 8% – комбинацию ингаляционных стероидов (ИГКС) с бета-2 адреномиметиками длительного действия (ДДБА, чаще всего будесонид/формотерол), двойные бронхолитики длительного действия – 3%, бета-2 адреномиметик длительного действия – 2%, системные стероиды и ингибитор фосфодиэстеразы-4 — по 1%, и 14% не смогли назвать наиболее эффективный для них препарат.

Среди наиболее удобных и эффективных средств доставки 44% больных назвали дозирующие аэрозольные баллончики (ДАИ), 22% – дозирующие порошковые ингаляторы (ДПИ), 20% не отметили различий, 8% отдали предпочтение небулайзерам и 3% – устройству Респимат®. При выборе частоты и кратности применения лекарств при ХОБЛ 38% предпочли бы проводить ингаляции только при необходимости, в то же время 35% согласились, что удобно вдыхать препарат 2 р/сут и 38% – 1 р/сут.

Лечение, которое получали больные ХОБЛ, отражено на *рисунках 4 и 5.*

Рисунок 4 отражает частоту применения каждой группы препаратов в любом варианте – по отдельности или в

Рисунок 2. Распределение больных ХОБЛ по ответам о лучшем и худшем для состояния времени суток (n = 100)

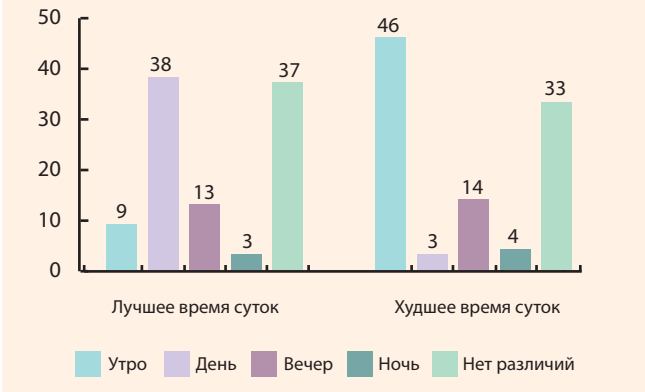


Рисунок 3. Частота разных вариантов нарушения терапевтического сотрудничества у пациентов с ХОБЛ (n = 100)

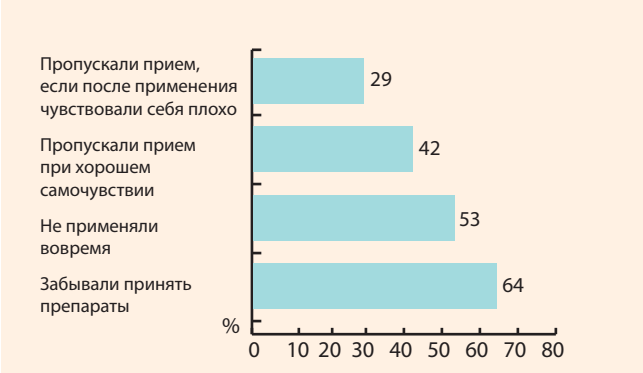


Рисунок 4. **Частота применявшихся схем лечения больных ХОБЛ**

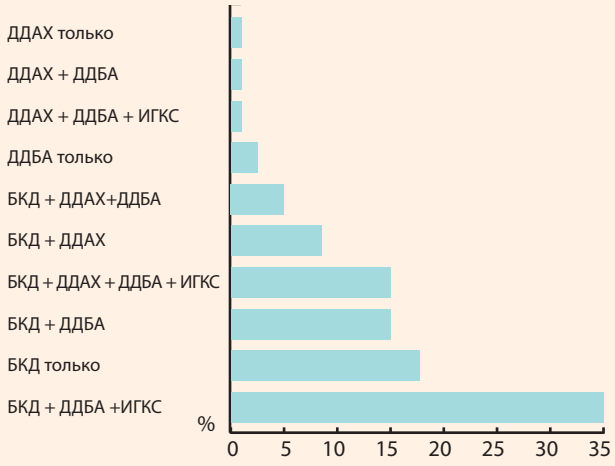


Рисунок 5. **Частота применения препаратов каждой из групп лекарственных средств**

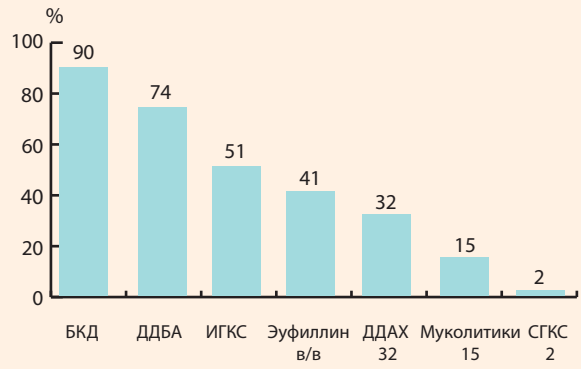
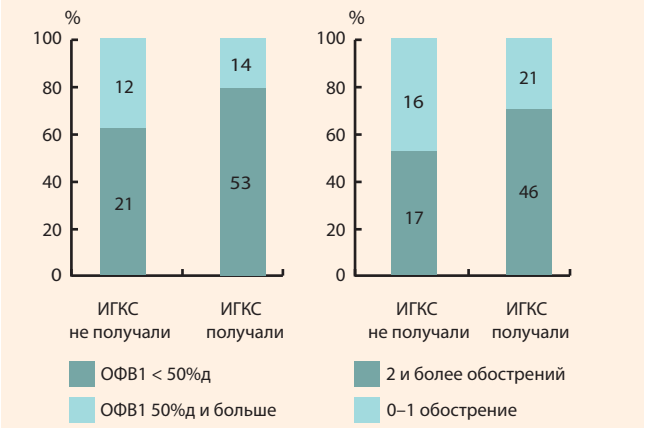


Рисунок 6. **Частота назначения ингаляционных глюкокортикостероидов у больных ХОБЛ с разной степенью снижения ОФВ1**



сочетании. При таком анализе лидировали бронхолитики короткого действия (90%), ДДБА (74%), ИГКС (51%), антихолинергические препараты (ДДАХ) составили только 32%.

Общая характеристика схем и отдельных препаратов не позволяет оценить адекватность их применения при ХОБЛ, поскольку существующие алгоритмы четко определяют назначение каждого из них. Так, применение ИГКС согласно GOLD-2011 было рекомендовано больным с частыми обострениями и при $ОФВ_1$ менее 50% от должного. Среди больных с $ОФВ_1$ менее 50% от должного ИГКС получали 70,3% пациентов (52 из 74), а среди больных с $ОФВ_1$ 50% и более – 50% (13 из 26). В обеих группах чаще всего был назначен будесонид. При построении таблиц 2 х 2, которые отражает *рисунок 6*, очевидно, что более высокая частота назначения ИГКС при $ОВФ_1$ менее 50% от должного и при 2 и более обострениях в году не была достоверной, что было подтверждено двумя критериями непараметрической статистики.

Более современная концепция деления больных ХОБЛ на ABCD типы предполагает не учитывать параметры спирометрии при назначении лечения, а опираться на частоту обострений и ответы на вопросники (наличие и выраженность жалоб). В связи с этим мы сопоставили частоту назначений ИГКС у больных при делении их на ABCD типы согласно GOLD-2017 *(табл. 1)*.

Все обследованные больные находились в стационарах, и абсолютное большинство имели жалобы и относились к типам B и D. ИГКС получали больные как D-, так и B-типов, без учета данных спирометрии (что соответствует документу GOLD-2017). 67% от всех больных получали ИГКС, 79% – среди пациентов с $ОФВ_1$ 50% от должного и больше, 69% – среди пациентов с 1 обострением в год или без обострений, 31,6% – среди больных с mMRC менее 2 баллов. Это позволяет заключить, что применение ИГКС было избыточным и не всегда обоснованным.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенная работа показала, что меняющиеся подходы Глобальной инициативы GOLD вносят проблемы в интерпретацию и применение результатов ранее проведенных клинических исследований ХОБЛ. Разделение больных по степени снижения $ОФВ_1$ как для оценки тяжести течения болезни, так и для назначения терапии (прежде всего ИГКС), существовавшее до 2011 г., сменилось в 2017 г. типами ABCD, где данные спирометрии не имеют значения. Существующие схемы лечения опираются на наличие обострений и выраженность жалоб. Сохраняющиеся обострения являются ключевым критерием для перехода к более активной терапии – назначению ИГКС с ДДБА, двойной бронходилатации, тройной терапии или комплексной фенотип-ориентированной терапии [2]. Такой критерий тяжести обострений, как наличие хотя бы 1 госпитализации в течение года, не вполне соответствует условиям отечественной медицины, где больной ХОБЛ может быть госпитализирован не только для купирования тяжелого обострения, но и для реабилитации, предупреждения обострения или по социальным показаниям. В связи

Таблица 1. Частота применения ИГКС у больных ХОБЛ согласно распределению по ABCD типам (n = 100; p > 0,1)

	mMRC менее 2 баллов	mMRC 2 балла и более
2 и более обострений	C 0 (0%)	D 46 (73%)
0–1 обострение	A 0 (0%)	B 21 (60,0%)

с этим были выявлены резкие различия в распределении типов ABCD по частоте обострений и по наличию госпитализаций. Этот факт логично обсудить при обновлении новой редакции отечественных клинических рекомендаций по диагностике и лечению ХОБЛ. Обновление подхода, а по сути – изменение классификации ХОБЛ и связанного с ней алгоритма терапии вполне логично требует проведения новых клинических исследований с существующими классами препаратов для лечения ХОБЛ. Обновленные схемы в значительной степени стали согласительными.

Исследование проходило в 2016–2017 гг., когда врачи не располагали документом GOLD-2017, тем не менее доля больных, получавших ИГКС, была высокой, очевидно, что врачи не выделяли фенотипы, при которых эта группа препаратов наиболее эффективна. Дискуссия о целесообразности, времени и месте применения ИГКС при ХОБЛ в настоящее время продолжается на уровне новых РКИ. До последнего времени ИГКС были рекомендованы наиболее тяжелым больным – с эозинофилией, частыми обострениями, но в недавно завершившихся исследованиях GLUCOLD-1 и GLUCOLD-2 было показано, что достоверными предикторами замедления снижения $ОФВ_1$ при лечении флутиказоном в сравнении с плацебо были меньшее число пачка/лет курения, сохранная диффузионная способность легких, ограниченная гиперинфляция и меньшее число воспалительных клеток в индуцированной мокроте. Эозинофилы мокроты и крови не имели прогностического значения в отношении влияния флутиказона на динамику $ОФВ_1$ [Snoeck-Stroband J.B. et al., 2015]. Прекращение применения ИГКС привело к усилению воспаления у больных со среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ, что указывает на то, что противовоспалительный эффект ИГКС при ХОБЛ не сохраняется после прекращения их приема [Kunz L.I. et al., 2017]. Публикации такого рода могут быть предвестниками изменений в фенотип-ориентированной терапии ХОБЛ.

В данном исследовании были выявлены проблемы, которые могут быть устранены врачами и руководителями органов здравоохранения. Прежде всего необходимо повышение уровня терапевтического сотрудничества, которое в этой группе больных ХОБЛ было достаточным только в 30% случаев. Кроме того, был выявлен недостаточный контроль за техникой ингаляций – только 7% больных сообщили, что их врач регулярно проверял правильность использования ингаляторов на каждом визите.

Предпочтение в средствах доставки определялось содержимым устройства – в 44% больные предпочитали бронхолитики короткого действия, в 44% случаев наиболее удобными и эффективными были ДАИ. Наиболее часто применяемой схемой лечения оказалось сочетание бронхолитиков короткого действия с комбинацией ИГКС/ДДБА. Антихолинергические препараты длительного действия получал только каждый третий больной. Предпочтения больных в частоте применения лекарств отсутствовали – примерно равные группы больных предпочитали принимать препараты по необходимости, 1 или 2 раза в день.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное наблюдательное неинтервенционное исследование позволило выявить существующие тренды в лечении больных, направленных на госпитализацию в пульмонологические отделения г. Казани: а) преобладание бронхолитиков короткого действия; б) избыточное применение ИГКС большинством больных; в) недостаточное применение антихолинергических бронхолитиков длительного действия, особенно – двойных бронходилататоров длительного действия; г) низкий уровень комплаентности пациентов и контроля медработниками за техникой применения ингаляторов. Это свидетельствует о наличии реальной перспективы улучшения оказания помощи больным ХОБЛ посредством приведения действий врачей в соответствие с постоянно обновляемыми федеральными клиническими рекомендациями.

ЛИТЕРАТУРА

1. Хабриев Р.У., Аринина Е.Е., Рашид М.А. Эпидемиологическое бремя хронической обструктивной болезни лёгких и бронхиальной астмы в РФ. *Современная организация лекарственного обеспечения*, 2015, 14: 19-31.
2. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (GOLD): 2017 report, 2017: 123 p. www.coldcopd.prg.
3. Хроническая обструктивная болезнь легких. Федеральная программа. Издание 2-е, переработанное, дополненное. Под ред. акад. РАМН, проф. А.Г. Чучалина. М., 2003. 61 с.
4. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2011 г.). Пер. с англ. под ред. А.С. Белевского. М.: Российское респираторное общество, 2012. 80 с.
5. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*, 2014, 24(3): 15-36.
6. Овчаренко С.И., Визель А.А., Гамова И.В., Добротина И.С., Загидуллин Ш.З., Купаев В.И., Недашковская Н.Г., Постникова Л.Б., Уханова О.П., Фассахов Р.С., Хамитов Р.Ф. Место фиксированной комбинации будесонид/формотерол в лечении хронической обструктивной болезни легких стабильного течения. Заключение Совета экспертов Приволжского федерального округа Российской Федерации. *Пульмонология*, 2017, 27(1): 114-121.
7. Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Визель А.А., Зырянов С.К., Игнатова Г.Л., Княжеская Н.П., Лещенко И.В., Овчаренко С.И., Синопальников А.И., Степанян И.Э., Трофимов В.И. Новые возможности в профилактике обострений хронической обструктивной болезни легких. Заключение группы специалистов Российского респираторного общества. *Пульмонология*, 2017, 27(1): 108-113.
8. Авдеев С.Н. Опросник ACQ – новый инструмент оценки контроля над бронхиальной астмой. *Пульмонология*, 2011, 21(2): 93-99.
9. Snoeck-Stroband JB, Lapperre TS, Sterk PJ, Hiemstra PS, Thiadens HA, Boezen HM, Ten Hacken NH, Kerstjens HA, Postma DS, Timens W, Sont JK, GLUCOLD Study Group. Prediction of Long-Term Benefits of Inhaled Steroids by Phenotypic Markers in Moderate-to-Severe COPD: A Randomized Controlled Trial. *PLoS One*, 2015, 10(12): e0143793.
10. Kunz LI, Ten Hacken NH, Lapperre TS, Timens W, Kerstjens HA, van Schadewijk A, Vonk JM, Sont JK, Snoeck-Stroband JB, Postma DS, Sterk PJ, Hiemstra PS, GLUCOLD Study Group. Airway inflammation in COPD after long-term withdrawal of inhaled corticosteroids. *Eur. Respir. J.*, 2017, 49(1): pii: 1600839. doi: 10.1183/13993003.00839-2016.

10.21518/2079-701X-2017-18-26-31

Г.Л. ИГНАТОВА, д.м.н., профессор, **В.Н. АНТОНОВ,** к.м.н., Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Челябинск

ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К НАЗНАЧЕНИЮ БРОНХОДИЛАТАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ХОБЛ

ПРИМЕРЫ ИЗ ПРАКТИКИ

В статье рассматриваются вопросы дифференцированного подхода к назначению бронходилатационной терапии у пациентов ХОБЛ на основании комплексной оценки вопросника по качеству жизни SGRQ, опросника CAT, прогностического индекса BODE, а также клинико-функциональных показателей (ОФВ1 и индекса mMRC). Приведены клинические примеры ведения пациентов. Целью исследования явилось изучение новых подходов к дифференцированному назначению бронходилатационной терапии. Материал и методы: в исследование всего было включено 49 пациентов мужского пола, проходивших лечение в ОКБ №4 и Городском пульмонологическом центре г. Челябинска в 2016–2017 годах. Проведен анализ медикаментозной терапии у всех пациентов. Оценка качества жизни (КЖ) проводилась с помощью двух опросников: русско-язычной версии опросника госпиталя Святого Георгия (SGRQ) и универсального опросника CAT. Рассчитан прогностический оценочный индекс BODE. Результаты и выводы: 1. Комбинированный препарат гликопиррония бромид/индакатерол 50/110 мкг – эффективное и безопасное средство для проведения бронходилатационной терапии у пациентов с различными вариантами течения ХОБЛ. 2. При применении двойной бронходилатационной терапии отмечается прирост ОФВ1 более чем на 60 мл, особенно у пациентов с высоким риском обострений и выраженными симптомами заболевания. 3. Применение вопросников качества жизни позволяет ориентироваться на правильность выбранной лечебной тактики как в ранние, так и в отдаленные периоды наблюдения за пациентами с ХОБЛ. 4. Применение прогностических индексов при выборе лечебной тактики позволяет оценить правильность назначений на ранних этапах ведения пациента.

***Ключевые слова**: ХОБЛ, двойная бронходилатационная терапия, гликопиррония бромид + индакатерол, качество жизни, прогностические индексы.*

G.L. IGNATOVA, MD, Prof., V.N. ANTONOV, PhD in medicine
South Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation

DIFFERENTIATED APPROACH TO THE APPOINTMENT OF BRONCHODILATOR THERAPY IN PATIENTS WITH COPD. EXAMPLES FROM PRACTICE

The article deals with the issues of differentiated approach to the appointment of bronchodilator therapy in COPD patients on the basis of a comprehensive assessment of the SGRQ quality of life questionnaire, CAT questionnaire, BODE prognostic index, and clinical and functional indicators (FEV1 and MRC index). Clinical examples of patient management are presented. The aim of the study was to study new approaches to the differentiated use of bronchodilator therapy. Material and methods: The study included 49 male patients treated in Regional Clinical Hospital No. 4 and the Pulmonary Center in Chelyabinsk in 2016-17. The analysis of drug therapy in all patients was conducted. The quality of life (QoL) was assessed using two questionnaires: the Russian-language version of the St. George Hospital (SGRQ) questionnaire, and the CAT universal questionnaire. The prognostic evaluation index BODE is calculated. Results and conclusions: 1. Combined preparation of glycopyrronium bromide / indacaterol 50/110 mcg is an effective and safe means for conducting bronchodilator therapy in patients with different variants of the course of COPD. 2. When double bronchodilator therapy is used, the increase in FEV1 by more than 60 ml is observed, especially in patients with a high risk of exacerbations and marked symptoms of the disease. 3. Application of quality of life questionnaires allows to be guided by correctness of the chosen medical tactics both in early, and in the remote periods of supervision of patients with COPD. 4. The use of prognostic indices in the selection of treatment tactics allows to evaluate the correctness of prescriptions at the early stages of patient management.

***Keywords**: COPD, double bronchodilator therapy, glycopyrronium bromide + indacaterol, quality of life, prognostic indices.*

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), несмотря на значительные достижения в области диагностики и лечения, остается одним из самых распространенных заболеваний современности [1]. Интерес к проблеме ведения пациентов с различными вариантами течения данной патологии растет год от года. При обращении к базе данных медицинских и биологических публикаций PubMed, созданной Национальным центром биотехнологической информации (NCBI), в настоящее время можно обнаружить более 71 тыс. публикаций по запросу «COPD», из них более 6 тыс. рассматривают вопросы медикаментозной терапии пациентов [2]. В вышедшей в 2017 г. у новой редакции GOLD проблеме терапии больных с различными вариантами течения ХОБЛ уделено пристальное внимание, особенно в свете новой классификации [1]. В отечественной литературе прикладным вопросам ведения таких пациентов также выделен довольно значительный раздел [3, 4]. В 2016 г. опубликованы Национальные клинические рекомендации «Хроническая обструктивная болезнь легких», в которых достаточно подробно и доступно изложена концепция современной терапии больных с данной патологией [4].

Выбор препарата для старта регулярной терапии ХОБЛ производится в зависимости от выраженности симптомов, при этом всем пациентам показаны бронхолитики длительного действия – комбинация ДДАХ/ДДБА или один из этих препаратов в режиме монотерапии [1, 4]. В настоящее время не подвергается сомнению приоритетное использование двойной бронходилатационной терапии [1, 4–7].

Сравнение показателей КЖ при различных способах терапии в течение длительного времени позволяет выявить достоверную эффективность проводимого лечения с точки зрения самого больного

Фармакотерапия ХОБЛ призвана достичь двух основных целей: контроля симптомов и уменьшения будущих рисков (т. е. обострений ХОБЛ и смертности) [1, 4]. Помимо основных индикативных показателей состояния респираторной системы у пациентов (ОФВ1, индекса одышки MRC, теста CAT и др.), необходимо помнить о качестве жизни больных и прогнозе заболевания у каждого конкретного пациента. Оценка качества жизни является актуальной потому, что изучение ее при ХОБЛ дает важную дополнительную информацию о влиянии заболевания на состояние больного. Оценка динамики показателей КЖ дает возможность оценить выраженность влияния заболевания на физическое, психологическое и социальное функционирование больного. Сравнение показателей КЖ при различных способах терапии в течение длительного времени позволяет выявить достоверную эффективность проводимого лечения с точки зрения самого больного [8].

Другим немаловажным аспектом качественного ведения пациента является оценка прогноза заболевания. В данном вопросе недостаточно глобальных или региональных показателей, у постели больного важнее с практической точки зрения оценить прогностические риски каждого конкретного пациента в текущей ситуации и в настоящее время. Большую помощь в этом вопросе дает изучение индексов BODE, DOSE или ADO в зависимости от того, какая цель преследуется [1]. Кроме того, данные показатели возможно определять в динамике, что особенно актуально при оценке эффективности проводимой терапии.

Целью исследования явилось изучение новых подходов к дифференцированному назначению бронходилатационной терапии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование всего было включено 49 пациентов мужского пола, проходивших лечение в ОКБ №4 и Городском пульмонологическом центре г. Челябинска в 2016–2017 годах. Клиническая характеристика пациентов представлена в *таблице 1*. Диагноз ХОБЛ выставлялся на основании критериев постановки диагноза GOLD-2016 [9]. Всем больным проведены клинические и инструментальные исследования: пульсоксиметрия; спирография на аппарате Microlab (MicroMedical Ltd., Англия), общая бодиплетизмография на приборе MasterScreenBody (Jaeger, Германия). Степень одышки оценивалась по модифицированной шкале Медицинского исследовательского центра (modified Medical Research Consil Scale, mMRC) в баллах от 0 до 4 [10]. Проведен 6-минутный тест, рассчитан индекс массы тела (ИМТ) по стандартной формуле: ИМТ = масса тела в килограммах/(рост в метрах)^2 и измеряется в кг/м^2. Проведен анализ медикаментозной терапии у всех пациентов. Оценка качества жизни (КЖ) проводилась с помощью двух опросников: русско-язычной версии опросника госпиталя Святого Георгия (SGRQ) и универсального опросника CAT [11, 12]. Рассчитан прогностический оценочный индекс BODE [10].

После подтверждения диагноза ХОБЛ пациенты были разделены на 3 группы наблюдения по градации симптомов и количества обострений (B, C, D). Характеристика больных представлена в *таблице 1*. Пациентам групп B, C, D была назначена двойная бронходилатирующая терапия препаратом Ультибро Бризхалер по 1 ингаляции 1 раз в день. Динамика изменения исследуемых параметров оценивалась в течение 6 месяцев от начала терапии.

Вопросник CAT состоит из восьми пар утверждений, которые противоположны относительно друг друга. Они охватывают такие аспекты, как кашель, отделение мокроты, затруднение дыхания, одышка, ограничение активности, уверенность, сон и энергичность. Пациенту предлагается отметить точку, которая ближе всего к его ощущениям. Каждой точке придается балл. Считается, что сумма набранных баллов от 0 до 10 означает незначительное влияние болезни на повседневную жизнь, от 11 до 20 – умеренное, от 21 до 30 – выраженное, от 31 до 40 – очень серьезное.

Таблица 1. Клиническая характеристика групп пациентов

	Группа риска B	Группа риска C	Группа риска D
Число пациентов, n	16	16	17
Возраст, годы	58,02 (53,37; 62,62)	58,34 (53,63; 63,05)	59,01 (55,09; 62,93)
Длительность ХОБЛ, годы	10,21 (6,02; 14,4)	10,89 (6,30; 15,48)	11,36 (6,44; 16,28)
Индекс курящего человека, пачка/лет	13,52 ± 3,15	12,56 ± 3,54	15,64 ± 5,12
ОФВ1, %	69,41 (64,88; 73,94)	49,96 (43,55; 56,37)	41,56 (35,9; 47,22)
ОФВ1/ФЖЕЛ, %	<0,7	<0,7	<0,7
Степень одышки, mMRC	3,34 (2,71; 3,98)	0,92 (0,42; 1,42)	3,65 (3,30; 4,00)
Индекс массы тела, кг/м^2	21,02 (19,24; 22,80)	21,54 (19,89; 23,19)	21,12 (19,23; 22,97)
6-минутный тест, м	212,44 (156,14; 268,74)	208,84 (151,04; 266,64)	184,19 (118,99; 249,3)
Количество обострений в год	0,9 (0,84; 0,96)	3,50 (2,18; 4,84)	3,66 (2,38; 4,95)

В отличие от вопросника SGRQ, CAT требует совсем немного времени для заполнения, что делает его удобным для повседневного использования в лечебной работе [8, 12].

Вопросник SGRQ позволяет проводить сравнительную оценку КЖ в зависимости от стадии заболевания, оценивать влияние различных программ фармакотерапии и других методов лечения, оценивать влияние на КЖ иных здравоохранительных инициатив, связанных с организацией медицинской помощи, с выбором врачебной тактики, с образовательными программами [8, 11]. Опросник SGRQ включает 76 вопросов, которые структурированы таким образом, что ответы на них отражают субъективную оценку больным респираторных расстройств (характера физической деятельности и ее ограничений, психосоциальной адаптации, влияния статуса здоровья на трудовую деятельность и повседневную активность, эмоционального восприятия болезни, отношений с близкими людьми, потребности в лечении, прогноза заболевания). SGRQ состоит из 4 шкал. Первая включает шкалу симптомов, вторая – шкалу активности, третья – воздействия (влияния). Четвертая шкала – общий счет.

Шкала симптомов (Symptoms) – затрагивает воздействие симптомов обструкции дыхательных путей, их частоту и серьезность.

Шкала активности (Activity) – связана с видами деятельности, которые мотивируют или затрудняют дыхание больного ХОБЛ.

Шкала воздействия (Impact) – включает ряд аспектов, связанных с социальной деятельностью и психологическими нарушениями, вызванными бронхообструктивным синдромом.

Также подсчитывается общий счет (Total), суммирующий влияние заболевания на общее состояние здоровья.

Оценка производится по 100-балльной шкале, при этом чем выше балл, тем более негативное влияние оказывает болезнь на КЖ респондента. Данный вопросник позволяет рассчитывать КЖ больных как в целом (шкала Total), так и отдельно по каждой из трех шкал: Symptoms, Activity, Impact. В исследованиях, проводимых в динамике заболевания, или при оценке эффективности различных лечебных программ клинически значимыми считаются изменения той или иной шкалы минимум на 4 балла [8].

Индекс BODE широко применяется для оценки состояния пациентов с бронхолегочной патологией и представляет собой мультипараметрическую систему балльной оценки состояния пациента с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), позволяющую предсказывать риск летального исхода от любой причины и от легочной патологии. Включает оценку следующих четырех параметров [1]:

1. Ограничение воздушного потока (форсированный объем выдоха за первую секунду – ОФВ1).
2. Пройденная дистанция при 6-минутном тесте ходьбы.
3. Степень одышки по шкале mMRC.
4. Индекс массы тела.

Таблица 2. Клинико-функциональные показатели в процессе наблюдения

Группа	Число пациентов (n)	Степень одышки, баллы		ОФВ1, %		Достоверность различий внутри группы, p
		Исходно	6 месяцев	Исходно	6 месяцев	
Группа B	16	3,34 (2,71; 3,98)	2,55 (1,81; 3,29)	69,41 (64,88; 73,94)	73,25 (69,03; 77,47)	
Группа C	16	0,92 (0,42; 1,42)	0,91 (0,35; 1,47)	49,96 (43,55; 56,37)	50,14 (44,47; 55,81)	
Группа D	17	3,96 (3,30; 4,62)	2,11 (1,5; 2,72)	41,56 (35,9; 47,22)	42,23 (38,58; 45,87)	p1-2 < 0,05
Достоверность различий между группами			p1-2 < 0,05			

Расчет индекса производится следующим образом. Определяется величина каждого показателя и соответствующий этой величине балл. Далее все баллы суммируются. Итоговое значение может быть в диапазоне от 0 до 10.

Для статистической обработки полученных результатов использовалась программа STATISTICA для WINDOWS 13. Рассчитывался доверительный интервал для разности средних. При анализе связей внутри групп применялся линейный парный коэффициент корреляции К. Пирсона.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Группы были сопоставимы по возрасту, степени тяжести ХОБЛ и другим клиническим показателям, достоверных различий не выявлено (p > 0,05). Пациентам групп B, C и D в качестве стартовой терапии был выбран комбинированный препарат гликопиррония бромид + индакатерол 50/110 мкг (Ультибро Бризхалер), который назначался по 1 ингаляции 1 раз в день. У 6 пациентов (50%) группы B в качестве фенотип-специфической терапии дополнительно был назначен N-ацетилцистеин 600 мг 1 раз в день. У 7 пациентов группы C был назначен N-ацетилцистеин. Шесть пациентов (50%) группы D получали дополнительно рофлумиласт 0,5 мг, 7 (%) – N-ацетилцистеин. Тройную бронходилатирующую терапию получал 1 пациент с отменой ИГКС через 3 месяца наблюдения. Коррекция терапии проводилась после анализа динамики опросников КЖ, CAT и прогностических индексов с учетом преобладания фенотипа ХОБЛ и показателей респираторной функции легких.

Клинико-функциональные показатели имели положительную динамику во всех 3 группах с различной степенью выраженности. Индекс mMRC достоверно уменьшился в группе D с 3,96 (ДИ 95%, 4,62;3.30) до 2,11 (ДИ 95%, 1,5; 2,72). В остальных группах изменения не были статистически достоверны. ОФВ1 во всех группах имел тенденцию к росту. При этом если в относительных величинах была зафиксирована статистически не значимая положительная тенденция, то в абсолютных цифрах был отмечен прирост более чем на 80–90 мл, особенно в группах C и B. Основные показатели отражены в *таблице 2*.

В исследовании была проанализирована динамика изменения качества жизни в течение трех месяцев наблюдения. Результаты представлены в *таблице 3*.

Таблица 3. Динамика показателей вопросника SGRQ

	Исходно				6 месяцев				Достоверность различий внутри группы, p
Шкалы	Symptoms	Activity	Impact	Total	Symptoms	Activity	Impact	Total	
Группы	Среднее, ДИ 95%				Среднее, ДИ 95%				
Группа B	**47,67** (45,22; 50,12)	**36,53** (34,19; 38,88)	**36,76** (34,34; 39,18)	**38,44** (36,84; 40,04)	**42,54** (40,84; 44,25)	**32,32** (30,54; 34,11)	**31,88** (29,84; 33,92)	**33,02** (30,12; 35,92)	**p1-5 < 0,05 p2-6 < 0,05 p3-7 < 0,05 p4-8 < 0,05**
Группа C	**46,66** (43,84; 49,48)	**37,48** (35,16; 39,81)	**35,33** (33,03; 37,64)	**37,38** (35,62; 39,14)	**40,65** (39,12; 42,19)	**32,73** (30,28; 35,18)	**31,26** (30,01; 32,51)	**32,83** (29,65; 36,02)	**p1-5 < 0,05 p2-6 < 0,05 p3-7 < 0,05 p4-8 < 0,05**
Группа D	**50,38** (48,09; 52,67)	**38,04** (36,13; 39,96)	**38,25** (36,33; 40,18)	**39,89** (37,87; 41,91)	**43,58** (41,04; 46,12)	**32,40** (29,71; 35,09)	**31,27** (28,82; 33,72)	**32,24** (29,73; 34,76)	**p1-5 < 0,05 p2-6 < 0,05 p3-7 < 0,05 p4-8 < 0,05**

При анализе полученных данных установлено, что исходные средние показатели шкал опросника SGRQ в исследуемых группах достоверно не различались (p > 0,05) (*табл. 3*). Через шесть месяцев после начала наблюдения выявлены изменения КЖ по всем шкалам опросника.

Немаловажным аспектом качественного ведения пациента является оценка прогноза заболевания. Большую помощь в этом вопросе дает изучение индексов BODE, DOSE или ADO в зависимости от того, какая цель преследуется

У пациентов группы B через 6 месяцев после начала наблюдения также выявлены изменения КЖ по всем шкалам опросника. По домену «Симптомы» наблюдалось снижение на 5,13 балла, по домену «Активность» – на 4,21 балла, по домену «Влияние» – на 4,88 балла, по суммарному показателю – на 5,42.

У пациентов группы C по домену «Симптомы» наблюдалось снижение на 6,01 балла, по домену «Активность» – на 4,75 балла, по домену «Влияние» – на 4,07 балла, по суммарному показателю – на 4,55.

Наиболее выраженные показатели отмечались у пациентов группы D: по домену «Симптомы» снижение на 6,8 балла, по домену «Активность» – на 5,64 балла, по домену «Влияние» – на 6,98 балла, по суммарному показателю – на 7,65. Таким образом, показатели качества жизни, имеющие абсолютно непредвзятую субъективную оценку со стороны самого пациента, показывают достаточную эффективность проводимой терапии.

Результаты анализа динамики показателей по вопроснику CAT представлены в *таблице 4*.

Исходные средние показатели шкал опросника CAT в исследуемых группах достоверно не различались (p > 0,05). В группах B, C и D в первые шесть месяцев наблюдения отмечается достоверное снижение показателя, что говорит о положительном влиянии лечения.

Кроме того, в исследовании был рассчитан и проанализирован прогностический оценочный индекс BODE до и после начала терапии. Во всех группах наблюдения индекс BODE имел статистически значимое уменьшение через шесть месяцев наблюдения. Статистических различий не выявлено, что говорит об эффективности препаратов. Основные результаты представлены в *таблице 5*.

Через 6 месяцев от начала наблюдения, после анализа данных клинико-функциональных показателей, динамики опросников SGRQ, CAT, прогностического индекса BODE проведен пересмотр проводимой терапии. У пациентов группы B продолжена терапия комбинацией гликопиррония бромид/индакатерол 50/110 мкг 1 раз в день. В группе C коррекции терапии не потребовалось. У одного пациента группы D были полностью отменены ИГКС, у 4 больных было решено отказаться от назначений рофлумиласта. Терапия N-ацетилцистеином продолжена.

Ниже представлены некоторые клинические примеры пациентов, вошедших в исследование.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

Клинический пример 1.

Женщина 62 лет, обратилась весной 2016 г. с жалобами на кашель по утрам, периодически с гнойным характером в небольшом количестве – 30–50 мл с утра, одышку при быстрой ходьбе на средние дистанции. Не обследовалась, диагноз не выставлялся. Одышку связывала с курением, ухудшение состояния – со сменой места жительства. Больная с высшим образованием, инженер, хотела отказаться от работы до посещения центра. Курит с 22-летнего возраста по 1,0–1,5 пачки в день, в последнее время стала курить больше. За последние 2 года отмечала по 1 эпизоду ухудшения состояния. Описывала ухудшения как усиление одышки и гнойности мокроты на фоне ОРВИ в осенне-зимний период, что требовало назначения антибактериальной терапии и небулайзерной терапии ипратропия бромидом/фенотеролом.

Спирометрия: ОФВ1 – 57% от должного, ОФВ 1/ФЖЕЛ <70%, ΔОФВ1 = 4% после ингаляции сальбутамола.

Поставлен диагноз: ХОБЛ (ОФВ1/ФЖЕЛ < 70%, ΔОФВ1 = 4%). Одышка по mMRC – 2 балла. Рекомендован гликопиррония бромид/индакатерол 50/110 мкг 1 раз в

Таблица 4. Динамика показателей вопросника CAT

Исходно			6 месяцев		
Группа B	Группа C	Группа D	Группа B	Группа C	Группа D
22,64 (19,16; 26,13)	**8,04** (6,93; 9,16)	**28,49** (24,84; 32,14)	**17,62** (16,24; 19,01)	**6,32** (5,78; 6,87)	**21,63** (19,62; 23,64)

Таблица 5. Динамика показателей оценочных индексов

Индекс	Исходно			6 месяцев		
	Группа B	Группа C	Группа D	Группа B	Группа C	Группа D
BODE	**4,17** (3,51; 4,83)	**3,56** (3,12; 4,01)	**3.57** (3,02; 4,13)	**2,49** (1,87; 3,12)	**1,99** (1,74; 2,24)	**2,49** (2,02; 2,96)

день утром, даны инструкции по использованию ингалятора Бризхалер®, фенотерол/ипратропия бромид – по потребности в случае усиления симптомов, флуимуцил, отказ от курения.

На визите через 2 месяца: отметила значительное улучшение самочувствия, увеличение работоспособности, уменьшение кашля. На спирографии – увеличение ОФВ1 до 65% от должных значений. Ингаляции ипратропий/фенотерол через небулайзер делает редко (около 1 р/неделю). Обратилась за советом по прекращению курения.

При применении двойной бронходилатационной терапии отмечается прирост ОФВ1 более чем на 60 мл, особенно у пациентов с высоким риском обострений и выраженными симптомами заболевания

Клинический пример 2.

Пациент Щ., 57 лет, находится на диспансерном наблюдении в городском консультативно-диагностическом пульмонологическом центре Челябинска с 2008 г. с диагнозом ХОБЛ, IV стадия, категория D, дыхательная недостаточность I степени.

При обращении в июне 2016 г. имели место следующие клинико-функциональные показатели: частота дыхания (ЧД) 22 в 1 мин, частота сердечных сокращений (ЧСС) 93 в 1 мин, артериальное давление (АД) 110/65 мм рт. ст., ОФВ1 27% от должного, ОФВ1/форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) 0,31, насыщение крови кислородом (SaO2) 86%, пройденное расстояние в тесте с 6-минутной ходьбой 65 м, степень одышки по mMRC 4 балла, показатель Total по SGRQ 61 балл, индекс BODE 8. На электрокардиограмме (ЭКГ): синусовый ритм с ЧСС 100 в 1 мин, синусовая тахикардия, повышенная нагрузка на правые отделы. Пациент в последние 3 года получал следующую терапию: тиотропия бромид (через ХандиХалер) 18 мкг 1 раз в день, будесонид/формотерол (через Турбухалер) 160/4,5 мкг 2 раза в день, сальбутамол по требованию, ацетилцистеин 600 мг 1 раз в день, кислород 2 л/мин через кислородный концентратор. За последний год наблюдения зарегистрировано 4 обострения ХОБЛ с госпитализациями в стационар.

Обратился с жалобами на одышку в покое, плохо купирующуюся после применения ингаляторов, учащенное сердцебиение, перебои в работе сердца. Было решено заменить тиотропия бромид 18 мкг и будесонид/формотерол 160/4,5 мкг 2 раза в день на комбинацию гликопиррония/индакатерол (Ультибро Бризхалер) 50/110 мкг 1 раз в сутки и будесонид (через Турбухалер) 200 мкг 2 вдоха 2 раза в день (с последующим снижением дозы). Остальная терапия оставалась без изменений.

Через 3 мес. лечения у пациента имели место следующие клинико-функциональные показатели: ЧД 20 в 1 мин, ЧСС 66 в 1 мин, АД 120/70 мм рт. ст., ОФВ1 38% от должного, ОФВ1/ФЖЕЛ 0,36, SaO2 92%, пройденное расстояние в тесте с 6-минутной ходьбой 115 м, степень одышки по mMRC 3 балла, показатель по SGRQ 44 балла, индекс BODE 5. На ЭКГ: синусовый ритм с ЧСС 75 в 1 мин, повышенная нагрузка на правые отделы. Субъективно пациент отмечал улучшение состояния, повышение толерантности к физической нагрузке, увеличение интервалов в использовании кислородного концентратора. Было принято решение об отмене будесонида. Пациент продолжает терапию: Ультибро Бризхалер 50/110 мкг 1 раз в сутки, N-ацетилцистеин 600 мг, сальбутамол 100 мкг по требованию.

ВЫВОДЫ

1. Комбинированный препарат гликопиррония бромид/индакатерол 50/110 мкг – эффективное и безопасное средство для проведения бронходилатационной терапии у пациентов с различными вариантами течения ХОБЛ.
2. При применении двойной бронходилатационной терапии отмечается прирост ОФВ1 более чем на 60 мл, особенно у пациентов с высоким риском обострений и выраженными симптомами заболевания.
3. Применение вопросников качества жизни позволяет ориентироваться на правильность выбранной лечебной тактики как в ранние, так и в отдаленные периоды наблюдения за пациентами с ХОБЛ.
4. Применение прогностических индексов при выборе лечебной тактики позволяет оценить правильность назначений на ранних этапах ведения пациента.

ЛИТЕРАТУРА

1. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (GOLD): Updated 2017. 123 p.
2. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=copd (обращение 22.07.2017).
3. Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Авдеев С.Н., Лещенко И.В., Овчаренко С.И., Шмелев Е.И. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких, *РМЖ*, 2014, 5: 331.
4. http://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/ (обращение 22.07.2017).
5. Antonio R Anzueto et al. The effect of indacaterol/glycopyrronium versus tiotropium or salmeterol/fluticasone on the prevention of clinically important deterioration in COPD. *International Journal of COPD*, 2017, 12: 1325–1337
6. Ficker JH, Rabe KF, Welte T. Role of dual bronchodilators in COPD: A review of the current evidence for indacaterol/glycopyrronium. Pulmonary Pharmacology & Therapeutics, 2017, 45: 19-33.
7. Claus F. Vogelmeier et all. Efficacy and safety of direct switch to indacaterol/glycopyrronium in patients with moderate COPD: the CRYSTAL open-label randomised trial. Respiratory Research, 2017, 18: 140.
8. Колосов В.П., Трофимова А.Ю., Нарышкина С.В. Качество жизни больных хронической обструктивной болезнью легких. Благовещенск, 2011. 132 с.
9. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (GOLD): Updated 2016. 80 p.
10. The MRC breathlessness scale addapted from Fletcher C.M., Discussion on the Diagnosis of Pulmonary Emphysema. *J R Soc Med September*, 1952, 45: 576-586.
11. St. George's Hospital Respiratory Questionnaire. URL: http://www.healthstatus.sgul.ac.uk. (дата обращения: 01.07.2016).
12. Белевский А.С. CAT-тест – диалог на одном языке с пациентом. 19-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания. Сборник резюме. М., 2009. С. 225.

10.21518/2079-701X-2017-18-32-38

З.Р. АЙСАНОВ, д.м.н., профессор, **Е.Н. КАЛМАНОВА**, к.м.н., **О.Ю. СТУЛОВА**
Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

РАННЕЕ НАЗНАЧЕНИЕ ИНГАЛЯЦИОННЫХ КОРТИКОСТЕРОИДОВ

ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

Статья посвящена концепции ранней терапии больных с интермиттирующим и легким течением бронхиальной астмы с использованием фиксированных комбинаций ингаляционных кортикостероидов и длительно действующих бета2-агонистов. Описаны основные патофизиологические и молекулярные механизмы данной терапии, а также синергизм ее компонентов и локальные противовоспалительные эффекты.
Значительное внимание уделено обоснованию различных стратегий назначения комбинаций, содержащих стероиды, в качестве начальной терапии: регулярному назначению фиксированных доз, использованию единого ингалятора для поддерживающей и симптоматической терапии, включающей ИКС у больных с интермиттирующей и легкой БА, отказу от регулярной терапии и использованию комбинаций только для терапии по требованию. Подчеркивается, что основанием для применения подобной стратегии служат низкая приверженность регулярной терапии ИКС у пациентов с редкими симптомами и нежелательность полной отмены низких доз ИКС у больных с легким течением заболевания из-за высокого риска развития обострений.
Существующие на сегодняшний день доказательства свидетельствуют о том, что концепция раннего назначения комбинаций по потребности позволяет сочетать симптоматическую и противовоспалительную терапию в рамках стартового лечения больных с легкими формами бронхиальной астмы.

Ключевые слова: *астма, ингаляционные кортикостероиды, бета2-агонисты.*

Z.R. AISANOV, MD, Prof., E.N. KALMANOVA, O.Y. STULOVA
Pirogov Russian National Research Medical Institute

EARLY PRESCRIPTION OF INHALATION CORTICOSTEROID IN BRONCHIAL ASTHMA

The article is devoted to the concept of early treatment of patients with intermittent and slight course of bronchial asthma with the use of fixed combinations of inhaled corticosteroids and long-acting beta2-agonists. It describes the basic pathophysiological and molecular mechanisms of this therapy, and the synergy of its components and the local anti-inflammatory effects.
Considerable attention is paid to the justification of different strategies for the prescription of steroid-containing combinations as initial therapy: regular prescription of fixed doses, use of a single inhaler for maintenance and symptomatic therapy, including ICS for patients with intermittent and mild BA, abandonment of regular therapy and use of combinations only for therapy on demand. It is emphasized that the basis for the application of such a strategy is low adherence to regular ICS therapy in patients with rare symptoms and undesirability of complete withdrawal of low dose ICS in patients with the light course of the disease because of the high risk of exacerbations.
Current evidence suggests that the concept of early prescription of combinations on demand allows combining symptomatic and anti-inflammatory therapy as part of the start of treatment of patients with mild bronchial asthma.

Keywords*: asthma, inhaled corticosteroids, beta2-agonists.*

По данным разных авторов, от 50 до 75% больных бронхиальной астмой (БА) страдают легкой формой заболевания, однако риск обострения не всегда адекватно оценивается [1]. Долгосрочными целями лечения БА, включая легкое течение заболевания, являются контроль симптомов и минимизация рисков будущих обострений, развития фиксированной бронхиальной обструкции и побочных эффектов проводимой терапии [2]. Тем не менее течение астмы во многих случаях не удается контролировать, несмотря на имеющиеся на сегодняшний день в распоряжении врача эффективные лечебные режимы [1, 3].

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ

Симптомы БА связаны не только с бронхоконстрикцией, но и с воспалением дыхательных путей (ДП) [4–8], и обе группы препаратов – как бета2-агонисты (Б2А), так и ингаляционные кортикостероиды (ИКС) обладают быстрым противовоспалительным действием.

Ингаляционные Б2А помимо расслабляющего действия на гладкую мускулатуру бронхов обладают и небронходилатационными эффектами, что обусловливает их влияние на обострения астмы. Бета-агонисты спо-

собны влиять на проникновение плазмы в слизистую ДП [9], тем самым снижая ее отек, через бета2-рецепторы влияя на эндотелиальные клетки и посткапиллярные венулы. Было показано быстрое протективное влияние Б2А на бронхоконстрикцию, вызванную аденозином, которая в большей степени опосредована медиаторами тучных клеток, а не прямым бронхоспастическим эффектом (как в случае с гистамином и метахолином) [10].

Быстрое противовоспалительное воздействие однократной высокой дозы ИКС было показано у астматиков с существенным снижением уровня эозинофилов мокроты, оксида азота (NO) в выдыхаемом воздухе, когда терапия показывала бронхопротективные эффекты по отношению к различным бронхопровокационным агентам и снижала кровонаполнение и отек слизистой бронхов [10–13]. Эти эффекты имеют достаточно сложную природу и частично могут объясняться снижением активности тучных клеток и их повышенным апоптозом.

ИКС и Б2А оказывают противовоспалительное действие не только по отдельности, но и взаимодействуя между собой, взаимно влияя и усиливая фармакологические эффекты друг друга при воздействии на клеточные мишени. Эти взаимодействия очень важны для использования их в качестве комбинированной симптоматической терапии.

ИКС увеличивают количество и чувствительность бета2-рецепторов к воздействию ингаляционных бета-агонистов, а последние, в свою очередь, повышают транслокацию глюкокортикостероидных рецепторов из клеточного цитозоля внутрь ядра, активируя их и делая более чувствительными по отношению к препаратам соответствующего механизма действия (*рис. 1*) [14].

ИКС и Б2А оказывают противовоспалительное действие не только по отдельности, но и взаимодействуя между собой, взаимно влияя и усиливая фармакологические эффекты друг друга при воздействии на клеточные мишени

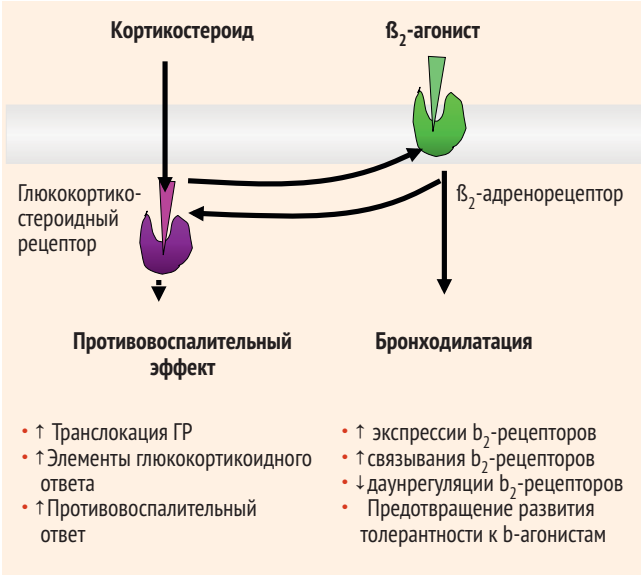
В отношении применения комбинации ИКС и Б2А важным представляется то, что оба компонента демонстрируют синергизм в отношении подавления высвобождения хемокинов (особенно вовлеченных в мобилизацию лимфоцитов и эозинофилов) из бронхиального эпителия и гладкомышечных клеток [15, 16]. Интересно то, что *in vitro* кортикостероиды ингибируют выведение Б2А гладкомышечными клетками бронхов и сосудов посредством быстрого (15-минутной продолжительности) негеномного эффекта, тем самым продлевая местное действие Б2А [17].

ОБОСНОВАНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ПОДХОДОВ К ТЕРАПИИ ИКС БОЛЬНЫХ С ИНТЕРМИТТИРУЮЩЕЙ И ЛЕГКОЙ БА

Синергизм компонентов и локальные противовоспалительные эффекты

Так как воспалительный процесс имеет место даже на ранних стадиях заболевания [18, 19], то его лечение является приоритетной задачей терапии БА [20].

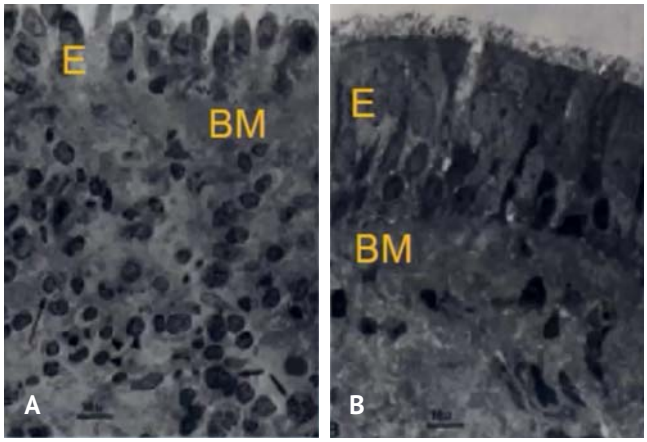
Рисунок 1. Взаимодействие между кортикостероидами и ДДБА



В связи с этим особую ценность приобретают исследования, подтверждающие влияние ингаляционных стероидов не только на клинические и функциональные показатели, но и непосредственно на морфологическую структуру бронхиального дерева. В одном из таких исследований было продемонстрировано, что ингаляционная терапия будесонидом в течение 3 мес. достоверно улучшала клинические показатели у 14 больных с недавно установленным диагнозом БА, такие как: суммарный балл симптомов астмы, $ОФВ_1$, ФЖЕЛ, утренние и вечерние показатели ПСВ [21].

Данное исследование также показало, что ИКС уменьшали общую воспалительную реакцию дыхательных путей. Помимо того, что отмечалось исчезновение эозинофилов, имело место и существенное снижение количества мононуклеарных клеток. Эти изменения сопровождались улучшением структуры эпителия с восстановлением интраэпителиальных нервов (*рис. 2*) [21].

Рисунок 2. Уменьшение воспалительной реакции дыхательных путей в результате применения ИКС



Эти наблюдения подтверждают, что стероиды не только влияют на количество различных воспалительных клеток, но и делают обратимыми деструктивные процессы в эпителии, чего до сих пор не продемонстрировал ни один класс препаратов.

Подходы к терапии ИКС при БА

Признание несоответствия между существующими рекомендациями и реальной клинической практикой, несмотря на большое количество руководств и образовательных инициатив [22], привело к появлению ряда исследований по изучению эффективности различных стратегий улучшения приверженности терапии и клинических исходов. Наиболее хорошо изученной, обоснованной и традиционно применяемой стратегией всегда считалась регулярная поддерживающая терапия комбинациями ИКС/ДДБА, при использовании которой больной получает фиксированные высокие дозы ИКС [23].

Также популярной стратегией является применение одной и той же фиксированной комбинации ИКС/ДДБА и для регулярной, и для симптоматической терапии (так называемый режим SMART – **S**ingle **M**aintenance **a**nd **R**eliever **T**herapy). Этот подход снижает риск тяжелых обострений у взрослых и подростков [24–26], а также у детей в возрасте 4–11 лет [27]. С использованием методологии скрытого электронного мониторинга ингаляторов было показано, что режим SMART снижал количество дней с плохой приверженностью терапии ИКС по сравнению со стандартной регулярной терапией с двукратным приемом фиксированной комбинации [25]. Вероятно, что улучшение приверженности является одной из причин уменьшения риска тяжелых обострений, а также повышения дозы в результате самостоятельного ее титрования в ответ на ухудшение течения заболевания [25]. Необходимо отметить, что в России режим SMART зарегистрирован для Симбикорта с 12 лет.

Признание несоответствия между существующими рекомендациями и реальной клинической практикой привело к появлению ряда исследований по изучению эффективности различных стратегий улучшения приверженности терапии и клинических исходов

Низкая приверженность регулярной терапии ИКС

Несмотря на то, что регулярное назначение фиксированных доз ИКС широко применяется как наиболее эффективная терапия в лечении астмы различной тяжести, тем не менее данная терапия характеризуется низким уровнем приверженности пациентов к их использованию в качестве контролирующей терапии при интермиттирующем и легком течении заболевания. Это является причиной нежелания врачей назначать ИКС подобным пациентам. Низкая приверженность в этом случае вполне объяснима, т. к. больным, не имеющим каких-либо постоянных симптомов, предлагается принимать регулярную терапию. Базы данных реальной клинической практики показывают, что большинство пациентов, которым назначена регулярная терапия стабильными дозами, принимают терапию ИКС от случая к случаю, используя примерно от 2 до 4 упаковок в течение года [23, 28].

Базы данных реальной клинической практики показывают, что большинство пациентов, которым назначена регулярная терапия стабильными дозами, принимают терапию ИКС от случая к случаю, используя примерно от 2 до 4 упаковок в течение года

Даже среди больных, госпитализированных вследствие тяжелого обострения, приверженность лечению ИКС снижается до 50% от назначенной дозы в течение 1 нед. после выписки из стационара [29]. И хорошо известно, что низкая приверженность приводит к недостаточно эффективному воздействию на воспаление, лежащее в основе заболевания, к повышенному риску обострений и риску летального исхода [30, 31–36]. Кроме того, чрезмерное использование монотерапии короткодействующими бета2-агонистами (КДБА) как единственно возможной симптоматической терапии при легкой астме приводит к тому, что регулярная терапия ИКС назначается с запозданием [37] и пациент достаточно долго не принимает никакой противовоспалительной терапии.

Риск полной отмены низких доз ИКС у больных с легким течением заболевания

В крупном метаанализе, посвященном вопросу отмены ИКС, в который было включено 1775 научных публикаций (из них 172 соответствовали критериям обзорных статей), было показано, что отмена низких доз ИКС у пациентов, получавших регулярную стероидную терапию в течение 6 мес., влечет за собой существенное повышение риска развития обострений (38%) в группе пациентов, прекративших прием низких доз ИКС [38], в то время как у больных, продолживших терапию низкими дозами ИКС, этот риск составлял 16%. Кроме того, отмечалось дополнительное клинически значимое ухудшение показателей легочной функции ($ОФВ_1$, утренней пиковой скорости выдоха) и суммарных баллов симптомов астмы у пациентов после отмены низких доз ИКС.

На сегодняшний день насчитывается по меньшей мере 6 исследований, в которых изучались эффекты деэскалации терапии с переходом от комбинации ИКС/ДДБА к монотерапии ИКС [39–44].

Данные этих исследований подтверждают, что в группах пациентов после отмены ДДБА и перехода на терапию только ИКС повышался риск развития обострений по сравнению с больными, продолжившими комбинированную терапию.

Проводились также исследования отмены ИКС и перехода на терапию антагонистами лейкотриенов у больных с персистирующей и легкой астмой, которые продемонстрировали, что прекращение стероидной терапии и переход на лечение антилейкотриеновыми препаратами приводит к достоверному повышению риска развития обострений у астматиков [45, 46].

Однако следует отметить, что в вышеприведенные исследования включались пациенты со стабильными симптомами в течение 4 нед., хотя в соответствии с основными международными рекомендациями решение об уменьшении объема терапии может быть принято через 12 нед. стабильного состояния на фоне назначенного лечения. Подобное сокращение вводного периода до 4 нед. могло быть причиной преселекции больных с низкой приверженностью терапии низкими дозами ИКС и привести к недооценке рисков, связанных с прекращением приема стероидной терапии.

Комбинированнная терапия по потребности – сочетание симптоматического и противовоспалительного эффектов

Все эти факторы стали причиной того, чтобы рассмотреть возможность альтернативного подхода к симптоматической терапии путем назначения фиксированной комбинации ИКС с ДДБА без поддерживающей терапии [47, 48]. Обоснованием этой стратегии является то, что: а) пациент с астмой получает помимо бронходилататоров еще и терапию, влияющую на воспаление, всегда лежащее в основе появления симптомов; б) появляется возможность избежать повышенного использования КДБА; в) такой подход позволяет титровать дозы ДДБА и ИКС в соответствии с потребностями пациентов. В этом случае больные автоматически получают дозу ИКС в рамках симптоматической терапии, результатом чего является повышение дозы ИКС по мере того, как отмечается ухудшение течения заболевания. Однако эта стратегия работает только в том случае, если бета-адренергический компонент имеет быстрое начало действия для немедленного купирования симптомов.

Существует много доказательств того, что комбинация ИКС и быстродействующих Б2А эффективна в том случае, если назначается по потребности в ответ на появление симптомов при любой тяжести течения астмы.

Существует много доказательств того, что комбинация ИКС и быстродействующих Б2А эффективна в том случае, если назначается по потребности в ответ на появление симптомов при любой тяжести течения астмы

В одном из исследований, проведенных в популяции взрослых пациентов, страдающих легкой астмой, было показано, что симптоматическая терапия ИКС и КДБА в одном ингаляторе так же эффективна, как и регулярное лечение ИКС [49].

Однако при назначении ИКС/КДБА отмечалось достоверно меньшее количество тяжелых обострений, чем при монотерапии КДБА, что подтверждает дополнительный положительный эффект стероидного компонента комбинированной симптоматической терапии.

У больных же с легкой БА в исследовании BEST было показано, что использование беклометазона дипропионата (БДП) и сальбутамола в одном ингаляторе не уступало по своей эффективности регулярной поддерживающей терапии ИКС [50]. В другом исследовании, проведенном среди пациентов с легким и среднетяжелым течением БА, было продемонстрировано, что время, в течение которого была отмечена неэффективность терапии, было примерно одинаковым и при назначении БДП и сальбутамола по потребности (в разных ингаляторах), и поддерживающей дозы ИКС, доза которых корректировалась через 6-недельные интервалы в зависимости от решения врача [51]. В похожем исследовании, в котором использовались отдельные ингаляторы для ИКС и КДБА для симптоматической терапии и регулярной терапии у детей [52], был показан сопоставимый уровень риска отсутствия эффективности терапии по сравнению с регулярной терапией фиксированными дозами ИКС. В этих исследованиях, возможно, был недооценен эффект в группе комбинированной симптоматической терапии, т. к. в случае использования препаратов в отдельных ингаляторах не было полной уверенности и контроля приема пациентом стероидного компонента, который был бы гарантирован в случае использования фиксированной комбинации.

Кроме того, в одной из опубликованных работ комбинация будесонида/формотерола (БУД/ФОР), назначаемая по потребности, продемонстрировала свое преимущество перед формотеролом (ФОР) в способности снижать уровень экспираторной фракции оксида азота (FeNO) и улучшать легочную функцию у больных с интермиттирующей астмой и повышенным исходным уровнем FeNO [53]. У больных со среднетяжелой и тяжелой БА в рамках программы Symbicort SMART комбинация БУД/ФОР, назначаемая в дополнение к поддерживающей терапии, снижала частоту тяжелых обострений по сравнению с таковой при приеме ФОР или тербуталина [54]. Все это указывает на необходимость проведения широкомасштабных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) для более глубокого изучения эффективности терапии ИКС/ДДБА по потребности у больных с легкой астмой [55, 56].

Таким образом, несмотря на то, что главными факторами, обосновывающими применение ИКС при интермиттирующей астме, являются присутствие воспаления [57] и то, что ИКС способны снижать риск тяжелых обострений у больных с интермиттирующими симптомами [58], на сегодняшний день мало данных о наличии четкого ориентира, при наличии которого необходимо начать терапию ИКС. Исследования, проведенные с использованием опросников, показывают, что ИКС обычно назначаются в случае устойчивого ухудшения уровня контроля БА [22].

НАПРАВЛЕНИЯ БУДУЩИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

По всей видимости, РКИ, в ходе которых изучались бы комбинации ИКС/ДДБА быстрого действия в качестве симптоматической терапии, могли бы оказаться наиболее важными для современной реальной клинической практики. Подобные РКИ нуждаются в правильном подборе основных конечных точек (критериев эффективности), отражающих уровень клинического контроля, риск обострений, показатели воспаления дыхательных путей [59]. В этих исследованиях помимо эффективности было бы необходимо также исследовать серьезные побочные эффекты и фармакоэкономические показатели по сравнению с таковыми при применении регулярной комбинированной поддерживающей терапии [60].

В связи с вышеизложенным было спланировано проведение исследований программы SYGMA (**SY**mbicort **G**iven as needed in **M**ild **A**sthma – Симбикорт по потребности при легкой астме), которые в настоящее время находятся в стадии завершения. Целью этой программы было изучение эффективности и безопасности БУД/ФОР, принимаемого по потребности у больных с легкой астмой. В программу входят 2 исследования III фазы (SYGMA1 [NCT02149199, зарегистрированное 16 мая 2014 г.] и SYGMA2 [NCT02224157, зарегистрированное 19 августа 2014 г.]), в которых сравниваются БУД/ФОР по потребности с регулярной терапией БУД плюс тербуталин по потребности или с тербуталином по потребности без регулярной терапии. В качестве первичных конечных точек были выбраны: контроль симптомов астмы [2] (определяемый по количеству недель с хорошо контролируемым течением заболевания) и годовая частота тяжелых обострений. Вторичные конечные точки включали в себя: среднее изменение предбронходилатационного объема форсированного выдоха за 1 сек ($ОФВ_1$) от исходных показателей; суммарный балл по вопроснику контроля астмы (Asthma Control Questionnaire – ACQ5), качество жизни, контроль симптомов астмы, количество ингаляций, измеренное с помощью электронного монитора использования Турбухалера (Turbuhaler® Usage Monitor – TUM), процент дней использования контролирующего препарата и побочные эффекты [61].

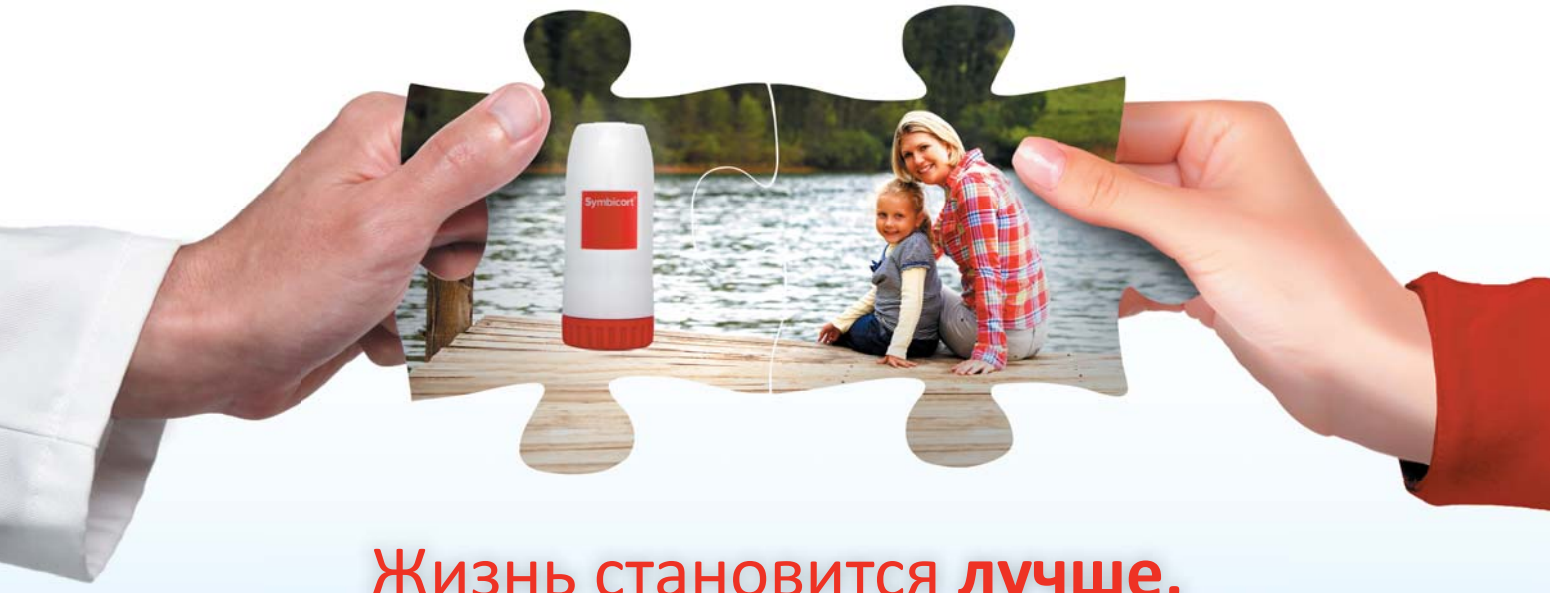
В настоящее время данные исследования завершены, ожидается опубликование их результатов, которые, несомненно, окажут влияние на дальнейшие подходы к терапии больных с интермиттирующей и легкой персистирующей БА.

На необходимость проведения похожих исследований при различной тяжести астмы в реальной клинической практике указывается в различных международных руководствах [2]. Вполне вероятно, что в ближайшем будущем будут получены убедительные результаты в пользу возможности осуществления контроля заболевания исключительно за счет комбинированной стероидсодержащей терапии по требованию при легком течении заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Dusser D, Montani D, Chanez P, de Blic J, Delacourt C, Deschildre A et al. Mild asthma: an expert review on epidemiology, clinical characteristics and treatment recommendations. *Allergy*, 2007, 62(6): 591-604. doi: 10.1111/j.1398- 9995.2007.01394.x.
2. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2017. Global Initiative for Asthma. 2017. http://ginasthma.org/2017-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention.
3. Pauwels RA, Pedersen S, Busse WW, Tan WC, Chen YZ, Ohlsson SV et al. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial. *Lancet*, 2003, 361(9363): 1071-1076. doi: 10.1016/S0140-6736(03)12891-7.
4. Romagnoli M, Vachier I, Tarodo de la Fuente P et al. Eosinophilic inflammation in sputum of poorly controlled asthmatics. *Eur Respir J,* 2002, 20: 1370-1377.
5. Bousquet J, Chanez P, Lacoste JY et al. Eosinophilic inflammation in asthma. *N Engl J Med,* 1990, 323: 1033-1039.
6. Djukanovic R, Wilson JW, Britten KM et al. Effect of an inhaled corticosteroid on airway inflammation and symptoms in asthma. *Am Rev Respir Dis*, 1992, 145: 669-674.
7. Gibson PG, Wong BJ, Hepperle MJ et al. A research method to induce and examine a mild exacerbation of asthma by withdrawal of inhaled corticosteroid. *Clin Exp Allergy*, 1992, 22: 525-532.
8. Jatakanon A, Lim S, Barnes PJ. Changes in sputum eosinophils predict loss of asthma control. *Am J Respir Crit Care Med,* 2000, 161: 64-72.
9. Greiff L, Wollmer P, Andersson M et al. Effects of formoterol on histamine induced plasma exudation in induced sputum from normal subjects. *Thorax,* 1998, 53: 1010-1013.
10. Barnes PJ. Scientific rationale for using a single inhaler for asthma control. *Eur Respir J*, 2007, 29: 587-595.
11. Gibson PG, Saltos N, Fakes K. Acute anti-inflammatory effects of inhaled budesonide in asthma: a randomized con- trolled trial. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001, 163: 32-36.
12. Erin EM, Zacharasiewicz AS, Nicholson GC et al. Rapid effect of inhaled ciclesonide in asthma: a randomized, placebo- controlled study. *Chest,* 2008, 134: 740-745.
13. Mendes ES, Horvath G, Campos M et al. Rapid corticoste- roid effect on beta(2)-adrenergic airway and airway vascular reactivity in patients with mild asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 2008, 121: 700-704.
14. Barnes P. Inhaled corticosteroids. *Pharmaceuticals,* 2010, 3(3): 514-540.
15. Nie M, Knox AJ, Pang L. Beta2-Adrenoceptor agonists, like glucocorticoids, repress eotaxin gene transcription by selec- tive inhibition of histone H4 acetylation. *J Immunol,* 2005, 175: 478-486.
16. Edwards MR, Johnson MW, Johnston SL. Combination therapy: synergistic suppression of virus-induced chemokines in airway epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol,* 2006, 34: 616-624.
17. Horvath G, Mendes ES, Schmid N et al. The effect of corticosteroids on the disposal of long-acting beta2-agonists by airway smooth muscle cells. *J Allergy Clin Immunol,* 2007, 120: 1103-1109.
18. Laitinen LA, Laitinen A, Haahtela T. Inflammatory cell populationin the airwaysof

Симбикорт® Турбухалер® в режиме SMART*– один ингалятор для поддерживающей и симптоматической терапии БА



Жизнь становится **лучше,** если правильные вещи **вместе**

- Снижает частоту обострений БА[1]
- Быстро облегчает симптомы[2]
- Действует на воспаление при каждой ингаляции[2]
- Обеспечивает достижение контроля БА[1]

СОКРАЩЕННАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА Симбикорт® Турбухалер® (Symbicort Turbuhaler)[3]

Регистрационный номер: П N013167/01. **Торговое название:** Симбикорт® Турбухалер®. **Лекарственная форма:** порошок для ингаляций дозированный. **Показания к применению:** бронхиальная астма, в качестве поддерживающей терапии и для купирования приступов (недостаточно контролируемая приёмом ингаляционных ГКС и бета2-адреностимуляторов короткого действия в качестве терапии по требованию, или адекватно контролируемая ингаляционными ГКС и бета2-адреностимуляторами длительного действия). ХОБЛ (Симптоматическая терапия у пациентов с тяжелой хронической обструктивной болезнью легких (ОФВ$_1$ < 50% от предполагаемого расчетного уровня) и с повторяющимися обострениями в анамнезе, которые имеют выраженные симптомы заболевания, несмотря на терапию бронходилататорами длительного действия). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к будесониду, формотеролу или ингалируемой лактозе, детский возраст до 6-ти лет, непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция. **С осторожностью:** туберкулез легких (активная или неактивная форма), грибковые, вирусные или бактериальные инфекции органов дыхания, тиреотоксикоз, феохромоцитома, сахарный диабет, неконтролируемая гипокалиемия, идиопатический гипертрофический субаортальный стеноз, тяжелая артериальная гипертензия, аневризма любой локализации или другие тяжелые сердечно-сосудистые заболевания (ишемическая болезнь сердца, тахиаритмия или сердечная недостаточность тяжелой степени), удлинение интервала QT (прием формотерола может вызвать удлинение QTc-интервала). **Способ применения и дозы:** Бронхиальная астма. Симбикорт Турбухалер не предназначен для первоначального лечения бронхиальной астмы интермиттирующего и легкого персистирующего течения. Подбор дозы препаратов, входящих в состав Симбикорта, происходит индивидуально и в зависимости от степени тяжести заболевания. А. Симбикорт Турбухалер в качестве поддерживающей терапии. Пациенту необходимо постоянно иметь при себе отдельный ингалятор с бета2-адреностимулятором короткого действия для купирования приступов. Взрослые (18 лет и старше): Симбикорт Турбухалер 80/4,5 мкг/доза и 160/4,5 мкг/доза: 1–2 ингаляции два раза в день. При необходимости возможно увеличение дозы до 4-х ингаляций два раза в день. Подростки (12–17 лет): Симбикорт Турбухалер 80/4,5 мкг/доза и 160/4,5 мкг/доза: 1–2 ингаляции два раза в день. Дети старше 6 лет: Симбикорт Турбухалер 80/4,5 мкг/доза: 1–2 ингаляции два раза в день. После достижения оптимального контроля над симптомами бронхиальной астмы при приеме препарата два раза в день, рекомендуется титровать дозу до минимальной эффективной, вплоть до приема препарата один раз в день в тех случаях, когда, по мнению врача, пациенту требуется поддерживающая терапия в комбинации с бронходилятатором длительного действия. Б. Симбикорт Турбухалер в качестве поддерживающей терапии и для купирования приступов. Взрослые (18 лет и старше): Симбикорт Турбухалер 80/4,5 мкг/доза и 160/4,5 мкг/доза: рекомендованная доза для поддерживающей терапии 2 ингаляции в сутки, принимаются по 1 ингаляции утром и вечером, или 2 ингаляции однократно только утром или только вечером. Для некоторых пациентов может быть назначена поддерживающая доза препарата Симбикорт Турбухалер 160/4,5 мкг/доза 2 ингаляции два раза в сутки. При возникновении симптомов необходимо назначение 1 дополнительной ингаляции. При дальнейшем нарастании симптомов в течение нескольких минут назначается еще 1 дополнительная ингаляция, но не более 6 ингаляций для купирования 1 приступа. Обычно не требуется назначения более 8 ингаляций в сутки, однако можно увеличить число ингаляций до 12 в сутки на непродолжительное время. Пациентам, получающим более 8 ингаляций в сутки, рекомендовано обратиться за медицинской помощью для пересмотра терапии. Дети и подростки до 18 лет: Симбикорт Турбухалер в качестве поддерживающей терапии и для купирования приступов не рекомендуется детям и подросткам. ХОБЛ. Взрослые: 2 ингаляции Симбикорт Турбухалер 160/4,5 мкг/доза два раза в день. Особые группы пациентов: нет необходимости в специальном подборе дозы препарата для пациентов пожилого возраста. Нет данных о приеме Симбикорта пациентами с почечной или печеночной недостаточностью. Так как будесонид и формотерол главным образом выводятся при участии печеночного метаболизма, то у пациентов с тяжелым циррозом печени можно ожидать замедление скорости выведения препарата. Дети до 6 лет: Симбикорт Турбухалер не рекомендован детям до 6 лет. **Побочное действие:** на фоне совместного назначения двух препаратов не было отмечено увеличения частоты возникновения побочных реакций. Наиболее частыми побочными реакциями, связанными с приемом препарата, являются такие фармакологически ожидаемые для ß2-адреномиметиков нежелательные явления, как тремор и учащенное сердцебиение; симптомы обычно имеют умеренную степень выраженности и проходят через несколько дней после начала лечения. **Форма выпуска:** порошок для ингаляций дозированный 80/4,5 мкг/доза и 160/4,5 мкг/доза, содержащий 60 доз и 120 доз препарата, состоящий из дозирующего устройства, резервуара для хранения порошка, резервуара для десиканта, мундштука и навинчивающейся крышки. Каждый ингалятор помещается в картонную пачку с инструкцией по применению. **Перед назначением препарата ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению.**
Информация предназначена для специалистов здравоохранения.

БА – бронхиальная астма.
* SMART – Симбикорт® Турбухалер® в режиме единого ингалятора для поддерживающей терапии и купирования приступов БА.

1. Rabe K. F., Pizzichini E. et al., Chest. 2006 Feb; 129(2): 246-256.
2. Balanag V. H. et al. Pulm. Pharmacol. Ther. 2006; 19(2): 139-147.
3. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Симбикорт® Турбухалер® 80/4,5 мкг/доза, 160/4,5 мкг/доза (порошок для ингаляций дозированный) с учетом изменений №1, 2, 3. Регистрационное удостоверение П N 013167/01 от 28.09.2011 г.

SYM_931 931 011_19/11/2015

Дополнительная информация предоставляется по требованию.
ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз»
Адрес: 125284, Москва, ул. Беговая, д. 3, стр. 1
Тел.: +7 (495) 799 56 99, факс: +7 (495) 799 56 98

AstraZeneca

newly diagnosed asthmatic patients: a quantitative ultrastructural study. *Abstract Eur Respir J*, 1990, 3(suppl 101): 156.
19. Juniper EF, Kline PA, Vanzieleghem MA, Ramsdale EH, O'Burney PM, Hargreave FE. Effect of long-term treatment with inhaled corticosteroid (budesonide) on airway hyperresponsiveness and clinical asthma in nonsteroid-dependent asthmatics. *Am Rev Respir Dis,* 1990, 42: 832-836.
20. Haahtela T, Jarvinen M, Kava T et al. Comparison of a b2-agonist terbutaline with an inhaled corticosteroid budesonide in newly detected asthma. *N Engl J Med,* 1991: 325, 388-392.
21. Laitinen L, Laitinen A, Haahtela T. A comparative study of the effects of an inhaled corticosteroid, budesonide, and a 132-agonist, terbutaline, on airway inflammation in newly diagnosed asthma: A randomized, double-blind, parallel-group controlled trial. *JACI*, 1992: 90: 32-42.
22. Rabe K, Adachi M, Lai C, Soriano JB, Vermeire PA, Weiss KB et al. Worldwide severity and control of asthma in children and adults: the global Asthma Insights and Reality surveys. *J Allergy Clin Immunol*, 2004, 114: 40-47.
23. Stempel DA, Stoloff SW, Carranza Rosenzweig JR, Stanford RH, Ryskina KL, Legorreta AP. Adherence to asthma controller medication regimens. *Respir Med*, 2005, 99: 1263-1267.
24. Rabe KF, Atienza T, Magyar P, Larsson P, Jorup C, Lalloo UG. Effect of budesonide in combination with formoterol for reliever therapy in asthma exacerbations: a randomised controlled, double-blind study. *Lancet,* 2006, 368: 744-753.
25. Patel M, Pilcher J, Pritchard A, Perrin K, Travers J, Shaw D et al. Efficacy and safety of maintenance and reliever combination budesonide-formoterol inhaler in patients with asthma at risk of severe exacerbations: a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med,* 2013, 1: 32-42.
26. Papi A, Corradi M, Pigeon-Francisco C, Baronio R, Siergiejko Z, Petruzzelli S et al. Beclometasone formoterol as maintenance and reliever treatment in patients with asthma: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*, 2013, 1: 23-31.
27. Bisgaard H, Le Roux P, Bjamer D, Dymek A, Vermeulen JH, Hultquist C. Budesonide/formoterol maintenance plus reliever therapy: a new strategy in pediatric asthma. *Chest*, 2006, 130: 1733-1743.
28. Suissa S, Ernst P, Benayoun S, Baltzan M, Cai B. Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. *N Engl J Med*, 2000, 343: 332-336.
29. Krishnan JA, Rickert KA, McCoy JV, Stewart DY, Schmidt S, Chanmugam A et al. Corticosteroid use after hospital discharge among high-risk adults with asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, 2004, 170: 1281-1285.
30. Williams LK, Peterson EL, Wells K, Ahmedani BK, Kumar R, Burchard EG et al. Quantifying the proportion of severe asthma exacerbations attributable to inhaled corticosteroid nonadherence. *J Allergy Clin Immunol,* 2011, 128: 1185-1191.e2.
31. Patel M, Pilcher J, Pritchard A, Perrin K, Travers J, Shaw D et al. Efficacy and safety of maintenance and reliever combination budesonide-formoterol inhaler in patients with asthma at risk of severe exacerbations: a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*, 2013, 1(1): 32-42. doi: 10.1016/S2213-2600(13)70007-9.
32. Barnes CB, Ulrik CS. Asthma and adherence to inhaled corticosteroids: current status and future perspectives. *Respir Care*, 2015, 60(3): 455-468. doi: 10.4187/respcare.03200.
33. Suissa S, Ernst P, Benayoun S, Baltzan M, Cai B. Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. *N Engl J Med*, 2000, 343(5): 332-336. doi: 10.1056/NEJM200008033430504.
34. Why asthma still kills: The National Review of Asthma Deaths (NRAD). Royal College of Physicians. 2014. https: //www.rcplondon.ac.uk/file/868/ download?token=3wikiuFg. Accessed 13 Oct 2015.
35. Suissa S, Ernst P, Kezouh A. Regular use of inhaled corticosteroids and the long term prevention of hospitalisation for asthma. *Thorax*, 2002, 57(10): 880-884.
36. Williams LK, Peterson EL, Wells K, Ahmedani BK, Kumar R, Burchard EG et al. Quantifying the proportion of severe asthma exacerbations attributable to inhaled corticosteroid nonadherence. *J Allergy Clin Immunol*, 2011, 128(6): 1185-1191.e2. doi: 10.1016/j.jaci.2011.09.011.
37. Rabe KF, Adachi M, Lai CK, Soriano JB, Vermeire PA, Weiss KB et al. Worldwide severity and control of asthma in children and adults: the global asthma insights and reality surveys. *J Allergy Clin Immunol*, 2004, 114(1): 40-47. doi: 10.1016/j. jaci. 2004.04.042.
38. Rank MA, Hagan JB, Park MA, Podjasek JC, Samant SA, Volcheck GW, Erwin PJ, West CP. The risk of asthma exacerbation after stopping low-dose inhaled corticosteroids: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Allergy Clin Immunol,* 2013, 131(3): 724-729. doi: 10.1016/j.jaci.2012.11.038. Epub 2013 Jan 12.
39. Fowler SJ, Currie GP, Lipworth BJ. Step-down therapy with low-dose fluticasone- salmeterol combination or medium-dose hydrofluoroalkane 134a-beclomethasone alone. *J Allergy Clin Immunol*, 2002, 109: 929-935.
40. Bateman ED, Jacques L, Goldrad C, Atienza T, Mihaescu T, Duggan M. Asthma control can be maintained when fluticasone propionate/salmeterol in a single inhaler is stepped down. *J Allergy Clin Immunol*, 2006, 117: 563-570.
41. Koenig SM, Ostrom N, Pearlman D, Waitkus-Edwards K, Yancey S, Prillaman BA et al. Deterioration in asthma control when subjects receiving fluticasone propio- nate/salmeterol 100/50 mcg Diskus are «'stepped-down». *J Asthma*, 2008, 45: 681-687.
42. Godard P, Greillier P, Pigearias B, Nachbaur G, Desfougeres JL, Attali V. Main- taining asthma control in persistent asthma: comparison of three strategies in a 6-month double-blind randomized study. *Respir Med*, 2008, 102: 1124-1131.
43. Reddel HK, Gibson PG, Peters MJ, Wark PA, Sand IB, Hoyos CM et al. Down- titration from high-dose combination therapy in asthma: removal of long-acting beta(2)-agonist. *Respir Med*, 2010, 104: 1110-1120.
44. Peters SP, Anthonisen N, Castro M, Holbrook JT, Irvin CG, Smith LJ et al. Randomized comparison of strategies for reducing treatment in mild persistent asthma. *N Engl J Med,* 2007, 356: 2027-2039.
45. Drummond MB, Peters SP, Castro M, Holbrook JT, Irvin CG, Smith LJ et al. Risk factors for montelukast treatment failure in step-down therapy for controlled asthma. *J Asthma*, 2011, 48: 1051-1057.
46. Deykin A, Wechsler ME, Boushey HA, Chinchilli VM, Kunselman SJ, Craig TJ et al. Combination therapy with a long-acting beta-agonist and a leukotriene antagonist in moderate asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007, 175: 228-234.
47. Barnes PJ. Scientific rationale for using a single inhaler for asthma control. *Eur Respir J,* 2007, 29: 587-595.
48. Papi A, Caramori G, Adcock IM, Barnes PJ. Rescue treatment in asthma: more than as-needed bronchodilation. *Chest,* 2009, 135: 1628-1633.
49. Papi A, Canonica G, Maestrelli P, Paggiaro P, Olivieri D, Pozzi E et al. Rescue use of beclomethasone and albuterol in as a single inhaler for mild asthma. *N Engl J Med*, 2007, 356: 2040-2052.
50. Papi A, Canonica GW, Maestrelli P, Paggiaro P, Olivieri D, Pozzi E et al. Rescue use of beclomethasone and albuterol in a single inhaler for mild asthma. *N Engl J Med*, 2007, 356(20): 2040-2052. doi: 10.1056/NEJMoa063861.
51. Calhoun WJ, Ameredes BT, King TS, Icitovic N, Bleecker ER, Castro M et al. Comparison of physician-, biomarker-, and symptom-based strategies for adjustment of inhaled corticosteroid therapy in adults with asthma: the BASALT randomized controlled trial. *JAMA*, 2012, 308(10): 987-997. doi: 10. 1001/2012.jama.10893.
52. Martinez FD, Chinchilli VM, Morgan WJ, Boehmer SJ, Lemanske RF Jr, Mauger DT et al. Use of beclomethasone dipropionate as rescue treatment for children with mild persistent asthma (TREXA): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2011, 377: 650-657.
53. Haahtela T, Tamminen K, Malmberg LP, Zetterstrom O, Karjalainen J, Yla-Outinen H et al. Formoterol as needed with or without budesonide in patients with intermittent asthma and raised NO levels in exhaled air: a SOMA study. *Eur Respir J*, 2006, 28(4): 748-755. doi: 10.1183/09031936.06.00128005.
54. Rabe KF, Atienza T, Magyar P, Larsson P, Jorup C, Lalloo UG. Effect of budesonide in combination with formoterol for reliever therapy in asthma exacerbations: a randomised controlled, double-blind study. *Lancet*, 2006, 368(9537): 744-753. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69284-2.
55. Papi A, Caramori G, Adcock IM, Barnes PJ. Rescue treatment in asthma. More than as-needed bronchodilation. *Chest*, 2009, 135(6): 1628-1633. doi: 10. 1378/chest.08-2536.
56. Beasley R, Weatherall M, Shirtcliffe P, Hancox R, Reddel HK. Combination corticosteroid/beta-agonist inhaler as reliever therapy: a solution for intermittent and mild asthma? *J Allergy Clin Immunol*, 2014, 133(1): 39-41. doi: 10.1016/j. jaci.2013.10.053.
57. Beasley R, Roche W, Roberts J, Holgate S. Cellular events in the bronchi in mild asthma and after bronchial provocation. *Am Rev Respir Dis*, 1989, 139: 806-817.
58. Pauwels RA, Pedersen S, Busse WW, Tan WC, Chen YZ, Ohlsson SV et al. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial. *Lancet,* 2003, 361: 1071-1076.
59. Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED, Boulet L-P, Boushey HA, Busse WW et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical trials and clinical practice. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009, 180: 59-99.
60. Chowdhury BA, Seymour SM, Levenson MS. Assessing the safety of adding LABAs to inhaled corticosteroids for treatment asthma. *N Engl J Med,* 2011, 364: 2473-2475.
61. O'Byrne P, J FitzGerald M, Zhong N, Bateman E, Barnes P, Keen C, Almqvist G, Pemberton K, Jorup C, Ivanov S, Reddel H. The SYGMA programme of phase 3 trials to evaluate the efficacy and safety of budesonide/formoterol given 'as needed' in mild asthma: study protocols for two randomised controlled trials. *Trials*, 2017 Jan 10, 18(1): 1-13.

10.21518/2079-701X-2017-18-39-43

И.И. ВОРЖЕВА[1], к.м.н., **Л.А. ХАШКИНА**[2]
[1] Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Минздрава России
[2] Иркутская государственная клиническая больница №10

РОЛЬ ОМАЛИЗУМАБА В ЛЕЧЕНИИ ТЯЖЕЛОЙ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИ РЕЗИСТЕНТНОЙ АЛЛЕРГИЧЕСКОЙ АСТМЫ С ПОРАЖЕНИЕМ МЕЛКИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ И ФИКСИРОВАННОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ ОБСТРУКЦИЕЙ

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

При аллергической астме IgE играет фундаментальную роль в развитии и поддержании хронического воспаления, приводящего к ремоделированию дыхательных путей, снижению функции легких, развитию фиксированной бронхиальной обструкции и резистентности к терапии. Приводятся литературные данные и клиническое наблюдение эффективности омализумаба – препарата анти-IgE-терапии при тяжелой терапевтически резистентной аллергической астме с фиксированной бронхиальной обструкцией.

Ключевые слова: *тяжелая аллергическая астма, иммуноглобулин Е, ремоделирование, анти-IgE-терапия, омализумаб.*

I.I. VORZHEVA[1], **PhD in medicine, L.A. KHASHKINA**[2]
[1] Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – a branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of RF
[2] Irkutsk State Clinical Hospital No.10

OMALIZUMAB RIKE IN THERAPY OF GRAVE THERAPEUTICALLY RESISTENT ALLERGIC ASTHMA WITH INVOLVEMENT OF SMALL RESPIRATORY WAYS AND FIXED BRONCHIAL OBSTRUCTION. A LITERATURE REVIEW AND CLINICAL OBSERVATION

In allergic asthma IgE plays a fundamental role in the development and maintenance of chronic inflammation, leading to remodelling of the airways, reduced lung function, development of fixed bronchial obstruction and resistance to therapy. Authors present literature data and clinical observation of the effectiveness of omalizumab-drug anti-IgE therapy in severe therapy-resistant allergic asthma with fixed airflow obstruction.

Keywords*: grave allergic asthma, Immunoglobulin E, remodeling, анти-IgE-терапия, омализумаб.*

Бронхиальная астма (БА) является гетерогенным заболеванием, характеризующимся вариабельностью течения, клинических и функциональных признаков, различными патофизиологическими механизмами воспаления. В руководстве GINA выделены пять фенотипов БА (аллергическая, неаллергическая, с поздним дебютом, с фиксированной бронхиальной обструкцией, при ожирении), которые определяются на основании клинико-функциональных критериев и биологических маркеров [1, 2]. Аллергическая БА (АБА) – наиболее частый фенотип, составляющий у детей 96–98%, а у взрослых – 49–86% от всех форм заболевания. АБА дебютирует, как правило, в детском, подростковом или молодом возрасте, к ее отличительным признакам относится сенсибилизация к аллергенам внешней среды, коморбидные аллергические заболевания. Повышение специфических IgE-антител относится к характерному биомаркеру АБА.

Степень тяжести БА (от легкой до тяжелой) определяется объемом и характером терапии, необходимой для достижения и поддержания контроля болезни, в соответствии со ступенью лечения по GINA (*рис.*). Критериями тяжелой БА являются: контролируемое течение болезни только в пределах 4–5 ступени или отсутствие контроля, несмотря на указанный объем терапии [1, 2].

У больных АБА антигенная стимуляция активирует IgE-зависимый аллергический каскад: IgE играет фундаментальную роль в инициации, развитии и поддержании хронического воспаления, приводя в итоге к ремоделированию дыхательных путей (ДП), прогрессирующему снижению функции легких, развитию фиксированной бронхиальной обструкции и резистентности к терапии [3, 4]. Тяжесть течения БА, плохой контроль и частые обострения коррелируют с повышенным уровнем IgE [1, 3]. При этом IgE влияет на ремоделирование ДП не только опосредованно, индуцируя продукцию цитокинов клетками воспаления, участвующими в аллергической реакции, но и напрямую взаимодействуя с эпителиальными и гладкомышечными клетками бронхов, экспрессирующими рецепторы к IgE. В том

числе продемонстрирована способность клеток гладких мышц, полученных от больных БА и стимулированных IgE, отвечать усиленной пролиферацией, депозицией экстрацеллюлярного матрикса и коллагена [5, 6].

Другим свидетельством тяжелого течения АБА является персистирующая эозинофилия крови и/или мокроты, а увеличение числа эозинофилов может рассматриваться в качестве предиктора ее обострений. Содержание эозинофилов в мокроте коррелирует с бронхиальной гиперреактивностью (БГР) и выраженностью бронхиальной обструкции [1, 2]. Эозинофилы играют сложную и многообразную роль, начиная с антиген-представляющей функции в дебюте аллергических реакций до активного участия в качестве эффекторных клеток в хроническом IgE-зависимом воспалении ДП [7]. Следует подчеркнуть важную роль эозинофилов в ремоделировании бронхов, с которым связано тяжелое течение БА. Исследование бронхиальных биопсий показывает, что для эозинофильного воспаления характерны утолщение базальной мембраны, субэпителиальный фиброз, гиперплазия и/или гипертрофия гладкомышечных клеток, ангиогенез. Поэтому, кроме мониторинга клинических и функциональных проявлений БА, необходимо динамическое наблюдение за уровнем эозинофилии крови и мокроты [1, 2].

В настоящее время имеются многочисленные доказательства того, что частые дневные симптомы БА, повторяющиеся ночные эпизоды, плохой контроль, высокая БГР, увеличение числа обострений и потребности в системных кортикостероидах (СКС), развитие стероидозависимой БА ассоциированы с вовлечением мелких ДП [8]. Результаты трансбронхиальной биопсии демонстрируют, что мелкие ДП являются основным местом воспаления при тяжелой БА: инфильтрат состоит из эозинофилов, Т-лимфоцитов, нейтрофилов и макрофагов. У пациентов с ночными симптомами БА в биоптатах или в жидкости бронхоальвеолярного лаважа, полученных в ночное время, обнаружено значительно большее количество эозинофилов в дистальных ДП в сравнении с проксимальными.

ЛЕЧЕНИЕ ТЯЖЕЛОЙ АСТМЫ. РОЛЬ ОМАЛИЗУМАБА ПРИ АЛЛЕРГИЧЕСКОЙ БА

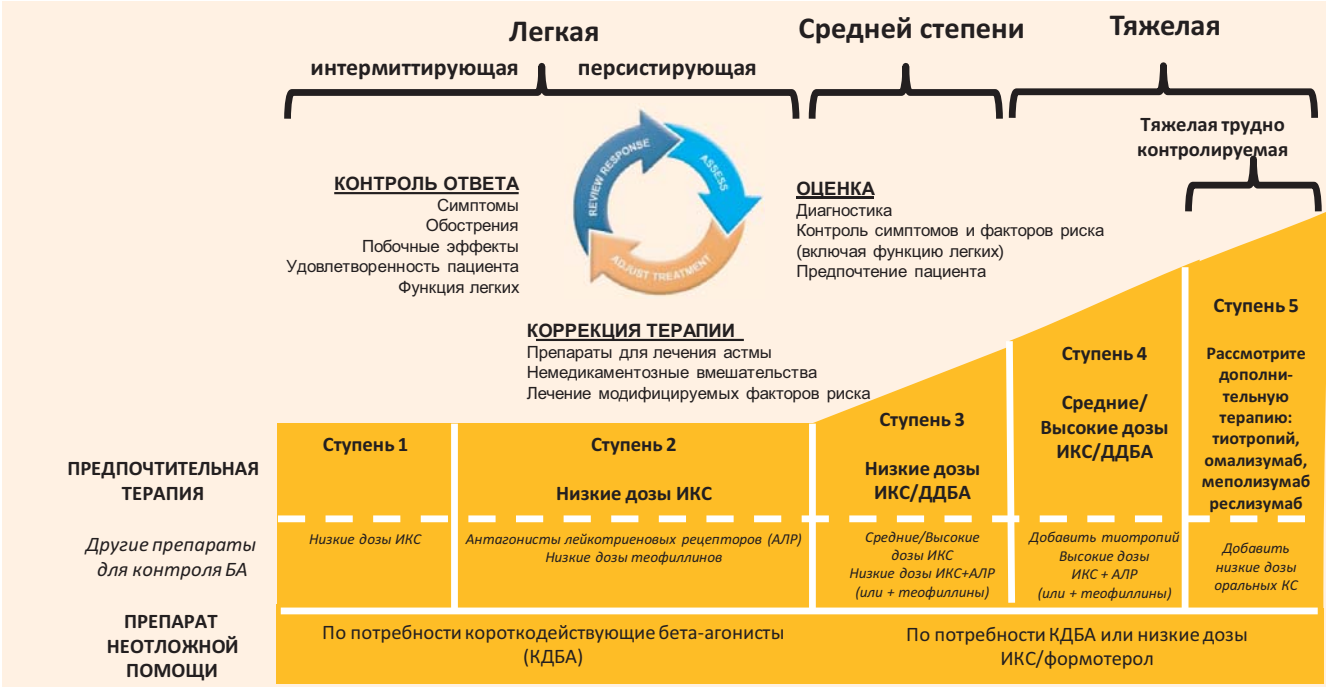
Долгосрочными целями терапии БА являются [1, 9]:

- достижение хорошего контроля симптомов БА и поддержание нормального уровня активности пациента;
- минимизация риска будущих обострений БА, фиксированной обструкции дыхательных путей и нежелательных побочных эффектов лечения.

Учитывая характерное для БА вариабельное течение, рекомендуется применение ступенчатого подхода к терапии, основанного на постоянном мониторинге: исходная оценка контроля, подбор препаратов и наблюдение ответа на лечение. На 5-й ступени, при тяжелой, трудно контролируемой астме добавляется фенотип-ориентированная терапия (*рис.*).

Первым препаратом для персонифицированной фенотип-специфической терапии АБА является омализумаб (ОМ) – гуманизированное моноклональное IgG-антитело к Fc-фрагменту молекулы IgE. ОМ связывается с циркулирующим (свободным) IgE и предотвращает его взаимодействие с высоко-аффинными рецепторами FcεR1 на тучных клетках и базофилах, что приводит к торможению развития аллергического воспаления на этапе инициации. Другим механизмом действия ОМ является его способность снижать экспрессию FcεRI на базофилах и мастоцитах. Данный эффект имеет большое зна-

Рисунок. Ступенчатая терапия БА по GINA-2017 [1]



чение, поскольку снижается чувствительность этих клеток к аллергенной стимуляции; в ранней фазе тормозится высвобождение медиаторов и цитокинов, что приводит к уменьшению миграции и активации эозинофилов в поздней фазе аллергической реакции [3]. Тормозящее действие в отношении экспрессии FcεRI было также продемонстрировано на дендритных клетках, регулирующих способность «наивных» Т-клеток трансформироваться в Th2, что снижает выделение Th2-цитокинов и последующее воспаление. Кроме того, обнаружено, что ОМ влияет и на мембранные IgE-рецепторы В-клеток, вызывая у них состояние анергии, в результате чего IgE-несущие В-клетки не реагируют на антигенные стимулы.

Лечение ОМ не только приводит к связыванию циркулирующего IgE, но также вызывает топические эффекты: снижение местной продукции IgE и блокаду IgE, локализованного в лимфатических узлах. Таким образом, результатом анти-IgE-терапии является ослабление большинства ранних и поздних реакций аллергического ответа. Наконец, показан дополнительный эффект, обусловленный повышением экспрессии интерферонов плазмоцитоидными дендритными клетками посредством уменьшения связывания IgE с FcεRI на дендроцитах, который имеет большое клиническое значение при вирус-индуцированных обострениях БА, которые особенно часты у детей [3].

Данные о клинической эффективности и безопасности ОМ обобщены в ряде обзоров, в которых подробно анализируются результаты как рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), так и проведенных в условиях реальной практики [3, 4, 10, 11]. В нескольких РКИ на крупных выборках больных (взрослых и детей) с тяжелой АБА, у которых терапия высокими дозами ингаляционных кортикостероидов (ИКС) в сочетании с длительно действующими бета-агонистами (ДДБА) оказалась неэффективной, было убедительно показано, что дополнительное лечение ОМ улучшает контроль симптомов астмы, качество жизни пациентов, сокращает количество обострений, в том числе тяжелых. Значительно уменьшаются обращения за экстренной медицинской помощью и госпитализации, в том числе в отделения интенсивной терапии. Заслуживают особого внимания данные о том, что у больных со стероидозависимой БА ОМ позволяет существенно снизить поддерживающую дозу СКС.

В реальной клинической практике при лечении ОМ в течение нескольких лет получены не менее впечатляющие результаты. В обзоре 24 исследований, включающих 4 117 взрослых пациентов из 32 стран, продемонстрированы следующие долгосрочные эффекты: уменьшение симптомов и достижение контроля БА, улучшение функции легких, значительное (до 80% после трех лет лечения) уменьшение частоты обострений, в том числе тяжелых, сокращение использования ресурсов здравоохранения (госпитализаций, обращений за неотложной помощью, уменьшение объема противоастматической терапии), улучшение качества жизни. Важно подчеркнуть, что ОМ имеет положительные кратко- и долговременные профили безопасности, а преимущества терапии сохраняются после прекращения инъекций до 2–4 лет, а в ряде случаев и дольше [11].

ВЛИЯНИЕ ОМАЛИЗУМАБА НА РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

Учитывая роль эозинофилов в ремоделировании ДП, одной из целей проведенных клинических исследований было изучение эффекта анти-IgE-терапии на эозинофильное воспаление. Об ингибирующем влиянии ОМ на позднюю фазу аллергического ответа свидетельствует снижение содержания эозинофилов в индуцированной мокроте и биоптатах слизистой оболочки бронхов, увеличение апоптоза эозинофилов и снижение числа циркулирующих эозинофилов. Представлены и прямые доказательства влияния ОМ на ремоделирование ДП: в нескольких экспериментальных и клинических исследованиях, проведенных недавно, показана связь анти-IgE-терапии с уменьшением гиперплазии гладких мышц и толщины стенки бронхов [4, 12–14]. Так, у 8 больных тяжелой АБА до лечения ОМ через 12 и 36 месяцев терапии проводили биопсию бронхов с гистологическим, морфометрическим и протеомным анализом биоптатов. У пациентов, ответивших на терапию ОМ улучшением клинических и функциональных параметров, наблюдалось значительное уменьшение толщины базальной мембраны бронхов, сопровождающееся снижением эозинофильной инфильтрации. В этой же группе уровни белков, специфически связанных с фиброзом и воспалением (белки гладкой мускулатуры и внеклеточного матрикса, включая периостин), снижались в 5–50 раз [12]. С помощью компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) у больных тяжелой АБА было показано, что на фоне лечения ОМ происходит значительное уменьшение толщины стенки бронхов, коррелировавшее с увеличением ОФВ1, снижением эозинофилии в индуцированной мокроте, а также уровнем оксида азота в альвеолярной фракции выдыхаемого воздуха, отражающей воспаление преимущественно мелких ДП [13, 14].

Результаты представленных исследований позволяют сделать вывод о том, что ОМ разрывает «порочный круг» индукции и поддержания IgE-зависимого воспаления, существенно влияет на ремоделирование, в том числе и мелких ДП [4, 8, 12–14]. Таким образом, на сегодняшний день имеются основания рассматривать ОМ в качестве лекарственного средства, модифицирующего болезнь.

ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ОМАЛИЗУМАБА

Омализумаб зарегистрирован в РФ в 2007 г., в настоящее время включен в перечень ЖНВЛП (http://grls.rosminzdrav.ru). Рекомендован для лечения бронхиальной астмы у детей старше 6 лет и взрослых. В соответствии с российским Согласительным документом по иммунобиологической терапии тяжелой АБА [15], принятие решения по каждому индивидуальному случаю должно быть экспертным и комиссионным, учитывая высокую стоимость лечения ОМ. Прежде чем начинать терапию, необходимо убедиться в корректности постановки диагноза тяжелой АБА, исключить альтернативные диагнозы, неконтролируемые коморбидные состояния, несоблюде-

ние режима назначенного лечения, неправильную технику ингаляции, психоэмоциональные факторы и др.

Кандидатом для назначения омализумаба является пациент [15]:

- страдающий среднетяжелой/тяжелой неконтролируемой АБА;
- имеющий подтвержденную сенсибилизацию к одному или нескольким круглогодичным аллергенам (положительный кожный прик-тест или тест *in vitro*);
- имеющий в анамнезе тяжелые обострения астмы, несмотря на постоянное использование высоких доз ИКС и ДДБА;
- получавший неоднократно курсы СКС для купирования обострений астмы;
- с уровнем общего IgE, определяемого в сыворотке крови, от 30 до 1500 МЕ/мл.

Перед началом терапии ОМ следует исключить сопутствующие паразитарные заболевания, так как блокада IgE может привести к их прогрессированию. Необходимо наблюдение за больным в течение 2 ч после каждого подкожного введения препарата в связи с возможным риском развития нежелательных явлений, основную часть которых составляют невыраженные местные реакции. Лечебный эффект в реальной практике, так же как и в клинических исследованиях, у пациентов с бронхиальной астмой оценивается не ранее чем через 12 недель от начала терапии.

Клиническое наблюдение. Больная Р., дата рождения 05.08.1986. Инвалид 3-й группы. Инженер-геодезист, работает в условиях офиса. Рост 161 см, вес 51 кг.

*История заболевания***.** В возрасте 1 года появились признаки атопического дерматита и первый приступ бронхиальной обструкции. В 1,5 года был установлен диагноз БА, которая сразу приняла персистирующее течение. С 2 лет круглогодичный аллергический ринит (АР), отмечаются выраженные сезонные обострения БА и АР в мае-июле.

Аллергологическое обследование: полисенсибилизация (дерматофагоидные клещи, эпидермис кошки, пыльца деревьев, злаковых трав). Отмечается четкое триггерное действие перечисленных аэроаллергенов. Имеются признаки пищевой гиперчувствительности, а также лекарственной аллергии к пенициллину.

С 15 лет для лечения БА назначались различные ИКС в максимальных дозах. С19 лет постоянная терапия ИКС + ДДБА: флутиказона пропионат/сальметерол (ФП/С) в суточной дозе 1000 мкг по ФП, тем не менее наблюдались обострения, требовавшие применения СКС и госпитализаций. В 2011 г. (в 24 года) во время одного из обострений БА – спонтанный пневмоторакс и операция – резекция средней доли правого легкого в связи с буллезной эмфиземой. Патоморфологическое исследование операционного материала (22.03.2011): хронический бронхиолит с дилатацией просвета, фокусы пневмосклероза и эмфиземы с наличием мелких булл.

Проведено обследование для исключения возможного сочетания АБА с первичной эмфиземой легких, результаты отрицательные.

С 2012 г. увеличение объема терапии БА – к ФП/С добавлен будесонид суспензия 1000 мкг/сутки. Течение БА осталось неконтролируемым: ежедневные симптомы и частые ночные эпизоды, потребность в короткодействующих бета-агонистах (КДБА) 3–4 раза в сутки, низкая толерантность к физической нагрузке. Обострения несколько раз в год, 2–4 курса амбулаторного приема СКС в течение года (40 мг преднизолона внутрь с постепенным снижением и отменой); кроме того, 1–2 госпитализации с применением высоких доз СКС парентерально. В 2015 г. перенесла три тяжелых обострения, требовавших лечения в стационаре, сформировалась стероидозависимость – невозможность отмены преднизолона при снижении дозы до 5 мг.

Пациентка высококомплаентна, базисную терапию БА и АР (назальные КС) проводит постоянно, техника ингаляции правильная. Домашнего контакта с кошкой нет, соблюдает правила гипоаллергенного быта и специфической элиминационной диеты. Сопутствующих неконтролируемых заболеваний и психологических проблем, которые могли бы повлиять на тяжелое течение БА, у нее нет. Не курит. Замужем, имеет дочь.

Данные дополнительных методов обследования (декабрь 2015 г.): эозинофилия крови 15% (1335 клеток/мкл); эозинофилия мокроты 10%, обнаружены спирали Куршмана; общий IgE 262 МЕ/мл.

КТВР: стенки бронхиол преимущественно нижних долей, с «муфтообразными» участками утолщения стенок.

Бодиплетизмография: ОЕЛ 124,6% от должного; ООЛ 251,6% от должного; ООЛ/ОЕЛ 199,8%; сопротивление выдоха 208,5%. Резкое повышение остаточного объема легких, характерное для гиперинфляции/«воздушных ловушек». Показатели спирометрии до лечения ОМ представлены в *таблице 1*.

Таким образом, у пациентки наблюдалась тяжелая АБА с неконтролируемым терапевтически резистентным стероидозависимым течением, с выраженным эозинофильным воспалением, с поражением мелких дыхательных путей и фиксированной бронхиальной обструкцией, о чем свидетельствует стойкое снижение соотношения ОФВ1/ФЖЕЛ (0,53–0,58).

Таблица 1. Спирометрия: данные до лечения омализумабом

Показатель	Октябрь 2014	Июнь 2015	Декабрь 2015
ФЖЕЛ (% должного)	67	90	83
ОФВ1 (% должного)	37	51	33
ОФВ1/ФЖЕЛ	0,54	0,53	0,58
ΔОФВ1 после КДБА (%)	21	12	5
Объем базисной терапии БА	преднизолон 5 мг/день ФП/С 100/1000 мкг/день будесонид суспензия 1000 мкг/день	преднизолон 10 мг/день ФП/С 100/1000 мкг/день будесонид суспензия 1000 мкг/день	преднизолон 25 мг/день ФП/С 100/1000 мкг/день будесонид суспензия 1000 мкг/день

Таблица 2. Динамика показателей спирометрии и эозинофилии крови на фоне терапии омализумабом

Показатель	Октябрь 2016 исходные данные	Февраль 2017 16 недель терапии ОМ	Апрель 2017 24 недели терапии ОМ	Июль 2017 36 недель терапии ОМ
Объем базисной терапии БА	ФП/С 100/1000 мкг/день будесонид суспензия 1000 мкг 2–3 раза в неделю тиотропия бромид 5 мкг/день монтелукаст 10 мг/день	омализумаб 300 мг 1 раз в 4 недели ФП/С 100/1000 мкг/день тиотропия бромид 5 мкг/день	омализумаб 300 мг 1 раз в 4 недели ФП/С 100/1000 мкг/день тиотропия бромид 5 мкг/день	омализумаб 300 мг 1 раз в 4 недели ФП/С 100/1000 мкг/день тиотропия бромид 5 мкг/день
ФЖЕЛ (% должного)	98	99	112	99
ОФВ1 (% должного)	64	65	91	82
ОФВ1/ФЖЕЛ	0,56	0,57	0,71	0,73
ΔОФВ1 после КДБА (%)	8	14	1	4
Эозинофилы крови в 1 мкл	805	584	51	299

В декабре 2015 г. было пересмотрено базисное лечение в соответствии с современными принципами терапии тяжелой БА (*рис.*). К преднизолону, ФП/С и будесониду добавлен монтелукаст 10 мг/день и тиотропия бромид 5 мкг/день. Рекомендовано лечение омализумабом; после решения вопроса льготного предоставления препарата терапия начата в октябре 2016 г. К этому времени на фоне добавления тиотропия бромида и монтелукаста удалось постепенно отказаться от постоянного приема преднизолона. Однако у пациентки сохранялась ежедневная потребность в КДБА, дополнительное применение небулизированного будесонида несколько раз в неделю, снижение физической активности, значительные нарушения функции дыхания с фиксированной бронхиальной обструкцией, выраженная эозинофилия крови.

С октября 2016 г. проводится лечение омализумабом в дозе 300 мг 1 раз в 4 недели. За время лечения отмечена отчетливая положительная динамика: не было обострений, требовавших СКС и госпитализаций, отсутствовали ночные симптомы, резко уменьшилась потребность в КДБА (до 1–2 раз в неделю), сократился объем базисной терапии, исчезла необходимость в дополнительных ингаляциях будесонида, выросла физическая активность. Обращает на себя внимание снижение эозинофилии крови и параллельное выраженное улучшение функции легких (*табл. 2*). Инъекции ОМ не вызывают каких-либо местных или системных реакций.

В мае-июне 2017 г. пациентка отмечала незначительное ухудшение, связанное с пылением деревьев и злаковых трав (в прошлом в это время у нее отмечались тяжелые обострения, требовавшие высоких доз СКС и нередко госпитализации). В этом году в период цветения необходимости в усилении базисной терапии не было, показатели функции легких существенно не снижались.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенное клиническое наблюдение еще раз демонстрирует, что анти-IgE-терапия ОМ является высокоэффективным методом лечения тяжелой терапевтически резистентной АБА, в том числе при вовлечении мелких ДП. По-видимому, преодоление многолетней фиксированной бронхиальной обструкции в данном случае может быть связано с модифицирующим действием ОМ на хроническое аллергическое воспаление и ремоделирование ДП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA). Updated 2017 //http://www.ginasthma.org.
2. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*, 2014, 43: 343-373.
3. Palomares O, Sanchez-Ramon S, Davila I et al. dIvergEnt: How IgE Axis Contributes to the Continuum of Allergic Asthma and Anti-IgE Therapies. *Int. J. Mol. Sci.,* 2017, 18: 1328.
4. Samitas K, DelimpouraV, Zervas E, Gaga M. Anti-IgE treatment, airway inflammation and remodelling in severe allergic asthma: current knowledge and future perspectives. *Eur Respir Rev,* 2015, 24: 594–601.
5. Roth M, Zhong J, Zumkeller C et al. The role of IgE-receptors in IgE-dependent airway smooth muscle cell remodelling. *PLoS ONE*, 2013, 8: e56015.
6. Redhu NS, Shan L, Al-Subait D et al. IgE induces proliferation in human airway smooth muscle cells: Role of MAPK and STAT3 pathways. *Allergy Asthma Clin. Immunol*, 2013, 9: 41.
7. Черняк Б.А., Воржева И.И. Эозинофилы и аллергия. *Российский Аллергологический Журнал*, 2013, 4: 3-12.
8. Cottini M, Lombardi C, Micheletto C. Small airway dysfunction and bronchial asthma control: the state of the art. *Asthma Research and Practice*, 2015, 1: 13.
9. Российское респираторное общество, Педиатрическое респираторное общество. Клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы 2016. http://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/
10. Княжеская Н.П., Белевский А.С., Осипова Г.Л., Фабрика М.П. Таргетная терапия бронхиальной астмы: в фокусе внимания омализумаб. *Практическая пульмонология*, 2015, 2: 32-38.
11. Abraham I, Alhossan A, Lee C S et al. 'Real-life' effectiveness studies of omalizumab in adult patients with severe allergic asthma: systematic review. *Allergy,* 2016, 71: 593–610.
12. Riccio AM, Mauri P, De Ferrari L et al. Galectin-3: an early predictive biomarker of modulation of airway remodeling in patients with severe asthma treated with omalizumab for 36 months. *Clin Transl Allergy*, 2017, 7: 6.
13. Hoshino M, Ohtawa J. Effects of adding omalizumab, an anti-immunoglobulin E antibody, on airway wall thickening in asthma. *Respiration,* 2012, 83: 520–528.
14. Tajiri T, Niimi A, Matsumoto H et al. Comprehensive efficacy of omalizumab for severe refractory asthma: a time-series observational study. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2014, 113: 470-475.
15. Ильина Н.И., Намазова-Баранова Л.С., Емельянов А.В. и др. Алгоритм назначения иммунобиологических препаратов при тяжелой атопической бронхиальной астме в России (Согласительный документ). *Российский Аллергологический Журнал*, 2014, 4: 26-27.

10.21518/2079-701X-2017-18-44-55

Н.М. НЕНАШЕВА, д.м.н., профессор, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва

РОЛЬ АНТИЛЕЙКОТРИЕНОВЫХ ПРЕПАРАТОВ

В ДОСТИЖЕНИИ КОНТРОЛЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Бронхиальная астма (БА) – распространенное хроническое заболевание, является гетерогенным по своей природе и вариабельным по своему течению. Гетерогенность астмы проявляется в отношении возраста дебюта, триггеров, паттерна воспаления, тяжести клинических проявлений и ответа на терапию. Цистеиниловые лейкотриены играют важную роль в патогенезе БА и аллергического ринита (АР), поэтому антагонисты рецепторов цистеиниловых лейкотриенов зарекомендовали себя как эффективные препараты в контролирующей терапии астмы, особенно некоторых фенотипов. Эта обзорная статья посвящена современной роли монтелукаста в лечении БА.

Ключевые слова: *бронхиальная астма, фенотипы астмы, монтелукаст.*

N.M. NENASHEVA, MD, Prof.
Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

ROLE OF ANTILEUKOTRIENE DRUGS IN ACHIEVEMENT OF BRONCHIAL ASTHMA CONTROL

Bronchial asthma (BA) is a common chronic disease heterogeneous in nature and variable in its course. Heterogeneity in asthma is manifested in relation to the age of the onset, triggers, pattern of inflammation, severity of clinical manifestations and response to therapy. Cysteinyl leukotrienes play an important role in the pathogenesis of asthma and allergic rhinitis (AR), therefore, antagonists of leukotriene receptors approved themselves as effective drugs in controlling asthma therapies, particularly for some phenotypes. This review article is devoted to the modern role of Montelukast in asthma treatment.

Keywords*: bronchial asthma, phenotypes of asthma, Montelukast.*

Бронхиальная астма (БА) – хроническое заболевание, которое имеет высокую распространенность среди всех возрастных групп и встречается, по данным эпидемиологических исследований, у 1–18% лиц в зависимости от региона мира [1]. Особенно резкий рост заболеваемости астмой произошел с начала 1960-х гг., а пик распространенности и тяжести БА пришелся на конец 1990-х – начало 2000 гг. [2]. По данным эпидемиологических исследований, в России распространенность БА среди детей составляет от 5,6 до 12,1% [3], а среди взрослых – 5,6–7,3% [4]. БА является гетерогенным заболеванием по своей природе и вариабельным по своему течению. Важность гетерогенности БА ознаменована включением этого понятия в современное определение заболевания, представленное впервые в документе GINA (Global Initiative for Asthma, Глобальная инициатива по бронхиальной астме) в 2014 г. [5].

Основные клинические фенотипы БА, которые возможно выделить в реальной клинической практике, включают следующие:

- **Аллергическая БА** – чаще возникает в детском возрасте, нередко ассоциирована с семейным анамнезом аллергических заболеваний, таких как экзема, АР, пищевая и лекарственная сенсибилизация. В мокроте, как правило, преобладают эозинофилы, и эти пациенты имеют хороший ответ на ингаляционные кортикостероиды (ИГКС).
- **Неаллергическая БА** – часть взрослых, страдающих астмой, не имеют связи с аллергическими заболеваниями. Клеточный профиль мокроты включает нейтрофилы, эозинофилы или несколько типов воспалительных клеток (пангранулоцитарный). Эта часть пациентов хуже отвечает на терапию ИГКС.
- **Астма с поздним началом** – часть взрослых, преимущественно женщины, заболевают в более зрелом возрасте. Эти пациенты, как правило, не имеют связи с аллергией, им часто требуются более высокие дозы ИГКС или дополнительная терапия, поскольку больные более рефрактерны к ИГКС.
- **Аспирин-чувствительная астма –** приблизительно 5–10% всех взрослых больных БА, чаще встречается при неатопической астме, редко встречается у детей.
- **Астма с фиксированным ограничением воздушного потока** – у некоторых длительно болеющих пациентов этот фенотип, как полагают, связан с ремоделированием дыхательных путей.
- **Поздняя астма с ожирением** – некоторые пациенты с избыточной массой, страдающие БА, имеют более выраженные симптомы и незначительное эозинофильное воспаление в дыхательных путях.

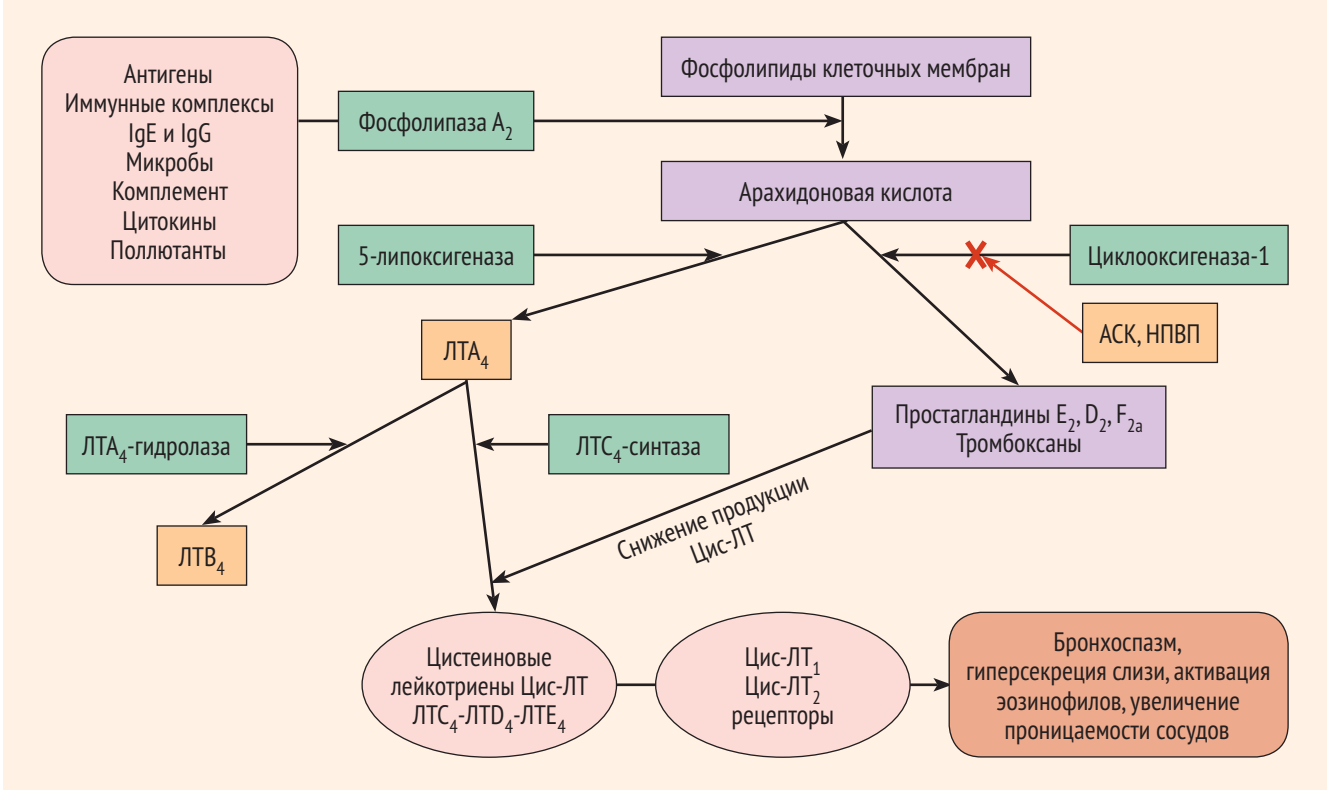
Определение фенотипа БА становится все более важным, поскольку появляются новые виды таргетной терапии заболевания, особенно тяжелой формы БА. Знание патофизиологических механизмов и ответных реакций на лечение наиболее значимо при выборе тактики терапии для пациентов, которые неадекватно реагируют на традиционные методы лечения. Как известно, по крайней мере половина пациентов с БА, при условии адекватной приверженности терапии и правильной техники ингаляции,

контролируют заболевание в результате лечения ИГКС и β2-агонистами. Однако у трети больных БА по разным причинам может отмечаться недостаточный эффект ИГКС [6]. Существует значительное количество доказательств, подтверждающих концепцию о том, что некоторые фенотипы астмы кажутся наиболее чувствительными к антилейкотриеновым препаратам (АЛП), особенно в условиях реальной клинической практики. Так, например, монтелукаст оказался особенно эффективным при БА с доминированием бронхоспазма, индуцированного физической нагрузкой, при БА и АР. Другие фенотипы БА, при которых монтелукаст может быть эффективен в качестве монотерапии или дополнительной терапии к ИГКС, включают БА у пациентов с ожирением, БА курильщиков, аспириновую БА и вирус-индуцированную детскую БА.

РОЛЬ ЦИСТЕИНИЛОВЫХ ЛЕЙКОТРИЕНОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ БА

Важными медиаторами, участвующими в патогенезе БА, являются *цистеиниловые лейкотриены* (Цис-ЛТ) (ЛТС4, ЛТD4, ЛТЕ4), обладающие выраженными провоспалительными и бронхоконстрикторными свойствами и образующиеся в результате обмена арахидоновой кислоты по 5-липоксигеназному (5-ЛО) пути из фосфолипидов клеточной мембраны под действием фосфолипазы А2 (*рис. 1*). Цис-ЛТ генерируются эозинофилами, базофилами, тучными клетками, макрофагами и миелоидными дендритными клетками. Ацетилсалициловая кислота (АСК) и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются ингибиторами циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1) – фермента, наряду с 5-ЛО участвующего в обмене арахидоновой кислоты и контролирующего образование простагландинов и тромбоксанов, поэтому при аспириновой БА, сопровождающейся непереносимостью АСК и НПВП, особенно значим уровень цис-ЛТ. Цис-ЛТ активируют по крайней мере два типа рецепторов на гладкомышечных клетках, индуцируя их сокращение, и на эндотелиальных клетках, увеличивая проницаемость сосудов, причем в отношении влияния на сосудистую проницаемость они в 100 раз эффективнее гистамина. Кроме того, эти медиаторы усиливают приток эозинофилов и других воспалительных клеток, стимулируют пролиферацию и дифференцировку миофибробластов, таким образом способствуя развитию субэпителиального фиброза. Подавляющее большинство фармакологических эффектов Цис-ЛТ, имеющих отношение к патофизиологии БА и АР, осуществляются через активацию специфических цис-$ЛТ_1$-рецепторов, расположенных на тучных клетках, моноцитах и макрофагах, эозинофилах, базофилах, нейтрофилах, Т- и В-лимфоцитах, гладкомышечных клетках, бронхиальных фибробластах и эндотелиальных клетках. Поэтому применение фармакологических препаратов – *антагонистами цис-$ЛТ_1$-рецепторов (монтелукаст, зафирлукаст и пранлукаст)* является довольно давно одобренной во многих странах мира и хорошо зарекомендовавшей себя фармакотерапией БА и АР у взрослых и детей. *Монтелукаст* – наиболее часто применяющийся в Европе и Северной Америке препарат из этой группы, тогда как

Рисунок 1. **Метаболизм арахидоновой кислоты и образование цистеиниловых лейкотриенов**



пранлукаст применяется преимущественно в Японии и других странах Азии. Зафирлукаст был первым зарегистрированным в европейских странах, в т. ч. в России, препаратом – антагонистом цистеиниловых лейкотриенов. Его редкое применение в настоящее время обусловлено необходимостью назначения дважды в день, в отличие от монтелукаста, который применяется один раз в день, и возможным взаимодействием с пищей и другими лекарственными препаратами. Препарат зилеутон – ингибитор 5-ЛО в нашей стране не зарегистрирован. Монтелукаст показал наилучший профиль эффективность/безопасность среди всех антилейкотриеновых препаратов и является на сегодняшний день наиболее изученным препаратом этой группы.

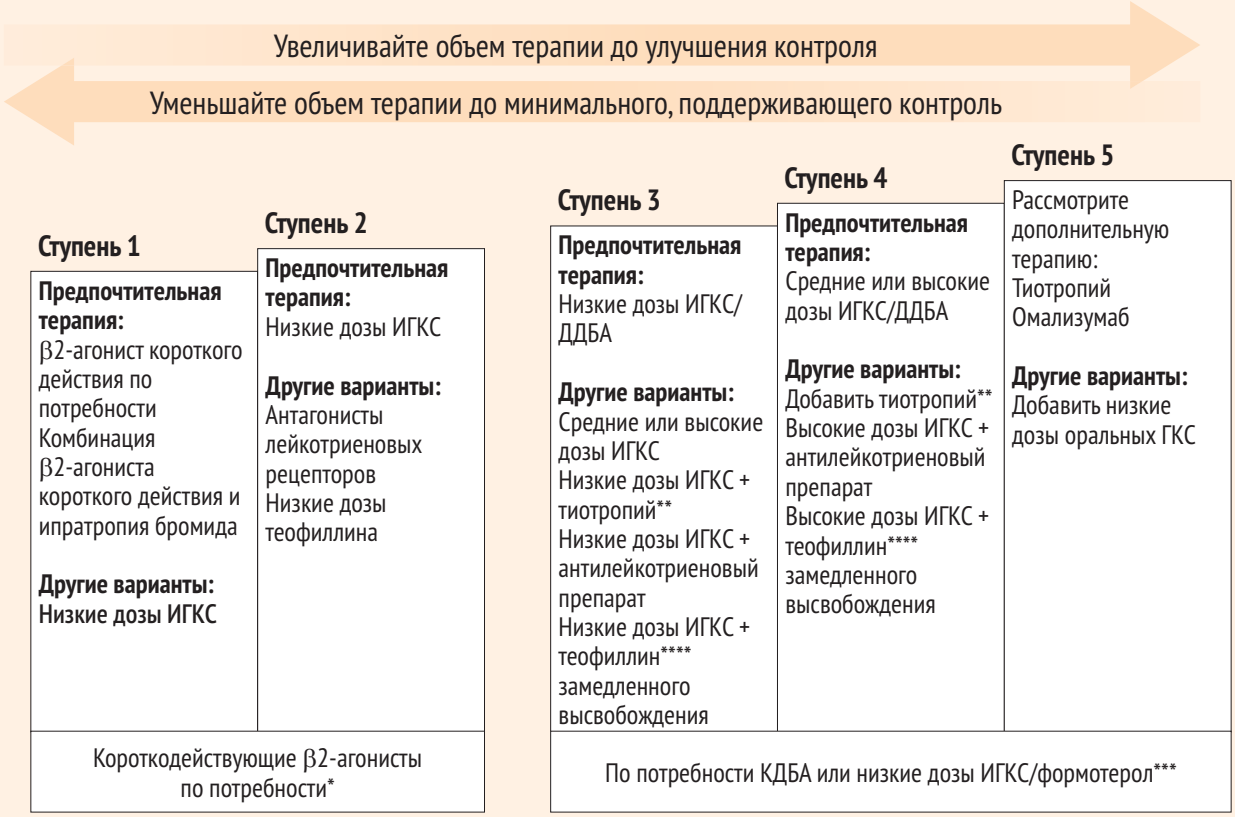
Кроме того, предполагается, что у монтелукаста есть дополнительные противовоспалительные свойства, которые, по-видимому, не связаны с обычным антагонизмом рецепторов цис-ЛТ, поэтому, вероятно, он может иметь более широкий спектр противовоспалительной активности, чем первоначально предполагалось [7].

МОНТЕЛУКАСТ В ТЕРАПИИ БА

Существует большая доказательная база рандомизированных клинических исследований и исследований в реальной практике, демонстрирующих эффективность монтелукаста, равно как и других препаратов – антагонистов лейкотриеновых рецепторов, в улучшении симптомов и легочной функции при БА, уменьшении частоты обострений астмы и потребности в короткодействующих β2-агонистах (КДБА), редукции эозинофилии крови и мокроты у взрослых и детей с БА различной степени тяжести [8, 9]. У пациентов с персистирующими симптомами БА, получавших только симптоматическую терапию КДБА, назначение монтелукаста улучшает контроль БА. Наше собственное исследование, проведенное несколько лет назад, убедительно показало клинико-функциональную эффективность монотерапии монтелукастом у взрослых больных с легкой персистирующей БА в отношении достижения контроля заболевания [10]. В результате 12-недельной монотерапии монтелукастом была отмечена достоверная положительная динамика дневных симптомов БА, уменьшилась потребность в КДБА, улучшилась функция легких [10].

Монотерапия антагонистами лейкотриеновых рецепторов (в частности, монтелукастом) может быть альтернативой ИГКС у пациентов с легкой персистирующей БА (ступень 2), не желающих или по каким-то причинам не могущих принимать ИГКС, что отмечено в федеральных и основных международных руководствах по БА (*рис. 2*) [11].

Рисунок 2. Ступенчатая терапия БА согласно федеральным клиническим рекомендациям по БА, 2016



* Регулярное назначение b2-агонистов как короткого, так и длительного действия не рекомендуется в отсутствие регулярной терапии ИГКС.
** Тиотропий в ингаляторе, содержащем раствор (Респимат), зарегистрирован в РФ для лечения пациентов старше 18 лет с сохраняющимися симптомами на фоне приема ИГКС или ИГКС/ДДБА.
*** Если пациент получает терапию фиксированными комбинациями будесонид/формотерол или беклометазон/формотерол в низких дозах возможно применение тех же препаратов для купирования симптомов, т. е. в режиме единого ингалятора (только для пациентов старше 18 лет).
****Для детей 6–11 лет теофиллин не рекомендован. Предпочтительна терапия на ступени 3 – средние дозы ИГКС.

На ступенях 3 и 4 монелукаст может быть альтернативой длительно действующим β2-агонистам (ДДБА) в качестве дополнительной терапии к ИГКС (*рис. 2*) [11].

Систематические обзоры, в которых сравнивалась эффективность АЛП и ИГКС в терапии персистирующей БА у взрослых и детей, показали большую эффективность ИГКС в качестве монотерапии, особенно у пациентов с умеренно выраженной обструкцией дыхательных путей [12], поэтому ИГКС являются предпочтительной терапией, тогда как АЛП – альтернативной контролирующей терапией. Вместе с тем исследования, выполненные в реальной клинической практике, говорят о высокой эффективности АЛП в достижении контроля БА. Реальная клиническая практика отличается от рандомизированных клинических исследований, включающих, как правило, «рафинированных» пациентов с БА. Критерии включения в эти исследования не позволяют участвовать в них курящим пациентам с БА, пациентам, имеющим значимые сопутствующие заболевания и коморбидные состояния, пациентам с недостаточной обратимостью обструкции бронхов, а также, как правило, пожилым пациентам. D. Price et al. [13] было проведено два исследования в условиях реальной клинической практики продолжительностью каждое 2 года. В первом (326 пациентов 12–80 лет) исследовании сравнили эффективность антагонистов ЛТ-рецепторов (монелукаст, зафирлукаст) и ИГКС в качестве начальной терапии БА у пациентов, не получавших ранее лечение для контроля симптомов. Во втором исследовании (361 пациент 12–80 лет) сравнили антагонисты ЛТ-рецепторов (монелукаст, зафирлукаст) и ДДБА в качестве дополнительной терапии у пациентов с неконтролируемой на монотерапии ИГКС БА. Основным критерием оценки служил мини-вопросник по качеству жизни с БА (Mini AQLQ), следующими критериями были вопросник по контролю БА (ACQ), и мини-вопросник по качеству жизни с риноконъюнктивитом (Mini RQLQ), кроме того, оценивали частоту обострений БА (назначение оральных ГКС или госпитализация). В данных исследованиях антагонисты ЛТ-рецепторов по своей эффективности оказались, по сути, эквивалентными ИГКС в качестве базисной терапии первой линии для лечения БА и ДДБА, а в качестве дополнительной терапии – у пациентов, уже получающих ИГКС. По крайней мере эта эквивалентность была достоверно показана через 2 мес. терапии. Эквивалентность, оцененная через 2 года терапии, была недостоверной по главному критерию мини AQLQ, но динамика второстепенных критериев (ACQ и пиковая скорость выдоха) была одинаковой в группах сравнения. Исследования продолжались, как уже говорилось, 2 года, поэтому их результаты отражают реальную клиническую практику со всеми ее преимуществами (разнообразие пациентов) и недостатками (отсутствие объективного плацебо-контроля). В этих исследованиях была отмечена высокая приверженность больных лечению АЛП, которая составила в первом исследовании 65% (при приеме ИГКС – 41%). Во втором исследовании приверженность к АЛП в качестве дополнительной терапии к ИГКС составила 74%, тогда как к ДДБА – 46% [13]. Приверженность лечению является основополагающим фактором в достижении контроля заболевания, и более высокая приверженность АЛП может объяснить их эффективность в условиях реальной практики.

Как и в отношении других лекарственных препаратов для длительного контроля БА, терапевтический ответ на монелукаст довольно сильно различается от пациента к пациенту, что может быть обусловлено и особенностями генетики пациента [14]. Однако в настоящее время нет конкретных биомаркеров, которые могут предсказать положительный ответ на АЛП, поэтому важно ориентироваться на клинические характеристики пациента с БА для определения лучшего ответа на монелукаст.

БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА И АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ РИНИТ

Эпидемиологические исследования последовательно и убедительно демонстрируют сильные связи между ринитом и астмой. Клинические и фундаментальные научные исследования последних лет свидетельствуют, что эти два заболевания имеют общие анатомические, физиологические, иммунопатологические и терапевтические факторы. Важность проблемы АР обусловлена высокой распространенностью заболевания, существенным влиянием на качество жизни пациентов, на профессиональную деятельность и способность к обучению, а также его тесной связью с БА. Большинство пациентов с БА отмечают сопутствующий ринит, подтверждая концепцию «одни дыхательные пути – одна болезнь». По результатам исследований, более 80% больных астмой страдают от симптомов ринита, и от 10 до 40% больных ринитом имеют БА [15]. Неконтролируемый АР влияет на течение БА. Исследование, проведенное в Великобритании, показало, что пациенты, страдающие астмой в сочетании с ринитом, в 4–5 раз чаще имели неконтролируемую БА по сравнению с больными с изолированной БА [16]. Улучшение симптомов ринита сопровождается улучшением симптомов сопутствующей БА, и наоборот: ухудшение симптомов ринита ассоциировано с утяжелением и персистенцией астматических симптомов. Эта взаимосвязь происходит от единства триггерных и патогенетических факторов АР и БА, особенно если речь идет об атопической природе болезни, а также от внутренних связей, существующих между верхними и нижними дыхательными путями. Цис-ЛТ являются медиаторами, активно участвующими в формировании воспаления как в верхних дыхательных путях при АР, так и в нижних – при БА, поэтому АЛП наиболее полно отвечают принципу единой системной терапии БА и АР. Существует множество исследований, доказывающих эффективность этой терапии у пациентов с АР и астмой. В систематическом обзоре исследований, которые оценивали монелукаст в лечении сезонного и круглогодичного АР с и без сопутствующей БА, показано, что у пациентов с АР и БА лечение монелукастом привело к значительному улучшению контроля обоих заболеваний по сравнению с плацебо и позволило снизить использование противоастматических лекарственных препаратов [17]. В другом клиническом исследовании монелукаста в качестве дополнительной терапии к ИГКС было выявлено, что больные БА с сопутствующим АР по-разному реагируют на будесонид плюс монелукаст, в

отличие от пациентов без сопутствующего АР, с точки зрения контроля астмы (функция легких). В подгруппе пациентов с БА и АР комбинированный подход к лечению, включающий монтелукаст и будесонид, обеспечивал значительно большую эффективность в улучшении функции легких по сравнению с удвоением дозы будесонида [18]. Несколько обсервационных исследований оценивали эффективность и безопасность монтелукаста у пациентов с БА и АР в реальной клинической практике. В 12-месячное исследование был включен 1681 пациент с легкой и среднетяжелой БА, недостаточно контролируемой ИГКС или ИГКС + ДДБА [19]. Пациентам был назначен монтелукаст 10 мг в день в качестве дополнительной терапии, оценка контроля выполнялась через 3, 6, 9 и 12 мес. Показатель АСТ (тест по контролю над астмой) в общей популяции был основной конечной точкой исследования. Дополнительная терапия монтелукастом продемонстрировала значительное улучшение симптомов БА в течение 12 мес. у всех пациентов в исследовании, но у пациентов с АР был показан значительно более высокий уровень контроля по АСТ по сравнению с теми, у кого не было АР. Авторы пришли к выводу, что сопутствующий АР является значимым предиктором лучшего контроля БА в результате дополнительной терапии монтелукастом [19].

ВИРУС-ИНДУЦИРОВАННАЯ БА У ДЕТЕЙ

В последнее время был достигнут значительный прогресс в понимании роли вирусных инфекций в развитии БА. Вирусные инфекции, вызванные респираторными вирусами (риновирусы, метапневмовирусы, РС-вирусы, грипп и парагрипп), являются наиболее частыми провоцирующими факторами бронхообструктивного синдрома (БОС) у детей. В одном из популяционных исследований было показано, что наличие в анамнезе перенесенных в раннем детстве бронхиолитов или крупа, связанных с вирусной инфекцией, является предиктором повышенной бронхиальной гиперреактивности (БГР) и атопии в последующие годы [20]. В проспективном долговременном исследовании детей, рожденных от родителей-аллергиков, были отмечены инфекции верхних дыхательных путей за 1–2 мес. до начала аллергического заболевания у ребенка. В некоторых исследованиях показано, что ассоциация между вирусным заболеванием дыхательных путей и последующей БА зависит от сопутствующего атопического заболевания; предполагается, что на ранних этапах развития БА взаимосвязь между атопией и вирусной инфекцией нижних дыхательных путей может иметь решающее значение.

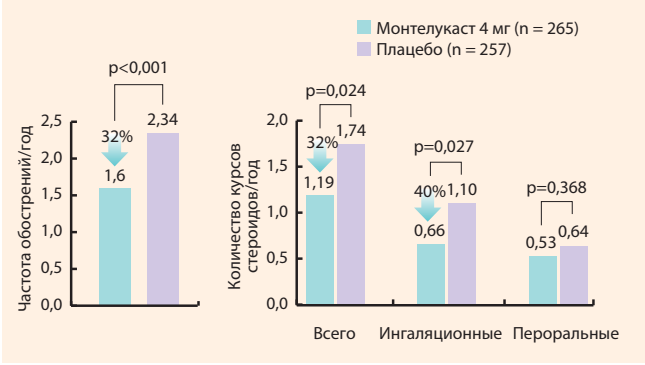
Кроме этого, существует множество неопровержимых доказательств связи обострений БА с респираторными вирусными инфекциями. В исследовании Johnston et al. [21] с помощью метода ПЦР была показана связь обострений БА с вирусной инфекцией у школьников, страдающих астмой. Пики обострений астмы, требующие стационарного лечения, чаще всего происходят в сентябре, в период возвращения в школу после летних каникул, что совпадает с пиком риновирусной инфекции. В канадском исследовании респираторные вирусы были выделены в 62% случаев, а пикорнавирусы – в 52% случаев обострений БА, по сравнению с 41% и 29% соответственно в контрольной группе, которую составили дети аналогичного возраста, страдающие БА такой же степени тяжести, но не имеющие обострения, требовавшего госпитализации. Риновирусы оказались преобладающими вирусами в группе пикорнавирусов (более 80%) [21].

Цис-ЛТ являются важными медиаторами в развитии вирус-индуцированных обострений БА, однако отмечается мало исследований *in vitro* и *in vivo*, изучавших эту проблему. Респираторные вирусные инфекции активируют 5-липоксигеназу в слизистой оболочке бронхов (что было показано у здоровых субъектов в период легкой риновирусной инфекции [22]), обеспечивая таким образом повышенный синтез цис-ЛТ в нижних дыхательных путях. Повышение концентрации цис-ЛТ, в частности ЛТС4, было отмечено в назальном секрете взрослых пациентов в период риновирусной, РС-вирусной инфекции и гриппа А [23], свидетельствуя о повышенном синтезе цис-ЛТ в дыхательных путях в период ОРВИ. У детей с РС-вирус-индуцированным бронхиолитом, а также с синдромом свистящего дыхания был отмечен повышенный уровень цис-ЛТ в назофарингеальном секрете [24]. Цис-ЛТ усиливают вирус-индуцированное воспаление в дыхательных путях, активируя легочные дендритные клетки, потенцируя эффекты воспалительных нейропептидов и проявляя собственную фармакологическую активность.

Антагонисты лейкотриеновых рецепторов могут эффективно предотвращать развитие обострений у больных с легкой БА. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании N.W Johnston. et al. [25] изучали эффективность монтелукаста, добавленного к обычной терапии БА, в отношении сокращения дней с ухудшением симптомов астмы и незапланированных визитов к врачу в период с 1 сентября по 15 октября (осенний пик) у детей разных возрастных групп. Как показали результаты исследования, у детей, получавших терапию монтелукастом, на 53% снизилось количество дней с ухудшением симптомов по сравнению с детьми, получавшими плацебо (3,9% по сравнению с 8,3%), и на 78% сократилось количество незапланированных визитов к врачу по поводу БА (4 – монтелукаст и 18 – плацебо). Примечательно, что эффективность монтелукаста была отмечена у детей, получавших регулярную терапию ИГКС, и у тех, кто не получал ИГКС, а также у тех, кто отмечал проявление РВИ, и у тех, кто не отметил проявление простуды в течение исследования. Была выявлена некоторая разница в эффективности в зависимости от возраста и пола. Мальчики в возрасте 2–5 лет проявили большую эффективность в результате применения монтелукаста, чем мальчики постарше (0,4% по сравнению с 8,8% дней с ухудшением симптомов БА), тогда как среди девочек более значимый эффект проявился в возрасте 10–14 лет (4,6% – монтелукаст и 17,0% – плацебо) [25].

В другом, хорошо известном исследовании Bisgaard et al. [26] изучалась эффективность монтелукаста в предотвращении вирус-индуцированных обострений БА у детей 2–5 лет с интермиттирующей БА. Это было 12-месячное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование у

Рисунок 3. Монтелукаст эффективно снижает вирус-индуцированные обострения астмы у детей 2–5 лет с интермиттирующей БА (адаптировано из [26])



пациентов с анамнезом вирус-индуцированных обострений БА и минимальными проявлениями вне этих обострений. Пациенты получали 4 мг монтелукаста или плацебо однократно на протяжении 12 мес. В результате терапии монтелукастом значительно снизилось число обострений БА – на 31,9%, увеличилось время до первого обострения БА на 2 мес. по сравнению с плацебо (p = 0,024). Кроме этого, у детей, получавших монтелукаст, было отмечено сокращение курсов ИГКС по сравнению с плацебо (p = 0,027) (*рис. 3*). Результаты этого исследования имеют особую значимость в сезон вирусных инфекций, ибо, как известно, 85% обострений БА у детей и 60% обострений БА у взрослых индуцированы респираторными вирусными инфекциями, причем преимущественно вызванными риновирусами, против которых не существует вакцин вследствие большого числа серологических вариантов возбудителя.

Метаанализ клинических исследований, изучающих влияние монтелукаста на бронхообструктивный синдром (БОС), развивающийся в результате РС-вирусного бронхиолита у маленьких детей, показал, что препарат может уменьшить частоту БОС без развития каких-либо значимых побочных эффектов [27].

У взрослых в небольшом пилотном исследовании была продемонстрирована эффективность добавления антагониста ЛТ-рецепторов (пранлукаста) к оральному преднизолону при вирус-индуцированном (РС-вирусы или вирусы гриппа были определены в назофарингеальном смыве у большинства больных) обострении БА [28]. Добавление пранлукаста привело к уменьшению кумулятивной дозы преднизолона и сокращению времени, необходимого для купирования обострения.

Итак, РВИ часто вызывают обострения БА не только у детей, но и у взрослых, и эти обострения могут быть редуцированы с помощью регулярной терапии ИГКС. Повысить эффективность ИГКС и одновременно снизить их дозу возможно путем добавления ДДБА или АЛП. Как уже обсуждалось выше, уровень цис-ЛТ повышается при вирус-индуцированном обострении БА, и ГКС практически не влияют на их продукцию [29], что делает вполне обоснованным назначение АЛП пациентам с частыми вирус-индуцированными обострениями БА.

БРОНХОСПАЗМ, ВЫЗВАННЫЙ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКОЙ

Еще одно важное свойство АЛП заключается в выраженном бронхопротективном эффекте в отношении бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой (БВФН) у больных БА. Элементы БВФН отмечаются у 70–80% больных с неконтролируемой астмой и персистирующими симптомами, но особенно БВФН характерен для детей и подростков, у которых он может быть единственным проявлением БА. Бронхоконстрикция, вызванная физической нагрузкой, сопровождается высвобождением таких медиаторов, как простагландины, цис-ЛТ (C4, D4, E4) и гистамин [30]. Первые демонстрации эффективности монтелукаста при БВФН были получены еще в середине 1990-х гг., когда были опубликованы результаты исследований защитного действия препарата в отношении бронхоконстрикции, вызванной физической нагрузкой. В этих исследованиях не наблюдалось снижения эффективности при продолжительном лечении монтелукастом. Влияние однократной дозы монтелукаста у пациентов с легкой астмой, у которых отмечался только БВФН, оценивали в рандомизированном двойном слепом исследовании [31]. Оказалось, что первоначальная разовая доза монтелукаста способна обеспечить значительную защиту от БВФН через 2 ч с сохранением эффекта до 24 ч. В нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях была специально оценена эффективность монтелукаста при БВФН у детей. В двойном слепом плацебо-контролируемом 3-дневном исследовании монтелукаст гарантировал защиту от БВФН с 1-го по 8-й час после первого применения препарата. Однако была отмечена индивидуальная восприимчивость к протективному действию препарата в отношении БВФН [32]. De Benedictis et al. оценивали развитие толерантности к защитному эффекту монтелукаста при индуцированной физической нагрузкой бронхоконстрикции у детей в разные моменты времени в течение 4-недельного периода лечения. Монтелукаст был значительно более эффективен, чем плацебо, в отношении БВФН в каждый момент времени, без развития устойчивости к бронхопротективному эффекту [33].

КДБА, принимаемые непосредственно перед началом физической нагрузки, обеспечивают значительную защиту от БВФН у большинства пациентов. Однако когда они принимаются ежедневно, возникают некоторые отрицательные аспекты, касающиеся снижения бронхопротективной эффективности. Ежедневное использование КДБА вызывает десенситизацию и снижение регуляции β2-рецепторов, что проявляется сниженным ответом на КДБА. Несколько исследований с ДДБА показали защитное действие на БВФН в течение 10–12 ч, но при регулярном использовании также возникает толерантность, тем более ДДБА нельзя принимать при БА в качестве монотерапии. ИГКС также являются эффективными препаратами в защите против БВФН. Проведено несколько исследований, сравнивающих ИГКС и монтелукаст в отношении профилактики БВФН. В одном показан больший эффект монтелукаста в виде монотерапии или комбинации с ИГКС, в другом – больший эффект будесонида.

Таким образом, монтелукаст обладает значительным бронхопротективным эффектом в отношении снижения $ОФВ_1$ после физической нагрузки по сравнению с плацебо, при этом важно, что эффект проявляется быстро (после первой дозы), на препарат не формируется тахифилаксия, и на протяжении длительного приема он сохраняет свою эффективность. Стало быть, у детей и подростков, страдающих БА с доминированием БВФН, а также у взрослых назначение монтелукаста в качестве монотерапии при легкой БА или комбинированной терапии с ИГКС при среднетяжелой БА может быть оптимальным выбором с целью достижения контроля и профилактики БВФН.

БА И КУРЕНИЕ

Распространенность курения среди лиц, страдающих БА, не отличается от распространенности курения в популяции в целом и составляет от 25 до 35% случаев [34, 35]. А если учесть бывших курильщиков, доля которых среди больных астмой составляет от 22 до 43% [34, 35], то общее число курящих или бывших курильщиков, больных БА, достигает почти 50% всех взрослых пациентов. Курение отрицательно влияет на течение БА. Курящие больные значимо чаще имеют неконтролируемую БА и обострения, чем некурящие пациенты. Курение приводит к большему нарушению и потере функции легких у больных БА по сравнению с некурящими пациентами. Причем не только активное курение негативно влияет на течение БА, но и пассивное. Курение родителей приводит к более частым обострениям БА у детей, потребности в неотложной помощи и интубации [36]. Пассивное курение детей связано с более выраженными симптомами и тяжестью БА, сниженной функцией легких, большей потребностью в препаратах неотложной помощи. Сокращение пассивного курения приводит к лучшему контролю БА и уменьшению частоты визитов в отделение неотложной помощи и госпитализаций у детей с БА [37].

Заслуживает внимания участие цис-ЛТ в формировании воспаления у курящих больных БА. В исследовании K. Kontogianni et al. [38] было показано, что в индуцированной мокроте курильщиков, страдающих астмой, уровень цис-ЛТ значимо выше, чем у некурящих пациентов, при этом он коррелировал с уровнем эозинофилов в индуцированной мокроте. У некурящих пациентов такой взаимосвязи отмечено не было. В этом исследовании, включившем 98 пациентов с БА (47 – курильщики), у всех был выявлен эозинофильный тип воспаления (>3% эозинофилов в индуцированной мокроте), несмотря на терапию ИГКС. Эти результаты свидетельствуют о гетерогенном воспалении у курящих пациентов с БА и о необязательном доминировании нейтрофилов, хотя процент нейтрофилов все же был выше в мокроте у курящих больных, чем у некурящих (44% vs 28% соответственно). Повышенный уровень цис-ЛТ у курящих больных БА по сравнению с некурящими может быть вследствие дополнительной активации 5-липоксигеназы никотином, что косвенно подтверждается исследованиями, отметившими повышенный уровень цис-ЛТ в моче у активных или пассивных курильщиков, независимо от наличия БА [39].

Монтелукаст может быть вариантом лечения курящих больных БА, особенно если они имеют сниженный ответ на ИГКС.

В 8-недельном двойном слепом исследовании с перекрестным дизайном (все пациенты, включенные в исследование, получили оба вида терапии), проведенном S.C. Lazarus et al. [40], изучалось влияние низкой дозы ИГКС (160 мкг беклометазона дипропионата (БДП) дважды в день) или монтелукаста (10 мг однократно вечером) на клинико-функциональные параметры ($ОФВ_1$ и пиковая скорость выдоха (ПСВ)) и маркеры воспаления (БГР и эозинофилы индуцированной мокроты) у курящих и некурящих пациентов с легкой персистирующей БА. Курящие больные имели лучший функциональный ответ на терапию монтелукастом. Увеличение утренней ПСВ у них было значимо выше по сравнению с таковым в ответ на БДП, а прирост $ОФВ_1$ был одинаковым, хотя противовоспалительный эффект, оцениваемый по редукции эозинофилов и эозинофильного катионного протеина в мокроте, был значительно более выраженным в результате применения БДП как у некурящих, так и у курящих больных. Тем не менее приоритетный функциональный ответ курящих пациентов на монтелукаст свидетельствует об участии цис-ЛТ в воспалении и последующих функциональных нарушениях при БА у этой категории пациентов.

В другом, более обширном двойном слепом рандомизированном клиническом исследовании изучалась эффективность монтелукаста (10 мг однократно вечером) в сравнении с флутиказона пропионатом (ФП) (250 мкг в день) и плацебо у курящих пациентов (18–55 лет) с персистирующей БА [41]. Первичным критерием эффективности являлся процент дней контролируемой БА в течение исследования, которое продолжалось 6 мес. 347, 336 и 336 курящих пациентов с БА получали монтелукаст, ФП и плацебо соответственно. Средний процент дней контролируемой БА был 45% у пациентов, лечившихся монтелукастом ($p < 0,05$ по сравнению с плацебо), 49% – у больных, получавших ФП ($p < 0,001$ по сравнению с плацебо), и 39% – у пациентов, получавших плацебо. Разница в проценте дней контролируемой БА в результате применения монтелукаста или ФП оказалась незначимой ($p = 5,14$). Этот факт демонстрирует отсутствие существенной разницы в отношении контроля БА в результате терапии монтелукастом и ФП у курящих больных БА. В ходе данного исследования была отмечена важная тенденция: больные, имеющие индекс курения меньше или равный 11 пачек/лет, проявляли лучший ответ на ФП, тогда как пациенты с индексом курения больше 11 пачек/лет имели лучший ответ на монтелукаст. Это наблюдение позволяет предположить, что более длительное и интенсивное курение приводит к преимущественно нейтрофильному воспалению в слизистой бронхов и снижению ответа на ИГКС, поэтому терапия антагонистами ЛТ-рецепторов может иметь определенные преимущества у этой группы больных.

Таким образом, терапия антагонистами ЛТ-рецепторов, в частности монтелукастом, имеет определенный приоритет у курящих больных астмой в отношении улучшения функции легких и достижения контроля. Препарат может

применяться как в качестве монотерапии при легкой персистирующей БА у курящих подростков, отличающихся особенно низкой приверженностью ИГКС, так и в качестве аддитивной терапии, усиливающей влияние ИГКС у курящих пациентов со среднетяжелой персистирующей БА.

БА И ОЖИРЕНИЕ

Избыточный вес и ожирение в настоящее время имеют те же тенденции эпидемического распространения, что и БА, в связи с чем они часто присутствуют у одного и того же пациента, формируя особый фенотип БА, характеризующийся преобладанием женщин, поздним дебютом БА, среднетяжелым или тяжелым течением БА, умеренным снижением функции легких с некоторой обратимостью, зачастую неэозинофильным воспалением слизистой бронхов и менее частой атопией. Вместе с тем существует категория больных с ранним (в детском возрасте) дебютом БА и присоединившимся позже ожирением. Эти пациенты, как правило, молодого возраста, имеют атопическую БА, выраженную бронхиальную гиперреактивность и обратимость обструкции, среди них преобладают лица мужского пола, они чаще требуют назначения ГКС, дебют их астмы произошел раньше развития ожирения, в отличие от фенотипа поздней БА и ожирения [42]. Стало быть, фенотип БА, сопровождающейся ожирением, неоднороден, но у всех этих пациентов изменяется течение астмы под влиянием ожирения.

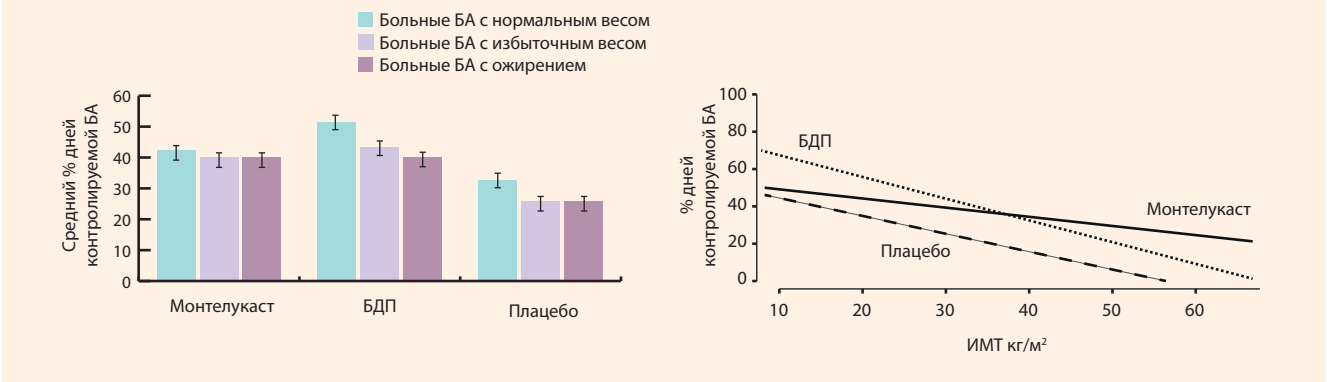
Уровень цис-ЛТ Е4 в моче значимо положительно коррелирует с ИМТ пациентов с БА, что, возможно, является результатом действия лептина [43]. Для фенотипа БА – ожирение, как показало исследование M. Peters-Golden et al. [44], присуща неоднозначность ответа на контролирующую фармакотерапию. В этом исследовании был проведен ретроспективный анализ 4-х двойных слепых плацебо-контролируемых рандомизированных исследований, включавших 3073 взрослых пациента с персистирующей среднетяжелой БА, получавших монтелукаст (n = 1439), БДП (n = 894) или плацебо (n = 740). Первичной оценкой эффективности являлся процент дней контролируемой БА. 52% больных, включенных в анализ, имели нормальный вес, 32% – повышенный ИМТ, 16% больных были с ожирением. Как показал анализ, повышенный ИМТ и ожирение влияют на возможность достижения контроля БА, приводя к снижению процента дней контролируемой БА. Ответ на ИГКС (БДП) также снижался с увеличением ИМТ, но не на монтелукаст. Не было отмечено различий в проценте дней контролируемой БА в ответ на терапию монтелукастом между пациентами с нормальным, повышенным ИМТ или пациентов с ожирением (*рис. 4*). В двух других ретроспективных анализах применение ИГКС или ИГКС/ДДБА с монтелукастом у пациентов с БА и избыточным весом и ожирением, ИГКС и ИГКС/ДДБА оказалось последовательно более эффективным, чем монтелукаст у больных с различным ИМТ [45].

По-видимому, необходимы дополнительные клинические исследования по изучению сравнительной эффективности антагонистов лейкотриеновых рецепторов у больных, страдающих БА и ожирением.

АСПИРИНОВАЯ БА

Аспириновая БА относится к группе респираторных заболеваний, обостряющихся после приема аспирина и других НПВП, – AERD (Aspirin-exacerbated respiratory disease). Этот фенотип астмы встречается у взрослых, чаще у женщин, и связан с хроническим гиперпластическим риносинуситом, назальными полипами и приступами БА после приема аспирина и других неселективных ингибиторов циклооксигеназы (ЦОК), которые блокируют ЦОК-1 [46]. Распространенность AERD у взрослых с БА составляет примерно 10–25% [47]. Этот фенотип астмы часто характеризуется тяжелым течением. Вызванное аспирином респираторное заболевание частично объясняется повышенной экспрессией 5-липоксигеназы и лейкотриеновой С4-синтазы (LTC4S), что приводит к конститутивному гиперсинтезу цис-ЛТ, особенно усиливающемуся после приема аспирина и НПВП. Кроме того, AERD характеризуются избыточной экспрессией рецепторов цис-ЛТ. Пациенты с аспириновой БА имели более высокий базо-

Рисунок 4. Гетерогенность ответа на ИГКС (беклометазона дипропионат (БДП)) и антагонисты ЛТ-рецепторов (монтелукаст) в отношении достижения контроля БА у больных с нормальным, избыточным весом тела и ожирением (адаптировано из [44])



вый уровень цис-ЛТ в слюне, мокроте, крови и моче, чем пациенты с обычной, неаспириновой БА [46], что подтверждает роль цис-ЛТ в патогенезе аспириновой БА. Больные с этим фенотипом БА часто недостаточно эффективно реагируют на ИГКС и, как правило, имеют существенную пользу от дополнительного назначения АЛП.

В плацебо-контролируемом исследовании у 80 взрослых пациентов с аспириновой БА была изучена эффективность монтелукаста, добавленного к ИГКС (средние и высокие дозы), которые пациенты уже получали ранее [48]. Группа больных, получавшая монтелукаст, продемонстрировала значительное улучшение БА, тогда как в группе, получавшей плацебо, никаких изменений не произошло. Улучшенная легочная функция в группе пациентов, принимающей монтелукаст, была связана с меньшим количеством симптомов астмы и обострений БА. В другом исследовании сравнили клинический ответ на монтелукаст у больных с аспириновой БА и аспирин-толерантных больных БА. После 3-недельного приема монтелукаста по 10 мг в день по сравнению с плацебо обе группы пациентов продемонстрировали аналогичное значительное улучшение контроля БА, утренней и вечерней ПСВ и качества жизни [49]. Недавно в исследовании были проанализированы восприятие и качество жизни пациентов с AERD, а также их оценка эффективности проводимого лечения [50]. Результаты показали, что пациенты не удовлетворены текущими вариантами лечения, о чем свидетельствуют стойкие симптомы, неблагоприятное воздействие на качество жизни и стремление к различным альтернативным вариантам терапии. Было показано, что из всех методов лечения десенситизация аспирином является наиболее эффективной, за ней следуют АЛП и комбинация разных лекарств. В этом опросе половина респондентов отметили эффективность АЛП.

Таким образом, избыточное образование и патогенетическая роль цис-ЛТ при аспириновой БА, а также результаты клинических исследований свидетельствуют, что лечение монтелукастом, как правило, в качестве дополнительной терапии к ИГКС, может улучшить контроль БА и носовые симптомы у пациентов с AERD.

БА У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ

Несмотря на то, что БА зачастую рассматривается как заболевание лиц молодого возраста, детей и подростков, существенная часть пациентов зрелого и пожилого возраста также страдают БА. БА в пожилом возрасте может быть результатом персистенции заболевания, начавшегося в детстве, юности или молодом возрасте, а может быть вновь возникшей болезнью. По сравнению с БА, начавшейся в молодом возрасте, БА с поздним дебютом (после 40 лет) характеризуется более тяжелым и прогрессирующим течением, чаще развивается у женщин, нередко приводит к формированию персистирующей фиксированной обструкции бронхов. В недавнем ретроспективном исследовании показано, что возраст, независимо от длительности БА, является фактором риска тяжелой астмы, и вероятность формирования тяжелой формы заболевания повышается на 7% с каждым годом до возраста 45 лет, после которого она продолжает увеличиваться, особенно у мужчин. Важным отягощающим моментом является наличие коморбидных заболеваний у этой группы больных. Ожирение, сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, ГЭРБ, ночное апноэ – все эти болезни усугубляют течение и препятствуют достижению контроля БА.

Лечение пожилых больных БА не отличается от терапии молодых пациентов, за исключением того, что у пациентов пожилого возраста могут отмечаться сниженный терапевтический ответ на традиционную противоастматическую терапию и повышенная частота нежелательных побочных реакций на лекарственные препараты для лечения БА. Кроме того, ингаляционные лекарственные препараты требуют достаточной силы вдоха, а дозированные аэрозольные ингаляторы – хорошей координации «вдох – ингаляция», что может быть проблемой у пожилых пациентов и может влиять на достижение контроля БА. У пожилых пациентов более простой путь введения монтелукаста по сравнению с ингаляционными препаратами может представлять более привлекательную стратегию лечения БА, с учетом того, что непреднамеренное несоблюдение правильной техники ингаляционной терапии может привести к значительному нарушению контроля БА.

В сравнительном рандомизированном открытом исследовании оценили эффективность добавления монтелукаста к будесониду в низкой дозе (400 мкг/день) по сравнению с увеличением дозы будесонида в два раза (800 мкг/день) на контроль БА у пожилых пациентов. Эффективность 12-недельного лечения с помощью комбинации монтелукаст + будесонид 400 мкг была сопоставима с эффективностью 800 мкг будесонида в отношении контроля БА, но при этом была связана с меньшей частотой обострений БА, требующих оральных стероидов, и частотой локальных нежелательных побочных эффектов (болей в горле) [51]. Bozek et al. [52] оценили 512 пожилых пациентов (> 60 лет) с тяжелой формой БА в течение 24 мес. терапии: первые 12 мес. с использованием ИГКС + ДДБА и вторые 12 мес. с добавлением монтелукаста (у 2/3 пациентов, а оставшаяся 1/3 – контрольная группа). В течение первого года лечения с использованием ИГКС и ДДБА наблюдались увеличение среднего процента дней без симптомов астмы, а также уменьшение доли дней с использованием КДБА. Эти различия были значительно выше при добавлении монтелукаста к терапии (78,4 и 39,5% соответственно). Такое улучшение не наблюдалось в контрольной группе. Было показано, что АЛП безопасны у пожилых пациентов с БА, хотя описаны единичные случаи острого гепатита и возникновения синдрома Чардж – Стросса. Остается открытым вопрос, являются ли эти реакции случайными и связаны ли они с возрастом [53].

Таким образом, применение монтелукаста в качестве дополнения к ИГКС (вместо ДДБА) или в качестве альтернативы ИГКС при легких симптомах БА у пожилых пациентов, является эффективной и хорошо переносимой терапией.

МОНТЕЛУКАСТ И МЕЛКИЕ БРОНХИ

Как известно, для любой БА характерно поражение не только крупных и средних бронхов, но и мелких, дисталь-

Воздуха хватит на всех!

Монтелукаст

Алмонт

4 мг №28, №98

5 мг №28, №98

10 мг №28, №98

БАЗИСНАЯ ТЕРАПИЯ* БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА [1,2,3,4]

1. Зайцева О. В. Бронхиальная астма и респираторные инфекции у детей / Медицинский совет. — 2013; 1: 34–41. **2.** GINA 2016. **3.** Национальная программа Бронхиальная астма у детей. «Стратегия лечения и профилактика», 2012 г. **4.** ARIA 2012 ***Базисная терапия** — противовоспалительная терапия, под которой понимают регулярное, длительное применение препаратов, купирующих аллергическое воспаление в слизистой оболочке дыхательных путей

Алмонт. Краткая инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения. Торговое название препарата: Алмонт. Международное непатентованное название: монтелукаст. Лекарственная форма: таблетки жевательные: 4 мг или 5 мг; таблетки, покрытые пленочной оболочкой — 10 мг. Фармакотерапевтическая группа: противовоспалительное антибронхоконстрикторное средство — лейкотриеновых рецепторов блокатор. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 10 мг: Профилактика и длительное лечение бронхиальной астмы у взрослых и подростков с 15-ти лет, включая: предупреждение дневных и ночных симптомов заболевания; лечение бронхиальной астмы у пациентов с повышенной чувствительностью к ацетилсалициловой кислоте; предупреждение бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой; облегчение симптомов сезонного и круглогодичного аллергического ринита (у взрослых и подростков с 15-ти лет). Таблетки жевательные 4 и 5 мг: Профилактика и длительное лечение бронхиальной астмы у детей, включая: предупреждение дневных и ночных симптомов заболевания (для детей от 2-х лет и старше); лечение бронхиальной астмы у пациентов с повышенной чувствительностью к ацетилсалициловой кислоте (для детей от 6-ти лет и старше); предупреждение бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой (для детей от 2-х лет и старше); облегчение симптомов сезонного и круглогодичного аллергического ринита у детей с 2-х лет. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: гиперчувствительность к активному или какому-либо вспомогательному веществу препарата; детский возраст до 2-х лет (для дозировки 4 мг), до 6-ти лет (для дозировки 5 мг), до 15 лет (для дозировки 10 мг); пациенты с редкими наследственными заболеваниями: непереносимость галактозы, недостаточность лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция; для дозировки 4 и 5 мг — фенилкетонурия (содержит аспартам). СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ (Полная информация — см. инструкцию по применению): Для дозировок 4 и 5 мг: Внутрь, таблетку следует разжевать. Препарат Алмонт следует принимать за 1 час до или через 2 часа после еды. Для дозировки 10 мг: Внутрь, не разжевывая, с достаточным количеством жидкости, независимо от приема пищи. Взрослым и подросткам с 15-ти лет принимать 1 таблетку препарата Алмонт 10 мг в день вечером. При бронхиальной астме или бронхиальной астме и аллергическом рините: Для детей в возрасте от 2 до 6 лет — 1 жевательная таблетка в дозе 4 мг один раз в сутки вечером. Для детей в возрасте от 6 до 14 лет — 1 жевательная таблетка в дозе 5 мг один раз в сутки вечером. При аллергическом рините: Для детей в возрасте от 2 до 6 лет — 1 жевательная таблетка в дозе 4 мг один раз в сутки и для детей в возрасте от 6 до 14 лет — 1 жевательная таблетка в дозе 5 мг один раз в сутки в индивидуальном режиме в зависимости от времени наибольшего обострения симптомов. Не требуется коррекции дозы внутри данных возрастных групп. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ (Полная информация — см.инструкцию по применению): инфекции верхних дыхательных путей, повышение склонности к кровотечениям, реакции гиперчувствительности, в том числе анафилаксия, эозинофильная инфильтрация печени, патологические сновидения, галлюцинации, бессонница, раздражительность, головная боль, головокружение, ощущение сердцебиения, носовое кровотечение, диарея, сухость во рту, увеличение активности АЛТ и АСТ, крапивница, кожный зуд, артралгия, миалгия, недомогание. Срок годности: 3 года. Условия отпуска: отпускается по рецепту. Рег. номер: ЛП-002647, ЛП-002407.
С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по применению.
Для информирования специалистов здравоохранения. Не для демонстрации пациентам. Реклама.

ALMO-RU-00060-DOC

teva

За дополнительной информацией обращаться:
ООО ТЕВА. Россия, 115064, Москва, ул. Валовая, д. 35
Тел.: +7 495 644-22-34
Факс: +7 495 644-22-35

ных. Исследования показывают, что постоянное неконтролируемое воспаление в периферических дыхательных путях может препятствовать достижению контроля и, напротив, способствовать увеличению БГР и числа обострений. Следовательно, дистальные дыхательные пути являются очень важной мишенью при любой терапевтической стратегии БА. Монтелукаст является препаратом, назначаемым *per os*, т. е. он обладает системным эффектом, а стало быть, может достигать как крупных, так и мелких бронхов. Лейкотриеновые рецепторы по-разному экспрессируются в фибробластах периферических дыхательных путей по сравнению с центральными [54], что может объяснить ремоделирование, вызванное цис-ЛТ, главным образом в периферических дыхательных путях, и это может приводить к преобладающему эффекту монтелукаста в дистальных бронхах. В исследовании Mechiche et al. было показано, что цис-ЛТ оказались в 30 раз более мощными в мелких бронхах, чем в крупных, и что монтелукаст проявил сильную антагонистическую активность против бронхоконстрикторного действия цис-ЛТ в изолированных мелких бронхиолах [55].

В нескольких исследованиях было показано, что терапия монтелукастом привела к небольшому, но значимому повышению плотности легочной ткани (уменьшение выраженности воздушных ловушек) по сравнению с плацебо или увеличению некоторых функциональных показателей, в частности, остаточного объема легких, что позволяет говорить о возможном влиянии монтелукаста на воспаление в мелких бронхах у больных БА [56–58].

БЕЗОПАСНОСТЬ МОНТЕЛУКАСТА

Монтелукаст считается довольно безопасным лекарственным препаратом, с появлением на фоне его приема лишь нескольких побочных реакций, обычно по виду и частоте не отличающихся от реакций, возникающих на фоне приема плацебо. Общая распространенность нежелательных побочных реакций, как показали результаты клинических исследований, свидетельствует, что она сопоставима с таковой при приеме плацебо, и назначение монтелукаста в качестве дополнительной терапии не увеличивает частоту этих реакций по сравнению с терапией ИГКС и ДДБА. В систематическом обзоре и метаанализе сравнивали эффективность и безопасность АЛП и плацебо у взрослых и подростков [59]. Пропорция пациентов с неблагоприятными событиями была одинакова среди больных, получавших монтелукаст и плацебо. Во всех клинических исследованиях, включенных в метаанализ, не было зафиксировано серьезных побочных реакций на монтелукаст. Авторы пришли к выводу, что частота нежелательных явлений, прекращение терапии из-за нежелательных явлений и ухудшение астмы были сходными для АЛП и плацебо, что отражает благоприятный профиль безопасности и переносимости для АЛП. Другой обзор клинических исследований обобщил информацию о безопасности и переносимости монтелукаста у детей и подростков (2751 пациент: дошкольники и школьники). Лечение монтелукастом в целом хорошо переносится. Наиболее частые нежелательные побочные реакции, отмеченные во всех клинических исследованиях, были связаны с инфекцией верхних дыхательных путей, ухудшением астмы, фарингитом и лихорадкой [60].

В настоящее время на отечественном фармацевтическом рынке появилось несколько дженериков монтелукаста. Один из них – препарат под торговым названием Алмонт (компании «Тева»), дозировка и спектр применения которого соответствуют таковым оригинального препарата. Препарат обладает высоким профилем эффективность/безопасность и доказанной биоэквивалентностью оригинальному препарату. И.В. Сидоренко и Т.В. Захаржевской в 2015 г. проведено исследование в реальной практике – наблюдательная программа, посвященная изучению практики назначения препарата Алмонт больным БА и АР [61]. В программе участвовали 545 пациентов. Согласно полученным данным, применение препарата Алмонт (таблетки 10 мг 1 р/сут) у больных БА, АР и с сочетанием БА и АР является эффективным, безопасным и способствует улучшению контроля симптомов БА и АР. Положительный эффект терапии препаратом Алмонт отмечен у 98,7% больных. Ухудшение состояния не зафиксировано ни у одного пациента. Приверженность терапии была высокой и составила 98,7%, что обусловлено клиническим эффектом и таблетированной формой препарата, являющейся удобной для пациента [61].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты многочисленных рандомизированных контролируемых исследований и исследований в реальной клинической практике, а также многолетний опыт применения монтелукаста свидетельствуют о его эффективности в качестве препарата для длительного контроля БА у детей, подростков и взрослых. Монтелукаст, применяемый в качестве монотерапии или добавленный к ИГКС, способен уменьшать симптомы БА, потребность в КДБА, улучшать легочную функцию и уменьшать риск обострений у детей и взрослых с БА. Более простой путь применения монтелукаста по сравнению с ингаляционными препаратами может представлять эффективную стратегию улучшения приверженности терапии БА. В настоящее время не выявлены биомаркеры, которые могли бы предсказать ответ на лечение монтелукастом, поэтому следует ориентироваться на фенотипические характеристики БА. Существует достаточно большое количество доказательств, подтверждающих концепцию фенотип-специфической терапии антилейкотриеновыми препаратами. Некоторые фенотипы БА проявляют большую чувствительность к монтелукасту, особенно в реальной жизни. Монтелукаст оказался особенно эффективным при БА с доминированием бронхоспазма в ответ на физическую нагрузку, БА, связанной с аллергическим ринитом, при БА курильщика, аспириновой БА, вирус-индуцированной БА у детей, возможно, при БА и сопутствующем ожирении. Монтелукаст хорошо переносится, частота и вид побочных реакций, возникающих на препарат, не отличаются от таковых на прием плацебо.

ЛИТЕРАТУРА

1. Anandan C, Nurmatov U, van Schayck OCP, Sheikh A. Is the prevalence of asthma declining? Systematic review of epidemiological studies. *Allergy,* 2010, 65: 152-167.
2. Thomas AE. Platts-Mills The Allergy Epidemics: 1870–2010. *J Allergy Clin Immunol*, 2015, 136(1): 3-13.
3. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика», 2017 [электронный ресурс] http://nphcd.ru/wp-content/uploads/2017/05/103640_old.pdf (дата обращения 24.08.2017).
4. Chuchalin AG, Khaltaev N, Antonov N et al. Chronic Respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *International Journal of COPD*, 2014, 9: 963-974.
5. GINA 2014. www.ginasthma.org.
6. Drazen JM. A step toward personalized asthma treatment. *N Engl J Med*, 2011, 365(13): 1245-1246. doi: 1056/NEJMe1102469.
7. Tintinger GR, Feldman C, Theron AJ, Anderson R. Montelukast: more than a cysteinyl leukotriene receptor antagonist? *Scientific World Journal*, 2010, 10: 2403-2413. doi: 10.1100/tsw.2010.229.
8. Miligkos M, Bannuru RR, Alkofide H, Kher SR, Schmid CH, Balk EM. Leukotriene-receptor antagonists versus placebo in the treatment of asthma in adults and adolescents, a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*, 2015, 163(10): 756-767. doi: 10.7326/M15-1059.
9. Zhang HP, Jia CE, Lv Y, Gibson PG, Wang G. Montelukast for prevention and treatment of asthma exacerbations in adults: systematic review and meta-analysis. *Allergy Asthma Proc*, 2014, 35(4): 278-287. doi: 10.2500/aap.2014.35.3745.
10. Ненашева Н.М. Настоящее и будущее антагонистов лейкотриеновых рецепторов в терапии бронхиальной астмы и аллергических заболеваний. *Эффективная фармакотерапия. Пульмонология и оториноларингология*, 2012, 4: 10-17.
11. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и терапии бронхиальной астмы, пересмотр 2016 г. [электронный ресурс] http://spulmo.ru/obshchestvo/news/news-812 (дата обращения 24.08.2017).
12. Chauhan BF, Ducharme FM. Anti-leukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and/or chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, 16(5): CD002314.
13. Price D, Musgrave S, Shepstone L et al. Leukotriene Antagonists as First-Line or Add-on Asthma-Controller Therapy. *NEJM,* 2011, 364: 1695-1707.
14. Drazen JM, Yandava CN, Dubé L, Szczerback N, Hippensteel R, Pillari A, et al. Pharmacogenetic association between ALOX5 promoter genotype and the response to anti-asthma treatment. *Nat Genet*, 1999, 22(2): 168–70. doi: 10.1038/9680.
15. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz A et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 Update. *Allergy,* 2008, 63(Suppl 86): 1-160.
16. Clatworthy J, Price D, Ryan D, Haughney J, Horne R. The value of self-report assessment of adherence, rhinitis and smoking in relation to asthma control. *Prim Care Respir J,* 2009, 18: 300-305.
17. Nayak A, Langdon RB. Montelukast in the treatment of allergic rhinitis: an evidence-based review. *Drugs*, 2007, 67: 887-901. doi: 10.2165/00003495-200767060-00005.
18. Price DB, Swern A, Tozzi CA, Philip G, Polos P. Effect of montelukast on lung function in asthma patients with allergic rhinitis: analysis from the COMPACT trial. *Allergy*, 2006, 61(6): 737742. doi: 10.1111/j.1398-9995.2006.01007.x.
19. Virchow JC, Mehta A, Ljungblad L, Mitfessel H. A subgroup analysis of the MONICA study: a 12-month, open-label study of add-on montelukast treatment in asthma patients. *J Asthma*, 2010, 47: 986993. doi: 10.1080/02770903.2010.494753.
20. Frick OL, German DF, Mills J. Development of allergy in children. I. Association with virus infections. *J Allergy Clin Immunol,* 1979, 63(4): 228-241.
21. Johnston NW, Johnston SL, Duncan JM, et al. The September epidemic of asthma exacerbations in children: a search for etiology. *J Allergy Clin Immunol*, 2005, 115: 132-138.
22. Seymour ML, Gilby N, Bardin PG et al. Rhinovirus infection increases 5-lipoxygenase and cyclooxygenase-2 in bronchial biopsy specimens from non-atopic subjects. *J Infect Dis*, 2002, 185: 540-544.
23. Gentile DA, Fireman P, Skoner DP. Elevations of local leukotriene C4 levels during viral upper respiratory tract infections. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2003, 91: 270-274.
24. van Schaik, SM, Tristram, DA, Nagpal, IS et al. Increased production of IFN-gamma and cysteinyl leukotrienes in virus-induced wheezing. *J Allergy Clin Immunol*, 1999, 103: 630-636.
25. Johnston NW, Mandhane PJ, Dai J et al. Attenuation of the September epidemic of asthma exacerbations in children: a randomized, controlled trial of montelukast added to usual therapy. *Pediatrics,* 2007, 120: e702-712.
26. Bisgaard H, Zielen S, Garcia-Garcia ML et al. Montelukast reduces asthma exacerbations in 2- to 5-year-old children with intermittent asthma. *Am J Respir Crit Care Med,* 2005, 171: 315-322.
27. Peng WS, Chen X, Yang XY, Liu EM. Systematic review of montelukast's efficacy for preventing post-bronchiolitis wheezing. *Pediatr Allergy Immunol*, 2014, 25(2): 143-150.
28. Matsuse H, Fukahori S, Tsuchida T et al. Effects of a short course of pranlukast combined with systemic corticosteroid on acute asthma exacerbation induced by upper respiratory tract infection. *J Asthma*, 2012, 49(6): 637-641.
29. Dworski R, Fitzgerald GA, Oates JA, Sheller JR. Effect of oral prednisone on airway inflammatory mediators in atopic asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, 1994, 149: 953-959.
30. Anderson SD, Daviskas E. The mechanism of EIA is… *J Allergy Clin Immunol*, 2000, 106(3): 453-9.
31. Pearlman DS, van Adelsberg J, Philip G, Tilles SA, Busse W, Hendeles L et al. Onset and duration of protection against exercise-induced bronchoconstriction by a single oral dose of montelukast. *Ann Allergy Immunol*, 2006, 97: 98–104. doi: 10.1016/S1081-1206(10)61377-4.
32. Peroni DG, Pescollderungg L, Sandri M, Chinellato I, Boner AL, Piacentini GL. Time-effect of montelukast on protection against exercise-induced bronchoconstriction. *Respir Med*, 2011, 105(12): 1790-1807. doi: 10.1016/j.rmed.2011.08.007.
33. De Benedictis FM, Del Giudice MM, Forenza N et al. Lack of tolerance to the protective effect of montelukast in exercise-induced bronchoconstriction in children. *Eur Respir J*, 2006, 28: 291-295.
34. To T, Stanojevic S, Moores G, Gershon AS, Bateman ED, Cruz AA, Boulet L-P. Global Asthma Prevalence in Adults. *BMC Public Health*, 2012, 12(204).
35. Peters JM, Avol E, Navidi W et al. A study of twelve Southern California communities with differing levels and types of air pollution: I. Prevalence of respiratory morbidity. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999, 159: 760.
36. Leson S, Gershwin ME. Risk factors for asthmatic patients requiring intubation. I. Observations in children. *J Asthma*, 1995, 32: 285-294.
37. Gerald LB, Gerald JK, Gibson L et al. Changes in environmental tobacco exposure and asthma morbidity among urban school children. *Chest,* 2009, 135: 911-916.
38. Kontogianni K, Bakakos P, Kostikas K et al. Levels of prostaglandin E2 and Cysteinyl-leukotrienes in sputum supernatant of patients with asthma: the effect of smoking. *Clinical & Experimental Allergy*, 2012, 43: 616-624.
39. Gaki E, Papatheodorou G, Ischaki E et al. Leukotriene E(4) in urine in patients with asthma and COPD–the effect ofsmoking habit. *Respir Med,* 2007, 101: 826-832.
40. Lazarus SC, Chinchilli VM, Rollings NJ, Boushey HA, Cherniack R, Craig TJ et al. Smoking affects response to inhaled corticosteroids or leukotriene receptor antagonists in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007, 175: 783-790.
41. Price D, Popov T, Bjermer L et al. Effect of montelukast for treatment of asthma in cigarette smokers. *J Allergy Clin Immunol*, 2013, 131: 763-771.
42. Holguin F, Bleecker ER, Busse WW et al. Obesity and asthma: an association modified by age of asthma onset. *J Allergy Clin Immunol*, 2011, 127: 1486-1493.
43. Giouleka P, Papatheodorou G, Lyberopoulos P et al. Body mass index is associated with leukotriene inflammation in asthmatics. *European Journal of Clinical Investigation,* 2011, 41(1): 30-38.
44. Peters-Golden M, Swern A, Bird S et al. Influence of body mass index on the response to asthma controller agents. *Eur Respir J*, 2006, 27: 495-503.
45. Sutherland ER, Camargo CA, Jr, Busse WW et al. Comparative effect of body mass index on response to asthma controller therapy. *Allergy Asthma Proc*, 2010, 31(1): 20-25. doi: 10.2500/aap.2010.31.3307.
46. Ledford DK, Wenzel SE, Lockey RF. Aspirin or other nonsteroidal inflammatory agent exacerbated asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2014, 2(6): 653657.
47. Szczeklik A, Nizankowska E, Duplaga M. Natural history of aspirin-induced asthma. AIANE investigators. European network on aspirin-induced asthma. *Eur. Respir. J.*, 2000, 16(3): 432-436.
48. Dahlén SE, Malmström K, Nizankowska E, Dahlén B, Kuna P, Kowalski M et al. Improvement of aspirin-intolerant asthma by montelukast, a leukotriene antagonist: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, 165: 9-14.
49. Mastalerz L, Nizankowska E, Sanak M, Mejza F, Pierzchalska M, Bazan-Socha S et al. Clinical and genetic features underlying the response of patients with bronchial asthma to treatment with a leukotriene receptor antagonist. *Eur J Clin Invest*, 2002, 32(12): 949-955.
50. White A, Ta V. Survey-defined patient experiences with aspirin-exacerbated respiratory disease (AERD). *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2015, 3: 711-718.
51. Ye YM, Kim SH, Hur GY, Kim JH, Park JW, Shim JJ, Jung KS, Lee HY, Park HS, PRANA Group Addition of Montelukast to Low-dose inhaled corticosteroid leads to fewer exacerbations in older patients than medium-dose inhaled corticosteroid Monotherapy. *Allergy, Asthma Immunol Res,* 2015, 7(5): 440-448. doi: 10.4168/aair.2015.7.5.440.
52. Bozek A, Warkocka-Szoltysek B, Filipowska-Gronska A, Jarzab J. Montelukast as an add-on therapy to inhaled corticosteroids in the treatment of severe asthma in elderly patients. *J Asthma*, 2012, 49: 530-534.
53. Scichilone N, Ventura MT, Bonini M, Braido F, Bucca C, Caminati M et al. Choosing wisely: practical considerations on treatment efficacy and safety of asthma in the elderly. *Clin Mol Allergy*, 2015, 13(1): 7.
54. Mechiche H, Naline E, Candenas L, Pinto FM, Birembault P, Advenier C, Devillier P. Effects of cysteinyl leukotrienes in small human bronchus and antagonist activity of montelukast and its metabolites. *Clin Exp Allergy*, 2003, 33(7): 887-894.
55. Nakaji H, Petrova G, Matsumoto H, Iwata T, Ito I, Oguma T et al. Effects of 24-week add-on treatment with ciclesonide and montelukast on small airways inflammation in asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2013, 110(3): 198-203.
56. Zeidler MR, Kleerup EC, Goldin JG, Kim HJ, Truong DA, Simmons MD et al. Montelukast improves regional air-trapping due to small airways obstruction in asthma. *Eur Respir J*, 2006, 27(2): 307-315.
57. Fritscher LG, Rodrigues MT, Zamel N, Chapman KR. The effect of montelukast on exhaled nitric oxide of alveolar and bronchial origin in inhaled corticosteroid-treated asthma. *Respir Med,* 2009, 103(2): 296–300.
58. Spahn JD, Covar RA, Jain N, Gleason M, Shimamoto R, Szefler SJ et al. Effect of montelukast on peripheral airflow obstruction in children with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2006, 96(4): 541-549.
59. Miligkos M, Bannuru RR, Alkofide H, Kher SR, Schmid CH, Balk EM. Leukotriene-receptor antagonists versus placebo in the treatment of asthma in adults and adolescents, a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med, 2015, 163(10): 756-767. doi: 10.7326/M15-1059.
60. Nwokoro C, Pandya H, Turner S, Eldridge S, Griffiths CJ, Vulliamy T et al. Intermittent montelukast in children aged 10 months to 5 years with wheeze (WAIT trial): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med*, 2014, 2(10): 796-803.
61. Сидоренко И.В., Захаржевская Т.В. Эффективность и безопасность монтелукаста при лечении бронхиальной астмы и аллергического ринита в рутинной клинической практике: результаты проспективной многоцентровой наблюдательной программы. *РАЖ,* 2016, 2: 44-53.

10.21518/2079-701X-2017-18-56-60

Р.С. ФАССАХОВ, д.м.н., профессор, Институт фундаментальной медицины и биологии Казанского (Приволжского) федерального университета

БОЛЬШАЯ РОЛЬ МАЛЫХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ:

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЦИКЛЕСОНИДА В ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

В обзоре рассматриваются значение малых дыхательных путей в развитии патологического процесса при бронхиальной астме, влияние дисфункции мелких бронхов на симптомы, частоту обострений и контроль заболевания. Обсуждаются роль малых дыхательных путей как мишени для противовоспалительной терапии, возможности применения мелкодисперсных аэрозолей в лечении астмы. Детально разбираются особенности клинической фармакологии, клинические эффекты и безопасность современного ингаляционного кортикостероида циклесонида.

***Ключевые слова**: бронхиальная астма, малые дыхательные пути, циклесонид.*

R.S. FASSAKHOV, MD, Institute of Fundamental Medicine and Biology of Kazan (Privolzhsky) Federal University

SIGNIFICANT ROLE OF SMALL RESPIRATORY TRACTS: NEW POSSIBILITIES OF CYCLESONIDE IN THERAPY OF BRONCHIAL ASTHMA

The review considers the importance of small airways in the development of the pathological process in bronchial asthma, the effect of dysfunction of small bronchi on the symptoms of asthma, the frequency of exacerbations, and disease control. The role of small airways as a target for anti-inflammatory therapy, the possibility of using fine-dispersed aerosols in the treatment of asthma, the features of clinical pharmacology, clinical effects and the safety of modern inhaled corticosteroid ciclesonides are discussed in detail.

***Keywords:** bronchial asthma, small respiratory tracts, cyclesonide.*

Исследования последних десятилетий убедительно продемонстрировали определяющую роль воспаления воздухоносных путей в патогенезе бронхиальной астмы (БА). Это привело к пониманию ведущей роли противовоспалительной терапии заболевания и созданию высокоэффективных фармакотерапевтических препаратов, среди которых лидирующие позиции обоснованно заняли ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС), используемые либо самостоятельно, либо в комплексе – обычно с длительно действующими бета-2 агонистами (ДДБА).

С внедрением современных руководств по диагностике и терапии БА стали активно использоваться ИГКС, в результате чего удалось в глобальном масштабе не только существенно снизить количество обострений и связанных с ними госпитализаций больных БА, но и добиться устойчивого снижения смертности, а также значимо улучшить качество жизни пациентов.

Вместе с тем, несмотря на очевидные успехи, в многочисленных исследованиях отмечалось, что даже адекватное применение современных препаратов приводит к достижению контроля далеко не у всех больных БА.

Проведенный анализ позволил выделить несколько причин недостаточной эффективности терапии при БА:

1. Недостаточная комплаентность пациентов.
2. Наличие сопутствующих заболеваний, ухудшающих течение БА.
3. Существование фенотипов заболевания, различающихся:
   - типом воспаления (эозинофильный/нейтрофильный),
   - уровнем поражения дыхательных путей (ДП), в частности, преимущественным вовлечением в патологический процесс бронхов среднего и/или мелкого диаметра.

В целом ряде исследований было показано, что воспаление воздухоносных путей при БА затрагивает не только центральные, но и дистальные отделы бронхиального дерева, называемые часто *периферическими* или *малыми* воздухоносными путями (МДП) («small airways»).

Расширение диагностических возможностей позволило «заглянуть» в эти в свое время недоступные для исследователей отделы воздухоносного тракта, что привело сначала к получению новых свидетельств участия МДП в формировании патологического процесса и клинических проявлений БА, а впоследствии и к разработке и получению новых форм противоастматических препаратов.

ХАРАКТЕРИСТИКА МАЛЫХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

Первые 15 генераций ДП называются проводящими ДП, не принимающими участия в газообмене, которые составляют так называемое анатомическое «мертвое пространство». За этой областью располагаются респираторные бронхиолы, от которых отпочковываются единичные альвеолы. Они продолжают делиться до достижения альвеолярных мешочков, достигая в итоге суммарной площади поверхности 70–80 м^2.

МДП, определяемые как ДП диаметром менее 2 мм, начинаются приблизительно с 8-й генерации и включают часть проводящих ДП и ацинарные ДП.

Основные различия между крупными и малыми ДП отражены в *таблице 1*.

МДП достаточно трудны для изучения вследствие их относительной недоступности для биопсии и малого размера, затрудняющего прямую визуализацию. Общее количество МДП и бронхиол в легких человека достигает

Таблица 1. Характеристики больших и малых дыхательных путей

Большие ДП	Малые ДП
Наличие хрящевой оболочки и слизистых желез	Отсутствие хрящевой оболочки и слизистых желез
Небольшая суммарная площадь сечения	Большая суммарная площадь сечения
Турбулентный ток воздуха	Ламинарный ток воздуха
Плотность газа влияет на сопротивление дыхательных путей	Плотность газа не влияет на сопротивление дыхательных путей
Отсутствие сурфактанта	Наличие сурфактанта, снижающего поверхностное натяжение

24 000, однако в норме их вклад в суммарное сопротивление воздушному потоку не превышает 10%. Отличительные особенности МДП состоят в том, что нервы, как правило, не заходят глубоко в МДП, отсутствует хрящевая оболочка, что в случае патологии приводит к легкому спадению их стенок. Препятствует этому, и, соответственно, играет важную роль в обеспечении проходимости МДП сурфактант [1]. У людей со здоровыми ДП сопротивление, скорость воздушного потока и наличие гладкой мускулатуры в бронхиальных стенках уменьшаются от больших (>2 мм диаметра) до небольших (<2 мм) ДП с увеличением площади поверхности поперечного сечения.

При БА воспалительная инфильтрация слизистой оболочки происходит по всему бронхиальному дереву, но непропорционально повышенное периферическое сопротивление отмечается у людей с фенотипом МДП. Стандартные размеры вдыхаемых частиц (>2 мкм) достигают только проксимальных ДП большого и среднего диаметров, тогда как сверхтяжелые вдыхаемые частицы (<2 мкм) достигают самых дистальных небольших ДП [2].

МАЛЫЕ ДЫХАТЕЛЬНЫЕ ПУТИ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

Расширение диагностических возможностей позволило детально исследовать состояние МДП у больных БА.

При обследовании 441 страдающего среднетяжелой и тяжелой БА, получавших терапию ИГКС и ДДБА, у 222 из которых показатели $ОФВ_1$ и $ОФВ_1$/ЖЕЛ были нормальными или близкими к норме, по крайней мере один признак дисфункции МДП, выявляемый с помощью комплексной оценки спирометрических (FEV25-75) и плетизмографических параметров для оценки наличия «воздушных ловушек» (функциональная остаточная емкость, резервный объем и др.) был выявлен более чем у половины обследованных [3]. Среди признаков дисфункции МДП чаще (в 39% случаев) выявлялась гиперинфляция. Этот факт особенно важен в свете того, что гиперинфляция вследствие «воздушных ловушек» является характерным признаком тяжелой плохо контролируемой БА [4, 5].

Используя импульсную осциллометрию при обследовании 368 больных, состоявших на амбулаторном учете и получавших терапию в соответствии со стандартами BTS, Andersson et al. [6] выявили дисфункцию МДП (R5-R20 превышало 0,03 $kPa/1^{-1}$) у 65% пациентов, получавших лечение, соответствующее 2 ступени, и у 64% и 70% – на 3 и 4 ступенях.

Систематический обзор с включением 15 исследований показал, что дисфункция МДП выявляется у 50–60% страдающих БА вне зависимости от степени тяжести, включая больных с нормальными показателями $ОФВ_1$ [7] и с невыраженным или полным отсутствием обструкции в проксимальных бронхах [8]. Это подтверждает, что обычные методы спирометрии не могут надежно выявлять дисфункцию МДП.

Основываясь на результатах исследования фракционного NO и метода оценки вымывания азота, авторы пришли к выводу, что дисфункция МДП присутствует у подавляющего большинства страдающих БА детей [9].

Резюмируя полученные результаты, можно заключить, что дисфункция МДП, не выявляемая при стандартном спирометрическом обследовании, встречается у значимого числа страдающих БА и может являться одной из причин недостаточного контроля заболевания.

ВЛИЯНИЕ ДИСФУНКЦИИ МДП НА СИМПТОМЫ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Вовлечение в патологический процесс МДП оказывает неблагоприятное влияние на клинические проявления астмы. Shiphof-Godard et al. [10], разделив больных по наличию/отсутствию признаков дисфункции МДП, выяснили, что у пациентов с поражением малых бронхов отмечено более быстрое развитие приступов удушья, вызванных физической нагрузкой, контактом с аллергенами (при аллергической БА) и изменениями погоды, что было подтверждено в исследованиях с провокационными тестами с холодным сухим воздухом [11]. У них развивается более выраженная обструкция и в провокационном тесте с метахолином [12]. Для больных с дисфункцией МДП характерны более частые и клинически выраженные ночные симптомы БА [13, 14].

Поражение МДП значимо повышает риски обострений заболевания. В исследовании Rao et al. [15] было показано, что у больных БА детей с низкими показателями FEF 25–75% обострения развивались в 6 раз чаще, что требовало назначения системных ГКС в 3 раза чаще. У больных с поражением МДП показатель R5–R20 значительно пре-

вышал таковой у больных без обострений, а характерное для поражения МДП при астме наличие «воздушных ловушек» ассоциировалось с развитием тяжелых обострений в последние 3 мес. [16].

ВЛИЯНИЕ ДИСФУНКЦИИ МДП НА КОНТРОЛЬ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Выраженная симптоматика и повышенный риск обострений у больных БА с дисфункцией МДП создают предпосылки к неконтролируемому течению БА. Takeda et al., обследовав 65 больных БА, показали, что выявляемая (с помощью импульсной осциллометрии) дисфункция МДП лучше коррелировала с уровнем контроля БА (ACQ), а также индексом одышки (BaselineDyspnea Index) и качеством жизни, чем со спирометрическими показателями [17]. Аналогичные результаты были получены и при использовании другого известного метода оценки контроля БА – АСТ у 33 взрослых больных БА с нормальными показателями $ОФВ_1$ [18, 19].

Все изложенное позволило выделить взрослых больных БА с нормальными показателями $ОФВ_1$, но имеющих дисфункцию МДП и, как следствие, худший контроль заболевания, в так называемый «фенотип бронхиальной астмы с поражением МДП», характеризующийся нормальными показателями при обычной спирометрии, но плохим контролем, при выраженной дисфункции МДП [2].

Такая ситуация, когда спирометрические показатели остаются в пределах нормы даже при тяжелом течении заболевания, достаточно типична для детей [20]. У детей с низкими показателями FEF 25–75% выявлены и худшие показатели контроля БА, и более высокая частота обострений [21]. Сравнив $ОФВ_1$ и показатели импульсной осциллометрии у детей с контролируемой и неконтролируемой БА, Shi et al. [22] показали, что на основании показателя R5–R20 можно различать больных с контролируемым и неконтролируемым течением БА с высокой чувствительностью (84%) и специфичностью (86%), существенно превосходя чувствительность $ОФВ_1$ и бронходилатационного ответа. Проспективное исследование этой группы показало и прогностическую значимость функционального состояния МДП: дети с низкими показателями импульсной осциллометрии были в группе риска по потере контроля БА [23].

Таким образом, обструкция на уровне МДП оказывает существенное негативное влияние на течение БА, увеличивая частоту и выраженность приступов, гиперреактивность бронхов к физической нагрузке и метеофакторам, повышая частоту обострений, что приводит к неэффективному контролю БА даже у больных, получающих стандартную фармакотерапию. В связи с этим актуальной становится проблема доставки препарата в МДП.

Среди большого количества факторов, влияющих на проникновение ингалируемого препарата в легкие, связанных как с особенностями использующего терапию пациента, так и с характеристиками ингаляционного устройства и аэрозоля препарата (*табл. 2*) [24], наиболее значимым, как показали многочисленные исследования, является размер частиц аэрозоля.

Частицы размером >6 мкм задерживаются на уровне ротоглотки, от 2 до 6 мкм – в ДП легких, а менее 2 мкм достигают альвеол [25]. Впоследствии в экспериментах с радиоактивно меченным сальбутамолом с различными размерами частиц (1,5, 3, и 6 мкм) было показано, что именно частицы размером 1,5 мкм задерживаются в легких в наибольшем количестве со значимой депозицией в периферических ДП, практически не остаются в ротоглотке, а также менее чувствительны к изменению скорости вдоха аэрозоля [26].

Эти, а также другие исследования явились основой для направленной разработки ингаляционных препаратов с заданными характеристиками аэрозоля, способными достигать и оказывать терапевтический эффект в том числе в МДП.

ПРИМЕНЕНИЕ МЕЛКОДИСПЕРСНЫХ АЭРОЗОЛЕЙ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Исследования с использованием аэрозолей, содержащих частицы размером не более 1,5 мкм, показали значительно большую депозицию ингалируемых препаратов в легких: если для стандартных карманных ингаляторов, содержащих будесонид, она составляет порядка 15%, флутиказон – 12%, сальбутамол – 12% (удваиваясь при использовании спейсера), то при использовании содержащих хлорфлуорокарбоны мелкодисперсных аэрозолей беклометазона дипропионата (БДП) –

Таблица 2. Факторы, влияющие на легочную депозицию ингалируемых препаратов

Характеристики аэрозоля	Факторы со стороны пациента
Размер частиц	Ингаляционный маневр:
Плотность частиц	• вдыхаемый объем
Заряд частиц	• скорость вдоха
Липофильность	• задержка дыхания на вдохе
Гигроскопичность	Заболевание и степень тяжести
Скорость выброса и продолжительность сохранения «облака» препарата после ингаляции	Способность правильно использовать ингалятор Комплаентность

45–47%, БДП/формотерола (Ф) – 31–34%, циклесонида – 54% [27, 28].

При этом особенно важно, что проникновение таких аэрозолей в ДП не изменяется и при применении у больных с обструктивными заболеваниями легких: с использованием радиоактивно меченных препаратов была показана сопоставимая легочная депозиция мелкодисперсного аэрозоля беклометазон/формотерол у здоровых добровольцев ($ОФВ_1$ – 112%), больных БА (среднее значение $ОФВ_1$ – 54%) и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) ($ОФВ_1$ – 44%) [29].

Результаты рандомизированных клинических исследований (РКИ) показали, что мелкодисперсные аэрозоли ИГКС обеспечивали лучший контроль БА по сравнению с терапией обычными препаратами [30], что было подтверждено и исследованиями в реальной клинической практике [31].

У больных ХОБЛ применение экстрамелкодисперсного БДП/Ф не только повышало $ОФВ_1$, но и уменьшало гиперинфляцию [32], которая, как отмечалось выше, играет существенную роль в формировании патологического процесса при БА с поражением МДП.

Вместе с тем при увеличении общей депозиции ингаляционных препаратов ИГКС, а также их проникновении в лучше васкуляризируемые мелкие бронхи вполне естественно возникновение вопросов о безопасности такой терапии, что связано с возможным повышением системной биодоступности.

Проблемы безопасности препаратов кортикостероидов вообще и ингаляционных в частности являются до сих пор весьма актуальными. Несмотря на то, что проведенные исследования показывают низкую системную биодоступность современных препаратов ИГКС, многие пациенты, а также врачи относятся с большой осторожностью к их использованию. До сих пор стероидофобия является одной из важных причин недостаточной комплаентности у больных БА.

Одним из наиболее безопасных современных ингаляционных ГКС является циклесонид.

ЦИКЛЕСОНИД В ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Циклесонид представляет собой пропрепарат с минимальной ГКС активностью, превращающийся в легких в активную форму (десциклесонид) [33], связывающая активность которого с ГКС-рецепторами превышает таковую пропрепарата в 100 раз [34]. Еще одним преимуществом циклесонида является небольшой (1,1 мкм) размер частиц аэрозоля, что обеспечивает высокую (52%) легочную депозицию препарата [35], 54% из которой достигает МДП [36].

Влияние циклесонида на МДП у больных БА

В РКИ было показано, что даже 4-недельное применение циклесонида у больных с легкой и среднетяжелой БА приводило к уменьшению «воздушных ловушек» [37]. В другом РКИ больных БА, получавших флутиказона пропионат (200 мкг/сут в течение 2 нед.), разделили на две группы, одна из которых продолжила получать флутиказон, а вторую перевели на прием циклесонида 200 мкг 1 раз в день. Анализ результатов терапии через 8 нед. лечения показал, что у получавших циклесонид показатели проходимости мелких бронхов по результатам импульсной осциллометрии достоверно превосходили таковые у получавших препарат сравнения, что было связано, очевидно, с уменьшением воспаления в МДП, о чем свидетельствовало двукратное снижение количества Эф в мокроте. Все это привело к достоверному повышению качества жизни, которое оценивалось в АСТ-тесте [38]. Последующие исследования подтвердили высокую противовоспалительную активность препарата на уровне МДП и при оценке уровня NO в выдыхаемом воздухе [36, 39].

Одно из наиболее детальных исследований эффективности терапии мелкодисперсными аэрозолями ИГКС в условиях реальной клинической практики было проведено van der Molen et al. [40]. Исследуемая популяция, выбранная в базе данных Нидерландов (Pharmo Database Network), включала пациентов в возрасте от 12 до 60 лет с диагнозом «бронхиальная астма», установленным врачами общей практики. Среди страдающих БА были выделены две (1:1) сопоставимые по демографическим и клиническим показателям группы (по 1399 больных, средний возраст – 43 года, 43% мужчин), одна из которых получала в качестве стартовой терапии мелкодисперсные препараты (БДП HFA или циклесонид), а вторая – обычный препарат БДП или флутиказон. Медиана (интерквартильный диапазон) исходных доз ICS (в эквиваленте флутиказона в мкг) составила 160 мкг для мелкодисперсных и 500 мгк для обычных ИГКС ($p < 0,001$). Проведенный анализ показал, что у пациентов, которым назначались мелкодисперсные препараты ГКС в качестве стартовой терапии, развивалось достоверно меньше обострений БА, реже возникала потребность в использовании КДБА, имелись значительно более высокие шансы достичь и поддерживать контроль астмы в течение 1 года после начала лечения, чем в группе сравнения, причем этот эффект был достигнут на значительно более низких дозах ИГКС.

Результаты аналогичного анализа с выделением в отдельную группу больных, получавших циклесонид, были опубликованы в 2017 г. [41]. В каждой из групп (по 1244 пациента) основные демографические и клинические показатели были сопоставимы, но в группе получавших циклесонид число связанных с БА госпитализаций превышало этот показатель в группе сравнения. Анализ результатов терапии в течение 1 года показал, что при назначении циклесонида (средняя доза – 160 мкг ГКС в пересчете на флутиказон) количество обострений было существенно ниже, пациенты имели значительно большие шансы достичь и поддерживать контроль заболевания, реже требовалось увеличение суточной дозы ИГКС, при средней суточной дозе циклесонида в пересчете на флутиказон на 1/3 ниже, чем в группе сравнения [41].

Безопасность циклесонида у больных бронхиальной астмой

Достижение клинического эффекта на низких дозах ИГКС само по себе является достаточным для подтвержде-

ния большей безопасности терапии. Но и специальные исследования демонстрируют, что при назначении циклесонида как местные (орофарингеальные) [42], так и системные (угнетение функции коры надпочечников) [43] побочные эффекты встречаются реже на 60% и более по сравнению с флутиказона пропионатом.

ВЫВОДЫ

В последние годы все большее внимание уделяется роли МДП в респираторных заболеваниях, и их точный вклад в патофизиологию астмы продолжает уточняться. На данный момент очевидно, что:

- дисфункция МДП часто встречается при БА, в т. ч. при легком течении;
- дисфункция МДП ассоциируется с более тяжелым течением БА, повышением частоты обострений, недостаточным уровнем контроля, снижением эффективности рутинной противовоспалительной терапии;
- циклесонид является высокоэффективным и безопасным противовоспалительным препаратом, способным проникать в нижние отделы ДП, способствуя повышению контроля БА и улучшению качества жизни пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hyde D et al. Anatomy, pathology and physiology of the tracheobronchial tree: Emphasis on the distal airways. *J. Allergy and Clin. Immunology*, 2009, 124: S72-S77.
2. Lipworth B, Manoharan A, Anderson W. Unlocking the quiet zone: the small airway asthma phenotype. *Lancet Respir Med*, 2014, 2: 497-506.
3. Perez T et al. Small airway impairment in moderate to severe asthmatics without significant proximal airway obstruction. *Respir Med*, 2013, 107(11): 1667-1674.
4. Mahut B et al. Gas trapping is associated with severe exacerbation in asthmatic children. *Respir Med*, 2010, 104: 1230–1233.
5. Busacker A et al. A multivariate analysis of risk factors for the air-trapping asthmatic phenotype as measured by quantitative CT analysis. *Chest*, 2009, 135: 48-56.
6. Anderson WJ, Zajda E, Lipworth BJ. Are we overlooking persistent small airways dysfunction in community-managed asthma? *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2012, 109: 185-189.
7. Usmani OS, Singh D, Spinola M, Bizzi A, Barnes PJ. The prevalence of small airways disease in adult asthma: a systematic literature review. *Respir Med*, 2016, 116: 19-27.
8. Perez T, Chanez P, Dusser D, Devillier P. Small airway impairment in moderate to severe asthmatics without significant proximal airway obstruction. *Respir Med*, 2013 Nov, 107(11): 1667-1674.
9. Wennergren G, Gustafsson P. Small airway function, exhaled NO and airway hyper-responsiveness in paediatric asthma. *Respir Med*, 2011, 105(10): 1476-1484.
10. Schiphof-Godart L et al. Development of a tool to recognize small airways dysfunction in asthma (SADT). *Health Qual Life Outcomes,* 2014 Nov 22, 12: 155.
11. Kaminsky DA, Irvin CG, Gurka DA, et al. Peripheral airway responsiveness to cool, dry air in normal and asthmatic individuals. *Am J Respir Crit Care Med*, 1995, 152: 1784-1790.
12. Alfieri V et al. Small airway dysfunction is associated to excessive bronchoconstriction in asthmatic patients. *Respir Res*, 2014, 15(1): 86.
13. Kraft M, Djukanovic R, Wilson S, Holgate ST, Martin RJ. *Am J Respir Crit Care Med*, 1996, 154: 1505-1510.
14. Lehtimäki L, Kankaanranta H, Saarelainen S, Turjanmaa V, Moilanen E. *Eur Respi J*, 2002, 20: 841-845.
15. Rao DR et al. The utility of forced expiratory flow between 25% and 75% of vital capacity in predicting childhood asthma morbidity and severity. *J Asthma*, 2012, 49: 586-592.
16. Mahut B et al. Gas trapping is associated with severe exacerbation in asthmatic children. *Respir Med.*, 2010, 104: 1230-1233.
17. Takeda T et al. Relationship between Small Airway Function and Health Status, Dyspnea and Disease Control in Asthma. *Respiration,* 2010, 80: 120-126.
18. Pisi R et al. Small airway dysfunction by impulse oscillometry in asthmatic patients with normal forced expiratory volume in the 1st second values. *Allergy Asthma Proc*, 2013, 34(1): e14-20.
19. Manoharan A et al. Small airway dysfunction is associated with poorer asthma control. *Eur Respir J*, 2014, 44(5): 1353-1355.
20. Bacharier LB et al. Classifying asthma severity in children: mismatch between symptoms, medication use, and lung function. *Am J Respir Crit Care Med,* 2004, 170(4): 426-32.
21. Rao DR et al. The utility of forced expiratory flow between 25 % and 75 % of vitalcapacity in predicting childhood asthma morbidity and severity. *J Asthma*, 2012, 49: 586-592.
22. Shi Y et al. Relating small airways to asthma control by using impulseoscillometry in children. *J Allergy Clin Immunol,* 2012, 129: 671-678.
23. Shi Y, Aledia AS, Galant SP, George SC. Peripheral airway impairment measured by oscillometry predicts loss of asthma control in children. *J Allergy Clin Immunol*, 2013, 131: 718-723.
24. Labiris N, Dolovich M. Pulmonary drug delivery. Part I: Physiological factors affecting therapeutic effectiveness of aerosolized medications. *Br J Clin Pharmacol*, 2003 Dec, 56(6): 588-599.
25. Chrystyn H. Anatomy and physiology in delivery: can we define our targets? *Allergy*, 1999, 54(suppl 49): 82-87.
26. Usmani OS, Biddiscombe MF, Barnes PJ. Regional lung deposition and bronchodilator response as a function of beta2-agonist particlesize. *Am J Respir Crit Care Med,* 2005, 172: 1497-1504.
27. Usmani O. Treating the Small Airways. *Respiration*, 2012, 84: 441-453.
28. Leach CL, Kuehl PJ, Chand R, McDonald JD. Respiratory Tract Deposition of HFA-Beclomethasone and HFA-Fluticasone in Asthmatic Patients. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*, 2016 Apr, 29(2): 127-133.
29. De Backer W et al. Lung deposition of BDP/formoterol HFA pMDI in healthy volunteers, asthmatic, and COPD patients. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*, 2010 Jun, 23(3): 137-148.
30. Huchon G et al. Lung function and asthma control with beclomethasone and formoterol in a single inhaler. *Respir Med*, 2009 Jan, 103(1): 41-49.
31. Price D et al. Real-life comparison of beclometasone dipropionate as an extrafine- or larger-particle formulation for asthma. *Respir Med*, 2013 Jul, 107(7): 987-1000.
32. De Backer J et al. The Effects of Extrafine Beclometasone/Formoterol (BDP/F) on Lung Function, Dyspnea, Hyperinflation, and Airway Geometry in COPD Patients: Novel Insight Using Functional Respiratory Imaging. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*, 2015 Apr, 28(2): 88-99. doi: 10.1089/jamp.2013.1064. Epub 2014 Jul 8.
33. Mutch E et al. The role of esterases in the metabolism of ciclesonide to desisobutyryl-ciclesonide in human tissue. *Biochem Pharmacol,* 2007, 73: 1657-1666.
34. Dietzel K et al. Ciclesonide: an on-site activated steroid. *Prog Respir Res*, 2001, 31: 91-93.
35. Leach CL et al. Two-dimensional and three-dimensional imaging show ciclesonide has high lung deposition and peripheral distribution: a nonrandomized study in healthy volunteers. *J Aerosol Med,* 2006, 19: 117-126.
36. Newman S et al. High lung deposition of 99mTc-labeled ciclesonide administered via HFA-MDI to patients with asthma. *Respir Med,* 2006, 100: 375-384.
37. Cohen J et al. Ciclesonide improves measures of small airway involvement in asthma. *Eur Respir J,* 2008 Jun, 31(6): 1213-1220.
38. Hoshino M et al. Comparison of effectiveness in ciclesonide and fluticasone propionate on small airway function in mild asthma. *Allergology International*, 2010, 59: 59-66.
39. Zietkowski Z et al. Effect of ciclesonide and fluticasone on exhaled nitric oxide in patients with mild allergic asthma. *Respir Med*, 2006, 100: 1651-1656.
40. Van der Molen T et al. Effectiveness of initiating extrafine-particle versus fine-particle inhaled corticosteroids as asthma therapy in the Netherlands. *BMC Pulm Med*, 2016 May 17, 16(1): 80.
41. Postma D et al. Asthma-Related Outcomes in Patients Initiating Extrafine Ciclesonide or Fine-Particle Inhaled Corticosteroids. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2017 Mar, 9(2): 116-112.
42. Bateman ED et al. Comparison of twice-daily inhaled ciclesonide and fluticasone propionate in patients with moderate-to-severe persistent asthma. *Pulm Pharmacol Ther,* 2008, 21: 264-275.
43. Derom E et al. Effects of inhaled ciclesonide and fluticasone proprionate on cortisol secretion and airway responsiveness to adenosine 5'monophosphate in asthmatic patients. *Pulm Pharmacol Ther,* 2005, 18: 328-336.

10.21518/2079-701X-2017-18-61-64

Н.Н. МЕЩЕРЯКОВА, к.м.н., Российский научный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

ЧТО ВАЖНО ЗНАТЬ,
ЧТОБЫ ДОБИТЬСЯ КОНТРОЛЯ НАД АСТМОЙ?

Бронхиальная астма – это хроническое заболевание, а значит, оно будет сопровождать пациента всю его жизнь, и поэтому целью лечения является достижение и поддержание контроля над симптомами БА (GINA 2016). Одним из важных инструментов контроля над состоянием пациентов является использование пикфлоуметров и ведение дневников пикфлоуметрии. В отношении небулайзерной терапии важнейшим аспектом является правильный выбор ситуации применения. В первую очередь этот вид лечения используется в субъективной ситуации потери контроля пациентом над симптомами астмы или по изменившимся показателям пикфлоуметрии.

Ключевые слова: *бронхиальная астма, контроль над симптомами, пикфлоуметрия, небулайзерная терапия.*

N.N. MESCHERYAKOVA, PhD in medicine, Pirogov Russian Scientific and Research Medical University, Moscow

WHAT IT'S IMPORTANT TO KNOW TO CONTROL ASTHMA?

Bronchial asthma is a chronic disease and this means that it will accompany the patient all his life and that's why the aim of treatment is achievement and maintenance of control of BA symptoms (GINA 2016). One of the major control tools over the state of patients is use of peak flow meters and maintenance of peak flowmetry diaries. In respect of the nebulizer therapy the most important aspect is the correct choice of the situation of use. First of all, this type of therapy is used in a subjective situation of the patient control loss over symptoms of asthma or by changed peak flowmetry values.

Keywords: *bronchial asthma, symptom control, peak flowmetry, nebulizer therapy.*

В настоящее время бронхиальная астма (БА) является одним из наиболее распространенных хронических заболеваний у детей и взрослых. По данным ВОЗ, во всем мире БА страдают до 300 млн человек. Несмотря на проводимую высокотехнологическую терапию, умирают до 250 000 человек в год, от 1 до 18% в разных странах [1].

БА – это хроническое заболевание, а значит, оно будет сопровождать пациента всю его жизнь, и поэтому целью лечения является достижение и поддержание контроля над симптомами БА (GINA 2016). Терапия БА, направленная на достижение контроля над симптомами, проводится с учетом риска развития побочных эффектов и стоимости лечения, а также предполагает самоведение, т. е. активное осознанное участие самого пациента в управлении заболеванием и достижении цели.

Контроль БА определяется как степень уменьшения (или полного исчезновения) симптомов болезни на фоне лечения. Его следует оценивать не только по имеющимся клиническим признакам (динамика симптомов, частота использования дополнительных бронходилататоров, данные спирометрии), но и по степени риска неблагоприятного исхода для пациента, например развития побочных эффектов от лекарственных препаратов в будущем. Определение уровня контроля имеет большое значение, так как выбор объема терапии зависит именно от него.

При неудовлетворительном уровне контроля следует увеличивать дозы глюкокортикостероидов (ГКС) или вводить дополнительные препараты (бета-агонисты длительного действия). В случае достижения контроля надо, наоборот, снижать объем терапии. В настоящее время без точной информации об уровне контроля невозможно выбрать оптимальную схему лечения [2].

Как уже говорилось выше, уровень контроля определяется по частоте симптомов и по функциональным показателям, однако на визите врач часто делает ошибки при определении уровня контроля БА. Во-первых, не всегда врач проводит спирометрию или определяет пиковую скорость выдоха, во-вторых, необходимые вопросы о физической активности пациента часто не задаются. Все эти факторы искажают оценку степени контроля над астмой. Для избежания ошибок может помочь дневник пикфлоуметрии пациента и проведение тестирования по тестам контроля АСТ™ или ACQ (ASTMA CONTRAL QUESTIONNARE) (*рис. 1, 2*). Тесты содержат всего несколько простых вопросов, касающихся состояния пациента, удобны в использовании и легко заполняются самими пациентами в течение нескольких минут. При этом тесты обладают высокой точностью и не требуют проведения спирометрии.

Бронхиальная астма – это хроническое заболевание, а значит, оно будет сопровождать пациента всю его жизнь, и поэтому целью лечения является достижение и поддержание контроля над симптомами БА (GINA 2016)

Каждый вопрос имеет балловую оценку, баллы суммируются (АСТ-тест) или суммируются и делятся на количество вопросов (ACQ-тест). По показателям осуществляется оценка контроля.

В целях достижения основной цели, помимо правильной оценки уровня контроля, необходимо обучать паци-

Рисунок 1. **Тест по контролю над астмой (ACT™)**

Тест по контролю над астмой (ACT™)

Этот тест поможет людям, страдающим астмой (пациентам от 12 лет и старше), оценить, насколько им удается контролировать свое заболевание.

В каждом вопросе выберите ответ, который вам подходит, и обведите соответствующую ему цифру. Всего в тесте пять вопросов.

Чтобы подсчитать результат теста по контролю над астмой, сложите все цифры, соответствующие вашим ответам. Обязательно обсудите результаты с вашим врачом.

Переверните страницу и прочитайте, что означает полученный результат.

Узнайте свой результат теста по контролю над астмой.

Узнайте свой результат теста по контролю над астмой

1. В каждом вопросе выберите ответ, который вам подходит, обведите соответствующую ему цифру и впишите ее в квадратик справа. Постарайтесь честно отвечать на вопросы. Это поможет вам и вашему врачу подробно обсудить, как вы справляетесь с астмой.

										Баллы
Вопрос 1	Как часто за последние 4 недели астма мешала вам выполнять обычный объем работы в учебном заведении, на работе или дома?									
	Все время	1	Очень часто	2	Иногда	3	Редко	4	Никогда	5	☐
Вопрос 2	Как часто за последние 4 недели вы отмечали у себя затрудненное дыхание?									
	Чаще чем раз в день	1	Раз в день	2	От 3 до 6 раз в неделю	3	Один или два раза в неделю	4	Ни разу	5	☐
Вопрос 3	Как часто за последние 4 недели вы просыпались ночью или раньше, чем обычно, из-за симптомов астмы (свистящего дыхания, кашля, затрудненного дыхания, чувства стеснения или боли в груди)									
	4 ночи в неделю или чаще	1	2–3 ночи в неделю	2	Раз в неделю	3	Один или два раза	4	Ни разу	5	☐
Вопрос 4	Как часто за последние 4 недели вы использовали быстродействующий ингалятор (например, Вентолин, Беротек, Бередуал, Атровент, Сальбутамол, Саламол, Сальбен, Астмопент) или небулайзер (аэрозольный аппарат) с лекарством (например, Беротек, Бередуал, Вентолин Небулы)									
	3 раза в день или чаще	1	1 или 2 раза в день	2	2 или 3 раза в неделю	3	Один раз в неделю или реже	4	Ни разу	5	☐
Вопрос 5	Как бы вы оценили, насколько вам удавалось контролировать астму за последние 4 недели?									
	Совсем не удавалось контролировать	1	Плохо удавалось контролировать	2	В некоторой степени удавалось контролировать	3	Хорошо удавалось контролировать	4	Полностью удавалось контролировать	5	☐

2. Сложите баллы и запишите полученный результат.
3. Переверните страницу и прочитайте, что означает полученный результат.

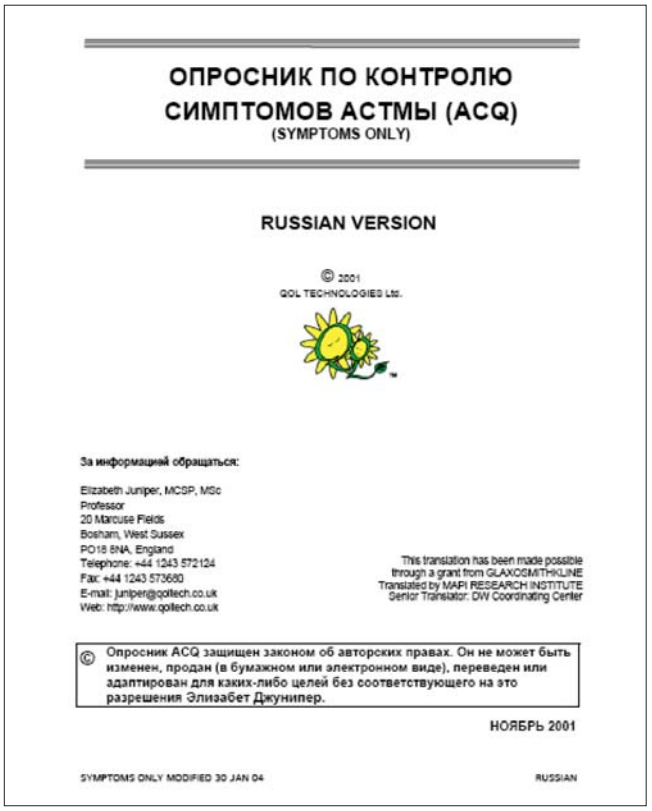
ИТОГО

ентов техникам самоведения, которые позволяют пациентам самим контролировать свое заболевание. Одним из важных инструментов контроля за своим состоянием для пациентов является использование пикфлоуметров и ведение дневников пикфлоуметрии.

Пикфлоуметр – индивидуальный прибор для самоконтроля при БА, фиксирующий пиковую скорость выдоха (ПСВ), то есть максимальную скорость воздушного потока при форсированном выдохе. Пикфлоуметрия является методов контроля течения БА. Значение пикфлоуметрии можно сравнить с контролем артериального давления при гипертонической болезни или определением глюкозы в крови при сахарном диабете.

Для получения правильных показателей при проведении пикфлуометрии должны соблюдаться определенные условия. Проведение пикфлоуметрии выполняется сидя или стоя, при этом прибор держат горизонтально, перед каждым измерением указатель пикфлоуметра ставят на отметку ноль. Перед исследованием делают глубокий вдох, обхватывают мундштук губами и делают максимально быстрый выдох. Процедура повторяется 3 раза, лучший результат отмечается в дневнике пикфлоуметрии. Регистрируется лучший показатель после 3 попыток выполнения форсированного маневра с паузой, не превышающей 2 сек после вдоха. Исследование проводится 2 раза в день, желательно в одно и то же время. Большее количество измерений выполняется в том случае, если разница между двумя максимальными

Рисунок 2. **Тест контроля над астмой ACQ (ASTMA CONTRAL QUESTIONNARE)**



ОПРОСНИК ПО КОНТРОЛЮ СИМПТОМОВ АСТМЫ (ACQ)
(SYMPTOMS ONLY)

RUSSIAN VERSION

© 2001
QOL TECHNOLOGIES Ltd.

За информацией обращаться:

Elizabeth Juniper, MCSP, MSc
Professor
20 Marcuse Fields
Bosham, West Sussex
PO18 8NA, England
Telephone: +44 1243 572124
Fax: +44 1243 573680
E-mail: juniper@qoltech.co.uk
Web: http://www.qoltech.co.uk

This translation has been made possible through a grant from GLAXOSMITHKLINE
Translated by MAPI RESEARCH INSTITUTE
Senior Translator: DW Coordinating Center

© Опросник ACQ защищен законом об авторских правах. Он не может быть изменен, продан (в бумажном или электронном виде), переведен или адаптирован для каких-либо целей без соответствующего на это разрешения Элизабет Джунипер.

НОЯБРЬ 2001

SYMPTOMS ONLY MODIFIED 30 JAN 04 RUSSIAN

показателями ПСВ превышает 40 л/мин. Вариабельность ПСВ является важным фактором в использовании данных пикфлоуметрии. Высокой вариабельностью считаются показатели ПСВ с разницей между утренними и вечерними показателями более 20%. Сохранение высокой вариабельности свидетельствует об отсутствии контроля над заболеванием. Данный показатель лучше всего рассчитывается как разница между максимальным и минимальным показателем в процентах по отношению к среднему или максимальному суточному показателю ПСВ.

Расчет суточного разброса показателей ПСВ:

(ПСВ $_{(вечер)}$ - ПСВ $_{(утро)}$) / ½ (ПСВ $_{(вечер)}$+ПСВ $_{(утро)}$) × 100%.

Например: ПСВ $_{(вечер)}$= 500 л/мин, ПСВ $_{(утро)}$= 300 л/мин.

Расчет:

(500 - 300) / ½ (500 + 300) × 100% = 50% суточный разброс.

ПСВ используется для оценки вариабельности воздушного потока при множественных измерениях, выполняемых в течение по меньшей мере двух недель. Повышенная вариабельность может регистрироваться и при двукратных измерениях в течение суток. Более частые измерения улучшают оценку.

Использование пикфлоуметрии и оценка суточной вариабельности важны для самостоятельной оценки пациентом уровня контроля состояния и определения эффективности лечения. Среди представленных на рынке приборов можно выделить пикфлоуметры Phillips Respironics Personal Best. В нем использована удобная шкала и трехзонная система контроля, рекомендуемая Национальной программой по оповещению и предотвращению астмы (NAEPP), США, которая упрощает процедуру пикфлоуметрии. Каждая зона регулируется цветными индикаторами под персональный учет скорости воздуха, которые позволяют соблюдать режимы терапии.

В целях достижения основной цели, помимо правильной оценки уровня контроля, необходимо обучать пациентов техникам самоведения, которые позволяют пациентам самим контролировать свое заболевание

В соответствии с этими зонами устанавливаются нижняя и верхняя границы нормы для пациента. Зеленая зона – самые лучшие показатели для пациента, рассчитываются по наилучшим результатам пациента по данным дневника пикфлоуметрии, умноженным на 0,8, – полученный показатель означает нормальный уровень проходимости бронхов. Пример: лучший результат 500 л/мин, умножаем 500 на 0,8, полученный результат 400 л/мин, любое значение выше 400 будет означать нормальный показатель проходимости бронхов. Для определения желтой зоны, то есть зоны «внимание», надо умножить лучший показатель на 0,6, в данном случае это 300 л/мин, желтая зона будет находиться в зоне между 400 и 300 л/мин, то, что ниже 300, – это красная зона, зона обострения и тревоги.

Пиклфлоуметр Philips Personal Best Full Range рассчитан на измерение ПСВ в промежутке 60–810 л/мин воздуха. Каждый из пикфлоуметров, произведенный компанией Philips Respironics, проходит проверку качества и сертифицирован для выпуска на производство.

Важным фактором для оценки состояния пациента является то, что вариабельность ПСВ может быть повышена при заболеваниях, с которыми чаще всего проводится дифференциальная диагностика астмы. Поэтому в клинической практике отмечается более низкий уровень специфичности повышенной вариабельности ПСВ, чем в популяционных исследованиях.

Значение пикфлоуметрии можно сравнить с контролем артериального давления при гипертонической болезни или определением глюкозы в крови при сахарном диабете

Частая регистрация ПСВ на рабочем месте и вне работы важна при подозрении на наличие профессиональной астмы у пациента. В настоящее время существуют компьютерные программы по анализу измерений ПСВ на рабочем месте и вне его для автоматического расчета эффектов профессионального воздействия.

Показатели ПСВ должны интерпретироваться с осторожностью с учетом клинической ситуации. При этом постоянная регистрация ПСВ может помочь при необходимости проведения дифференциального диагноза. Диагноз БА подтверждается на основании прироста ПСВ после ингаляции бронходилататором (на 60 мл или 20% и более через 15 минут после использования бронходилататора) или на основании вариабельности ПСВ в течение суток более 20%. Постоянная регистрация ПСВ также позволяет улучшить контроль над симптомами БА у пациентов, плохо ощущающих свое заболевание, выявить факторы окружающей среды (включая профессиональные), провоцирующие появление симптомов астмы. Однако не надо забывать, что исследование ПСВ более применимо для мониторирования пациентов с уже диагностированной БА, чем для диагностики самого заболевания [3].

Еще одним важным инструментом контроля БА является применение небулайзерной терапии, которая используется уже 150 лет. Слово «небулайзер» происходит от латинского «nebula» (туман, облако), оно впервые было употреблено в 1874 г. для обозначения «инструмента, превращающего жидкое вещество в аэрозоль для медицинских целей» [4, 5]. Один из первых портативных «аэрозольных аппаратов» был создан J. Sales – Girons в Париже в 1859 г.

Небулайзер – это камера, в которой происходит распыление лекарственного раствора до аэрозоля и подача его в дыхательные пути пациента. В настоящее время в зависимости от способа, превращающего жидкость в аэрозоль, небулайзеры подразделяются на струйные, или

компрессорные, и ультразвуковые. В компрессорных ингаляторах генерация аэрозоля осуществляется сжатым воздухом или кислородом. Скорость подачи воздуха составляет 6–8 л/мин, время распыления лечебного препарата – 10–15 минут. Ультразвуковые небулайзеры распыляют раствор благодаря высокочастотной вибрации пьезоэлектрических кристаллов.

Преимуществами небулайзерной терапии являются легкая техника ингаляций (спокойное дыхание), отсутствие потребности в форсированном дыхании, возможность использования системы даже при самых тяжелых состояниях (астматических статусах), у пожилых и у детей, при двигательных расстройствах, при нарушениях сознания. Дисперсность аэрозолей, продуцируемых большинством небулайзеров, колеблется от 0,5 до 10 мкм. Для попадания лекарственных частиц в легкие их размер должен быть менее 5 мкм. Частицы размером от 2 до 5 мкм попадают в легкие, частицы менее 2 мкм попадают в альвеолы, а оттуда в сосудистое русло, что вызывает системный эффект от применения глюкокортикоидов. Частицы более 5 мкм не достигают бронхов, а остаются в ротовой полости и всасываются в желудочно-кишечный тракт, попадают в печень и затем частично достигают сосудистого русла, тем самым еще усугубляя системный эффект. Кроме того, частицы, оставшиеся в ротовой полости, могут вызвать местное осложнение в виде кандидоза и дисфонии. Процент попадания лекарственных частиц в легкие и, соответственно, лечебный эффект напрямую зависят от ингаляционного устройства, поэтому основной характеристикой небулайзера является преимущественный размер распыляемых частиц менее 5 мкм. Так, небулайзеры Phillips Respironics обладают средним размером частиц 2,9 мкм, что гарантирует их непосредственное попадание в бронхи и к легким и терапевтический эффект. Кроме того, эти небулайзеры обладают системой клапанов, которые активируют поток лекарственных веществ на вдохе и уменьшают его до минимума при выдохе, что позволяет значительно экономить лекарственный препарат и способствует его наибольшему попаданию в бронхи.

Простое использование небулайзерной терапии позволяет пользоваться ей даже детям и тяжело больным пациентам, лекарство действует только на патологическую зону и не влияет на функционирование организма в целом

В отношении небулайзерной терапии важнейшим аспектом является правильный выбор ситуации применения. В первую очередь этот вид лечения используется в субъективной ситуации потери контроля пациентом над симптомами астмы или по изменившимся показателям пикфлоуметрии. В таких случаях пациенту следует увеличить проводимую терапию, как правило, за счет глюкокортикостероидов. Применение будесонида через небулайзер по эффективности не уступает применению системных глюкокортикостероидов, а по побочным эффектам несравнимо. Поскольку при небулайзерной терапии раствор, вдыхаемый пациентом, сразу попадает в зону бронхоспазма, симптомы удушья быстро ликвидируются. Вовремя использованная небулайзерная терапия позволяет уменьшить выраженность симптомов астмы и увеличить их контролируемость. Помимо этого, быстрое попадание лекарства в бронхи без усилий со стороны пациента в момент тяжелого приступа астмы позволяет его быстро купировать.

Преимуществами небулайзерной терапии являются легкая техника ингаляций (спокойное дыхание), отсутствие потребности в форсированном дыхании, возможность использования системы даже при самых тяжелых состояниях (астматических статусах), у пожилых и у детей, при двигательных расстройствах, при нарушениях сознания

Простое использование небулайзерной терапии позволяет пользоваться ей даже детям и тяжело больным пациентам, лекарство действует только на патологическую зону и не влияет на функционирование организма в целом, с его помощью можно комбинировать лекарства и при необходимости применять высокие дозы препаратов. При этом надо особо отметить, что в небулайзерной терапии можно использовать только специально разрешенные для ингаляционной терапии препараты. Через небулайзер не ингалируют масляные растворы, дезинфицирующие вещества, предназначенные для местного применения, травяные растворы и другие вещества, не предназначенные для ингаляционной терапии.

Контроль состояния пациентов при помощи пикфлоуметрии, применение небулайзерной терапии для снятия обострений совместно с адекватной фармакотерапией позволяют достигать контроля над астмой, что и является главной целью лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma (GINA), Updated 2011–2014. www.ginasthma.org.
2. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma (GINA), Updated 2016. www.ginasthma.org. Accessed July, 8, 2016.
3. Российское респираторное общество. Федеральные клинические рекомендации по диагностики и лечению бронхиальной астмы. 2016. www. Spulmo.ru
4. Авдеев С.Н. Устройства доставки ингаляционных препаратов, используемых при терапии заболеваний дыхательных путей. *РМЖ, Пульмонология, аллергология*, 2002, 10, 5(149): 255-262.
5. Hamalainen RM, Kainenk L et al. ERS. Annual Congress 9abs. 1998. Geneve. PO.469.

10.21518/2079-701X-2017-18-65-69

А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ, д.м.н., профессор, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва

МЕСТО «РЕСПИРАТОРНЫХ» ФТОРХИНОЛОНОВ В ЛЕЧЕНИИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ:

ФОКУС НА ВЫСОКОДОЗНЫЙ РЕЖИМ ТЕРАПИИ ЛЕВОФЛОКСАЦИНОМ

Внебольничная пневмония (ВП) относится к числу наиболее распространенных инфекционных заболеваний, в отношении которых нередки диагностические и лечебные ошибки. Назначение антибактериальной терапии больным ВП продолжает оставаться классическим примером «просвещенного эмпиризма» («educated guess»). Сегодня можно найти антибиотики, активные в отношении широкого круга вне- и внутриклеточных возбудителей, способные преодолевать распространенные механизмы резистентности основных респираторных патогенов. Современная практика клинического применения левофлоксацина одновременно демонстрирует и возможности модификации режимов дозирования, безопасное сокращение продолжительности приема лекарственного средства, минимизацию риска селекции лекарственной устойчивости возбудителей заболевания, уменьшение частоты и выраженности нежелательных лекарственных реакций.

Ключевые слова: *внебольничная пневмония, антибиотикотерапия, фторхинолоны, левофлоксацин.*

A.I. SINOPALNIKOV, MD, Prof.
Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of Russia

PLACE OF RESPIRATORY FLUOROQUINOLONES IN THERAPY OF COMMUNITY ACQUIRED PNEUMONIA: FOCUS ON HIGH-DOSE LEVOFLOXACINE THERAPEUTIC REGIME

Community-acquired pneumonia is one of the most prevalent infectious diseases and there are numerous diagnostic and therapeutic mistakes in relation to it. Prescription of the antibiotics to CAP patients remains a classic example of "educated guess". Today one can find antibiotics active against a large range of intra- and extracellular causative agents able to prolong widely spread mechanism of resistance of major respiratory pathogens. The modern practice of clinical application of levofloxacin simultaneously demonstrates possibilities of modification of dosing regimes, safe reduction of the time of administration of the drug, minimization of the risk of selection of drug resistance of the disease causative agents, reduction of frequency and intensity of drug reactions.

Keywords: *community-acquired pneumonia, antibiotic therapy, fluoroquinolones, levofloxacin.*

Внебольничная пневмония (ВП) относится к числу наиболее распространенных инфекционных заболеваний, в отношении которых нередки диагностические и лечебные ошибки. Согласно современным эпидемиологическим исследованиям, ежегодно в США диагностируется более 5 млн случаев заболевания, более 1 млн заболевших нуждаются в госпитализации, а в 60 тыс. случаев ВП (± грипп) рассматривается в качестве основной причины смерти [1, 2].

Несмотря на большое число потенциальных возбудителей ВП (более 100 видов микроорганизмов), у иммунокомпетентных пациентов их перечень относительно невелик и стабилен. Время от времени мы получаем свидетельства участия в развитии заболевания новых микроорганизмов: *Hantavirus* (1993), человеческий *Metapneumovirus* (2001), *Coronavirus* – возбудитель тяжелого респираторного синдрома (2002), *Coronavirus* – возбудитель ближневосточного респираторного синдрома (2012); сюда же следует отнести и внебольничные штаммы метициллиноустойчивого *Staphylococcus aureus* [3]. И все же этиология ВП у взрослых в большинстве случаев лаконична и предсказуема (*табл. 1*).

Таблица 1. Наиболее вероятные возбудители ВП у взрослых [2]

Амбулаторные пациенты	Госпитализированные пациенты (не в ОИТ)	Госпитализированные пациенты (в ОИТ)
Streptococcus pneumoniae	*S. pneumoniae*	*S. pneumoniae*
Mycoplasma pneumoniae		
Haemophilus influenzae	*M. pneumoniae*	
Chlamydophila pneumoniae		
*Респираторные вирусы**	*C. pneumoniae*	*Staphylococcus aureus*
	H. influenzae	*Legionella spp.*
	Legionella spp.	*Enterobacteriaceae*
	*Респираторные вирусы**	*H. influenzae*

Примечание: вирусы гриппа А и Б, аденовирус, респираторный синтициальный вирус, вирус парагриппа.

Назначение антибактериальной терапии больным ВП продолжает оставаться классическим примером «просвещенного эмпиризма» («educated guess»), основывающегося, помимо учета вероятной этиологии заболевания, на знаниях о структуре локальной антибиотикорезистентности, фармакодинамике основных классов антибиотиков и в наиболее сконцентрированном виде представленного на страницах современных клинических рекомендаций [4–7].

ФАРМАКОКИНЕТИКА И ФАРМАКОДИНАМИКА

В арсенале врача сегодня можно найти антибиотики, активные в отношении широкого круга вне- и внутриклеточных возбудителей, способные преодолевать распространенные механизмы резистентности основных респираторных патогенов, характеризующиеся привлекательным профилем безопасности, удобным режимом дозирования (1 р/сут), доступные в лекарственных формах для приема внутрь и парентерального введения. Эти характеристики в полной степени относятся и к левофлоксацину, справедливо занимающему одно из центральных мест в лечении ВП (*табл. 2*).

Таблица 2. Эмпирическая антибактериальная терапия ВП у взрослых в соответствии с современными клиническими рекомендациями [8, с изменениями]

Антибиотики	ВП у амбулаторных больных	Нетяжелая ВП у госпитализированных больных	Тяжелая ВП	ВП у больных с факторами риска неблагоприятного исхода	ВП у больных с факторами риска Pseudomonas aeruginosa-инфекции
Аминопенициллины • Амоксициллин	+				
Бета-лактамы / ингибиторы бета-лактамаз • Амоксициллин/ клавуланат • Ампициллин/ сульбактам • Пиперациллин/ тазобактам		+ +	+	+	+
Другие бета-лактамы • Цефуроксим • Цефтриаксон • Цефотаксим • Цефепим • Цефтазидим		+ + +	+ +		+ +
Макролиды • Азитромицин, кларитромицин	+				
Фторхинолоны • Левофлоксацин • Ципрофлоксацин • Моксифлоксацин	+	+ +	+	+ +	+ +

Современная практика клинического применения левофлоксацина, в т. ч. и у больных ВП, одновременно демонстрирует возможности модификации режимов дозирования современной антибактериальной терапии, направленной на достижение лучшего из возможных терапевтического эффекта, безопасное сокращение продолжительности приема лекарственного средства, минимизацию риска селекции лекарственной устойчивости возбудителей заболевания, уменьшение частоты и выраженности нежелательных лекарственных реакций.

Как известно, антимикробная активность левофлоксацина является концентрационно-зависимой, и минимальная бактерицидная концентрация антибиотика не превышает 4 х МПК (минимальная подавляющая концентрация) в отношении абсолютного большинства возбудителей респираторных инфекций [9]. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют, что значения отношения площади под фармакокинетической кривой (**A**rea **U**nder the **C**urve, AUC) к МПК (AUC/МПК), достигающие 30–50, являются надежным предиктором бактериостатического, а AUC/МПК > 100–250 – бактерицидного эффектов антибиотика [10]. При этом чем выше плазменная концентрация антибиотика (C_{max}) и AUC/МПК, тем, что логично ожидать, эффективнее может оказаться терапия и меньше риск селекции антибиотикорезистентности.

Как показали фармакокинетические и фармакодинамические исследования, с увеличением принимаемой дозы левофлоксацина (750 мг/сут vs 500 мг/сут) возрастают C_{max}, AUC и концентрация в жидкости, выстилающей поверхность альвеолоцитов, что может иметь благоприятные клинические последствия [11, 12]. Так, например, в исследовании M.H. Gotfried et al. [13] при сравнении 5-дневного приема 500 мг/сут и 750 мг/сут левофлоксацина было показано, что C_{max}, определявшаяся спустя 4 ч после приема препарата, достигала 5,3 ± 1,2 мкг/мл и 12,0 ± 3,0 мкг/мл соответственно; через 24 ч значения этого фармакокинетического параметра составляли 0,6 ± 0,1 мкг/мл и 1,7 ± 1,1 мкг/мл соответственно. Столь же демонстративными оказались и различия концентраций антибиотика в жидкости, выстилающей поверхность альвеолоцитов, спустя 4 ч (9,9 ± 2,7 мкг/мл и 22,1 ± 14,9 мкг/мл соответственно) и 24 ч (0,7 ± 0,4 мкг/мл и 1,5 ± 0,8 мкг/мл соответственно) после приема 500 мг и 750 мг левофлоксацина.

Не менее демонстративны и данные исследования P.D. Lister [11], свидетельствовавшие о том, что левофлоксацин в дозе 750 мг/сут обеспечивает надежную эрадикацию штаммов *Streptococcus pneumoniae*, МПК антибиотика в отношении которых немногим превышает 2,0 мкг/мл (2,6 и 3,2 мкг/мл), тогда как при его применении в дозе 500 мг/сут не удается снизить число бактерий до уровня менее 10^4 колониеобразующих единиц/мл. Данный факт может иметь и определенное клиническое значение с учетом того обстоятельства, что пневмококк остается ведущим возбудителем ВП.

Целевые значения таких фармакокинетических/фармакодинамических параметров левофлоксацина, как C_{max}/МПК и AUC/МПК в отношении *S. pneumoniae*, с которыми корреспондирует эрадикация возбудителя, составляют ⩾5 и

>30 соответственно [14, 15], и они достигаются в 99% случаев при назначении антибиотика в дозе 750 мг/сут и в 90% случаев – при его назначении в дозе 500 мг/сут [16].

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ

Селекция и едва ли не повсеместное распространение лекарственно-устойчивых штаммов *S. pneumoniae* создают весьма серьезную проблему для современной антимикробной химиотерапии. Так, в частности, в течение последних 10 лет в Российской Федерации отмечается устойчивая тенденция к увеличению доли резистентных штаммов пневмококка к β-лактамам и макролидам: например, его чувствительность к пенициллину в последние годы снизилась до 96,3%, к цефтриаксону – до 91,9% [17]. Факторами риска инфицирования *S. pneumoniae*, устойчивых к β-лактамам, являются возраст <2 лет или >65 лет, терапия β-лактамами в предшествующие 3 мес., алкоголизм, сопутствующие заболевания, иммунодефицитные состояния или иммуносупрессивная терапия, контакт с детьми, посещающими детские сады. И хотя относительное прогностическое значение каждого из этих факторов риска не установлено, недавнее лечение антибиотиками, вероятно, имеет среди них наибольшее значение. Резко снизилась чувствительность к макролидам – в целом по стране она составляет 78,8% (*рис. 1*).

В этом контексте важно подчеркнуть, что несмотря на длительное (левофлоксацин был зарегистрирован впервые в Японии в 1993 г., в ряде стран Европы – в 1995–1996 гг., в США и России – в 1997 г.) и широкое применение антибиотика (около 400 млн больных), а также отдельные сообщения о росте резистентности *S. pneumoniae* к фторхинолонам [18], частота выделения левофлоксацин-резистентных пневмококков не превышает 1% [19]. При этом среди пенициллино- и макролид-резистентных *S. pneumoniae* частота устойчивых к левофлоксацину пневмококков составляет всего 0,9–2,7% [20].

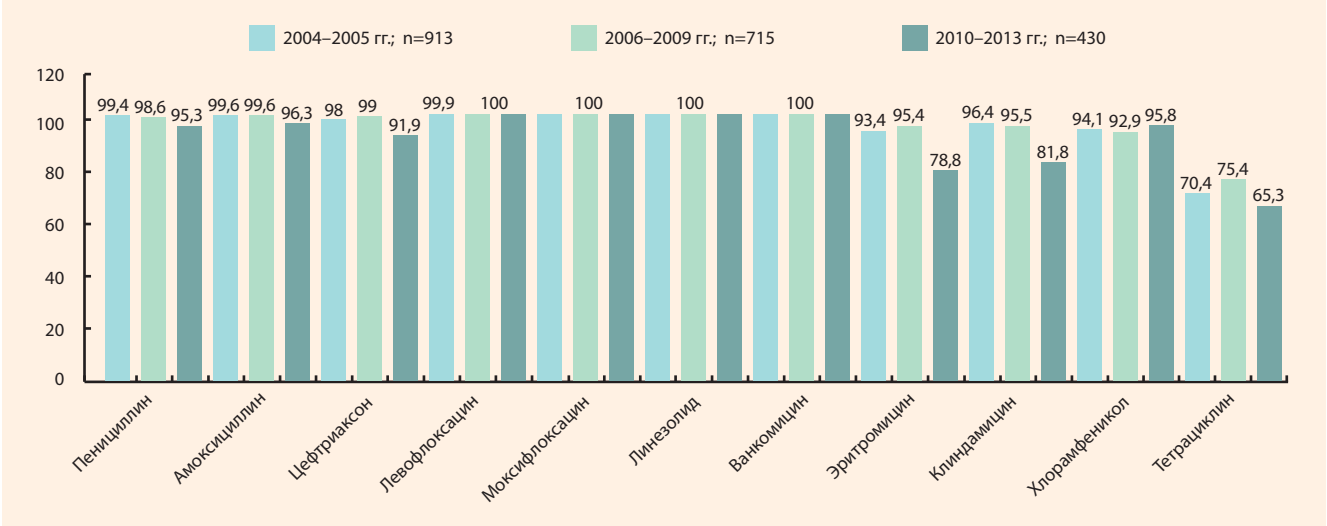
Основная причина снижения чувствительности бактерий (прежде всего пневмококка) к фторхинолонам состоит в одиночной мутации генов *parC* и *parE*, кодирующих ДНК-топоизомеразу IV, и/или генов *gyrA* и *gyrB*, кодирующих ДНК-гиразу. Еще одним потенциальным механизмом приобретенной резистентности является активный эффлюкс антибиотика из микробной клетки (мутация генов *mexR* и *nfxB*) [21].

По данным многолетнего мониторинга резистентности пневмококков к фторхинолонам в России (ПеГАС I-IV) установлено, что все «респираторные» фторхинолоны (РФ) (левофлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин) обладают высокой фармакодинамической активностью в отношении исследованных штаммов *S. pneumoniae* [17, 22]. В 1999–2013 гг. все штаммы (n-2849) были чувствительны к левофлоксацину, независимо от устойчивости к другим классам препаратов, а $МПК_{90}$ для них не превышала 1 мг/л. Только один штамм *S. pneumoniae* был получен в период 2004–2005 гг. с высокой МПК левофлоксацина – 8 мг/л; при этом МПК моксифлоксацина и гемифлоксацина у данного штамма соответствовали 2 и 0,125 мг/л и располагались в диапазоне умеренной резистентности. Здесь же важно подчеркнуть, что относительно невысокой фармакодинамической активностью среди всех фторхинолонов в отношении исследованных пневмококков обладал ципрофлоксацин; уровень устойчивости к нему варьировал от 16,1% в 1999–2003 гг. до 7,8% в 2006–2009 гг.

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

Своеобразным итогом накопленного за годы клинического применения РФ (прежде всего левофлоксацина) у взрослых больных ВП фактического материала является метаанализ, объединивший результаты 23 рандомизированных контролируемых клинических исследований, включавших в общей сложности 7885 пациентов [23].

Рисунок 1. Динамика чувствительности Streptococcus pneumoniae к антибиотикам в РФ, 2004–2013 гг. (ПеГАС II-IV) [17]



Авторами было показано, что РФ превосходят антибиотики сравнения (β-лактамы, макролиды или их комбинации), и эти различия в эффективности оказались наиболее демонстративны при тяжелом течении заболевания (ОШ = 1,84, 95% ДИ 1,02–3,29), у больных ВП, требующих госпитализации (ОШ = 1,30, 95% ДИ 1,04–1,61) или парентерального введения антимикробных препаратов (ОШ = 1,44, 95% ДИ 1,13–1,85).

Показательны и недавно опубликованные результаты двух масштабных постмаркетинговых ретроспективных исследований, в ходе которых было продемонстрировано превосходство монотерапии левофлоксацином над альтернативными направлениями эмпирической антибактериальной терапии (АБТ) (макролиды, амоксициллин/клавуланат) нетяжелой ВП в амбулаторных условиях, особенно наглядное при анализе результатов лечения больных старших возрастных групп [24, 25].

Клиническую эффективность РФ, т. ч. и левофлоксацина, у больных ВП удалось продемонстрировать и в более поздних исследованиях на фоне растущей устойчивости респираторных патогенов к широкому кругу антибиотиков. Так, в частности, при изучении факторов риска 30-дневной госпитальной летальности у данной категории пациентов (n = 4558) в период с 1995 по 2014 гг. было установлено, что анализируемый показатель имел отчетливую тенденцию к снижению (с 9,6% в 1995–1999 гг. до 4,1% в 2010–2014 гг.), что связывалось в т. ч. и с применением левофлоксацина и других РФ в качестве стартовой АБТ (ОШ летального исхода – 0,45; 95% ДИ 0,29–0,71) [26].

Что касается исследований по сравнительной оценке эффективности и безопасности обычного (500 мг/сут) и высокодозного (750 мг/сут) режимов дозирования левофлоксацина у больных ВП, то следует прежде всего упомянуть публикацию L.M. Dunbar et al. [27], положившую начало столь популярной сегодня концепции коротких курсов АБТ респираторных инфекций. Авторам удалось продемонстрировать сопоставимую бактериологическую и клиническую эффективность антибиотика, назначавшегося в дозах 500 мг/сут и 750 мг/сут в течение 10 и 5 дней соответственно. Более поздние исследования подтвердили первоначальный вывод о терапевтической сопоставимости сравниваемых режимов дозирования левофлоксацина у больных ВП, в т. ч. и тяжелого течения, притом что в случаях применения антибиотика в дозе 750 мг/сут удавалось существенно сократить продолжительность лечения (до 5 дней) [28–30]. При этом ряд авторов отмечают в случаях назначения высокодозной терапии обратное развитие симптомов заболевания (лихорадка, экспекторация гнойной мокроты) в более ранние сроки [31].

БЕЗОПАСНОСТЬ

В конце июля 2016 г. на сайте Департамента по контролю за безопасностью пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (U.S. Food and Drug Administration, FDA) была размещена информация, касающаяся возможного риска развития ряда нежелательных лекарственных реакций (НЛР) – в частности, скелетно-мышечных и неврологических – при назначении фторхинолонов, в связи с чем предлагалось воздерживаться от их назначения больным острым бактериальным синуситом, неосложненными инфекциями мочевых путей и др. при возможности применения альтернативных схем АБТ [32]. Вместе с тем многочисленные исследования, посвященные изучению эффективности и безопасности применения левофлоксацина, а также многолетний опыт его успешного использования в реальной клинической практике [33, 34] позволяют относиться к такого рода предостережениям взвешенно и объективно. Антибиотик характеризуется незначительной фототоксичностью, отсутствием серьезных НЛР со стороны центральной нервной системы, не метаболизируется ферментами системы цитохрома Р450, а значит, не взаимодействует с варфарином и теофиллином (и в целом характеризуется минимальной степенью лекарственных взаимодействий); при приеме левофлоксацина не установлены удлинение корригированного интервала QT, клинически значимая гепатотоксичность.

В большинстве случаев НЛР, возникающие при приеме левофлоксацина, являются дозозависимыми, носят транзиторный характер и не требуют отмены антибиотика. Не зарегистрировано ни одной жизнеугрожающей НЛР, связанной с приемом препарата [35].

В настоящее время при анализе безопасности и переносимости левофлоксацина особое внимание привлекают исследования высокодозного режима применения антибиотика (750 мг/сут в течение 5 дней). Показано, в частности, что сравнение стандартного (500 мг/сут) и высокодозного режимов терапии у больных ВП и инфекциями верхних дыхательных путей характеризуется близкой частотой (8% и 7,6% соответственно) и характером проявлений (тошнота, рвота, диарея, диспепсия, запоры, боли в животе, головная боль, бессонница, головокружение) НЯ [36]. Свидетельством безопасности высокодозной терапии является и ее официальное признание экспертами FDA (США) [37].

Не менее важен и тот факт, что эффективность и безопасность левофлоксацина сравнимы у больных молодого/среднего возраста и у больных ≥ 65 лет. В частности, несмотря на потенциально существенно больший риск удлинения интервала QT и развития жизнеугрожающих нарушений ритма сердца у лиц пожилого и старческого возраста, особенно при одновременном приеме левофлоксацина и антиаритмических препаратов IA и III классов, по результатам клинических и постмаркетинговых исследований не было зарегистрировано ни одного случая пируэтной желудочковой тахикардии («torsade de pointes») [36]. В ряду возможных предостережений в случаях назначения левофлоксацина пациентам старших возрастных групп следует указать риск развития тендинита, особенно при одновременном приеме глюкокортикостероидов (0,6 случая на 100 тыс. пациентов) [38], судорог (при одновременном приеме нестероидных противовоспалительных препаратов) [39], а также необходимость регулярного мониторирования больными сахарным диабетом, принимающими пероральные сахароснижающие препараты и/или инсулин, уровня гликемии [40].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Такие свойства левофлоксацина, как активность в отношении широкого круга вне- и внутриклеточных возбудителей, способность преодолевать распространенные механизмы резистентности основных респираторных патогенов, привлекательный профиль безопасности, удобный режим дозирования (1 р/сут), доступность в лекарственных формах для приема внутрь и парентерального введения объясняют уникальное место антибиотика в современных схемах антибактериальной терапии ВП у взрослых. А популяризируемый в последнее время высокодозный режим терапии левофлоксацином (750 мг/сут) справедливо рассматривается как один из возможных путей реализации концепции коротких курсов антибактериальной терапии ВП без ущерба для конечной эффективности лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. File TM, Marrie TJ. Burden of community-acquired pneumonia in North American adults. *Postgrad Med,* 2010, 122: 130.
2. Mendell LA. Community-acquired pneumonia: an overview. *Postgrad Med*, 2015, 127: 607-615.
3. Marrie T. Epidemiology, pathogenesis, and microbiology of community-acquired pneumonia in adults. Available from www.uptodate.com. Last accessed 14 March 2017.
4. Mandell LA, Wunderink RG, 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: 27-72.
5. Lim WS, Baudouin SV, George RC et al. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009. *Thorax,* 2009, 64(Suppl III): iii1–iii55.
6. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: Практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. *Клин микробиол антимикроб химиотер*, 2010, 12: 186-226.
7. Pneumonia: Diagnosis and Management of Community- and Hospital-Acquired Pneumonia in Adults. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK), 2014 Dec.
8. Thiem U, Heppner HJ, Pientka L. Elderly patients with community-acquired pneumonia. Optimal treatment strategies. *Drug Aging*, 2011, 28: 519-537.
9. Nareddin AM, Elkhatib WF, Cunnion KM, Zhanel GG. Cumulative clinical experience from over a decade of use of levofloxacin in community-acquired pneumonia: critical appraisal and role in therapy. *Drug Health Patient Saf,* 2001, 3: 59-68.
10. Odenholt I, Cars O. Pharmacodynamics of moxifloxacin and levofloxacin against *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli*: simulation of human plasma concentrations after intravenous dosage in an in vitro model. *JAC,* 2006, 58: 960-965.
11. Lister PD. Pharmacodynamics of 750 mg and 500 mg doses of levofloxacin against ciprofloxacin-resistant strains of *Streptococcus pneumoniae*. *Diadn Microbiol Infect Dis*, 2002, 44: 43-49.
12. Noreddin AM, Hoban DJ, Zhanel GG. Comparison of gatifloxacin and levofloxacin administered at various dosing regiments tp hospitalised patients with community-acquired pneumonia: pharmacodynamic target attainment study using North American surveillance data for *Streptococcus pneumoniae*. *Int J Antimicrob Agents*, 2005, 26: 120-125.
13. Gotfried MH, Danziger LH, Rodvold KA. Steady-state plasma and intrapulmonary concentrations of levofloxacin and ciprofloxacin in healthy adult subjects. *Chest,* 2001, 119: 1114-1122.
14. Cao G, Zhang J, Wu X et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of levofloxacin injection in healthy Chinese volunteers and dosing regimen optimization. *J Clin Pharm Ther*, 2013, 38: 394-400.
15. Nightingale CH, Grant EM, Quintiliani R. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of levofloxacin. *Chemotherapy,* 2000, 46(Suppl 1): 6-14.
16. Frei CR, Burgess DS. Pharmacodynamic analysis of ceftriaxone, gatifloxacin, and levofloxacin against Streptococcus pneumoniae with the use Monte Carlo simulation. *Pharmacotherapy*, 2005, 25: 1161-1167.
17. Козлов Р.С., Сухорукова М.В., Сивая О.В., исследовательская группа ПеГАС. Чувствительность к антимикробным препаратам клинических штаммов *Streptococcus pneumoniae*, выделенных в различных регионах РФ в 2010–2013 гг. *Клин Микробиол Антимикроб Химиотер*, 2015, 2 (Приложение 1): 31.
18. Doern GV, Richter SS, Miller A et al. Antimicrobial resistance among *Streptococcus pneumoniae* in the United States: have we begun to turn the corner on resistnce to certain antimicrobial classes? *Clin Infect Dis,* 2005, 41: 139-148.
19. Doern GV, Brown SD. Antimicrobial susceptibility among community-acquired respiratory tract pathogens in the USA: data from PROTEKT US 2000-2001. *J Infect,* 2004, 48: 56-65.
20. Noreddin AM, Elkhatib WF. Levofloxacin in the treatment of community-acquired pneumonia. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2010, 8: 505-514.
21. Felmingham D, Feldman C, Hryniewicz W et al. Surveillance of resistance in bacteria causing community-acquired respiratory tract infections. *Clin Microbiol Infect*, 2002, 8(Suppl. 2): 12-42.
22. Козлов Р.С., Сивая О.В., Кречикова О.И. и соавт. Динамика резистентности *Streptococcus pneumoniae* к антибиотикам в России за период 1999–2009 гг. (Результаты многоцентрового проспективного исследования ПеГАС). *Клин Микробиол Антимикроб Химиотер*, 2010, 12(4): 329-341.
23. Vardakas KZ, Siempos II, Grammatikos A et al. Respiratory fluoroquinolones for the treatment of community-acquired pneumonia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Can Med Assoc J,* 2008, 179: 1269-1277.
24. Ye X, Sikirica V, Schein JR et al. Treatment failure rates and health care utilization and costs among patients with community-acquired pneumonia treated with levofloxacin or macrolides in an outpatient setting: a retrospective claims database analysis. *Clin Ther,* 2008, 30: 358-370.
25. Hess G, Hill JW, Raut MK et al. Comparative antibiotic failure rates in the treatment of community-acquired pneumonia: results from a claims analysis. *Adv Ther*, 2010, 27: 743-755.
26. Simonetti AF, Garcia-Vidal C, Viasus D et al. Declining mortality among hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Clin Microbiol Infect*, 2016, doi: 10.1016/j.cmi.2016.03.015.
27. Dunbar LM, Wunderink RG, Habib MP et al. High-dose, short-course levofloxacin for community-acquired pneumonia: a new treatment paradigm. *Clin Infect Dis,* 2003, 37: 752-760.
28. Shorr AF, Khashab MM, Xiang JX et al. Levofloxacin 50-mg for 5 days for treatment of hospitalized Fine Risk Class III/IV community-acquired pneumonia patients. *Respir Med,* 2006, 100: 2129-2136.
29. Zhao X, Wu JF, Xiu QY et al. A randomized controlled clinical trial of levofloxacin 750 g versus 500 mg intravenous infusion in the treatment of community-acquired pneumonia. *Diagn Microbiol Infect Dis,* 2014, 80: 141-147.
30. Zhao T, Chen L-A, Wang P et al. A randomized, open, multicenter clinical study on the short course of intravenous infusion of 750 mg of levofloxacin and the sequential standard course of intravenous infusion/oral administration 0f 500 mg of levofloxacin for treatment of community-acquired pneumonia. *J Thorac Dis*, 2016, 8: 2473-2484.
31. Shorr AF, Zadeikis N, Xiang JX et al. A multicenter, randomized, double-blind, retrospective comparison of 5- and 10-day regimens f levofloxacin in a subgroup of patients > or = 65 years with community-acquired pneumonia. *Clin Ther*, 2005, 27: 1251-1259.
32. www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm511530.htm.
33. Stahlmann R, Lode HM. Risks associated with the therapeutic use of fluoroquinolones. *Expert Opin Drug Saf,* 2013, 12: 497-505.
34. Lu ZK, Yuan J, Li M et al. Cardiac risks associated with antibiotics: azithromycin and levofloxacin. *Expert Opin Drug Saf*, 2015, 14: 295-303.
35. Ball P. Role of levofloxacin in the treatment of lower respiratory tract infections. Penetration: New challenges for levofloxacin in the fight against infectious diseases. Annual Issue 2003. Tokyo: BIOMEDIS, 2003: 22-32.
36. Khashab MM, Xiang J, Kahn JB. Comparison of the adverse event profiles of levofloxacin 500 mg and 750 mg in clinical trials for the treatment of respiratory infections. *Curr Med Res Opin,* 2006, 22: 1997-2006.
37. www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm303865.htm.
38. Tillotson G, Ball P. Fluoroquinolone safety profiles – A review. *Today's Therapeutic Trends*, 2002, 20: 419-435.
39. Lipsky BA, Baker CA. Fluoroquinolone toxicity profiles: a rewiew focusing on new agents. *Clin Infect Dis*, 1999, 28: 352-364.
40. www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/020634s067,020635s073,021721s034lbl.pdf.

10.21518/2079-701X-2017-18-70-76

В.Б. БЕЛОБОРОДОВ, д.м.н., профессор, **В.А. СИНИКИН**
Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва

СОВРЕМЕННАЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ НОЗОКОМИАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИИ

Нозокомиальная пневмония терминологически объединяет все виды пневмонии, которые возникают у госпитализированных пациентов: пневмонию у пациентов вне искусственной вентиляции легких (госпитальная пневмония, пневмония, связанная с оказанием медицинской помощи) и нозокомиальную пневмонию, связанную с проведением ИВЛ (НПивл), или вентилятор-ассоциированную пневмонию (ВАП). Существенным отличием нозокомиальной пневмонии от внебольничной является разнообразная этиологическая структура, что существенно усложняет выбор антибактериальных препаратов, на этапе эмпирической терапии возникает необходимость применения антибиотиков, активных в отношении внебольничной и нозокомиальной флоры. Роль карбапенемов, в частности дорипенема, в лечении нозокомиальной пневмонии является ведущей в связи с его высокой активностью в отношении резистентной флоры.

Ключевые слова: *нозокомиальная пневмония, госпитальная флора, карбапенемы, дорипенем.*

V.B. BELOBORODOV, MD, Prof., V.A. SINIKIN
Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Moscow

MODERN ANTIBACTERIAL THERAPY IN HOSPITAL-ACQUIRED PNEUMONIA

Hospital-acquired pneumonia terminologically unites all types of pneumonia that arise in hospitalized patients: pneumonia in patients beyond artificial lungs ventilation (hospital pneumonia, medical aid-associated pneumonia) and hospital acquired pneumonia related to ALV (HAalv) or ventilator-associated pneumonia (VAP). A considerable difference of the hospital-acquired pneumonia from the community-acquired one is a different etiologic structure, which considerably complicates the choice of antibacterial drugs, at the stage of empirical therapy a necessity arises to use antibiotics active against community and hospital flora. The role of carbapenems, doripenem in particular, in therapy of hospital-acquired pneumonia is leading due to its high activity against the resistant flora.

Keywords: *hospital-acquired pneumonia, hospital flora, carbapenemes, doripenem.*

Формально пневмонии, которые возникают у госпитализированных пациентов, отличаются от внебольничной пневмонии временными интервалами возникновения или диагностики: в первом случае – после 48 ч госпитализации пациентов, во втором – после интубации трахеи. Объединяет понятие *нозокомиальная пневмония* то, что пневмония возникает у пациентов, которые уже находятся в стационаре по-поводу непростой медицинской проблемы, которая к этому времени остается неразрешенной. Поэтому пневмония является фактором, усугубляющим тяжесть состояния, предъявляет новые метаболические требования к различным органам и системам организма, часто способствует декомпенсации их функции и дальнейшему нарастанию тяжести состояния.

Клиническая и инструментальная диагностика нозокомиальной пневмонии часто не отличается от диагностики внебольничной пневмонии. Однако у пациентов, которым проводится ИВЛ по поводу изолированного поражения легких (респираторный дистресс-синдром) с дыхательной недостаточностью или полиорганной недостаточностью, диагностика пневмонии может быть существенно более сложной из-за наличия предшествующих изменений в легких, потребует более детальной оценки дыхательной функции легких, применения компьютерной томографии для уточнения локализации очага инфекции в легких, количественного микробиологического исследования отделяемого из дыхательных путей, определения концентрации маркеров воспаления (прокальцитонин) и других методов, которые обычно не используются для диагностики внебольничной пневмонии. С учетом того, что только пневмония и ангиогенные инфекции из всех видов нозокомиальных инфекций напрямую коррелируют с летальным исходом пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии, антибактериальная терапия именно этих инфекций является чрезвычайно актуальной.

Существенным отличием нозокомиальной пневмонии от внебольничной является этиологическая структура: возбудители внебольничной пневмонии часто становятся возбудителями нозокомиальной пневмонии, если пневмония возникает вскоре после госпитализации (до 5 суток). В том случае, если пневмония развивается позже, возбудителями пневмонии, как правило, становится госпитальная флора. Такое разнообразие возбудителей нозокомиальной пневмонии существенно усложняет выбор антибактериальных препаратов, на этапе эмпирической терапии возникает необходимость применения антибиотиков, активных в отношении внебольничной и нозокомиальной флоры. Возбудителями НПивл, как правило, становятся собственные энтеробактерии (клебсиелла, коли, энтеробактер) пациента или микробы из окружа-

ющей среды (псевдомонады, ацинетобактерии), которые могут иметь различные механизмы резистентности, преодоление которых является принципиальной задачей конкретного режима антибактериальной терапии. Поэтому для выбора адекватного (активного против предполагаемых возбудителей по данным микробиологического исследования) режима антимикробной терапии требуются актуальные данные об этиологической структуре и чувствительности возбудителей в данном конкретном отделении или стационаре, которые могут быть получены только в результате постоянного мониторинга выделяемой флоры, ее оценки, в том числе с точки зрения чувствительности к антибиотикам.

У пациентов, которым проводится ИВЛ по поводу изолированного поражения легких (респираторный дистресс-синдром) с дыхательной недостаточностью или полиорганной недостаточностью, диагностика пневмонии может быть существенно более сложной

Наиболее вероятным механизмом резистентности госпитальной флоры для энтеробактерий является продукция различных бета-лактамаз, из которых в последние 20 лет наиболее актуальными являются бета-лактамазы расширенного (БЛРС) спектра, способные разрушать все природные, полусинтетические пенициллины и все генерации цефалоспоринов. Бета-лактамами с природной устойчивостью к гидролизу являются карбапенемы. Именно поэтому в крупных международных исследованиях распространенности инфекций в ОРИТ отмечалось 2–3-кратное снижение потребления цефалоспоринов и рост (примерно в 2 раза) применения карбапенемов [1]. Основными карбапенемами для применения у пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии, разрешенными в Европе и США, является группа антисинегнойных карбапенемов. Дорипенем, вошедший в клиническую практику в 2007 г., дополнил группу антисинегнойных карбапенемов: имипенем/циластатин (1985) и меропенем (1996). Дорипенем по микробиологическим показателям на момент регистрации отличался от других карбапенемов более высокой активностью в отношении псевдомонад [2]. Сначала дорипенем был зарегистрирован в США, затем в Европе, России и ряде стран Азии по следующим показаниям: осложненные абдоминальные инфекции, осложненные уроинфекции и пиелонефрит, нозокомиальная пневмония, в том числе связанная с искусственной вентиляцией легких (НПивл), так как к этому времени были получены результаты регистрационных исследований по этим показаниям.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ДОРИПЕНЕМА ПРИ ТЯЖЕЛЫХ НОЗОКОМИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЯХ

В 2016 г. были опубликованы результаты применения дорипенема в реальных клинических условиях, основанные на данных, полученных в 2012–2014 гг. [3]. Важной особенностью этого исследования было то, что назначение антибиотиков регулировалось специалистом в области инфекционной патологии. Проведена разносторонняя оценка пациентов, включавшая локализацию инфекции, тяжесть актуальной и сопутствующей патологии, степень иммуносупрессии и органной недостаточности. Дорипенем получили 184 пациента, у большинства (165 пациентов) из них имелись данные чувствительности возбудителей к антибактериальным препаратам. У 15 пациентов дорипенем назначен в качестве замены неэффективного предшествующего режима, у одного пациента – из-за аллергии к другим антибиотикам. У 27 пациентов дорипенем применяли в комбинации с препаратами других групп (сульбактам – 8 пациентов, колистин – 6 пациентов). Средний возраст пациентов составил 72 года, причем 145 (79%) были старше 65 лет. Инфекции дыхательных путей были наиболее частой патологией и диагностированы у 91 (50%) пациента. Тяжесть сопутствующей патологии по шкале Charlson составила 4,7 ± 3,1 балла, тяжесть органной патологии по шкале SOFA – 4,2 ± 2,8, по шкале Pitt – 1,7 ± 1,5 и по шкале APACHE II – 14,5 ± 5,9. Иммуносупрессивную терапию получали 8% пациентов, кортикостероиды – 29%. Наиболее частым возбудителем инфекции были *Pseudomonas aeruginosa* (n = 53, 29%), *Escherichia coli* (n = 39, 21%), *Klebsiella pneumoniae* (n = 33, 18%) и *Acinetobacter baumannii* (n = 30, 16%). Продукция бета-лактамаз расширенного спектра была обнаружена у всех штаммов *E. coli* и примерно половины (n = 15) штаммов *K. pneumoniae*. Средняя продолжительность применения дорипенема составила 9,6 дней. Терапия, включавшая дорипенем, оказалась успешной у 144 (78%) пациентов, эрадикация возбудителя доказана у 19 (38%) из 50 пациентов с бактериологически подтвержденной инфекцией. Относительно низкий уровень эрадикации бактерий был связано с тем, что после окончания антибактериальной терапии продолжалась интубация трахеи и функционирование дренирующих устройств.

Разнообразие возбудителей нозокомиальной пневмонии существенно усложняет выбор антибактериальных препаратов, на этапе эмпирической терапии возникает необходимость применения антибиотиков, активных в отношении внебольничной и нозокомиальной флоры

Погибло 24 (13%) пациента, при проведении многофакторного анализа причин, связанных с летальностью, была выявлена независимая и достоверная связь с величиной оценки по шкале APACHE II (OR, 1,2825; 95% CI, 1,1123–1,4788) и клиническим неуспехом антибактериальной терапии (OR, 0,003; 95% CI, 0,0003–0,409). В целом дорипенем оказался не хуже препаратов сравнения (меропенем, имипенем, пиперациллин/тазобактам, левофлоксацин) по показателям эффективности и безопасности при лечении пожилых пациентов с наличием

сложной сопутствующей патологии и тяжелых нозокомиальных инфекций.

Эти данные совпадают с результатами метаанализа 6 клинических исследований, опубликованного в 2015 г. и посвященного эффективности и безопасности применения дорипенема при различных осложненных внебольничных и нозокомиальных инфекциях [4]. Метаанализ показал, что дорипенем так же эффективен, как препараты сравнения, у пациентов с осложненными абдоминальными инфекциями, осложненными уроинфекциями и пиелонефритом, острыми инфекциями билиарного тракта и нозокомиальной пневмонией, включая НПивл. В отношении нозокомиальной пневмонии и НПивл данные свидетельствуют о равной эффективности и безопасности дорипенема и препаратов сравнения.

Несмотря на то что проведенный метаанализ не обнаружил достоверных различий в эффективности дорипенема и препаратов сравнения, авторы согласны с данными ранее проведенных исследований, которые описывали следующие особенности дорипенема. Во-первых, суточная доза дорипенема составляет 1,5 г, что эквивалентно 3 г меропенема или 2–3 г имипенема/циластатина по клинической и микробиологической эффективности. Дорипенем не требует комбинации с циластатином, что снижает вероятность возникновения судорог по сравнению с имипенемом. Максимальная плазменная концентрация дорипенема выше, чем имипенема, и сравнима с меропенемом [5]. Во-вторых, в исследованиях in vitro дорипенем обладал более высокой активностью против *Enterobacteriaceae* и *Pseudomonas*, имел более низкий потенциал селекции резистентных штаммов по сравнению с имипенемом. Дорипенем и меропенем были наиболее активными препаратами против этих возбудителей, причем оба превосходили имипенем [6]. В-третьих, благодаря своей безопасности, в целом дорипенем хорошо переносился. Наиболее частыми побочными реакциями были тошнота, диарея, головная боль, сыпь и флебиты. Предшествующие карбапенемы были способны вызывать судороги, в первую очередь за счет связывания с рецептором гамма-аминомасляной кислоты, однако дорипенем имеет низкую аффинность к этому рецептору, что резко снижает вероятность появления судорог [7].

Клинические исследования дорипенема при нозокомиальной пневмонии

В 2012 г. было прекращено постмаркетинговое рандомизированное сравнительное исследование эффективности лечения НПивл дорипенемом (7 суток лечения) и имипенемом/циластатином (10 суток лечения) [8]. Его результаты указывали на недостоверную статистически низкую клиническую эффективность и достоверно более высокую 28-суточную летальность в группе пациентов, получавших дорипенем по сравнению с группой получавших имипенем/циластатин. На основании данных этого исследования с целью безопасности в 2014 г. FDA (США) предложило исключить показание применения препарата у пациентов с НПивл [9].

Позже в рамках метаанализа всех рандомизированных клинических исследований дорипенема была отдельно проанализирована группа из 3 исследований, специально посвященных применению дорипенема у пациентов с нозокомиальной пневмонией и НПивл, целью которого была оценка эффективности и безопасности именно для этой группы пациентов [4, 8, 10, 11]. Препаратами сравнения в этих исследованиях были те, которые на момент исследования имелись в протоколах лечения нозокомиальной пневмонии или НПивл (пиперациллин/тазобактам и имипенем/циластатин). Результаты метаанализа (*табл.*) показали, что пациенты, получавшие дорипенем, чаще успешно излечивались на момент клинической и микробиологической оценки. Однако при включении в анализ всех пациентов, даже тех, которые получали неполный курс лечения или хотя бы одну дозу дорипенема, действительно клиническая и микробиологическая эффективность была ниже, однако эти различия не были статистически достоверными.

Исследований, посвященных клинической эффективности дорипенема при нозокомиальной пневмонии, сравнительно немного, и они публикуются исследователями из тех стран, где дорипенем разрешен к применению по этому показанию. В проспективном рандомизированном открытом многоцентровом исследовании клиническое излечение нозокомиальной пневмонии у пациентов, пролеченных дорипенемом, составило 81,3% и достоверно не отличалось от пациентов, пролеченных

Таблица. Результаты лечения нозокомиальной пневмонии и НПивл дорипенемом и препаратами сравнения по данным метаанализа клинических исследований [4, 8, 10, 11]

Популяции пациентов	Количество пациентов	Соотношение рисков	95%-доверительный интервал	Достоверность (p)
Клинический эффект на момент прекращения лечения	353	1,1	0,59–2,06	0,76
Клинический эффект у всех, получивших хотя бы 1 дозу препарата	1150	0,88	0,52–1,49	0,63
Микробиологический эффект на момент прекращения лечения	393	1,24	0,79–1,94	0,35
Микробиологический эффект у всех, получивших хотя бы 1 дозу препарата	859	0,9	0,68–1,18	0,45
Побочные события	969	0,94	0,67–1,31	0,72
Общая летальность	1121	1,12	0,79–1,59	0,53

пиперациллином/тазобактамом (79,8%) [12]. В клиническом исследовании 3 фазы при сравнении дорипенема и имипенема у пациентов с НПивл показатели клинического излечения составили 68,3 и 64,2% соответственно [10]. С учетом дизайна исследования, требующего доказать уровень эффективности «не ниже препарата сравнения», было сделано заключения о высокой эффективности в отношении пациентов с НПивл.

Продолжительность и эффективность АБТ НИивл, вызванной P. aeruginosa

Возможность сокращения продолжительности антибактериальной терапии у пациентов с НПивл всегда сохраняло актуальность для практического здравоохранения. «Первой ласточкой» была опубликованная в 2003 г. статья, в которой результаты доказывали возможность сокращения продолжительности антибактериальной терапии с 15 до 8 суток без потери эффективности лечения [13]. В это исследование были включены как ранние (4 дня с момента интубации трахеи), так и поздние (5-е сутки и позже) НПивл. Это означало, что вклад резистентной флоры был меньше, чем если бы исследовались только «поздние» НПивл. Была доказана равная клиническая эффективность 8- и 15-суточной терапии НПивл. При анализе подгрупп было показано, что 8-суточная терапия оказывалась недостаточной по продолжительности для лечения НПивл, вызванной резистентной флорой, в частности P. aeruginosa. У пациентов, получавших антибиотики 8 суток, достоверно чаще возникали рецидивы инфекции (40,6%) по сравнению с пациентами, получавшими антибиотики 15 суток (25,4%; 90% CI, 3,9–26,6%). Очень важной особенностью дизайна этого исследования было то, что в исследование включали только тех пациентов, которые с самого начала лечения получали подходящую по спектру, активную против выделенного впоследствии возбудителя НПивл, то есть эффективная антибактериальная терапия действительно проводилась в течение 8 суток.

Однако высокая активностью дорипенема *in vitro* и желание максимально сократить продолжительность лечения, вероятно, послужили основанием для организации клинического исследования высокого уровня для сравнения 7-суточного применения дорипенема и 10-суточного применения имипенема/циластатина для лечения пациентов с «поздней» НПивл [8]. С учетом предшествующих данных [13] продолжительность лечения НПивл менее 8 суток является малоизученным объектом и требует дальнейшего изучения. На наш взгляд, на самом деле в данном исследовании проведено не столько сравнение дорипенема и имипенема, сколько сравнение 7- и 10-суточного лечения НПивл карбапенемом. Основным результатом этого исследования следует считать высокую вероятность необходимости применения антимикробной терапии более 7 суток. В более позднем проспективном исследовании эффективности карбапенемов при НПивл средняя продолжительность антибакте-

ДОРИПРЕКС®

Доверьте профессионалам жизнь пациентов

Оригинальный карбапенем для терапии тяжелых госпитальных инфекций

Сокращенная информация по применению препарата Дорипрекс®

Торговое название препарата: Дорипрекс®. **Регистрационное удостоверение:** ЛСР-004580/08 от 12.05.2016. **МНН:** дорипенем. **Лекарственная форма.** Порошок для приготовления раствора для инфузий, 500 мг. **Показания к применению.** Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к дорипенему микроорганизмами: внутрибольничная пневмония, включая пневмонию, связанную с искусственной вентиляцией легких (ИВЛ), осложненные интраабдоминальные инфекции, осложненные инфекции мочевыделительной системы, включая осложненный и неосложненный пиелонефрит и случаи с сопутствующей бактериемией. **Противопоказания.** Гиперчувствительность к дорипенему или другим карбапенемам, а также к бета-лактамным антибиотикам. Детский возраст до 18 лет. **Способ применения и дозы.** Внутривенно. Внутрибольничная пневмония, включая связанную с ИВЛ: инфузия 500 мг или 1000 мг каждые 8 ч по 1 или 4 ч 7-14 дней. Для лечения пациентов с повышенным клиренсом креатинина (CrCl ≥150 мл/мин) и/или с инфекциями, вызванными грамотрицательными неферментирующими бактериями рекомендуются инфузии с дозировкой 1000 мг в течение 4 ч. Для лечения пациентов со средней степенью почечной недостаточности рекомендуются инфузии с дозировкой 500 мг каждые 8 ч, для лечения пациентов с тяжелой степенью – 500 мг каждые 12 ч. Осложненные интраабдоминальные инфекции: инфузия 500 мг каждые 8 ч по 1 ч 5-14 дней. Осложненные инфекции мочевыделительной системы, включая пиелонефрит: инфузия 500 мг каждые 8 ч по 1 ч 10 дней. Длительность терапии включает возможный переход на соответствующую пероральную терапию после как минимум 3-дневной парентеральной терапии, вызвавшей клиническое улучшение. **Побочное действие (очень частое и частое).** Головная боль, флебит, тошнота, диарея, зуд, сыпь, повышение активности печеночных ферментов, кандидоз слизистой оболочки полости рта, вагинальный кандидоз. Полный перечень побочных эффектов содержится в инструкции по применению. **Особые указания.** Перед началом лечения дорипенемом пациента необходимо тщательно расспросить о том, наблюдались ли у него ранее реакции гиперчувствительности на другие карбапенемы или на бета-лактамные антибиотики. В случае возникновения реакции гиперчувствительности дорипенем необходимо сразу отменить и провести лечение. Серьезные реакции гиперчувствительности требуют неотложной терапии, включающей введение глюкокортикостероидов и прессорных аминов, а также другие меры. На фоне длительного лечения и через 2-3 недели после его прекращения может появляться псевдомембранозный колит. Следует избегать длительного лечения дорипенемом. **Перед применением препарата рекомендуется бактериологическое исследование. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.**

Дата выпуска рекламы: июль 2017

ООО «Такеда Фармасьютикалс»
119048, Москва, ул. Усачева, д.2, стр. 1. Тел.: (495) 933 55 11 , факс: (495) 502 16 25.
www.takeda.com.ru

Takeda

риальной терапии составила 9,6 суток и 3/4 пациентов получали дорипенем более 7 суток, при этом различий в эффективности карбапенемов не было выявлено [14]. Опубликованы данные еще одного рандомизированного двойного слепого контролируемого сравнения дорипенема и меропенема для лечения пациентов с инфекциями дыхательных путей [11]. Авторы приводят показатели клинической эффективности: 92,7% (дорипенем) и 90,7% (меропенем), что еще раз подтвердило равную эффективность этих препаратов. В двойном слепом рандомизированном клиническом исследованиями было проведено сравнение дорипенема и имипенема при НПивл [10]. Было показано, что дорипенем оказался не менее эффективным, чем имипенем. Более того, имелась тенденция к более высокому уровню клинического излечения у пациентов с НПивл, вызванной *Pseudomonas aeruginosa,* и получавших дорипенем (80% и 42,9%, p > 0,5). Все приведенные выше данные этого раздела указывают на необходимость лечения НПивл, вызванную резистентной флорой более 7 суток, любым активным против актуального возбудителя антибиотиком.

Активность дорипенема против P. aeruginosa, факторы риска резистентности к карбапенемам и неблагоприятного исхода у пациентов с НПивл

Результаты крупного проспективного наблюдательного исследования, посвященного НПивл, вызванной *Pseudomonas aeruginosa,* показали, что чувствительность возбудителей к дорипенему была выше, чем к имипенему или меропенему [14]. Около 40% штаммов имели промежуточную резистентность к карбапенемам. Факторами, независимо связанными с резистентностью к карбапенемам, были применение карбапенемов в предшествующие 15 суток и механическая вентиляция легких. Факторами, связанными с неблагоприятным исходом, были необходимость проведения ИВЛ более 7 суток и высокая оценка по шкале SOFA на 7-е сутки лечения. Анализ возбудителей при рецидиве НПивл показал, что в 64% они оказались теми, что и возбудители первого эпизода. Однако 1/3 возбудителей были новыми, что позволяет рассматривать их как новую инфекцию. Вне зависимости от применяемого антибиотика количество рецидивов и уровень летальности были равными. Возбудители, выделенные от пациентов с рецидивом НПивл, оставались чувствительными к дорипенему и меропенему, но резистентными к имипенему.

Некоторые из вновь полученных результатов совпадали с ранее опубликованными данными. При исследовании 2 155 штаммов *Pseudomonas aeruginosa* активность дорипенема была выше активности меропенема и имипенема, факторами риска резистентности к карбапенемам были предшествующее применение карбапенемов и продолжительная ИВЛ [15, 16]. Распространенность суперинфекций оказалась примерно равной [17, 18].

Ранее было показано, что факторами неблагоприятного исхода была высокая оценка по шкале SOFA и необходимость продолжения ИВЛ на 7-е сутки лечения [19]. Ни применение комбинированной терапии, ни продолжительность антимикробной терапии (не менее 14 суток) не имели независимой связи с неблагоприятным исходом в опубликованных ранее данных по НПивл, вызванной *Pseudomonas aeruginosa* [13, 20–22]. Интересно, что резистентность возбудителей также не ассоциировалась с неэффективностью лечения [22]. Для лучшего понимания причин возникновения резистентности *Pseudomonas aeruginosa* к карбапенемам в результате применения карбапенемов требуются новые данные. В рандомизированном сравнительном исследовании дорипенема и имипенема в лечении НПивл было показано изменение чувствительности *Pseudomonas aeruginosa* в связи с лечением карбапенемами [10]. Существенное снижение чувствительности (возрастание МПК ⩾4 раз по сравнению с исходным) возбудителей при повторном выделении было обнаружено у 10 (36%) из 28 пациентов, получавших дорипенем, и 10 (53%) из 19 пациентов, получавших имипенем (различия не достоверны).

Особенности применения дорипенема у пациентов в критическом состоянии

Дорипенем является препаратом ультраширокого спектра с повышенной активностью против Pseudomonas aeruginosa. Первоначально пациентам без почечной недостаточности дорипенем назначали по 500 мг через 8 ч, однако в 2012 г. было разрешено применять дозу 1 г через 8 ч.

Наиболее вероятным механизмом резистентности госпитальной флоры для энтеробактерий является продукция различных бета-лактамаз, из которых в последние 20 лет наиболее актуальными являются бета-лактамазы расширенного спектра, способные разрушать все природные, полусинтетические пенициллины и все генерации цефалоспоринов

Очень мало данных по дозировке препарата у пациентов, которым проводятся различные методы постоянной терапии, замещающей функцию почек. Первоначально доза препарата рассчитывалась у пациентов без сепсиса, что в клинических условиях привело к выявлению относительно низкой концентрации дорипенема в крови. Изучены 13 пациентов с сепсисом, олигурией и необходимостью замещения функции почек в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (у 5 пациентов проводилась гемодиафильтрация или гемодиализ, у 3 – гемофильтрация) [23]. Всем пациентам назначали дорипенем по 1 г через 8 ч, концентрация в плазме и ультрафильтрате измерялась каждые 48 ч. В среднем клиренс дорипенема на гемофильтре составил 37 мл/мин, средний объем распределения – 59 л. После достижения равновесного состояния концентрация препарата перед последующим введением составила 8,5 мг/л, кумуляции не было обнаружено. Однако для достижения целевых фармакокинетических показателей при дозе 1 г через 8 ч потребовалось однократно дополнительно вводить нагрузочную дозу 1,5–2 г. После этого средняя $C_{макс}$ дори-

пенема (максимальная концентрация в сыворотке) составила 24,7 мг/л, $C_{мин}$ – 8 ч (минимальная концентрация в сыворотке через 8 ч) составила 4,6 мг/л. Эти показатели оказалась сравнимыми ($C_{макс}$ 28,1 мг/л и $C_{мин}$ – 6 ч, 6,6 мг/л) с показателями при использовании меропенема в дозе 1 г через 6 ч [24].

Результаты крупного проспективного наблюдательного исследования, посвященного НПивл, вызванной Pseudomonas aeruginosa, показали, что чувствительность возбудителей к дорипенему была выше, чем к имипенему или меропенему

При лечении инфекций, вызванных чувствительными *Pseudomonas* spp. с минимальной подавляющей концентрацией (МПК) 2 мг/л, максимальный киллинг бактерий достигается при применении дорипенема в дозе, обеспечивающей достижение в плазме с максимальной концентрацией в 4 раза выше МПК и концентрации, превышающей МПК в течение 60–80% времени между введениями препарата. Поэтому максимальная концентрация дорипенема 8 мг/л и превышение МПК в течение 80% интервала дозирования считаются реальными фармакокинетическими целями [25, 27]. Эти показатели достигались у 58% пациентов после введения 1 г через 8 ч и только у 13% – после 500 мг через 8 ч. Более низкая, но клинически эффективная цель в 4 мг/л и 60% интервала дозирования достигалась у 73% пациентов после 500 мг дорипенема через 8 ч и у 98% пациентов после 1 г через 8 ч [23]. Эти данные указывают на необходимость применения высокой дозы дорипенема.

У пациентов в критическом состоянии раннее достижение фармакокинетической цели является обязательным условием повышения эффективности лечения в целом [27–29]. Для быстрого киллинга *Pseudomonas* spp. необходимо достижение концентрации препарата в сыворотке в 4 раза выше МПК в течение 100%-ного интервала дозирования после первого введения антибиотика [27, 30]. Для достижения этой цели рекомендуется введение нагрузочной дозы, составляющей 20,4 мг/кг, которая соответствует 1,5 г дорипенема у пациентов с массой тела 75 кг и 2 г дорипенема у пациентов с массой тела 100 кг [23]. Эти дозировки определяли на основании оценки медианы объема распределения (0,62 л/кг) и кинетики в равновесной фазе, при этом максимальная концентрация составила 32,9 мг/л, а средняя концентрация перед введением следующей дозы составила 8,8 мг/л. Необходимость повышения дозировки карбапенемов у пациентов с высокой массой тела описывались ранее [31, 32].

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ

Карбапенемы наиболее часто применяются при инфекциях, вызванных полирезистентными бактериями. К сожалению, имеется устойчивая тенденция появления и роста резистентности нозокомиальной флоры к карбапенемам [33, 34]. Сравнительно недавно в качестве альтернативных препаратов для лечения инфекций, вызванных полирезистентной флорой, стали рассматриваться колистин и тигециклин [35–37]. Позже в результате их широкого применения был обнаружен рост резистентности и к этим препаратам [35, 38–40]. Это способствовало изучению комбинации двух и более препаратов для лечения инфекций, вызванных полирезистентной флорой. При исследованиях комбинаций с колистином была показана возможность снижения роста резистентности и токсичности режимов комбинированной терапии [39, 41]. Дорипенем, последний из внедренных в клиническую практику карбапенемов, обладает наибольшей стабильностью к карбапенемазам по сравнению с другими карбапенемами [42]. Поэтому изучение его комбинаций с другими препаратами является очень актуальной задачей.

Роль карбапенемов в лечении нозокомиальной пневмонии является ведущей, появление дорипенема вызвало новый подъем научного интереса, связанного с его высокой активностью в отношении резистентной флоры

Синергизм дорипенема, колистина и тигециклина в отношении 41 клинического штамма A. baumannii с расширенной резистентностью (XDR) и 28 штаммов полирезистентных (MDR) изучен in vitro в модели время-зависимого киллинга [43]. Использованы концентрации препаратов в крови (колистин – 2 мкг/мл, дорипенем 8 мкг/мл) и тканях (тигециклин – 2 мкг/мл). Комбинация колистин/дорипенем обладала наиболее высоким уровнем синергизма (53,6%) и бактерицидной активности (75,4%) в отношении всех клинических штаммов *A. baumannii*. Комбинация дорипенем/тигециклин обладала низким уровнем синергизма (14,5%) и бактерицидной активности (24,6%). При комбинации дорипенем/тигециклин более часто наблюдался антагонизм препаратов (5,8%) по сравнению с комбинацией колистин/тигециклин (1,4%). Не было выявлено антагонистических взаимодействий комбинации колистин/дорипенем. Таким образом, в исследованиях in vitro комбинация колистин/дорипенем отличалась высоким синергизмом и высокой бактерицидной активностью, отсутствием антагонистических реакций в отношении актуальных XDR и MDR *A. baumannii*. Эти важные данные являются основанием для дальнейших клинических исследований повышения эффективности лечения инфекций, вызванных резистентными ацинетобактериями.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эффективность лечения нозокомиальной пневмонии в значительной степени зависит от своевременности и адекватности режима антибактериальной терапии. Роль карбапенемов в лечении нозокомиальной пневмонии

является ведущей, появление дорипенема – последнего из вышедших в клиническую практику антисинегнойных карбапенемов – вызвало новый подъем научного интереса, связанного с его высокой активностью в отношении резистентной флоры. Подавляющее большинство опубликованных клинических исследований указывают на высокую клиническую эффективность дорипенема. Как любой новый антибиотик, он активно изучается, получены новые данные по его дозировке у пациентов с сепсисом, необходимости применения нагрузочной дозы для оптимизации фармакокинетических и фармакодинамических параметров, способных существенно повысить его клиническую эффективность и снизить вероятность селекции резистентных штаммов. Новые подходы к комбинированной терапии нуждаются в дальнейшей клинической валидизации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Vincent JL, Rello J, Marshall J et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA*, 2009, 2, 302(21): 2323-9.
2. Kaniga K, Flamm R, Tong SY et al. Worldwide experience with the use of doripenem against extended-spectrum-beta-lactamase-producing and ciprofloxacin-resistant Enterobacteriacea: analysis of six phase 3 clinical studies. *Antimicrob Agents Chemother*, 2010, 54: 2119–24.
3. Chao C, Chen C, Huang H et al. Clinical Experience of Patients Receiving Doripenem-Containing Regimens for the Treatment of Healthcare-Associated Infections. *PLoS ONE*, 2016, 11(12): 1-11.
4. Qu XY, Hu TT, Zhou W. A meta-analysis of efficacy and safety of doripenem for treating bacterial infections. *Braz J Infect Dis,* 2015, 19: 156–162.
5. Walsh F. Doripenem: a new carbapenem antibiotic a review of comparative antimicrobial and bactericidal activities. *Ther Clin Risk Manag*, 2007, 3: 789–94.
6. Mendes RE, Rhomberg PR, Bell JM, Turnidge JD, Sader HS. Doripenem activity tested against a global collection of Enterobacteriaceae, including isolates resistant to other extended-spectrum agents. *Diagn Microbiol Infect Dis,* 2009, 63: 415–25.
7. Horiuchi M, Kimura M, Tokumura M, Hasebe N, Arai T, Abe K. Absence of convulsive liability of doripenem, a new carbapenem antibiotic, in comparison with beta-lactam antibiotics. *Toxicology*, 2006, 222: 114–24.
8. Kollef MH, Chastre J, Clavel M et al. A randomized trial of 7- day doripenem versus 10-day imipenem-cilastatin for ventilator-associated pneumonia. *Crit Care*, 2012, 16: R218.
9. US Food and Drug Administration. FDA Statement on recently terminated clinical trial with Doribax (doripenem). January 5, 2012. http: //www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm285883.htm.
10. Chastre J, Wunderink R, Prokocimer P et al. Efficacy and safety of intravenous infusion of doripenem versus imipenem in ventilator-associated pneumonia: a multicenter, randomized study. *Crit Care Med,* 2008, 36: 1089–1096.
11. Saito A W A, Nakata K, Nakata K et al. Comparative study of doripenem and meropenem in respiratory infections. Phase III double-blind comparative study. *Jpn J Chemother*, 2005, 53(Suppl. 1): 185–204.
12. Rea-Neto A, Niederman M, Lobo SM et al. Efficacy and safety of doripenem versus piperacillin/tazobactam in nosocomial pneumonia: a randomized, open-label, multicenter study. *Curr Med Res Opin*, 2008, 24: 2113–2126.
13. Chastre J, Wolff M, Fagon JY et al. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *JAMA*, 2003, 290(19): 2588-98.
14. Luyt C, Aubry A, Lu Q et al. Imipenem, Meropenem, or Doripenem To Treat Patients with Pseudomonas aeruginosa Ventilator-Associated Pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother*, 2014, 58(3): 1372–1380.
15. Nordmann P, Picazo JJ, Mutters R et al. Comparative activity of carbapenem testing: the COMPACT study. *J. Antimicrob. Chemother*., 2011, 66: 1070–1078.
16. Lautenbach E, Synnestvedt M, Weiner MG et al. Imipenem resistance in Pseudomonas aeruginosa: emergence, epidemiology, and impact on clinical and economic outcomes. *Infect. Control Hosp. Epidemiol*., 2010, 31: 47–53.
17. Giantsou E, Manolas K. Superinfections in Pseudomonas aeruginosa ventilator-associated pneumonia. *Minerva Anestesiol*, 2011, 77: 964–970.
18. Francois B, Luyt CE, Dugard A et al. Safety and pharmacokinetics of an anti-PcrV PEGylated monoclonal antibody fragment in mechanically ventilated patients colonized with Pseudomonas aeruginosa: a randomized, double- blind, placebo-controlled trial. *Crit. Care Med*., 2012, 40: 2320–2326.
19. Combes A, Figliolini C, Trouillet JL et al. Factors predicting ventilator-associated pneumonia recurrence. *Crit. Care Med*., 2003, 31: 1102–1107.
20. Heyland DK, Dodek P, Muscedere J et al. Randomized trial of combination versus monotherapy for the empiric treatment of suspected ventilator-associated pneumonia. *Crit. Care Med*., 2008, 36: 737–744.
21. Brunkhorst FM, Oppert M, Marx G et al. Effect of empirical treatment with moxifloxacin and meropenem vs meropenem on sepsis-related organ dysfunction in patients with severe sepsis: a randomized trial. *JAMA*, 2012, 307: 2390–2399.
22. Planquette B, Timsit JF, Misset B et al. Pseudomonas aeruginosa ventilator-associated pneumonia: predictive factors of treatment failure. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*., 2013, 188: 69–76.
23. Vossen MG, Wenisch JM, Maier-Salamon A et al. Doripenem Treatment during Continuous Renal Replacement Therapy. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2016, 60(3): 1687-1694.
24. Thalhammer F, Schenk P, Burgmann H et al. Single-dose pharmacokinetics of meropenem during continuous venovenous hemofiltration. *Antimicrob Agents Chemother*, 1998, 42: 2417–2420.
25. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. 2014. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters, version 4.0. http: //www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files /Breakpoint_tables/Breakpoint_table_v_4.0.pdf.
26. Afshartous D, Bauer SR, Connor MJ et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of imipenem and meropenem in critically ill patients treated with continuous venovenous hemodialysis. *Am J Kidney Dis*, 2014, 63: 170–171.
27. Taccone FS, Laterre P-F, Dugernier T et al. Insufficient -lactam concentrations in the early phase of severe sepsis and septic shock. *Crit Care,* 2010, 14: R126.
28. McKenzie C. Antibiotic dosing in critical illness. *J Antimicrob Chemother*, 2011, 66(Suppl 2): ii25–ii31.
29. Pinder M, Bellomo R, Lipman J. Pharmacological principles of antibiotic prescription in the critically ill. *Anaesth Intensive Care*, 2002, 30: 134–144.
30. Li C, Du X, Kuti JL, Nicolau DP. Clinical pharmacodynamics of meropenem in patients with lower respiratory tract infections. *Antimicrob Agents Chemother*, 2007, 51: 1725–1730.
31. Chen M, Nafziger AN, Drusano GL et al. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamic target attainment of ertapenem in normal-weight, obese, and extremely obese adults. *Antimicrob Agents Chemother,* 2006, 50: 1222–1227.
32. Hanley MJ, Abernethy DR, Greenblatt DJ. Effect of obesity on the pharmacokinetics of drugs in humans. *Clin Pharmacokinet*, 2010, 49: 71–87.
33. Higgins PG, Dammhayn C, Hackel M, Seifert H. Global spread of carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii. *J Antimicrob Chemother,* 2010, 65: 233-8.
34. Poirel L, Nordmann P. Carbapenem resistance in Acinetobacter baumannii: mechanisms and epidemiology. *Clin Microbiol Infect*, 2006, 12: 826-36.
35. Maragakis LL, Perl TM. Acinetobacter baumannii: epidemiology, antimicrobial resistance, and treatment options. *Clin Infect Dis,* 2008, 46: 1254-63.
36. Karageorgopoulos DE, Kelesidis T, Kelesidis I, Falagas ME. Tigecycline for the treatment of multidrug-resistant (including carbapenem-resistant) Acinetobacter infections: a review of the scientific evidence. *J Antimicrob Chemother,* 2008, 62: 45-55.
37. Gordon NC and Wareham DW. Multidrug-resistant Acinetobacter baumannii: mechanisms of virulence and resistance. *Int J Antimicrob Agents*, 2010, 35: 219-26.
38. Park YK, Jung SI, Park KH et al. Independent emergence of colistin-resistant Acinetobacter spp. isolates from Korea. *Diagn Microbiol Infect Dis,* 2009, 64: 43-51.
39. Cai Y, Chai D, Wang R et al. Colistin resistance of Acinetobacter baumannii: clinical reports, mechanisms and antimicrobial strategies. *J Antimicrob Chemother*, 2012, 67: 1607-15.
40. Navon-Venezia S, Leavitt A, Carmeli Y. High tigecycline resistance in multidrug-resistant Acinetobacter baumannii. *J Antimicrob Chemother*, 2007, 59: 772-4.
41. Pankuch GA, Seifert H, Appelbaum PC. Activity of doripenem with and without levofloxacin, amikacin, and colistin against Pseudomonas aeruginosa and Acinetobacter baumannii. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2010, 67: 191-7.
42. Dinc G, Demiraslan H, Elmali F et al. Antimicrobial efficacy of doripenem and its combinations with sulbactam, amikacin, colistin, tigecycline in experimental sepsis of carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii. *New Microbiol,* 2015, 38: 67-73.
43. Park G, Choi J, Jang S et al. In Vitro Interactions of Antibiotic Combinations of Colistin, Tigecycline, and Doripenem Against Extensively Drug-Resistant and Multidrug-Resistant Acinetobacter baumannii. *Ann Lab Med,* 2016, 36: 124-130.

24-я Международная специализированная выставка

аптека 2017

ufi Approved Event

РОССИЙСКАЯ НЕДЕЛЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

DECEMBER
4–7
ДЕКАБРЯ

Москва
ЦВК «Экспоцентр»
павильон № 7

Pav.7, Expocentre
Fairgrounds, Moscow

МЕЖДУНАРОДНЫЙ ДЕЛОВОЙ МЕДИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ФОРУМ

INTERNATIONAL MEDICAL AND PHARMACEUTICAL BUSINESS FORUM

Международный Форум

Традиционные медицинские системы мира

International Forum TRADITIONAL MEDICAL SYSTEMS OF THE WORLD

Ждем вас на нашей выставке!

Организатор:
ЕВРОЭКСПО
EUROEXPO

16+

www.aptekaexpo.ru

10.21518/2079-701X-2017-18-78-81

И.В. СЕРГЕЕВА [1], к.м.н., доцент, **И.В. ДЕМКО** [1], д.м.н., профессор, **Е.Е. КОРЧАГИН** [1, 2]
[1] Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России
[2] Краевая клиническая больница, Красноярск

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ВНЕБОЛЬНИЧНЫХ ПНЕВМОНИЙ

НА ФОНЕ НЕЭПИДЕМИЧЕСКОГО ГРИППА

В статье приведены особенности течения внебольничных пневмоний на фоне неэпидемического гриппа у 218 больных в период с 2009 по 2016 г. в возрасте от 18 до 85 лет. Диагноз внебольничной пневмонии верифицировался на основании клинико-эпидемиологических данных в момент поступления в стационар; рентгенологических и лабораторных методов диагностики. Критериями тяжести течения являлись: степень дыхательной недостаточности, выраженность интоксикационного синдрома, объем воспалительной инфильтрации, наличие осложнений, декомпенсация сопутствующих заболеваний. Пневмонии на фоне неэпидемического гриппа чаще требуют госпитализации в среднем на 6-й день от начала заболевания, у женщин в возрасте от 21 до 49 лет с отягощенным преморбидным фоном (избыточная масса тела, ожирение, гипертоническая болезнь, ХОБЛ, хронический пиелонефрит). Основными клиническими проявлениями являются: острое начало, лихорадка в пределах 38–41 °С, першение в горле и боль при глотании, боль в грудной клетке, одышка, цианоз кожных покровов, ослабленное дыхание при аускультации. Для внебольничных пневмоний на фоне неэпидемического гриппа характерно одностороннее поражение, преимущественно в правом легком. Изменения в гемограмме зависели от сроков поступления в стационар: лейкопения диагностирована в первые сутки заболевания, при более позднем поступлении в стационар преобладал лейкоцитоз, а вот тромбоцитопения, наоборот, была выявлена при позднем поступлении в стационар.

Ключевые слова: *неэпидемический грипп, внебольничная пневмония, больные, тяжесть течения.*

I.V. SERGEEVA [1], **PhD in medicine, associate professor, I.V. DEMKO** [1], **MD, Prof., E.E. KORCHAGIN** [1, 2]
[1] **Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University of the Ministry of Health of Russia**
[2] **Regional Clinical Hospital, Krasnoyarsk**

PECULIARITIES OF THE COURSE OF COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIAS ON THE BACKGROUND OF NON-EPIDEMIC FLU

The article describes peculiarities of community-acquired pneumonia on a background of non-epidemic influenza in 218 patients in the period from 2009 to 2016 at the age from 18 to 85 years. The diagnosis of community-acquired pneumonia was verified based on clinical and epidemiological data at the time of admission; radiological and laboratory diagnostic methods. Criteria of severity were: a degree of respiratory failure, severity of the intoxication syndrome, the amount of inflammatory infiltration, presence of complications, decompensation of co-morbidities. Pneumonia on a on the 6th day from onset of disease in women aged 21 to 49 years with premorbid background (overweight, obesity, hypertension, COPD, chronic pyelonephritis). The main clinical manifestations are: acute onset, fever at 38–41 °C, sore throat and pain at swallowing, chest pain, shortness of breath, cyanosis of the skin, decreased breath sounds auscultation. Community-acquired pneumonia on a background of non-epidemic influenza is characterized by unilateral lesion, predominantly in the right lung. Changes in the hemogram depended on the time of admission: leukopenia is diagnosed in the first days of the disease, with a later admission to hospital was dominated by leukocytosis, and thrombocytopenia, on the contrary, was identified at late admission to the inpatient hospital.

Keywords*: non-epidemic flu, community-acquired pneumonia patients, severity of the course.*

ВВЕДЕНИЕ

Вирусные инфекции являются причиной 5–15% всех внебольничных пневмоний, основное значение среди них имеет вирус гриппа [1–3]. Грипп часто приводит к осложнениям со стороны респираторного аппарата, к которым относятся: острый ларинготрахеобронхит, бронхиолит, пневмония, абсцесс легких, эмпиема плевры, обострение хронического бронхита и бронхиальной астмы. Пневмония является одним из самых тяжелых осложнений. Значительная доля летальных пневмоний может быть связана не с сопутствующей бактериальной инфекцией, а непосредственно с инвазией и размножением вируса в легких [4–6]. Наиболее уязвимыми для развития первичных гриппозных пневмоний являются больные с сердечно-сосудистыми заболеваниями, иммунодефицитами, беременные женщины, дети [7, 8].

Целью нашего исследования было изучение особенностей течения внебольничных пневмоний на фоне неэпидемического гриппа по данным материалов инфекционных и пульмонологических отделений, отделения реанимации и интенсивной терапии больницы скорой медицинской помощи им. Н.С. Карповича г. Красноярска и краевой клинической больницы г. Красноярска.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Методом проспективного наблюдения в исследование были включены 218 больных в возрасте от 18 до 85 лет с верифицированным неэпидемическим гриппом А, В, осложнившимся пневмонией. Обследование и лечение проводились на базах инфекционных и пульмонологических отделений больницы скорой медицинской помощи им. Н.С. Карповича и краевой клинической больницы Красноярска. Обязательным критерием включения являлось отсутствие вторичного инфицирования другими вирусами гриппа.

Диагноз внебольничной вирусно-бактериальной пневмонии устанавливался на основании клинико-эпидемиологических данных в момент поступления в стационар; рентгенологических и лабораторных методов диагностики.

Лабораторная диагностика гриппа проводилась молекулярно-биологическим (ПЦР), серологическим и иммунофлюоресцентным методами. Диагноз гриппа был подтвержден у 218 (100%) больных (все больные поступали в стационар во время эпидемического подъема гриппа: декабрь – апрель). Диагностическим титром являлись увеличение оптической плотности на 0,5 ед. и более по ИФА в динамике заболевания и более чем 4-кратный прирост титра специфических антител в РТГА.

В ходе обследования согласно тяжести течения заболевания были определены следующие группы больных:

1-я группа – 74 (34%) больных с тяжелыми внебольничными пневмониями на фоне неэпидемического гриппа;

2-я группа – 144 (66%) больных с внебольничной пневмонией средней степени тяжести на фоне неэпидемического гриппа.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Среди пациентов с внебольничными пневмониями на фоне неэпидемического гриппа подавляющее большинство пациентов составили женщины (114 человек – 52,3%), мужчин среди больных было 104 (47,7%). Как среди мужчин, так и среди женщин в группе обследованных преобладали (70,2%) больные в возрасте от 21 до 49 лет.

В результате проведенного сравнительного анализа клинического течения внутрибольничной пневмонии в зависимости от возраста выявлено, что тяжелые и нетяжелые пневмонии чаще регистрировались у молодых людей в возрасте 18–40 лет (58,1 и 58,4% соответственно), но у молодых людей в возрасте 18–20 лет чаще диагностировались тяжелые пневмонии (13,5%). В возрастной группе старше 50 лет тяжелое и нетяжелое течение пневмонии регистрировалось в 23 и 20,8% случаев соответственно.

Из эпидемиологического анамнеза больных гриппом выяснено, что 163 (74,8%) заболевших являлись студентами или учащимися, а также сотрудниками высших и средних профессиональных учреждений, работниками социальной сферы.

Среди обследованных пациентов с диагностированным гриппом преобладал вирус типа A(H3N2) – 105 больных (48,2%), грипп A(H1N1) был обнаружен у 67 больных (30,7%), грипп В – у 46 больных (21,1%).

Независимо от типа неэпидемического гриппа – с нетяжелым течением или пневмонией – значительно чаще госпитализировались больные с внебольничными пневмониями, чем с тяжелым течением, грипп В вызывал тяжелое течение в 15,2% против 39% неэпидемического гриппа А.

Мужчины чаще госпитализировались с пневмонией на фоне гриппа A(H3N2) и гриппа В (61 и 55,2%), с гриппом A(H1N1) чаще госпитализировали женщин (73%).

Наиболее часто больных в возрасте от 18 до 40 лет госпитализировали с пневмониями на фоне гриппа В; грипп A(H1N1) чаще вызывал пневмонию в возрасте 21–29 лет и 41–49 лет, а вот грипп A(H3N2) – в возрасте 21–40 и 61–74 года.

При сборе анамнеза жизни большинство пациентов с тяжелым течением пневмонии отмечали частые перенесенные ОРВИ, хронические тонзиллиты (более 2 раз за год), пневмонии (1 раз в два-три года) – 62 (83,8%) пациента. Данные о перенесенной ранее пневмонии указали 49 (22,5%) пациентов. Среди больных с нетяжелым течением пневмонии часто болеющих было 35 (24,3%) человек.

Независимо от типа неэпидемического гриппа – с нетяжелым течением или пневмонией – значительно чаще госпитализировались больные с внебольничными пневмониями, чем с тяжелым течением, грипп В вызывал тяжелое течение в 15,2% против 39% неэпидемического гриппа А

У 106 (48,6%) пациентов выявлен отягощенный преморбидный фон, который обуславливал течение пневмонии. Тяжелое течение пневмонии развилось на фоне сопутствующей патологии: метаболический синдром (74,2%), сердечно-сосудистая патология (41,9%), бронхолегочная патология (29,7%), почечная патология (24,3%). Избыточная масса тела и ожирение наиболее часто регистрировались среди других факторов риска. В группе нетяжелых пневмоний, так же как и при тяжелом течении, наиболее часто выявлен метаболический синдром – 69,5% случаев. Кроме этого, чаще с нетяжелым течением пневмонии госпитализировались больные с сердечно-легочной (54,2%) и бронхолегочной (35,5%) патологией, зависимостью от алкоголя (14,6%) в сравнении с тяжелым течением.

Обследованные больные поступали на 2—9-й день от начала заболевания.

Больные с тяжелым течением пневмонии на фоне неэпидемического гриппа не имели достоверных различий с больными с нетяжелым течением пневмонии по срокам поступления в стационар ($p = 0,9434$), а вот дли-

тельность госпитализации была достоверно больше (p = 0,0001), чем в группе с нетяжелым течением.

При госпитализации больные, независимо от тяжести течения, отмечали в начале заболевания выраженные симптомы интоксикации и скудные катаральные проявления. Амбулаторно больные противовирусные препараты не применяли, за медицинской помощью в поликлиническую сеть не обращались. Ухудшение состояния требовало госпитализации в стационар и назначения рентгенологического обследования грудной клетки, при котором и была выявлена пневмония.

Сравнительный анализ основных клинических проявлений у больных с внебольничными пневмониями, вызванными различными штаммами неэпидемического гриппа, выявил, что тяжелое течение достоверно чаще протекало с лихорадкой 38–41 °С – 97,3% случаев (при неэпидемическом гриппе А – 83%, при гриппе В – 58,8%); першением в горле и болью при глотании – 86,5% случаев (при неэпидемическом гриппе А – 92,5%, при гриппе В – 28,6%); с кашлем со слизистой и гнойной мокротой – 44,6 и 12,2% соответственно (при неэпидемическом гриппе А – 46,3 и 13,4% соответственно, при гриппе В в 10,3% случаев был кашель со слизистой мокротой); с одышкой (в покое и при физической нагрузке) – 23% случаев (при неэпидемическом гриппе А – 20,9%, при гриппе В – 42,9%); с болью в грудной клетке – 25,7% случаев (при неэпидемическом гриппе А – 24%, при гриппе В – 42,9%); с цианозом – 59,5% случаев (при неэпидемическом гриппе А – 59,7%, при гриппе В – 57,1%). При аускультации легких чаще выслушивалось ослабленное дыхание с влажными хрипами – 54 и 33,8% соответственно (при неэпидемическом гриппе А – 46,3 и 13,4% соответственно, при гриппе В в 100% случаев – жесткое дыхание, с влажными хрипами – 42,9%).

Клинические проявления нетяжелой внебольничной пневмонии характеризовались фебрильной температурой – 61,2% случаев (при неэпидемическом гриппе А – 58%, при гриппе В – 58,8%); головной болью, головокружениями – 48,8% случаев (при неэпидемическом гриппе А – 41%, при гриппе В – 69,2%); ломотой в теле – 46,5% случаев (при неэпидемическом гриппе А – 50,5%, при гриппе В – 36%); слизистыми выделениями из носа и/или заложенностью носа – 42,4% случаев (при неэпидемическом гриппе А – 54,3%, при гриппе В – 10,3%); сухим кашлем – 53,5% случаев (при неэпидемическом гриппе А – 40%, при гриппе В – 89,7%).

Тяжелое течение пневмонии с лихорадкой выше 38 °С требовало госпитализации больных во всех возрастных группах, а вот с субфебрильной температурой госпитализировали чаще пожилых людей (от 61 года и старше)

В группе с тяжелым течением отмечались максимально повышенные показатели ЧСС (104,2 ± 11,6 в минуту), ЧДД (26,9 ± 2,9 в минуту), SpO_2 (80,0 ± 1,3%), чем в группе с нетяжелыми пневмониями.

Учитывая, что у больных с тяжелым течением пневмонии заболевание протекало с лихорадкой (38–41 °С), тахикардией (104,2 ± 11,6 в минуту), тахипноэ (26,9 ± 2,9 в минуту), пониженной сатурацией (80,0 ± 1,3%), можно утверждать, что у них развился синдром системной воспалительной реакции на фоне неэпидемического гриппа.

Характер поражения легочной ткани в зависимости от штамма неэпидемического гриппа различий не выявил. Рентгенологическое обследование выявило различия только в зависимости от тяжести течения пневмонии.

Для внебольничных пневмоний на фоне неэпидемического гриппа характерно одностороннее поражение, преимущественно в правом легком. При тяжелом течении пневмонии патологический процесс имел более объемное поражение – субтотальные пневмонии (66,2%), а при нетяжелых пневмониях чаще регистрировались долевые (75%) с более длительным процессом разрешения инфильтрации.

Учитывая, что у больных с тяжелым течением пневмонии заболевание протекало с лихорадкой (38–41 °С), тахикардией (104,2 ± 11,6 в минуту), тахипноэ (26,9 ± 2,9 в минуту), пониженной сатурацией (80,0 ± 1,3%), можно утверждать, что у них развился синдром системной воспалительной реакции на фоне неэпидемического гриппа

Тяжелое течение пневмонии с лихорадкой выше 38 °С требовало госпитализации больных во всех возрастных группах, а вот с субфебрильной температурой госпитализировали чаще пожилых людей (от 61 года и старше).

Сухой кашель чаще отмечался у больных в возрасте 21–49 лет, а кашель с гнойной мокротой преобладал у больных 50–74 лет, что было связано с обострением хронической бронхолегочной патологии. Жалобы на одышку в покое и боль в грудной клетке предъявляли пациенты старше 50 лет, пациенты молодого возраста, напротив, отмечали одышку при физической нагрузке. Цианоз кожных покровов при поступлении отмечался у пациентов старше 50 лет в 100% случаев. Субтотальное поражение легких диагностировано у пациентов молодого и зрелого возраста (18–49 лет), долевое поражение легких отмечено во всех возрастных группах.

Несмотря на отсутствие двустороннего поражения легких, при тяжелом течении пневмонии отмечался острый респираторный дистресс-синдром, о чем свидетельствуют наличие такикардии, тахипноэ, сниженная сатурация на фоне характерных клинических проявлений: кашля, боли в грудной клетке, одышки, цианоза кожных покровов.

Микроскопическое и бактериологическое исследование мокроты больных с внебольничными пневмониями на фоне неэпидемического гриппа в группе тяжелых пневмоний выявило признаки воспаления легочной

ткани (лейкоциты и альвеолярные макрофаги) в совокупности с возбудителями внебольничной пневмонии (*Streptococcus pneumonia* и *Staphylococcus aureus*).

В группе нетяжелых пневмоний клеточные проявления воспаления были менее выражены, и бактериологически чаще высевались *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pyogenies* в отличие от группы тяжелых пневмоний.

В группе тяжелых пневмоний диагностированы такие осложнения, как ОДН II–III степени в 34% случаев, ОРДС – в 23%, плевральный выпот в плевральную полость – в 8%, миокардит – в 5%, септический шок – в 4%. В группе нетяжелого течения пневмоний регистрировались плевральные выпоты в плевральную полость в 3,5% случаев.

Изменения в периферической крови у пациентов с внутрибольничными пневмониями в обеих группах характеризовались палочкоядерным сдвигом лейкоцитарной формулы, снижением процента эозинофилов, повышением уровня гемоглобина и моноцитозом, которые свидетельствовали о наличии интоксикации, а также подтверждали острую вирусную инфекцию в начале заболевания.

В группе тяжелых пневмоний при поступлении отмечалось снижение количества тромбоцитов, а вот в группе с нетяжелым течением, наоборот, обнаружилось повышение количества тромбоцитов в сравнении с группой контроля. В группе тяжелых пневмоний отмечалась выраженная лимфопения (14,75 ± 1,17%), что свидетельствует о снижении иммунного ответа на инфекционный агент.

Изменения в гемограмме в группах обследованных пациентов зависели от сроков поступления в стационар: лейкопения диагностирована в первые сутки заболевания, при более позднем поступлении в стационар преобладал лейкоцитоз, а вот тромбоцитопения, наоборот, была выявлена при позднем поступлении в стационар. В группе нетяжелых пневмоний при поступлении в первые 5 дней регистрировался нормоцитоз у 23 (16%) больных. На фоне преобладания лейкоцитоза в 53,5% случаев отмечались тромбоциты в пределах нормы – 82,6% случаев.

Изменения в гемограмме в группах обследованных пациентов зависели от сроков поступления в стационар: лейкопения диагностирована в первые сутки заболевания, при более позднем поступлении в стационар преобладал лейкоцитоз, а вот тромбоцитопения, наоборот, была выявлена при позднем поступлении в стационар

Гематологические изменения в обеих группах зависели от дня поступления в стационар. Если в группе тяжелых внебольничных пневмоний максимальный лейкоцитоз был $5,5 \times 10^9$/л, то в группе нетяжелых пневмоний – $9,3 \times 10^9$/л.

Независимо от тяжести течения внебольничных пневмоний, у обследуемых больных в большинстве случаев наблюдались тромбоцитопения или нормальные показатели тромбоцитов.

Анализ динамики гематологических показателей у больных с тяжелой пневмонией выявил, что лейкоцитоз сохранялся до 10-го дня пребывания в стационаре, после чего отмечалось снижение. Уменьшение количества нейтрофилов отмечалось к 6-му дню, а СОЭ начинала снижаться с 3-го дня пребывания в стационаре. К 21-му дню все показатели приходили к норме.

В группе больных с тяжелым течением пневмонии при поступлении отмечалось повышение уровня СРБ, АсТ, КФК, снижение уровня общего белка. Все эти изменения можно расценить как проявление тяжелого течения пневмонии, сопровождающейся полиорганной недостаточностью на фоне эндогенной интоксикации.

В группе нетяжелых пневмоний отмечалось повышение анализируемых биохимических показателей по сравнению с группой контроля, но все они были в пределах верхней границы нормы, за исключением СРБ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, пневмонии на фоне неэпидемического гриппа чаще требовали госпитализации в среднем на 6-й день от начала заболевания, у женщин в возрасте от 21 до 49 лет с отягощенным преморбидным фоном (избыточная масса тела, ожирение, гипертоническая болезнь, ХОБЛ, хронический пиелонефрит). Основными клиническими проявлениями были: острое начало, лихорадка в пределах 38-41°С, першение в горле и боль при глотании, боль в грудной клетке, одышка, цианоз кожных покровов, ослабленное дыхание при аускультации с преимущественным правосторонним субтотальным и долевым поражением легочной ткани. А изменения в биохимических показателях крови в группе тяжелых пневмоний подтверждают тяжесть течения заболевания и согласуются с клиническими проявлениями и гематологическими изменениями.

ЛИТЕРАТУРА

1. Грипп: эпидемиология, диагностика, лечение, профилактика. Под ред. О.И. Киселева, Л.М. Цыбаловой, В.И. Покровского. М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2012, 496 с.
2. Малый В.П., Андрейчин М.А. Грипп и другие ОРВИ. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012, 320 с.
3. Гладков С.А., Григорьева И.В., Эсауленко В.А., Цинзерлинг В.А., Дедов В.А. Клинико-морфологические сопоставления в случаях летальных исходов при гриппе в 2009–2011 гг. *Журнал инфектологии,* 2011, 3(1): 55-61.
4. Черняев А.Л., Зайратьянц О.В., Полянко Н.И. [и др.]. Патологическая анатомия гриппа А (H1N1). *Архив патологии*, 2010, 3: 3–6.
5. Чучалин А.Г., Черняев А.Л., Зайратьянц О.В. [и др.]. Патологическая анатомия легких при гриппе А(H1N1), по данным аутопсий. *Пульмонология*, 2010, 1: 5-11.
6. Гринштейн Ю.И. Вирус-индуцированная пневмония. *Сибирское медицинское обозрение*, 2011, 3: 94-96.
7. Хамитов Р.Ф., Пальмова Л.Ю., Сулбаева К.Р. Тяжелые пневмонии в клинической практике. *Казанский медицинский журнал*, 2016, 97(6): 994-999. DOI: 10.17750/KMJ2016-994.
8. Хамитов Р.Ф., Малова А.А., Григорьева И.В. Лечение внебольничных пневмоний: предикторы летальных исходов. *Казанский медицинский журнал*, 2014, 95(3): 356-361.

10.21518/2079-701X-2017-18-82-89

А.А. ЗАЙЦЕВ, д.м.н., **Д.Н. АНТИПУШИНА,** к.м.н.
Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко МО РФ, Москва

ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА

ПНЕВМОКОККОВЫХ ИНФЕКЦИЙ У ВЗРОСЛЫХ

Пневмококковые инфекции (ПИ) – группа острых антропозоонозов, вызываемых пневмококком, наиболее часто поражающих лор-органы, легкие и центральную нервную систему. Механизм передачи воздушно-капельный – инфицирование происходит при чиханье, кашле, разговоре. Источник – больной человек или бактерионоситель. В настоящий момент в РФ с целью профилактики ПИ у взрослых применяются пневмококковые вакцины.
Полисахаридные вакцины действуют по механизму Т-независимого иммунного ответа. Данный тип вакцин в качестве антигенов содержит высокоочищенные капсульные полисахариды, активирующие В-лимфоцит, запускающие клональную экспансию В-лимфоцитов и продукцию ими антител класса IgM.

Ключевые слова: *пневмококковые инфекции, взрослые, вакцинопрофилактика.*

A.A. ZAITSEV, PhD in medicine, D.N. ANTIPUSHINA, PhD in medicine
Burdenko Main Military Clinical Hospital of the Ministry of Health of Russia, Moscow

VACCINE PREVENTION OF PNEUMOCOCCAL INFECTIONS IN ADULTS

Pneumococcal infections (PI) is a group of acute antropozoonozes called pneumococcus that most often affects ENT organs, lungs and the central nervous system. A mechanism for transmission is air-borne – infection occurs during sneezing, coughing, conversation. The source is a sick man or a bacteria carrier. The Russian Federation is currently using pneumococcal vaccines for the prevention of PI.
Polysaccharide vaccines operate under the T-independent immune response mechanism. This type of vaccine as an antigen contains the capsule polysaccharides activating the B-cell that launches the cloncal expansion of B- cells and their products of the IgM-class antibodies.

Keywords: *pneumococcal infections, adults, vaccine prevention.*

ВВЕДЕНИЕ

Пневмококковые инфекции – группа острых антропозоонозов, вызываемых пневмококком, наиболее часто поражающих ЛОР-органы, легкие и центральную нервную систему. Механизм передачи воздушно-капельный – инфицирование происходит при чихании, кашле, разговоре. Источник – больной человек или бактерионоситель.

Пневмококк (лат. Streptococcus pneumoniae) – грамположительный диплококк ланцетовидной либо овальной формы, обладает отрицательной каталазной и оксидазной активностью. Единственно эпидемически значимым резервуаром возбудителя является человек – бактерионоситель или больной какой-либо формой пневмококковой инфекции [1].

В зависимости от химического строения и антигенных свойств полисахаридной капсулы различают более 90 серотипов *S. pneumoniae*. Серотип пневмококка имеет индивидуальное строение, определяет форму и тяжесть пневмококковой инфекции, уровень устойчивости к антибиотикам и степень вирулентности возбудителя [1–2]. На распространение серотипов оказывают влияние географическое местоположение, сезон, возраст и практика применения антибактериальной терапии. Так, например, в России наиболее часто колонизируют носоглотку штаммы пневмококка серотипов 19F, 6B, 14, а в Италии – 3, 19F, 23F, 19A, 6B и 14. Серотипы 6B, 14 и 23F в основном вызывают инвазивные пневмококковые инфекции во всех регионах мира и, как правило, несут маркеры устойчивости к антибиотикам [3]. Наиболее тяжелые случаи инвазивной инфекции, по данным различных исследователей, обусловлены преимущественно (более 80% случаев) двадцатью серотипами пневмококка, а тринадцать серотипов вызывают 70–75% заболеваний [4].

Пневмококки чаще всего бессимптомно колонизируют слизистые оболочки рта и верхних дыхательных путей [1, 4]. Появление симптомов инфекции во многом определяется снижением резистентности макроорганизма и нарушением защитных механизмов дыхательных путей. В зависимости от клинического течения принято выделять следующие формы пневмококковой инфекции [3, 5—6]:

- здоровое носительство,
- местные (неинвазивные формы),
- инвазивные формы пневмококковой инфекции.

Различные неблагоприятные факторы, нарушающие резистентность организма (острые респираторные заболевания, грипп, переохлаждение, стресс, нарушение защитных дренирующих механизмов – кашлевого толчка, мукоцилиарного клиренса и т.д.), способствуют проникновению пневмококка в дистальные отделы респираторного тракта, придаточные пазухи носа, среднее ухо, вызывая, таким образом, местные (неинвазивные) формы пневмококковой инфекции (синусит, конъюнктивит, отит, бронхит, внебольничную пневмонию (ВП)). Из подобного первичного очага возбудитель может проникать в исходно стерильные среды организма (плевральную полость, перикард, оболочки вещества головного мозга, суставную жидкость и т.д.) и вызывать инвазивные формы пневмококковой инфекции (ИПИ) – пневмония с бактериемией, менингит, перитонит, артрит, эндокардит, сепсис, генера-

лизованные поражения. ИПИ характеризуются тяжелым течением и потенциально высокой летальностью.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ

Пневмококки передаются воздушно-капельным путем от человека к человеку. Маленькие дети и взрослые с бессимптомной колонизацией носоглотки – важный эпидемиологический резервуар патогена и основное условие распространения антибиотикорезистентных штаммов. В Англии, по данным исследования 2012–2013 гг., установлена распространенность носителей пневмококковой инфекции (ПИ) среди различных возрастных групп через 6 лет после вакцинации младенцев конъюгированной пневмококковой вакциной (ПКВ). Максимальной она оказалась у детей в возрасте младше 5 лет – 48%, в группе от 5 до 20 лет – 22% и у лиц старше 20 лет – 3%. При этом общая распространенность носителей пневмококка соответствовала показателям 2001–2002 гг. (до всеобщей вакцинации младенцев). Однако процент носителей серотипов, содержащихся в использованной вакцине ПКВ-13, снизился за этот период с 75 до 5% [3].

Согласно российским данным 2005 г., уровень носительства пневмококка в РФ был максимальным у детей, проживающих в интернатах, – 50,7%, у детей детских садов – 49,3% и у новобранцев в армии – 45% [7]. Немаловажно, что уровень носительства у взрослых зависит от наличия контакта с детьми: у взрослых, не контактирующих с детьми, был невысоким и составил всего 6%, а у контактирующих – 18–29%.

В Германии проблеме пневмококковых инфекций уделяется большое внимание. Так, в 1997 г. Институт Роберта Коха в Берлине инициировал проведение эпиднадзора для случаев ИПИ. Наблюдение было расширено с помощью онлайн-системы PneumoWeb и с 2007 года включает не только детей, но и людей всех возрастов. Согласно полученным данным отмечается, что распространенность ИПИ выше среди детей в возрасте до 2 лет и пожилых людей. В то же время получены данные о том, что с момента введения вакцинации у младенцев с использованием конъюгированных вакцин количество пневмококковых инфекций, вызванных входящими в состав конъюгированной вакцины серотипами, снизилось не только у детей, но и благодаря популяционному иммунитету у пожилых людей [3]. Основная цель PneumoWeb – контролировать эффективность вакцинации, случаи ИПИ во всех возрастных группах.

Наиболее точные сведения о заболеваемости ПИ получены в США. Каждый год в США возникает около 500 000 случаев пневмонии, 50 000 случаев бактериемии и более 3 000 случаев заболевания менингитом [8–9].

Необходимо подчеркнуть, что актуальность мониторинга заболеваемости и распространенности ИПИ определяется потенциально высоким уровнем летальности от данной формы инфекции – от 20% при септицемии до 50% при менингите в развивающихся странах. Так, в Европе летальный исход у взрослых амбулаторных больных при ВП отмечается с частотой 1:30, среди пациентов, госпитализированных в стационар, – 1:15, среди госпитализированных в отделение интенсивной терапии – 1:3. Риск летального исхода при пневмонии у молодых больных в 3–5 раз ниже, чем у пожилых, и составляет 1–5% [10–11]. В России высокая летальность у заболевших взрослых в возрасте старше 65 лет отмечается при такой форме ИПИ, как пневмококковый менингит, – 60% [12].

Пневмококк является самым частым возбудителем пневмонии [11–14]. В периоды эпидемий гриппа *Streptococcus pneumoniae* занимает лидирующую позицию, опережая *Staphylococcus aureus и Haemophilus influenzae* [15–16]. В 2013 г. в России заболеваемость пневмонией взрослых составила 382,5 на 100 тыс. населения, а смертность от пневмонии превысила половину всех случаев летальных исходов от болезней органов дыхания (51,7%) – 26,7 на 100 тыс. всего населения [17]. В ряде округов Российской Федерации (Северо-Западном (Новгородская область), Приволжском (Самара) и Дальневосточном (Якутск)) проведены выборочные исследования, по результатам которых пневмококковая этиология внебольничной пневмонии была подтверждена в 10,6–25,9% случаев госпитализированных в стационар взрослых разных возрастных групп [18]. Ежегодно наблюдается увеличение числа случаев заболеваемости внебольничной пневмонией (ВП) на фоне повышения уровня заболеваемости гриппом в холодное время года, что подчеркивает актуальность профилактики пневмококковой инфекции.

В зависимости от химического строения и антигенных свойств полисахаридной капсулы различают более 90 серотипов S. pneumoniae. Серотип пневмококка имеет индивидуальное строение, определяет форму и тяжесть пневмококковой инфекции, уровень устойчивости к антибиотикам и степень вирулентности возбудителя

В Москве за первое полугодие 2016 года, согласно Постановлению главного государственного санитарного врача по городу Москве от 29.7.2016 г. №8, отмечался рост заболеваемости внебольничными пневмониями на 27%, в том числе пневмококковой этиологии – в 1,9 раза (по сравнению с аналогичным периодом прошлых лет). При этом показатель смертности по городу от внебольничной пневмонии вырос в 1,5 раза. Максимальное количество заболевших было зарегистрировано в возрастной группе старше 40 лет, страдающих хроническими заболеваниями.

Безусловно, большой проблемой в борьбе с пневмококковой инфекцией является антибиотикорезистентность возбудителя, осложняющая лечение больных с ПИ, вынуждающая использовать антибактериальные препараты второй и третьей линии терапии. Это увеличивает затраты на лечение и сроки госпитализации. Согласно зарубежным данным, уровень устойчивости *S. pneumoniae* к пенициллину достиг 40–60%.

В Российской Федерации в настоящее время проблема антибиотикорезистентности *S. pneumoniae* также является ключевой. Как показало российское многоцентровое исследование CERBERUS, проведенное в 2011–2012 гг., уровень устойчивости пневмококков к пенициллину, цефалоспоринам III поколения и эритромицину составил 3,8; 2,8 и 15,4% соответственно, и данная негативная тенденция будет усугубляться с течением времени [19]. Согласно данным зарубежного многоцентрового исследования, в котором участвовали и российские центры, частота выявления штаммов *S. pneumoniae,* нечувствительных к амоксициллину, азитромицину и кларитромицину, составила 8,1; 43,2 и 43,2% соответственно [20].

Важным является тот факт, что в настоящее время установлено, что антибиотикорезистентность характерна для определенных серотипов пневмококка: 6B, 9V, 14, 19F, 23F, 6A и 19A. Соответственно, при массовой плановой иммунизации вакцинами, содержащими вышеуказанные серотипы пневмококка, прогнозируется снижение уровня заболеваемости ПИ, вызванной антибиотикорезистентными штаммами. .

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ИПИ

К факторам риска развития тяжелых форм ИПИ относятся:

1) эндогенные факторы – возраст (дети до 2 лет, взрослые старше 65 лет), наличие хронических заболеваний легких (хроническая обструктивная болезнь легких увеличивает риск развития ПИ в 4 раза, бронхиальная астма – в 2 раза, саркоидоз и бронхоэктазы – в 2–7 раз [21]), дефицит массы тела, лечение ингаляционными и системными глюкокортикостероидами, сопутствующие заболевания с нарушениями в системе иммунитета (в т.ч. ВИЧ), заболевания почек, аспления, гомосексуализм, хронические заболевания сердца, диабет; *2) экзогенные факторы* – организованный коллектив (воинские коллективы, стационары длительного пребывания, дома престарелых, интернаты, детские сады), профессиональный контакт с парами металлов, газообразными веществами, минеральной или любой другой пылью, курение.

Получены данные о том, что с момента введения вакцинации у младенцев с использованием конъюгированных вакцин количество пневмококковых инфекций, вызванных входящими в состав конъюгированной вакцины серотипами, снизилось не только у детей, но и благодаря популяционному иммунитету у пожилых людей

Пневмококковая инфекция, как правило, протекает в виде спорадических случаев. Однако возможно и возникновение вспышек. Важным условием для подобного распространения ПИ является такой социальный фактор, как скученность пребывания. В связи с этим в группу повышенного риска попадают военнослужащие по призыву, студенты, лица пожилого возраста, проживающие в домах для престарелых, и пациенты, находящиеся на длительном стационарном лечении. Неоднократные публикации в мировой литературе свидетельствуют о том, что пневмококковая инфекция является значимой проблемой для военно-медицинской службы разных стран [23–25]. Очевидно, что массовая заболеваемость ПИ в организованном коллективе наносит существенный экономический ущерб и подрывает боеготовность. Это обусловливает особое внимание к мониторингу ПИ у военнослужащих и неоднократные обсуждения в мировом медицинском сообществе.

Так, например, в Финляндии в 2009 г. был опубликован первый Европейский отчет о вспышке внебольничной пневмококковой пневмонии среди призывников, составившей 12% новобранцев из 43 ранее здоровых мужчин, призванных на военную службу. При этом в ходе исследования был установлен высокий процент носительства в данном военном коллективе – 42% призывников, что коррелирует с российскими данными [42], согласно которым частота носительства пневмококка в первые месяцы формирования воинского коллектива достигала 23%. В ходе лабораторных исследований (посев крови, мазки из носоглотки, серотипирование пневмококков) были выделены серотипы 7F и ST2331. В отчете акцентировано внимание на потенциально высокой способности пневмококка 7F вызывать инвазивную форму ПИ [24].

По данным многочисленных исследований и докладов военных врачей США, охватывающих последние 20 лет, также подтверждается высокая распространенность респираторных инфекций в ходе боевой подготовки и военных операций, проходящих в сложных условиях окружающей среды [26]. Среди факторов риска возникновения респираторных инфекций у новобранцев выделялись скученность проживания, неблагоприятные климатические условия, физическое перенапряжение, психологический стресс, которые снижают иммунную защиту. В исследовании подчеркивалась необходимость проведения своевременной профилактической вакцинации: до применения вакцины 80% рекрутов переносили респираторные инфекции, 20% – были госпитализированы, а во время военных операций в Ираке и Афганистане отмечалась высокая заболеваемость инфекциями респираторного тракта – число заболевших составило 39,5–69%.

Ряд авторов отмечает, что вновь прибывшие в организованный коллектив военнослужащие высокочувствительны к ПИ, так как только 15% из них имеют условный защитный уровень IgG антител к наиболее распространенным серотипам ПИ. Кроме того, неблагоприятное сочетание распространенного носительства ПИ и сниженного иммунитета увеличивает риск заболеваемости пневмонией.

В Израиле было проведено исследование среди призывников, согласно которому происходит быстрое распространение носительства пневмококка в организованном коллективе, особенно в зимний период времени [27]. *S. pneumoniae* выделен в 202 случаях у 747 военнослужащих (всего проведено 1872 визита). Более трети (37%) военнослужащих были носителями пневмококка по меньшей мере 1 раз за весь период военной подготовки.

Было идентифицировано 40 серотипов *S. pneumoniae*. Около 20% всех случаев носительства отмечалось в первые 6 недель после призыва. Максимальный уровень носительства отмечался в зимний период. Было отмечено, что пользование одной посудой является наиболее значимым фактором распространения носительства пневмококка и создает угрозу вспышечной заболеваемости пневмонией.

В Европе летальный исход у взрослых амбулаторных больных при ВП отмечается с частотой 1:30, среди пациентов, госпитализированных в стационар, – 1:15, среди госпитализированных в отделение интенсивной терапии – 1:3

Одно их крупнейших исследований военно-медицинской службы США включало 3 367 моряков-новобранцев, среди которых в ноябре 2000 г. зарегистрирована вспышка пневмонии – 25 случаев, 12 из них вызваны *S. pneumoniae* серотипов 4 и 9В. С целью ликвидации вспышки заболевшие моряки были изолированы. В военном коллективе проведена профилактика азитромицином и вакцинация ППВ-23 [28]. Вспышка успешно ликвидирована. Повторных рецидивов развития ПИ не отмечено, что свидетельствует об эффективности проведенной профилактики.

В 2005 г. опубликованы данные о возникновении вспышки пневмококковой пневмонии в Израильской армии [29]. Пневмония была диагностирована у 15 военнослужащих из 596. Общая заболеваемость пневмонией составила 5,5%. *S. pneumoniae* (серотип 5) был выделен у 4 больных ВП и 30 здоровых, входящих в круг 124 контактных лиц (24,1%). Указанный серотип отличался высокой вирулентностью и коротким периодом носительства. Дальнейшее распространение инфекции было остановлено благодаря вакцинации ППВ-23. Кроме вакцинопрофилактики, превентивные меры включали терапию антибактериальным препаратом азитромицин (2 дозы). При контроле в динамике через 24 и 45 дней отмечена эффективность предпринятых мер – носительство пневмококка было ниже 1%.

В России заболеваемость пневмонией также является актуальной для военно-медицинской службы [11]. По данным исследований, основными факторами риска развития пневмонии у молодых мужчин в организованных коллективах являются: 1) отсутствие вакцинации против пневмококковой инфекции и актуального вируса гриппа; 2) снижение массы тела; 3) хронические заболевания верхних дыхательных путей; 4) повторные пневмонии; 5) заболевание ОРВИ; 6) курение табака [30–31].

К сожалению, в настоящее время охват вакцинацией призывников остается низким: в 2016 г. эта цифра составила от 7 до 17% в зависимости от региона, в то время как, по данным отечественных исследований, отмечено, что вакцинация ППВ-23 против пневмококковой инфекции снижала тяжесть субъективных и объективных клинических признаков течения пневмонии, выраженность воспалительной реакции по данным лабораторных исследований и сокращала сроки выздоровления [32].

Все изложенное выше, международные и российские литературные данные подчеркивают особую значимость ПИ, важность ее предотвращения и снижения летальных исходов. ВОЗ характеризует ПИ как самую опасную инфекцию среди болезней, предупреждаемых вакцинопрофилактикой. В связи с этим взрослым людям, входящим в группу риска развития ПИ, рекомендуется вакцинация против пневмококка.

ЗАКОНОДАТЕЛЬНАЯ БАЗА

В Российской Федерации проведение иммунопрофилактики регламентировано Федеральным законом от 17.09.98 №157-ФЗ «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней», Приказом Минздрава России от 21.03.14 №125н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидпоказаниям». В 2014 г. в национальный календарь вошло показание для вакцинации против пневмококка у лиц, подлежащих призыву на военную службу, – «по эпидемиологическим показаниям».

ПНЕВМОКОККОВЫЕ ВАКЦИНЫ

В настоящий момент в РФ с целью профилактики ПИ у взрослых применяются пневмококковые вакцины двух типов:

- полисахаридные (пневмококковая полисахаридная 23-валентная вакцина – ППВ-23),
- конъюгированные (пневмококковые конъюгированные вакцины 10- и 13-валентные – ПКВ-10, ПКВ-13).

Полисахаридные вакцины действуют по механизму Т-независимого иммунного ответа. Данный тип вакцин в качестве антигенов содержит высокоочищенные капсульные полисахариды, активирующие В-лимфоцит, запускающие клональную экспансию В-лимфоцитов и продукцию ими антител класса IgM.

Инактивированная полисахаридная вакцина ППВ-23 состоит из очищенных капсульных полисахаридов 23 серотипов пневмококка (1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10F, 11F, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F), содержит 11 уникальных серотипов, которые отсутствуют в пневмококковых конъюгированных вакцинах. Указанные серотипы ответственны приблизительно за 40% инвазивных ПИ у взрослых пациентов [39, 40].

В РФ вакцина разрешена у детей с двух лет и у взрослых в возрасте от 18 до 64 лет, входящих в группу риска, а также рекомендована всем людям в возрасте от 65 лет и старше в объеме одной дозы. Способ применения: вводится внутримышечно или глубоко подкожно в дозе 0,5 мл. Уровень серотип-специфических антител снижается через 5–10 лет [39], длительность иммунитета у пожилых лиц после первичной вакцинации 5 лет [33], по данным постоянного комитета по вакцинации Германии (STIKO) – 6 лет [3]. Ревакцинация, как правило, хорошо переносится.

Поскольку контакт с носителями ПИ в организованных коллективах является фактором риска распространения ПИ, то военнослужащим, студентам, людям, проживающим в общежитиях, интернатах и домах престарелых, показано применение вакцины ППВ-23 [12]. В настоящий момент в силовых ведомствах, где предусмотрена военная служба по призыву, согласно Методическим указаниям Главного военно-медицинского управления Министерства обороны Российской Федерации, лицам, подлежащим призыву на военную службу, для вакцинопрофилактики пневмококковых инфекций проводится профилактика вакциной ППВ-23 [34–35]. Это позволило снизить заболеваемость пневмонией с 178‰ (в конце 1990-х) до 40,9‰ при 50%-ном охвате вакцинацией и до 5,3‰ при охвате вакцинацией 96–98%, при этом вакцинация проводилась непосредственно в воинских частях [35]. Как уже было отмечено, в 2014 г. Приказом Минздрава России от 21.03.14 №125н вакцинация против ПИ лиц, подлежащих призыву на военную службу, внесена в Календарь профилактических прививок РФ по эпидемическим показаниям.

В настоящее время установлено, что антибиотикорезистентность характерна для определенных серотипов пневмококка: 6B, 9V, 14, 19F, 23F, 6A и 19A. При массовой плановой иммунизации прогнозируется снижение уровня заболеваемости ПИ, вызванной антибиотикорезистентными штаммами

Конъюгированные вакцины формируют Т-зависимый иммунный ответ, обусловленный конъюгацией полисахаридов с белком-носителем, поэтому особенностью этого типа вакцин является хорошая распознаваемость конъюгированного антигена иммунной системой младенца, стимуляция высокого антительного ответа и выработка долговременной иммунологической памяти.

Состав вакцины включает полисахариды 13 серотипов пневмококка (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 19A и 23F), индивидуально конъюгированные с белком-носителем CRM197 и адсорбированные на фосфате алюминия. Способ применения: вводится внутримышечно в дельтовидную мышцу плеча в разовой дозе 0,5 мл.

По результатам крупномасштабного исследования CAPITA, включившего 85 000 участников, доказана эффективность ПКВ-13 у взрослых в возрасте 65 лет и старше в профилактике первого эпизода внебольничной пневмонии, вызванной вакцинными серотипами, включая инвазивные и неинвазивные случаи, – 45,6% (95% ДИ 21,8—62,5%); эффективность в отношении первого эпизода неинвазивной внебольничной пневмонии, вызванной вакцинными серотипами, – 45% (95% ДИ 14,2%–65.3%) и эффективность относительно первого эпизода инвазивной пневмококковой инфекции, вызванной вакцинными серотипами, – 75% (95% ДИ 41,4%–90,8%, уровень доказательности А, класс рекомендаций I) [36].

ВАКЦИНАЦИЯ ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ ГРУППЫ РИСКА

Важно отметить, что подход к вакцинации взрослого населения должен быть дифференцированным в зависимости от наличия у пациента хронических соматических заболеваний и отсутствия/наличия иммунокомпрометирующих состояний. То есть подход к вакцинации пациента, имеющего хроническое соматическое заболевание, но без иммунокомпрометирующих состояний (т.е. гематологических и онкогематологических заболеваний, нефротического синдрома, хронической почечной недостаточности, ВИЧ-инфекции), отличается от подхода к вакцинации пациента с иммунокомпрометирующим состоянием.

Среди взрослого населения выделяют группы риска развития тяжелых форм ПИ:

- лица старше 65 лет;
- пациенты с хроническими заболеваниями легких (хроническая обструктивная болезнь легких, эмфизема и др.) и сердечно-сосудистой системы (ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, кардиомиопатия и др.), в первую очередь часто госпитализирующиеся;
- пациенты с бронхиальной астмой при наличии сопутствующей патологии в виде хронического бронхита, эмфиземы легких и др., с частыми рецидивами респираторной патологии, длительным приемом системных ГКС;
- больные с сахарным диабетом;
- пациенты с хроническими заболеваниями печени (в т. ч. циррозом) и с подтеканием спинномозговой жидкости;
- пациенты с функциональной или анатомической асплений (включая серповидноклеточную анемию и перенесших спленэктомию);
- иммунокомпрометированные больные (в т.ч. с гематологическими и онкогематологическими заболеваниями, нефротическим синдромом, хронической почечной недостаточностью, ВИЧ-инфицированные);
- лица, находящиеся в организованных коллективах, в специальных условиях содержания или особых социальных учреждениях, а также проживающие в социальных и медицинских учреждениях длительного пребывания (дома инвалидов, престарелых и т.п.);
- курильщики.

Согласно Клиническим рекомендациям «Вакцинопрофилактика болезней органов дыхания в рамках первичной медико-санитарной помощи населению», подготовленным НИИ пульмонологии и НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, лицам 18–64 лет из групп риска без иммунокомпрометирующих состояний (т.е. гематологических и онкогематологических заболеваний, нефротического синдрома, хронической почечной недостаточности, ВИЧ-инфекции):

- с хроническими заболеваниями легких (ХОБЛ, эмфизема легких и др.), прежде всего часто госпитализирующимся;
- с хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой системы (ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, кардиомиопатия и др.), прежде всего часто госпитализирующимся;

Таблица 1. Клиническая эффективность вакцинации ППСВ-23 взрослых пациентов старше 18 лет из групп риска

Страна	Характер патологии и/или группы пациентов, количество участников	Основные результаты
Россия, Челябинск	ХОБЛ, ППСВ-23: n=243, группа контроля: n=32	В течение 9 месяцев после вакцинации у привитых: • в 4,8 раза снижение обострений • в 2,6 раза уменьшение затрат на предотвращение одного обострения в год В течение 12 месяцев после вакцинации у привитых частота обострений снизилась в 3,6 раза, а через 1,5 года – в 2,5 раза; снижение длительности обострений при ХОБЛ – в 1,78 и 1,2 раза соответственно, и 39,4% пациентов с ХОБЛ не имели обострений
Россия, Благовещенск	ХОБЛ, ППСВ-23: n=98, группа контроля: n=20	В течение 12 мес. после вакцинации число обострений снизилось в 2,6 раза; 64,4% пациентов не имели обострений. Показатель ОФВ1 достоверно повысился у привитых пациентов со средней и легкой степенью тяжести заболевания; отмечена положительная динамика параметров качества жизни (опросник SF-36) по физической и социальной активности, а также психическому здоровью
Россия, Тюмень, Тюменская обл.	ХОБЛ, ППСВ-23: n=100, группа контроля: n=101	В течение 12 мес. после вакцинации число обострений снизилось на 58,3% среди сельских и на 59,6% – среди городских жителей; число случаев госпитализации уменьшилось в 14 и 5 раз соответственно; 52% сельских и 32% городских жителей не имели обострений заболевания
Россия, Москва	Взрослые пациенты интерната, ППСВ-23: n=100, группа контроля: n=100	В течение 10 мес. после вакцинации у привитых в возрасте ⩾ 50 лет в 2,1 раза сократилась средняя продолжительность респираторного заболевания (пневмония, бронхит, ОРЗ); коэффициент профилактической эффективности вакцинации – 45,1%
Россия, Омск	ХОБЛ, ППСВ-23: n=50, группа контроля: n=50	В течение 12 мес. после вакцинации у привитых в 13,7 раза уменьшилось число обострений, в 30,7 раза – число дней нетрудоспособности; 72% пациентов не имели обострений ХОБЛ
Россия, Пермь	Взрослые пациенты с ВИЧ-инфекцией стадии 3 и 4А, ППСВ-23: n=100, группа контроля: n=100	В течение 12 мес. после вакцинации у привитых заболеваемость снизилась в 1,8 раза, а у непривитых отмечено ее повышение в 3,2 раза (индекс профилактической эффективности – 5,6); случаев респираторной ПИ у привитых зарегистрировано не было, среди непривитых отмечено 14 случаев (коэффициент защищенности с учетом лабораторной верификации диагноза – 100%)

- больным сахарным диабетом;
- пациентам с бронхиальной астмой, в т.ч. при наличии сопутствующей патологии в виде хронического бронхита, эмфиземы легких, при частых рецидивах респираторной патологии, а также при длительном приеме системных глюкокортикостероидов;
- лицам, находящимся в специальных условиях содержания, или особых социальных учреждениях, или организованных коллективах, проживающим в социальных и медицинских учреждениях длительного пребывания (дома инвалидов, престарелых и т. п.);
- курильщикам сигарет;
- подлежащим призыву на военную службу (не позже чем за 1 мес. до поступления в воинский коллектив) — рекомендуется введение 1 дозы 23-валентной пневмококковой полисахаридной вакцины (ППСВ-23) [12].

Полисахаридные вакцины действуют по механизму Т-независимого иммунного ответа. Данный тип вакцин в качестве антигенов содержит высокоочищенные капсульные полисахариды, активирующие В-лимфоцит, запускающие клональную экспансию В-лимфоцитов и продукцию ими антител класса IgM

Данная позиция полностью согласуется с позициями других профильных отечественных сообществ и ведущих зарубежных медицинских сообществ, занимающихся вопросами вацинопрофилактики ПИ, которые рекомендуют однократную вакцинацию ППСВ-23 лицам 18–64 лет из групп риска без иммунокомпрометирующих состояний [37–39].

Высокая клиническая эффективность использования ППСВ-23 у взрослых пациентов старше 18 лет из групп риска подтверждена результатами опубликованных отечественных исследований (*табл. 1*) [12].

Согласно Кокрановскому метаанализу, опубликованному в 2013 г., в рамках которого было проанализировано 25 исследований (18 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) с участием 64 852 пациентов и 7 нерандомизированных контролируемых исследований с участием 62 294 пациентов), были получены убедительные доказательства эффективности ППСВ-23 для профилактики всех инвазивных ПИ (отношение шансов (ОШ) = 0,26 [95% ДИ: 0,14–0,45], т.е. ППСВ-23 предотвращало приблизительно 75% всех случаев ИПИ) и пневмонии в странах с невысоким уровнем доходов (ОШ = 0,54 [95% ДИ: 0,43–0,67]) [40].

Возрастной категории граждан старше 65 лет, как здоровым, так и входящим в группу риска, рекомендуется однократная вакцинация ПКВ-13 и однократная вакцинация ППВ-23. При наличии иммунокомпрометирующих состояний таким лицам рекомендуется также ревакцинация ППВ-23 через 5 лет после 1-й дозы ППВ-23 (*табл. 2*) [41].

При планировании оперативного вмешательства или курса химиотерапии вакцинацию взрослых необходимо

провести не позднее чем за 2 недели до предполагаемого вмешательства [41].

Пациентам после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток рекомендуется иммунизация, состоящая из 4 доз ПКВ-13 [41]. Начало вакцинации не ранее третьего месяца после трансплантации (рекомендуемые сроки – с 3-го по 6-й месяц после трансплантации). Первые три дозы вакцины вводятся с интервалом 1 месяц. Ревакцинирующую 4-ю дозу рекомендуется вводить через 6 месяцев после введения 3-й дозы.

Пациентам, *нуждающимся в иммуносупрессивной терапии,* инактивированные вакцины следует вводить не менее чем за 2 недели до начала иммуносупрессивной терапии.

ПЕРЕЧЕНЬ ПРОТИВОПОКАЗАНИЙ К ПРОВЕДЕНИЮ ВАКЦИНАЦИИ

Перед введением любого вакцинального препарата необходимо тщательно оценить наличие противопоказаний у лица, которому планируется проведение вакцинации. Как правило, иммунизация пневмококковыми вакцинами не требует особой предварительной подготовки к введению препарата и выполняется в дельтовидную мышцу или переднюю поверхность бедра. При таком способе введения припухлость и легкая боль в месте укола не беспокоят в период реакции.

Противопоказаниями к вакцинации являются:

- гиперчувствительность к какому-либо компоненту вакцины;
- наличие в анамнезе выраженных системных реакций (анафилактические реакции), отмечавшихся в предыдущие введения вакцин;
- развитие острого инфекционного заболевания;
- обострение хронического процесса (основного заболевания);
- данные по безопасности во время беременности не изучены.

В случае развития острого заболевания введение вакцины откладывается до выздоровления. При обострении хронической патологии вакцинацию можно проводить через 1–2 недели после достижения ремиссии (полной либо максимально достижимой). Перенесенная ранее пневмококковая инфекция не является противопоказанием к проведению иммунизации.

В случае наличия у больного аллергического заболевания вакцинацию необходимо согласовать с врачом-аллергологом и проводить под наблюдением врача кабинета иммунопрофилактики. После вакцинации пациент должен наблюдаться не менее 30 минут [42].

Необходимо отметить, что часто в медицинской практике встречаются случаи отмены вакцинации по причинам, не входящим в перечень противопоказаний: текущее лечение противоаллергическими, гомеопатическими, антибактериальными и другими препаратами, а также местное применение ГКС в виде глазных капель, ингаляторов, спреев. Подобные необоснованные отводы снижают охват вакцинацией внутри коллектива и увеличивают риск заболеваемости ПИ.

Согласно Кокрановскому метаанализу, опубликованному в 2013 г., в рамках которого было проанализировано 25 исследований, получены убедительные доказательства эффективности ППСВ-23 для профилактики всех инвазивных ПИ и пневмонии в странах с невысоким уровнем доходов

Граждане России в соответствии с российским законодательством (статья 5 Федерального закона от 17.09.98 №157-ФЗ «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней») при проведении иммунопрофилактики имеют право на отказ от профилактических прививок. В данном случае отказ должен быть подтвержден в письменной форме.

В завершение необходимо отметить, что при наличии показаний существуют определенные перспективы одновременного применения пневмококковой и гриппозной вакцины. Так, в исследовании, включившем 1 898 больных ХОБЛ, было показано, что такая стратегия сопровождалась снижением риска летального исхода от пневмонии [42].

Таблица 2. Схемы вакцинации взрослых для различных категорий пациентов [12]

Вакцинация взрослых ПКВ-13	Вакцинация взрослых ППВ-23	Вакцинация взрослых ПКВ-13 + ППВ-23
Взрослым с 50 лет, включая ранее вакцинированных, ПКВ-13 вводят однократно	• Пациентам от 18 до 64 лет из группы риска, не имеющим иммунокомпрометирующих состояний, рекомендовано введение 1 дозы ППВ-23 без ревакцинации. • Пациентам от 18 до 50 лет из группы риска при наличии иммунокомпрометирующих состояний, рекомендована вакцинация ППВ-23 и последующая ревакцинация ППВ-23 через 5 лет после первой дозы	• Для ВИЧ-инфицированных пациентов в возрасте 19 лет и старше, независимо от уровня CD4-клеток, рекомендуется одна доза ПКВ-13. Через 8 недель после ПКВ-13 может быть введена ППВ-23. Ревакцинация ППВ-23 – через 5 лет. Если первоначально проведена иммунизация ППВ-23, то ПКВ-13 следует вводить не ранее чем через 1 год после последней дозы ППВ-23. • Пациентам старше 50 лет и без ограничения возраста при наличии иммунокомпрометирующих состояний рекомендуется однократная вакцинация ПКВ-13, однократная вакцинация ППВ-23 и ревакцинация ППВ-23 через 5 лет после 1-й дозы ППВ-23

Проводимая пациентам с ХОБЛ вакцинация против гриппа сопровождалась снижением на 52% риска госпитализации в связи с пневмонией и риска смерти на 70%. Вакцинация против пневмококковой инфекции ассоциировалась со снижением на 27% риска госпитализации в связи с пневмонией и риска смерти на 34%. А одновременное введение этих вакцин показало снижение риска госпитализации в связи с пневмонией на 63% и риска смерти на 81% по сравнению с отсутствием вакцинации.

Таким образом, при наличии показаний пневмококковая вакцина может вводится одновременно с гриппозной (в разные руки) без увеличения частоты нежелательных лекарственных реакций или снижения иммунного ответа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Поздеев О.К. Медицинская микробиология. Под ред. акад. РАМН В.И. Покровского. М., 2002. С. 294–297.
2. Федусенко М.В. Перспектива вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции: современный взгляд на проблему. *РМЖ*. 2009. 1. С. 36.
3. Falkenhorst G., Remschmidt C., Harder T., et al. Background paper to the updated pneumococcal vaccination recommendation for older adults in Germany; *Bundesgesundheitsbl* 2016; 59: 1623–1657.
4. Jackson L., Plotkin S., Orenstein W., Offit P. Elsevier Saunders Pneumococcal polysaccharide vaccines. In: Vaccines (Hrsg) Philadelphia 2013.
5. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Брико Н.И., Чучалин А.Г. и др. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции. Федеральные клинические рекомендации союза педиатров России. М., 2015, 24 с.
6. Огарков П.И., Жоголев С.Д. Иммуногенность, реактогенность и эпидемиологическая эффективность пневмококковой вакцины «Пневмо23» при ее применении в коллективе военнослужащих с высоким риском развития пневмонии. Сборник научно-практической конференции с международным участием «Вирусные инфекции на пороге XXI века: Эпидемиология и профилактика». СПб., 1999. С. 223–227.
7. Козлов Р.С. Пневмококки: прошлое, настоящее и будущее. Смоленск: Гос. мед. акад., 2005. 127 с.
8. Mulholland K. Strategies for the control of pneumococcal diseases. *Vaccine* 1999; 17 (suppl 11): 79–84.
9. Woodhead M., Macfarlane J., McCracken J., et al. Prospective study of the aetiology and outcome of pneumonia in the community. *Lancet* 1987; 1: 671–4.
10. Ewig S., et al. New perspectives on community-acquired pneumonia in 388 406 patients. Results from a nationwide mandatory performance measurement programme in healthcare quality. *Thorax* 2009; 64: 1062–69.
11. Овчинников Ю.В., Зайцев А.А., с соавт. Внебольничная пневмония у военнослужащих: тактика ведения и антимикробная терапия. *Военно-медицинский журнал*, 2016, 3: 4–14
12. Чучалин А.Г., Биличенко Т.Н., Осипова Г.Л. и др. Вакцинопрофилактика болезней органов дыхания в рамках первичной медико-санитарной помощи населению. *Пульмонология*. 2015; 25(2).
13. Mandell L., Wunderink R., 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 (Suppl 2): S27–72.
14. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. и др. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых. *Пульмонология*. 2014. 4. С. 13–48.
15. Maruyama et al. Outcomes and Prognostic Features of Patients With Influenza Requiring Hospitalization and Receiving Early Antiviral Therapy: A Prospective Multicenter Cohort Study.*Chest* 2016; 149: 526–534.
16. Зайцев А.А., Щеголев А.В. Тяжелые поражения легких при гриппе А (H1N1): практические рекомендации. *Военно-медицинский журнал* 2016, 3; 39–46.
17. Медико-демографические показатели Российской Федерации. 2013 год. Статистические материалы. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Департамент анализа, прогноза и инновационного развития здравоохранения. ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава. М.: Минздрав России, 2014.
18. Биличенко Т.Н., Аргунова А.Н., Антонова О.А. и др. Частота пневмококковой пневмонии у взрослых больных терапевтических стационаров на трех территориях Российской Федерации. *Пульмонология*. 2013; 4: 30–36.
19. Отчет по проекту ЦЕРБЕРУС. Смоленск: НИИАХ, 2014.
20. Biedenbach D., Badal R., Huang M., et al. In Vitro Activity of Oral Antimicrobial Agents against Pathogens Associated with Community-Acquired Upper Respiratory Tract and Urinary Tract Infections: A Five Country Surveillance Study. *Infect Dis Ther*. 2016; 5(3): 405.
21. Inghammar M., Engstom G., Kahlmetar G. et al. Invasive pneumococcal disease in patients with an underlying pulmonary disorder. *Clin. Microbiol. Infect*. 2013; 18: 1148–1154.
22. Мартынова А.В. Эпидемиологические аспекты пневмококковых инфекций и молекулярно-генетическая характеристика Streptoroccus pneumoniae. Автореф. … дисс. доктора медицинских наук. СПб., 2008. 42 с.
23. Гучев И.А., Клочков О.И., Синопальников А.И, Профилактика вспышек внебольничной пневмонии полисахаридной пневмококковой вакциной: анализ перспектив применения для силовых структур России. *Антибиотики и химиотерапия*. 2016. 61. 1–2. С. 43–52.
24. Vainio A., Lyytikae O., et al. An outbreak of pneumonia associated with S. pneumoniae at a military training facility in Finland in 2006, *APMIS* 117: 488–491
25. Crum N., Wallace M., Lamb C., et al. Halting a pneumococcal pneumonia outbreak among United States Marine Corps trainees. *Am J Prev Med*., 2003; 25: 107–11.
26. Korzeniewskia K., Nitsch-Osuchb A., et al. Respiratory tract infections in the military environment. *Respiratory Physiology & Neurobiology*. 2015; 209: 76–80.
27. Levine H., Balicer R.D., Zarka S., et al. Dynamics of pneumococcal acquisition and carriage in young adults during training in confined settings in IsraelPLoS One. 2012; 7(10): e46491.
28. Nancy F. Crum, MD, MPH, Mark R. Wallace et al. Halting a Pneumococcal Pneumonia Outbreak Among United States Marine Corps Trainees, Volume 25, Number 2, 107–111.
29. Balicer R., Zarka S., Levine H., et al. Control of Streptococcus pneumoniae serotype 5 epidemic of severe pneumonia among young army recruits by mass antibiotic treatment and vaccination. *Vaccine*. 2010 Aug 2;28(34):5591-6. doi: 10.1016/j.vaccine.2010.06.031.
30. Зайцев А.А. Ведение больных внебольничной пневмонией в стационарах МО РФ (фармакоэпидемиологические, фармакотерапевтические и фармакоэкономические аспекты). диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук. ФГУ «Учебно-научный центр Медицинского центра управления делами Президента РФ». М., 2011.
31. Райчева М.В. Клинико-эпидемиологические особенности внебольничной пневмонии у молодых мужчин в организованных коллективах: дисс. … кандидата медицинских наук. М., 2015 г. 97 с
32. Fedson D., Musher D. Pneumococcal polysaccharide vaccine. In: Plotkin S.A., Orenstein W.A., eds. Vaccines (4th ed.). Philadelphia: WB Saunders Company; 2003: 529–588.
33. Musher D., Manoff S., McFetridge R. et al. Antibody persistence ten years after first and second doses of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine, and immunogenicity and safety of second and third doses in older adults. Hum. *Vaccin*. 2011; 9: 919–928.
34. Овчинников Ю.В., Зайцев А.А., Синопальников А.И. с соавт. Диагностика, лечение и вакцинопрофилактика внебольничной пневмонии у военнослужащих. Методические указания по лечению внебольничной пневмонии у военнослужащих. ГВКГ имени Н.Н. Бурденко. М., 2015.
35. Сабанин Ю.В., Рихтер В.В., Барышев С.Н. и др. Вакцинопрофилактика внебольничной пневмонии во Внутренних войсках МВД России. *Военно-медицинский журнал*. 2008; 4: 70–71.
36. Hak E., Grobbee D.E., Sanders E., et al. Rationale and design of CAPITA: a RCT of 13-valent conjugated pneumococcal vaccine efficacy among older adults. *Neth. J. Med*.
37. Протокол ведения больных «Хроническая обструктивная болезнь легких» (утв. МЗиСР РФ 04.07.05). М., 2005.
38. Методические рекомендации «Иммунизация полисахаридной поливалентной вакциной для профилактики пневмококковой инфекции», утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 8 февраля 2008 г. №01/816–8–34.
39. WHO vaccine-preventable diseases: monitoring system. 2016 global summary. Доступно по адресу: http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/schedules?sc%5Br%5D%5B%5D=AFRO&sc%5Br%5D%5B%5D=AMRO&sc%5Br%5D%5B%5D=EMRO&sc%5Br%5D%5B%5D=EURO&sc%5Br%5D%5B%5D=SEARO&sc%5Br%5D%5B%5D=WPRO&sc%5Bd%5D=&sc%5Bv%5D%5B%5D=PNEUMO_PS&sc%5BOK%5D=OK Доступ 11.04.2017.
40. Grabenstein J et al. Pneumococcal serotype diversity among adults in various countries influence by pediatric pneumococcal vaccination uptake. *CID* 2014: 58; 854-64.
41. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Intervals between PCV13 and PPSV23 vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2015; 64(34):944–947 (Erratum Notice: CDC. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2015; 64(42): 1204.
42. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Пневмовакс®23. Регистрационный номер ЛП 003441-020216.
43. Nichol KL. The additive benefits of influenza and pneumococcal vaccinations during influenza seasons among elderly persons with chronic lung disease. *Arch Intern Med*. 1999; 8; 159(20): 2437–42.

10.21518/2079-701X-2017-18-90-94

С.И. САЖНОВА, к.м.н., **Н.А. КАРОЛИ**, д.м.н., профессор, **А.П. РЕБРОВ**, д.м.н.
Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Минздрава России

АЗИТРОМИЦИН: СОВРЕМЕННОЕ МЕСТО ПРЕПАРАТА В ЛЕЧЕНИИ

ИНФЕКЦИЙ НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

Одна из важных проблем в пульмонологии –инфекции нижних дыхательных путей, занимающие существенное место в структуре легочной патологии. Основные нозологические формы, при которых инфекция является ведущим или основным этиологическим фактором поражения нижних дыхательных путей, – внебольничная пневмония, обострения хронической обструктивной болезни легких, хронического бронхита. В арсенале антибактериальных средств, предназначенных для лечения инфекций нижних дыхательных путей, азитромицин неизменно сохраняет ведущие позиции. В зависимости от нозологической формы он используется как препарат первой линии, альтернативное средство или в комбинации с другими антибиотиками. Это обусловлено рядом исключительных особенностей азитромицина, выгодно выделяющих его среди других антибактериальных средств.

***Ключевые слова**: азитромицин, макролиды, инфекции нижних дыхательных путей, внебольничная пневмония.*

S.I. SAZHNOVA, PhD in medicine, N.A. KAROLI, MD, Prof., A.P. REBROV,

MD Razumovsky Saratov State Medical University of the Ministry of Health of Russia

AZITHROMYCIN: MODERN PLACE OF THE DRUG IN THERAPY OF LOWER RESPIRATORY TRACTS INFECTIONS

One of the important problems in pulmonology – lower respiratory tract infections that occupy a significant place in the structure of the pulmonary pathology. The major nosological entities at which this infection is the leading or the major ethiologic factor of the lower respiratory tract lesion is community-acquired pneumonia, exacerbations of the chronic obstructive lung disease, chronic bronchitis. The armamentarium of antibacterial drugs used for therapy of the lower respiratory tract infections azithromycin invariably retains leading positions. Depending on the nosological form it is used as the first line drug, an alternative drug or in a combination with other antibiotics. This is preconditioned by a number of exclusive peculiarities of azithromycin that makes it standing apart among other antibacterial drugs.

***Keywords:** azithromycin, macrolides, lower respiratory tract infections, community-acquired pneumonia.*

Одна из важных проблем в пульмонологии – инфекции нижних дыхательных путей (ИНДП), занимающие существенное место в структуре легочной патологии и являющиеся тяжелым социально-экономическим бременем как для пациентов, так и для общества. Основные нозологические формы, при которых инфекция является ведущим или основным этиологическим фактором поражения нижних дыхательных путей (НДП) – внебольничная пневмония (ВП), обострения хронического бронхита (ХБ) как самостоятельного заболевания, так и в рамках хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Указанная инфекционная бронхолегочная патология характеризуется соответствующими этиологическими особенностями, клиническими проявлениями, течением, прогнозом, подходами к лечению. Клиническая практика ведения больных с ИНДП свидетельствует о том, что одно из ведущих мест в антибактериальной терапии (АТ) данной категории пациентов принадлежит макролидам [1].

Макролиды – это класс антибиотиков, в химической структуре которых присутствует макроциклическое лактонное кольцо, содержащее 12–17 атомов углерода, соединенное с разными сахарами. Это очень большой класс (более 2 000) соединений, включающий в себя как природные вещества, выделяемые из грибов и других организмов, так и синтетические молекулы аналогичной структуры. Одним из ведущих направлений клинического использования макролидов являются внебольничные респираторные инфекции, вызванные грамположительными бактериями и атипичными возбудителями. Макролиды лидируют по частоте применения при инфекции дыхательных путей, особенно в амбулаторной практике. Это обусловлено во многом этиологическими факторами возникновения заболеваний респираторного тракта.

Самым используемым среди макролидов является азитромицин. Азитромицин – представитель азалидов, подкласса макролидных антибиотиков. Химически он отличается от макролидов наличием 15-членного лактонного кольца, содержащего атом азота [2]. Препарат имеет длительный период полувыведения, обеспечивает более высокие концентрации в тканях и жидкостях организма и имеет удобный режим дозирования (1–2 р/сут).

Применение азитромицина при инфекциях нижних отделов респираторного тракта основано на его способности создавать высокие и длительно поддерживающиеся концентрации в бронхиальном секрете, слизистой бронхов, легочной ткани и жидкости, выстилающей эпителий альвеол, и на высокой активности антибиотика как против классических (*S. pneumoniae, H. influenzae, M. catarrhalis*), так и атипичных респираторных патогенов. Макролиды (азитромицин и кларитромицин) сохраняют высокую активность по отношению к грамположительным бактериям и атипичным микроорганизмам, характеризуются хорошей активностью в отношении *H. influenzae* (особенно азитромицин). У азитромицина отмечено наличие определенной активности в отношении синегнойной палочки [1] и респираторной вирусной инфекции [3]. Положительной особенностью азитромицина служит низкий уровень резистентности к нему микроорганизмов [4]. В арсенале антибактериальных средств, предназначенных для лечения респираторных инфекций, азитромицин неизменно сохраняет ведущие позиции: в зависимости от нозологической формы он используется как препарат первой линии, альтернативное средство или в комбинации с другими антибиотиками. Это обусловлено рядом исключительных особенностей азитромицина, выгодно выделяющих его среди других антибактериальных средств [2]. За создание молекулы азитромицина была присуждена премия Американского химического общества. Отечественные данные относительно соотношения «цена – качество» достоверно подтверждают, что этот препарат занимает лидирующее положение [4]. Одним из доступных представителей азитромицина на российском фармацевтическом рынке является Азитрал (Shreya Life Sciences, Индия).

Наиболее частым показанием к назначению азитромицина служит ВП. Этиология ВП зависит от многих факторов, однако ведущими возбудителями являются *S. pneumoniae* и атипичные возбудители – *M. pneumoniae, C. pneumophila, L. pneumophila,* несколько реже пневмонию вызывают *H. influenzae*, а также *S. aureus, K. pneumoniae* и другие энтеробактерии. Существенное значение в этиологии ВП имеют так называемые атипичные микроорганизмы, на долю которых в сумме приходится от 8 до 30% случаев заболевания. В связи с этим антибиотик, предназначенный для эмпирической терапии ВП, должен обладать активностью в отношении этих возбудителей [4]. Важной проблемой в настоящее время является распространение среди пневмококков штаммов со сниженной чувствительностью к пенициллину [5]. В некоторых странах устойчивость пневмококков к пенициллину достигает 60%, причем многие из них обладают резистентностью к трем и более классам антибиотиков. Такие штаммы пневмококков называют полирезистентными. Резистентность пневмококков к пенициллину обычно сочетается с устойчивостью к цефалоспоринам I–II поколений, тетрациклинам, ко-тримоксазолу. Данные мониторинга резистентности клинических штаммов *S. pneumoniae* в РФ получены в рамках многоцентрового исследования ПеГАС-III. Уровень устойчивости пневмококков к пенициллину в нашей стране остается стабильным и не превышает 10%, при этом в большинстве случаев выявляются умеренно резистентные штаммы [5, 6]. Устойчивость *S. pneumoniae* к макролидам не превышает 10%, однако в динамике отмечается некоторое увеличение доли нечувствительных к макролидам штаммов пневмококков.

В многочисленных контролируемых исследованиях неоднократно доказана эффективность азитромицина в лечении ВП по сравнению с другими макролидами (эритромицин, кларитромицин, рокситромицин, диритромицин) и такими антибиотиками, как пенициллины (амоксициллин, бензилпенициллин), цефалоспорины (цефаклор, цефуроксим аксетил, цефтибутен) и фторхинолоны (моксифлоксацин) [1, 3, 4, 7–13]. Доказана высокая эффективность 3-дневного и 5-дневного курсов терапии азитромицином: в большинстве исследований она оказалась сопоставимой с 10-дневными курсами лечения препаратами сравнения. По данным ряда исследований, азитромицин превосходил по эффективности препараты сравнения (ко-амоксиклав, эритромицин, бензилпенициллин и цефтибутен). Переносимость терапии в основных и контрольных группах была в целом сопоставимой, азитромицин вызывал нежелательные реакции реже, чем ко-амоксиклав или цефуроксим [1, 3, 4, 7–13].

Применение азитромицина при инфекциях нижних отделов респираторного тракта основано на его способности создавать высокие и длительно поддерживающиеся концентрации в бронхиальном секрете, слизистой бронхов, легочной ткани и жидкости, выстилающей эпителий альвеол, и на высокой активности антибиотика как против классических, так и атипичных респираторных патогенов

Амоксициллин с макролидом являются препаратами выбора при нетяжелых ВП, причем макролидам отдается предпочтение у больных с высокой вероятностью атипичной этиологии ВП, а также при наличии непереносимости β-лактамных антибиотиков (пенициллины, цефалоспорины) [1]. По данным крупного ретроспективного исследования, азитромицин не только оказался высокоэффективным препаратом в лечении внебольничной стрептококковой пневмонии, но и значительно улучшал выживаемость пациентов по сравнению с цефалоспоринами (цефтриаксон, цефепим) и моксифлоксацином [4, 12]. Также в ходе многочисленных клинических исследований не выявлено различия в эффективности аминопенициллинов и отдельных представителей макролидов (азитромицин, кларитромицин) или респираторных фторхинолонов в лечении ВП (категория доказательства А) [1]. Высокая активность макролидов (азитромицина, кларитромицина) против атипичных возбудителей инфекции нижних дыхательных путей (ИНДП) значительно повышает их роль в эмпирической антибактериальной терапии ВП с учетом факторов риска развития «атипичных пневмоний». По мнению ряда исследователей, на долю

внутриклеточных возбудителей (*M. pneumoniae, Chlamydia pneumoniae, Legionella pneumophilla*) приходится до 40% всех случаев ВП. Включение в эмпирическую терапию больных ВП макролидных антибактериальных препаратов оправдано еще и тем, что лабораторные методы выявления указанных микроорганизмов достаточно трудоемки и дорогостоящи, в связи с чем малодоступны в широкой клинической практике [1]. Несмотря на высокую эффективность азитромицина у пациентов с ВП, следует с осторожностью подходить к его эмпирическому назначению при тяжелых формах заболевания с высокой вероятностью бактериемии, возникающей у 20–30% пневмоний, вызванных *S. pneumoniae*. В подобных ситуациях оправданным является назначение азитромицина в инъекционной лекарственной форме, позволяющей создавать высокие концентрации в плазме. При инфузии 500 мг антибиотика в течение 1 часа (концентрация раствора 2 мг/мл) пиковая концентрация в плазме достигает 3,6 мг/л.

Макролиды предпочтительнее при непереносимости β-лактамных антибиотиков или при подозрении на ВП, вызванную атипичными микроорганизмами (микоплазма, хламидия)

Остаточная концентрация к концу 24 часов составляет 0,2 мг/л. Наличие лекарственной формы азитромицина для внутривенного введения позволяет использовать препарат в режиме ступенчатой терапии, что имеет определенные преимущества, повышая комплаенс пациентов и снижая стоимость антибактериальной терапии и лечения в целом [1].

Таким образом, несмотря на широкий арсенал эффективных антибактериальных препаратов, азитромицин по-прежнему занимает одно из ведущих мест в лечении ВП и рекомендуется в качестве препарата первого ряда при ВП Российским респираторным обществом и Межрегиональной ассоциацией по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ) [1, 13]. Макролиды, главным образом азитромицин, рекомендуются в качестве препаратов выбора при амбулаторном лечении нетяжелых ВП Американским обществом инфекционных болезней (в зависимости от региональных данных чувствительности и риска инфицирования пенициллинорезистентным *S. pneumoniae,* возраста, сопутствующей патологии), Американским торакальным обществом (при наличии «модифицирующих» факторов сочетания макролидов и β-лактамов), Канадским обществом инфекционных болезней, Японским торакальным обществом (при наличии подозрений на атипичные возбудители). При стационарном лечении ВП макролиды рекомендуются в сочетании с цефалоспоринами или с ингибиторзащищенными пенициллинами Американским обществом инфекционных болезней, Канадским обществом инфекционных болезней и Канадским торакальным обществом, Американским торакальным обществом, Британским торакальным обществом [1].

Согласно рекомендациям Российского респираторного общества и МАКМАХ с целью индивидуализации антибактериальной терапии больных ВП следует выделять две группы пациентов – леченных амбулаторно или в стационаре [9]. Амбулаторным больным в возрасте до 60 лет без сопутствующей патологии, не принимавшим за последние 3 месяца антибиотики, рекомендовано назначение внутрь амоксициллина или макролидов с оптимальной фармакокинетикой (азитромицин, кларитромицин). Макролиды предпочтительнее при непереносимости β-лактамных антибиотиков или при подозрении на ВП, вызванную атипичными микроорганизмами (микоплазма, хламидия). В качестве альтернативных препаратов у этой группы больных возможно назначение внутрь респираторных фторхинолонов (левофлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин). Амбулаторным больным старше 60 лет с наличием разной сопутствующей патологии (ХОБЛ, сахарный диабет, хроническая алкогольная интоксикация и др.) и/или принимавшим АП за последние 3 месяца рекомендуется антибактериальная терапия внутрь с использованием защищенных пенициллинов (амоксициллин/клавуланат, амоксициллин/сульбактам), комбинация защищенных пенициллинов с макролидами (азитромицин, кларитромицин) или респираторные фторхинолоны в режиме монотерапии. Преимущество парентерального введения АП в амбулаторном лечении ВП не доказано. При амбулаторном ведении больного ВП обязательным является оценка эффективности и переносимости назначенного АП (правило 2-го визита) через 48–72 часа. Критериями эффективности являются снижение температуры, уменьшение выраженности признаков интоксикации. При отсутствии эффекта в указанные сроки следует пересмотреть тактику АТ (замена амоксициллина макролидом или добавление последнего к β-лактамному АП) или решить вопрос о госпитализации пациента.

Длительность АТ у больных нетяжелой ВП составляет 7–10 дней. При высокой вероятности «атипичной» пневмонии рекомендуется более продолжительная АТ до 14 дней, хотя имеются данные об эффективности и более коротких курсов в подобных клинико-эпидемиологических ситуациях. Наличие таких признаков, как астения, субфебрилитет, неполное рентгенологическое разрешение пневмонии, отсутствие полного рентгенологического разрешения пневмонии и нормализации показателей СОЭ, не должно являться показанием для продолжения АТ и тем более для назначения другого АП. У госпитализированных больных ВП с более тяжелым течением заболевания следует применять АП парентерально. Общепринято назначение β-лактамов (защищенные пенициллины, цефалоспорины II–III поколения) в сочетании с макролидами (азитромицин, кларитромицин). Летальность при ВП, особенно среди больных пожилого возраста, ниже при назначении комбинированной терапии цефалоспоринами II–III поколения в сочетании с макролидами по сравнению с монотерапией цефалоспоринами III поколения. Доказано, что комбинированная АТ β-лактамами и макролидами улучшает прогноз больных ВП, сокращает сроки пребывания в стационаре, что делает оправданной подобную комбинацию [1, 11].

Несмотря на тенденцию к росту резистентности, макролидные антибиотики по-прежнему сохраняют клиническое значение при эмпирической терапии ВП. Подтверждением этому являются результаты клинических исследований, согласно которым монотерапия макролидами (азитромицин, кларитромицин) при нетяжелой ВП сравнима по эффективности с другими группами антимикробных препаратов, в первую очередь β-лактамными антибиотиками и респираторными фторхинолонами. Как известно, ряд тяжелых инфекций протекает с формированием биопленок, которые многократно повышают резистентность возбудителей к традиционным антибиотикам. Современные макролиды, и в частности Азитрал, разрушают полисахаридный матрикс биопленок, увеличивая их проницаемость для лекарственного вещества, и, таким образом, значительно повышают эффективность терапии. Способность азитромицина разрушать матрикс биопленок не зависит от наличия активности в отношении возбудителя, образующего биопленку. Однако необходимо учитывать ситуации, в которых предполагается инфицирование S. pneumoniae, резистентным к пенициллину и макролидам. К таким ситуациям относятся: пожилой возраст, предшествующее использование системных антибиотиков, недавняя госпитализация, пребывание в детских домах и домах престарелых, тяжелые соматические заболевания [1].

В последнее время макролидные антибиотики, и в частности азитромицин, привлекают внимание в связи с возросшим вниманием к профилю их безопасности.

Современные макролиды, и в частности Азитрал, разрушают полисахаридный матрикс биопленок, увеличивая их проницаемость для лекарственного вещества, и, таким образом, значительно повышают эффективность терапии

Длительное время считалось, что нежелательные лекарственные реакции, возникающие при применении макролидов, в подавляющем большинстве случаев представляют собой функциональные изменения со стороны различных органов и систем на фоне лечения, которые являются обратимыми и купируются после завершения лечения макролидами [14]. Одним из наиболее серьезных проявлений нежелательных реакций при применении макролидов указывается кардиотоксичность, проявляющаяся удлинением интервала QT и развитием аритмий (например, пируэтной желудочковой тахикардии (torsade de pointes)). Считается, что применение азитромицина потенциально может приводить к удлинению интервала QT и развитию аритмий, однако риск подобных осложнений ниже, чем при применении других макролидов (эритромицина и кларитромицина), фторхинолонов. В период между 1970 и 1996 гг. организацией FDA было зарегистрировано 346 наблюдений сердечных аритмий, связанных с эритромицином (58% женщин, 32% мужчин, в 10% данные отсутствовали). Факторами риска были прежде всего

высокие дозировки и внутривенное введение препарата [15]. В 2010 г. были опубликованы результаты метаанализа, в рамках которого было проанализировано 48 статей, содержащих данные о кардиотоксичности макролидов (18 клинических исследований и 40 описаний наблюдений) [14]. Из всех случаев возникновения кардиотоксичности в 25 случаях макролиды применяли в виде монотерапии и в 23 случаях – в комбинации с другими ЛС. На основании проанализированных данных отмечено, что из всех макролидов эритромицин создает наибольший риск удлинения интервала QT и развития пируэтной желудочковой тахикардии (21/48 случаев), затем следуют кларитромицин (12/48) и азитромицин (6/48). Факторами риска развития кардиотоксических реакций при применении макролидов были пожилой возраст, высокие дозы, повторное назначение препарата, наличие сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний и совместное применение других лекарственных средств, удлиняющих интервал QT [14]. В связи с этим для предотвращения развития кардиотоксичности у пациентов, имеющих факторы риска, рекомендуется тщательный подход к дозированию макролидов, при необходимости – ранняя корректировка дозы препарата, проведение мониторинга ЭКГ (в некоторых случаях даже ежедневно) и избежание совместного назначения макролидов с другими лекарственными средствами, удлиняющими интервал QT.

Таким образом, уникальные фармакокинетические характеристики (накопление в тканях, метаболическая стабильность, длительный период полувыведения), широкий спектр антибактериальной активности, включающий «атипичные» возбудители, наличие постантибиотического эффекта, хорошая переносимость, высокий комплаенс, достаточно низкий уровень резистентности возбудителей, наличие органопротективных свойств (противовоспалительной и антиоксидантной активности) дают основания для широкого использования азитромицина при инфекциях нижних дыхательных путей [2]. Клиническая эффективность азитромицина при эмпирической терапии ВП (в монотерапии и в сочетании с β-лактамами) в амбулаторных условиях и в стационаре доказана в ряде многоцентровых исследований. Препарат также показал выраженное противомикробное действие на микробиоту в легких и ее метаболизм у больных с ХОБЛ. Противовирусное действие азитромицина в культурах эпителиоцитов у данной категории больных способствует профилактике обострений ХОБЛ.

На фармацевтическом рынке России азитромицин представлен несколькими торговыми марками, что подчеркивает сохраняющуюся востребованность данного препарата на протяжении нескольких десятилетий. Появление новых генерических производных азитромицина (Азитрал, Shreya Life Sciences, Индия) делает применение препарата более доступным. Азитрал удобен в применении и дозировке, назначается по 500 мг (одна капсула) 1 раз/сут за 1 час до еды или через 2 часа после еды. Следует отметить также, что азитромицин является одним из возможных препаратов, разрешенных к применению у беременных и детей (старше 12 месяцев).

ЛИТЕРАТУРА

1. Дворецкий Л.И. Азитромицин в лечении инфекций дыхательных путей. Позиции сохраняются. *РМЖ*, 2004, 2: 83-87.
2. Утешев Д.Б., Крылов И.А., Буюклинская О.В. Азитромицин: респираторная специфика и уникальность. *Лечебное дело*, 2008, 1: 15-18.
3. Yamaya M, Azuma A, Takizawa H et al. Macrolide effects on the prevention of COPD exacerbations. *Eur Respir J*, 2012, 40: 485-494.
4. Кароли Н.А., Архангельская Е.Е., Ребров А.П. Азитромицин в лечении инфекций дыхательных путей. *Consilium Medicum*, 2014, 3: 48-54.
5. Моисеев С.В. Азитромицин в лечении внебольничной пневмонии. *Клиническая фармакология и терапия*, 2006, 15(2): 32-36.
6. Фомина И.П., Ушкалова Е.А. Применение азитромицина для лечения внебольничных пневмоний у взрослых и детей. *Фарматека*, 2002, 11: 3-4.
7. Смоленов И.В., Красильникова А.В. Фармакоэкономические аспекты применения азитромицина различных производителей при внебольничной пневмонии у взрослых. *Фарматека,* 2003, 13: 1-7.
8. Celli BR, Barnes PJ. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *ERJ,* 2007, 29: 1224-1238.
9. Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GOLD). Global Strategy for Diagnosis, Management and Prevention of COPD. 2016: 111.
10. Kim N, Leeper KV Jr. Epidemiology of chronic bronchitis and acute infective exacer-bations of chronic bronchitis. *Semin Respir Crit Care Med*, 2000, 21(2): 73-8.
11. Rosell A, Monso E, Soler N, et al. Microbiologic determinants of exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med*, 2005, 165: 891–7.
12. Bach PB, Brown C, Gelfand SE. et al. Management of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a summary and appraisal of published evidence. *Ann Intern Med,* 2001, 134: 600–620.
13. McCrory DC, Brown C, Gelfand SE. et al. Management of acute exacerbations of COPD. A summary and appraisal of published evidence. *Chest*, 2001, 119: 1190–209.
14. Синопальников А.И., Андреева И.В., Стецюк О.У. Безопасность макролидных антибиотиков: критический анализ. *Клиническая медицина*, 2012, 90(3): 23-30.
15. Кароли Н.А., Ребров А.П. Некоторые аспекты патогенеза и профилактики внезапной сердечной смерти у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Терапия,* 2016, 4: 92-101.

10.21518/2079-701X-2017-18-95-101

О.Н. БРОДСКАЯ, к.м.н.
Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова

ЛЕГКАЯ БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ И РЕАЛЬНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

Легкая бронхиальная астма (БА) – наиболее распространенная форма заболевания, как правило, не склонная к прогрессированию в более тяжелые формы, но чреватая развитием обострений, вплоть до фатальных. Основой терапии персистирующей БА являются ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС). Но ИГКС даже при регулярном приеме не способны существенно изменить естественное течение БА и тем более привести к излечению. Пациенты с легкой БА особенно склонны к низкой приверженности постоянной терапии и к самостоятельному переходу на интермиттирующий прием ИГКС. В связи с подобной распространенной реальной практикой проведен ряд исследований, оценивающих влияние интермиттирующей терапии ИГКС на течение легкой БА. В целом результаты исследований демонстрируют снижение риска обострений, но при этом недостаточный контроль симптомов и воспаления. Созданы препараты, нацеленные на симптоматический прием фиксированных комбинаций ИГКС/КДБА пациентами с легкой БА.

Ключевые слова: сабакомб, бронхиальная астма легкая, ингаляционные глюкокортикостероиды по потребности.

O.N. BRODSKAYA, PhD in medicine,
Pirogov Russian National Research Medical University

LIGHT BRONCHIAL ASTHMA: CLINICAL RECOMMENDATIONS AND REAL CLINICAL PRACTICE

Light Bronchial Asthma (BA) is the most prevalent form of the disease that, as a rule, is not inclined to progression to graver forms but involving development of exacerbations up to fatal ones. Inhalation glucocorticosterods (IGCS) form basis of the therapy of persistent BA. But IGCS even in case of regular administration can't change the natural course of the BA and lead to cure. Patients with a light degree of BA are especially inclided to low adherenece and to independent transfer to intermittent administration of IGCS. Due to similar widespread real practice a number of studies evaluating the effect of intermittent therapy of IGCS on the course of light BA are conducted. On the whole, the study results demonstrate reduction of the exacerbations risk and insufficient control of symptoms and inflammation. Drugs targeted at symptomatic administration of fixed combinations IGCS/immediate action beta-2-agonists by patients with light BA.

***Keywords**: sabacomb, light bronchial asthma, inhalation glucocorticosteroids as required.*

Ведение пациентов с бронхиальной астмой (БА) регламентируется двумя основными документами: международной Глобальной инициативой по бронхиальной астме (GINA) [1] и российскими клиническими рекомендациями по БА [2]. В этих документах приводится практически идентичное определение БА, за исключением того, что в GINA в отношении хронического воспаления используется слово usually (обычно), что подразумевает случаи без хронического воспаления. Важно также обратить внимание на то, что в обоих определениях подчеркивается вариабельность симптомов, что, вероятно, отражает вариабельность выраженности воспаления. В начале 2017 г. в журнале «Практическая пульмонология» был опубликован документ, представляющий согласованные рекомендации Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов и Российского респираторного общества «Принципы выбора терапии для больных легкой бронхиальной астмой» [3]. Этот документ детализирует лечение пациентов с легкой БА.

Классификации БА по тяжести и степени контроля во многом пересекаются в процессе первоначального обследования при впервые установленной астме. То есть и тяжесть, и уровень контроля определяются на основании выраженности симптомов и риска осложнений (в первую очередь обострений). На фоне лечения тяжесть определяется по ступени терапии, на которой удается достичь полного контроля. То есть исходное, основанное на симптомах отнесение БА к легкой, по истечении нескольких месяцев терапии может оказаться совершенно неверным, пациенту может потребоваться объем терапии, необходимый для лечения среднетяжелой и тяжелой БА, что, соответственно, приведет и к изменению диагноза [1, 2].

Тяжесть БА первоначально определяется по выраженности симптомов. На основании оценки частоты симптомов следует принять два принципиально важных решения: является ли БА легкой и, что более важно, является БА персистирующей или интермиттирующей [1, 2]. Интермиттирующее течение подразумевает редкие симптомы, вероятное отсутствие постоянного воспаления в дыхательных путях и, как следствие, возможность только симптоматического, а не противовоспалительного лечения. Обычно симптомы интермиттирующей БА наблюдаются при эпизодических контактах с аллергеном (пыльцевая аллергия, шерсть животных и т. д.), иногда на фоне ОРВИ. Необходимо принимать во внимание, что в данном случае определение тяжести зависит от субъективного восприятия пациентом своих симптомов и того, что, собственно, пациент считает симптомом. Перед врачом встает сложная задача подробнейшего сбора анамнеза и разграничения нюансов персистирующей и интермитти-

Рисунок 1. Классификация легкой астмы по степени тяжести и по исходным симптомам

Легкая интермиттирующая БА

- Симптомы реже 1 раза в неделю
- Короткие обострения
- Ночные симптомы не чаще 2 раз в месяц
- $ОФВ_1$ или ПСВ ⩾ 80% от должного
- Разброс ПСВ или $ОФВ_1$ < 20%

Легкая персистирующая

- Симптомы чаще 1 раза в неделю, но реже 1 раза в день
- Обострения могут снижать физическую активность и нарушать сон
- Ночные симптомы чаще 2 раз в месяц, но реже 1 раза в неделю
- $ОФВ_1$ или ПСВ ⩾ 80% от должного
- Разброс ПСВ или $ОФВ_1$ 20–30%

рующей БА (*рис. 1*). Нередко на данном этапе происходят диагностические ошибки.

Контроль БА оценивается на фоне терапии по выраженности симптомов и рискам неблагоприятных исходов: обострений, необратимой обструкции, развития побочных эффектов [1, 2]. Различают три уровня контроля: полный, частичный и отсутствие контроля. Критерии полного контроля представлены на *рисунке 2*. При легкой персистирующей астме возможна ситуация, когда дневные симптомы продолжают беспокоить, как и до лечения, но если симптомы отмечаются 1 раз в неделю, то это расценивается как контроль. Другими словами, критерии контроля несколько более либеральны, чем критерии легкой интермиттирующей БА. Контроль определяется через несколько месяцев постоянной терапии. Достижение контроля на 1–2 ступенях терапии подтверждает наличие у пациента легкой БА. 1 ступень представляет собой прием коротко-действующих β2-агонистов (КДБА) по потребности, т. е. применение только бронхолитиков при отсутствии противовоспалительной терапии. На 2 ступени рекомендуется постоянная противовоспалительная терапия в виде низких доз ИГКС, при отказе пациентов, непереносимости возможно рассмотреть прием других, менее эффективных лекарств: антагонистов рецепторов лейкотриенов (АРЛ) или теофиллинов [1, 2]. Если контроля удается достичь, то через 3 мес. возможно уменьшение объема терапии, что означает, что тяжесть астмы может изменяться с течением времени. Важно помнить, что под контролем понимается не только контроль выраженности симптомов, но и профилактика возможных осложнений: обострений, формирования необратимой обструкции, развития побочных эффектов лекарств [1, 2]. Если на какой-то ступени контроль не достигнут, то очевидно, что у пациента более тяжелая астма, но какая именно по тяжести, будет понятно лишь через несколько месяцев.

Рисунок 2. Полный контроль БА

Симптомы	Нет обострений	Не формируется необратимая обструкция	Нет побочных явлений
Реже 2 раз в неделю, КДБА реже 2 раз в неделю. Нет ночных пробуждений и ограничения активности			

GINA предлагает более дифференцированный подход к выбору стартовой терапии БА [1]. Учитываются не только симптомы, но и риск обострений. При наличии риска обострений, даже при крайне малой выраженности симптомов вне обострений, т. е. при интермиттирующей БА, рекомендуется постоянная терапия ИГКС. Однако уровень доказательности А в отношении постоянной базисной терапии появляется лишь при очевидно персистирующих симптомах. В отношении распространенной ситуации риска обострения при минимальных симптомах нет однозначных доказательств в пользу постоянной терапии ИГКС [1] (*табл. 1*).

Концепция интермиттирующей астмы предполагает редкие симптомы, вероятно, не сопровождающиеся воспалением в дыхательных путях. В связи с отсутствием

Таблица 1. GINA 2017. Рекомендации по стартовой терапии легкой бронхиальной астмы

Клиника	Лечение	Уровень доказательности
Потребность в КДБА или симптомы БА< 2 раз в месяц Отсутствие ночных симптомов в течение 1 месяца Отсутствие обострений в течение последнего года Отсутствие факторов риска обострений	КДБА по потребности	D
Редкие симптомы, но есть факторы риска обострений БА: обострения в течение последнего года, низкие функциональные показатели, госпитализация в отделение интенсивной терапии	Низкие дозы ИГКС	D
Симптомы астмы или потребность в КДБА от 2 раз в месяц до 2 раз в неделю, ночные пробуждения ⩾1 раза в месяц	Низкие дозы ИГКС	B
Симптомы БА более 2 раз в неделю, но не в большинство дней	Низкие дозы ИГКС Теофиллины или антилейкотриеновые препараты	A

Таблица 2. Эпидемиология легкой астмы

	Обследованная популяция	Частота легкой астмы
Com-Ruelle [5] (Франция)	16 389	Интермиттирующая 49% Легкая персистирующая 29%
Zureik [6] (интернациональное)	17 089	Легкая 50%
Liard [7] (Франция)	4362	Интермиттирующая 13% Легкая персистирующая 26,6%
Rabe AIRE Study [8] (интернациональное)	7786 (взрослые) 3153 (дети)	Интермиттирующая 22–54% Легкая персистирующая 12–20%

постоянного воспаления рекомендуется использовать бронхолитики по потребности без противовоспалительной терапии. Но можем ли мы быть уверены, что отсутствие симптомов тождественно отсутствию воспаления? В исследовании Panzner et al. [4] участвовали 52 пациента с сезонным аллергическим ринитом, 38 пациентов с сезонным ринитом и сезонной астмой и 23 здоровых добровольца. У испытуемых исследовали индуцированную мокроту за 6–8 нед. до и после цветения и во время сезона цветения. В мокроте оценивалось количество эозинофилов. На пике цветения регистрировалось повышение эозинофилов в группе БА, через 6–8 нед. после поллинации количество эозинофилов возвращалось к норме, что подтверждает возможность интермиттирующего (непостоянного) воспаления в дыхательных путях.

Легкая БА – наиболее часто встречающаяся форма заболевания. Ряд эпидемиологических исследований демонстрирует вариабельность распространенности легкой БА в различных популяциях. Различие эпидемиологических данных, вероятно, связано как с исследуемыми когортами (разные страны и возрастные группы), так и с критериями диагностики легкой астмы. В большинстве исследований тяжесть БА определялась по объему терапии. Обобщая эпидемиологические данные, можно утверждать, что легкая БА наблюдается у 50–75% пациентов. Около 3% населения в целом, по-видимому, страдают легкой БА (*табл. 2*) [9].

Несмотря на отсутствие тенденции к прогрессированию, легкая БА сама по себе является заболеванием, нуждающимся в постоянной противовоспалительной терапии. Основой терапии легкой персистирующей БА являются ИГКС. Эффективность ИГКС для лечения БА подтверждена в многочисленных исследованиях и имеет уровень доказательности А [1]. Низкими дозами ИГКС являются дозы, содержащие 100–200 мкг беклометазона дипропионата (БДП) с пропеллентом гидрофторалкан, 200–400 мкг будесонида в виде сухой пудры и т. д. [1]. Если на фоне указанной дозы препарата не удается достичь контроля, то пациент переходит на следующую ступень терапии и, следовательно, не является пациентом с легкой БА. Однако перед повышением ступени терапии всегда следует убедиться, что пациент реально принимает назначенные препараты, владеет техникой использования ингалятора, не имеет постоянного контакта с аллергеном, адекватно лечит сопутствующие заболевания [1].

Тяжесть БА первоначально определяется по выраженности симптомов. На основании оценки частоты симптомов следует принять два принципиально важных решения: является ли БА легкой и, что более важно, является БА персистирующей или интермиттирующей

Многочисленными исследованиями доказана роль ИГКС в достижении контроля симптомов БА, снижении риска обострений и предотвращении формирования необратимой обструкции. Но обладают ли ИГКС эффектом последействия? Можем ли мы надеяться, что терапия ИГКС в течение нескольких лет приведет к полному разрешению воспаления в бронхах и излечению от БА? Четыре исследования, проведенные в детской популяции, еще на этапе формирования БА, к сожалению, не дают основания надеяться на способность ИГКС изменить естественное течение БА. Симптомы БА и воспаление дыхательных путей рецидивировали после завершения терапии ИГКС (*табл. 3*). В принципе, эти исследования подтвердили очевидный для каждого практикующего клинициста факт, что БА – неизлечимое заболевание.

Таким образом, можно утверждать, что, безусловно, легкая астма, согласно определению, легко контролируется противоастматической терапией, излечение легкой БА даже на фоне длительного противовоспалительного лечения маловероятно, в то же время легкая астма в большинстве случаев остается легкой на протяжении всей жизни независимо от терапии.

Таблица 3. Изменяет ли длительная терапия ИГКС последующее течение бронхиальной астмы

Автор	Исследуемая популяция	Длительность терапии/дизайн	Влияние на течение
Guilbert et al., 2006 [12]	285 детей 2–3 лет, ≥4 эпизодов сухих хрипов	Флютиказон пропионат против плацебо, 2 года. На 3 году без ИГКС оценка состояния	Не было влияния на симптомы и обострения на 3 году без терапии
Murray et al., 2006 [13]	333 детей 0–5 лет, после эпизодов сухих хрипов	Флютиказон пропионат против плацебо, 5 лет, каждые 3 мес. коррекция дозы, назначение ИГКС при отсутствии контроля. Оценка к достижению ребенком 5 лет	К возрасту 5 лет не было различий в частоте сухих хрипов, диагнозе астмы, функции дыхания и гиперреактивности
Strunk et al., 2009 [14]	943 ребенка 5–12 лет с диагнозом БА	Будесонид против недокромила и против плацебо, 4,3 года, затем 4,8 года наблюдения (стандартная терапия)	Через 4,3 года не было различий в контроле БА, функции дыхания и гиперреактивности

Безусловно, возникает вопрос, в чем цель лечения легкой астмы, если симптомы достаточно редки, прогрессирования обычно нет, излечение маловероятно. Необходимо отметить, что восприятие пациентами симптомов может существенно различаться, и даже редкие симптомы могут быть пугающими и существенно нарушающими качество жизни. Но основной целью терапии легкой БА является предотвращение обострений. Во многих исследованиях показано, что даже интермиттирующая астма может приводить к обострениям, подчас жизнеугрожающим. Так, 9% из 155 погибших от БА в Великобритании имели легкую форму заболевания [17].

Вклад легкой БА в развитие обострений также может быть оценен по исследованиям, посвященным не легкой астме, а проблеме обострений в целом. Из представленной информации можно заключить, что легкая БА (как интермиттирующая, так и персистирующая) чаще приводит к более легким обострениям, но возможно развитие тяжелых и даже фатальных обострений (*табл. 4*).

Таблица 4. Вклад легкой БА в обострения

Автор/исследование	Популяция	Вклад легкой БА
Salmeron et al., 2001 (Франция) [18]	4087 обратившихся за медпомощью в связи с БА	30%
Mitchell et al., 2002 [19]	197 обратившихся в стационар в связи с обострением БА, 303 обратившихся амбулаторно в связи с обострением БА	37% 54%
The 2014 UK National Review of Asthma Deaths, Великобритания [17]	155 погибших от БА	9%

Факторы риска обострений хорошо изучены: неадекватный прием ИГКС, сопутствующие состояния, курение, контакт с аллергенами, особые, предрасположенные к обострениям фенотипы [1]. Причины недостаточного приема ИГКС могут быть связаны как с врачом, так и с пациентом. Возможны недооценка врачом тяжести БА, ложное суждение о интермиттирующем характере заболевания или недооценка риска обострений. Очевидно, что меры, направленные против модифицируемых факторов риска, будут способствовать снижению частоты обострений. Соответственно, для снижения риска обострений следует по возможности отказаться от курения, уменьшить вероятность контакта с аллергеном, провести лечение сопутствующих заболеваний, удостовериться в выполнении пациентом рекомендаций и технически правильном применении ингалятора.

Во многом неуспех терапии БА связан с невыполнением или частичным выполнением рекомендаций врача по приему ИГКС. Во многих исследованиях продемонстрирован низкий процент приверженности терапии. В исследовании Williams было показано, что наличие легкой астмы является одним из факторов, способствующим низкой приверженности терапии. Эти результаты закономерны, т. к. сложно представить себе человека, испытывающего симптомы 1 раз в неделю и при этом проводящего две регулярные ингаляции в сутки на протяжении целого года. Таким образом, легкая БА является предпосылкой к низкой вероятности регулярных ингаляций ИГКС.

Хорошо разработаны методики повышения приверженности пациентов терапии. Для преодоления осознанного (умышленного) несоблюдения пациентом рекомендаций следует выяснить причины (страхи, тревоги, неудовлетворенность эффектом) и по возможности представить взвешенную информацию, позволяющую самому пациенту принять стратегию терапии. В случае неосознанной низкой приверженности необходимо разъяснить пациенту смысл и методику лечения, обучить правильному использованию ингалятора, подобрать более удобный ингалятор и т. д. Известно, что пациенты с легкой БА редко обращаются к врачу. Среди больных, регулярно обращающихся за амбулаторной медицинской помощью, на долю легкой БА приходится всего 17% [23]. Закономерно, что длительные перерывы в контактах с врачом способствуют еще большему снижению приверженности терапии.

Но в целом вся концепция совершенствования контроля БА основана на мерах, стимулирующих пациента следовать рекомендациям врача. Возможен ли обратный вариант, когда врач идет навстречу пожеланиям пациента и рекомендует ему интермиттирующий курс противовоспалительной терапии?

Наилучшим способом движения навстречу пациенту с легкой БА, но низкой приверженностью терапии является создание единого комбинированного ингалятора, содержащего ИГКС и КДБА. Данный ингалятор способствует тому, что при появлении симптомов пациент одновременно получает дозу бронхолитика и ИГКС. Таким образом, достигается как купирование симптомов, так и противовоспалительное воздействие. Предпосылками к такому подходу является рекомендованный GINA план по самоведению пациентов, включающий увеличение дозы ИГКС в дебюте обострения БА. Известно, что подобная стратегия в большинстве случаев позволяет купировать обострение без назначения СГКС (*рис. 3*).

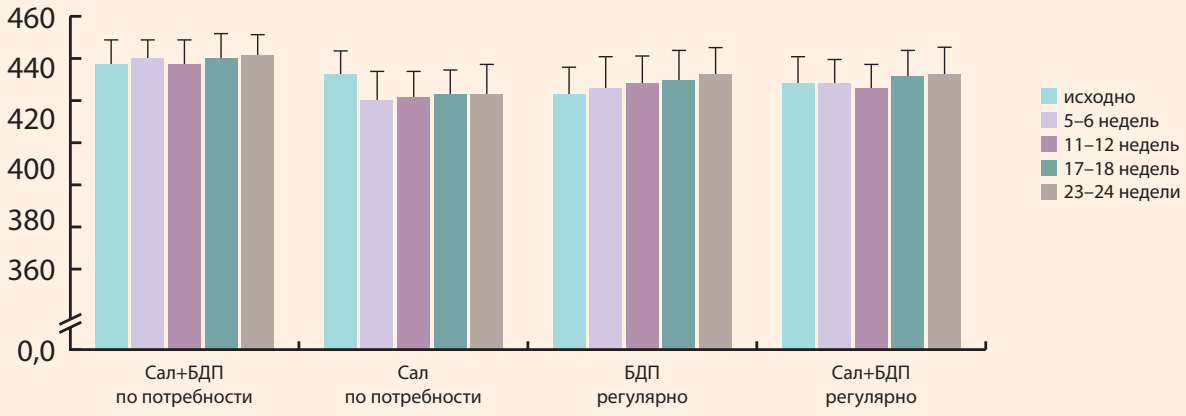
Концепция приема ИГКС по требованию теоретически должна иметь ряд преимуществ. Очевидно, что нали-

Рисунок 3. Могут ли ИГКС предотвратить обострение БА

Увеличение дозы ИГКС в 4 раза предотвращает прием СГКС в связи с обострением БА

Высокие дозы беклометазона дипропионата (500–1600 мкг) в течение 7–14 дней эквивалентны курсу СГКС

Рисунок 4. **Результаты исследования BEST**



чие симптомов заставляет пациента принимать лекарства, способствуя большей приверженности лечению. Вероятно, что эпизодический прием будет ассоциирован с меньшими дозами ИГКС и, соответственно, меньшими расходами на лекарства и меньшей вероятностью развития дозозависимых побочных эффектов. Тактическим недостатком подобного подхода является формирование у пациента мнения, что его болезнь является не хронической, а эпизодической. Это неверное мнение может приводить к недостаточному контролю и осложнениям.

При наличии риска обострений, даже при крайне малой выраженности симптомов вне обострений, т. е. при интермиттирующей БА, рекомендуется постоянная терапия ИГКС. Однако уровень доказательности А в отношении постоянной базисной терапии появляется лишь при очевидно персистирующих симптомах

Подтвердить достаточность интермиттирующего приема ИГКС для удержания контроля БА могут только специально проведенные исследования. К настоящему времени накоплена определенная информация, позволяющая оценить пригодность интермиттирующей терапии для лечения легкой БА.

В исследовании INPACT 225 [24] пациентов с легкой персистирующей БА были рандомизированы на 3 группы: постоянной терапии будесонидом, постоянной терапии зафирлукастом и плацебо. Всем пациентам был предоставлен индивидуальный план действий, включавший дополнительные ингаляции ИГКС при нестабильности симптомов, что соответствовало интермиттирующей терапии для группы плацебо. Данное исследование подтвердило принципиальную возможность предотвращения обострений БА интермиттирующей ингаляционной терапией без потери качества жизни. Однако, как и следовало ожидать, выраженность симптомов и маркеров воспаления дыхательных путей была большей при отсутствии постоянной терапии ИГКС.

В исследование BEST [25] было включено 455 пациентов с легкой персистирующей астмой, рандомизированных на 4 группы: группа фиксированной комбинации сальбутамол (САЛ) 100 мкг/БДП по требованию; группа приема САЛ по требованию; группа, принимавшая БДП регулярно по 250 мкг 2 р/сут в сочетании с САЛ по требованию; группа, использовавшая фиксированную комбинацию САЛ/БДП по 1 вдоху 2 р/сут в сочетании с САЛ по требованию. Исследование продолжалось 6 мес., процент выбывания в группах был сопоставимым. Первичной конечной точкой была утренняя пиковая скорость выдоха (ПСВ) в конце исследования.

На *рисунке 4* представлена динамика утренней ПСВ во всех группах. Различия между группой САЛ и другими группами статистически значимы на 5–6, 11–12, 17–18 и 23–24 нед. исследования.

Частота обострений в исследовании BEST была достоверно меньшей в группах приема комбинации САЛ + БДП по требованию и в группе регулярного приема БДП. Прием САЛ по потребности и плановый прием комбинации САЛ + БДП сопровождались ростом частоты обострений (*табл. 5*).

Таблица 5. **Обострения БА в исследовании BEST**

Группа	САЛ по потребности	САЛ + БДП по потребности	БДП регулярно	САЛ + БДП регулярно
Число случаев обострений	83	38	33	83
Число случаев тяжелых обострений	10	0	4	4
Среднее число обострений на пациента в год	1,63	0,74	0,71	1,76

За все время исследования пациенты из группы комбинированной терапии по требованию получили значимо меньшие дозы ИГКС, чем пациенты обеих групп регулярной терапии. Причем эффективное использование меньших доз ИГКС было достаточным для поддержания контроля в группе комбинированной терапии по требованию.

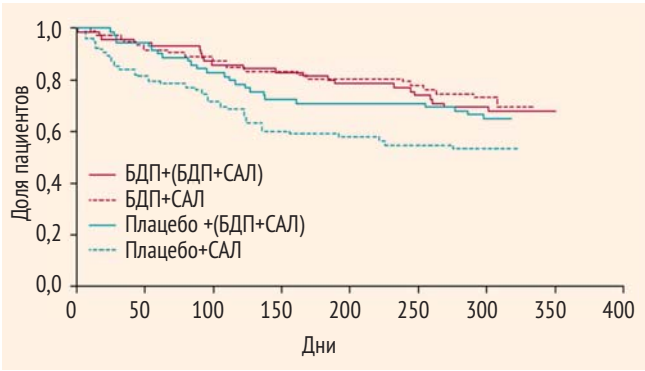
Таким образом, авторы исследования BEST подтвердили, что персистирующая БА нуждается в терапии ИГКС. Однако режимы терапии ИГКС могут различаться. Прием фиксированной комбинации КДБА + ИГКС может быть столь же эффективен, как и регулярная терапия ИГКС, и, что удивительно, может превосходить по отдельным показателям комбинированную терапию по потребности.

Во многом схожий дизайн имело исследование TREXA [26], в котором 288 детей были рандомизированы на 4 группы. В данном исследовании не было ингалятора, содержащего фиксированную комбинацию, пациентам рекомендовалось использовать два различных ингалятора, содержащих САЛ и БДП. Исследование продолжалось 44 нед. Первичными конечными точками были время до первого обострения, потребовавшего СГКС, а также линейный рост детей как отражение системного нежелательного воздействия ИГКС.

Графически определяется тренд различий во времени до первого обострения БА между группой плацебо и всеми тремя группами ИГКС. Однако статистически значимое различие обнаружено лишь между группами комбинированной терапии БДП и плацебо, группой постоянной терапии БДП и плацебо. Различия между группами плацебо и БДП по требованию не достигают статистической значимости.

Как видно из *рисунка 5*, вероятность развития обострений была значимо больше в группе плацебо, чем в группах, получающих ИГКС в том или ином режиме.

Рисунок 5. Время до первого обострения в исследовании TREXA



По сравнению с группой плацебо в группе регулярной и комбинированной терапии БДП наблюдалась задержка роста детей примерно на 1,1 см. Прием БДП по требованию не привел к задержке роста.

В заключение авторы исследования подчеркивают, что терапия персистирующей астмы не может проводиться только КДБА. Обязательно следует использовать ИГКС. При выборе режима назначения ИГКС возможен прием по требованию, что позволяет уменьшить риск обострений. Кроме того, что особенно важно в педиатрической практике, интермиттирующий прием не влияет на рост ребенка, по-видимому, вследствие меньшей кумулятивной дозы стероидов.

При однозначном нежелании пациента продолжать постоянный прием ИГКС комбинированная терапия КДБА и ИГКС по потребности представляется возможной альтернативой

За последние 5 лет два систематических обзора Cochrane посвящены животрепещущей проблеме интермиттирующего приема ИГКС. В преамбуле к обзорам указывается, что именно реальная клиническая практика частого интермиттирующего использования ИГКС вследствие низкой приверженности побуждает к составлению подобных обзоров. Кроме того, педиатры при рецидивирующих обструкциях в возрасте до 5 лет не всегда выставляют диагноз БА и могут рекомендовать ситуационный прием ИГКС, что также актуализирует тему интермиттирующего приема ИГКС. В обзорах подтверждено, что постоянная терапия лучше контролирует симптомы, но в плане профилактики обострений сопоставима с интермиттирующей. При сравнении плацебо и интермиттирующей терапии ИГКС выявлено влияние последней на снижение риска обострений БА. Однако отсутствие различий по частоте госпитализаций и нежелательным явлениям делает результаты обзора неоднозначными. Поэтому в действующих глобальных руководствах по ведению пациентов с БА пока нет рекомендаций по интермиттирующей терапии ИГКС.

Суммируя данные исследований, посвященных интермиттирующей терапии ИГКС, можно утверждать, что данная схема дает возможность в большинстве случаев предотвращать обострения, но не позволяет достичь полного контроля симптомов. В целом легкая БА, сопровождающаяся относительно редкими симптомами, во многих случаях позволяет пренебречь контролем симптомов ради лучшей приверженности терапии и согласия с пациентом. Однако в каждом конкретном случае это должно быть индивидуальное и взвешенное совместное решение врача и пациента.

Руководства по БА [1, 2] рекомендуют уменьшение объема терапии до минимальной, но способной поддерживать контроль БА. В более старых версиях GINA рассматривалась возможность попытки отмены ИГКС в случае сохранения контроля не менее 1 года на минимальных дозах противовоспалительных препаратов. GINA 2017 не рекомендует полностью отменять ИГКС из-за высокой вероятности развития обострений БА. При этом очевидно, что крайне трудно убедить пациента, который

больше 1 года не испытывает симптомов астмы, продолжать лечение неопределенно долго. Для данной ситуации GINA рекомендует сообщать пациенту, что только постоянная длительная терапия позволяет оставаться на минимальной поддерживающей дозе. Однако при однозначном нежелании пациента продолжать постоянный прием ИГКС комбинированная терапия КДБА и ИГКС по потребности представляется возможной альтернативой.

В согласованных рекомендациях сформулированы четкие показания к назначению фиксированных комбинаций ИГКС/КДБА по потребности. Это симптомы на стыке интермиттирующей и персистирующей БА без риска обострений. Также вне таблицы прописывается возможность назначения терапии ИГКС/КДБА по потребности при достижении стойкого контроля и желания пациента отказаться от постоянной терапии ИГКС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В отношении легкой БА нередко складывается парадоксальная ситуация, когда нетяжелое и хорошо поддающееся терапии заболевание приходится лечить нестандартно, с учетом возможных нарушений приверженности терапии. В большинстве случаев БА является пожизненным или по крайней мере многолетним заболеванием с возможностью тяжелых обострений. Поэтому важно использовать все средства, обеспечивающие лучшее выполнение рекомендаций и страхующие пациента на случай развития обострений. Интермиттирующий прием комбинации ИГКС/КДБА – возможный вариант лечения легкой БА, позволяющий снизить риск обострений и сохранить качество жизни.

Очевидно, что необходимы дальнейшие исследования интермиттирующего приема ИГКС при легкой БА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Global strategy for asthma management and prevention (2017 Update) (http://ginasthma.org/).
2. Бронхиальная астма. Клинические рекомендации МОО «Российское респираторное общество» и ММО «Педиатрическое респираторное общество» (spulmo.ru).
3. Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Архипов В.В., Белевский А.С., Визель А.А., Демко И.В., Емельянов А.В., Ильина Н.И., Курбачева О.М., Лещенко И.В., Ненашева Н.М., Овчаренко С.И., Фассахов Р.С. от лица экспертной группы. Принципы выбора терапии для больных легкой бронхиальной астмой. Согласованные рекомендации РААКИ и РРО. *Практическая пульмонология*, 2017, 1: 82-92.
4. Panzner P, Malkusová I, Vachová M, Liska M, Brodská P, Ruzicková O, Maly M. Bronchial inflammation in seasonal allergic rhinitis with or without asthma in relation to natural exposure to pollen allergens. *Allergol Immunopathol (Madr),* 2015, 43(1): 3-9.
5. Com-Ruelle L, Crestin B, Dumesnil S [L_asthme en France selon les stades de ser'ver' riter'] (in French). Paris: CREDES, 2000 rapport no 1290.
6. Zureik M, Neukirch C, Leynaert B, Liard R, Bousquet J, Neukirch F. Sensitisation to airborne moulds and severity of asthma: cross-sectional study from European Community respiratory health survey. *Br Med J*, 2002, 325: 411-414.
7. Liard R, Leynaert B, Zureik M, Beguin FX, Neukirch F. Using global initiative for asthma guidelines to assess asthma severity in populations. *Eur Respir J,* 2000, 16: 615-620.
8. Rabe KF, Adachi M, Lai CK, Soriano JB, Vermeire PA, Weiss KB et al. Worldwide severity and control of asthma in children and adults: the global asthma insights and reality surveys. *J Allergy Clin Immunol,* 2004, 114: 40-47.
9. Dusser D, Montani D, Chanez P, de Blic J, Delacourt C, Deschildre A, Devillier P, Didie A, Leroyer C, Marguet C, Martinat Y, Piquet J, Raherison C, Serrier P, Tillie-Leblond, Tonnel A-B, de Lara MT, Humbert M. Mild asthma: an expert review on epidemiology, clinical characteristics and treatment recommendations. *Allergy,* 2007, 62: 591-604.
10. Settipane GA, Greisner WA 3rd, Settipane RJ. Natural history of asthma: a 23-year followup of college students. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2000, 84(5): 499.
11. Ernst P, Cai B, Blais L, Suissa S. The early course of newly diagnosed asthma. *Am J Med*, 2002, 112(1): 44.
12. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, Mauger DT, Boehmer SJ, Szefler SJ, Bacharier LB, Lemanske RF Jr, Strunk RC, Allen DB, Bloomberg GR, Heldt G, Krawiec M, Larsen G, Liu AH, Chinchilli VM, Sorkness CA, Taussig LM, Martinez FD. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. *N Engl J Med*, 2006, 354(19): 1985.
13. Murray CS, Woodcock A, Langley SJ, Morris J, Custovic A. Secondary prevention of asthma by the use of Inhaled Fluticasone propionate in Wheezy Infants (IFWIN): doublr-blind, randomized, control study. *Lancet,* 2006, 368: 754-762.
14. Strunk RC, Sternberg AL, Szefler SJ, Zeiger RS, Bender B, Tonascia J, Childhood Asthma Management Program (CAMP) Research Group. Long-term budesonide or nedocromil treatment, once discontinued, does not alter the course of mild to moderate asthma in children and adolescents. *J Pediatr*, 2009, 154(5): 682. Epub 2009 Jan 23.
15. Fuhlbrigge AL, Adams RJ, Guilbert TW, Grant E, Lozano P, Janson Sl et al.The burden of asthma in the United States: level and distribution are dependent on interpretation of the national asthma education and prevention program guidelines. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, 166: 1044-1049.
16. Pauwels RA, Pedersen S, Busse WW, Tan WC, Chen YZ, Ohlsson SV et al. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial. *Lancet,* 2003, 361: 1071-1076.
17. Levy ML. The national review of asthma deaths: what did we learn andwhat needs to change? *Breathe*, 2015 March, 11(1).
18. Salmeron S, Liard R, Elkharrat D, Muir J, Neukirch F, Ellrodt A. Asthma severity and adequacy of management in accident and emergency departments in France: a prospective study. *Lancet*, 2001, 358: 629-635.
19. Mitchell I, Tough SC, Semple LK, Green FH, Hessel PA. Near-fatal asthma:a population-based study of risk factors. *Chest,* 2002, 121: 1407–1413.
20. Williams LK, Joseph CL, Peterson EL, Wells K, Wang M, Chowdhry VK, Walsh M, Campbell J, Rand CS, Apter AJ, Lanfear DE, Tunceli K, Pladevall M. Patients with asthma who do not fill their inhaled corticosteroids: a study of primary nonadherence. *J Allergy Clin Immunol*, 2007 Nov, 120(5): 1153-1159. Epub 2007 Oct 22.
21. Bender BG, Pedan A, Varasteh LT. Adherence and persistence with fluticasone propionate/salmeterol combination therapy. *J Allergy Clin Immunol*, 2006 Oct, 118(4): 899-904. Epub 2006 Sep 8.
22. Apter AJ1, Reisine ST, Affleck G, Barrows E, ZuWallack RL. Adherence with twice-daily dosing of inhaled steroids. Socioeconomic and health-belief differences. *Am J Respir Crit Care Med*, 1998 Jun, 157(6 Pt 1): 1810-1877.
23. Архипов В.В., Григорьева Е.В., Гавришина Е.В. Контроль над бронхиальной астмой в России: результаты многоцентрового наблюдательного исследования НИКА. *Пульмонология,* 2011, 6: 80-86.
24. Boushey HA, Sorkness CA, King TS et al. Daily versus as-needed corticosteroids for mild persistent asthma. *N Engl J Med*, 2005, 352: 1519-1528.
25. Papi A, Canonica GW, Maestrelli P et al. Rescue use of beclomethasone and albuterol in a single inhaler formild asthma. *N Engl J Med*, 2007, 356: 2040-2052.
26. Martinez FD, Chinchilli VM, Morgan WJ et al. Use of beclomethasone dipropionate as rescue treatment for children with mild persistent asthma (TREXA): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2011, 377: 650-657.
27. Chauhan BF, Chartrand C, Ducharme FM. Intermittent versus daily inhaled corticosteroids for persistent asthma in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013 Feb 28, 2: CD009611. doi: 10.1002/14651858. CD009611.pub3.
28. Chong J, Haran C, Chauhan BF, Asher I. Intermittent inhaled corticosteroid therapy versus placebo for persistent asthma in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015 Jul 22, 7: CD011032. doi: 10.1002/14651858. CD011032.pub2.
29. Ненашева Н.М. Новые возможности терапии легкой бронхиальной астмы. *Медицинский совет*, 2016, 15: 33-40.

10.21518/2079-701X-2017-18-102-106

А.А. ВИЗЕЛЬ, д.м.н., профессор, **И.Ю. ВИЗЕЛЬ**, к.м.н., **Э.Д. ГИЗАТУЛЛИНА**, к.м.н.
Казанский государственный медицинский университет Минздрава России

КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД

К ТЕРАПИИ ОСТРЫХ И ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

Представлен обзор зарубежной и отечественной литературы, посвященной применению фитопрепарата Миртол, который представляет собой оригинальный растительный комплекс, стандартизированный по содержанию трех компонентов: d-лимонена, 1,8-цинеола, α-пинена. Клиническая эффективность Миртола стандартизированного была доказана в лечении острого и хронического риносинусита, острого и хронического бронхита и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Исследования показали, что препарат обладает широким фармакодинамическим профилем действия (муколитический, секретолитический, секретомоторный, антиоксидантный, противовоспалительный и антибактериальный эффекты) при высоком уровне безопасности.

***Ключевые слова**: Миртол стандартизированный, ГелоМиртол®, ГелоМиртол® форте, фитопрепарат, синусит, риносинусит, бронхит, хроническая обструктивная болезнь легких.*

A.A. VISEL, MD, Prof., I.Y. VISEL, PhD in medicine, E.D. GIZATULLINA, PhD in medicine
Kazan State Medical University of the Ministry of Health of Russia

COMPLEX APPROACH TO THERAPY OF ACUTE AND CHRONIC DIEASES OF RESPIRATORY ORGANS

A review of the foreign and Russian literature devoted to application of the herbal medicine Myrtol standardized, an original vegetative complex standardized by the content of three components: d-limonen, 1,8-cyneol, α-pinene. The clinical effectiveness of the standardized Myrtol was proved in the therapy of acute and chronic rhinosinusitis, acute and chronic bronchitis and chronic obstructive lung disease (COPD). The studies showed that the drug has a wide pharmacodynamic profile of action (mycolytic, secretolytic, secretomotor, antioxidant, anti-inflammatory and antibacterial effects) with high safety profie.

***Keywords**: Myrtol standardized, GeloMyrtol®, GeloMyrtol® Forte, herbal medicine, sinusitis, rhinosinusitis, bronchitis, chronic obstructive lung disease.*

Болезни органов дыхания являются распространенной группой заболеваний, сопровождающихся высокой частотой временной утраты трудоспособности, а при их хронических формах – инвалидности и смертности. Заболевания верхних и нижних дыхательных путей тесно связаны, поскольку являются отражением патологии разных участков одной системы. В связи с многообразием патогенетических механизмов для эффективного лечения пациентов с заболеваниями респираторного тракта оптимально использовать лекарственные препараты, одновременно действующие на различные звенья патогенеза заболевания, позволяющие восстановить мукоцилиарный клиренс и освободить околоносовые пазухи и бронхиальное дерево от патологически измененного секрета. Это достигается в значительной степени благодаря применению мукоактивных средств, которые объединяются в группы муколитических, секретомоторных и секретолитических препаратов.

Мукоактивные препараты применяются в терапии острых форм риносинуситов и бронхитов, подходят для длительного лечения хронических заболеваний и для профилактики обострений.

В национальных клинических рекомендациях по лечению хронической обструктивной болезни легких отмечено, что мукоактивные препараты уменьшают риск обострений ХОБЛ и не вызывают значимых побочных эффектов (уровень доказательности В) [1]. Глобальная инициатива GOLD также рекомендует муколитики больным, не получающим ингаляционные глюкокортикостероиды [2].

Среди существующих мукоактивных препаратов особое место занимает фитопрепарат Миртол стандартизированный, полученный методом многоступенчатой дистилляции растительных субстанций. Точность дозирования действующего вещества в каждой капсуле гарантирована за счет стандартизации Миртола по содержанию трех монотерпенов: d-лимонена, 1,8-цинеола, α-пинена. Данные монотерпены в первую очередь являются биологическими маркерами и не охватывают всего спектра фармакологических действий. После приема внутрь капсулы, покрытой кишечнорастворимой оболочкой, ее содержимое всасывается в тонкой кишке и частично выводится через дыхательные пути, где проявляет фармакологические свойства [3–8].

Препараты ГелоМиртол® и ГелоМиртол® форте, содержащие в качестве активного вещества Миртол стандартизированный, применяются в комплексной терапии воспалительных заболеваний дыхательных путей. Препарат ГелоМиртол® (120 мг) применяется у детей с 6 лет, ГелоМиртол® форте (300 мг) – у взрослых и детей с 10 лет.

ФАРМАКОДИНАМИКА

Исследования показали, что Миртол стандартизированный обладает широким фармакодинамическим профилем действия (муколитический, секретолитический, секретомоторный, антиоксидантный, противовоспалительный и антибактериальный эффекты) [9]. Основу составляют три терапевтических эффекта: мукосекретолитический, противовоспалительный и антибактериальный. Мукосекретолитический эффект проявляется в снижении вязкости патологически измененного секрета за счет разрыва дисульфидных связей, увеличении секретолиза и частоты колебаний ресничек мерцательного эпителия, что приводит к улучшению оттока секрета из околоносовых пазух и бронхов, и нормализации мукоцилиарного клиренса [10]. Противовоспалительное и антиоксидантное действие обусловлено нейтрализацией агрессивных ОН-радикалов, подавлением синтеза этилена и снижением уровня гистамина [5]. Кроме того, Миртол снижает концентрацию лейкотриенов и простагландина Е2 [6]. Антибактериальный эффект – в бактериостатическом действии на наиболее частых возбудителей заболеваний дыхательных путей: *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* [11].

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Биодоступность и фармакокинетика Миртола стандартизированного были изучены в открытом рандомизированном перекрестном исследовании. Абсорбция α-цинеола при приеме капсул ГелоМиртол® составила 93,2% и 95,6% для ГелоМиртола® форте. Кишечнорастворимая капсула предупреждала быстрое всасывание и создание пиковой концентрации и обеспечивала «фазу плато» в течение нескольких часов после приема препарата [4].

БЕЗОПАСНОСТЬ

Накопленный широкий клинический опыт применения препаратов Миртола стандартизированного как за рубежом, так и в России подтверждает его высокую безопасность. Препарат хорошо переносится пациентами, не вызывает многочисленных побочных эффектов, разрешен к применению у детей, у беременных во 2-м и 3-м триместре, у больных с сахарным диабетом и может применяться в комплексной терапии.

Нежелательные явления при приеме ГелоМиртола® и ГелоМиртола® форте развиваются нечасто (≥1/1000, <1/100): со стороны ЖКТ (тошнота, диарея, рвота); аллергические реакции (одышка, отек лица, кожная сыпь, зуд). Очень редко (<1/10000) возможно повышение подвижности камней в почках и желчном пузыре.

Ввиду отсутствия развития толерантности и многочисленных побочных эффектов, препараты Миртола стандартизированного можно использовать для длительного лечения или для профилактики обострений хронических форм заболевания [9].

ОСТРЫЙ СИНУСИТ

Высокая эффективность Миртола стандартизированного (ГелоМиртол® форте) в терапии острого риносинусита была доказана в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом мультицентровом исследовании. Анализ результатов лечения продемонстрировал достоверно менее выраженные клинические симптомы риносинусита в основной группе по сравнению с группой, получавшей плацебо. Прием Миртола стандартизированного позволял избежать проведения антибиотикотерапии у 92,7% пациентов после 6 ± 2 дней лечения, а в группе плацебо необходимость проведения дальнейшей антибиотикотерапии выявлена у 12,6% пациентов.

ХРОНИЧЕСКИЙ СИНУСИТ

Оценка эффективности Миртола стандартизированного (ГелоМиртол® форте) в лечении хронического синусита проведена в ходе рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого мультицентрового исследования. Клинический эффект был подтвержден контрольными компьютерными томограммами пазух: в группе пациентов, принимавших ГелоМиртол® форте в течение трех месяцев, отмечено значительное улучшение рентгенологической картины околоносовых пазух по сравнению с группой плацебо [12].

ОСТРЫЙ БРОНХИТ

В рандомизированном двойном слепом активно- и плацебо-контролируемом многоцентровом клиническом исследовании изучалось терапевтическое действие Миртола стандартизированного в сравнении с цефуроксимом, амброксолом и плацебо. В исследовании приняли участие 676 пациентов с клиникой острого бронхита.

Миртол способствует более быстрому и выраженному улучшению клинического состояния в сравнении с плацебо и имеет преимущества перед другими контрольными группами в отношении многих исследуемых параметров. Авторы высказали мнение, что препарат может быть альтернативой антибактериальной терапии у больных острым бронхитом [13].

Исследования показали, что Миртол стандартизированный обладает широким фармакодинамическим профилем действия (муколитический, секретолитический, секретомоторный, антиоксидантный, противовоспалительный и антибактериальный эффекты)

Преимущества Миртола (ГелоМиртол® форте) в терапии острого бронхита в сравнении с плацебо были подтверждены в другом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом мультицентровом исследовании. Переносимость и безопасность была идентич-

на плацебо. Преимущества Миртола стандартизированного состояли в более раннем сокращении приступов кашля – на 6–7-й день лечения уже у 50% пациентов выявлена положительная динамика, снижении частоты дневных приступов кашля на 62,1% на 9-й день терапии, улучшении отхождения мокроты и уменьшении случаев ночных пробуждений вследствие кашля. Частота ответа на лечение (излечение/уменьшение симптомов) в любой момент оценки на фоне терапии ГелоМиртолом® форте была также значительно выше, чем в группе плацебо.

Ввиду отсутствия развития толерантности и многочисленных побочных эффектов, препараты Миртола стандартизированного можно использовать для длительного лечения или для профилактики обострений хронических форм заболевания

Через 14 дней терапии частота ответа на лечение в группе приема активного вещества составила более 90%. Показатели по шкале оценки тяжести бронхита (Bronchitis Severity Score – BSS) в начале исследования были идентичны в обеих группах. Во время исследования оценка по BSS в группе ГелоМиртола® быстро уменьшалась и при каждом плановом обследовании была статистически значимо ниже, чем оценка в группе плацебо. Это относится и к оценкам по субшкалам BSS (например, кашель, количество мокроты, хрипы, боль в груди, одышка) [14].

ХРОНИЧЕСКИЙ БРОНХИТ

Миртол стандартизированный также был изучен в режиме длительной терапии больных хроническим бронхитом в зимнее время года (1 капсула 300 мг 3 раза в сутки в течение 6 мес.) у 246 взрослых. Анализ результатов лечения показал снижение частоты рецидивов на протяжении 6-месячного курса лечения. В группе, получавшей Миртол стандартизированный, достоверно ($p < 0,01$) у большего количества пациентов не наблюдалось обострений (72%) по сравнению с группой, получавшей плацебо (53%). В группе Миртола не было пика сезонных обострений, тогда как в группе, получавшей плацебо, наблюдался пик частоты обострений в 3-м месяце лечения, которого не было в группе, получавшей активное лечение. Среди получавших Миртол было меньше больных, которым потребовалось назначение антибиотика. Было сделано заключение, что долгосрочная терапия на протяжении 6 месяцев хронического бронхита Миртолом стандартизированным снижает частоту и интенсивность рецидивов [15]. Данное клиническое исследование учитывалось в Кохрановском центральном регистре контролируемых исследований среди отобранных 34 из нескольких сотен работ и одно из немногих получило 4 из 5 возможных баллов при оценке качества [16].

Влияние Миртола стандартизированного (1 капсула 300 мг 3 раза в сутки в течение 6 мес.) на частоту обострений у взрослых пациентов с хроническим бронхитом с обструктивным компонентом ($n = 260$, из них с ХОБЛ $n = 64$) было оценено в рамках ретроспективного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования. Анализ результатов лечения показал достоверно значимое снижение количества обострений в группе Миртола после завершения 6-месячного курса лечения (Миртол – 29%, плацебо – 55%, $p = 0,031$); снижение частоты рецидивов на протяжении 6-месячного курса лечения (Миртол – 10, плацебо – 21, $p = 0,012$); число пациентов с отсутствием симптомов кашля и отделяемой мокроты, а также пациентов со слабовыраженными проявлениями после 2-х и 3-х месяцев лечения было стабильно высоким в группе Миртола по сравнению с плацебо (спустя 2 мес.: Миртол – 25%, плацебо – 11%, $p < 0,05$; спустя 3 мес.: Миртол – 26%, плацебо – 14%, $p < 005$). Было сделано заключение, что Миртол, влияя на частоту рецидивов, стабилизирует течение заболевания у пациентов с ХОБЛ и хроническим бронхитом с частыми обострениями [17].

ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ (ХОБЛ)

В приведенной выше работе [18] часть больных имела ХОБЛ, и Миртол показал свою эффективность в клинике. При исследовании культуры макрофагов, полученных от больных ХОБЛ III-IV стадии GOLD, были доказаны не только антиоксидантные свойства Миртола, но и его способность достоверно снижать высвобождение фактора некроза опухоли альфа и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, что выгодно отличало его от масла эвкалипта и апельсинового масла [18]. В эксперименте на крысах, подвергавшихся воздействию табачного дыма и внутритрахеальной инокуляции *Pseudomonas aeruginosa,* применение Миртола стандартизированного приводило к снижению гиперсекреции, снижению выработки интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли альфа, уменьшению бактериовыделения [19].

На фоне препарата ГелоМиртол® форте отмечается более быстрая динамика уменьшения клинических проявлений у большего числа пациентов, страдающих острым и обострением хронического синусита, по сравнению с контрольной группой

Клинически значимый эффект ГелоМиртола® форте по эффективности и переносимости был оценен у больных ХОБЛ в двойном слепом РКИ в сравнении с плацебо. Было установлено, что такие клинические параметры, как объем и цвет мокроты, способность к откашливанию, приступы кашля, общие характеристики кашля и одышка, достоверно улучшались у больных, получавших в течение 14 дней ГелоМиртол® форте, в сравнении с группой плацебо. Как врачи-исследователи, так и пациенты оценили положительно действие ГелоМиртола® форте и отметили его хорошую переносимость [20].

Миртол стандартизированный был также изучен в клинике обострений ХОБЛ. 89 больных с обострением ХОБЛ были рандомизированы и разделены на группы, получавшие 300 мг три раза в день Миртол стандартизированный, и контрольную группу, получавшую повседневное свое лечение. Через 2 недели лечения Миртолом стандартизированным произошло достоверное уменьшение клинических симптомов, улучшение параметров газов крови (PaO/FiO и PaCO), параметров спирограммы (объема форсированного выдоха за 1 с ($ОФВ_1$) в литрах и в процентах к должным величинам) в сравнении с контрольной группой [21].

ПРИМЕНЕНИЕ В ПЕДИАТРИИ

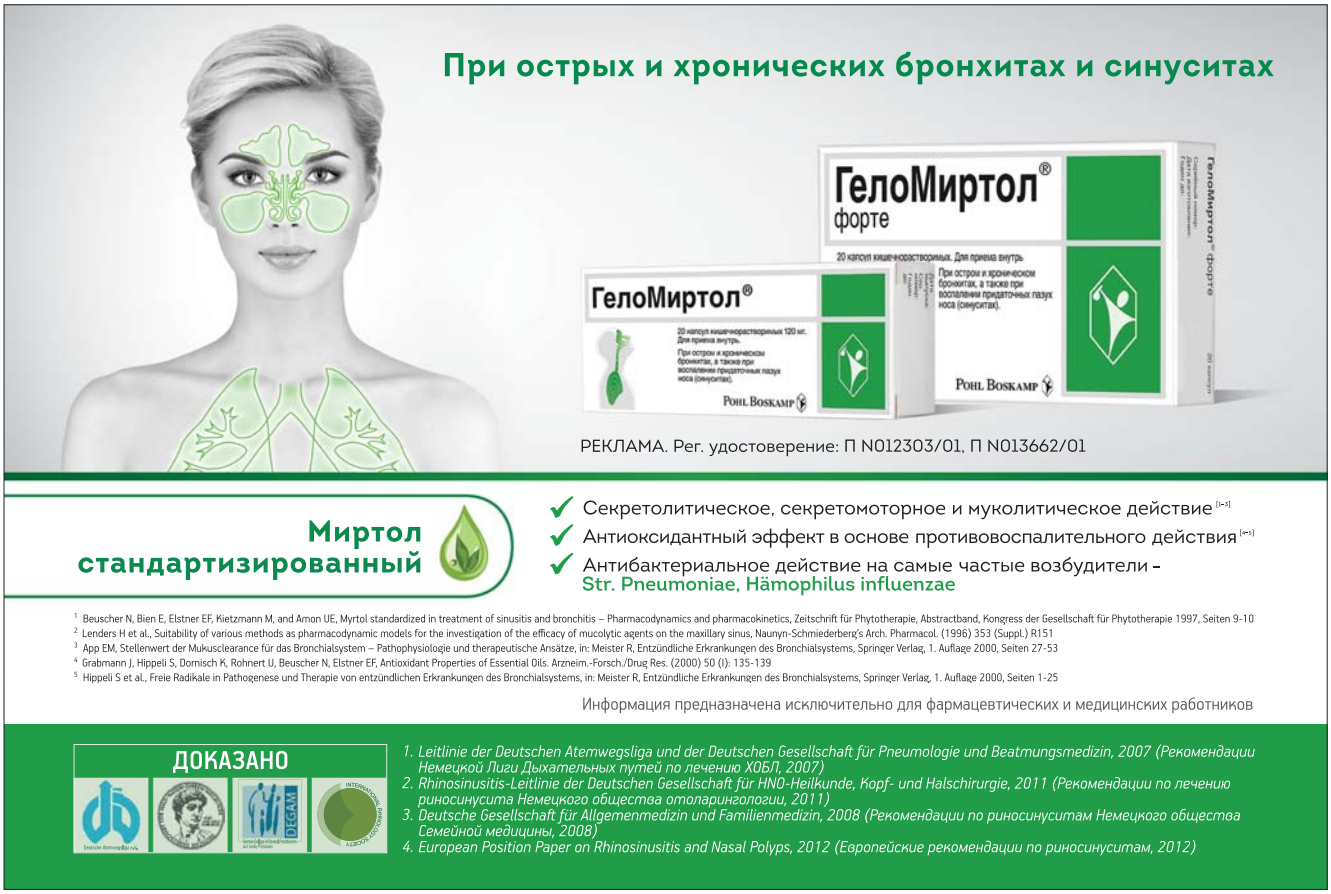
Миртол стандартизированный был исследован в мультицентровом постмаркетинговом исследовании, в которое были включены 511 детей в возрасте от 3 до 17 лет с острым и хроническим синуситом и бронхитом, а также синубронхиальным синдромом. Все контролируемые в ходе исследования симптомы и клинические признаки показали значительное улучшение. Было показано, что доля детей с регрессом симптоматики (боль при надавливании в точках выхода нерва, головная боль, боль в придаточных пазухах носа при поколачивании) после двухнедельного курса лечения всегда превышала 95%. В целом эффект препарата был оценен большинством врачей, пациентов и их родителей как «очень хороший». 80% детей не отметили проблем при проглатывании капсул [22].

ДАННЫЕ ОТЕЧЕСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАТЕЛЕЙ

Большинство отечественных исследований Миртола стандартизированного были посвящены риносинуситам.

Сотрудники Российской медицинской академии непрерывного последипломного образования наблюдали за 60 детьми в возрасте от 6 до 10 лет с диагнозом «острый синусит». 30 детям был назначен Миртол стандартизированный в дозе 120 мг 3 раза в день в течение 7 дней. Анализ показателей визуально-аналоговой шкалы, отражающих выраженность ринореи, заложенности носа и кашля, показал достоверную разницу в выраженности заложенности носа уже на 3-й день от начала лечения: 3,2 ± 0,2 балла в группе контроля, 2,4 ± 0,3 балла в основной группе, достоверная разница в выраженности ринореи и кашля была зафиксирована на 7-й и 14-й день после начала лечения. В группе приема Миртола было отмечено достоверное снижение длительности применения сосудосуживающих препаратов. Нежелательных реакций не было ни у одного пациента [23].

Группа исследователей НИКИО им. Л.И. Свержевского изучала эффективность и безопасность Миртола при лечении больных острым гнойным и обострением хронического гнойного синусита. На фоне применения препарата ГелоМиртол® форте отмечается более быстрая динамика уменьшения клинических проявлений у большего числа пациентов, страдающих острым и обостре-



нием хронического синусита, по сравнению с контрольной группой [24].

На кафедре оториноларингологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова было проведено открытое контролируемое исследование эффективности и переносимости препарата ГелоМиртол® форте при лечении острого риносинусита и обострении хронического риносинусита легкой степени тяжести. Была достигнута достоверная более выраженная динамика клинических и рентгенологических параметров к третьему визиту ($p \leqslant 0,05$) в сравнении с контрольной группой. Применение препарата ГелоМиртол® форте позволило отказаться от проведения дополнительного лечения, включая антибактериальную терапию, у 77% пациентов. Препарат ГелоМиртол® форте хорошо переносился пациентами и не вызывал нежелательных побочных явлений. Авторы рекомендовали препарат в качестве монотерапии при остром и хроническом риносинусите легкой степени тяжести [25].

В Челябинске проведено исследование клинической эффективности Миртола стандартизированного в лечении рецидивов острого риносинусита у детей. Оценка результатов показала, что применение ГелоМиртол® и ГелоМиртол® форте является высокоэффективным и безопасным методом лечения, позволяет сократить продолжительность дней терапии и количество рецидивов заболевания [26].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Накопленный широкий клинический опыт применения препаратов на основе Миртола стандартизированного (ГелоМиртол®, ГелоМиртол® форте) как за рубежом, так и в России, данные более 100 научных исследований, в общей сложности включивших более 7 000 пациентов, в т. ч. тысячу детей, подтвердили высокую лечебную эффективность и хорошую переносимость препарата.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Лещенко И.В., Мещерякова Н.Н., Овчаренко С.И., Шмелёв Е.И. Российское респираторное общество: Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*, 2014, 3: 16-36.
2. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (GOLD): 2017 report 2017: 123 p. www.coldcopd.prg.
3. Behrbohm H, Kaschke O, Sydow K. Effect of the phytogenic secretolytic drug Gelomyrtol forte on mucociliary clearance of the maxillary sinus. *Laryngorhinootologie*, 1995, 74: 733-737.
4. Zimmermann T, Seiberling M, Thomann P, Karabelnik D. The relative bioavailability and pharmacokinetics of standardized myrtol. Arzneimittelforschung. 1995; 45: 1198–1201.
5. Grassmann J, Hipelli S, Dornisch K, Rohnert U, Beuscher N, Elstner EF. Antioxidant Properties Of Essential Oils. Possible explanations for their anti-inflammatory effects. *Arzneimittelforschung*, 2000, 50(02): 135-139.
6. Beuscher N, Keitzmann M, Bien E, Champeroux P. Interference of Myrtol standardized with inflammatory and allergic mediators. *Arzneimittelforschung*, 1998, (48): 985-989.
7. Beeh KM, Beier J, Candler H, Wittig T. Effect of ELOM-080 on exacerbations and symptoms in COPD patients with a chronic bronchitis phenotype – a post-hoc analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.,* 2016, 11: 2877-2884.
8. Federspil P, Wulkow R, Zimmermann T. Effects of standardized Myrtol in therapy of acute sinusitis – Results of a double-blind, randomized multicenter study compared with placebo. *Laryngorhinootologie*, 1997, 76: 23–27.
9. Виттиг Т. Миртол стандартизированный. Клиническая документация, Россия, 2009, 1-е издание, ISBN 3-8796-071-6: 22-44.
10. Lai Y, Dilidaer D, Chen B, Xu G, Shi J, Lee RJ, Cohen NA. In vitro studies of a distillate of rectified essential oils on sinonasal components of mucociliary clearance. *American journal of rhinology and allergy*, 2014, 28(3): 244-248.
11. Christoph F, Kaulfers P, Stahl-Biskup E. In vitro Evaluation of the Antibacterial Activity of β-Triketones Admixed to Melaleuca Oils. *Planta Med*, 2001, 67(08): 768-771.
12. De Mey C, Riechelmann H. A Multi-centre, randomised, placebo-controlled, double-blind, repeateddose, parallel group study to assess the efficacy and tolerability of Myrtol in patients with chronic sinusitis. P9806GF. Köhne-Volland R. Addendum zur Konfirmatorischen Datenanalyse, Myrtol Standardisiert Dokumentation. 2008 German.
13. Matthys H, de Mey C, Carls C, Rys A, Geib A, Wittig T. Efficacy and tolerability of myrtol standardized in acute bronchitis A multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled parallel group clinical trial vs cefuroxime and ambroxol. *Arzneimittelforschung*, 2000, 50: 700–711.
14. Gillissen A, Wittig T, Ehmen M, Krezdorn HG, de Mey C. A multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial on the efficacy and tolerability of GeloMyrtol® forte in acute bronchitis. *Drug Res (Stuttg)*, 2013, 63: 19–27.
15. Meister R, Wittig T, Beuscher N, de Mey C. Efficacy and tolerability of myrtol standardized in longterm treatment of chronic bronchitis. A double-blind, placebo-controlled study Study Group Investigators. *Arzneimittelforschung*, 1999, 49: 351–358.
16. Poole P, Chong J, Cates CJ. Mucolytic agents versus placebo for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, 7: CD001287. doi: 10.1002/14651858.CD001287.pub5.
17. Beeh KM, Beier J, Candler H, Wittig T. Effect of ELOM-080 on exacerbations and symptoms in COPD patients with a chronic bronchitis phenotype – a post-hoc analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis*., 2016, 11: 2877-2884.
18. Rantzsch U, Vacca G, Dück R, Gillissen A. Anti-inflammatory effects of Myrtol tandardized and other essential oils on alveolar macrophages from patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Med Res*, 2009, 14(Suppl 4): 205–209.
19. Cao L, Chen Y, Zhao Y, Zhang H, Wang S, Wang Z, et al. Effect of Myrtol standardized on mucus hypersecretion and clearance of *Pseudomonas aeruginosa* in a rat model of chronic obstructive pulmonary disease. *Arzneimittelforschung*, 2011, 61: 685–692.
20. Ulmer WT, Schött D. Chronic obstructive bronchitis. Effect of Gelomyrtol forte in a placebo-controlled double-blind study. *Fortschr Med*, 1991, 109: 547–550.
21. Hua ZQ, Chang YJ. Clinical study of decoction of invigorating Qi and clearing lung combined standardized myrtol on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD). *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*, 2013, 38: 440–442.
22. Sengespeik HC, Zimmermann T, Peiske C, de Mey C. Myrtol standardized in the treatment of acute and chronic respiratory infections in children. A multicenter post-marketing surveillance study. *Arzneimittelforschung*, 1998, 48: 990–994.
23. Карпова Е.П., Тулупов Д.А., Емельянова М.П. Возможности Миртола стандартизированного в терапии острого риносинусита у детей. *Вестник оториноларингологии*, 2016, 81(1): 47-50.
24. Кунельская Н.Л. и др. Муколитическая терапия острых и хронических риносинуситов. *Медицинский совет*, 2015, 3: 8-12.
25. Овчинников А.Ю., Эдже М.А., Хон Е.Н., Коростелев С.А. Острый риносинусит: основные заблуждения и возможности стандартизированной терапии. *Медицинский совет*, 2016, 6: 28-31.
26. Зырянова К.С., Белошангин А.С., Коркмазов М.Ю. и др. Применение фитотерапевтического лекарственного препарата в лечении и профилактике острых риносинуситов у детей г. Челябинска. *Педиатрический вестник Южного Урала*, 2016, 1: 49-53.

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ,
ПОСВЯЩЕННАЯ МЕЖДУНАРОДНОМУ ДНЮ ХОБЛ

«ХОБЛ - сегодня и завтра»

ТЕМАТИЧЕСКАЯ ВЫСТАВОЧНАЯ ЭКСПОЗИЦИЯ

21 НОЯБРЯ 2017 ГОДА

Здание Правительства Москвы (ул. Новый Арбат, 36)

Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в Научно-практической конференции, посвященной международному дню ХОБЛ, **«ХОБЛ - сегодня и завтра»**, которая состоится **21 ноября 2017 года** в Здании Правительства Москвы. Данная конференция проводится в рамках направления **«Внедрение новых медицинских технологий, методик лечения и профилактики заболеваний в практическое здравоохранение»**.

Конференция проводится под патронатом:

Департамента здравоохранения города Москвы

Московского отделения МОО «Российское Респираторное Общество»

Цель конференции:

Информирование специалистов отрасли о новых данных и эффективных методах профилактики и лечения ХОБЛ, внедрении современных медицинских технологий в клиническую и амбулаторно-поликлиническую практику.

Основные вопросы:

- ХОБЛ сегодня и завтра.
- Функциональная диагностика ХОБЛ - правила и противоречия.
- Особенности клинической картины ХОБЛ.
- ХОБЛ и сопутствующая патология.
- Лечение ХОБЛ – традиция и будущее.
- Реабилитация больного ХОБЛ.

Докладчики и аудитория:

В работе конференции примут участие руководители и врачи - специалисты больниц, клиник Москвы и Московской области. С докладами по тематике конференции выступят главные специалисты Департамента здравоохранения города Москвы, Министерства здравоохранения Российской Федерации, ведущие ученые и практики.

Выставочная экспозиция:

В рамках конференции организуется тематическая выставочная экспозиция производителей и дистрибьюторов лекарственных средств, для лечения и реабилитации больных ХОБЛ.

Вход на мероприятие свободный, по пригласительным билетам.
Организована online трансляция конференции.

Организатор:

Информационно-выставочное агентство «ИнфоМедФарм Диалог»
127055, Москва, ул. Сущевская, д. 25, корп. 1
Тел./факс: 8 (495) 797-62-92, 8 (499) 750-07-27
Сайт: www.imfd.ru

10.21518/2079-701X-2017-18-108-114

И.В. ЛЕЩЕНКО, д.м.н., профессор, Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, медицинское объединение «Новая больница», Екатеринбург

ВНЕБОЛЬНИЧНАЯ ПНЕВМОНИЯ У ВЗРОСЛЫХ:

ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ В АМБУЛАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ

Внебольничная пневмония (ВП) – распространенное и в то же время плохо диагностируемое в амбулаторных условиях заболевание. Решение о госпитализации пациента или лечении его в домашних условиях является наиболее важным клиническим заключением, принимаемым врачом в течение всей болезни. Больные с нетяжелым течением ВП с медицинских позиций лечатся амбулаторно. Оценка тяжести состояния пациента ВП проводится на основании прогностической шкалы Confusion-Respiratory rate-Blood pressure (CRB)-65 и критериев синдрома системной воспалительной реакции (СВР). Больные ВП, имеющие по шкале CRB-65 1 балл и более и/или синдром СВР, госпитализируются в экстренном порядке. В соответствии с национальными рекомендациями по ВП амоксициллин применяется для лечения нетяжелой ВП в качестве монотерапии (1-я группа больных ВП). Амоксициллин стабилен в кислой среде, а прием пищи на абсорбцию препарата не влияет. Амоксициллин связывается с белками плазмы примерно на 20% и легко проникает через гистогематические барьеры. Препарат активен против аэробных респираторных грамположительных *Staphylococcus spp.* (кроме тех штаммов, которые продуцируют пенициллиназу), *Streptococcus pneumoniae* и аэробных респираторных грамотрицательных микроорганизмов (*Haemophilus influenzae, Escherichia coli,* некоторых штаммов *Klebsiella*).

Ключевые слова: *внебольничная пневмония, амбулаторное лечение, амоксициллин.*

I.V. LESCHENKO, MD, Prof., Ural State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Medical Association Novaya Bolnitsa, Yekaterinburg

COMMUNITY AQUIRED PNEUMONIA IN ADULTS: POSSIBILITIES OF TREATMENT IN OUTPATIENT CONDITIONS

Community-acquired pneumonia (CAP) is a common and poorly diagnosed disease in the outpatient setting. The decision on hospitalization of the patient or treating him at home is the most important clinical conclusion made by the doctor in the course of the disease. Patients with non-severe course of CAP with the medical point of view are treated on an outpatient basis. Assessment of the severity of the patient CAP is based on the predictive Confusion-Respiratory rate – Blood pressure (CRB)-65 and criteria of systemic inflammatory response syndrome (SVR). CAP patients with a scale CRB 65 score 1 or more and/or syndrome SVR are hospitalized on an emergency basis. In accordance with the national guidelines for VAP amoxicillin is used to treat uncomplicated CAP as monotherapy (Group 1 included CAP patients). Amoxicillin is stable in an acidic environment and food intake doesn't affect the drug absorption. Amoxicillin binds to plasma proteins by about 20% and easily permeates through histohematic barriers. The drug is active against aerobic gram-positive respiratory Staphylococcus spp. (except those strains producing penicillinase), Streptococcus pneumoniae and aerobic gram-negative respiratory organisms (Haemophilus influenzae, Escherichia coli, some strains of Klebsiella).

Keywords: *community-acquired pneumonia, outpatient treatment, amoxicillin.*

Эпидемиологическими исследованиями установлено, что более 25% больных ежедневно обращаются к врачам в связи с заболеваниями дыхательных путей. Около одной трети из них приходится на инфекционные заболевания нижних отделов дыхательных путей.

Внебольничная пневмония (ВП) является одним из наиболее распространенных заболеваний органов дыхания. По данным МЗ РФ, заболеваемость ВП в 2015 г. составила 406,9/100 тыс., по Свердловской области в 2016 г. – 550/100 тыс. населения [1].

Пневмония – распространенное и в то же время плохо диагностируемое в амбулаторных условиях заболевание. Только у одной трети пациентов с пневмонией правильный диагноз устанавливается при обращении к врачу, из них в первые три дня болезни лишь у 35% заболевших. Между тем ранняя диагностика пневмонии и своевременно начатое лечение во многом определяют течение и прогноз заболевания.

Решение о госпитализации пациента или лечении его в домашних условиях является, возможно, наиболее важным клиническим заключением, принимаемым врачом в течение всей болезни. Это решение имеет непосредственное отношение к определению места, оценке лабораторных исследований, выбору антибактериальной терапии и стоимости лечения.

В настоящее время принятый среди российских врачей принцип обязательной госпитализации всех пациентов с пневмонией утратил свое значение.

Немаловажна и экономическая сторона такой переориентации тактики лечения, поскольку хорошо известно, что госпитализация значительно его удорожает. В нынешних условиях преимущества стационара перед поликлиникой часто являются эфемерными. Стационары зачастую не могут предложить условия пребывания лучше домашних, а скученность в палатах, особенно в осенне-зимний период, способствует распространению инфекции, возникновению нозокомиальных пневмоний.

В международных исследованиях показано, что стоимость лечения пневмонии в стационаре в 20 раз дороже, чем стоимость лечения в домашних условиях.

Диагноз пневмонии устанавливается на основании клинических, объективных критериев и данных рентгенологического обследования органов грудной клетки.

Основанием для диагностики пневмонии в амбулаторных условиях являются следующие симптомы или, по крайней мере, два из ниже перечисленных:

- острое начало, повышение температуры тела ≥ 38,0 °С;
- кашель с мокротой, возможно малопродуктивный;
- физикальные признаки инфильтрации в легочной ткани (крепитация, хрипы, бронхиальное дыхание, притупление при перкуссии).

Диагноз ВП более вероятен при отсутствии симптомов инфекции верхних дыхательных путей.

Диагноз ВП является определенным (категория доказательств А) при наличии у больного рентгенологически подтвержденной очаговой инфильтрации легочной ткани и, по крайней мере, двух клинических признаков из числа следующих:

а) острая лихорадка в начале заболевания (температура тела > 38,0 °С);
б) кашель с мокротой;
в) физические признаки пневмонической инфильтрации (фокус крепитации и/или мелкопузырчатые хрипы, жесткое бронхиальное дыхание, укорочение перкуторного звука);
г) лейкоцитоз > 10,0 × 10^9/л и/или палочкоядерный сдвиг (> 10%).

Диагноз ВП неточный/неопределенный (категория доказательств А) при отсутствии или недоступности рентгенологического подтверждения очаговой инфильтрации в легких (рентгенография или крупнокадровая флюорография органов грудной клетки). При этом диагноз заболевания основывается на учете данных эпидемиологического анамнеза, жалоб и соответствующих локальных симптомах.

Предположение о ВП становится маловероятным (*категория доказательств А*), если у пациента с лихорадкой, жалобами на кашель, одышку, отделение мокроты и/или боли в грудной клетке рентгенологическое исследование оказывается недоступным и отсутствует соответствующая локальная симптоматика. Критерии диагноза ВП отражены в *таблице 1* [2].

Показаниями к определению временной нетрудоспособности больного являются наличие пневмонии или подозрения на пневмонию.

При подозрении у больного пневмонии врачом определяются:

- показания для госпитализации,
- решается вопрос о назначении антибактериальной терапии. Обращается внимание, что проведение дополнительных методов диагностики (лучевых и/или лабораторных) не должно влиять на время назначения антибактериальных препаратов.

Решение о госпитализации пациента или лечении его в домашних условиях является, возможно, наиболее важным клиническим заключением, принимаемым врачом в течение всей болезни

Подозрение на пневмонию у врача должно возникать при:

1. Наличии у больного остро появившейся лихорадки (температура тела 38 °С и выше) без признаков инфекции верхних дыхательных путей в сочетании с жалобами на:
   - кашель,
   - отделение мокроты, особенно с примесью крови («ржавая мокрота»),
   - одышку (частота дыхания – ЧД 20/мин и выше),
   - появление боли в грудной клетке при глубоком вдохе.
2. У больных с острой респираторной вирусной инфекцией (ОРВИ) при сохранении температуры тела > 37,5 °С более 4 суток, сопровождающейся кашлем с мокротой, локальными изменениями физикальных данных над легочными полями, появлением болей в грудной клетке при дыхании, симптомами интоксикации (снижение или потеря аппетита, повышенная утомляемость и потливость).
3. При определении у пациента физикальных данных:
   - укорочение (тупость) перкуторного тона над пораженным участком легкого,
   - локально выслушиваемое бронхиальное дыхание,
   - фокус звучных мелкопузырчатых хрипов или крепитации,
   - усиление бронхофонии и голосового дрожания.

У части пациентов объективные признаки ВП могут отличаться от типичных или отсутствовать вовсе (примерно у 20% больных).

Информация, получаемая при *физическом обследовании* пациента, зависит от многих факторов, включая степень тяжести заболевания, распространенность пневмонической инфильтрации, возраст, наличие сопутствующих

Таблица 1. Критерии диагноза внебольничной пневмонии

Диагноз \ Критерии	Рентгенографические признаки	Физикальные признаки	Острое начало, Т > 38 °С	Кашель с мокротой	Лейкоцитоз >10 × 10^9/л или п/я сдвиг > 10%
Определенный	+	Наличие любых двух критериев			
Неточный/неопределенный	-	+	+	+	+/-
Маловероятный	-	-	+	+	+/-

заболеваний. Клинические признаки ВП, такие как начало острой лихорадки, боль в грудной клетке и т. д., могут отсутствовать, особенно у ослабленных пациентов и пожилых. Нередко ВП «дебютирует» симптомами декомпенсации сопутствующих заболеваний.

Рентгенологическая картина

Диагностика ВП практически всегда предполагает обнаружение очагово-инфильтративных изменений в легких в сочетании с соответствующей симптоматикой инфекции нижних дыхательных путей.

Изменения на рентгенограмме органов грудной клетки (распространенность инфильтрации, наличие или отсутствие плеврального выпота, полости деструкции) соответствуют степени тяжести заболевания и в сочетании с клинической картиной могут служить «ориентиром» для выбора антибактериальной терапии.

Показания для компьютерной томографии:

а) при очевидной клинической симптоматике ВП и отсутствии изменений в легких на рентгенограмме;
б) при выявлении нетипичных рентгенологических изменений у больного с предполагаемой пневмонией (обтурационный ателектаз, инфаркт легкого на почве тромбоэмболии легочной артерии, абсцесс легкого и др.);
в) при рецидивирующих инфильтративных изменениях в той же доле легкого (сегменте), что и в предыдущем эпизоде заболевания, или при затяжном течении пневмонии (выше 4 недель).

В случае наличия объективных обстоятельств, препятствующих срочному проведению лучевой диагностики в условиях общей врачебной практики, на дому или в поликлинике, таких как удаленность рентгенологического кабинета, проблемы с транспортировкой больного, и, возможно, других причин врач оценивает клиническую картину заболевания и решает вопрос о месте лечения пациента. В амбулаторной карте больного обстоятельства невозможности проведения рентгенологического исследования должны быть отражены лечащим врачом и заверены заведующей поликлиническим отделением.

При подозрении у больного пневмонии врачом решается вопрос о назначении антибактериальной терапии. Обращается внимание, что проведение дополнительных методов диагностики (лучевых и/или лабораторных) не должно влиять на время назначения антибактериальных препаратов

Безусловно, прогноз заболевания зависит от своевременного определения врачом тяжести ВП и места лечения.

Оценка тяжести состояния пациента ВП в амбулаторных условиях

При принятии решения о лечении в амбулаторных условиях (на дому) или в условиях круглосуточного стационара для всех пациентов рекомендуется клиническая оценка по шкале CRB-65 [3] и/или оценка наличия синдрома системной воспалительной реакции (СВР), которая может быть проведена на уровне приемного покоя больницы [4].

Шкала оценки тяжести CRB-65

(1 балл за каждый присутствующий признак):

- спутанность сознания;
- ЧД ⩾ 30/мин;
- артериальное давление (систолическое АД < 90 или диастолическое АД ⩽ 60 мм рт. ст.);
- возраст ⩾ 65 лет.

Синдром СВР является неспецифическим синдромом и определяется как клинический ответ на неспецифические повреждения, имеющие инфекционное или неинфекционное происхождение.

Критериями для диагностики синдрома СВР для больных с ВП или подозрением на ВП является наличие 2 или более из следующих критериев [4, 5]:

- температура тела > 38 °С или < 36 °С;
- частота сердечных сокращений (ЧСС) > 90 ударов в минуту;
- ЧД > 20 вдохов в минуту или уровень $PaCO_2$ < 32 мм рт. ст.;
- число лейкоцитов периферической крови (>12 × 10^9/л или <4 × 10^9/л или >10% палочкоядерных форм).

При возможности определения числа лейкоцитов периферической крови «ex tempore» у больных с ВП или подозрением на ВП синдром СВР является предпочтительным индикатором тяжести заболевания по сравнению со шкалой CRB, т. к. в этом случае, наряду с показателями анализа крови, принимаются во внимание только витальные параметры СВР независимо от возраста.

Показания для стационарного лечения больных с ВП изложены ниже. Больные ВП или с подозрением на ВП, имеющие по шкале CRB 65 1 балл и более и/или синдром СВР, госпитализируются в экстренном порядке в круглосуточный стационар.

Пациенты ВП или подозрением на ВП с CRB-65 = 0 баллов и не имеющие признаков синдрома СВР, но при наличии социальных обстоятельств или желания пациента должны быть госпитализированы в круглосуточный или дневной стационар.

Для всех возрастных групп больных ВП наличие серьезных состояний, таких как злокачественные новообразования, печеночная, почечная недостаточность и другие заболевания, влияющие на иммунокомпетентное состояние, увеличивает риск осложнений.

Амбулаторному лечению подлежат больные пневмонией с низким риском летального исхода:

- с сохраненным интеллектуальным статусом;
- при отсутствии клинико-анамнестических указаний на сопутствующие опухолевые заболевания, застойную сердечную недостаточность, цереброваскулярную патологию, заболевания почек и печени;
- ЧД ⩽ 20/ мин;
- ЧСС ⩽ 90/ мин;
- С температурой тела > 35,0 °С и ⩽ 38,3 °С;
- АД сист. > 90 мм рт. ст.;

- при поражении не более одного сегмента легкого;
- с удовлетворительными бытовыми и материальными условиями;
- при возможности проведения рентгенологического исследования органов грудной клетки;
- согласие пациента на амбулаторное лечение.

Алгоритм ведения больных с ВП в амбулаторных условиях (больные 1-й и 2-й группы) представлен в *таблице 2* [2].

Задачами лечения больных с ВП являются:

- эрадикация возбудителя;
- купирование симптомов заболевания;
- нормализация лабораторных показателей и функциональных нарушений;
- разрешение инфильтративных изменений в легочной ткани;
- профилактика осложнений заболевания.

Немедикаментозное лечение

Такие физиотерапевтические методы лечения, как дециметроволновая терапия, ультравысокочастотная терапия, магнитотерапия, электро- и фонофорез, не показаны. Получены доказательства эффективности проведения дыхательной гимнастики в случае, если объем выделяемой мокроты превышает 30 мл/сут.

Медикаментозное лечение

Антибактериальная терапия – единственное научно обоснованное направление лечения ВП. Отсутствуют доказательства целесообразности назначения иммуномодуляторов (за исключением гранулоцитарного колониестимулирующего фактора и IgG для внутривенного введения), биогенных стимуляторов, витаминов, антигистаминных лекарственных средств. Нестероидные противовоспалительные препараты, как правило, не применяются при лечении ВП. Их назначение возможно на ограниченный период времени до достижения жаропонижающего и анальгезирующего эффектов.

Клинические признаки ВП, такие как начало острой лихорадки, боль в грудной клетке и т. д., могут отсутствовать, особенно у ослабленных пациентов и пожилых. Нередко ВП «дебютирует» симптомами декомпенсации сопутствующих заболеваний

Многочисленные международные исследования, посвященные этиологии ВП свидетельствуют о приоритетной роли *S. pneumoniae* в развитии заболевания. Так, по данным опубликованного международного исследования, проведенного в странах Европы в 2005–2012 гг., показано, что *S. pneumoniae* является виновником развития ВП в 12,0–85,0% случаев [6]. Приоритетная роль *S. Pneumoniae* в развитии ВП подтверждается и среди пациентов с нетяжелым течением болезни, что нашло отражение в Российских практических рекомендациях по диагностике, лечению и профилактике ВП у взрослых [7].

Основным классом антибактериальных препаратов (АБП), применяемых для лечения пневмококковой ВП, являются β-лактамные антибиотики, которые имеют наибольшую доказанную антибиотическую активность

Рекомендации по эмпирической антибактериальной терапии пневмонии для амбулаторных больных представлены в *таблице 3*.

Таблица 2. Алгоритм ведения больных с ВП в амбулаторных условиях

Посещение 1	Посещение 2	Посещение 3	Посещение 4
При обращении к врачу: постановка диагноза (клинически), определение тяжести состояния больного и показаний для амбулаторного лечения. Обследование: • общий анализ крови; • рентгенография (крупнокадровая флюорография органов грудной клетки)	Через 3–4 дня антибактериальной терапии: клиническая оценка эффективности лечения (улучшение самочувствия, снижение или нормализация температуры). Оценка рентгенологических данных и анализа крови	Через 7–10 дней антибактериальной терапии: решение вопроса об отмене антибактериальных препаратов или продолжении лечения (лечение антибактериальными препаратами продолжают в течение 3 дней после нормализации температуры тела)	Через 14–16 дней от начала лечения: решение вопроса о трудоспособности больного. Обследование: • общий анализ крови; • рентгенография (крупнокадровая флюорография органов грудной клетки)

Таблица 3. Антибактериальная терапия ВП для амбулаторных больных (практические рекомендации РРО/МАКМАХ, 2010) [7]

Группа пациентов	Возбудители	Антибиотики выбора
1-я группа Нетяжелая пневмония у больных без сопутствующих заболеваний, не принимавших антибактериальные препараты в последние 3 мес. ≥2 дней	*Streptococcus pneumonia* *Mycoplasma pneumoniae* *Chlamydophila pneumoniae* *Haemophilus influenzae*	Амоксициллин или макролиды (внутрь)
2-я группа Нетяжелая пневмония у пациентов с сопутствующими заболеваниями или принимавших антибактериальные препараты в последние 3 мес. ≥2 дней	*Streptococcus pneumoniae* *Haemophilus influenzae* *Chlamydophila pneumoniae* *Staphylococcus aureus* *Enterobacteriaceae*	Амоксициллин + клавулановая кислота ± макролид или респираторные фторхинолоны (внутрь)

В ходе клинических исследований не выявлено различий в эффективности аминопенициллинов, а также отдельных представителей класса макролидов или респираторных фторхинолонов при лечении больных ВП в амбулаторных условиях. Тем не менее, рассматривая вопросы применения АБП при лечении ВП, актуальным является знание антибиотикорезистентности возбудителей ВП, и в частности антибиотикорезистентности S. *pneumoniae*. Состояние резистентности основных респираторных возбудителей по отношению к АБП в России неоднократно изучалось в нескольких многоцентровых проспектовых исследованиях ПеГАС I-IV (1999–2015 гг.) и ЦЕРБЕРУС (2008–2012 гг.) [8, 9]. В этой связи амоксициллин, являясь основным представителем АБП для лечения ВП нетяжелого лечения в амбулаторных условиях, продемонстрировал высокую эффективность по отношению к основному возбудителю ВП *S. pneumoniae*. В соответствии с национальными рекомендациями по ВП амоксициллин применяется для лечения нетяжелой ВП в качестве монотерапии. Амоксициллин стабилен в кислой среде, а прием пищи на абсорбцию препарата не влияет. Амоксициллин связывается с белками плазмы примерно на 20% и легко проникает через гистогематические барьеры. Препарат активен против аэробных респираторных грамположительных *Staphylococcus spp.* (кроме тех штаммов, которые продуцируют пенициллиназу), *S. pneumoniae* и аэробных респираторных грамотрицательных микроорганизмов (*Haemophilus influenzae, Escherichia coli,* некоторых штаммов *Klebsiella*). Многоцентровые российские исследования показали, что чувствительность клинических изолятов *S. pneumoniae* к амоксициллину в Российской Федерации составляет 98,6% [9]. В России устойчивость *S. pneumoniae* к амоксициллину или не выявлялась, или ее уровень был менее 1% [10].

При принятии решения о лечении в амбулаторных условиях для всех пациентов рекомендуется клиническая оценка по шкале CRB-65 и/или оценка наличия синдрома системной воспалительной реакции, которая может быть проведена на уровне приемного покоя больницы

В 1-ю группу (*табл. 3*) включены пациенты без сопутствующей патологии и не принимавшие антибактериальные препараты в последние 3 мес. ⩾ 2 дней. У этих пациентов адекватный клинический эффект может быть получен при применении пероральных лекарственных средств. В качестве средств выбора рекомендуют амоксициллин или макролидные антибиотики. Макролидам следует отдавать предпочтение в первую очередь при непереносимости β-лактамных антибиотиков или при подозрении на атипичную этиологию заболевания (*M. pneumoniae, C. pneumoniae, L. pneumophila)*.

Во 2-ю группу включены пациенты с сопутствующими заболеваниями (сахарным диабетом, застойной сердечной недостаточностью, хронической почечной недостаточностью, циррозом печени, алкоголизмом, наркоманией, общей дистрофией) или принимавшие в последние 3 мес. антибактериальные препараты ⩾ 2 дней (*табл. 3*). У пациентов этой группы адекватный клинический эффект также может быть получен при назначении антибиотиков *per os*. Поскольку вероятность этиологической роли грамотрицательных микроорганизмов (в том числе обладающих некоторыми механизмами развития резистентности) у этих больных возрастает, в качестве препаратов выбора рекомендуют «защищенные» аминопенициллины ± макролиды или респираторные фторхинолоны. Макролиды рекомендуют назначать вместе с амоксициллином + клавулановой кислотой у больных при подозрении на микстинфекцию (*S. pneumoniae* или *H. influenza* в сочетании с атипичными возбудителями).

Приоритетная роль S. Pneumoniae в развитии ВП подтверждается и среди пациентов с нетяжелым течением болезни, что нашло отражение в Российских практических рекомендациях по диагностике, лечению и профилактике ВП у взрослых

Респираторные фторхинолоны относят к препаратам первого ряда при лечении пациентов с аллергическими реакциями на β-лактамные антибиотики и макролиды. Предпочтение назначению респираторных фторхинолонов для лечения больных с ВП следует отдавать при риске резистентного *S. pneumoniae* и неблагоприятного течения пневмонии.

Риск неблагоприятного течения пневмонии возможен в следующих случаях:

- лечение β-лактамными антибиотиками в последние 3 мес. ⩾2 дней;
- алкоголизм;
- множественные сопутствующие заболевания;
- иммуносупрессивные состояния;
- сопутствующие сердечно-сосудистые и хронические легочные заболевания (хроническая обструктивная болезнь легких, застойная сердечная недостаточность);
- сахарный диабет;
- хроническая почечная недостаточность;
- цирроз печени;
- длительная терапия глюкокортикоидами;
- наркомания;
- снижение питания.

Респираторные фторхинолоны не рекомендуют назначать при следующих состояниях:

- исходное увеличение интервала *QT*;
- гипокалиемия, гипомагниемия;
- прием антиаритмических средств I и IIIa классов;
- тяжелая сердечно-сосудистая патология (застойная сердечная недостаточность), аритмии в анамнезе;
- прием других лекарственных средств, влияющих на длину интервала *QT* (макролиды, ко-тримоксазол, антиги-

стаминные препараты, трициклические антидепрессанты, галоперидол и др.).

Режим дозирования антибактериальных лекарственных средств представлен в *таблице 4*.

Первоначальную оценку эффективности антибактериальной терапии следует проводить через 48–72 ч после начала лечения. Основные критерии эффективности в эти сроки – снижение интоксикации и температуры тела, отсутствие дыхательной недостаточности.

Критерии эффективности антибактериальной терапии ВП:

- максимальная суточная температура тела в течение 3 дней <37,5 °С;
- отсутствие явлений интоксикации;
- частота дыхания <20 в минуту;
- отсутствие гнойной мокроты;
- количество лейкоцитов в крови <10 × 10^9/л;
- количество нейтрофилов <80%;
- количество палочкоядерных нейтрофилов <7%;
- отсутствие отрицательной динамики на рентгенограмме.

Оптимальная продолжительность антибактериальной терапии при ВП не превышает 7 дней, азитромицином – 3 суток.

При наличии клинических и эпидемиологических данных о микоплазменной или хламидийной этиологии заболевания продолжительность антибактериальной терапии может составлять до 14 дней (азитромицин до 5 суток). Антибактериальная терапия не приводит к рассасыванию воспалительного экссудата в альвеолах, поэтому курс лечения антибиотиками значительно меньше, чем срок рассасывания пневмонического фокуса.

Если у пациента сохраняются высокая лихорадка и интоксикация или симптоматика прогрессирует, то сле-

Таблица 4. Режим дозирования антибактериальных препаратов для эмпирической терапии ВП у взрослых в амбулаторных условиях

Лекарственные средства	Внутрь
Амоксициллин	По 0,5–1 г 3 р/сут
Амоксициллин + клавулановая кислота	По 0,625 г 3 р/сут или по 1 г 2 р/сут
Азитромицин	По 0,25 г 1 р/сут в течение 5 дней[1] или по 0,5 г 1 р/сут в течение 3 дней[2]
Кларитромицин с замедленным высвобождением	По 0,5 г 2 р/сут По 1 г 1 р/сут
Левофлоксацин	По 0,5 г 1 р/сут
Моксифлоксацин	По 0,4 г 1 р/сут
Гемифлоксацин	По 0,32 г 1 р/сут

[1] В первые сутки назначают двойную дозу азитромицина – 0,5.
[2] 3-дневный прием азитромицина создает концентрацию в очаге инфекции (пораженной легочной ткани), многократно превышающую $МПК_{90}$, и удерживает концентрацию выше $МПК_{90}$ до 10 дней

Таблица 5. Антибактериальные препараты 1-го и 2-го этапов лечения больных с ВП в амбулаторных условиях

Первый этап лечения	Второй этап лечения
Амоксициллин, амоксициллин + клавулановая кислота	Макролиды или респираторные фторхинолоны
Макролиды	Амоксициллин (амоксициллин + клавулановая кислота)

дует признать лечение неэффективным и больного в экстренном порядке направить на стационарное лечение.

В случае развития у больного аллергических или побочных реакций на антибактериальную терапию, назначенную на 1-м этапе, препарат отменяют и назначают антибиотик 2-го этапа лечения (*табл. 5*).

В большинстве случаев при ВП у иммунокомпетентных пациентов молодого или среднего возраста нормализация температуры тела происходит на 2—4-й день лечения, а рентгенологическое «выздоровление» наступает в срок 2–4 нед.

Амоксициллин, являясь основным представителем АБП для лечения ВП нетяжелого лечения в амбулаторных условиях, продемонстрировал высокую эффективность по отношению к основному возбудителю ВП S. pneumoniae

Факторы риска затяжного течения заболевания:

- возраст пациента старше 55 лет;
- алкоголизм;
- сопутствующие инвалидизирующие заболевания внутренних органов (хроническая обструктивная болезнь легких, застойная сердечная недостаточность, сахарный диабет и др.);
- тяжелое течение внебольничной пневмонии;
- мультилобарная инфильтрация;
- вирулентные возбудители заболевания (*Legionella pneumophila, Staphylococcus aureus*, грамотрицательные энтеробактерии);
- курение (высокий индекс курящего человека);
- клиническая неэффективность проводимого лечения (сохраняющиеся лейкоцитоз и лихорадка);
- вторичная бактериемия.

Первоначальную оценку эффективности антибактериальной терапии следует проводить через 48–72 ч после начала лечения. Основные критерии эффективности в эти сроки – снижение интоксикации и температуры тела, отсутствие дыхательной недостаточности

При наличии факторов риска затяжного течения заболевания и одновременном клиническом улучшении целесообразно проведение контрольного рентгенографического исследования спустя 4 нед.

Если же клинического улучшения не отмечается и/или у пациента отсутствуют факторы риска медленного разрешения пневмонии, показано незамедлительное проведение дополнительного обследования (компьютерная томография органов грудной клетки, фибробронхоскопия, консультация пульмонолога).

ВЫВОДЫ

Больные с нетяжелым течением ВП, как принято в медицине, лечатся амбулаторно. В этих случаях амоксициллину принадлежит одно из ведущих мест в антибактериальной терапии данной категории больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Медико-демографические показатели Российской Федерации в 2015 году: Стат. Справочник. Минздрав России. М., 2016. 254 с.
2. Лещенко И.В., Бобылева З.Д., Трифанова Н.М. и др. Клинико-организационный алгоритм ведения больных с внебольничной пневмонией. Методические рекомендации. Под общ. ред. А.Г. Чучалина. М.: Эликон-Дизайн, 2012. 70 с.
3. Charles PGP, Wolfe R, Whitby M, et al. SMART-COP: a tool for predicting the need intensive respiratory or vasopressor support in community-acquired pneumonia. *Clin. Infect. Dis*., 2008, 47: 375-384.
4. Bone RC. Toward an Epidemiology and Natural History of SIRS. *JAMA*, 1992, 268: 3452-3455.
5. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Intensive Care Med*, 2008, 34(1): 17-60.
6. Torres A, Blasi F, Peetermans WE et al. The aetiology and antibiotic management of community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis*., 2014, 33: 1065-1079.
7. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Пособие для врачей. М., 2010.
8. Козлов Р.С., Сухорукова М.В., Сидоренко С.В. и соавт. *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.*, 2015, 17 (3): 217-226.
9. Российское респираторное общество (РРО), Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ). Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых. М., 2014.

Уважаемые коллеги!
Межрегиональная общественная организация
«Российское респираторное общество»
приглашает Вас принять участие в работе

XXVII Национального Конгресса по болезням органов дыхания

Конгресс состоится в г. Санкт-Петербург с 17 по 20 октября 2017 г.

Организаторы конгресса Российское респираторное общество
Министерство здравоохранения Российской Федерации
(План научно-практических мероприятий Министерства здравоохранения Российской Федерации на 2017 год)

Место проведения г. Санкт-Петербург, ВО, ул. Кораблестроителей, д. 14
гостиница «Park Inn by Radisson Прибалтийская»

К участию в работе Конгресса приглашаются врачи пульмонологи, фтизиатры, онкологи, педиатры, врачи функциональной диагностики, рентгенологи, организаторы здравоохранения, терапевты, врачи общей практики, торакальные хирурги, преподаватели, ординаторы, аспиранты, интерны, студенты.

Президент конгресса – профессор Федосеев Глеб Борисович

НАУЧНАЯ ПРОГРАММА КОНГРЕССА: Пути совершенствования оказания пульмонологической помощи взрослым и детям от первичного звена до высокотехнологичной медицинской помощи • Эпидемиология заболеваний органов дыхания • Инновации в диагностике, лечении и профилактике заболеваний органов дыхания • Преемственность оказания пульмонологической помощи между педиатрами и врачами взрослой сети • Порядок и стандарты оказания медицинской помощи пациентам с заболеваниями органов дыхания • Клинические рекомендации – ХОБЛ, бронхиальная астма, саркоидоз, тяжелая внебольничная пневмония у взрослых • Орфанные заболевания • Интервенционная пульмонология: бронхоскопия, торакоскопия, криотерапия • Профессиональные заболевания легких • Иммунологические аспекты при инфекционных заболеваниях органов дыхания • Легочная гипертензия • Функциональные методы диагностики: кардиореспираторные нагрузочные тесты • Морфология для клиницистов • Рак легких: современные рекомендации по диагностике и лечению • Медицина сна • Образовательные программы в пульмонологии • Формирование здорового образа жизни у граждан Российской Федерации в вопросах респираторного здоровья.

Заявки на участие в научной программе необходимо оформить *(не позднее 25.06.2017 г.)* **через сайт www.spulmo.ru**
Правила оформления заявки размещены на сайте **www.spulmo.ru.** Информация по тел. **8 (495) 940-6331**

ТЕЗИСЫ

Тезисы конгресса принимаются бесплатно. Материалы должны быть высланы через сайт **www.spulmo.ru** не позднее 30 июля 2017 г. *(правила оформления на сайте)*.

КОНКУРС МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ

В конкурсе могут принять участие аспиранты, врачи и научные сотрудники в возрасте до 35 лет. Для участия в конкурсе необходимо подать Заявку на участие объемом не более 2 страниц текста, состоящую из резюме с указанием работ и информации об авторе *(фамилия, дата рождения, должность, организация, город, страна, номер телефона и адрес электронной почты для связи с автором)*.
Заявку необходимо прислать до 1 октября 2017 г. по e-mail: **rropulmo@mail.ru** с пометкой: «Конкурс молодых ученых».

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ ВЗНОС

Регистрационный взнос до 1 августа 2017 г. составляет 6500 рублей, после 1 августа – 7500 рублей.

Лица, оплатившие единый регистрационный взнос, имеют право:

- На участие в мероприятиях XXVII Национального конгресса по болезням органов дыхания;
- На годовую подписку на журналы «Пульмонология», «Атмосфера», «Астма и Аллергия»;
- На получение монографий, подготавливаемых ежегодно ведущими экспертами в области респираторной медицины;
- На еженедельную рассылку ЕРО всем членам РРО;
- ЕРО предоставит всем членам РРО электронный доступ к журналу European Respiratory Review, Breath и к монографиям.

ПО ВОПРОСАМ РЕГИСТРАЦИИ

e-mail: **registration@spulmo.ru**
тел.: 8 (843) 526-5332, 526-5427,
8 (917) 269-6753

БРОНИРОВАНИЕ НОМЕРОВ

e-mail: **services@spulmo.ru**
тел.: 8 (843) 526-5332, 526-5427,
8 (917) 269-6753

ВЫСТАВКА

В рамках работы Конгресса состоится выставка лекарственных препаратов, медицинского оборудования, новых технологий, информационно-издательских групп.

Заявки на участие в выставке принимаются до 25 сентября 2017 г.
e-mail: **exhibition@spulmo.ru**
тел.: 8 (495) 730-5649,
8 (910) 465-1906,

10.21518/2079-701X-2017-18-116-119

И.А. ЛЕНЕВА, д.б.н., Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва

ВИРУССПЕЦИФИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ГРИППА

ИСТОРИЯ И СОВРЕМЕННОЕ РАЗВИТИЕ

Грипп является острым респираторным заболеванием, наносящим вред здоровью людей и приводящим к огромным экономическим потерям. Борьба с этим заболеванием входит в приоритетные задачи здравоохранения многих стран мира и имеет важное медико-социальное значение [1, 2]. В дополнение к вакцинации как основной стратегии борьбы против гриппа Всемирная организация здравоохранения рекомендует применение противовирусных препаратов. Разработка таких препаратов началась в 60-е годы прошлого века, когда пришло понимание тонких процессов вирусной репликации и возможности подавлять ее отдельные стадии, не оказывая эффекта на значимые для самой клетки метаболические процессы.

Ключевые слова: *грипп, противовирусные препараты, Арбидол.*

I.A. LENEVA, Biology Doctor
Mechnikov Scientific and Research Institute of Vaccines and Serums, Russia, Moscow

VIRUS-SPECIFIC THERAPY OF INFLUENZA, HISTORY AND MODERN STATE

Influenza is an acute respiratory disease that harms human health and leads to huge economic losses. The fight against this disease is included in the priorities of healthcare in many countries and has important medical and social importance [1, 2]. In addition to vaccination as the main strategy in the fight against flu, the World Health Organization recommends the use of antiviral drugs. The development of such drugs began in the 60s of the last century, when the scientists became to understand the subtle processes of viral replication and the ability to suppress its individual stages, without exerting a significant effect on the cells metabolic processes.

Keywords*: influenza, antiviral drugs, Arbidol*

Важнейшим достижением в химиотерапии вирусных инфекций по праву считается создание первых противогриппозных препаратов адамантанового ряда амантадина и римантадина, которые были найдены путем широкого скрининга среди химического ряда адамантанов, причем амантадин к этому времени уже широко использовался для лечения болезни Паркинсона [3–5].

Подобный подход был использован для поиска и разработки отечественного препарата Арбидол (МНН умифеновир). В течение ряда лет в Центре по химии лекарственных средств (ЦХЛС) проводились широкие исследования по поиску новых лекарственных средств в ряду производных индола, гетероциклическая структура которого лежит в основе многих природных биологически активных веществ, включая алкалоиды, аминокислоты, а также некоторых лекарственных препаратов. К числу последних принадлежал созданный в ЦХЛС препарат димекарбин, который в течение ряда лет использовался для лечения гипертонической болезни и явился ключевым соединением при создании Арбидола. Модификации структуры димекарбина, проведенные ЦХЛС в тесной кооперации с Медицинским радиологическим научным центром Российской академии медицинских наук, путем последовательного введения различных атомов и химических групп в бензольное ядро индола и в саму индольную молекулу, позволили получить новое оригинальное соединение с выраженной противовирусной активностью in vitro и in vivo. Анализ зависимости «структура – активность», проведенный в процессе разработки Арбидола, позволил предположить, что сочетание в его молекуле биогенной основы (структура индола) и высоко реакционноспособных функциональных заместителей в индольном кольце позволило создать оригинальный препарат, обладающий широким спектром биологической активности: вирусспецифическим действием, антиоксидантной, иммуномодулирующей и итерфероиндуцирующей активностью. Все эти свойства обеспечили выраженную эффективность Арбидола в отношении гриппа и безопасность препарата на моделях животных. Далее это было подтверждено клиническими испытаниями препарата в НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера (г. Санкт-Петербург) и ряде клиник, включая ведущие научные учреждения бывшего СССР, проведенными в периоды эпидемических вспышек гриппа (1983–1990 гг.) с охватом более чем 10 тыс. пациентов, включая 500 детей [6–7].

На основании вышесказанного приказом Минздрава СССР №229 от 23 марта 1988 г. Арбидол был разрешен для медицинского применения у взрослых и детей старше 6 лет в качестве профилактического и лечебного средства при гриппе и других острых респираторных инфекциях (ОРВИ).

Актуальность проблемы гриппозной инфекции, успехи в терапии гриппа, развитие молекулярной биологии и достижения медицинской науки инициировали дальнейший поиск и разработку противовирусных препаратов с использованием новых технологий. В 90-е годы прошлого века получение кристаллов поверхностного

белка вируса гриппа фермента NA (NA – EC 3.2.1.18) и изучение его функциональной структуры с использованием Х-кристаллографии открыло новую эру в направленном синтезе его ингибиторов, так называемый подход drug design (мишень-ориентированный поиск) [8]. Идея создания ингибиторов нейраминидазы заключалась в поиске аналога субстрата нейраминидазы – сиаловой кислоты, связывающегося сильнее, чем она с активным сайтом нейраминидазы. Исследования увенчались созданием высокоспецифичных противогриппозных препаратов второго поколения – ингибиторов нейраминидазы занамивира и озельтамивира [9–10].

В настоящее время многие препараты претендуют на роль противовирусных, таковыми не являясь. Поэтому установление механизма действия и выявление его мишени принципиально важно для любого противовирусного препарата и лежит в основе его доказательной базы. В настоящее время для получения разрешения на клинические испытания препарата как противовирусного средства в FDA (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов, США) необходимым условием является предоставление данных о вирусспецифической мишени и механизме действия [11]. В тех случаях, когда для создания ингибиторов нейраминидазы использовался подход целенаправленного «drug design», мишень действия – нейраминидаза не вызывает сомнений. Для препаратов, обнаруженных эмпирически в результате широкого скрининга и обладающих оригинальной химической структурой, отличной от известных ранее противовирусных препаратов, данные о вирусспецифической мишени принципиально важны.

Изучение механизма действия препаратов адамантанового ряда представляет собой одну из увлекательнейших страниц в истории молекулярной биологии вируса гриппа, оно привело к открытию нового белка вируса гриппа М2 и показало, что эти препараты блокируют ионные каналы, образуемые им [12–14].

Исследования механизма вирусспецифического действия Арбидола начались в период его доклинического изучения в ЦХЛС. Первые исследования показали, что Арбидол не влияет на такие стадии вирусной репродукции, как транскрипция и трансляция, адсорбция вируса на клеточной поверхности, а также нейраминидазную активность вируса гриппа. С использованием метода рассвечивания флуоресценции было показано, что Арбидол ингибирует слияние вирусной оболочки с мембранами эндосом, происходящее внутри клеток [15–16].

Актуальность проблемы гриппозной инфекции, успехи в терапии гриппа, развитие молекулярной биологии и достижения медицинской науки инициировали дальнейший поиск и разработку противовирусных препаратов с использованием новых технологий

Следующая часть работы, целью которой было установление конкретных структур мембраны клетки и вирусных белков, обеспечивающих взаимодействие с ними, была проведена во Всемирной лаборатории ВОЗ по гриппу в Национальном институте медицинских исследований (Лондон, Великобритания) и финансово поддержана грантом фонда WelcomeTrust. Для исследования был использован широко применяемый в таких случаях подход – получение и изучение мутантов, устойчивых (резистентных) к препарату. Мутанты, резистентные к Арбидолу, были получены в культуре клеток MDCK, и определение нуклеотидной последовательности их геномов показало, что все арбидолрезистентные мутанты имеют мутации в гене, кодирующем субъединицу НА 2 в НА в различных позициях. Это указывало на НА как мишень действия Арбидола [17]. Известно, что НА играет ведущую роль в осуществлении слияния липидной оболочки вируса с мембранами эндосом при проникновении вируса в

клетки. Изучение пространственной структуры молекулы НА показало, что при низком pH в эндосомах молекула НА подвергается структурным изменениям, которые запускают процесс слияния липидной мембраны вируса с мембранами клеток, приводящее, в конечном итоге, к освобождению и воспроизводству вирусного генома [17]. Необходимые для НА конформационные изменения идентифицируются экспериментально с помощью конформационных антител, различающих НА в нативном состоянии и состоянии при низком pH. С использованием двух типов конформационных антител были изучены конформационные изменения НА арбидолрезистентных мутантов в сравнении с НА вируса дикого типа, из которого эти мутанты были получены. Процесс перехода НА из нативного состояния в активное состояние для дикого типа вируса имеет место при pH = 5,0, однако для арбидолрезистентного штамма этого же вируса имеет место при pH = 5,2, то есть при pH выше, чем для вируса дикого типа. Кроме того, добавление Арбидола к НА дикого типа вызывало сдвиг конформационного перехода НА на 0,2 единицы, в то время как добавление Арбидола к НА резистентных вирусов не оказывало влияния на значение pH, при котором конформационные изменения НА имели место при отсутствии Арбидола. Таким образом, НА арбидолрезистентных штаммов не был чувствителен к действию Арбидола [17–18].

Полученные данные позволили сделать вывод о том, что вирусспецифической мишенью действия Арбидола в цикле вирусной репродукции является НА вируса гриппа. Эти данные были опубликованы международным коллективом исследователей из России и Великобритании в международном журнале Antiviral Research [17]. Эти данные, наряду с опытом успешного и безопасного использования препарата в России и на территории стран СНГ, совокупностью экспериментальных и клинических исследований, явились основанием для того, чтобы ВОЗ присвоила Арбидолу международный код АТХ как противовирусному препарату прямого действия (J05A – Direct acting antivirals), подтвердив тем самым, что объем доказательной базы Арбидола соответствует требованиям, предъявляемым ВОЗ к препаратам прямого противовирусного действия.

Изучение механизма действия препаратов адамантанового ряда представляет собой одну из увлекательнейших страниц в истории молекулярной биологии вируса гриппа, оно привело к открытию нового белка вируса гриппа М2 и показало, что эти препараты блокируют ионные каналы, образуемые им

В последние годы наблюдается всплеск интереса к Арбидолу у научной общественности, включая зарубежных исследователей с мировыми именами. К настоящему времени Арбидол является единственным лицензированным противогриппозным препаратом, мишенью действия которого является НА, однако, каким именно образом Арбидол воздействует на вирусный белок, оставалось невыясненным [17–20]. Ответ на этот вопрос был получен группой известных американских ученых из ведущего научного центра The Scripps Research Institute, La Jolla, Сан-Диего, Калифорния, в котором работают несколько лауреатов Нобелевской премии в области естественных наук. Это исследование было выполнено на средства от гранта, полученного учеными от Национального института здоровья США (NIH), поддерживающего инновационные перспективные разработки, и результаты были опубликованы в авторитетном международном журнале PNAS, являющемся вторым по цитируемости в мире [21]. Американские ученые И. Уилсон и Р. Кадам являются признанными лидерами в области изучения пространственной структуры НА, в частности, им удалось исследовать структуру НА смертоносного пандемического вируса гриппа, вызвавшего «испанку» в 1918 г. Они получили кристаллы белка НА двух различных штаммов вируса гриппа H7N9 (A/Шанхай/2/2013; H7/SH2) и H3N2 (A/Гонконг/1/1968; H3/HK68) в комплексе с Арбидолом. Оказалось, что Арбидол связывается с верхней частью НА на расстоянии приблизительно 16 Å от «пептида слияния», причем с одним тримером НА связываются три молекулы Арбидола. В состав сайта связывания входят аминокислотные остатки Arg54-Glu57 α-спирали A, Lys58-Asn60 петли B, Trp92-Glu103 из спирали C субъединицы HA2. Кроме того, в образовании сайта связывания участвуют аминокислоты *Pro293*, *Phe294* и *Arg307*, расположенные в С-концевых петлях субъединицы HA1 [21]

Сайт связывания характеризуется наличием соляных мостиков, образованных аминокислотами. После взаимодействия с Арбидолом происходит разрушение части существующих соляных мостиков и образование новых нековалентных связей, приводя к переориентировке аминокислот, что раскрывает полость, в которую входит молекула Арбидола. Эти мостики, различные в случае двух изученных штаммов вирусов, в целом при взаимодействии с H7/SH2 способствуют более значительным фундаментальным конформационным изменениям, чем при взаимодействии с H3/HK68. Однако в обоих случаях молекула Арбидола имеет высокую степень комплементарности к сайтам связывания, и в целом примерно 565-580 $Å^2$ поверхностной площади Арбидола погружено в НА, а коэффициент поверхностной комплементарности оценивается в ~0,75–0,8 (где 1 – идеальное соответствие) [21]. Это свидетельствует о крайне специфичном характере взаимодействия Арбидола с НА по системе «ключ – замок».

Таким образом, Арбидол взаимодействует с НА вируса гриппа, увеличивая его стабильность к конформационным изменениям, индуцированным низким pH, и, как следствие, ингибирует процесс слияния липидной оболочки вируса с мембранами эндосом, приводящего к освобождению вирусного нуклеокапсида и началу транскрипции вирусного генома. Совокупность полученных данных позволяет классифицировать Арбидол как первый противогриппозный препарат, направленный на НА вируса гриппа, и дает понимание его отличия от ингиби-

торов нейраминидазы озельтамивира и занамивира, направленных на второй поверхностный белок вируса гриппа – фермент нейраминидазу. Если ингибиторы нейраминидазы не позволяют вновь высвободившимся вирусам освободиться с поверхности клетки и распространяться дальше, то Арбидол не дает вирусу войти в клетки.

Арбидол взаимодействует с HA вируса гриппа, увеличивая его стабильность к конформационным изменениям, индуцированным низким pH, и, как следствие, ингибирует процесс слияния липидной оболочки вируса с мембранами эндосом, приводящего к освобождению вирусного нуклеокапсида и началу транскрипции вирусного генома

Определение строения центра связывания Арбидола с HA создает основы для мишень-ориентированного рационального дизайна новых молекул среди аналогов Арбидола с улучшенными свойствами. В настоящее время несколько научных групп в мире занимаются исследованиями «структура – активность» в ряду аналогов Арбидола с использованием различных методов [20, 22–24]. В частности, группа, получившая комплекс Арбидола с HA и изучившая его методом рентгено-структурного анализа [21], используя полученные данные о сайте связывания HA с Арбидолом, синтезировала его новые аналоги путем добавления метагидроксила к тиофенольной группе и замены новой группировкой молекулы воды в сайте связывания, связь которых с HA была намного сильнее, чем связь Арбидола с HA [24].

Таким образом, в настоящее время совокупность накопленных экспериментальных данных, полученных как в России, так и в мире, успешный опыт клинического использования препарата, показавший его высокую эффективность и благоприятный профиль безопасности, позволяет рассматривать Арбидол как базисную молекулу, на основе которой могут быть разработаны новые фармакологические препараты, обладающие большей специфичностью в отношении конкретных вирусов и, как следствие, проявляющие более выраженный терапевтический и профилактический эффект.

ЛИТЕРАТУРА

1. http://www.who.int/influenza/en/.
2. Постановление от 30.06.2017 №92 «О мероприятиях по профилактике гриппа и острых респираторных вирусных инфекций в эпидемическом сезоне 2017–2018 годов». http://rospotrebnadzor.ru/deyatelnost/epidemiological-surveillance.
3. Davies WL, Grunert RR, Haff RF et al. Antiviral activity of 1-adamantamine. *Science*, 1964, 144: 862-3.
4. Nicholson KG, Wiselka MJ. Amantadine for influenza A. *British Medical Journal*, 1991, 302: 425-6.
5. Zlydnikov DM, Kubar OI, Kovaleva TP, Kamforin LE. Study of rimantadine in the USSR: a review of the literature. (Review). *Rev. Infect. Dis*., 1981, 3: 408-421.
6. Glushkov RG. Arbidol. Antiviral, Immunostimulant, Interferon inducer. *Drug of the Future*, 1992, 17: 1079-81.
7. Гуськова Т.А., Глушков Р.Г. Арбидол – иммуномодулятор, индуктор интерферона, антиоксидант. М.: Тимотек, 1999. 93с.
8. Laver WG. Crystallization and peptide maps of neuraminidase "heads" from H2N2 and H3N2 influenza virus strains. *Virology*, 1978, 86: 78-87.
9. Laver WG, Bischofberger N, Webster RG. Disarming Flu Viruses. *Scientific American*, 1999, 280: 78-87.
10. von Itzstein M, Wu W-Y, Kok GB et al. Rational design of potent sialidase-based inhibitors of influenza replication. *Nature,* 1993, 363: 418-23.
11. Guidance for Industry Antiviral Product Development – Conducting and Submitting Virology Studies to the Agency. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) June 2006. https://www.fda.gov/ohrms/dockets/98fr/05d-0183-gdl0002-01.pdf.
12. Lamb RA, Lai CJ, Choppin PW. Sequences of mRNAs derived from genome RNA segment 7 of influenza virus : collinear and interrupted mRNAs code for overlapping proteins. *Proc. Natl. Acad. Sci USA,* 1981, 78: 4170-4.
13. Hay A. Amantadine and Rimantadine-Mechanisms. In book: Antiviral Drug Resistance. Edited by Richman D. John Willey and Sons Ltd, 1996: 44-58.
14. Hay AJ, Wolstenholme AJ, Skehel JJ, Smith MH. The molecular basis of the specific anti-influenza action of amantadine. *EMBO Journal*, 1985, 4: 3021-3024.
15. Глушков Р.Г., Фадеева Н.И., Ленева И.А. и др. Молекулярно-биологические особенности действия арбидола-нового противовирусного препарата. *Хим.-фарм. журнал*, 1992, 2: 8-15.
16. Фадеева Н.И., Ленева И.А., Панишева Е.К. и др. Ингибиторы ранних стадий вирус-клеточного взаимодействия среди производных 3-карбокси-5-окси-6-броминдола. *Хим.-фарм. журнал*, 1992, 9: 9-11.
17. Leneva IA, Russell RJ, Boriskin YS, Hay AJ. Characteristics of arbidol-resistant mutants of influenza virus: implications for the mechanism of anti-influenza action of arbidol. *Antiviral Res,* 2009, 81(2): 132-40. doi: 10.1016/j.antiviral.2008.10.009.
18. Boriskin Y, Leneva I, Pecheur E-, Polyak S. Arbidol: a broad-spectrum antiviral compound that blocks viral fusion. *Curr Med Chem*, 2008, 15(10): 997-05. doi: 10.2174/092986708784049658
19. Nasser ZH, Swaminathan K, Müller P, Downard KM Inhibition of influenza hemagglutinin with the antiviral inhibitor arbidol using a proteomics based approach and mass spectrometry. *Antiviral Res*, 2013 Nov, 100(2): 399-406. doi: 10.1016/j.antiviral.2013.08.021.
20. Blaising J, Polyak SJ, Pécheur EI. Arbidol as a broad-spectrum antiviral: an update. *Antiviral Res*, 2014, 107: 84-94. doi: 10.1016/j.antiviral.2014.04.006.
21. Kadama RU and Wilson IA. Structural basis of influenza virus fusion inhibition by the antiviral drug Arbidol. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017 Jan 10, 114(2): 206-214. doi: 10.1073/pnas.1617020114.
22. Brancato V, Peduto A, Wharton S, Martin S, More V, Di Mola A, Massa A, Perfetto B, Donnarumma G, Schiraldi C, Tufano MA, de Rosa M, Filosa R, Hay A. Design of inhibitors of influenza virus membrane fusion: synthesis, structure-activity relationship and in vitro antiviral activity of a novel indole series. *Antiviral Res*, 2013 Aug, 99(2): 125-35. doi: 10.1016/j.antiviral.2013.05.005.
23. Scuotto M, Abdelnabi R, Collarile S, Schiraldi C, Delang L, Massa A, Ferla S, Brancale A, Leyssen P, Neyts J, Filosa R. Discovery of novel multitarget indole-based derivatives as potent and selective inhibitors of chikungunya virus replication. *Bioorg Med Chem*, 2017 Jan 1, 25(1): 327-337. doi: 10.1016/j.bmc.2016.10.037.
24. Wright ZVF, Wu NC, Kadam RU, Wilson IA, Wolan DW. Structure-based optimization and synthesis of antiviral drug Arbidol analogues with significantly improved affinity to influenza hemagglutinin. *Bioorg Med Chem Lett,* 2017 Aug 15, 27(16): 3744-3748. doi: 10.1016/j.bmcl.2017.06.074.

10.21518/2079-701X-2017-18-120-123

А.А. ЗАЙЦЕВ [1], д.м.н., профессор, **В.Н. АБРОСИМОВ** [2], д.м.н., профессор
[1] Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко, Москва
[2] Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С КАШЛЕМ

(НОВОСТИ С AMERICAN COUGH CONFERENCE – 2017)

В июне 2017 г. в городе Рестон, штат Виргиния (США), состоялась конференция, посвященная проблемам ведения больных с кашлем, American Cough Conference – 2017. Конференция служит наиболее авторитетной площадкой для обсуждения новых перспективных методов диагностики и лечения наиболее сложных форм кашля.

Ключевые слова: *кашель, фармакотерапия, аффинно очищенные антитела, Ренгалин.*

A.A. ZAITSEV[1], MD, Prof., V.N. ABROSIMOV[2], MD, Prof.
[1] Burdenko Chief Military Clinical Hospital, Moscow
[2] Pavlov Ryazan State Medical University

MODERN POSSIBILITIES OF DIAGNOSTICS AND COUGHING PATIENTS THERAPY (News from American Cough Conference – 2017)

In June 2017, in Reston, Virginia State (US) a conference was held devoted to maintenance ofp patients with coughing, American Cough Conference – 2017. The conference is the most respected site for discussion of new perspective methods of diagnostics and therapy of the most complex coughing forms.

Keywords: *coughing, drug therapy, affinity-purified antibodies, Rengalin.*

В июне 2017 г. в Рестоне (штат Виргиния) состоялась конференция, посвященная проблемам ведения больных с кашлем, American Cough Conference – 2017. Данная конференция раз в два года собирает известных специалистов, занимающихся кашлем, из различных регионов мира и является наиболее авторитетной площадкой для обсуждения новых перспективных методов диагностики и лечения наиболее сложных форм кашля (например, хронический идиопатический кашель, кашель при хронической обструктивной болезни (ХОБЛ), идиопатическом легочном фиброзе (ИЛФ) и пр.). В настоящей конференции приняли участие более 70 специалистов из различных стран мира: США, Канады, Великобритании, Австралии, стран Евросоюза, Китая и пр. Президентом конференции являлся профессор Peter Dicpinigaitis (New York, USA), наиболее известными спикерами – Kian Fan Chung (London, UK) Surinder Birring (London, UK), Donald C. Bolser (Florida, USA), Brendan J. Canning (Baltimore, USA), Alyn H. Morice (East Yorkshire, UK), Mandel Sher (Largo, USA). Россию на данном форуме представляли профессор Амбросимов В.Н. (Рязань) и д.м.н. Зайцев А.А. (Москва).

Стоит отметить, что российские врачи участвовали в данном форуме впервые, и участие в конференции стало возможным благодаря спонсорской поддержке компании «Материа Медика Холдинг». Остановимся коротко на истории российской инновационной компании и ее разработках.

История фармпроизводителя берет начало в 1993 г., когда группа молодых ученых, загоревшись идеей разработки новых гомеопатических препаратов, создала фармацевтическую компанию «Материа Медика Холдинг». К разработкам были привлечены ведущие клиницисты, а для экспериментальных исследований выбраны такие базы, как НИИ молекулярной биологии и биофизики СО РАМН, НИИ фармакологии ТНЦ СО РАМН, Украинский НИИ клинической и экспериментальной неврологии и психиатрии, НИИ нормальной физиологии им. П.К. Анохина РАМН, НИИ фармакологии РАМН.

В настоящее время специалисты «Материа Медика Холдинг» сосредоточили свое внимание на новом классе препаратов, созданных на основе поликлональных аффинно очищенных антител к эндогенным регуляторам различных биологических функций человеческого организма в виде технологически обработанных (потенцированных) сверхвысоких разведений.

Одним из наиболее успешных и перспективных лекарственных средств компании «Материа Медиа Холдинг» является Ренгалин – препарат для лечения кашля. В состав Ренгалина входит 3 основных действующих компонента, которые включают аффинно очищенные антитела к гистамину, брадикинину и морфину.

Входящие в состав препарата аффинно очищенные антитела в виде технологически обработанных сверхвысоких разведений модифицируют регуляторные воздействия эндогенных (собственных) биологически активных соединений на гистаминовые, брадикининовые и опиатные рецепторы, локализующиеся преимущественно в бронхах и легких. При совместном влиянии разведений антител препарата на соответствующие рецепторы развивается противокашлевый терапевтический эффект. Таблетки Ренгалин снижают выраженность воспаления, отека, аллер-

гических реакций, болевых ощущений в тканях нижних дыхательных путей, а также способствуют расслаблению гладкой мускулатуры стенок бронхов с расширением их просвета (дилатация, лежащая в основе антибронхоконстрикторного действия) и улучшением прохождения воздуха. Препарат способствует снижению возбудимости кашлевого центра в продолговатом мозге и периферических ирритантных рецепторов в дыхательных путях. В отличие от наркотических лекарственных средств с центральным противокашлевым эффектом он не угнетает дыхание, не вызывает привыкания и лекарственной зависимости.

Возможности противокашлевой терапии Ренгалином были показаны в экспериментальном исследовании Dugina J.L. с соавт. (2011), где препарат приводил к уменьшению частоты и интенсивности кашля и характеризовался сравнимым противокашлевым эффектом с бутамиратом [1].

Противокашлевый эффект Ренгалина был продемонстрирован в целом ряде клинических исследований. Так, Ренгалин изучался в сравнении с эталонным кодеинсодержащим противокашлевым препаратом (Коделак®) при лечении кашля, развившегося на фоне острой респираторной инфекции у взрослых пациентов. Оказалось, что снижение интенсивности дневного и ночного кашля начинается уже с первого дня применения Ренгалина, а его противокашлевая активность сопоставима с кодеинсодержащим препаратом. Кроме того, на фоне приема Ренгалина отмечено улучшение качества жизни и ночного сна. Препарат не вызывал угнетения дыхания, при его применении не наблюдался седативный эффект [2]. В другом исследовании изучалась эффективность Ренгалина в лечении кашля у детей в сравнении с Синекодом® [3]. Продемонстрировано, что использование препарата Ренгалин приводит к быстрому регрессу кашля, в т. ч. ночного, уже через три дня от начала лечения. Был сделан вывод, что выраженность противокашлевой активности Ренгалина была сопоставима с Синекодом®, и препарат демонстрирует хороший профиль безопасности.

Возможности противокашлевой терапии Ренгалином были показаны в экспериментальном исследовании Dugina J.L. с соавт. (2011), где препарат приводил к уменьшению частоты и интенсивности кашля и характеризовался сравнимым противокашлевым эффектом с бутамиратом

Познакомившись с инновационным российским препаратом для лечения кашля, вернемся к конференции, которую открыл профессор Peter Dicpinigaitis, обозначив актуальные проблемы ведения больных с кашлем, где представил спикеров конференции.

В докладе, который представил Brendan J. Canning (США), шла речь об агонистах никотиновых рецепторов как потенциальных новых противокашлевых средствах. Никотиновый ацетилхолиновый рецептор (н-холинорецептор, nACh-receptor) – подвид ацетилхолиновых рецепторов, который обеспечивает передачу нервного импульса через синапсы и активируется ацетилхолином, а также никотином. Данные рецепторы находятся в химических синапсах как в центральной, так и в периферической нервной системе, в нервно-мышечных синапсах, а также в эпителиальных клетках во всех органах и тканях, включая дыхательные пути. Большинство исследований, связанных с регулированием никотиновой рецепторной зависимости, проводились с целью определения пагубных последствий сигаретного дыма на респираторную систему. По результатам этих исследований было установлено, что активация никотиновых рецепторов сопровождается появлением кашля, бронхоспазма, усилением секреции слизи и инициацией воспаления. Эти эффекты экзогенного никотина частично раскрывают роль эпителиальных хемосенсорных клеток, использующих ацетилхолин для трансдукции раздражения слизистой оболочки.

Известно, что никотиновые рецепторы являются мишенью для ряда препаратов, используемых для лечения расстройств ЦНС. Однако на сегодняшний день мало исследований, связанных с изучением роли никотиновых рецепторов и их агонистов при различных заболеваниях респираторной системы. В настоящее время появляются работы, где говорится, что нейрофизиологические процессы, которые регулируют ощущение боли, стимулы, вызывающие боль в соматических тканях, включая активаторы ионных каналов TRPV1 и TRPA1, и агонисты рецепторов, ассоциированных G-белком, могут активировать кашель. И напротив, терапевтические средства, используемые для лечения боли, включая препараты, влияющие на опиоидные рецепторы, блокаторы NMDA-рецепторов, габапентин, прегабалин и пр., могут обладать противокашлевым эффектом. В настоящее время существуют работы, показавшие противокашлевый эффект никотина. Так, было показано, что прекращение курения даже после многих лет употребления табака приводит к быстрому повышению чувствительности к кашлю. Таким образом, чувствительность кашлевого рефлекса проявляется как динамическое явление, реагирующее на наличие или отсутствие такого влияния, как табачный дым [4]. Однако эти исследования не смогли определить, было ли это влияние никотина или одного или нескольких из многочисленных компонентов табачного сигаретного дыма, которые отвечали за этот эффект. Совсем недавно было показано, что однократное воздействие пара электронных сигарет, содержащих никотин, вызывает ингибирование чувствительности к кашлю у здоровых некурящих людей [5]. В этом же исследовании, но при использовании электронной сигареты, не содержащей никотина, было подтверждено отсутствие влияния на чувствительность к кашлю. Таким образом, дальнейшее изучение влияния агонистов никотиновых рецепторов на кашель приведет к созданию принципиально нового подхода к лечению острого и хронического кашля.

В докладе Emlyn Clay (Великобритания) и соавт. были представлены результаты экспериментальных исследований по изучению механизмов гиперчувствительных реакций, вызванных озоном. Было показано, что озон приводит к выраженному усилению кашля, который

купируется применением кодеинсодержащих препаратов, β_2-агонистов и антагонистов мускариновых рецепторов. Несмотря на тот факт, что индуцированная озоном гиперреактивность сопровождалась значительным притоком нейтрофилов в дыхательные пути, какого-либо эффекта от применения противовоспалительного препарата, ингибитора фосфодиэстеразы-4, не наблюдалось. Исследование является важным, так как его результаты позволяют создать модель для исследования новых лекарств, позволяющих купировать гиперреактивность дыхательных путей.

В настоящее время появляются работы, где говорится, что нейрофизиологические процессы, которые регулируют ощущение боли, стимулы, вызывающие боль в соматических тканях, включая активаторы ионных каналов TRPV1 и TRPA1, и агонисты рецепторов, ассоциированных G-белком, могут активировать кашель

Актуальность доклада Surinder Birring (Великобритания) была продиктована тем, что взрослые ежегодно переносят в среднем 2–5 эпизодов ОРВИ, и более чем в половине случаев важным клиническим симптомом является кашель. В докладе отмечено, что чаще всего в реальной клинической практике для купирования кашля используются лекарственные средства, содержащие декстрометорфан, антигистаминные препараты, кодеинсодержащие средства и их комбинации [6]. Отмечено, что в Кохрановском обзоре имеется ряд доказательств эффективности некоторых противокашлевых лекарственных препаратов [7]. При этом следует помнить об ограничениях данных исследований, связанных с недостаточностью выборки пациентов, сравнением с другими препаратами, а не с плацебо и пр. В связи с появлением новых противокашлевых препаратов необходимы дальнейшие исследования их эффективности с учетом целого ряда инструментов объективной оценки выраженности кашля и качества жизни (шкалы, опросники и пр.).

Интереснейшая дискуссия, посвященная антагонистам TRPV-рецепторов, была представлена в докладах Maria G. Belvisi и Alyn Morice (Великобритания). В заключение был сделан вывод, что, возможно, создание перспективных лекарственных препаратов может быть связано не с полным антагонизмом рецепторов, а с их десенсибилизацией.

Новые технологии для создания систем мониторинга кашля представил Junseok Chae (США).

Robert A. Wise (США) представил доклад, посвященный проблеме кашля у больных с хронической обструктивной болезнью легких. В докладе были представлены современные данные об эпидемиологии ХОБЛ, отмечено, что в США данная патология находится на третьем месте среди ведущих причин смерти. Известно, что продуктивный кашель присутствует у 60–75% больных ХОБЛ, и этот симптом нередко является первым признаком болезни. Обострения заболевания в большинстве случаев ассоциированы с появлением/усилением продуктивного кашля. Во время обострений выраженность кашля увеличивается в 3–4 раза, и требуется несколько недель, чтобы вернуться к базовому уровню. Кашель и хроническая гиперсекреция мокроты являются наиболее важными факторами риска развития последующих обострений, а высокая частота обострений, в свою очередь, является показателем прогрессирования заболевания, предиктором летального исхода и определяет качество жизни пациента.

Кашель при ХОБЛ, как правило, связан с гиперпродукцией мокроты и считается полезным инструментом очищения дыхательных путей. Однако порядка 18% пациентов с ХОБЛ предъявляют жалобы на преимущественно сухой кашель. Вероятно, что механизм кашля у больных с ХОБЛ является многофакторным и включает в себя как воспалительный компонент и гиперсекрецию слизи, так и гиперреактивность. Факт последнего подтверждают исследования, свидетельствующие, что у больных ХОБЛ наблюдается высокая чувствительность кашля к ингаляции капсаицином, равно как и у больных бронхиальной астмой.

В различных рекомендациях предлагается ряд подходов к лечению кашля у больных ХОБЛ. Среди них прекращение курения, муколитики с антиоксидантной активностью. В отношении последних отмечено их влияние на частоту обострений заболевания. В рамках экспериментальных работ было показано, что теофиллин снижает выраженность кашля, вызванного воздействием дыма. Применение ингаляционных глюкокортикостероидов, длительно действующих β_2-агонистов и М-холинолитиков сопровождается уменьшением выраженности кашля, снижением частоты обострений. Таким образом, кашель является предиктором тяжелого течения ХОБЛ с частыми обострениями заболевания и фактором низкого качества жизни пациентов.

Доклад «Кашель у больных с идиопатическим легочным фиброзом» представил Maureen Horton. У пациентов с ИЛФ преобладающими симптомами являются одышка и стойкий сухой кашель, который снижает качество жизни больных с ИЛФ, а также является не просто «неудобным» проявлением заболевания, но и свидетельством прогрессирования ИЛФ. Кашель также выступает одним из первых симптомов, позволяющих заподозрить диагноз ИЛФ. Согласно объективной методике подсчета кашля у некоторых больных ИЛФ наблюдается от 9,4 до 40 эпизодов сухого кашля в час. При этом наибольшее число эпизодов наблюдается в течение дня. В лечении кашля при ИЛФ используются опиоидные средства, талидомид. В отношении последнего имеется ряд исследований, доказавших его влияние на кашель у больных ИЛФ, но данное показание официально не зарегистрировано. Таким образом, единственными эффективными противокашлевыми средствами остаются препараты центрального действия – кодеин, декстрометорфан. Учитывая значительное негативное воздействие кашля на качество жизни больных ИЛФ, необходимо инициировать исследования для поиска эффективных противокашлевых средств, способных положительно влиять на качество жизни пациентов.

С докладом, посвященным алгоритмам лечения хронического рефрактерного кашля, выступил Kian Fan Chung (Великобритания). Несмотря на лечение хронического кашля в соответствии с существующими рекомендациями, до 40% больных не удовлетворены терапией. Такой сохраняющийся, несмотря на лечение, кашель называют рефрактерным идиопатическим кашлем. При направлении больного в специализированную клинику должны быть исключены все возможные причины кашля и назначено соответствующее лечение. В данном контексте стоит отметить, что наиболее частыми причинами кашля являются ГЭРБ, астма, ХОБЛ, эозинофильный бронхит и прием ингибиторов АПФ. В основе хронического идиопатического кашля лежит состояние гиперчувствительности. В специализированной клинике это может быть установлено в тесте с капсаицином и при контроле кашля с помощью объективных методик в течение суток. Спич-терапия имеет успех у некоторых пациентов. У ряда больных эффективны кодеин-содержащие средства, габапентин и амитриптилин. Таким образом, хронический идиопатический кашель представляет собой серьезную проблему. Систематический подход к диагностике и лечению идиопатического кашля остается наиболее важным при ведении такого рода больных.

Единственными эффективными противокашлевыми средствами остаются препараты центрального действия – кодеин, декстрометорфан

Проблеме хронического кашля был также посвящен доклад F. Lavorini (Италия). Докладчик подчеркнул, что хронический кашель является одной из наиболее важных проблем реальной клинической практики. В докладе были представлены результаты исследования, включившего 164 пациента с хроническим кашлем (123 женщины, 73 мужчины). Средний возраст 58 ± 4,07 года, все больные были направлены в клинику кашля. Продолжительность кашля у больных составила 7,20 ± 6,06 года. Выраженность кашля по шкале Борга (от 0 до 9 баллов) составляла 5,25 ± 1,95. У большинства (> 75%) пациентов причиной кашля являлся гастроэзофагеальный рефлюкс, астма и хроническая патология со стороны верхних дыхательных путей наблюдалась у 28 и 49 пациентов соответственно.

Интересный доклад был представлен Thomas Murry (США), который продемонстрировал обзор исследований по изучению нарушений сенсорной системы гортани. В ходе доклада было высказано мнение, что у больных с хроническим кашлем наблюдается ларингеальная сенсорная невропатия. Многочисленные исследования выявили взаимосвязь между кашлем и сенсорными изменениями. Однако до настоящего времени остается не ясным, какие именно изменения приводят к хроническому кашлю. Отмечено, что спич-терапия, сфокусированная на контроле над дыханием, является очень эффективной в лечении хронического кашля.

Доклад, посвященный перспективам применения антагониста P2X3-рецепторов у больных с хроническим кашлем, представил Andrew Tershakovec (США). Были показаны результаты клинических исследований, в т. ч. наиболее авторитетного с участием 253 пациентов с хроническим кашлем, которые наблюдались в течение 12 недель в США и Великобритании. Согласно полученным результатам препарат продемонстрировал хорошую клиническую эффективность при хроническом кашле.

С докладом «Антагонисты нейрокинина – потенциальные противокашлевые средства» выступил Джеки Смит (Великобритания). Нейрокининовые рецепторы представляют собой группу рецепторов, связанных с G-белком, включая нейрокинин-1 (NK-1), нейрокинин-2 (NK-2) и нейрокинин-3 (NK-3). Они активируются эндогенно нейропептидами, известными как тахикинины. В дыхательных путях тахикинины вызывают бронхоспазм, воспаление и гиперсекрецию мокроты. Экспериментальное исследование по изучению воспаления, вызванного тахикининами в дыхательных путях морских свинок, продемонстрировало возможности различных антагонистов нейрокининов в лечении астмы. В настоящее время опубликованы результаты ряда исследований о противокашлевом действии антагонистов нейрокинина. Например, хороший эффект антагонист нейрокинина продемонстрировал при купировании кашля у больных раком легких. Эти исследования подтверждают идею о том, что данные препараты, вполне возможно, представляют собой новый класс противокашлевых средств. Обнадеживают и результаты исследования нового антагониста нейрокинина-1, который обладает эффективностью при рефрактерном хроническом кашле.

Таким образом, можно резюмировать, что конференция была чрезвычайно интересной. Стоит отметить, что в нашей стране пока недостаточно внимания уделяется пациентам с хроническим рефрактерным кашлем, и авторы настоящей публикации смеют надеяться, что данный опыт будет полезным для читателя и, возможно, инициирует ряд перспективных проектов, посвященных оптимизации оказания помощи пациентам с данной патологией в нашей стране.

ЛИТЕРАТУРА

1. Dugina J, Kheifets I, Zhavbert E et al. Assessment of efficacy of a novel antitussive drug in capsaicin-induced cough model in guinea pigs. 10th Congress of the European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics. Budapest, Hungary, June 26-29, 2011, p. 30.
2. Акопов А.Л., Александрова Е.Б., Илькович М.М., Петров Д.В., Трофимов В.И. Ренгалин – новый эффективный и безопасный препарат в лечении кашля. Результаты многоцентрового сравнительного рандомизированного клинического исследования у больных с острыми респираторными инфекциями. *Антибиотики и химиотерапия,* 2015, 60: 19–26.
3. Геппе Н.А., Кондюрина Е.Г., Галустян А.Н., с соавт. Ренгалин – новый препарат для лечения кашля у детей. Промежуточные итоги многоцентрового сравнительного рандомизированного клинического исследования. *Антибиотики и химиотерапия*, 2014, 59(5-6): 16–24.
4. Dicpinigaitis P, Lee Chang A., et al. Effect of e-Cigarette Use on Cough Reflex sensitivity. *Chest*, 2016, 149: 161-5.
5. Dineley K, Pandya A., Yakel J. Nicotinic ACh receptors as therapeutic targets in CNS disorders. *Trends Pharmacol Sci*, 2015, 36:96-108.
6. Derebely M, Dicpinigaitis P. New horizons: Current and potential future self-treatments for acute upper respiratory tract conditions. *Postgrad Med,* 2013, 125(1): 82-96.
7. Smith S, Schroeder K, Fahey T. Over-the-counter (OTC) medications for acute cough in children and adults in ambulatory settings. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, 8: CO001831.

10.21518/2079-701X-2017-18-124-128

В.Д. ШЕРМАН [1, 2], к.м.н., **Е.И. КОНДРАТЬЕВА** [1, 2], д.м.н., профессор, **А.Ю. ВОРОНКОВА** [1, 2], к.м.н., **Н.Ю. КАШИРСКАЯ** [1], д.м.н., профессор, **Л.А. ШАБАЛОВА** [1, 2], к.м.н., **В.С. НИКОНОВА** [1, 2], к.м.н., **Е.К. ЖЕКАЙТЕ** [1, 2], **С.И. КУЦЕВ** [1], д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН
[1] Медико-генетический научный центр, Москва
[2] Московский областной консультативно-диагностический научный центр для детей, Москва

ВЛИЯНИЕ НЕОНАТАЛЬНОГО СКРИНИНГА НА ТЕЧЕНИЕ МУКОВИСЦИДОЗА

НА ПРИМЕРЕ ГРУППЫ ПАЦИЕНТОВ МОСКОВСКОГО РЕГИОНА

Цель исследования: сравнительная оценка клинического статуса пациентов с муковисцидозом (МВ) 6–9 лет, диагноз которым был установлен до начала неонатального скрининга (НС) на МВ в Московском регионе и в аналогичной возрастной группе с момента начала НС по данным регистра 2012 и 2015 гг.
Пациенты и методы. Пациенты были разделены на 2 группы: I – 45 детей 6–9 лет, диагностированных до начала НС, II – 86 детей 6–9 лет, выявленных после начала НС.
Результаты. При сравнительной оценке возраста установки диагноза получено достоверное различие между I и II группами. Средний возраст установления диагноза в группе I составил 2,29 (±2,29) года, в группе II средний возраст установления диагноза – 0,66 (± 1,13) года (p = 0,0000). По данным микробиологического статуса группа пациентов, диагностированных по программе НС (группа II), достоверно реже имела хроническое инфицирование дыхательных путей *Ps. aeruginosa* (37,78% пациентов в группе I против 14,10% в группе II) (p = 0,0026). В группе больных, выявленных по программе скрининга новорожденных (группа II), отмечено статистически значимое уменьшение объема проводимой внутривенной (p = 0,0000) и ингаляционной антибактериальной терапии (p = 0,0139) и снижение по сравнению с группой I числа пациентов, принимающих бронхолитики (p = 0,0322).
Заключение. Продемонстрировано положительное влияние неонатального скрининга на МВ на возраст установки диагноза и ряд важных показателей течения заболевания.

Ключевые слова: *муковисцидоз, неонатальный скрининг, потовая проба.*

V.D. SHERMAN[1,2], PhD in medicine, E.I. KONDRATIEVA[1,2], MD, Prof., A.Y.VORONKOVA[1,2], PhD in medicine, N.Y. KASHIRSKAYA[1], MD, Prof., L.A. SHABALOVA[1,2], PhD in medicine, V.S. NIKONOVA[1,2], PhD in medicine, E.K. ZHEKAITE[1,2], S.I. KUTSEV[1], MD, Prof., Corresponding Member of RAS
[1] Medico-Genetic Scientific Center, Moscow
[2] Moscow Regional Consultative Diagnostic Scientific Center for Children, Moscow

INFLUENCE OF NEONATAL SCREENING FOR CYSTIC FIBROSIS BY THE EXAMPLE OF PATIENTS OF THE MOSCOW REGION

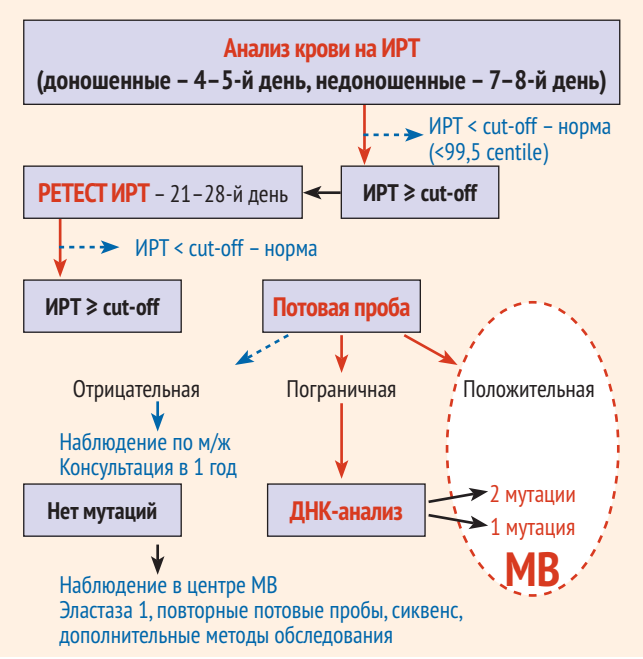
Study objective: comparative evaluation of clinical status of patients with cystic fibrosis (CF) 6–9 years, the diagnosis of which was established before the start of neonatal screening (NS) for MV in the Moscow region and in same age group since the start of the NS according to the register 2012 and 2015.
Patients and methods. The patients were divided into 2 groups: I – 45 children aged 6–9 years, diagnosed before the beginning of the NS, II – 86 children aged 6–9 years, identified after the start of the NS.
Results. A comparative assessment of the age of diagnosis had a significant difference between groups I and II. The average age of diagnosis in group I was 2.29 (±2.29) years, in group II the average age of diagnosis – 0.66 (± 1.13) years (p = 0.0000). According to the microbiological status diagnosed according to the NS program (group II), chronic infection of the respiratory tract by Ps. aeruginosa was less frequent in this group (37.78% of patients in group I vs. 14,10 % in group II) (p = 0.0026). In the group of patients identified by the newborns screening program directed at newborns (group II) a statistically significant decrease of the ongoing intravenous (p = 0.0000) and inhaled antibiotic therapy (p = 0.0139) and reduced compared with group I patients receiving bronchodilators (p = 0.0322).
Conclusion. A positive impact of neonatal screening for MV at the age of diagnosis and a number of important indicators of the disease was demonstrated.

Keywords: *cystic fibrosis, neonatal screening, sweat test.*

С июня 2006 г. в ряде регионов Российской Федерации (РФ), в т. ч. в Московском, расширен список наследственных заболеваний, подлежащих обязательному неонатальному скринингу. С января 2007 г. массовое обследование новорожденных на фенилкетонурию, гипотиреоз, галактоземию, адреногенитальный синдром и муковисцидоз (МВ) проводится во всей РФ. Протокол скрининга на МВ включает в себя 3 этапа: двукратное определение иммунореактивного трипсиногена (ИРТ) в крови новорожденных и потовую пробу у младенцев с превышением ИРТ пороговых показателей первого и второго этапов [1–4] (*рис. 1*). Для проведения потовой пробы используется система «Нанодакт» (Вескор, США), специально разработанная для обследования новорожденных. Этот экспресс-метод диагностики позволяет быстро получить точный результат, практически без вмешательства в жизнь ребенка [4–7].

За время существования неонатального скрининга на МВ существенно изменился не только подход к диагностике этого заболевания, но и клиническая характеристика пациентов, особенно детского возраста. Благодаря существованию регистров больных МВ в ряде стран, а

Рисунок 1. Схема неонатального скрининга на муковисцидоз в Московском регионе



также ежегодным отчетам европейского и североамериканского регистров, можно оценить, какой существенный вклад неонатальный скрининг вносит в диагностику этого тяжелого заболевания. По данным регистра больных МВ РФ 2015 г., 40% больных, сведения о которых представлены в регистре, диагноз был установлен по результатам неонатального скрининга [8].

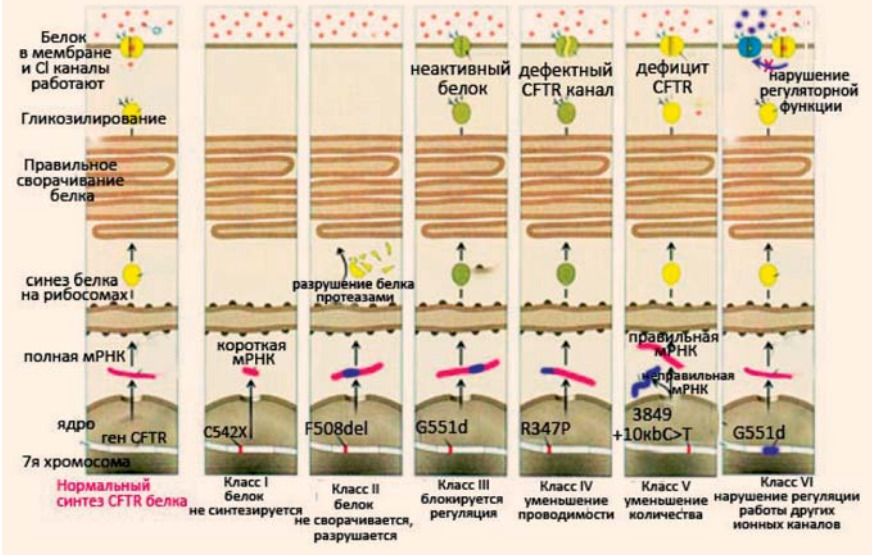
Муковисцидоз (*mucus* – слизь, *viscidus* – вязкий), или кистозный фиброз, – наследственное моногенное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, распространенное в основном среди европейцев и жителей Северной Америки. В результате мутаций гена CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator – регулятор трансмембранной проводимости при МВ) белок, выполняющий в организме функцию хлорного канала, не функционирует или функция его нарушена таким образом, что существенно повышается вязкость всех вырабатываемых экзокринными железами секретов, в первую очередь бронхиальной слизи, секрета придаточных пазух, поджелудочной железы и печени. Отсюда многообразие клинической картины, так называемый полиорганный характер поражения [1, 4]. Степень нарушения функции белка в некоторой степени определяется типом мутации гена. В настоящее время около 2 тыс. мутаций условно подразделяются на 5 или даже на 6 классов в зависимости от характера нарушений [4] (*рис. 2*). Мутации первых 3 классов ассоциированы с классическим МВ, условно считаются «тяжелыми», т. к. приводят к существенным нарушениям внешнесекреторной функции поджелудочной железы. Мутации I и V классов, при которых функция хлорного канала частично сохранена, относятся к «мягким» [4].

До начала эры неонатального скрининга диагноз МВ устанавливался в основном на основании клинических симптомов. Это было, как правило, сочетание респираторного и кишечного синдромов в сочетании с отставанием физического развития. Благодаря внедрению неонатального скрининга диагноз МВ может и должен быть установлен в первые месяцы жизни [3, 4, 9, 10]. При этом у ребенка могут полностью отсутствовать признаки заболевания. Выявление МВ на доклиническом этапе является основной целью программы неонатального скрининга, поскольку позволяет после комплексной оценки состояния ребенка, назначить адекватную базисную терапию, предотвратив или отсрочив, таким образом, развитие осложнений.

Для оценки эффективности неонатального скрининга проведено множество исследований. Их результаты свидетельствуют о том, что неонатальный скрининг на муковисцидоз положительно влияет на выживаемость больных [11, 12], позволяет предупредить развитие тяжелых осложнений [13, 14], улучшает показатели физического развития [15–20], способствует улучшению функции легких [14, 16, 20–22], снижает потребность в госпитализации [14, 16], а также способствует сокращению числа больных в популяции. Кроме того, скрининг новорожденных является одним из тех редких вмешательств, осуществляемых органами здравоохранения, которые выгодны не только пациентам, но и с экономических позиций обществу в целом [23, 24].

В России также проводилась оценка эффективности неонатального скрининга на МВ. Так, в 2012 г. Кусова З.А. в своем исследовании, проведенном на базе Медико-генетического научного центра (МГНЦ), показала на груп-

Рисунок 2. Классы мутаций гена CFTR



пе московских пациентов с МВ раннего возраста, что клиническое состояние больных, выявленных в первые месяцы жизни по программе неонатального скрининга, при сравнении с детьми, диагностированными в более старшем возрасте, лучше по показателям физического развития, состоянию бронхолегочной системы, микробиологическому статусу, числу обострений кишечного и респираторного синдромов и тяжести течения заболевания [20].

Целью нашего исследования явилась сравнительная оценка клинического статуса и анализ ряда показателей в 4 возрастных группах пациентов с МВ (6; 7; 8; 9 лет), диагноз которым был установлен до начала неонатального скрининга на МВ в Московском регионе и в аналогичных возрастных группах с момента начала неонатального скрининга.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Нами были проанализированы данные регистров 2012 (дети 6–9 лет, диагностированные до начала скрининга) и 2015 гг. (дети 6–9 лет после начала скрининга) пациентов с МВ, проживающих в Московском регионе, находившихся под наблюдением сотрудников научно-клинического отдела (НКО) муковисцидоза МГНЦ.

Сотрудниками НКО муковисцидоза МГНЦ под руководством профессора Н.И. Капранова впервые в РФ внедрено активное диспансерное наблюдение больных МВ, а также отработана схема ведения новорожденных, выявленных по программе неонатального скрининга. Независимо от наличия жалоб, комплексная оценка состояния пациентов осуществляется специалистами центра муковисцидоза не реже одного раза в квартал после 1 года жизни, в 2–3 раза чаще на первом году. Все новорожденные с установленным диагнозом наблюдаются и обследуются исключительно в амбулаторных условиях, госпитализация проводится только по жизненным показаниям.

Все изученные нами пациенты были условно разделены на 2 группы: 1-я – пациенты, диагноз которым был установлен до начала программы скрининга, – 45 человек; 2-я – пациенты, диагностированные по неонатальному скринингу, – 86 человек. Каждая группа включала 4 возрастные подгруппы: 6; 7; 8 и 9 лет (*табл. 1*).

Таблица 1. Характеристика групп пациентов

Возраст	I (до скрининга)		II (после скрининга)	
	девочки	мальчики	девочки	мальчики
6 лет	4 (66,67%)	2 (33,33%)	8 (27,59%)	21 (72,41%)
7 лет	8 (61,54%)	5 (38,46%)	15 (68,18%)	7 (31,82%)
8 лет	7 (53,85%)	6 (46,15%)	14 (56,00%)	11 (44,00%)
9 лет	6 (46,15%)	7 (53,85%)	7 (70,00%)	3 (30,00%)
Всего	25 (55,56%)	20 (44,44%)	44 (51,16%)	42 (48,84%)
	45		86	

В исследуемых группах проводился анализ и сравнение следующих показателей национального регистра: пол, возраст установки диагноза, генотип, число пациентов с нормальным уровнем панкреатической эластазы 1 (>200 мкг/г), наличие стафилококковой и синегнойной инфекции в посевах из верхних дыхательных путей, диабета, поражения печени, легочного кровотечения, остеопороза, полипоза верхних дыхательных путей, амилоидоза, показателей функции внешнего дыхания (ФЖЕЛ, $ОФВ_1$), показателей нутритивного статуса (рост, вес, ИМТ в системе перцентилей), а также объем проводимой терапии (заместительная ферментная терапия, муколитическая, антибактериальная, противовоспалительная терапия). Формат регистра соответствовал Европейскому регистру больных МВ.

Две группы больных сравнивались между собой по указанным выше показателям в возрастном диапазоне с 6 до 9 лет включительно.

Обработка полученных данных проводилась с помощью пакета прикладных программ STATISTICA. В качестве мер для описания исходной выборки использовались критерии среднего арифметического (*M*) и стандартного отклонения (*SD*), в то время как интерпретация полученных результатов (не имеющих нормального распределения) проводилась с использованием медианы (*Me*), а также нижнего и верхнего квартилей: Q1 (25%) и Q3 (75%). В целях сопоставления полученных выборок по количественному признаку использовался U-критерий Манна – Уитни (Mann – Whitney U-test). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследуемые группы существенно различались по количеству пациентов. Так, в 1-й группе (до скрининга) насчитывалось всего 45 человек, тогда как в 2-й (скрининг) – уже 86 детей. Это говорит о том, что за определенный интервал времени, благодаря скринингу новорожденных на МВ, было выявлено почти в два раза больше пациентов, чем за аналогичный период до начала программы скрининга. Группы 1 и 2 не различались между собой по полу, в каждой группе было примерно равное количество мальчиков и девочек (*табл. 1*).

При сравнительной оценке возраста установки диагноза получено достоверное различие между I и II группами. Средний возраст установления диагноза в группе I составил 2,29 (±2,29) года, а медиана – 1,17 (0,5–4,08) года, в группе II средний возраст установления диагноза – 0,66 (± 1,13) года ($p = 0,0000$), медиана – 0,19 (0,11–0,48) года ($p = 0,0000$) (*табл. 2*). До начала скрининга диагноз в основном устанавливался по клиническим проявлениям, поэтому в группе I преобладали пациенты с «тяжелыми» мутациями. Гомозиготное носительство наиболее часто встречающейся «тяжелой» мутации второго класса – F508del в этой группе составило 44,4% (20 больных из 45), аллельная частота F508del – 62,25%. В группе II (после скрининга) генотип F508del/F508del встречался у 24,4 % больных (21 из 86), а аллельная частота F508del составила 40,7%.

Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов групп I и II в возрастном диапазоне с 6 до 9 лет

Группы (n)	I (до скрининга) (45)	II (после скрининга) (86)	p
Возраст установки диагноза, годы Me (Q25-Q75)	1,17 (0,50–4,08)	0,19 (0,11–0,48)	0,0000
Панкреатическая эластаза > 200 мкг/г, чел. *	4 (8,89%)	19 (22,09%)	
Хроническая стафилококковая инфекция, чел.	38 (84,44%)	69 (80,23%)	0,5252
Хроническая синегнойная инфекция, чел.	17 (37,78%)	11 (12,79%)	0,0026
Интермиттирующая синегнойная инфекция, чел.	6 (13,33%)	12 (13,95%)	0,6662
Диабет, чел.	1 (2,22%)	-	0,1797
Поражение печени, чел.	3 (6,67%)	7 (8,14%)	0,6954
Полипоз верхних дыхательных путей, чел.	12 (26,67%)	15 (17,44%)	0,2579
ФЖЕЛ, % Me (Q1–Q3)	86,00 (74,00–98,00)	88,00 (79,00–100,00)	0,4311
$ОФВ_1$, % Me (Q1-Q3)	87,00 (65,00–93,00)	89,00 (78,00–108,00)	0,2667
Рост, перцентиль Me (Q1-Q3)	49,75 (17,80–74,00)	52,80(30,70-79,10)	0,2377
Вес, перцентиль Me (Q1-Q3)	24,00 (20,00–29,00)	23,50 (20,95–25,85)	0,3952
ИМТ, перцентиль Me (Q1-Q3)	43,15 (11,50–65,00)	37,30 (17,30–68,10)	0,6749

* Достоверность не рассчитывалась в связи с малочисленностью группы.

По показателям нутритивного статуса (масса, рост, ИМТ) между группами I и II в целом и между детьми из аналогичных возрастных подгрупп никаких различий установлено не было. Данный факт можно объяснить изначально большим количеством пациентов с «мягкими» мутациями и сохранной функцией поджелудочной железы во II группе. Панкреатическая эластаза 1 более 200 мкг/г кала (норма) была обнаружена у 4 (8,89%) детей в группе до скрининга и у 19 (22,09%) больных после скрининга (*табл. 2*).

Особое внимание было уделено изучению различий показателей функции внешнего дыхания (ФВД) как одной из важнейших характеристик течения заболевания и его прогноза у больных МВ. Пациенты, диагноз которым был установлен по программе скрининга, не отличались по показателям ФЖЕЛ (форсированная жизненная емкость легких) и $ОФВ_1$ (объем форсированного выдоха за первую секунду) от своих сверстников, выявленных по клинически симптомам. Средний показатель ФЖЕЛ в группе I составил 82,96 % (± 17,99), в группе II – 87,71% (± 19,47) (p = 0,4311), средний уровень $ОФВ_1$ в группе I – 77,95% (± 22,20), в группе II – 87,13 % (± 23,03) (p = 0,2669) (*табл. 2*). Дальнейшие исследования на однородных по классу мутаций группах могут внести коррективы в полученные результаты.

Хроническая инфекция нижних дыхательных путей (НДП) – ключевой признак у больных МВ [4]. Она является ведущим фактором, определяющим тяжесть клинического течения и прогноз заболевания. При изучении микрофлоры НДП в различных возрастных группах детей, больных МВ, исследователями различных стран установлено, что основными возбудителями инфекции легких у больных МВ являются *P. aeruginosa, S. aureus и H. influenzae*. В первые годы жизни у больных МВ доминирует золотистый стафилококк, а затем основным возбудителем становится синегнойная палочка [8]. По результатам оценки и сравнения микробиологического статуса (наличие хронической колонизации верхних дыхательных путей золотистым стафилококком, хронической или интермиттирующей синегнойной инфекции) группа пациентов, диагностированных по программе скрининга (группа II), достоверно реже имела в посевах отделяемого из верхних дыхательных путей и мокроты хроническую инфекцию *Ps. aeruginosa* (37,78% инфицированных синегнойной палочкой в группе I против 14,10 % в группе II) (p = 0,0026) (*табл. 2*). Эти данные совпадают с полученными ранее у детей первых 3 лет жизни [20]. При анализе ситуации с хронической синегнойной инфекцией в возрастных подгруппах, зарегистрировано наиболее значимое различие в группах детей 9 лет. Так, частота хронического инфицирования синегнойной палочкой в группе II (после скрининга) составила 10% против 61,54% в группе I (до скрининга) (p = 0,0208). В этой же возрастной подгруппе пациенты, выявленные по программе скрининга, достоверно реже получали внутривенную антибактериальную терапию (10% в группе II против 76,92% в группе I) (p = 0,0030).

В общей группе больных, выявленных по программе скрининга новорожденных (группа II), отмечено статистически значимое уменьшение объема всей проводимой внутривенной (p = 0,0000) и ингаляционной антибактериальной терапии (p = 0,0139) и снижение по сравнению с группой I числа пациентов, принимающих бронхолитики (p = 0,0322) (*табл. 3*). Это можно объяснить, как снижением числа больных с синегнойной инфекцией, так и соответственно меньшим числом обострений хронического бронхолегочного процесса. В группе II пациентам реже назначались системные стероиды, что может указывать на меньшую тяжесть течения заболевания.

Нами не было получено никаких достоверных различий между пациентами групп I и II по частоте полипоза носа и поражения печени. В обеих группах больных практически не было отмечено случаев развития осложнений МВ (муковисцидоз-ассоциированного сахарного

Таблица 3. Объем терапии в исследуемых группах больных

Группы (n)	I (до скрининга) (45)	II (после скрининга) (86)	p
Ингаляции гипертонического раствора NaCl	17 (37,78%)	62 (72,09%)	0,0000
Ингаляционные антибиотики	26 (57,78%)	28 (32,56%)	0,0139
Внутривенные антибиотики	17 (37,78%)	5 (5,81%)	0,0000
Таблетированные антибиотики	40 (88,89%)	67 (77,91%)	0,2693
Бронхолитики	35 (77,78%)	47 (54,65%)	0,0322
Ингаляционные стероиды	2 (4,44%)	4 (4,65%)	0,8895
Системные стероиды *	4 (8,89%)	1 (1,16%)	-
Панкреатические ферменты	44 (97,78%)	71 (82,56%)	0,0546

диабета, легочного кровотечения, пневмоторакса, амилоидоза, остеопороза) (*табл. 2*), что вполне объясняется возрастом пациентов. Большинство из указанных осложнений развивается, как правило, у подростков и взрослых больных [8].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, с 2006 г. в Московском регионе основной группой поиска/риска больных муковисцидозом являются новорожденные с повышенным уровнем ИРТ (дважды на первом месяце жизни). Неонатальный скрининг на сегодняшний день – важнейший и единственный метод выявления максимального числа больных МВ на раннем доклиническом этапе. Как показало наше исследование, скрининг позволяет выявить практически в 2 раза больше больных, чем диагностика по клиническим признакам за тот же промежуток времени. При этом установить заболевание можно и у носителей «мягких» мутаций, у которых МВ может протекать легче за счет сохранной функции поджелудочной железы, но при этом они будут нуждаться в комплексной терапии и профилактике развития осложнений. Методика наблюдения новорожденных, выявленных по программе скрининга, разработанная сотрудниками НКО муковисцидоза МГНЦ, продемонстрировала свою эффективность. Так, раннее выявление больных, амбулаторная система диспансерного наблюдения, регулярный контроль микробиологического статуса позволяют добиться в группе пациентов, выявленных по скринингу, снижения частоты хронического инфицирования синегнойной палочкой и, как следствие, потребности в антибактериальной терапии. Показатели ФВД и нутритивного статуса не продемонстрировали достоверных различий в группах, что может быть обусловлено генетической разнородностью групп больных и требует дальнейших исследований и наблюдений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Муковисцидоз. Монография. Под ред. Н.И. Капранова, Н.Ю. Каширской. М., 2014.
2. Шерман В.Д., Каширская Н.Ю., Кондратьева Е.И., Воронкова А.Ю., Капранов Н.И., Амелина Е.Л. и др. Национальный консенсус. Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия, раздел «диагностика муковисцидоза». *Педиатрия*, 2017, 2: 90-98.
3. Castellani C, Southern KW, Brownlee K, Dankert Roelse J, Duff A, Farrell M, et al. European best practice guidelines for cystic fibrosis neonatal screening. *J Cyst Fibros*, 2009, 8: 153–73.
4. Кондратьева Е.И., Каширская Н.Ю., Капранов Н.И. Национальный консенсус «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия». М.: «Компания Боргес», 205 с.
5. Sezer RG, Aydemir G, Akcan AB et al. Nanoduct sweat conductivity measurements in 2664 patients: relationship to age, arterial blood gas, serum electrolyte profiles and clinical diagnosis. *J Clin Med Res*, 2013 Feb, 5(1): 34-41
6. Langen AV, Dompeling E, Yntema JB et al. Clinical evaluation of the Nanoduct sweat test system in the diagnosis of cystic fibrosis after newborn screening. *Eur J Pediatr*, 2015 Aug, 174(8): 1025-34.
7. Barben J, Ammann RA, Metlagel A, Schöni MH. Conductivity determined by a new sweat analyzer compared with chloride concentrations for the diagnosis of cystic fibrosis. *J Pediatr*, 2005, 146: 183–8.
8. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2015 год. Под ред. Е.И. Кондратьевой, С.А. Красовского, А.Ю. Воронковой, Е.Л. Амелиной, А.В. Черняка, Н.Ю. Каширской. М.: ИД «Медпрактика-М», 2016, 72 с.
9. Farell PM, Rosenstein BJ, White TB et al. Cystic fibrosis foundation. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. *J Pediatr*, 2008, 153(2): S4-S14.
10. European cystic fibrosis society standarts of care working group. Best practice guidelines. В редакции Alan R Smith и Scott Bell (http://www.ecfs.eu/ecfs-standarts-care/introduction), 2014.
11. Grosse SD, Rosenfeld M, Devine OJ, et al. Potential impact of newborn screening for cystic fibrosis on child survival: a systematic review and analysis. *J Pediatr*, 2006, 149: 362-366.
12. Dankert-Roelse JE, Mérelle ME. Newborn screening for CF: published evidence from Europe. *J Pediatrics*, 2005, 147(3Suppl): S15–20.
13. Koscik RL, Lai HJ, Laxova A, et al. Preventing early, prolonged vitamin E deficiency: an opportunity for better cognitive outcomes via early diagnosis through neonatal screening. *J Pediatr*, 2005, 147: S51–6.
14. Accurso FJ, Sontag MK, Wagener JS. Complications associated with symptomatic diagnosis in infants with cystic fibrosis. *Journal of Pediatrics*, 2005, 147(3 suppl.): S37-S41.
15. Farrell PM, Lai HJ, Li Z, Kosorok MR, Laxova A, Green CG, et al. Evidence on improved outcomes with early diagnosis of cystic fibrosis through neonatal screening: Enough is enough! *Journal of Pediatrics*, 2005, 147(3 suppl.): S30-S6.
16. Sims EJ, Clark A, McCormick J, Mehta G, Connett G, Mehta A, et al. Cystic fibrosis diagnosed after 2 months of age leads to worse outcomes and requires more therapy. *Pediatrics,* 2007, 119(1): 19-28.
17. Sims EJ, McCormick J, Mehta G, Mehta A. Neonatal screening for cystic fibrosis is beneficial even in the context of modern treatment. *Journal of Pediatrics*, 2005, 147(3 suppl.): S42-S6.
18. Wang SS, Fitzsimmons SC, O'Leary LA, Rock MJ, Gwinn ML, Khoury MJ. Early diagnosis of cystic fibrosis in the newborn period and risk of Pseudomonas aeruginosa acquisition in the first 10 years of life: A registry-based longitudinal study. *Pediatrics*, 2001, 107(2): 274-9.
19. Siret D, Bretaudeau G, Branger B, et al. Comparing the clinical evolution of cystic fibrosis screened neonatally to that of cystic fibrosis diagnosed from clinical symptoms: a 10-year retrospective study in a French region (Brittany). *Pediatr Pulmonol*, 2003, 35: 342-9.
20. Кусова З.А. Эффективность программы массового обследования новорожденных на муковисцидоз. Автореферат дис. ... канд. мед. наук. М., 2011. 23 с.
21. Merelle ME, Schouten JP, Gerritsen J, Dankert-Roelse JE. Influence of neonatal screening and centralized treatment on long-term clinical outcome and survival of CF patients. *Eur Respir J,* 2001, 18: 306-15.
22. Lai HJ, Cheng Y, Cho H, Kosorok MR, Farrell PM. Association between initial disease presentation, lung disease outcomes, and survival in patients with cystic fibrosis. *Am J Epidemiol*, 2004, 159: 537-46.
23. Carroll A.E, Downs SM. Comprehensive cost-utility analysis of newborn screening strategies. *Pediatrics,* 2006 May, 117(5 Pt 2): S287-95.
24. Grosse SD, Thompson JD, Ding Y, Glass M. The Use of Economic Evaluation to Inform Newborn Screening Policy Decisions: The Washington State Experience. *Milbank Q,* 2016, 94: 366-91.
25. Report of the UK Cystic Fibrosis Trust Bone Mineralisation Working Group. Bone mineralization in cystic fibrosis. Cystic Fibrosis. 2007.
26. Sermet-Gaudelus I, Bianchi ML, Garabédian M, Aris RM, Morton A, Hardin DS, Elkin SL et al. European cystic fibrosis bone mineralisation guidelines. *Journal of Cystic Fibrosis,* 2011, 10(suppl 2): S16–S23.
27. Красовский С.А. Остеопороз у взрослых больных муковисцидозом. Автореферат дис. ... канд. мед. наук. М., 2012
28. Kelly A, Moran A. Update on cystic fibrosis-related diabetes. *Journal of Cystic Fibrosis,* 2013, 12: 318–331