Колистин

Эффективность навсегда

COLISTIN

Semper Fidelis Contra Pseudomonatem Aeruginosam

Всегда верная защита против Pseudomonas aeruginosa

Эксклюзивным дистрибьютором препарата Колистин на территории Российской Федерации является фармацевтическая компания

РИНФАРМ

Контакты компании “Ринфарм”:

141002, Московская область, г. Мытищи
Новомытищинский пр-т, д. 5, корп. 1А, 1Б
телефон/факс: +7 (495) 933 03 85
info@rinpharm.com
www.rinpharm.com

Более подробную информацию Вы можете получить на официальном сайте препарата

www.colistin.ru На правах рекламы

МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ ● №15 (2016) ● ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

РЕМЕДИУМ ГРУППА

медицинский совет

2016 | № 15

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

НОВИНКИ 2015

УНИКАЛЬНЫЕ ПЕРЕВОДНЫЕ ИЗДАНИЯ НА РУССКОМ ЯЗЫКЕ

Единственный в России официальный перевод Европейской Фармакопеи

ЕВРОПЕЙСКАЯ ФАРМАКОПЕЯ

ИЗДАНИЕ 8

В ЧЕТЫРЕХ ТОМАХ

Полный перевод на русский язык Европейской Фармакопеи 8.0, включая Приложения 8.1-8.3.

Перевод и издание осуществлены ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ» в соответствии с двусторонним соглашением с Европейским директоратом по контролю лекарственных средств и медицинской помощи Совета Европы.

The Merck Manual РУКОВОДСТВО ПО МЕДИЦИНЕ

ДЕВЯТНАДЦАТОЕ ИЗДАНИЕ

Старейшее и наиболее авторитетное мировое руководство по клинической медицине. Переводное издание-справочник содержит информацию по всем разделам медицины, включая необходимые для практикующего врача знания о диагностике и подходах к лечению заболеваний.

ФАРМАКОПЕЙНЫЕ СТАТЬИ

ПО МАТЕРИАЛАМ ФАРМАКОПЕИ США – НАЦИОНАЛЬНОГО ФОРМУЛЯРА [USP38-NF33]

Впервые!

В соответствии с Перечнем жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения, вступившим в силу 1 марта 2015 г.

РЕМЕДИУМ
ГРУППА КОМПАНИЙ

С НАМИ ВЫ УСПЕШНЕЕ!

www.remedium.ru

105082, Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.
Тел.: 8 495 780 3425, факс: 8 495 780 3426
remedium@remedium.ru

реклама

ПОДПИСНАЯ КАМПАНИЯ НА 2017 ГОД

«МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ»:

профессиональный журнал для практикующих врачей различных специальностей. Периодичность выхода – **18 номеров в год**.

Годовая подписка на 2017 год – 6 534 руб.

Подписка на I полугодие 2017 года – 3 630 руб.

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

«Газеты, Журналы» Агентства «Роспечать»	индексы 48562, 70223
«Пресса России»	индекс 27871
«Каталог российской прессы Почта России»	индекс 35610

ТАКЖЕ ПОДПИСКУ МОЖНО ОФОРМИТЬ

у официальных дилеров:

Ремедиум Северо-Запад
тел. в г. Санкт-Петербурге: (812) 971-72-13,

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 «Деловые издания», тел. (495) 685-59-78

ООО «Деловая пресса», г. Киров, тел. (8332) 37-72-03

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

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

ЗАО «Руспресса», тел. (495) 729-47-00, тел. (495) 651-82-19

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

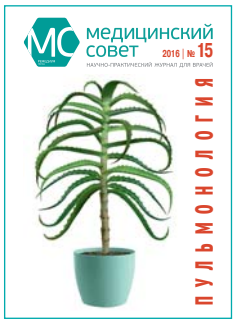
СЧЕТ № МС/900-17				
№	Наименование товара	Ед. измерения	Кол-во	Цена, руб.
1	Подписка на журнал «Медицинский совет» №1–18 (январь – декабрь) 2017 год	комплект	1	6 534,00
			Итого	6 534,00
			Без налога (НДС)	–
			Сумма к оплате	6 534,00

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

Руководитель предприятия _____ (Косарева Т.В.)

ОБРАЗЕЦ ЗАПОЛНЕНИЯ ПЛАТЕЖНОГО ПОРУЧЕНИЯ		
Получатель: ИНН7718825272\771801001 ООО «Ремедиум»	р/счет	40702810938290019569
Банк получателя: ПАО «Сбербанк России» г. Москва	БИК	044525225
	К/Сч. №	30101810400000000225

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



№15 2016

16+

СОДЕРЖАНИЕ

НОВОСТИ. ОТКРЫТИЯ И СОБЫТИЯ 4

ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ

А.А. ВИЗЕЛЬ, И.Ю. ВИЗЕЛЬ, Е.А. БАКУНИНА
Хроническая обструктивная болезнь легких. Современные подходы к терапии 6

С.Н. АВДЕЕВ
Новая фиксированная комбинация длительно действующих антихолинергика гликопиррония бромида и β_2-агониста индакатерола: перспективы терапии ХОБЛ 11

М.Ю. ПЕРВАКОВА, О.Н. ТИТОВА, А.А. ШУМИЛОВ, С.В. ЛАПИН, Е.А. СУРКОВА, В.Л. ЭМАНУЭЛЬ
Особенности показателей функции внешнего дыхания у больных хронической обструктивной болезнью легких с дефицитом альфа-1-антитрипсина 18

БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА

Р.С. ФАССАХОВ
Терапия бронхиальной астмы в режиме smart: исследования в реальной клинической практике . . 23

В.И. ТРОФИМОВ, В.Н. МИНЕЕВ, Ж.А. МИРОНОВА, Л.Н. СОРОКИНА, Д.С. КОРОСТОВЦЕВ
Возрастные особенности тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмы у детей, подростков и взрослых: необходимость объединять усилия 28

Н.М. НЕНАШЕВА
Новые возможности терапии легкой бронхиальной астмы 33

ИНФЕКЦИОННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ

Г.Л. ИГНАТОВА, В.Н. АНТОНОВ, О.В. РОДИОНОВА
Ранние и отдаленные результаты вакцинации: новые инструменты стабильного ведения пациента с хронической обструктивной болезнью легких . . . 42

О.В. ФЕСЕНКО
Антимикробная терапия больных вентилятор-ассоциированной пневмонией. Фокус на дорипенем 46

Т.Н. БИЛИЧЕНКО
Грипп 2016 года 52

М.Г. ПОЗДНЯКОВА, М.К. ЕРОФЕЕВА
Комплексное лечение ОРВИ и гриппа 58

ДИАГНОСТИКА

В.В. СОКОЛОВ, Д.В. СОКОЛОВ, С.С. ПИРОГОВ, А.Д. КАПРИН, А.Б. РЯБОВ, Н.Н. ВОЛЧЕНКО, Ю.Л. КУДРЯВЦЕВА, А.А. СТРУНИНА
Современная бронхоскопическая диагностика раннего центрального рака легкого (обзор литературы) 62

РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Ю.Л. МИЗЕРНИЦКИЙ, И.М. МЕЛЬНИКОВА
Современная парадигма ведения пациентов с кашлем 67

А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ, Е.А. СТЫРТ
Оригинальный препарат или генерик: проблема выбора антибиотиков в России 72

В.В. ЦВЕТКОВ, Г.С. ГОЛОБОКОВ
Приоритеты ранней патогенетической терапии гриппа и ОРВИ другой этиологии 78

С.В. ПОЛИКАРПОВА, Е.И. КОНДРАТЬЕВА, Л.А. ШАБАЛОВА, Н.В. ПИВКИНА, С.В. ЖИЛИНА, А.Ю. ВОРОНКОВА, В.Д. ШЕРМАН, В.С. НИКОНОВА, Н.И. КАПРАНОВ, Н.Ю. КАШИРСКАЯ, С.Ю. СЕМЫКИН, Е.Л. АМЕЛИНА, С.А. КРАСОВСКИЙ
Микрофлора дыхательных путей у больных муковисцидозом и чувствительность к антибиотикам в 15-летнем наблюдении (2000–2015 гг.) 84

ДИССЕРТАНТ

О.Н. ТИТОВА, Н.А. КУЗУБОВА, А.А. ШУМИЛОВ, В.А. ВОЛЧКОВ, А.Ю. ГИЧКИН, М.М. ЗАБЕЖИНСКИЙ
Коррекция сосудистых нарушений у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с гипертонической болезнью: новые направления патогенетической терапии 90

медицинский совет
2016 | № 15
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ: ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»

Главный редактор номера: А.Г. ЧУЧАЛИН, д.м.н., профессор, академик РАН

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

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., д.м.н., профессор, 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
Носуля Е.В., д.м.н., профессор, ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» МЗ РФ, кафедра оториноларингологии
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., член-корр. 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., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической кардиологии НИИ физико-химической медицины

Главный редактор: Айдар Ишмухаметов, д.м.н., профессор
Редакция: ООО «РЕМЕДИУМ»
Генеральный директор: Татьяна Косарева
Шеф-редактор: Александр Хитров
Ответственный за выпуск: Ирина Филиппова
Редакционная коллегия: Людмила Головина, 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 (Р), публикуются на правах рекламы.
Номер подписан в печать 11 октября 2016 г. Тираж 40 000 экз. Цена свободная.

© МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ, 2016

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 РМАПО, 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 научно-практического журнала «Медицинский совет» посвящен актуальным вопросам легочного здоровья и приурочен к XXVI Национальному конгрессу Российского респираторного общества.

В задачи Конгресса входит рассмотрение проблемы легочного здоровья с междисциплинарных позиций. Это масштабное мероприятие традиционно привлекает большое внимание специалистов в разных областях: педиатров, фтизиатров, онкологов, торакальных хирургов, аллергологов, иммунологов, ревматологов и ряд врачей других специальностей.

Нужно сказать, что за прошедший год в пульмонологии были достигнуты определенные научные и практические успехи.

За истекший год нам удалось добиться снижения смертельных исходов от пневмонии на 5%. Это стало возможным благодаря разработанной программе, которая ориентирует врачей на ведение пациентов с пневмонией подобно ведению больных с острым коронарным синдромом. В результате в некоторых регионах удалось добиться значительных результатов, в частности в Красноярском крае.

В нашем распоряжении появились лекарственные препараты, которые обладают направленным точечным действием. Особенно это касается такой области, как муковисцидоз, где стали доступны средства, влияющие на синтез белка, определяющего функцию хлорных каналов. Эффективность этих препаратов превзошла все наши ожидания.

Большое значение Российское респираторное общество придает образованию специалистов. Мы стремимся к тому, чтобы наши врачи лучше диагностировали редкие легочные болезни, хотя некоторые из них не являются такими уж редкими. В первую очередь это касается идиопатического легочного фиброза, эссенциальной легочной гипертонии, рака легкого. Проблема рака легкого в нашей стране стоит очень остро. Между тем в мире произошли существенные изменения в области раковых заболеваний.

Болезни органов дыхания – область, где наиболее актуальны проблемы окружающей среды. Эти заболевания, особенно в детском возрасте, часто индуцируются процессами, происходящими в атмосфере. Российское респираторное общество рассматривает педиатрический аспект легочного здоровья и легочное здоровье взрослого населения как единый процесс.

Хочу особенно подчеркнуть важность вакцинопрофилактики при легочных заболеваниях. Антипневмококковая и антигриппозная вакцины в сочетании играют очень важную функцию в защите легких от возбудителей, которые циркулируют в настоящее время.

Журнал «Медицинский совет. Пульмонология» дает возможность читателям подробнее узнать о важнейших аспектах поддержания респираторного здоровья, публикуя статьи, посвященные диагностике, лечению и профилактике заболеваний органов дыхания.

А.Г. Чучалин,
академик РАН, председатель правления МОО «Российское респираторное общество», директор ФГБУ НИИ пульмонологии ФМБА России

НПВП УВЕЛИЧИВАЮТ РИСК ГОСПИТАЛИЗАЦИЙ ПО ПОВОДУ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Единственным нестероидным противовоспалительным препаратом (НПВП), у которого данный эффект не удалось обнаружить после анализа 37 млн записей в медицинских базах данных, оказался целекоксиб.

НПВП, широко применяющиеся как в клинической практике, так и самостоятельно пациентами в качестве обезболивающих или жаропонижающих, имеют много описанных и хорошо изученных побочных эффектов. Большая группа европейских ученых показала, что существует как минимум еще один дополнительный эффект – увеличение риска госпитализации по поводу сердечной недостаточности. Выводы были сделаны после изучения записей из медицинских баз данных более 37 млн человек из Нидерландов, Италии, Германии и Великобритании с 1999 по 2010 г. За это время было зарегистрировано 92 163 обращения в приемные отделения больниц с последующей госпитализацией по поводу сердечной недостаточности, для контроля отобрано 8 246 103 человека, совпадающих со случаями по полу, возрасту, году, когорте. Анализ проводился многофакторный, с поправками на множественное сравнение.

В целом риск госпитализации для принимавших НПВП в течение предыдущих 14 дней был выше на 19% (ОР 1,19, ДИ 95% 1,17–1,22). Существенное повышение риска было связано с приемом диклофенака, ибупрофена, кеторолака, напроксена, нимесулида, пироксикама, эторикоксиба и рофекоксиба по сравнению с теми, кто принимал НПВП как минимум за 183 дня до точки вхождения в когорту. Эффект не был обнаружен только у целекоксиба, минимальным он был для напроксена (ОР 1,16, ДИ 95% 1,07–1,27), максимальным – для кеторолака (ОР 1,83, ДИ 95% 1,66–2,02).

Обнаруженный эффект оказался дозозависимым при превышении рекомендованной суточной дозы хотя бы вдвое, удваивался риск госпитализации для диклофенака, эторикоксиба, индометацина, пироксикама и рофекоксиба. Увеличение риска наблюдалось и на средних дозах: 0,9–1,2 рекомендованной суточной дозы для индометацина и эторикоксиба.

Авторы сообщили о своих конфликтах интересов и получили одобрение Международного комитета редакторов медицинских журналов (ICMJE). Для исследования не требовалось одобрения какого-либо этического комитета. Финансирование осуществлялось в рамках European Community's seventh Framework Programme (грант 223495).

МЕДИЦИНСКАЯ НОБЕЛЕВКА ПРИСУЖДЕНА ЗА АУТОФАГИЮ

Единственным обладателем высшей научной награды в номинации «физиология или медицина» стал Ёсинори Осуми.

Нобелевская неделя 2016 г. началась с объявления в Каролинском институте лауреата премии по физиологии или медицине. С формулировкой «за открытия механизмов аутофагии» им стал профессор Токийского технологического института Ёсинори Осуми (Yoshinori Ohsumi).

Основные работы Осуми, посвященные этой проблеме, были опубликованы в 1990-х гг.

Аутофагия в клетках была обнаружена еще в 1960-е, когда ученые увидели, как клетка переваривает часть собственного содержимого, окружив ее мембранной оболочкой. Получившийся пузырек доставлялся в лизосомы – клеточные органы, служащие для переваривания. Внутри лизосом выделяются гидролитические ферменты, способные расщеплять макромолекулы. В растительных клетках и клетках дрожжей роль лизосом выполняют вакуоли. Бельгийский ученый Кристиан де Дюв (Christian René de Duve) был удостоен Нобелевской премии по физиологии и медицине в 1974 г. за открытие лизосом. Он же ввел термин «аутофагия» и назвал пузырьки-везикулы, доставляемые для уничтожения в лизосомы, аутофагосомами.

Долгое время было известно лишь, что аутофагосома формируется вокруг подлежащего «разборке» материала, например поврежденных клеточных органелл, затем путешествует к лизосоме, сливается с ней, и содержимое расщепляется лизосомными ферментами. Лизосому в таком случае часто называют аутолизосомой.

В 70-х и 80-х гг. основные успехи были достигнуты в изучении другого механизма расщепления белков в клетке – протеолитической деградации (протеолизма). Он возникает благодаря крупным молекулам ферментов – протеасомам. Сначала небольшой белок убиквитин присоединяется к белку, подлежащему расщеплению. На это реагирует протеасома, присоединяется в свою очередь к убиквитину и начинает свою работу. Этот механизм обеспечивает деградацию 80–90% белков в клетке. За открытие убиквитин-опосредованной деградации белка в 2004 г. Нобелевскую премию по химии получили Аарон Чехановер, Аврам Гершко и Ирвин Роуз.

Хотя протеасомы и выполняют большую часть работы по уничтожению белков, меньшая по объему, но не меньшая по важности работа приходится на механизм лизосомной аутофагии. Именно он позволяет клетке избавляться от крупных белковых комплексов и изношенных органелл. В своей лаборатории Ёсинори Осуми провел ряд экспериментов с обычными пекарскими дрожжами (Saccharomyces cerevisiae), благодаря которым выяснил, какие гены ответственны за аутофагию.

Правда, вначале ученому пришлось решить одну проблему. Клетки дрожжей малы, и в то время они не были достаточно изучены, так что у биологов даже не было уверенности, что в вакуолях дрожжевых клеток происходит тот же процесс аутофагии, что и в лизосомах животных. Разглядеть этот процесс под микроскопом не удавалось. Осуми рассудил, что доказательством послужит накопление аутофагосом в вакуолях дрожжевых клеток, лишенных расщепляющих белки ферментов. Он получил мутантные клетки без этих ферментов, и действительно их вакуоли стали довольно быстро наполняться множеством мелких пузырьков.

Экспериментируя с геномом дрожжевых клеток, вызывая в нем различные мутации, Осуми сумел установить 15 генов, связанных с механизмом аутофагии. Затем он перешел к исследованию контролируемых этими клетками белков. Результаты показали, что весь процесс аутофагии управляется каскадом белков и белковых комплексов, каждый из которых регулирует отдельную стадию формирования аутофагосом. Работы Осуми не только выявили механизм аутофагии у дрожжевых клеток, но и дали ученым исследовательские методы, позволившие изучать аутофагию уже и в клетках человека. Благодаря его открытию, стала ясной фундаментальная роль аутофагии в жизни организма.

Сам ученый выразил удивление по поводу выбора Нобелевского комитета, но подчеркнул, что это честь для него.

СОЗДАНО НАНОТЕХНОЛОГИЧЕСКОЕ УСТРОЙСТВО ДЛЯ ОБНАРУЖЕНИЯ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

Многопрофильная группа исследователей Университета Альберты изобрела устройство, способное быстро идентифицировать патогенные бактерии и определить, насколько они устойчивы к антибиотикам. Микрофлюидный кантилевер обнаруживает бактерии и измеряет их восприимчивость к антибиотикам в небольших объемах жидкости. Такое устройство может сэкономить время в уходе за больным и средства общественного здравоохранения, а также предотвратить распространение резистентных штаммов бактерий. Устройство было разработано для поиска и захвата различных типов бактерий и выяснения, какие антибиотики наиболее эффективны против них.

Главной особенностью устройства служит консольная планка, которая напоминает трамплин, имеющая микрожидкостный канал, в 25 раз меньше ширины волоса, выгравированный на поверхности. Канал покрыт биоматериалами-антителами, за которые цепляются бактерии, содержащиеся в образцах жидкости. Когда бактерии пойманы, устройство посылает три различных сигнала. Три метода обнаружения позволяют избежать ошибочных результатов.

Когда бактерии оказываются в ловушке кантилевера, могут быть добавлены различные препараты антибиотиков. Изменения в интенсивности крошечных колебаний кантилевера – сигнал о том, живы бактерии или мертвы. Таким образом, исследователи узнают, к каким антибиотикам бактерии чувствительны. Прибор может быть использован для тестирования очень малых образцов жидкости, в миллионы раз меньше, чем дождевые капли.

ГОРМОНАЛЬНЫЕ КОНТРАЦЕПТИВЫ ПОВЫШАЮТ РИСК РАЗВИТИЯ ДЕПРЕССИИ

В исследовании, опубликованном в JAMA Psychiatry, описано повышение частоты развития депрессии при применении гормональных контрацептивов, причем наибольшему риску подвержены подростки. Датские исследователи изучили сведения реестра более чем о миллионе женщин в возрасте от 15 до 34 лет, у которых в анамнезе отсутствовали сведения о диагностированной депрессии или другом психическом расстройстве. Женщин наблюдали с 2000 по 2013 г., средний период наблюдения составлял 6,4 года.

В ходе наблюдения 55,5% участниц принимали гормональные контрацептивы (во время наблюдения или в недавнем прошлом). Среди них 133 178 женщинам были впервые выписаны антидепрессанты, а у 23 077 была диагностирована депрессия.

Женщинам, принимавшим гормональные противозачаточные средства, чаще впервые назначались антидепрессанты по сравнению с теми, кто не пользовался указанными препаратами. Риск варьировал в зависимости от типа гормональной контрацепции. Также выяснилось, что относительный риск достигал максимума через 6 месяцев от начала приема гормональных контрацептивов.

Риск назначения антидепрессантов, как правило, уменьшался с возрастом (был самым высоким среди подростков в возрасте от 15 до 19 лет) и был выше при применении таблеток прогестина по сравнению с комбинированными оральными препаратами.

При использовании подростками не оральных контрацептивов, а других средств гормональной контрацепции риск первого назначения антидепрессантов повышался втрое по сравнению с участницами, не принимавшими указанные средства.

Сделайте шаг к защите
от пневмококковой инфекции

Первая и единственная пневмококковая конъюгированная вакцина для детей* и взрослых

* от 2 месяцев

Превенар 13

Вакцина пневмококковая полисахаридная конъюгированная адсорбированная, тринадцативалентная

WRUPRAMO15025

Pfizer

ООО «Пфайзер Инновации», Россия, 123317, Москва,
Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С)
Тел.: +7 (495) 287 50 00. Факс: +7 (495) 287 53 00.

На правах рекламы

Краткая инструкция по применению лекарственного препарата ПРЕВЕНАР® 13
(вакцина пневмококковая полисахаридная конъюгированная адсорбированная, тринадцативалентная)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: суспензия для внутримышечного введения
Вакцина Превенар® 13 представляет собой капсулярные полисахариды 13-ти серотипов пневмококка: 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F, индивидуально конъюгированные с дифтерийным белком CRM_{197} и адсорбированные на алюминия фосфате.
ОПИСАНИЕ: Гомогенная суспензия белого цвета.
НАЗНАЧЕНИЕ: Профилактика пневмококковых заболеваний, включая инвазивные инфекции (в том числе менингит, бактериемию, сепсис), пневмонии и средние отиты, вызываемых *Streptococcus pneumoniae* серотипов 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F с 2-х месяцев жизни.
ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ
– Повышенная чувствительность на предшествующее введение Превенар® 13 или Превенар® (в том числе, анафилактический шок, тяжелые генерализованные аллергические реакции);
– Повышенная чувствительность к дифтерийному анатоксину и/или вспомогательным веществам;
– Острые инфекционные или неинфекционные заболевания, обострения хронических заболеваний. Вакцинацию проводят после выздоровления или в период ремиссии.
СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ
Способ введения
Вакцину вводят в разовой дозе 0,5 мл внутримышечно. Детям первых лет жизни прививки проводят в верхне-наружную поверхность средней трети бедра, лицам старше 2-х лет – в дельтовидную мышцу плеча.
Перед применением шприц с вакциной Превенар® 13 необходимо хорошо встряхнуть до получения гомогенной суспензии. Не использовать, если при осмотре содержимого шприца выявляются инородные частицы, или содержимое выглядит иначе, чем в разделе «Описание» настоящей инструкции.
Не вводить Превенар® 13 внутрисосудисто и внутримышечно в ягодичную область!
Если начата вакцинация Превенар® 13, рекомендуется завершить ее также вакциной Превенар® 13. При вынужденном увеличении интервала между инъекциями любого из приведенных выше курсов вакцинации, введение дополнительных доз Превенар® 13 не требуется.
Схема вакцинации

Возраст начала вакцинации	Схема вакцинации	Интервалы и дозировка
2 мес-6 мес	3+1 или 2+1	Индивидуальная иммунизация: 3 дозы с интервалом не менее 4 нед между введениями. Первую дозу можно вводить с 2-х мес. Ревакцинация однократно в 11-15 мес. Массовая иммунизация детей: 2 дозы с интервалом не менее 8 нед между введениями. Ревакцинация однократно в 11-15 мес.
7-11 мес	2+1	2 дозы с интервалом не менее 4 нед между введениями. Ревакцинация однократно на втором году жизни
12-23 мес	1+1	2 дозы с интервалом не менее 8 нед между введениями
2 года и старше	1	Однократно

Дети, ранее вакцинированные Превенар*
Вакцинация против пневмококковой инфекции, начатая 7-валентной вакциной Превенар®, может быть продолжена Превенар® 13 на любом этапе схемы иммунизации.
Лица в возрасте 18 лет и старше
Превенар® 13 вводится однократно. Необходимость ревакцинации Превенар® 13 не установлена. Решение об интервале между введением вакцин Превенар® 13 и ППВ23 следует принимать в соответствии с официальными методическими рекомендациями.
Особые группы пациентов
У пациентов после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток рекомендуется серия иммунизации, состоящая из 4 доз препарата Превенар® 13 по 0,5 мл. Первая серия иммунизации состоит из введения трех доз препарата: первая доза вводится с третьего по шестой месяц после трансплантации. Интервал между введениями должен составлять 1 месяц. Ревакцинирующую дозу рекомендуется вводить через 6 месяцев после введения третьей дозы.
Недоношенным детям рекомендуется четырехкратная вакцинация. Первая серия иммунизации состоит из 3-х доз. Первую дозу следует вводить в возрасте 2 месяца независимо от массы тела ребенка с интервалом 1 месяц между дозами. Введение четвертой (бустерной) дозы рекомендуется в возрасте 12-15 месяцев.
Пожилые пациенты
Иммуногенность и безопасность вакцины Превенар® 13 были подтверждены для пожилых пациентов.
УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ
При температуре от 2 до 8° С. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте.
СРОК ГОДНОСТИ
3 года. Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.
Претензии потребителей направлять по адресу:
1) Представительство корпорации Пфайзер Инк. Си. Пи. Корпорэйшн, 123317 Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С) Тел.: (495) 287-5000, факс: (495) 287-5300
2) ООО «НПО Петровакс Фарм», Российская Федерация, 142143, Московская область, Подольский район, с. Покров, ул. Сосновая, д. 1 Тел./факс: (495) 926-2107, e-mail: info@petrovax.ru
3) Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор): 109074, Москва, Славянская пл., д. 4, стр. 1 Тел.: (495) 698-4538; (499) 578-0230

10.21518/2079-701X-2016-15-6-10

А.А. ВИЗЕЛЬ, д.м.н., профессор, **И.Ю. ВИЗЕЛЬ,** к.м.н., **Е.А. БАКУНИНА,** Казанский государственный медицинский университет Минздрава России; хоспис №1 им. В.В. Миллионщиковой Департамента здравоохранения г. Москвы

ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ

Представлены данные последних достижений в диагностике и лечении хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) с позиции деления на фенотипы и глобальной инициативы GOLD-2015.

***Ключевые слова**: хроническая обструктивная болезнь легких, клинические рекомендации, фенотипы.*

A.A. VIZEL, MD, Prof., I.Y. VIZEL, PhD, E.A. BAKUNINA, Kazan State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Millionschikova No.1 Hospice of the Moscow Healthcare Department

CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE. MODERN APPROACHES TO THERAPY

Data of the most recent achievements in diagnostics and therapy of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) from positions of division by phenotypes and global initiative GOLD-2015.

***Keywords**: chronic obstructive lung disease, clinical recommendations, phenotype.*

По данным ВОЗ на 2012 г., хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) в структуре причин смерти в мире делит 3–4-е место с инфекциями нижних дыхательных путей. Основной причиной этого предотвратимого заболевания является курение табака и другие варианты загрязнения вдыхаемого воздуха. В связи с этим наиболее логичной стратегией предупреждения ХОБЛ, стабилизации течения и снижения частоты обострений является борьба за чистый вдыхаемый воздух – прекращение курения, смена работы или места жительства и т. п. Определенные успехи достигнуты в фармакологических методах помощи пациенту в прекращении курения: это никотинзаместительная терапия (пластыри, жевательные резинки с никотином), а также применение блокатора допаминовых рецепторов (варениклина), лишающего пациента удовольствия от курения. В борьбе с курением важную роль играет позиция каждого врача, встречающегося на пути пациента. Достаточно одного доктора, подвергающего сомнению целесообразность прекращения курения, чтобы пациент отказался от попытки освободиться от табачной зависимости.

Классификация ХОБЛ постоянно совершенствуется. Озвученная в документах GOLD нулевая стадия не была принята отечественными пульмонологами и в России не использовалась. Вскоре и комитет GOLD отказался от этой стадии. В 2011 г. международные эксперты предложили перейти от спирометрической классификации к комплексной, учитывающей, наряду со спирометрическими степенями тяжести, частоту обострений и выраженность симптомов – от стадий I-II-III-IV к типам A-B-C-D [1]. Применение клинических подходов существенно дополнило «чисто спирометрическую» классификацию. Но с точки зрения математики была создана система, где точка на плоскости имеет одну координату X и две координаты Y, что делает эту точку неопределимой либо требует перехода в трехмерное измерение. Эксперты рекомендовали использовать худшее значение Y для определения типа ХОБЛ – много обострений или $ОФВ_1$ менее 50% от должного. Переход к классификации A-B-C-D делает работы с новым ранжированием болезни несопоставимыми с предшествующими. Примером тому служит публикация английских авторов, оценивших 6 283 больных ХОБЛ, наблюдавшихся у врачей общей практики. Согласно старому подходу, менее 5% пациентов имело крайне тяжелую ХОБЛ (GOLD IV), а при новом подходе в группу D – самую неблагополучную – вошло четверть популяции, т. е. в 5 раз больше [2].

В отечественных клинических рекомендациях по ведению больных ХОБЛ, подготовленных Российским респираторным обществом в конце 2013 г. и обновленных в 2014 г., в примере построения диагноза нет этих латинских букв, однако присутствуют все признаки, на которых строится новая классификация GOLD. Необходимо отметить, что классификация ABCD заметно расширила тактические подходы к лечению, расставила приоритеты в выборе групп препаратов [3].

Процесс совершенствования ведения больных ХОБЛ движется по двум направлениям: с одной стороны, это стандартизация, т. е. ограничение круга диагностических и лечебных методов только теми, эффективность которых доказана, а с другой стороны, все больше учитывает особенности каждого клинического случая. В свое время было важно определить ХОБЛ как новую нозологическую единицу, доказать важность объединения хронического обструктивного бронхита и эмфиземы в одно заболевание. В доступной форме была выстроена логика лечения – от бронхолитиков короткого действия до системных глюкокортикостероидов. Однако по мере накопления информации о заболевании, создания новых лекарственных средств и проведения эпидемиологических исследований становилось очевидным, что ХОБЛ имеет разные варианты течения, все более четко вырисовывалась гете-

рогенность самих пациентов, каждая группа которых характеризуется фенотипом.

Фенотип ХОБЛ – это характерный признак или комбинация таких признаков, которые описывают различия между пациентами с ХОБЛ, связанные с клинически значимыми исходами (симптомы, обострения, ответ на терапию, скорость прогрессирования заболевания, смерть) [4]. Дискуссия о количестве фенотипов далека от завершения, но наиболее часто в литературе встречаются такие, как эмфизематозный и бронхитический, с частыми и редкими обострениями.

Рационально собранный анамнез (статус курения, кашель в течение 3 месяцев в году за последние 2 года, экспираторная одышка, свистящие хрипы на выдохе), спирометрия форсированного выдоха до и после ингаляций бронхолитика короткого действия (ключевой критерий $ОФВ_1$/ФЖЕЛ менее 0,7 после бронхолитика) стали рутинной основой в постановке диагноза. Оптимальна ситуация, когда пульмонолог сам проводит запись и интерпретацию спирометрии форсированного выдоха. Современные порядки оказания пульмонологической помощи предусматривают наличие портативного спирометра в кабинете врача-пульмонолога. Сопоставление динамики клинического состояния больного ХОБЛ и данных спирометрии позволили определить параметр, который может улучшаться на фоне лечения даже при неизменном $ОФВ_1$. Это емкость вдоха, измеряемая при записи спирограммы обычного дыхания без форсированного выдоха. Оценка общей емкости легких и остаточного объема методами бодиплетизмографии или разведения газов еще более точно позволяет оценивать статическую и динамическую гиперинфляцию (воздушную ловушку), характерную для эмфиземы. Внедрение рентгеновской компьютерной томографии высокого разрешения (РКТ) позволяет на ранних этапах выявить буллезные изменения в легких, оценить их распространенность. Соотношение снижения $ОФВ_1$ и индекса эмфиземы, по данным спирометрии и РКТ, определяет фенотипы. По мере нарастания эмфиземы вероятность успеха от применения ингаляционных стероидов (ИГКС) и бронхолитиков снижается, что подтверждает клиническую значимость этих фенотипов [5]. При крайней степени выраженности эмфиземы, формировании гигантских булл единственными действенными средствами остаются операция уменьшения объема легких и легочная трансплантация [1].

В документах GINA и GOLD предложен overlap-фенотип – сочетание, «перекрытие» ХОБЛ и БА. Такие пациенты хорошо отвечают на терапию кортикостероидами и могут иметь высокую обратимость при тесте с бронхолитиком. Кроме того, выделен фенотип пациентов с частыми обострениями (два или более обострения в год либо один и более обострений, приведших к госпитализации): это больные с неблагоприятным прогнозом течения, требующие индивидуального подхода. Группа испанских ученых отмечала: «До настоящего времени не достигнуто согласия в отношении возможного числа и определения различных фенотипов (ХОБЛ); их может быть два, а может быть и 210 млн (предполагаемое число больных ХОБЛ в мире)» [6]. В публикациях чешских экспертов предложен фенотип ХОБЛ с формированием бронхоэктазий, с инфекционными обострениями, когда целесообразность применения системных и ингаляционных глюкокортикостероидов явно ограниченна, а более эффективным является применение антибактериальных средств [7].

Основой симптоматической терапии ХОБЛ являются бронхолитики. На всех этапах ведения больных ХОБЛ важна доступность бронхолитиков короткого действия, стимулирующих β_2-адренорецепторы (сальбутамол, фенотерол, тербуталин) и/или блокирующих M_1-, M_3-холинорецепторы (ипратропий). Предпочтение отдается холиноблокаторам. Препараты могут применяться больным при обострении (в т. ч. через небулайзер), а также для предупреждения одышки перед предполагаемой физической нагрузкой. Недостатком этой группы аэрозолей является необходимость применения 3–4 раза в день. При всех стадиях ХОБЛ сохранена рекомендация по применению теофиллина, однако он позиционируется как препарат третьей очереди. Подчас врачи делают парадоксальный выбор и в качестве первой помощи и при обострении сначала внутривенно вводят эуфиллин, а только потом проводится аэрозольная терапия. Кроме этого, на фоне пролонгированного теофиллина внутривенное введение эуфиллина может угрожать превышением терапевтической дозы. Во многих странах применение этих препаратов разрешено только при мониторировании их концентрации в плазме крови.

Ингаляционные бронхолитики длительного действия признаны основными препаратами в поддерживающей терапии больных ХОБЛ [1, 3]. Перечень препаратов этой группы заметно расширяется: это 12-часовые адреномиметики салметерол и формотерол и холиноблокатор аклидиний, 24-часовые бронхолитики до последнего времени были представлены тиотропием (с доставкой через ДПИ и Респимат), а теперь эту группу пополнили 24-часовые адреномиметики индакатерол, вилантерол, олодатерол и холиноблокаторы гликопирроний и умеклидиний. ХОБЛ остается неизлечимым, но курабельным с точки зрения качества жизни заболеванием. Возможность контролировать бронхиальную проходимость при применении ингалятора один раз в сутки существенно повышает терапевтическое сотрудничество больных. Эффект комплаентности усиливается, если 24-часовой бронхолитик начинает действовать с 3—5-й мин после ингаляции (что присуще новым бронхолитикам длительного действия).

Целесообразность сочетания двух бронхолитиков с разными точками приложения доказала эффективность и безопасность сочетания β_2-адреномиметика с M_3-холиноблокатором при применении препаратов короткого действия – ипратропий/сальбутамол и ипратропий/фенотерол. Новое поколение таких комбинаций представлено препаратами длительного действия – индакатерол/гликопирроний, вилантерол/умеклидиний, формотерол/аклидиний и олодатерол/тиотропий. Постоянное применение β_2-агонистов длительного и ультрадлительного действия и/или антимускариновых препаратов длительного действия показано больным ХОБЛ, имеющим жалобы на одышку и другие

симптомы, с наличием риска обострений и без такого риска. Сочетание бронхолитиков с разными точками приложения является эффективным; оно показало свой синергизм на клеточном уровне и свои преимущества в клинике при меньших побочных эффектах в сравнении с повышением дозы каждого из компонентов. Первой зарегистрированной в России фиксированной комбинацией стал вилантерол/умеклидиний (ранее одобренный в США и Европе). В России эта комбинация представлена в дозировке в дозе 22/55 мкг (Аноро Эллипта®). В шести клинических исследованиях участвовало 6 000 пациентов с ХОБЛ, 1 000 из которых – российские. В двух параллельных 6-месячных исследованиях препарат сравнивался с монокомпонентной терапией и плацебо. В других двух исследованиях, длившихся 6 месяцев, Аноро Эллипта изучался в сравнении с тиотропия бромидом. Проведены также два 12-недельных исследования, продемонстрировавших влияние на гиперинфляцию и одно годовое исследование по изучению безопасности препарата в высокой дозе.

Отмечено, что это вилантерол/умеклидиний улучшал функцию внешнего дыхания и качество жизни, уменьшал одышку и снижал частоту обострений при отсутствии серьезных побочных эффектов [8]. В систематическом обзоре, опубликованном в марте 2015 г., были представлены результаты 12 клинических исследований этого препарата (9 609 пациентов), в которых было доказано преимущество сочетания вилантерол/умеклидиний при сравнении с вилантеролом, умеклидинием, тиотропием и комбинацией флутиказон/салметерол по влиянию на функцию внешнего дыхания. В отношении частоты обострений вилантерол/умеклидиний продемонстрировал преимущества по сравнению с монотерапией вилантеролом и умеклидинием, в отношении одышки удалось достичь минимальных клинически значимых различий в сравнении с препаратами монотерапии [9].

Увеличение силы, быстроты наступления эффекта, длительности действия и безопасности современных бронхолитиков длительного действия дает надежду на то, что снизится доля больных ХОБЛ, в лечении которых применяются глюкокортикостероиды, либо шире станет применяться тройная комбинация, включающая еще ИГКС.

Последняя редакция GOLD рекомендует ограничить длительность применения системных глюкокортикостероидов (СКС) 5 днями лечения обострения в оральной дозе 40 мг/сут (отечественные рекомендации указывают срок 5–14 дней для дозы 30–40 мг/сут per os). Сегодня мы пришли к пониманию, что длительный прием преднизолона и его аналогов или введение депо-СКС является терапией отчаяния, а не оптимальной клинической практикой.

Альтернативой СКС в лечении обострений ХОБЛ и больных с частыми обострениями являются ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) и их сочетания с β_2-адреномиметиками длительного действия. Хорошая доказательная база имеется для салметерола/флутиказона (50/500 мкг) и формотерола/будесонида (9/320 мкг), а также для небулизации суспензии будесонида (1 000–4 000 мкг/сут). В клинических исследованиях при ХОБЛ была доказана эффективность комбинаций формотерола/беклометазона и формотерола/мометазона.

По мере накопления опыта применения ИГКС при ХОБЛ было выявлено учащение случаев пневмонии при длительном применении высоких доз ИГКС [10]. Предупреждение о риске развития пневмонии при применении ИГКС и их сочетаний с β_2-адреномиметиками длительного действия вошло в документы GOLD и федеральные клинические рекомендации [1, 3]. Внебольничная пневмония сама по себе является проблемой для больных ХОБЛ пожилого возраста. В связи с этим в международных и отечественных руководствах в программу немедикаментозной терапии ХОБЛ включена вакцинация против гриппа и против пневмококковой инфекции. В этом ключе применение препаратов, увеличивающих риск развития пневмонии, становятся предметом дискуссии и определения фенотипов, где применение ИГКС наиболее эффективно. С точки зрения деления больных ХОБЛ на подгруппы ABCD ИГКС присутствуют только в 3 квадратах из 12, бронхолитики длительного действия – в 7, а бронхолитики короткого действия – в 5 [1]. Латентная туберкулезная инфекция также остается предметом дискуссий при лечении ХОБЛ высокими дозами ИГКС, что делает целесообразным проведение рентгенографии в странах с высоким распространением туберкулеза и высокой долей населения с положительной туберкулиновой реакцией.

Рефрактерность больных ХОБЛ к гормонам коры надпочечников обсуждается на клиническом и фундаментальном уровне, и одним из путей отбора пациентов для стероидной терапии (наряду с данными спирометрии) является подсчет эозинофилов в мокроте. Эозинофилия мокроты дает высокие гарантии эффективности ИГКС. В то же время фенотип ХОБЛ-астма – вот та группа больных, в которой высокоэффективны как ИГКС, так и СКС. Стартовая терапия больных фенотипом ХОБЛ-астма должна быть ориентирована на БА, поскольку это заболевание быстрее дает ответ, и состоять в назначении фиксированной комбинации ИГКС/ДДБА.

Появление новых сверхдлительнодействующих препаратов делает возможным терапию ХОБЛ одной ингаляцией в течение суток. Первым зарегистрированным в России препаратом этой группы стала фиксированная комбинация флутиказона фуроата и вилантерола (Релвар Эллипта®). В рандомизированном контролируемом клиническом исследовании 1 224 больных ХОБЛ применение ФФ/В при дозировке 200/25 и 100/25 мкг в течение 168 дней достоверно улучшало $ОФВ_1$ как в первые 4 ч после ингаляции, так и после 23 ч. Обе дозировки достоверно отличались от плацебо по эффективности и не отличались по частоте нежелательных явлений [11]. Для доставки двух действующих веществ использовали новый мультидозовый порошковый ингалятор Эллипта, активируемый одним движением пациента. В этой комбинации вилантерол имел преимущество перед салметеролом прежде всего по быстроте начала действия (начало действия 5,8 минут). Хороший фармакологический профиль каждого из препаратов, возможность применения их сочетания один раз в день и привлекательные характеристики ингалятора Эллипта являются факторами, свидетельствующими, что этот препарат может стать эффективным средством терапии ХОБЛ.

АНОРО Эллипта® - первый комбинированный бронходилататор длительного действия[1]*

Для тех, кто забыл как легко дышать...

АНОРО ЭЛЛИПТА®

вилантерол/умеклидиния бромид

Дыши и днем, и ночью

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА АНОРО ЭЛЛИПТА®. №ЛП 002548 от 30.07.2014 г., изменения от 10.12.2015 г. СОСТАВ ПРЕПАРАТА. Действующие вещества: вилантерол трифенатат + умеклидиния бромид. Вспомогательные вещества: магния стеарат, лактозы моногидрат ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА. Порошок для ингаляций дозированный. Каждая доставленная доза содержит 22 мкг + 55 мкг/доза действующих веществ соответственно. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ. Препарат Аноро Эллипта® применяется в качестве поддерживающей бронхорасширяющей терапии, направленной на облегчение симптомов хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Пациентам, имеющим в анамнезе тяжелые аллергические реакции на белок молока или повышенную чувствительность к действующим веществам или любому другому компоненту, входящему в состав препарата; детям в возрасте до 18 лет. С ОСТОРОЖНОСТЬЮ. Пациентам с тяжелыми формами сердечно-сосудистых заболеваний, с закрытоугольной глаукомой или задержкой мочи. ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И ЛАКТАЦИИ. Допустимо только в том случае, если потенциальная польза для матери превышает возможный риск для плода. Риск проникновения препарата вместе с молоком в организм новорожденного или ребенка не может быть исключен. Принимая во внимание соотношение пользы терапии для матери и грудного вскармливания для ребенка, необходимо принять решение либо об отмене препарата, либо о прекращении грудного вскармливания. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Препарат Аноро Эллипта® предназначен только для ингаляционного применения. Рекомендуемая и максимальная доза препарата Аноро Эллипта®: одна ингаляция 22 мкг + 55 мкг/доза один раз в сутки в одно и то же время. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ. Часто: инфекции мочевыводящих путей, синусит, назофарингит, фарингит, инфекции верхних дыхательных путей, кашель, боль в ротоглотке, запор, сухость во рту. Нечасто: фибрилляция предсердий, наджелудочковая тахикардия, тахикардия. ПЕРЕДОЗИРОВКА. Развитие симптомов и признаков, обусловленных действием отдельных компонентов препарата, (например, сухость во рту, нарушения аккомодации, тахикардия, тремор, головная боль и тахикардия). В случае передозировки требуется симптоматическая терапия и, при необходимости, за больным обеспечивается соответствующее наблюдение. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ПРЕПАРАТАМИ. Следует избегать одновременного применения неселективных или селективных бета-блокаторов (из-за их антагонизма действия), исключая случаи наличия веских оснований для их совместного применения. При одновременном назначении препарата с сильными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, кетоконазолом) следует соблюдать осторожность, так как существует возможность увеличения системной экспозиции вилантерола, что в свою очередь может привести к повышению риска развития нежелательных реакций. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Не рекомендуется применять Аноро Эллипта® у пациентов с бронхиальной астмой. Не следует применять данный препарат для купирования острых симптомов, т.е. в качестве терапии неотложной помощи при остром эпизоде бронхоспазма. Применение препарата Аноро Эллипта® может вызвать парадоксальный бронхоспазм, который может быть опасным для жизни. При развитии парадоксального бронхоспазма необходимо прекратить лечение препаратом, и при необходимости может быть назначена альтернативная терапия. ФОРМЫ ВЫПУСКА. Порошок для ингаляций дозированный, 22 мкг + 55 мкг/доза. УСЛОВИЯ ОТПУСКА. По рецепту.

Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата. Для получения дополнительной информации и для сообщения о нежелательном явлении на препарат ГСК обращайтесь в ЗАО «ГлаксоСмитКляйн Трединг» по адресу: 121614, Москва, ул. Крылатская, д.17, стр.3, либо по тел.: (495) 777-8900, факсу: (495) 777-8901, электронной почте ru.safety@gsk.com

* Первый, зарегистрированный в России

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Аноро Эллипта

Theravance

Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата. Для получения дополнительной информации и для сообщения о нежелательном явлении на препарат ГСК обращайтесь в ЗАО «ГлаксоСмитКляйн Трединг» по адресу: 121614, Москва, ул. Крылатская, д.17, стр.3, либо по тел.: (495) 777-8900, факсу: (495) 777-8901, электронной почте ru.safety@gsk.com

RU/OTH/0041/14(2) 23.05.2016

На правах рекламы

gsk

В то же время было показано, что риск увеличения частоты пневмонии при применении ФФ/В в сравнении с монотерапией вилантеролом выше даже среди тех, кто имел положительный эффект от лечения ФФ/В [12]. Поскольку положительный эффект от ФФ/В наблюдался во всей популяции исследования, но ффективность низкой дозы в отношении влияния на обострения была выше, именно низкая доза была зарегистрирована для терапии ХОБЛ [11]. В ранее проведенных исследованиях различных ИГКС вероятность развития пневмонии зависела от дозы ИГКС, т. е. применение низшей дозы ИГКС дает надежду на снижение вероятности развития пневмонии при высокой клинической эффективности в отношении ХОБЛ.

Концепция противовоспалительной терапии ХОБЛ, изученная прежде всего при лечении системными и ингаляционными стероидами, обрела новое звучание с появлением ингибиторов фосфодиэстеразы-4. Оральный препарат рофлумиласт рекомендован сегодня больным ХОБЛ с бронхитическим фенотипом с частыми обострениями, с $ОФВ_1$ менее 50% от должного. При эмфизематозном типе ХОБЛ применение рофлумиласта не показано. Рофлумиласт успешно сочетается с бронхолитиками длительного действия [13].

В настоящее время проводится большое число исследований, направленных на выявление ключевых цитокинов, интерлейкинов и генетических факторов, отвечающих на «абнормальное» воспаление при ХОБЛ. В связи с этим можно ожидать в ближайшее время появления совершенно новых препаратов, контролирующих воспалительный процесс на уровне интерлейкинов.

Для отечественной терапевтической школы многолетней традицией было применение препаратов, облегчающих отхождение мокроты, смягчающих кашель, таких как бромгексин, амброксол, фитопрепараты. Применение этой группы препаратов не имело достаточного количества клинических исследований, чтобы достичь требований доказательной медицины. В то же время у препаратов, изначально рассматривавшихся как муколитики и мукорегуляторы, были выявлены свойства антиоксидантов, которые стали веским аргументом к их применению при ХОБЛ. В серии работ доказано, что N-ацетилцистеина (в дозе 1 200 и 1 800 мг/сут) снижает частоту обострений ХОБЛ у пациентов, не получавших ранее ИГКС. Эксперты GOLD отметили рост доказательной базы по применению при ХОБЛ карбоцистеина и эрдостеина [13].

Больные с ХОБЛ GOLD-IV или C-D могут потребовать низкопоточную оксигенацию при обострениях или даже ежедневно не менее 12 ч/сут, при прогрессировании – неинвазивную вентиляцию легких. Абсолютным показанием к длительной кислородной терапии считается снижение сатурации ниже 88%. На этом этапе целесообразно оценивать давление в малом круге кровообращения, но снижение его медикаментозными средствами целесообразно проводить под контролем сатурации и/или газов артериальной крови. Эффективная вазодилатация малого круга способна усиливать шунтирование, поскольку снимает гипоксическую вазоконстрикцию (рефлекс Эйлера – Лилиестрандта) и усиливает перфузию невентилируемых альвеол. Паллиативная помощь конца жизни больного ХОБЛ – наиболее драматичный и недостаточно проработанный период ведения этой группы больных.

Особого подхода требуют больные ХОБЛ с сопутствующими заболеваниями. Поскольку ХОБЛ – нозология второй половины жизни, то доля таких больных достаточно велика. Отечественные эксперты отмечали, что риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний у больных ХОБЛ повышен в 2–3 раза по сравнению с больными тех же возрастных групп, не имеющими ХОБЛ, и составляет приблизительно 50% от общего количества смертельных случаев. Остеопороз, депрессия, сахарный диабет 2-го типа, ишемическая болезнь сердца и артериальная гипертензия – все эти состояния необходимо учитывать при лечении пациентов с ХОБЛ, особенно при применении гормональной терапии.

Таким образом, учение о ХОБЛ постоянно претерпевает изменения, увеличиваются возможности сохранения качества и продолжительности жизни эти больных, хотя до сих пор не созданы стратегии, радикально модифицирующие течение этой болезни.

ЛИТЕРАТУРА

1. 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.: ил./ Global strategy of diagnostics, therapy and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (revision 2011). Translation from English ed. by A.S. Belevsky. M: Russian Respiratory Society, 2012. 80 p.: il.
2. Haughney J, Gruffydd-Jones K, Roberts J et al. The distribution of COPD in UK general practice using the new GOLD classification. *Eur. Respir. J.*, 2014, 43(4): 993-1002.
3. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Лещенко И.В., Мещерякова Н.Н., Овчаренко С.И., Шмелев Е.И. Российское респираторное общество. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*, 2014, 3: 15-54. / Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aysanov Z.R., Belevsky A.S., Leschenko I.V., Mescheryakova N.N., Ovcharenko S.O., Shmelev E.I. Russian Respiratory Society. Federal clinical recommendations on diagnostics and therapy of chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonologia*, 2014, 3: 15-54.
4. Han MK, Agusti A, Calverley PM et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2010, 182(5): 598-604.
5. Lee J-H, Lee YK, Kim E-K et al. Responses to inhaled long-acting beta-agonist and corticosteroid according to COPD subtype. *Respiratory Medicine*, 2010, 104(4): 542-549.
6. Miravitlles M et al. Clinical phenotypes of COPD: identification, definition and implications for guidelines. *Arch. Bronconeumol*, 2012, 48(3): 86-98.
7. Koblizek V et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: official diagnosis and treatment guidelines of the Czech Pneumological and Phthisiological Society; a novel phenotypic approach to COPD with patient-oriented care. *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc Czech. Repub.*, 2013, 157(2): 189-201.
8. Spyratos D, Sichletidis L. Umeclidinium bromide/vilanterol combination in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a review. *Ther. Clin. Risk. Manag.*, 2015, 11: 481-487.
9. Rodrigo GJ, Neffen H. A systematic review on the efficacy and safety of a fixed-dose combination of umeclidinium and vilanterol for the treatment of COPD. *Chest*, 2015 Mar, 12. doi: 10.1378/chest.15-0084. [Epub ahead of print].
10. Suissa S, Patenaude V, Lapi F, Ernst P. Inhaled corticosteroids in COPD and the risk of serious pneumonia. *Thorax*, 2013, 68(11): 1029-1036.
11. Matera MG, Capuano A, Cazzola M. Fluticasone furoate and vilanterol inhalation powder for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Expert. Rev. Respir. Med.*, 2015, 9(1): 5-12.
12. Martinez FJ, Boscia J, Feldman G, Scott-Wilson C, Kilbride S, Fabbri L, Crim C, Calverley PM. Fluticasone furoate/vilanterol (100/25; 200/25 μg) improves lung function in COPD: A randomised trial. *Respir. Med.*, 2013, 107(4): 550-559.
13. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (GOLD): Updated 2015. 80 p.

10.21518/2079-701X-2016-15-11-16

С.Н. АВДЕЕВ, д.м.н., профессор, Научно-исследовательский институт пульмонологии ФМБА России, Москва

НОВАЯ ФИКСИРОВАННАЯ КОМБИНАЦИЯ ДЛИТЕЛЬНО ДЕЙСТВУЮЩИХ АНТИХОЛИНЕРГИКА ГЛИКОПИРРОНИЯ БРОМИДА И β_2-АГОНИСТА ИНДАКАТЕРОЛА: ПЕРСПЕКТИВЫ ТЕРАПИИ ХОБЛ

Терапия фиксированными комбинациями ДДБА/ДДАХП на основе индакатерола и гликопиррония бромида характеризуется высокой клинической эффективностью, по сравнению с монокомпонентами препарата, тиотропием и фиксированной комбинацией ДДБА/ИГКС. Результаты проведенных клинических исследований подтверждают фармакологическую концепцию о синергичном потенцировании бронхорасширяющего эффекта при использовании препаратов с разными механизмами действия, какими являются ДДБА и ДДАХП. Важно, что достижение дополнительного терапевтического эффекта возможно без повышения риска развития нежелательных явлений. Все это является основанием для заключения, что совместное назначение индакатерола и гликопиррония может привести к оптимизации и максимизации бронходилатации у многих пациентов ХОБЛ, у которых не достигается адекватного улучшения бронхиальной проходимости при использовании лишь одного бронходилататора. Комбинированная терапия индакатеролом и гликопирронием (препарат Ультибро® Бризхалер®, «Новартис Фарма») приводит к значительному улучшению клинических симптомов, легочной функции, качества жизни и снижению числа обострений у пациентов ХОБЛ.

Ключевые слова: *ХОБЛ, бронходилататоры, фиксированные комбинации, длительно действующие антихолинергические препараты, длительно действующие β_2-агонисты, индакатерол, гликопиррония бромид.*

S.N. AVDEEV, MD, Prof.
Scientific and Research Institute of Pulmonology of the Federal Medical and Biological Agency of Russia

NEW FIXED COMBINATION OF LONG-ACTING ANTICHOLINERGIC GLYCOPYRRONIUM BROMIDE AND β_2-AGONIST OF INDACATEROL: PROSPECTS OF COBD THERAPY

The therapy by fixed combinations, LABA/LAACD on the basis of indacaterol and glycopyrronium bromide is characterized by a high clinical efficacy compared to monocomponents of the product, tiotropium, and a fixed combination of LABA/iCGS. The results of the clinical studies confirm the pharmacological concept of synergistic potentiation of the bronchodilator effect by using medications with different mechanisms of action, which LABA and LAACD are. It is important that the achievement of additional therapeutic effect is possible without increasing the risk of adverse effects. All this is the basis for the conclusion that the joint indication of indacaterol and glycopyrrolate can lead to optimization and maximization of bronchodilatation of many COPD patients who didn't achieve adequate improvement of bronchial patency with the use of only one bronchodilator. Combination therapy with indacaterol and glycopyrronium (drug Ultipro® Brizhaler®, Novartis Pharma) results in significant improvement of clinical symptoms, pulmonary function, quality of life and decrease of exacerbations in patients with COPD.

Keywords*: COPD, bronchodilators, fixed combination s, long-acting anticholinergics, long-acting β2-agonists, indacaterol, glycopyrronium bromide.*

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – заболевание, характеризующееся ограничением воздушного потока с развитием не полностью обратимой бронхиальной обструкции; ограничение воздушного потока прогрессирует и связано с патологическим воспалительным ответом дыхательных путей на повреждающие частицы или газы [1]. С точки зрения патогенеза в основе ХОБЛ лежит воспаление дыхательных путей, приводящее к сужению малых дыхательных путей, гиперпродукция бронхиального секрета и деструкция легочной паренхимы [2]. Кроме того, для ХОБЛ характерны системные проявления, которые включают в себя снижение массы скелетных мышц и сопутствующие заболевания, такие как сердечно-сосудистые заболевания, остеопороз, сахарный диабет и депрессия [3].

В недавно опубликованном поперечном, популяционном, эпидемиологическом исследовании, проведенном в 12 регионах России и включавшем 7 164 человека (средний возраст 43,4 года, 57,2% – женщины), распространенность ХОБЛ среди лиц с респираторными симптомами составила 21,8%, а среди общей популяции – 15,3% [4].

Актуальность ХОБЛ среди всех глобальных медико-социальных проблем обусловлена не только широкой распространенностью заболевания, но и высоким риском серьезных осложнений, которые приводят к инвалидизации и смертности, в т. ч. среди трудоспособного населения [1]. По данным ВОЗ, сегодня ХОБЛ является 3-й лидирующей причиной смерти в мире [5], ежегодно от ХОБЛ умирает около

2,8 млн человек, что составляет 4,8% всех причин смерти [1]. В период с 1990 по 2000 г. летальность от сердечно-сосудистых заболеваний и инсульта снизилась на 19,9 и 6,9%, в то же время летальность от ХОБЛ выросла на 25,5% [6].

НОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ТЕРАПИИ ХОБЛ

Бронходилататоры являются препаратами первой линии для терапии ХОБЛ [1]. Наиболее эффективными среди бронходилататоров сегодня признаны длительно действующие бронходилататоры (ДДБД) с длительностью эффекта до 24 ч, которые в настоящее время являются основой базисной терапии ХОБЛ, так как позволяют уменьшать симптомы заболевания и риск развития обострений ХОБЛ [1]. К ДДБД относятся два класса препаратов с различными механизмами действия – длительно действующие антихолинергические препараты (ДДАХП) и длительно действующие β_2-агонисты (ДДБА). ДДАХП ингибируют влияние ацетилхолина на мускариновые рецепторы, а ДДБА усиливают сигналинг циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) через стимуляцию β_2-адренергических рецепторов [1].

Относительно недавно несколькими фармацевтическими компаниями были созданы фиксированные комбинации ДДБА и ДДАХП, позволяющие совместно назначать данные препараты с помощью одного ингалятора. В большинстве исследований, посвященных эффективности комбинаций ДДБА/ДДАХП, было продемонстрировано, что они превосходят эффективность монотерапии входящих в их состав бронходилататоров. Одним из новых комбинированных препаратов ДДБА/ДДАХП является комбинированный препарат индакатерол/гликопирроний (Ультибро® Бризхалер®, «Новартис Фарма») [7]. Задачей настоящей статьи является обзор механизмов действия фиксированной комбинации индакатерол/гликопирроний, обсуждение клинических и функциональных эффектов препарата, а также его безопасности и переносимости.

НАУЧНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ДЛЯ КОМБИНАЦИИ ДДАХП И ДДБА

В нескольких лабораторных исследованиях было показано, что β_2-агонисты в режиме монотерапии и АХП в режиме монотерапии имеют линейный профиль бронходилатационного эффекта при низких концентрациях препаратов, за которым следует пологая кривая при высоких концентрациях препаратов [8, 9]. Ингаляционное введение бронхорасширяющих препаратов у пациентов с обструктивными заболеваниями легких характеризуется похожим профилем – при использовании высоких доз дальнейшего дополнительного бронходилатационного эффекта не наблюдается [10, 11]. В клинической практике это означает, что высокие дозы β_2-агонистов и АХП в режиме монотерапии не приводят к улучшению эффективности терапии, но могут привести к дополнительным нежелательным явлениям вследствие их системной абсорбции.

Клинические исследования при ХОБЛ позволили определить дозы длительно действующих бронходилататоров (как ДДБА, так и ДДАХП), обладающих оптимальным терапевтическим индексом [12, 13]. Дополнительный бронхорасширяющий эффект может быть достигнут при использовании комбинации β_2-агонистов и АХП благодаря их различным и комплементарным механизмам действия [14]. Данная концепция хорошо известна и уже давно успешно реализована для комбинаций коротко-действующих β_2-агонистов и АХП, например, в виде комбинации фенотерола и ипратропия бромида (препарат Беродуал®). Что касается ДДБД, то во многих исследованиях были продемонстрированы дополнительные преимущества совместного назначения ДДБА и ДДАХП, назначаемых через раздельные ингаляторы, перед их монокомпонентами [15–25]. Величина дополнительного аддитивного эффекта на легочную функцию значительно варьировала между исследованиями, что было связано с различными временными интервалами проведения функциональных исследований, различными размерами выборок пациентов и др. Тем не менее почти все данные исследования свидетельствуют о клинической целесообразности двойной бронходилатационной терапии. Более того, было продемонстрировано, что повышение дозы ДДБА индакатерола от 300 до 600 мкг в сутки менее эффективно, чем использование комбинации индакатерола в дозе 300 мкг в сутки и ДДАХП гликопиррония [26].

Паттерны бронходилатационного ответа на один бронходилататор значительно варьируют между разными пациентами, и некоторые больные демонстрируют лучший ответ на один класс бронходилататоров по сравнению с другим. Более того, также хорошо известно, что величина ответа на один и тот же препарат может значительно различаться в разные дни [27]. Комбинированная терапия ДДБА и ДДАХП имеет потенциал максимизировать бронходилатационный эффект и также преодолеть вариабельность ответа на терапию одним из препаратов. В лабораторных исследованиях было показано, что совместное назначение ДДБА и ДДАХП может приводить к развитию синергичных эффектов вследствие различных механизмов. Например, β_2-агонисты могут активировать пресинаптические β_2-АР, что приводит к уменьшению высвобождения АцХ [14], кроме того, в гладкомышечных клетках дыхательных путей М3-рецепторы и β_2-АР могут оказывать взаимное влияние друг на друга [28]. Можно предположить, что использование фиксированных комбинаций ДДБА/ДДАХП может усилить вероятность синергичного взаимодействия препаратов вследствие их депозиции в одних и тех же зонах дыхательных путей.

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФИКСИРОВАННОЙ КОМБИНАЦИИ ИНДАКАТЕРОЛ/ГЛИКОПИРРОНИЙ

К настоящему времени накоплена достаточная доказательная база клинических исследований, продемонстрировавших эффективность фиксированной комбинации индакатерол/гликопирроний (ИНД/ГЛИ) у пациентов ХОБЛ [7]. Целью многосторонней программы клинических исследований IGNITE было сравнение ИНД/ГЛИ с монокомпонентами, а также традиционной терапией тиотропием или ДДБА/ИГКС по влиянию на симптомы,

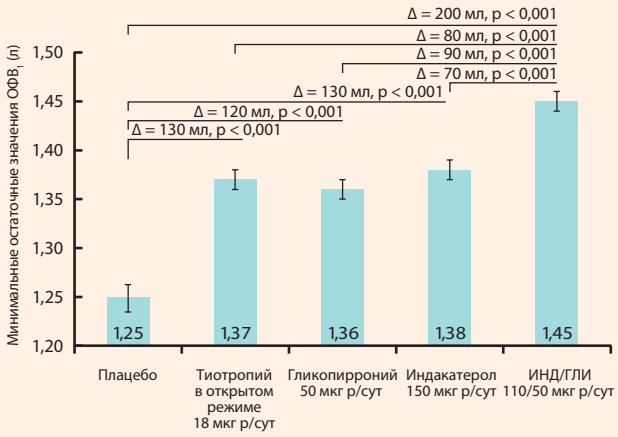
функцию легких и риск обострений. В программу были включены более 10 тыс. пациентов с ХОБЛ различной степени тяжести. Во всех проведенных исследованиях ИНД/ГЛИ назначали при помощи дозированного порошкового ингалятора Бризхалер®, препарат назначался один раз в сутки, в одной капсуле содержалось 110 мкг индакатерола и 50 мкг гликопиррония (доставленная доза, т. е. доза на уровне мундштука ингалятора составляла 85 и 43 мкг соответственно).

В двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование **ENLIGHTEN**, продолжавшееся 52 недели, были включены 339 пациентов со среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ (постбронходилатационный $ОФВ_1$ составлял от 30 до 80% от должных значений) [29]. Препарат ИНД/ГЛИ продемонстрировал значительное превосходство перед плацебо по влиянию на функциональные показатели, в течение всего периода исследования минимальные и пиковые значения $ОФВ_1$ в группе комбинированной терапии были достоверно выше. Кроме того, терапия ИНД/ГЛИ сопровождалась выраженным уменьшением респираторных симптомов и снижением потребности в приеме короткодействующих бронходилататоров по потребности [29].

В исследовании **SHINE** 2 144 пациента со среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ (постбронходилатационный $ОФВ_1$ составлял от 30 до 80% от должных) были рандомизированы на 5 групп терапии: 1) ИНД/ГЛИ (475 пациентов); 2) индакатерол 150 мкг (477 пациентов); 3) гликопирроний 50 мкг (475 пациентов); 4) тиотропий 18 мкг (483 пациента); 5) плацебо (234 пациента) [30]. Исследование продолжалось 26 недель, все виды терапии пациенты принимали один раз в сутки либо с помощью ингалятора ХандиХалер (пациенты группы тиотропия), либо с помощью ингалятора Бризхалер® (все остальные группы). Среди больных ХОБЛ, включенных в исследование, превалировали мужчины (75,4%), и у большинства пациентов на протяжении одного года до включения в исследование не было обострений ХОБЛ (74,6%). До начала исследования все пять групп пациентов были сравнимы между собой по функциональным показателям. Согласно результатам исследования, терапия ИНД/ГЛИ на 26-й неделе приводила к достоверному улучшению минимального (добронходилатационного) и пикового $ОФВ_1$ (*рис. 1*) и пиковой скорости выдоха (ПСВ) [30]. Кроме того, терапия ИНД/ГЛИ, по сравнению с плацебо, тиотропием и гликопирронием через 12 недель и по сравнению с плацебо и тиотропием через 26 недель, достоверно уменьшала выраженность одышки, оцененной с помощью шкалы transition dyspnea index (TDI). В конце исследования терапия ИНД/ГЛИ демонстрировала преимущество перед плацебо и тиотропием по улучшению качества жизни (оцененного с помощью шкалы SGRQ). Кроме того, по сравнению с четырьмя группами сравнения терапия ИНД/ГЛИ сопровождалась достоверным уменьшением потребности приема короткодействующих бронходилататоров.

Основной задачей двойного слепого рандомизированного исследования **SPARK**, проводившегося в 27 странах мира (362 исследовательских центра), являлось сравнение

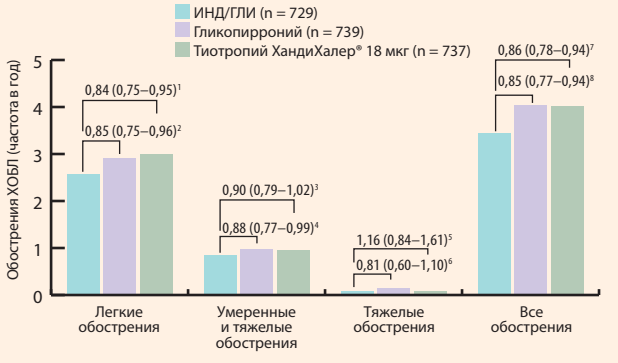
Рисунок 1. Увеличение минимального $ОФВ_1$ в конце периода дозирования на 26-й неделе [Bateman et al. Eur Respir J 2013]



влияния ИНД/ГЛИ, гликопиррония и тиотропия на число обострений ХОБЛ в течение 64 недель [31]. В исследование были включены 2 224 пациента с тяжелой и очень тяжелой ХОБЛ с постбронходилатационным $ОФВ_1$ менее 50% от должных и имевших как минимум одно обострение в течение года до включения в исследование. По сравнению с гликопирронием и тиотропием терапия ИНД/ГЛИ привела к снижению общего числа обострений ХОБЛ (от легких до тяжелых) на 15 и 14% соответственно (*рис. 2*) [31]. В недавнем метаанализе было также продемонстрировано, что ИНД/ГЛИ приводит к увеличению времени до следующего обострения на 35% [32]. Кроме того, исследование SPARK также продемонстрировало преимущество ИНД/ГЛИ перед гликопирронием и тиотропием по стойкому улучшению добронходилатационного $ОФВ_1$ и качеству жизни, оцененного с помощью шкалы SGRQ.

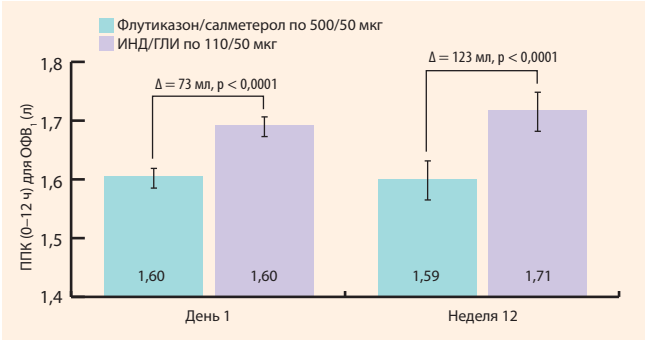
Основной задачей мультицентрового двойного слепого рандомизированного исследования **ILLUMINATE** явилось сравнение эффективности ИНД/ГЛИ и комбинированного

Рисунок 2. Комбинация индакатерола и гликопиррония значимо снижает риск обострений в сравнении с монотерапией ДДАХП [Wedzicha et al. Lancet Respir Med 2013]



Значения p выражают снижение частоты возникновения обострений (95% ДИ, p – значение).
[1] p = 0,0052. [2] p = 0,0072. [3] p = 0,096. [4] p = 0,038. [5] p = 0,36. [6] p = 0,18. [7] p = 0,0017. [8] p = 0,0012.

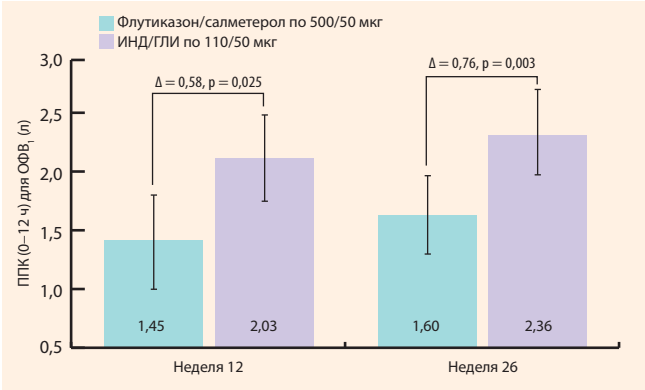
Рисунок 3. Увеличение AUC (0–12 ч) $ОФВ_1$ в 1-й день и на 12-й неделе [Vogelmeier et al. Lancet Respir Med 2013]



препарата ДДБА/ИГКС (салметерол 50 мкг/флутиказона пропионат 500 мкг, который назначали 2 р/сут) [33]. Исследование продолжалось 26 недель, в него были включены 523 пациента со среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ (постбронходилатационный $ОФВ_1$ от 40 до 80% должных, все бывшие или актуальные курильщики, без анамнеза обострений в предшествующий год). По сравнению с салметеролом/флутиказоном терапия ИНД/ГЛИ оказалась значительно эффективнее по влиянию на $ОФВ_1$ (*рис. 3*), причем различие было заметно уже в первый день исследования и было более выражено через 12 и 26 недель [33]. ИНД/ГЛИ также продемонстрировал преимущество перед комбинацией ДДБА/ИКС по влиянию на снижение приема короткодействующих бронходилататоров и уменьшению одышки (по шкале TDI) (*рис. 4*). Не было отмечено существенных различий между препаратами сравнения по влиянию на качество жизни (оценка по шкале SGRQ) [33].

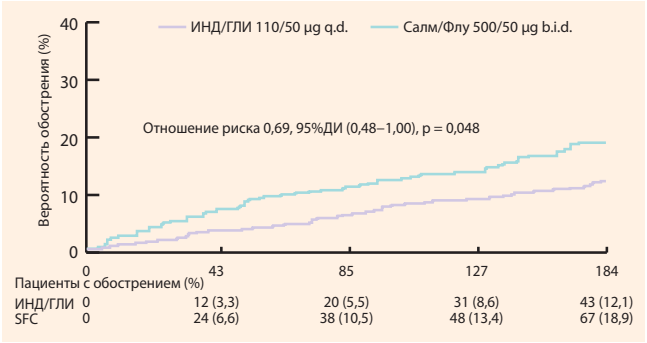
В двойном слепом рандомизированном исследовании **LANTERN** в течение 26 недель проводилось сравнение терапии ИНД/ГЛИ и салметерола/флутиказона по влиянию на число обострений у 774 пациентов ХОБЛ (постбронходилатационный $ОФВ_1$ от 30 до 80% от должных) [34]. К концу исследования терапия ИНД/ГЛИ продемонстрировала преимущество перед препаратом сравнения по приросту минимального $ОФВ_1$. Кроме того, на фоне приема ИНД/ГЛИ, по сравнению с терапией салметеролом/флутиказоном, было

Рисунок 4. Улучшение показателей диспноэ (TDI) на 12-й и 26-й неделях [Vogelmeier et al. Lancet Respir Med 2013]



отмечено достоверное уменьшение числа среднетяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ на 31% (*рис. 5*). Число нежелательных явлений (НЯ) было существенно ниже в группе ИНД/ГЛИ, и особенно большие различия были отмечены по числу случаев развития внебольничных пневмоний (0,8% – в группе ИНД/ГЛИ и 2,7% – в группе сравнения).

Рисунок 5. Анализ времени до первого среднего или тяжелого обострения ХОБЛ за 26 недель терапии [Zhong et al. ERJ 2014]

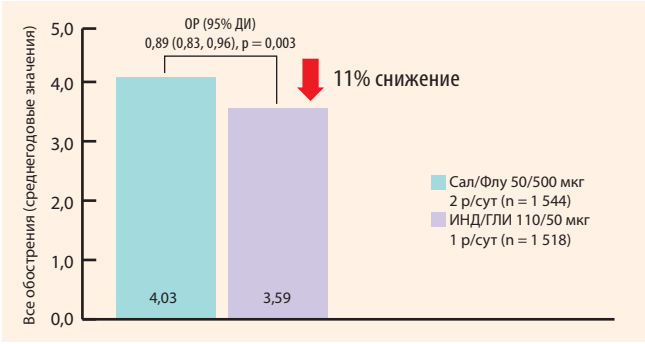


В рандомизированном перекрестном исследовании **BRIGHT** оценивалось влияние терапии ИНД/ГЛИ на переносимость физических нагрузок, легочные объемы и динамическую легочную гиперинфляцию у 85 пациентов ХОБЛ [35]. Исследование проводилось в течение 3 недель, эффективность ИНД/ГЛИ сравнивали с терапией тиотропием и плацебо. По сравнению с плацебо и тиотропием ИНД/ГЛИ оказался более эффективным по снижению легочной гиперинфляции в покое и во время нагрузки. ИНД/ГЛИ и тиотропий, по сравнению с плацебо, достоверно увеличивали время выполнения физической нагрузки [35].

В мультицентровом двойном слепом перекрестном исследовании **BLAZE**, включавшем 247 пациентов со среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ, проводилось сравнение влияния ИНД/ГЛИ, плацебо и тиотропия на одышку [36]. Изменение одышки оценивали с помощью компьютеризированной версии шкалы TDI через 6 недель каждым видом терапии. Выраженность одышки, оцененная по шкале TDI, оказалась достоверно меньше при терапии ИНД/ГЛИ по сравнению с плацебо и тиотропием. Кроме того, в группе ИНД/ГЛИ отмечено достоверное уменьшение потребности короткодействующих бронходилататоров [36].

В исследовании **FLAME** проводилось сравнение эффективности ИНД/ГЛИ и САЛ/ФЛУ в отношении снижения риска обострений ХОБЛ, всего в исследование было включено 3 362 пациента ХОБЛ с выраженной одышкой (≥ 2 баллов по шкале MRC) и с анамнезом обострений в течение последнего года [37]. Исследование FLAME продемонстрировало, что комбинация ИНД/ГЛИ является более эффективной, чем комбинация САЛ/ФЛУ, по способности уменьшения числа всех обострений (различие составило 11%, p = 0,0003) (*рис. 6*), а также среднетяжелых и тяжелых обострений (различие – 17%, p < 0,001). Несмотря на то что различие по частоте тяжелых обострений достоверно не отличалось между группами терапии из-за небольшого числа

Рисунок 6. Индакатерол/гликопирроний превосходит салметерол/флутиказон по снижению среднегодового уровня всех обострений ХОБЛ (легких, средней тяжести и тяжелых) [Wedzicha et al. New Engl J Med 2016]



данных событий, время до 1-го тяжелого обострения было существенно длиннее в группе ИНД/ГЛИ по сравнению с группой САЛ/ФЛУ (снижение риска на 19%, p = 0,046) [37].

Также в нескольких исследованиях было показано, что в дополнение к высокой эффективности по влиянию на клинические и функциональные показатели ИНД/ГЛИ демонстрирует привлекательный терапевтический профиль, который характеризуется очень быстрым началом бронходилатационного эффекта, который проявляется уже через 5 мин после первой ингаляции препарата [29, 30, 33, 36]. Данная особенность ИНД/ГЛИ представляется очень важной, так как его прием дает возможность немедленного облегчения симптомов, что имеет большее значение для многих пациентов ХОБЛ в утреннее время после пробуждения. В целом эффективность ИНД/ГЛИ сравнима с комбинированным назначением монокомпонентов в раздельных ингаляционных устройствах [38]. В исследовании **BEACON**, включавшем 193 пациента ХОБЛ, было показано, что терапия ИНД/ГЛИ и комбинация раздельных препаратов индакатерола и гликопиррония приводит к сходному улучшению $ОФВ_1$, уменьшению симптомов и потребности приема короткодействующих бронходилататоров [39].

БЕЗОПАСНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ ФИКСИРОВАННОЙ КОМБИНАЦИИ ИНДАКАТЕРОЛ/ГЛИКОПИРРОНИЙ (ИНД/ГЛИ)

По данным многочисленных исследований, ИНД/ГЛИ хорошо переносится пациентами и имеет благоприятный профиль безопасности, сравнимый с монокомпонентами [30]. В объединенном анализе данных безопасности терапии ИНД/ГЛИ в течение 6 мес., основанных на исследованиях SHINE, ILLUMINATE, ENLIGHTEN и ARISE (n = 3 153), было показано, что пропорция пациентов ХОБЛ, получавших терапию ИНД/ГЛИ и переносивших кардиоваскулярные и цереброваскулярные события, была сходной с таковой у пациентов, получавших терапию тиотропием (1,8 и 1,7% соответственно), и ниже, чем у пациентов, получавших терапию плацебо (2,6%) [40]. Пропорция пациентов, у которых на фоне терапии ИНД/ГЛИ были отмечены серьезные кардиоваскулярные и цереброваскулярные события, была 0,6%, что сравнимо или даже ниже по сравнению с больными, получавшими другие виды активной терапии [40].

В другом совокупном анализе, основанном на данных 14 клинических исследований (включавших в общей сложности 11 404 пациента ХОБЛ), было проведено сравнение безопасности терапии ИНД/ГЛИ с терапией индакатеролом, гликопирронием, тиотропием и плацебо [41]. Было показано, что нежелательные эффекты ИНД/ГЛИ не отличаются от плацебо (риск летального исхода – 0,93 (95% ДИ 0,34–2,54); сердечно-сосудистых событий – 0,60 (95% ДИ 0,29–1,24); пневмонии – 1,10 (95% ДИ 0,54–2,25); обострений ХОБЛ – 0,60 (95% ДИ 0,40–0,91) и мерцательной аритмии – 1,03 (95% ДИ 0,49–2,18). Терапия монопрепаратами также оказалась безопасной у пациентов ХОБЛ.

В целом однократное назначение ИНД/ГЛИ хорошо воспринимается пациентами ХОБЛ [7]. Дополнительным привлекательным фактором для больных при приеме фиксированной комбинации ИНД/ГЛИ является ингаляционное устройство доставки. Ингалятор Бризхалер® характеризуется низким сопротивлением воздушному потоку, что позволяет осуществлять активацию устройства даже при невысоком инспираторном усилии [42]. Данная особенность делает доступным использование Бризхалер® даже пациентам с тяжелыми формами ХОБЛ, которые и являются в первую очередь кандидатами для назначения комбинированной терапии ДДБА/ДДАХП. Действительно, у пациентов ХОБЛ величина пикового инспираторного потока (PIF) постепенно снижается по мере прогрессирования заболевания. Однако, так как Бризхалер® может быть активирован при относительно низком инспираторном потоке, его использование возможно практически у всех категорий пациентов ХОБЛ, даже у наиболее тяжелых больных. Кроме того, Бризхалер® характеризуется дополнительными преимуществами, позволяющими контролировать высвобождение препарата с помощью слухового, вкусового и визуального восприятия, что позволяет пациенту быть уверенным в правильном выполнении ингаляционного маневра. Все данные преимущества, а также однократное использование в течение суток гарантируют высокую степень комплаенса пациента ХОБЛ к проводимой терапии [43].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе изложенных выше данных можно сделать выводы, что терапия фиксированной комбинацией ДДБА/ДДАХП – индакатерол плюс гликопирроний (Ультибро® Бризхалер®) – характеризуется высокой клинической эффективностью по сравнению с традиционной терапией ХОБЛ – монокомпонентами препарата, тиотропием, а также фиксированной комбинацией ДДБА/ИГКС (салметерол/флутиказон). Таким образом, результаты проведенных исследований подтверждают фармакологическую концепцию о синергичном потенцировании бронхорасширяющего эффекта при использовании препаратов с разными механизмами действия, какими являются ДДБА и ДДАХП. Важно, что достижение дополнительного терапевтического эффекта возможно без повышения риска развития нежелательных явлений. Все это является основанием для

заключения, что совместное назначение индакатерола и гликопиррония может привести к оптимизации и максимизации бронходилатации у многих пациентов ХОБЛ, у которых не достигается адекватного улучшения бронхиальной проходимости при использовании лишь одного бронходилататора. Комбинированная терапия приводит к значительному улучшению клинических симптомов, легочной функции и качества жизни. Комбинация ИНД/ГЛИ превосходит эффективность комбинации САЛ/ФЛУ по способности снижения частоты обострений ХОБЛ даже у пациентов с обострениями в анамнезе. В дополнение к этому стабилизация дыхательных путей и обеспечение стойкого долгосрочного улучшения бронхиальной проходимости (фармакологическое «стентирование» дыхательных путей), возможно, является основной причиной уменьшения риска развития обострений ХОБЛ, а также может привести к замедлению прогрессирования заболевания и снижению летальности больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. GOLD. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Updated 2016. Available from http://www.goldcopd.org/
2. Hogg JC, McDonough JE, Suzuki M. Small airway obstruction in COPD: new insights based on micro-CT imaging and MRI imaging. *Chest,* 2013, 143: 1436-43.
3. Decramer M, Janssens W, Miravitlles M. Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet,* 2012, 379: 1341-51.
4. Chuchalin AG, Khaltaev N, Antonov NS, et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int J COPD*, 2014, 9: 963-974.
5. Hoyert DL, Xu J. Deaths: preliminary data for 2011. *Natl Vital Stat Rep*, 2012, 61: 1-51.
6. Mannino DM, Homa DM, Akinbami LJ, Ford ES, Redd SC. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Surveillance – United States, 1971–2000. *MMWR Surveillance Summaries,* 2002, 51(SS06): 1-16.
7. Rodrigo GJ, Plaza V. Efficacy and safety of a fixed-dose combination of indacaterol and Glycopyrronium (QVA149) for the treatment of COPD: a systematic review. *Chest*, 2014, 146: 309-317.
8. Ball DI, Brittain RT, Coleman RA, Denyer LH, Jack D, Johnson M, Lunts LH, Nials AT, Sheldrick KE, Skidmore IF. Salmeterol, a novel, long-acting beta 2-adrenoceptor agonist: characterization of pharmacological activity in vitro and in vivo. *Br J Pharmacol,* 1991, 104: 665-71.
9. Casarosa P, Bouyssou T, Germeyer S, Schnapp A, Gantner F, Pieper M. Preclinical evaluation of long-acting muscarinic antagonists: comparison of tiotropium and investigational drugs. *J Pharmacol Exp Ther*, 2009, 330: 660-8.
10. Borrill ZL, Houghton CM, Woodcock AA, Vestbo J, Singh D. Measuring bronchodilation in COPD clinical trials. *Br J Clin Pharmacol,* 2005, 59: 379-84.
11. Renard D, Looby M, Kramer B, Lawrence D, Morris D, Stanski DR. Characterization of the bronchodilatory dose response to indacaterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease using model-based approaches. *Respir Res*, 2011, 12: 54.
12. Rennard S, Bantje T, Centanni S, Chanez P, Chuchalin A, D'Urzo A, Kornmann O, Perry S, Jack D, Owen R, Higgins M. A dose-ranging study of indacaterol in obstructive airways disease, with a tiotropium comparison. *Respir Med*, 2008, 102: 1033-44.
13. Singh D, Magnussen H, Kirsten A, Mindt S, Caracta C, Seoane B, Jarreta D, Garcia Gil E. A randomised, placebo- and active-controlled dose-finding study of aclidinium bromide administered twice a day in COPD patients. *Pulm Pharmacol Ther*, 2012, 25: 248-53.
14. Cazzola M, Page CP, Calzetta L, Matera MG. Pharmacology and therapeutics of bronchodilators. *Pharmacol Rev*, 2012, 64: 450-504.
15. Hanania NA, Boota A, Kerwin E, Tomlinson L, Denis-Mize K. Efficacy and safety of nebulized formoterol as add-on therapy in COPD patients receiving maintenance tiotropium bromide: Results from a 6-week, randomized, placebo-controlled, clinical trial. *Drugs,* 2009, 69: 1205-16.
16. Tashkin DP, Littner M, Andrews CP, Tomlinson L, Rinehart M, Denis-Mize K. Concomitant treatment with nebulized formoterol and tiotropium in subjects with COPD: a placebo-controlled trial. *Respir Med*, 2008, 102: 479-87.
17. Tashkin DP, Pearle J, Iezzoni D, Varghese ST. Formoterol and tiotropium compared with tiotropium alone for treatment of COPD. *COPD*, 2009, 6: 17-25.
18. Terzano C, Petroianni A, Conti V, Ceccarelli D, Graziani E, Sanduzzi A, D'Avelli S. Rational timing of combination therapy with tiotropium and formoterol in moderate and severe COPD. *Respir Med*, 2008, 102: 1701-7.
19. van Noord JA, Aumann JL, Janssens E, Verhaert J, Smeets JJ, Mueller A, Cornelissen PJ. Effects of tiotropium with and without formoterol on airflow obstruction and resting hyperinflation in patients with COPD. *Chest*, 2006, 129: 509-17.
20. Mahler D, D'Urzo A, Peckitt C, Lassen C, Kramer B, Filcek S. Combining once-daily bronchodilators in COPD: indacaterol plus tiotropium versus tiotropium alone. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 183: A1591.
21. Aaron SD, Vandemheen KL, Fergusson D, Maltais F, Bourbeau J, Goldstein R et al, Canadian Thoracic Society/Canadian Respiratory Clinical Research C. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med,* 2007, 146: 545-55.
22. Tashkin DP, Donohue JF, Mahler DA, Huang H, Goodwin E, Schaefer K, Hanrahan JP, Andrews WT. Effects of arformoterol twice daily, tiotropium once daily, and their combination in patients with COPD. *Respir Med*, 2009, 103: 516-24.
23. van Noord JA, Aumann JL, Janssens E, Smeets JJ, Verhaert J, Disse B, Mueller A, Cornelissen PJ. Comparison of tiotropium once daily, formoterol twice daily and both combined once daily in patients with COPD. *Eur Respir J,* 2005, 26: 214-22.
24. van Noord JA, Aumann JL, Janssens E, Smeets JJ, Zaagsma J, Mueller A, Cornelissen PJ. Combining tiotropium and salmeterol in COPD: Effects on airflow obstruction and symptoms. *Respir Med,* 2010, 104: 995-1004.
25. Vogelmeier C, Kardos P, Harari S, Gans SJ, Stenglein S, Thirlwell J. Formoterol mono- and combination therapy with tiotropium in patients with COPD: a 6-month study. *Respir Med*, 2008, 102: 1511-20.
26. van Noord JA, Buhl R, Laforce C, Martin C, Jones F, Dolker M, Overend T. ИНД/ГЛИ demonstrates superior bronchodilation compared with indacaterol or placebo in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, 2010, 65: 1086-91.
27. Calverley PM, Burge PS, Spencer S, Anderson JA, Jones PW. Bronchodilator reversibility testing in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, 2003, 58: 659-64.
28. Cazzola M, Segreti A, Matera MG. New developments in the combination treatment of COPD: focus on umeclidinium/vilanterol. *Drug Des Devel Ther*, 2013, 7: 1201-8.
29. Dahl R, Chapman KR, Rudolf M, Mehta R, Kho P, Alagappan VK, Chen H, Banerji D. Safety and efficacy of dual bronchodilation with QVA149 in COPD patients: the ENLIGHTEN study. *Respir Med*, 2013, 107: 1558-1567.
30. Bateman ED, Ferguson GT, Barnes N, Gallagher N, Green Y, Henley M, Banerji D. Dual bronchodilation with QVA149versus single bronchodilator therapy: the SHINE study. *Eur Respir J,* 2013, 42: 1484-1494.
31. Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH, Niewoehner DE, Sandstrom T, Fowler Taylor A, D'Andrea P, Arrasate C, Chen H, Banerji D. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. *Lancet Respir Med*, 2013, 1: 199-209.
32. Banerji D, Fedele MJ, Chen H, Kim HJ. Dual bronchodilation with QVA149reduces COPD exacerbations: results from the ignite program. *Respirology*, 2013, 18(Suppl 4): 1-81.
33. Vogelmeier CF, Bateman ED, Pallante J, Alagappan VK, D'Andrea P, Chen H, Banerji D. Efficacy and safety of once-daily QVA149compared 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: 51-60.
34. Zhong N, Wang C, Zhou X, Zhang N, Humphries M, Wang C, Thach C, Patalano F, Banerji D. LANTERN: a randomized study of QVA149 versus salmeterol/fluticasone combination in patients with COPD. *Int J COPD*, 2015, 10: 1015-26.
35. Beeh K-M, Korn S, Beier J, Jadayel D, Henley M, D'Andrea P, Banerji D. Effect of QVA149 on lung volumes and exercise tolerance in COPD patients: the BRIGHT study. *Respir Med*, 2014, 108: 584-592.
36. Mahler DA, Decramer M, D'Urzo A, Worth H, White T, Alagappan VK, Chen H, Gallagher N, Kulich K, Banerji D. Dual bronchodilation with QVA149reduces patient-reported dyspnoea in COPD: the BLAZE study. *Eur Respir J*, 2014, 43: 1599-1609.
37. Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, Vestbo J, Roche N, Ayers RT, Thach C, Fogel R, Patalano F, Vogelmeier C. Indacaterol-glycopyrronium versus salmeterol-fluticasone for COPD. *N Engl J Med*, 2016, 374: 2222-34.
38. Dahl R, Gallagher N, Green Y, Bryant H, Chen H, D'Andrea P, Alagappan V, Banerji D. QVA149 provides a rapid onset of action which is sustained throughout treatment in patients with COPD. *Eur Respir J*, 2013, 42(Suppl 57): 3385.
39. Dahl R, Jadayel D, Alagappan VK, Chen H, Banerji D. Efficacy and safety of QVA149 compared to the concurrent administration of its monocomponents indacaterol and glycopyrronium: the BEACON study. *Int J COPD*, 2013, 8: 501-508.
40. Ferguson G, Barnes N, Mehta R. Cardio- and cerebro-vascular safety profile of QVA149 in patients with COPD: a pooled analysis [Abstract]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 187(1): A1488.
41. Wedzicha JA, Dahl R, Buhl R, Schubert-Tennigkeit A, Chen H, D'Andrea P, Fogel R, Banerji D. Pooled safety analysis of the fixed-dose combination of indacaterol and glycopyrronium (QVA149), its monocomponents, and tiotropium versus placebo in COPD patients. *Respir Med,* 2014, 108: 1498-1507.
42. Pavkov R, Mueller S, Fiebich K, Singh D, Stowasser F, Pignatelli G, Walter B, Ziegler D, Dalvi M, Dederichs J, Rietveld I. Characteristics of a capsule based dry powder inhaler for the delivery of indacaterol. *Curr Med Res Opin*, 2010, 26: 2527-2533.
43. Restrepo RD, Alvarez MT, Wittnebel LD, Sorenson H, Wettstein R, Vines DL, Sikkerna-Ortiz J, Gardner DD, Wilkins RL. Medication adherence issues in patients treated for COPD. *Int J COPD*, 2008, 3: 371-384.

О ЧЕМ МОЛЧИТ ВАШ ПАЦИЕНТ

УЛЬТИБРО® БРИЗХАЛЕР®

СИЛА ДВУХ КОМПОНЕНТОВ

открой новую главу терапии ХОБЛ

↓88%

Эффективно снижает одышку[1]

1 год

Обеспечивает стойкий бронходилатационный эффект[2]

+16 дней

Увеличивает повседневную активность[1]

Снижает частоту обострений[2]

Высокий профиль безопасности[2,3]

ИЗВЕСТНЫЕ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ МОНОКОМПОНЕНТЫ[3]

595493/ULT/A4/08.16/30000

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ Ультибро® Бризхалер®: Гликопиррония бромид + индакатерол.
Капсулы с порошком для ингаляций, 50 мкг+110 мкг.
Регистрационный номер: ЛП-003386

Показания
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 одновременный прием с лекарственными препаратами, содержащими другие бета2-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.
При отсутствии улучшения функции дыхания, следует удостовериться, правильно ли пациент применяет препарат. Препарат следует вдыхать, а не глотать.
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 почечной недостаточностью тяжелой степени или терминальной стадией, требующей проведения гемодиализа, препарат Ультибро® Бризхалер® должен применяться в рекомендуемой дозе 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 тяжелыми нарушениями функций печени не изучалось.
Применение у пациентов старше 75 лет.
Не требуется коррекции 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 быстрее. Пациенты должны быть проинструктированы не принимать более 1 дозы препарата в сутки. При назначении препарата Ультибро® Бризхалер® пациенты должны быть проинструктированы о правильном использовании устройства для ингаляций.

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 бета2-адренорецепторов при их применении для лечения данного заболевания могут повышать риск развития серьезных неблагоприятных явлений, включая случаи смерти, связанной 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 бета2-адреномиметиков: подобно другим бета2-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 бета2-адреномиметиков. •Пациенты с тяжелым нарушением функции почек: у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени или терминальной стадией, требующей проведение гемодиализа, препарат Ультибро® Бризхалер® следует применять только в случае, если ожидаемая польза превышает потенциальный риск. •Гипокалиемия при применении бета2-адреномиметиков: бета2-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 бета2-адреномиметиков: отмечены клинически значимые изменения концентрации глюкозы в крови (4,1%) при применении в рекомендуемой дозе по сравнению с плацебо (2,3%). 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 или другие исследования у животных не выявили фактического или потенциального отрицательного влияния препарата на фертильность у самцов и самок.
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 бета2-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 Ультибро® Бризхалер®
•Нечастые (≥0,1 <1%) и потенциально серьезные: глаукома, гиперчувствительность, сахарный диабет и гипергликемия, ишемическая болезнь сердца, мерцательная аритмия. •Очень частые (≥10%): инфекции верхних дыхательных путей. •Частые (≥1%, <10%): назофарингит, инфекции мочевыводящих путей, синусит, ринит, головокружение, головная боль, кашель, боль в ротоглотке, включая раздражение глотки, диспепсия, кариес зубов, мышечно-скелетная боль, лихорадка, боль в груди. •Нечастые (≥0,1% <1%): бессонница, парестезия, тахикардия, ощущение сердцебиения, носовое кровотечение, сухость во рту, кожный зуд/сыпь, спазм мышц, миалгия, обструкция мочевого пузыря, включая задержку мочи, периферические отеки, повышенная утомляемость. •Частота неизвестна: ангионевротический отек. •О некоторых серьёзных нежелательных явлениях, включая гиперчувствительность и ишемическую болезнь сердца, было сообщено как о побочных лекарственных реакциях для препарата Ультибро® Бризхалер® (0,1% по сравнению с 0,0% для плацебо и 0,4% по сравнению с 0,3% для плацебо, соответственно).
•У пожилых пациентов: инфекции мочевыводящих путей.
Дополнительные побочные реакции при применении гликопиррония бромида или индакатерола в монотерапии
•С неизвестной частотой и потенциально серьезные: парадоксальный бронхоспазм. •С неизвестной частотой: гастроэнтерит, боль в конечностях.

ПЕРЕД НАЧАЛОМ ПРИМЕНЕНИЯ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

1. 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;42:1484-1494. По сравнению с группой тиотропия. **2.** Wedzicha J.A., Decramer M., Ficker J.H. 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. **3.** Frampton J.E. QVA149 (indacaterol/glycopyrronium fixed-dose combination): a review of its use in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Drugs. 2014 Mar; 74(4): 465-88.

Реклама

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

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

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

10.21518/2079-701X-2016-15-18-22

М.Ю. ПЕРВАКОВА, **О.Н. ТИТОВА**, д.м.н., профессор, **А.А. ШУМИЛОВ**, **С.В. ЛАПИН**, к.м.н., **Е.А. СУРКОВА**, к.б.н., **В.Л. ЭМАНУЭЛЬ**, д.м.н., профессор
Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова Минздрава России

ОСОБЕННОСТИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФУНКЦИИ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ

У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ С ДЕФИЦИТОМ АЛЬФА-1-АНТИТРИПСИНА

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из ведущих причин летальности во всем мире. Недостаточность белка альфа-1-антитрипсина (А1АТ) является важным фактором генетической предрасположенности к формированию ХОБЛ. Дефицит А1АТ можно диагностировать с помощью фенотипирования. Выявление PiZZ-фенотипа А1АТ обуславливает 95% случаев дефицита А1АТ, тогда как PiMM-фенотип свидетельствует о сохранной функции белка. Обнаружение дефицита А1АТ при ХОБЛ может сопровождаться более тяжелым течением заболевания, характеризуется особенностями параметров комплексного исследования функции внешнего дыхания и денситометрических показателей легочной ткани, определяемых при компьютерной томографии.

Целью данного исследования являлось сравнение показателей функции внешнего дыхания у больных ХОБЛ с PiZZ- и PiMM-фенотипом А1АТ.

Материалы и методы: были обследованы больные ХОБЛ с PiZZ-фенотипом А1АТ (N = 6) и PiMM-фенотипом (N = 75). Оценивались следующие спирометрические показатели: объем форсированного выдоха за 1 секунду ($ОФВ_1$), форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), отношение $ОФВ_1$/ФЖЕЛ, пиковая объемная скорость выдоха (ПОС), максимальные объемные скорости ($МОС_{50}$ и $МОС_{75}$), средняя объемная скорость (СОС), а также общая емкость легких (ОЕЛ) и др. Выполнена спиральная компьютерная томография с применением программы денситометрического анализа. Производилась оценка выраженности одышки и влияния симптомов на качество жизни.

Результаты. При сравнении спирометрических показателей больных при PiZZ-фенотипе А1АТ регистрировали более низкие значения ОФВ1/ФЖЕЛ, $МОС_{50}$, $МОС_{75}$, СОС, DLco,va и более высокие параметры ПОС, ФЖЕЛ и ОЕЛ, чем при PiMM-фенотипе А1АТ (p < 0,05*).

Выводы: у больных ХОБЛ с PiZZ-фенотипом А1АТ наблюдаются более выраженные отклонения показателей бронхиальной обструкции, снижения эластических свойств легочной ткани, гиперинфляции, редукции капиллярного русла за счет эмфизематозного поражения легких.

Ключевые слова: *хроническая обструктивная болезнь легких, функция внешнего дыхания, альфа-1-антитрипсин.*

M.Y. PERVAKOVA, O.N. TITOVA, MD, Prof., A.A. SHUMILOV, S.V. LAPIN, PhD in medicine, E.A.SURKOVA, PhD in biology, V.L. EMANUEL, MD, Prof.
Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation

PECULIARITIES OF EXTERNAL RESPIRATION FUNCTION IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE WITH DEFICIT OF ALPHA-1-ANTITRYPSIN

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is one of the leading reasons of mortality in the whole world. The insufficiency of alpha-1-antitrypsin (A1AT) protein is an important factor of genetic predisposition to COPD development. A1AT deficit can be diagnosed with the help of phenotyping. Detection of PiZZ phenotype of A1AT preconditions 95% of A1AT deficit cases whereas PiMM phenotype testifies about the conservation function of the protein. Detection of A1AT in case of COPD might be accompanied by a graver course of the diseases, it is characterized by peculiarities of complex study parameters of the external respiratory function and densitometric values of the pulmonary tissue determined by computer tomography.

The objective of this study is comparison of external respiratory function in COPD patients with PiZZ and PiMM phenotype of A1AT.

Materials and methods: COPD patients with PiZZ phenotype of A1AT (N = 6) and PiMM phenotype of A1AT (N = 75) were studies. The following spirometric values were evaluate: forced expiratory volume per 1 second (FEV_1), forced vital capacity (FVC), FEV_1/FVC ratio, maximum expiratory flow rate (MEFR), peak flow rates (PFR_{50} and PFR_{75}), mean flow rate (MFR), as well as the total lung capacity (TLC) etc. Spiral computer tomography was performed with application of the densitometric analysis software. Evaluation of the intensity of dyspnoe and effect of symptoms on the quality of life was done.

Results. Comparison of spirometric values showed that for patients at PiZZ phenotype of A1AT showed lower values of FEV1/FVC, PFR_{50}, PFR_{75}, MFR, DLco, va and higher parameters of MEFR, FVC and TLC than in PiMM phenotype of A1AT (p < 0,05*).

Conclusions: in COPD patients with PiZZ phenotype of A1AT more intense deviations of bronchial obstruction, reduction of elastic properties of the pulmonary tissues, hyperinflation, reduction of the capillary bed due to emphysematous pulmonary involvement are observed.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, external respiratory function, alpha-1-antitrypsin.

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), являясь четвертой по значимости причиной смерти в мире (ВОЗ, 2008 г.), сегодня определяется как предотвратимое и курабельное заболевание, характеризующееся постоянным ограничением воздушного потока, которое обычно прогрессирует и связано с повышенным воспалительным ответом дыхательных путей и легких на воздействие вредных частиц и газов. Ограничение скорости воздушного потока может быть вызвано как поражением мелких бронхов (обструктивный бронхиолит), так и деструкцией паренхимы (эмфизема). Степень преобладания того или другого определяет фенотип ХОБЛ [1–4].

Наиболее значимым и изученным генетическим фактором, имеющим значение в формировании ХОБЛ, является альфа-1-антитрипсиновая недостаточность (A1ATH), распространенное наследственное заболевание, обусловленное пониженной сывороточной концентрацией альфа-1-антитрипсина [5]. Наиболее важной функцией A1AT является ингибирование нейтрофильной эластазы, которая расщепляет эластин, базальную мембрану и другие компоненты экстрацеллюлярного матрикса, разрушает стенки альвеол при воспалении и приводит к эмфизематозному ремоделированию легочной ткани [6]. Кроме того, A1AT обладает антиапоптотическим, иммуномодуляторным, антиоксидантным, бактерицидным и другими свойствами, обуславливающими его протективное действие на легочную ткань [7–10]. Дефицит A1AT возникает в результате полиморфизмов локуса Pi (Protease inhibitor, 14q32), входящего в состав кластера генов SERPINA [11]. Нормальной аллельной формой A1AT является PiM, а фенотип здорового человека обозначается PiMM. Существует более 100 генетических вариантов A1AT, из которых наиболее часто встречающимися и клинически значимыми являются PiZ и PiS формы [12]. Дефицит A1AT чаще возникает при наличии мутации в обоих аллелях гена Pi, тогда как у гетерозигот дефект обычно компенсируется нормальной функцией второго аллеля [13]. В 95% случаев A1ATH обусловлена PiZZ фенотипом [14].

Своевременная диагностика и выявление клинического фенотипа ХОБЛ оказывает важное влияние на эффективность лечения, течение и прогноз заболевания. Предпочтительным начальным исследованием для оценки наличия обструкции дыхательных путей и исключения патологии со сходной симптоматикой остается спирометрия [1].

Цель исследования: определить влияние A1AT на клинические и клинико-функциональные показатели у больных ХОБЛ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 81 больной ХОБЛ III–IV степени тяжести нарушений бронхиальной проходимости, вне обострения. Диагноз был подтвержден данными функциональных и рентгенологического методов обследования, анамнеза, клинической картины и соответствовал критериям GOLD (2015) и «Федеральных клинических рекомендаций по диагностике и лечению хронической обструктивный болезни легких». Выраженность одышки оценивали по вопроснику Британского медицинского исследовательского совета (mMRC), выраженность клинических симптомов и их влияние на качество жизни – по COPD Assessment Test (CAT).

Среди обследованных больных были выявлены лица с PiZZ фенотипом A1AT(N = 6) и с нормальным PiMM фенотипом (N = 75). Для характеристики фенотипа молекулы A1AT был использован метод изоэлектрофокусирования (ИЭФ), который эффективнее количественного метода и позволяет определять более 100 генетических вариантов A1AT [15]. Для создания градиента pH были использованы амфолиты pH 4,2–4,9 (GE healthcare, Швеция). Фокусированные в агарозном геле молекулы A1AT селективно окрашивали с помощью коньюгированных с пероксидазой хрена козьих антител к A1AT (Bethyl laboratories, Швеция). Оценка фенотипа A1AT осуществлялась посредством сопоставления полученных вариантов миграции A1AT с контрольными PiMM, PiMZ и PiMS образцами.

Результаты фенотипирования были дополнены количественным определением A1AT в сыворотке крови, которое осуществлялось на биохимическом анализаторе A15 (Biosystems, Испания) методом иммунотурбидиметрии (реактивы Sentinel Diagnostics, Италия).

Больным проводилось исследование функции внешнего дыхания путем анализа кривой «поток-объем» и бодиплетизмография на аппарате Masterscreen (Erich Jaeger, Германия). Оценивали параметры: ОФВ1, ФЖЕЛ, $ОФВ_1$/ФЖЕЛ, ПОС, максимальные объемные скорости при 50 и 75% ФЖЕЛ ($МОС_{50}$ и $МОС_{75}$), СОС. При выполнении бодиплетизмографии регистрировали показатели: ФЖЕЛ, ОЕЛ, остаточный объем (ОО), емкость вдоха (Евд), показатели диффузионной способности легких.

Компьютерная томография проводилась на однослойном спиральном компьютерном томографе Somatom Emotion (Сименс, Германия). В спиральном режиме томографирования коллимация среза составляла 5мм, шаг стола 7,5 мм. Для денситометрический оценки легочной ткани использовали программу денситометрического анализа PulmoCT (Сименс, Германия). При проведении компьютерной томографии определяли долю эмфиземы от общего объема легких (количество легочной ткани в диапазоне плотности от -950 до -1000 ЕдХ, ЛТ -950), среднюю плотность легочной ткани (СрПл), отношение эмфизематозно измененной ткани к неизмененной (денситометрический индекс эмфиземы – ДИЭ), тип и локализацию эмфиземы легких, бронхоэктазов, буллы, участки пневмофиброза.

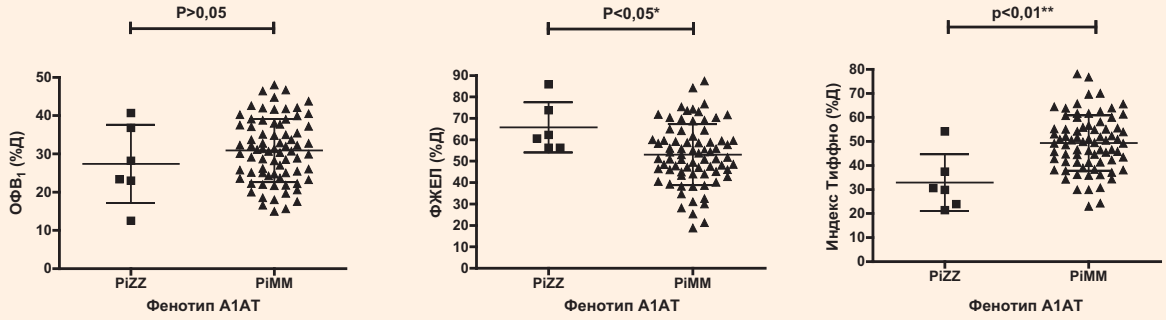
Статистическая обработка данных проводилась с помощью лицензионного программного обеспечения GraphPad Prism 4.0. При сравнении количественных данных в зависимости от типа распределения были использованы следующие параметрические и непараметрические методы.

РЕУЛЬТАТЫ

В результате обследования больных ХОБЛ с PiZZ фенотипом A1AT (N = 6) и с PiMM фенотипом (N = 75) не было отмечено достоверных отличий по полу (соотношение мужчин и женщин 5:1), индексу курения (18,5 ± 7,5 пачка/лет и 21,4 ± 10,6 пачка лет соответственно), индексу массы тела (24,8 ± 12,0 кг/м^2 и 21,3 ± 9,5 кг/м^2, соответственно). Длительность ремиссии заболевания у всех пациентов на момент обследования составляла не менее 4 нед.

Наличие PiZZ фенотипа A1AT сопровождалось выраженным снижением концентрации A1AT, среднее значение которой составило 343,8 мг/л ± 81,46 и было достоверно ниже, чем при PiMM фенотипе: 1943 мг/л ± 99,45 (N = 86), $p < 0,01^{**}$.

Рисунок 1. Результаты сравнения $ОФВ_1$, ФЖЕЛ и $ОФВ_1$/ФЖЕЛ при различных фенотипах A1AT, непарный t-тест



Больные с PiZZ фенотипом A1AT были моложе ($p < 0,01^{**}$), чем с PiMM фенотипом. Их средний возраст составил 48,67 ± 3,783 лет при PiZZ и 63,07 ± 0,8738 лет при PiMM фенотипе A1AT.

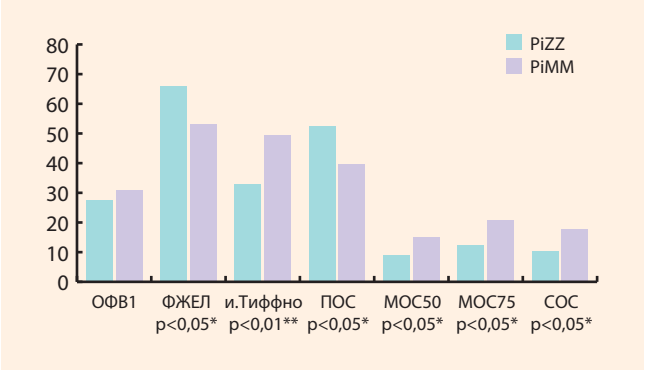
Одышка по шкале mMRC была более выраженной у пациентов с дефицитом A1AT (3,7 баллов и 2,4 балла, соответственно, $p < 0,05$); оценки клинических симптомов по COPD Assessment Test (CAT) не достигали статистической значимости в исследуемых группах (25,7 и 23,9 баллов соответственно ($p < 0,06$)).

Структурные изменения в легких, по данным КТ, характеризовались в обеих исследуемых группах наличием эмфиземы у 62 больных (76,5%), булл – у 29 больных (35,8%), бронхоэктазов – у 21 больного (25,4%), бронхиолоэктазов – у 7 больных (8,6%), деформации бронхов – у 69 больных (85,7%). В группе с дефицитом A1AT четверо больных имели структурные изменения в виде бронхиолоэктазов или бронхоэктазов, у всех выявляли эмфизему, буллы, деформацию бронхов. Эмфизема у них обнаруживалась преимущественно в базальных отделах, у пациентов с PiMM фенотипом – в верхних зонах обоих легких или носила диффузный характер. Буллы у больных с дефицитом A1AT локализовались в нижней или в нижней и верхней зонах, у пациентов с нормальными значениями A1AT – в верхней или обеих зонах. Суммарная площадь булл была несколько больше у больных с дефицитом A1AT: 826,5 и 693,5 $см^2$ соответсвенно ($p < 0,01$). Объем легочной ткани в диапазоне плотности от -950 до -1000 ЕдХ был выше у больных с недостаточностью A1AT (24,8 ± 10,0 и 17,5 ± 10,5, $p < 0,01$), а отношение эмфизематозно измененной ткани к неизмененной (ЛТ -950 ЕдХ) составляло 5,9 ± 4,6 (в группе сравнения – 3,7 ± 2,5).

Исследование показателей функции внешнего дыхания не выявило достоверных отличий средних значений $ОФВ_1$ у пациентов обеих групп. У больных с PiZZ фенотипом оно составило 27,42 ± 4,178% от должного (N = 6) и достоверно не отличалось от аналогичного показателя при PiMM фенотипе: 30,88 ± 0,959% от должного (N = 74). Однако средняя ФЖЕЛ оказалась статистически значимо ($p < 0,05^*$) выше при PiZZ фенотипе, чем при PiMM (65,78 ± 4,784% от должного и 52,99 ± 1,654% от должного соответственно). В связи с этим соотношение $ОФВ_1$ к ФЖЕЛ при PiZZ фенотипе было значительно ($p < 0,01^{**}$) ниже (средние значения при PiZZ и PiMM фенотипах составили 32,88 ± 4,829% от должного и 49,39 ± 1,340% от должного соответственно). Результаты сравнения $ОФВ_1$, ФЖЕЛ и отношения $ОФВ_1$/ФЖЕЛ при различных фенотипах A1AT представлены на *рисунке 1*.

Показатели обструкции средних и мелких бронхов, включая $МОС_{50}$, $МОС_{75}$, СОС при PiZZ фенотипе, оказались достоверно снижены ($p<0,05^*$), тогда как ПОС – ниже у больных с PiMM фенотипом. Сравнение вышеперечисленных показателей при PiZZ и PiMM фенотипе представлено на *рисунке 2*.

Рисунок 2. Показатели функции внешнего дыхания у больных с PiZZ- и PiMM-фенотипом (%Д)

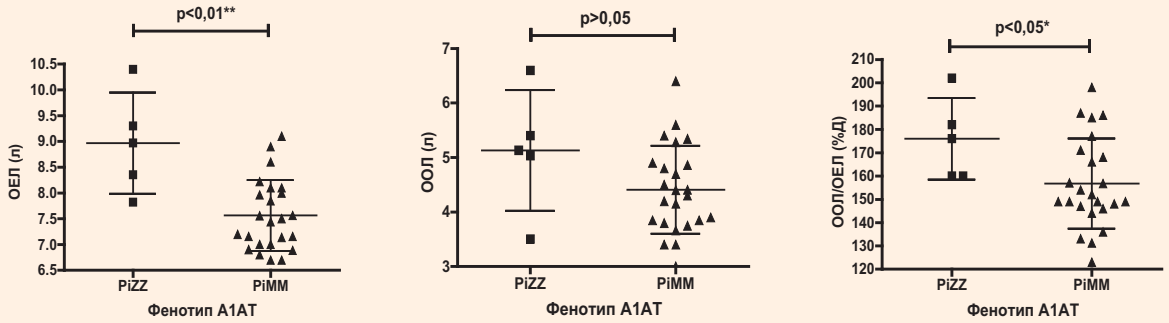


При сравнении результатов бодиплетизмографии были выявлены следующие особенности. Средняя ОЕЛ при PiZZ фенотипе составила 8,968 л ± 0,4394 (N = 5) и была достоверно ($p < 0,05^*$) выше, чем при PiMM: 7,564 л ± 0,1406 (N=24). Средний ООЛ при PiZZ фенотипе был также повышен до 5,133 л ± 0,4950, однако различие (4,410 л ± 0,1653) оказалось недостоверным.

Результаты сравнения ОЕЛ, ООЛ и ООЛ/ОЕЛ представлены на *рисунке 3*.

Исследование диффузионной способности легких демонстрировало более низкие показатели в группе больных с дефицитом A1AT:удельная диффузионная способность легких(DLco,va) 47,9 ± 25,6% от должного и 65,5± 24,5% от должного соответственно ($p<0,05$); общая диффузионная способность легких (DL,co,sb) 40,1 ± 15,,6% от должного и 53,9 ± 24,5% от должного соответственно ($p<0,06$). При оценке корреляционных связей между

Рисунок 3. **Результаты определения показателей ОЕЛ и ООЛ в двух группах, t-тест**



параметрами плотности легочной ткани и показателями функции внешнего дыхания наиболее сильная обратная линейная взаимосвязь определялась между ЛТ -950 и DLco (r = -0,59, p<0,001).

ОБСУЖДЕНИЕ

Генетическая предрасположенность к эмфиземе, обусловленная дефицитом А1АТ, у больных ХОБЛ составляет 2–5% [5]. Распознать у них наличие А1АТН по клинической симптоматике затруднительно, т. к. ведущим симптомом и ХОБЛ, и первичной эмфиземы является прогрессирующая одышка [18]. Количественные методы определения и фенотипирование А1АТ в реальной клинической практике не всегда доступны. С другой стороны, при наличии у больного дефицита А1АТ с фенотипом PiZZ рекомендуемое использование базисной фармакологической терапии ХОБЛ и нефармакологических средств (длительная кислородотерапия, хирургическая редукция объема легких, трансплантация легких) лечения может быть недостаточно эффективным [18]. И должен быть решен вопрос о заместительной терапии очищенным препаратом А1АТ, полученным из донорской крови [19, 20]. На сегодняшний день один из них зарегистрирован и появился на фармакологическом рынке России (Респикам, Kamada Ltd, Израиль).

Наличие А1АТН с PiZZ фенотипом у больного ХОБЛ может видоизменять картину заболевания [18]. Но данные о том, какие показатели с наибольшей вероятностью указывают на дефицит А1АТ у больных ХОБЛ, немногочисленны. Для выяснения клинических и функциональных особенностей при сочетании ХОБЛ с А1АТН было проведено исследование, в ходе которого сопоставлены показатели функции внешнего дыхания, компьютерной томографии, выраженность симптомов и качество жизни в группе пациентов ХОБЛ и PiZZ фенотипом А1АТ (N = 6) и группе сравнения, включавшей больных ХОБЛ и PiMM фенотипом А1АТ (N = 75). Для исследуемой группы были характерны низкие концентрации А1АТ, более молодой возраст, высокие значения ФЖЕЛ и соотвественно более низкие значения $ОФВ_1$/ФЖЕЛ по сравнению с PiMM фенотипом ($p < 0,05$*). Более высокие значения ФЖЕЛ можно объяснить тем, что при первичной эмфиземе ФЖЕЛ снижается медленнее [19], а также относительно молодым возрастом больных. Косвенным признаком обструкции мелких дыхательных путей у больных ХОБЛ и PiZZ фенотипом А1АТ являются низкие значения СОС, $МОС_{50}$ и $МОС_{75}$, коррелирующие с фактом наличия КТ признаков деформации мелких бронхов у всех пациентов этой группы ($r = 0,4$, $p < 0,05$). Значимость у них эмфизематозного компонента, снижения эластической функции легких, выраженной гиперинфляции отражали более высокие параметры легочных объемов (ОЕЛ и отношения ООЛ/ОЕЛ, $p < 0,05$), чем в группе сравнения. Особенности показателей комплексного исследования функции внешнего дыхания у больных ХОБЛ с фенотипом PiZZ А1АТ подтверждают статистически значимые высокие значения объема легочной ткани в диапазоне от -950 до -1000 ЕдХ (в 1,5 раза выше, чем в группе с фенотипом PiMM А1АТ), ДИЭ. Установленная между ними и DLco,va сильная обратная корреляционная связь ($r = -0,59$, $p < 0,001$) может отражать редукцию капиллярного русла при увеличении объема и выраженности эмфиземы у больных с PiZZ фенотипом А1АТ. Таким образом, даже при рутинном обследовании больных ХОБЛ особенности клинической картины и определенное сочетание показателей функции внешнего дыхания позволяют предположить у них А1АТН.

ВЫВОДЫ

У больных ХОБЛ с PiZZ фенотипом А1АТ наблюдаются более выраженные отклонения показателей функции внешнего дыхания, оценки одышки и качества жизни.

Сочетание низких значений ОФВ1и отношения $ОФВ_1$/ФЖЕЛ, DLco,va и высоких показателей ФЖЕЛ, ОЕЛ коррелирует с данными компьютерной томографии (объем легочной ткани в диапазоне -950 ЕдХ, ДИЭ), указывает на выраженность эмфизематозного поражения, нарастающей гиперинфляции и наиболее часто встречается у пациентов с PiZZ фенотипом А1АТ.

Для больных ХОБЛ с PiZZ фенотипом А1АТ характерным являются высокие значения денситометрических параметров легочной ткани ЛТ -950, ДИЭ, наличие эмфизематозного поражения базальных отделов легких, деформации бронхов, бронхиоло- и бронхоэктазов.

Фенотипирование А1АТ позволит своевременно установить диагноз дефицита А1АТ и назначить патогенетическую заместительную терапию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чучалин А.Г., Овчаренко С.И., Лещенко И.В. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивный болезни легких. *РМЖ*, 2014, 5: 3-31./Chuchalin A.G., Ovcharenko S.I., Leschenko I.V. et al. Federal clinical recommendations on diagnostics and therapy of the chronic obstructive pulmonary disease. *RMZ*, 2014, 5: 3-31.
2. Gomez FP, Rodriguez-Roisin R. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) guidelines for chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med*, 2002, 8(2): 81-6.
3. WHO. The Global Burden of Disease: 2004 update. Geneva: World Health Organization, 2008.
4. Patel JG, Nagar SP, Dalal AA. Indirect costs in chronic obstructive pulmonary disease: a review of the economic burden on employers and individuals in the United States. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2014, 9: 289-300.
5. Буйкин СВ, Пузырев ВП. Альфа-1-антитрипсиновая недостаточность. Перспективы скрининга. Сообщение 1. *Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*, 2004, 1: 92-97./Buykin S.V., Puzyrev V.P. Alpha-1-antitrypsin insufficiency. Prospects of screening. Message 1. *Bulletin Sibirskogo Otdelenia Rossiyskoy Akademii Meditsinskykh Nauk*, 2004, 1: 92-97.
6. Travis J, Salvesen GS. Human plasma proteinase inhibitors. *Annu Rev Biochem*, 1983, 52: 655-709.
7. Lockett AD, Van Demark M, Gu Y, Schweitzer KS, Sigua N, Kamocki K et al. Effect of cigarette smoke exposure and structural modifications on the alpha-1 Antitrypsin interaction with caspases. *Mol Med*, 2012, 18: 445-54.
8. Lockett AD, Kimani S, Ddungu G, Wrenger S, Tuder RM, Janciauskiene SM, Petrache I. alpha(1)-Antitrypsin modulates lung endothelial cell inflammatory responses to TNF-alpha. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2013, 49(1): 143-50.
9. de Serres F, Blanco I. Role of alpha-1 antitrypsin in human health and disease. *J Intern Med*, 2014.
10. Jonigk D, Al-Omari M, Maegel L, Müller M, Izykowski N, Hong J et al. Anti-inflammatory and immunomodulatory properties of alpha1-antitrypsin without inhibition of elastase. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(37): 15007-12.
11. Seixas S, Garcia O, Trovoada MJ, Santos MT, Amorim A, Rocha J. Patterns of haplotype diversity within the serpin gene cluster at 14q32.1: insights into the natural history of the alpha1-antitrypsin polymorphism. *Hum Genet*, 2001, 108(1): 20-30.
12. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: standards for the diagnosis and management of individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003, 168(7): 818-900.
13. Keren DF. Protein electrophoresis in clinical diagnosis, ed. A. London, 2003: 71-77.
14. Salahuddin P. Genetic variants of alpha1-antitrypsin. *Curr Protein Pept Sci*, 2010, 11(2): 101-17.
15. Pervakova MY, Emanuel VL, Surkova EA, Mazing AV, Lapin SV, Kovaleva IS, Sysoeva SN. The comparison of techniques of electrophoresis, immune turbidynamic measurement and phenotyping of alpha-1-antitrypsin for diagnostic of alpha-1-antitrypsin insufficiency. *Klin Lab Diagn*, 2015, 10: 28-31.
16. Kankaanranta H, Harju T, Kilpeläinen M, Mazur W, Lehto JT, Katajisto M, Peisa T, Meinander T, Lehtimäki L. Diagnosis and pharmacotherapy of stable chronic obstructive pulmonary disease: the finnish guidelines. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2015, 116(4): 291-307.
17. Stav D, Raz M. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease among smokers aged 45 and up in Israel. *Isr Med Assoc J*, 2007, 9(11): 800-2.
18. Видаль Р., Бланко И., Касас Ф. и др. Рекомендации по диагностике и ведению больных с дефицитом α 1 ан титрипсина Испанского общества пульмонологии и торакальной хирургии (SEPAR). *Пульмонология*, 2008, 1: 14-28. /Vidal R., Blanco I., Casas F. et al. Recommendations on diagnostics and management of α 1 antitrypsin deficient patients of the Spanish Pulmonology and Thoracic Surgery Society. *Pulmonologia*, 2008, 1: 14-28.
19. Харитонов МА, Шустов СБ, Куренкова ИГ, Кицышин ВП, Функция внешнего дыхания. Теория и практика. 2013./Kharitonov M.A., Shustov S.B., Kurenkova I.G., Kitsyshin V.P. External respiratory function. Theory and practice. 2013.
20. Brebner JA, Stockley RA. Recent advances in alpha1antitrypsin deficiency related lung disease. *Exp. Rev. Respir. Med.*, 2013, 7(3): 213230. DOI: 10.1586/ers.13.20.

10.21518/2079-701X-2016-15-23-26

Р.С. ФАССАХОВ, д.м.н., профессор, Казанский (Приволжский) федеральный университет

ТЕРАПИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ В РЕЖИМЕ SMART*:

ИССЛЕДОВАНИЯ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Несмотря на значительные достижения в разработке эффективных средств терапии, многочисленные исследования свидетельствуют о недостаточном уровне контроля БА, приводящего к снижению качества жизни пациентов, а также высокому риску обострений заболевания. Основным терапевтическим подходом, направленным на достижение контроля и снижение ущерба от заболевания, является противовоспалительная терапия, основу которой составляют современные препараты ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС), при необходимости дополняемые длительно действующими β-2-адреномиметиками (ДДБА).

***Ключевые слова*:** *бронхиальная астма, терапия, будесонид/формотерол, режим SMART.*

R.S. FASSAKHOV, MD, Prof., Kazan (Privolzhsky) Federal University

BRONCHIAL ASTHMA THERAPY IN SMART-REGIME: STUDIES IN REAL CLINICAL PRACTICE

Despite considerable progress in development of effective therapeutic means, numerous studies are indicative of the insufficient BA control level resulting in reduction of patient life quality as well as to the high risk of disease exacerbations.

The major therapeutic approach aimed at achievement of control and reduction of damage from disease is anti-inflammatory therapy based on modern inhalation glucocorticosteroids (IGCC) complemented if required by long-acting beta-2-adrenergic agonists (LABA).

***Keywords*:** *bronchial asthma; therapy; budesonide/formoterol; SMART regime.*

В последних руководствах по диагностике и лечению БА, среди которых основное место принадлежит регулярно обновляемому согласительному документу GINA [1], детально разбираются принципы выбора терапии, основанные на т. н. ступенчатом подходе (*рис.*) – назначении необходимых препаратов и их дозировке, соответствующие в зависимости от выраженности клинических симптомов заболевания и категории риска определенной ступени, при неэффективности которых терапию повышают на следующую ступень, а при достижении контроля и сохранении его на протяжении не менее чем 3 месяцев, соответственно, также ступенчато снижают.

Причем в последних пересмотрах GINA, с 2014 г., при назначении комбинированных (содержащих ИГКС и ДДБА) препаратов начиная с 3-й ступени предлагаются два подхода:

- традиционный, основанный на стабильном применении ИГКС в комбинации с ДДБА в необходимой дозировке, как правило два раза в день, с использованием – в случае необходимости купирования приступа – короткодействующего β-2-агониста (КДБА);
- режим единого ингалятора, при котором наряду с приемом подобранных поддерживающих доз комбинации ИГКС + ДДБА в качестве средства скорой помощи (по потребности) используется не короткодействующий β-2-агонист, а та же комбинация ИГКС + ДДБА при условии, что таковым является комбинация, содержащая в своем составе в качестве ИГКС будесонид или беклометазона дипропионат, а в качестве ДДБА – формотерол, но не другие длительно действующие β-2-адреномиметики.

В последней редакции GINA-2016 применение терапии в режиме единого ингалятора еще более конкретизировано [1]. Согласно рекомендациям ведущих экспертов, на 3-й ступени предпочтительна терапия для взрослых и подростков – сочетание низкой дозы ИКС/ДДБА в качестве поддерживающего лечения плюс КДБА при необходимости или сочетание низкой дозы ИКС (будесонид или беклометазона дипропионат)/формотерол и как средство базисной терапии, и в качестве средства скорой помощи. При этом отмечается, что для пациентов с наличием факторов риска терапия комбинацией ИГКС/формотерол значительно уменьшает количество обострений и обеспечивает сходные уровни контроля астмы при относительно более низких дозах ИГКС, по сравнению с терапией фиксированными дозами ИГКС/ДДБА в качестве поддерживающей терапии или более высокими дозировками ИГКС в качестве монотерапии, с использованием КДБА по потребности в обоих последних режимах (уровень доказательности А) [2–5].

При назначении 4-й ступени терапия в режиме единого ингалятора стоит уже на первом месте: «комбинация ИГКС в низкой дозе плюс формотерол как для поддерживающей терапии, так и в качестве средства неотложной помощи предлагается в качестве альтернативы средней

* Symbicort Maintenance and Reliever Tharapy – будесонид/формотерол (Симбикорт) в качестве поддерживающей терапии и для купирования симптомов.

дозе ИГКС с ДДБА в качестве поддерживающей терапии и КДБА по потребности» (GINA-2016). Кроме этого, указывается, что для взрослых и подростков с одним и более обострением БА в течение предыдущего года терапия в режиме единого ингалятора более эффективна, чем терапия фиксированными дозами ИГКС/ДДБА или более высокими дозами ИГКС (уровень доказательности А) [5]. Терапия в этом режиме комбинацией ИГКС/формотерол может начинаться с тех же дозировок, что и при 3-й ступени, с повышением поддерживающей дозы при необходимости. Увеличение интенсивности терапии бронхиальной астмы, согласно рекомендациям экспертов GINA-2016, в режиме единого ингалятора происходит за счет ежедневной корректировки интенсивности терапии самим пациентом, который корректирует количество применяемых по потребности доз иГКС/формотерола ежедневно в зависимости от наличия симптомов, продолжая при этом применять поддерживающую дозу [1].

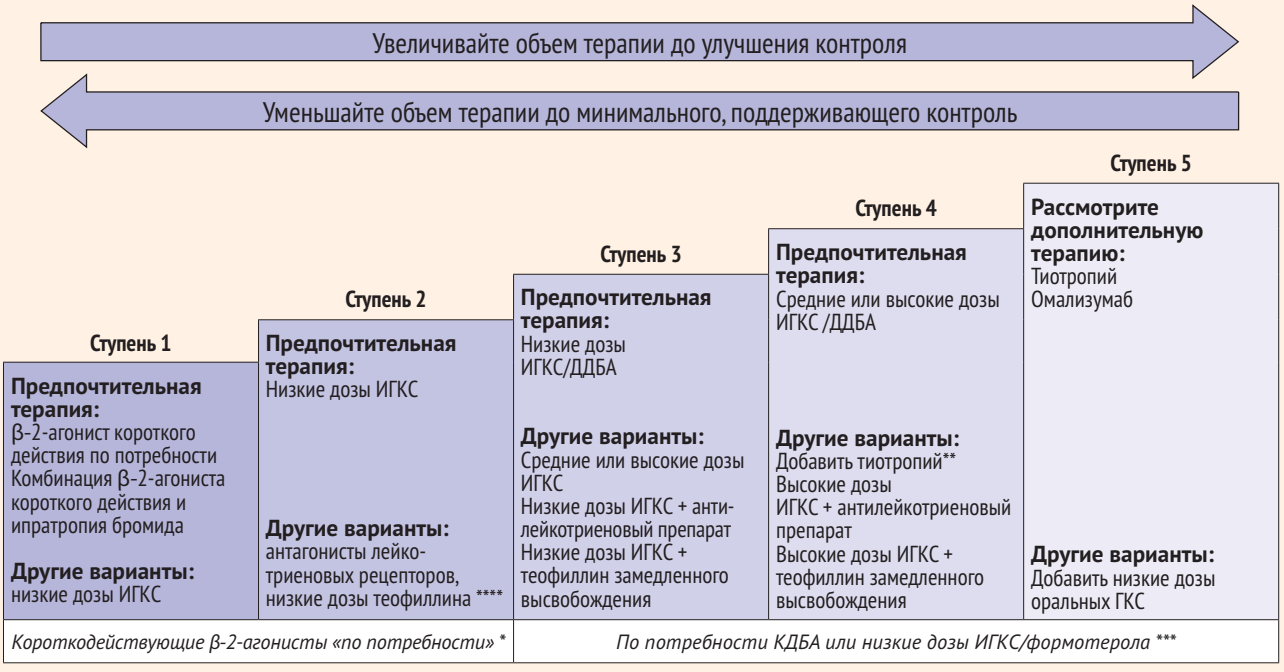
Клинические рекомендации такого высокого уровня, как GINA, основываются на серьезной доказательной базе, которая в последнее время в обязательном порядке включает в себя, наряду с результатами многоцентровых рандомизированных клинических исследований (РКИ), испытания в т. н. реальной клинической практике.

В отличие от контролируемых исследований, которые проводятся в искусственных, жестко контролируемых условиях, исследования реальной клинической практики могут быть более показательны. Помимо более объективной оценки эффективности и безопасности препаратов, принимаемых обычными пациентами в реальной жизни, исследования «реальной клинической практики» позволяют оценить эффективность различных методов лечения, бремя болезни и стоимость лечения, а также, что немаловажно, выявить неудовлетворенные медицинские потребности пациентов.

Увеличение интенсивности терапии бронхиальной астмы, согласно рекомендациям экспертов GINA-2016, в режиме единого ингалятора происходит за счет ежедневной корректировки интенсивности терапии самим пациентом, который корректирует количество применяемых по потребности доз иГКС/формотерола ежедневно в зависимости от наличия симптомов, продолжая при этом применять поддерживающую дозу

В респираторной медицине при проведении РКИ по исследованию эффективности среди больных с обструктивными заболеваниями легких в них в связи со строгими критериями включения и исключения (в т. ч. сопутствующие заболевания, курение и др.) из общей категории пациентов не попадает примерно 95% больных БА и 90% пациентов с ХОБЛ [6].

Рисунок. Ступенчатая терапия бронхиальной астмы



* Регулярное назначение β-2-агонистов как короткого, так и длительного действия не рекомендуется при отсутствии регулярной терапии ИГКС.
** Тиотропий в ингаляторе, содержащем раствор (Респимат), зарегистрирован в РФ для лечения пациентов старше 18 лет, уже получающих ИГКС и ДДБА, у которых не достигается контроль заболевания при лечении по крайней мере 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 (данный режим одобрен только для лиц старше 18 лет).
**** Для детей 6–11 лет теофиллин не рекомендован и предпочтительна ступень 3 – средние дозы ИГКС.

Таким образом, классические рандомизированные контролируемые исследования отражают результаты лишь достаточно узкой группы пациентов, в то время как пациенты с обычными в реальной жизни сопутствующими заболеваниями и образом жизни, получающие обычное лечение, часто могут давать результаты, которые не будут захвачены РКИ, где они исключены строгими критериями отбора. [7].

ИССЛЕДОВАНИЯ РЕЖИМА SMART В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

EUROSMART. 8 242 больных БА с сохраняющимися, несмотря на прием ИГКС в качестве монотерапии или в комбинации с ДДБА, симптомами были рандомизированы на две группы, в которых были назначены будесонид/формотерол 160/4,5 мкг (Симбикорт® Турбухалер®) по 1 (первая группа) или 2 дозы (вторая группа) два раза в день; кроме этого, больные могли пользоваться препаратом по потребности [8]. Первичной конечной точкой являлось время до первого тяжелого обострения БА, которое среди больных, получавших 2 дозы 2 раза в день, на 18% превышало аналогичный показатель в группе получавших 1 дозу 2 раза в день. Отмечено значительное (почти в 10 раз) снижение общего количества обострений: если до начала исследования количество обострений за предыдущий год составляло 145 на 100 пациентов, то за период исследования оно снизилось до 15 и 19 в группе получавших 1 дозу 2 раза в день и 2 дозы 2 раза в день соответственно.

В респираторной медицине при проведении РКИ по исследованию эффективности среди больных с обструктивными заболеваниями легких в них в связи со строгими критериями включения и исключения (в т. ч. сопутствующие заболевания, курение и др.) из общей категории пациентов не попадает примерно 95% больных БА и 90% пациентов с ХОБЛ

SMARTASIA. В этом исследовании, проведенном в 5 странах (Китай, Индия, Индонезия, Тайвань, Таиланд), оценивали влияние терапии комбинацией будесонид/формотерол 160/4,5 мкг (Симбикорт® Турбухалер®) по 2 дозы 2 раза в день, а также по потребности на контроль астмы, оцениваемый по ACQ-5, и качество жизни (AQLQ-S) у 862 больных БА с неконтролируемой, несмотря на терапию ИГКС или ИГКС/ДДБА, БА [9]. 12-недельная терапия в режиме SMART привела к значительному улучшению контроля над астмой: ACQ-5 снизился в среднем на 0,58 ± 0,93 (95% CI, 0,51 to 0,64, p < 0,0001) при исходном 1,62 ± 1,00. Качество жизни по AQLQ улучшилось в среднем на 0,70 ± 0,89 (95% CI, 0,64 to 0,76, p < 0,0001) от исходного. Показано также значительное снижение симптомов БА (p < 0,0001) и количество связанных с БА ночных пробуждений, тогда как количество бессимптомных дней и дней с контролируемой астмой выросло на 20,90 ± 34,40% (95% CI, 18,59 до 23,21%) и 23,89 ± 34,62% (95% CI, 21,56 до 26,21%) соответственно (p < 0,0001).

Авторы опубликованного в 2015 г. исследования [10] изучали эффективность SMART-режима в 12-месячном европейском (12 стран) наблюдательном исследовании (NCT00505388) в следующих группах: будесонид/формотерол 80/4,5 мкг одна доза 2 раза в день; 160/4,5 мкг одна доза 2 раза в день; 160/4,5 мкг 2 дозы 2 раза в день (и во всех группах дополнительно по потребности). В исследование было включено 4 581 больной БА (64% женщин; средний возраст 48,4 года; дозу 80/4,5 мкг получали 119 больных; 160/4,5 мкг – 3 106; 2 × 160/4,5 мкг – 1 355). Среднее количество используемых доз Симбикорта в день составило 2,48 (2,11), 2,53 (2,14) и 4,27 (4,05) для 80/4,5, 160/4,5 и 2 × 160/4,5 мкг соответственно; среди них по потребности – 0,68 (0,17), 0,73 (0,26) и 1,08 (0,45) соответственно. Комбинация будесонид/формотерол по потребности практически не использовалась в дни без симптомов, которые составили 61–66% за 12 месяцев исследования, более 4 приемов в день по потребности использовалось в среднем лишь в 0,4–2,5% дней для всех используемых режимов дозирования. Полученные авторами результаты позволили заключить, что в рутинной клинической практике все изученные дозировки комбинации будесонид/формотерол при использовании в режиме SMART ассоциируются с высоким количеством бессимптомных дней, что демонстрирует приемлемый уровень контроля заболевания.

РЕЖИМ SMART У КУРЯЩИХ БОЛЬНЫХ БА

Одним из значимых факторов, ухудшающих прогноз течения астмы, увеличивающих риск обострений, вероятность развития необратимой обструкции и снижения эффективности противовоспалительной терапии БА, является курение [1]. Вместе с тем в Европе курят более трети страдающих астмой (39%) [11], а количество курящих астматиков в США, по данным Centers for Disease Control in the US, составляет 21% [12]. Более того, по данным американских исследователей, в возрастной группе 18–35 лет процент курящих среди больных БА значительно выше, чем среди нестрадающих астмой: – 27,6 и 20,4% соответственно [13].

Среди неблагоприятных последствий курения на больных БА – снижение эффективности стероидной терапии вообще и ИГКС в частности, в связи с чем представляет отдельный интерес изучение влияния различных режимов терапии БА среди курящих пациентов.

Изучение эффективности терапии с использованием комбинации будесонид/формотерол в качестве поддерживающей терапии и по потребности было проведено в рамках уже упоминавшегося выше EuroSMART – открытого рандомизированного 6-месячного исследования, сравнивающего применение двух различных дозировок будесонид/формотерол в режиме SMART у больных с сохраняющимися, несмотря на терапию ИГКС или ИГКС/ДДБА, симптомами БА [14].

Среди включенных в исследование 8 424 больных БА была выделена группа (886 человек) курящих пациентов моложе 40 лет, а также пациенты старше 40 лет – но только те, стаж курения которых не превышал 10 пачко-лет, которых сравнивали с подобранной группой больных со сходными характеристиками, но не курящих. Исходно у курящих пациентов были более низкие показатели ПСВ после приема бронхолитика, худшие показатели обратимости ПСВ, курящие пациенты чаще пользовались препаратами скорой помощи. Оценивали количество тяжелых обострений, а также контроль БА по показателям ACQ-5 по сравнению с исходным. Через 6 месяцев терапии количество тяжелых обострений в сравниваемых группах практически не различалось: 48 среди курящих и 47 – среди некурящих. Сравнение среднего времени до первого тяжелого обострения также не выявило различий в исследуемых группах. Изменения ACQ-5 были выражены значительно больше в группе некурящих больных БА по сравнению с курящими. При сопоставлении двух используемых режимов поддерживающей терапии было показано, что применение Симбикорта Турбухалер по 2 дозы (160/4,5 мкг) 2 раза в день значительно увеличивало время до первого тяжелого обострения по сравнению с пациентами, получавшими 1 дозу 2 раза в день, у курящих пациентов в отличие от некурящих. У курящих больных БА снижение показателя ACQ-5 и улучшение контроля: уменьшение симптомов астмы, в т. ч. ночных пробуждений, связанных с БА, использование препарата по потребности – были также значительно более выражены среди пациентов, получавших 4 дозы (2 ингаляции 2 раза в день), по сравнению с получавшими 1 дозу двукратно в течение дня.

В рутинной клинической практике все изученные дозировки комбинации будесонид/формотерол при использовании в режиме SMART ассоциируются с высоким количеством бессимптомных дней, что демонстрирует приемлемый уровень контроля заболевания

Терапия в двух сравниваемых дозировках хорошо переносились, при этом различия по частоте серьезных нежелательных явлений между курящими и некурящими больными отсутствовали.

Среди неблагоприятных последствий курения на течение БА выделяют увеличение риска обострений, в т. ч. тяжелых. Исследованию эффективности терапии фиксированной комбинации будесонид/формотерол в режиме SMART было посвящено исследование J. Pichler et al. [15], которые провели вторичный анализ открытого 24-недельного рандомизированного исследования 303 взрослых БА с высоким риском обострений, получавших будесонид/формотерол по 2 вдоха 2 раза в день и по потребности, и пациентов, получавших аналогичную дозировку будесонида/формотерола плюс сальбутамол 1–2 дозы (100 мкг) по потребности. В соответствии со статусом курения больные были разделены на 3 группы: курящие (59 человек), бросившие курить (97) и никогда не курившие (147). Результаты исследования показали, что количество больных с тяжелыми обострениями было ниже в группе получавших терапию в режиме SMART (OR 0,45, 95% CI: 0,26–0,77, p = 0,004), на основании чего авторы пришли к заключению, что терапия в режиме SMART является предпочтительной для больных с высоким риском обострений вне зависимости от статуса курения.

Таким образом, исследования в условиях реальной клинической практики, в т. ч. у пациентов с наличием факторов риска (курящие больные, больные с высоким риском обострений), представляют обоснованные доказательства эффективности терапии БА в режиме SMART в достижении контроля БА.

ЛИТЕРАТУРА

1. http://ginasthma.org/2016-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention.
2. Cates CJ, Karner C. Combination formoterol and budesonide as maintenance and reliever therapy versus current best practice (including inhaled steroid maintenance), for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev,* 2013, 4: CD007313.
3. Kew KM, Karner C, Mindus SM, Ferrara G. Combination formoterol and budesonide as maintenance and reliever therapy versus combination inhaler maintenance for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev,* 2013 12: CD009019.
4. Patel M, Pilcher J, Pritchard A, 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.
5. Bateman ED, Harrison TW, Quirce S et al. Overall asthma control achieved with budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy for patients on different treatment steps. *Respir Res*, 2011, 12: 38.
6. Herland K, Akselsen JP, Skjonsberg OH et al. How representative are clinical study patients with asthmaor COPD for a larger "real life" population of patientswith obstructive lung disease? *Respir Med,* 2005, 99: 11-19.
7. Price D, Brusselle G, Roche N, Freeman D, Chisholm A. Real-world research and its importance in respiratory medicine. *Breathe*, 2015, 11(1): 26-38.
8. Aubier M, Buhl R, Ekstrom T, Ostinelli J et al. Comparison of two twice-daily doses of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy. *Eur Respir J*, 2010, 36: 524-530.
9. Zhong N, Lin J, Mehta P et al. Real-life effectiveness of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy in asthma patients across Asia: SMARTASIA study. *BMC Pulmonary Medicine*, 2013, 13: 22.
10. Ställberg B, Naya I, Ekelund J, Eckerwall G. Real-life use of budesonide/formoterol in clinical practice: a 12-month follow-up assessment in a multi-national study of asthma patients established on single-inhaler maintenance and reliever therapy. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 2015, 53(6): 447-455.
11. Partridge MR, Dal Negro RW, Olivieri D. Understanding patients with asthma and COPD: insights from a European study. *Prim Care Respir J*, 2011, 20 (3): 315-323.
12. Centers for Disease Control and Prevention. Asthma/Data and Surveillance/Tables and Graphs Accessed 5 September 2014.
13. Eisner M, Yellin E, Trupin L, Blanc P. Asthma and smoking status in a population-based study of California adults. *Public Health Reports*, 2001, 116: 48-157.
14. Schayck O, Haughney J, Aubier M et al. Do asthmatic smokers benefit as much as non-smokers on budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy? Results of an open label study. *Respiratory Medicine*, 2012, 106: 189-196.
15. Pilcker J, Patel M, Reddel H. Effect of smoking status on the efficacy of the SMART regimen in high risk asthma. *Respirology*, 2016, 21: 858-866.

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)
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 QT с-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 бронходилататором длительного действия. В. 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

10.21518/2079-701X-2016-15-28-32

В.И. ТРОФИМОВ, д.м.н., профессор, **В.Н. МИНЕЕВ**, **Ж.А. МИРОНОВА**, д.м.н., профессор, **Л.Н. СОРОКИНА**, д.м.н., профессор, **Д.С. КОРОСТОВЦЕВ**, д.м.н., профессор
Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ТЯЖЕЛОЙ НЕКОНТРОЛИРУЕМОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ, ПОДРОСТКОВ И ВЗРОСЛЫХ:

НЕОБХОДИМОСТЬ ОБЪЕДИНЯТЬ УСИЛИЯ

Тяжелая бронхиальная астма является серьезной медицинской и социальной проблемой. Тяжелая форма бронхиальной астмы как у детей, так и у взрослых пациентов может иметь неблагоприятное течение, является гетерогенной по клиническим фенотипам и весьма сложной для лечения. Лечение пациентов с тяжелой неадекватно контролируемой астмой требует значительных расходов ресурсов здравоохранения.
При этом тяжелая астма у детей, подростков и взрослых отличается рядом особенностей, требуя выделения их в особый фенотип. Именно они относятся к группе высокого риска госпитализаций и летального исхода.

Ключевые слова: *тяжелая бронхиальная астма, детский возраст, возрастные особенности течения.*

V.I. TROFIMOV, MD, Prof., V.N. MINEEV, Z.A. MIRONOVA, MD, Prof., L.N. SOROKINA, MD, Prof., D.S. KOROSTOVTSEV, MD, Prof.
First Saint Petersburg State Medical University named after academician I.P. Pavlov

THE AGE SPECIFICS OF SEVERE UNCONTROLLED ASTHMA IN CHILDREN, ADOLESCENTS AND ADULTS: JOINING FORCES IS A MUST

Severe bronchial asthma is a serious healthcare and social challenge. Severe asthma in both in children and adults may have an unfavorable course, has heterogeneous clinical phenotypes and is very difficult to treat. Treatment of patients with inadequately controlled severe asthma requires significant resources from the healthcare system.
At the same time, severe asthma in children, adolescents and adults has a number of specific features making it a separate phenotype. These groups of patients are at high risk of hospitalization and mortality.

Keywords*: severe bronchial asthma, childhood, age specifics.*

У детей и подростков с тяжелой неконтролируемой астмой, причем при любой степени тяжести и стаже заболевания *неконтролируемая астма,* существует наибольший риск летальных исходов – это потенциально летальная болезнь.

Аналогичная картина наблюдается и во взрослой популяции больных с тяжелой неконтролируемой астмой. Объединение усилий педиатров и аллергологов, пульмонологов позволит как оптимизировать лечение этой терапевтически резистентной группы больных, предотвратить смертность, инвалидизацию и осложнения, так и выявить прогностические критерии тяжелого течения заболевания.

На протяжении последних 10 лет активно обсуждается вопрос о трудноконтролируемой астме. Выделяют несколько фенотипов «сложной/терапевтически резистентной» БА (ТРБА): фатальная астма, которая характеризуется возникновением жизнеугрожающих приступов, сопровождающихся гиперкапнией и требующих проведения искусственной вентиляции легких, несмотря на адекватную терапию ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС) или повторные курсы системных глюкокортикостероидов (ГКС); интермиттирующая (brittle) астма, характеризующаяся внезапными острыми приступами в утреннее и ночное время на фоне практически нормальной функции бронхов или хорошо контролируемой астмы; гормонозависимая БА (ГЗБА) с постоянной бронхиальной обструкцией (стероидозависимая и стероидорезистентная астма), при которой требуется терапия системными ГКС [1].

В 2000 г. эксперты Американского торакального общества (ATS) разработали критерии ТРБА (*табл.*) [2].

Для постановки диагноза достаточно 1 большого критерия в сочетании с 2 малыми.

В большинстве случаев для контроля БА достаточно малых и средних доз ИГКС, однако у 10% пациентов требуется применение максимальных доз. Снижение чувствительности к противовоспалительной терапии является одним из вариантов проявления терапевтической резистентности. Около 5–10% пациентов с БА не отвечают на терапию ГКС, несмотря на высокие дозы ИГКС, и имеют сложности контроля этого заболевания [3]. По последним данным, 25–35% всех пациентов с БА плохо отвечают на терапию ИГКС [4].

В ситуации, когда для достижения контроля необходим систематический прием ТГКС, обсуждается вариант ГЗБА. Эти пациенты различаются как по чувствительности к ГКС, так и по частоте развития побочных эффектов этой терапии [5].

Несмотря на успехи фармакотерапии и выявление многих механизмов БА тяжелого течения, ТРБА остается наименее изученной. При этом необходимо выработать единые критерии постановки диагноза ТРБА с учетом гетерогенности заболевания.

Проблеме возрастной динамики и современным методам лечения бронхиальной астмы у детей и подростков посвящена докторская диссертация Т.В. Куличенко (2013) [6]. По мнению автора, несмотря на сходство отдельных симптомов, гетерогенность БА сегодня является очевидным фактом. Фенотипы БА у детей различаются как по тяжести, так и по эффективности лечения, возрастной динамике, риску неблагоприятных исходов, риску прогрессирующего снижения функции легких и формирования необратимой бронхиальной обструкции. При этом именно снижение вентиляционной функции, обусловленное ремоделированием дыхательных путей, справедливо считается одним из самых значимых факторов прогноза болезни [6]. Резистентность к терапии отмечается у 5–10% больных, несмотря на применение сверхвысоких доз ИГКС. Сегодня очевидна необходимость в новых терапевтических подходах к лечению тяжелой рефрактерной БА. Автором впервые проведено лонгитудинальное 10-летнее исследование у детей с бронхиальной астмой, позволившее оценить долгосрочный прогноз болезни на фоне современной базисной противовоспалительной терапии. Дана характеристика факторов риска персистирования и тяжести болезни в подростковом и молодом возрасте у пациентов на фоне изменившихся в последние 15 лет стандартов лечения бронхиальной астмы.

Таблица. Диагностические критерии ТРБА [2]

Большие критерии	Потребность в применении таблетированных ГКС (ТГКС) на протяжении ≥50% длительности БА
	Необходимость использования высоких доз ИГКС – ≥1260 мкг/сут в пересчете на беклометазон
Малые критерии	Ежедневная потребность в длительно действующих β_2-агонистах (ДДБА), теофиллине, антилейкотриеновых препаратах
	Ежедневные симптомы БА, требующие применения короткодействующих β_2-агонистов (КДБА)
	Сохраняющаяся бронхообструкция (объем форсированного выдоха за 1 сек ($ОФВ_1$<80%, дневная вариабельность пиковой скорости выдоха >20%)
	1 вызов «скорой помощи» за последний год
	≥3 курсов ТГКС за последний год
	Обострение БА при уменьшении на ≤25% дозы ТГКС и ИГКС
	Жизнеугрожающие события, связанные с БА в прошлом

Так, в частности, степень тяжести БА от дебюта до постпубертатного периода меняется незначительно вне зависимости от проведения адекватной базисной терапии. Ремиссия болезни в подростковом возрасте отмечена у 8% больных атопической бронхиальной астмой легкой степени, симптомы бронхиальной астмы сохраняются в возрасте 20 лет у 83% заболевших в детстве, у половины из них болезнь имеет персистирующее течение [6]. Ежедневные симптомы болезни отмечаются в молодом возрасте у 88% больных тяжелой бронхиальной астмой в детстве [6]. Вероятность персистирования симптомов бронхиальной астмы после 20 лет статистически значимо повышают такие факторы, как тяжелое течение болезни, развитие жизнеугрожающих обострений, сопутствующие атопический дерматит и избыточная масса тела в детском и подростковом возрасте [6]. Персистирование и тяжесть болезни связаны с прогрессирующим снижением вентиляционной функции легких в детстве [6].

По данным Т.В. Куличенко, в подростковом возрасте не удается достичь контроля болезни на фоне базисной терапии ингаляционными глюкокортикостероидами и длительно действующими β_2-агонистами у 45% больных, риск неадекватного контроля повышается в 2,5 раза при низкой приверженности терапии и в 3,5 раза при тяжелом течении болезни в детстве.

Так, у пациентов молодого возраста [6] адекватный контроль болезни достигается лишь у 1/4 нуждающихся в базисном лечении, большинство применяют высокие дозы короткодействующих β_2-агонистов. Подчеркивается, и это очень важно, что проблема осложняется прекращением диспансерного наблюдения педиатрами и активным курением 40% больных [6].

Возрастные изменения функции легких у подростков с бронхиальной астмой позволили Т.В. Куличенко (2013) [6] выделить 3 варианта динамики, отличающихся по тяжести и прогнозу. Так, у большинства подростков в 15–17 лет вне зависимости от тяжести бронхиальной астмы сохраняются нормальные показатели ФВД. У 15% больных, преимущественно с тяжелым течением болезни, наблюдается прогрессивное снижение вентиляционной функции, а у 6% – стабильно низкий ее уровень. Несмотря на длительную базисную терапию ингаляционными глюкокортикостероидами, риск жизнеугрожающих обострений у этих пациентов в 2,5–3 раза выше, а контроль болезни в 1,2–2 раза ниже, чем у подростков с нормальной функцией легких.

Важный вывод, который делает автор [6], – это то, что в подростковом возрасте при прогрессирующем снижении функции легких на фоне бронхиальной астмы обратимость бронхиальной обструкции сохраняется, несмотря на падение показателей бронхиальной проходимости.

С другой стороны, у пациентов со стабильно низкими показателями функции легких уже в этом возрасте отмечается тенденция к снижению обратимости бронхиальной обструкции, что может указывать на развитие морфологических необратимых изменений в легких.

Интересно, что, по данным Т.В. Куличенко (2013) [6], анти-IgE-терапия (омализумаб) позволяет достичь полно-

го контроля болезни у 75% подростков с атопической тяжелой бронхиальной астмой. При этом эффект в большинстве случаев значимо нарастает в первые 6 месяцев лечения и является стабильным в дальнейшем на фоне лечения, обеспечивая хорошее качество жизни и нормальные показатели функции легких при удовлетворительном профиле безопасности. Анти-IgE-терапия оправдана у детей и подростков со снижением функции легких, с высоким риском фатальной астмы (имеющих жизнеугрожающие обострения болезни в анамнезе), часто обращающихся за экстренной медицинской помощью, в т. ч. стационарной, использующих сверхвысокие дозы ингаляционных глюкокортикостероидов, а также нуждающихся в применении системных глюкокортикостероидов [6].

Весьма важны практические рекомендации, которые даны в диссертационной работе [6]. В частности, тяжелое течение бронхиальной астмы в детском и подростковом возрасте автор предлагает рассматривать как особый фенотип болезни, ассоциирующийся с персистированием симптомов и резистентностью к терапии. В отношении больных с прогрессирующим снижением функции легких (у пациентов с любой степенью тяжести астмы) может быть оправдана более агрессивная терапевтическая тактика.

Наиболее важный практический вывод в рамках рассматриваемой нами проблемы является вывод об оптимизации помощи больным с тяжелой бронхиальной астмой, что требует повышения преемственности между педиатрическим и терапевтическим звеньями системы здравоохранения. В отсутствие диспансерного наблюдения за больными молодого возраста с бронхиальной астмой желательно проводить дополнительный курс обучения покидающих подростковый возраст больных [6].

К аналогичным выводам ранее пришел Д.С. Коростовцев (2004) [7], который разработал клиническое обоснование лечебной тактики детям с бронхиальной астмой как основу повышения эффективности системы оказания помощи. В частности, подчеркивается, что особого изучения требует выделенная по клинико-анамнестическим признакам подгруппа больных, имеющих плохо контролируемое течение астмы, несмотря на правильную по современным требованиям тактику врача и высокий уровень комплаенса (до 20% из всей группы детей-инвалидов) [7].

Также подчеркивается, что внедрение унифицированных систем динамического учета комплекса анамнестических, клинических и лабораторных показателей у детей-инвалидов по бронхиальной астме позволит не только объективизировать оценку подходов к ведению больных, служить основой для планирования научных исследований, но и, что важно в практическом отношении, избежать потери данных при смене места жительства и, конечно, переводе в терапевтическую сеть [7].

Проблема ведения больных с тяжелым течением БА у детей получила развитие в диссертационной работе А.В. Камаева (2005) [8], выполненной под руководством Д.С. Коростовцева и М.М. Ильковича. Подчеркивается важность использования электронных баз данных для хранения и анализа историй болезни детей с бронхиальной астмой, особенно с ее тяжелым течением. Использование подобной электронной базы с комплексом анамнестических, лабораторных и функциональных данных ребенка, страдающего бронхиальной астмой, прежде всего, тяжелой, позволяет передавать эти данные при переводе в терапевтическую сеть.

В связи с обсуждаемой преемственностью ведения больных детей с тяжелой БА представляет большой интерес статья [9], написанная группой авторов, включающей как педиатров, занимающихся БА, так и терапевтов, что отражает, как отмечают авторы статьи, «самостоятельность и крайнюю актуальность проблемы» тяжелой БА для педиатра и терапевта.

В статье [9] приводятся данные, свидетельствующие о том, что для абсолютного большинства пациентов с тяжелым течением БА возможно достижение полного контроля над заболеванием при условии адекватной противовоспалительной терапии и достижения комплаенса с родителями и пациентом. Оптимальным на сегодня является комбинирование иГКС с длительно действующими β-агонистами и/или с антилейкотриеновыми препаратами (монтелукаст, зафирлукаст) [9]. При этом авторы указывают на то, что наращивание дозы ингаляционных глюкокортикоидов в монотерапии или тем более подключение системных ГКС не рекомендовано и может представлять опасность осложнений для детей, больных БА [9].

В практической деятельности для оптимизации терапии ребенка с тяжелой трудноконтролируемой БА рекомендуется [9] следующий алгоритм: на первом этапе – применение комбинированных препаратов ингаляционных глюкокортикостероидов с пролонгированными β-адреномиметиками в средних дозах (Симбикорт, Серетид, Фостер, Форадил-Комби) в течение четырех недель со строгим клиническим и функциональным мониторингом, направленным на исключение возможных побочных эффектов и оценку эффективности лечения. Подбор базисной терапии у пациентов моложе 6 лет обязательно требует участия аллерголога/пульмонолога; чаще всего в этой ситуации необходима комбинация противоастматических препаратов и средств для лечения сопутствующих аллергических заболеваний, отягощающих течение БА [9].

Возможный путь профилактики терапевтически резистентных форм астмы – выявление факторов риска и прогнозирование тяжелой БА у детей, ведущее к своевременному назначению адекватных доз противовоспалительных препаратов, а также дальнейшее наблюдение за течением заболевания у этих пациентов в терапевтической практике [9].

Течение тяжелой БА имеет клинические особенности в различных возрастных группах (младенческая астма, ранняя школьная, подростковая) [10]. Отмечается, что в основе возрастной гетерогенности лежит эволюция иммунного воспаления и морфологических изменений в бронхах от острого и хронического воспаления у детей раннего возраста до ремоделирования у школьников [10]. Значительный вклад в «педиатрическую» тяжелую астму вносят анатомо-физиологические особенности раз-

вития ребенка, в том числе структурная эволюция дыхательных путей, чувствительность к гипоксии, становление психоэмоционального статуса и др. [10].

Подчеркивается, что наиболее высокий уровень смертности от астмы наблюдается в группе подростков. При этом автор [10] отмечает, что до 70% пациентов с тяжелой БА заболевают в возрасте до 3 лет, когда диагностика заболевания сложна, поскольку клинические симптомы нетипичны, а инструментальные исследования функции легких затруднены. Диагностика БА у детей раннего возраста сложна, что отодвигает начало лечения [10].

Л.М. Огородова (2001) [10] рассматривает особенности ведения детей с тяжелой БА, подчеркивая ее гетерогенность. Отмечается [10], что современная базисная терапия среднетяжелых и тяжелых форм БА основана на сочетании ИКС и b_2-агонистов пролонгированного действия.

Около 5–10% пациентов с БА не отвечают на терапию ГКС, несмотря на высокие дозы ИГКС, и имеют сложности контроля этого заболевания. По последним данным, 25–35% всех пациентов с БА плохо отвечают на терапию ИГКС

Важность знания возрастных особенностей диагностики и лечения БА, в том числе с тяжелым течением, зафиксирована в Национальной программе «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика», созданная и разработанная, подчеркнем, по инициативе Всероссийского научного общества пульмонологов (председатель – академик РАМН, профессор А. Г. Чучалин) и Союза педиатров России (председатель исполкома Союза – академик РАМН, профессор А. А. Баранов).

В работе над программой впервые был использован опыт совместной работы терапевтов и педиатров, а также передовой международный опыт. К настоящему времени разработано четвертое, исправленное и дополненное издание Национальной программы [11]. В программе отмечается, что следует помнить о том, что длительная ремиссия БА не гарантирует от рецидива заболевания. При длительном отсутствии обострений БА целесообразно констатировать не выздоровление, а стойкую ремиссию и продолжить наблюдение детей этой группы в условиях педиатрического участка [11]. На данном этапе диспансерного наблюдения в задачи участкового педиатра входит контроль стабильности ремиссии, ежегодное исследование ФВД [11].

После достижения 18 лет пациенты с БА передаются под наблюдение терапевта (врача подросткового кабинета), а в случае необходимости – пульмонолога/аллерголога. Для обеспечения преемственности диспансерного наблюдения участковый педиатр оформляет передаточный эпикриз. В эпикризе отражают анамнез жизни, этапы развития болезни, частоту госпитализаций, данные аллергообследования, количество курсов АСИТ. Указывают препараты, применяемые для купирования приступов, препараты, контролирующие астму, длительность и частоту их применения. Указывают динамику тяжести течения болезни и ее контролируемость в разные возрастные периоды и на момент передачи пациента, приводят данные ФВД [11].

В Национальной программе также отмечается, что длительное время существовало представление о том, что БА у детей имеет в большинстве случаев благоприятное течение и заканчивается спонтанным выздоровлением в пубертатном периоде. В последние годы это мнение поколеблено [11]. Проспективные и ретроспективные исследования свидетельствуют о несомненной связи «детской» и «взрослой» бронхиальной астмы. Считают, что бронхиальная астма, начавшаяся в детстве, в 60–80% случаев продолжается у больных, достигших зрелого возраста [11]. При этом показано, что раннее начало связано с более значимыми легочными нарушениями и персистенцией симптомов у взрослых [11].

Согласно современным взглядам, бронхиальная астма как у взрослых, так и у детей является хроническим заболеванием с прогредиентным воспалением стенок бронхов [11]. Воспалительные изменения в бронхиальной стенке часто необратимы, появляются после дебюта клинически манифестной астмы. Несмотря на методологические трудности в проведении длительных исследований, было установлено, что бронхиальная астма исчезает у 30–50% детей (особенно мужского пола) в пубертатном периоде, но часто вновь возникает во взрослой жизни. При углубленных исследованиях (метахолиновый и другие бронхопровокационные тесты, определение оксида азота или эозинофилии, индуцированной мокроты) у большинства таких «выздоровевших» пациентов обнаруживаются признаки сохраняющейся астмы [11].

Во введении к программе [11] подчеркивается, что создание педиатрической программы позволило обратить внимание на особенности течения бронхиальной астмы у детей, связанные с анатомо-физиологическими особенностями респираторного тракта, иммунной системы, метаболизма лекарственных препаратов, путями доставки, определяющими подходы к диагностике, терапии, профилактике и образовательным программам.

В Национальной программе [11] отмечается, что у детей старше шести лет с персистирующей атопической среднетяжелой и тяжелой БА симптомы которой недостаточно контролируются применением ИГКС, применяется омализумаб.

Кроме этого, отчетливый дополнительный терапевтический эффект при недостаточном контроле ИГКС у пациентов со среднетяжелой и тяжелой БА обеспечивают антагонисты лейкотриеновых рецепторов (монтелукаст, зафирлукаст) [11].

Фактически Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» является формуляром диагностики, лечения и профилактики бронхиальной астмы у детей, адресованным не только специалистам пульмонологам, аллергологам, но и широкому кругу практических педиатров, врачей общей практики [11].

Необходимо упомянуть в рамках обсуждаемой проблемы и такой основополагающий документ, как стратегия, выработанная Глобальной инициативой по борьбе с

астмой (Global Initiative for Asthma, GINA). Так, одним из ключевых положений GINA-2016 является положение о том, что цели ведения больных БА у детей и взрослых идентичны [12] – это, прежде всего, достичь контроля над заболеванием, минимизировать риск обострений и побочных явлений терапии, сохранить легочную функцию.

В документе GINA-2016 [12] рассматриваются, как и в предыдущих аналогичных документах, диагностические критерии, в том числе и критерии контроля за БА, особенности лечения БА как у взрослых (в частности, у беременных, пожилых и т. д.), так и у детей в различных возрастных группах (подростки, в возрасте 6–11 лет, 5 лет и менее).

Возможный путь профилактики терапевтически резистентных форм астмы – выявление факторов риска и прогнозирование тяжелой БА у детей, ведущее к своевременному назначению адекватных доз противовоспалительных препаратов, а также дальнейшее наблюдение за течением заболевания у этих пациентов в терапевтической практике

Анализируя доступную литературу по возрастной эволюции БА у детей, можно отметить, что в целом проблема, будучи актуальной, привлекает достаточно внимания со стороны исследователей, а в последние годы – заметно больше внимания уделяется БА с тяжелым неконтролируемым течением заболевания как у детей, так и у взрослых.

Однако в стороне от внимания исследователей все еще остаются вопросы, связанные с клеточными, молекулярными механизмами, лежащими в основе трансформации течения БА в отношении снижения или отсутствия терапевтического контроля, хотя появившиеся в последнее время работы [13, 14], посвященные генетическим аспектам изучения тяжелых неконтролируемых вариантов бронхиальной астмы, начинают восполнять этот пробел.

Совершенно неизученными являются вопросы патогенетической роли клеточных и молекулярных механизмов, прежде всего сигнальных систем, в процессах эволюции БА на этапе рецидива заболевания, а также прогнозирования дальнейшего развития тяжелого неконтролируемого течения заболевания у детей во взрослом состоянии. Именно этот раздел астмологии на стыке детского (подросткового) и взрослого возрастов представляет как научный, так и практический интерес. Объединение усилий педиатров и терапевтов, аллергологов, пульмонологов позволит на основе новых фундаментальных представлений оптимизировать лечение терапевтически резистентной группы больных БА, предотвратить смертность, инвалидизацию и осложнения.

В 2016 г. на базе Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова проведено учредительное заседание, на котором был сформирован научно-образовательный медицинский кластер Северо-Западного федерального округа «Западный», на котором изъявил желание войти в его состав Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.

В рамках кластера «Западный» кафедрой госпитальной терапии им. акад. М.В. Чернорукого Первого СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова (завкафедрой, профессор Трофимов В.И.) совместно с кафедрой аллергологии и клинической фармакологии СПбГПМУ (завкафедрой, профессор Коростовцев Д.С.) запланированы совместные исследования больных тяжелой, неконтролируемой бронхиальной астмой у детей, подростков и взрослых с целью выявить возрастные особенности течения и лечения и оптимизации лечения этой терапевтически резистентной группы больных. Подобные исследования требуют, конечно, длительного многолетнего наблюдения, лучше всего в рамках активного диспансерного наблюдения, начиная от педиатра, подросткового врача и далее – у участкового терапевта или, что, несомненно, лучше – у семейного (общей практики) врача.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wenzel S. Severe Asthma in Adults. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*., 2005, 172: 149-160.
2. Proceeding of the ATS workshop on refractory asthma: current understanding, recommendations, and unanswered questions. American Thoracic Society. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*., 2000, 162: 2341-2351.
3. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Workshop Report (электронный ресурс), 2008. Доступ: http/www.ginaasthma.com.
4. Ito K, Chung K, Adcock I. Update on glucocorticoid action and resistance. *J. Allergy Clin. Immunol*., 2006, 3: 522-543.
5. Newton R, Leigh R, Giembycz M. Pharmacological strategies for improving the efficacy and therapeutic ratio of glucocorticoids in inflammatory lung disease. *Pharmacol Ther*., 2010, 125: 286-327.
6. Куличенко Т.В. Возрастная динамика и современные методы лечения бронхиальной астмы у детей и подростков. Автореферат диссертации на соискание ученой степени докт. мед. наук. Москва, 2013. 213 с.
7. Коростовцев Д.С. Клиническое обоснование лечебной тактики как основа повышения эффективности системы оказания помощи детям с бронхиальной астмой. Автореферат диссертации на соискание ученой степени докт. мед. наук, Санкт-Петербург, 2004. 270 с.
8. Камаев А.В. Клинические проблемы тяжести обострений и инвалидизации детей с бронхиальной астмой в крупном промышленном городе. Автореферат диссертации на соискание ученой степени канд. мед. наук. Санкт-Петербург, 2005. 155 с.
9. Камаев А.В., Макарова И.В., Пащенко Н.А., Трусова О.В., Коростовцев Д.С. Контроль над тяжелым течением бронхиальной астмы у детей: изменения за последние 5 лет. *Педиатр*, 2010, 1(1): 49-53.
10. Огородова Л.М. Тяжелая бронхиальная астма у детей. *Consilium Medicum. Приложение*, 2001, 3(9).
11. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». 4-е изд., испр. и доп. М., 2012. 184 с.
12. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2016 update). Доступ: www.ginasthma.org.
13. Миронова Ж.А., Трофимов В.И., Дубина М.В. Фармакогенетические аспекты терапевтически резистентной бронхиальной астмы. *Пульмонология*, 2013, 6: 5-10.
14. Куликов Е.С. Молекулярно-генетические паттерны тяжелой бронхиальной астмы: диссертация ... докт. мед. наук: 14.01.25. Томск, 2014. 337 с.

10.21518/2079-701X-2016-15-33-40

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

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ

ЛЕГКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

В структуре бронхиальной астмы (БА) легкая форма болезни занимает ведущее место – от 50 до 75% больных страдают легкой астмой. Своевременная диагностика заболевания у этих пациентов и адекватное лечение позволяют предотвратить прогрессирование болезни. В настоящей статье обсуждаются вопросы определения тяжести БА, распространенность, бремя и стандартные подходы к терапии легкой БА. Особое внимание уделено новой возможности лечения легкой астмы у взрослых пациентов с помощью комбинированного препарата сальбутамол/беклометазон, представленного в виде дозированного аэрозольного ингалятора и предназначенного для купирования симптомов и постоянного лечения БА и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) у взрослых с 18 лет. Применение фиксированной комбинации сальбутамол/беклометазон в режиме «по требованию» у взрослых больных легкой астмой приводит к увеличению времени до первого обострения и снижению числа обострений заболевания, при этом сопровождается минимальной кумулятивной дозой ингаляционного кортикостероида и позволяет преодолеть низкую приверженность пациентов лечению ИГКС.

***Ключевые слова**: тяжесть астмы, легкая бронхиальная астма, терапия легкой астмы, фиксированная комбинация сальбутамол/беклометазон дипропионат.*

N.M. NENASHEVA, DM, Prof.
SBEI APE Russian Medical Academy of Post-Graduate Education

NEW POSSIBILITIES OF MILD BRONCHIAL ASTHMA THERAPY

In the bronchial asthma structure the mild form of the disease takes the leading place: from 50 to 75% of patients suffer from mild asthma. Modern diagnostics of disease in these patients and adequate therapy allow preventing the disease progress. This article discusses issues of determination of the bronchial asthma gravity, incidence rate, disease burden and standard approaches to therapy of the mild bronchial asthma. Particular attention is given to a new possibility of therapy of mild asthma in adult patients with the help of the combined drug Salbutamol/Beclomethazone represented in the form of an aerosol inhaler and intended for arrest of symptoms and permanent therapy of bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease in adults from the age of 18. Use of fixed combination Salbutamol/Beclomethazone in the regime "on demand" in adult patients with mild bronchial asthma leads to increase of the time to the first exacerbation and reduction of the disease exacerbations, at the same time it is accompanied by the minimum cumulative dosage of the inhalation corticosteroid and allows overcoming the low commitment of patients to therapy by inhalation corticosteroids.

***Keywords**: asthma gravity, mild bronchial asthma, therapy of mild asthma, fixed combination Salbutamol/ Beclomethasone Dipropionate.*

Бронхиальная астма (БА) является хроническим воспалительным заболеванием дыхательных путей, которое имеет высокую распространенность среди всех возрастных групп и встречается, по данным эпидемиологических исследований, у 0,2–21% лиц в зависимости от региона мира [1]. В нашей стране распространенность астматических симптомов среди взрослого населения достигает 6,9% [2], а среди детей и подростков – 10% [3]. БА – гетерогенное заболевание как по своей этиологии, так и по тяжести течения. Выделяют легкую, среднетяжелую и тяжелую БА (*табл.*) [4]. Наиболее правильная оценка тяжести БА может быть сделана только до начала терапии или какого-либо вмешательства (например, элиминационных мероприятий в отношении специфического аллергена), ибо под влиянием лечения степень тяжести БА может меняться. В последующем степень тяжести астмы оценивается ретроспективно исходя из объема терапии, необходимой для контроля над симптомами и обострениями. Целесообразно оценивать степень тяжести БА через несколько месяцев после начала базисной терапии для длительного контроля заболевания. Степень тяжести астмы – непостоянная характеристика, она может изменяться с течением времени (от нескольких месяцев до нескольких лет) или если становятся доступными новые методы терапии БА [5].

Как определить тяжесть БА, когда пациент в течение нескольких месяцев находится на регулярной контролирующей терапии:

- *Легкая БА* – это астма, которая хорошо контролируется терапией 1-й и 2-й ступеней, т. е. только изолированным применением короткодействующих β_2-агонистов (КДБА) по потребности, или совместно с низкими дозами ингаляционных глюкокортикоидов (ИГКС) или антилейкотриеновыми препаратами (АЛП), или кромонами.
- *Среднетяжелая БА* – это астма, которая хорошо контролируется терапией ступени 3, т. е. низкими дозами комбинированных препаратов ИГКС и длительно действующих β_2-агонистов (ИГКС/ДДБА).
- *Тяжелая БА* – это астма, требующая терапии ступени 4 и 5, т. е. высоких доз ИГКС/ДДБА для того, чтобы сохранить контроль, или которая остается неконтролируемой, несмотря на максимальную терапию [5].

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ЛЕГКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Несмотря на многочисленные эпидемиологические исследования распространенности астмы среди населения в целом, специальных исследований, ориентированных на легкую БА, не проводилось. Тем не менее оценка может быть сделана на основании результатов некоторых исследований. В исследовании AIR (Asthma Insights and Reality) [6] больные астмой были классифицированы в соответствии с критериями GINA без учета влияния лечения: 41% из 2803 пациентов, включенных в Западной Европе, страдали от легкой астмы (22% имели интермиттирующую и 19% – легкую персистирующую астму). В одном из исследований экономического бремени астмы, включавшем когорту более чем 150 000 пациентов, 67,1% больных имели легкую БА, 25,5% – среднетяжелую, и 7,4% были классифицированы как больные тяжелой астмой [7]. В исследовании, проведенном в Финляндии, изучали изменения в тяжести и контроле БА в период с 2001 по 2010 г. [8]. В 2001 г. среди 3062 респондентов 90% имели диагностированную врачом БА, в 2010 г. 70% из 1114 респондентов имели подтвержденную врачом БА. В 2001 г. БА была расценена как легкая у 45% больных, среднетяжелая – у 45%, тяжелая – у 10% пациентов, в 2010 г. легкую астму имели 62%, среднюю – 34%, тяжелую – 4% пациентов (*рис. 1*) [8]. Примечательно, что несмотря на некоторое увеличение распространенности БА в Финляндии, тяжесть заболевания уменьшилась:

Таблица. Классификация БА по степени тяжести клинических проявлений до начала лечения [4]

Интермиттирующая астма
• Симптомы реже 1 раза в неделю • $ОФВ_1$ или ПСВ ≥80% от должного • Обострения кратковременные • Вариабельность ПСВ или $ОФВ_1$ <20% • Ночные симптомы не чаще 2 раз в месяц
Легкая персистирующая астма
• Симптомы >1 раза в неделю, но < 1 раза в день • $ОФВ_1$ или ПСВ ≥80% от должного • Обострения могут влиять на активность и сон • Вариабельность ПСВ или $ОФВ_1$ <20–30% • Ночные симптомы не чаще 2 раз в месяц
Персистирующая астма средней степени тяжести
• Симптомы каждый день • $ОФВ_1$ или ПСВ 60–80% от должного • Обострения могут влиять на активность и сон • Вариабельность ПСВ или $ОФВ_1$ >30% • Ночные симптомы более 1 раза в неделю • Ежедневное использование КДБА
Тяжелая персистирующая астма
• Симптомы каждый день • $ОФВ_1$ или ПСВ ≤60% от должного • Частые обострения • Вариабельность ПСВ или $ОФВ_1$ >30% • Частые ночные симптомы астмы • Ограничение физической активности

Рисунок 1. Изменения в структуре тяжести БА в 2001 и 2010 гг. в Финляндии [8]

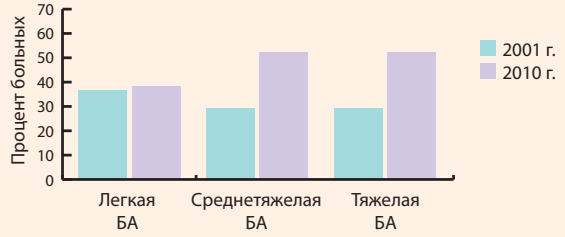
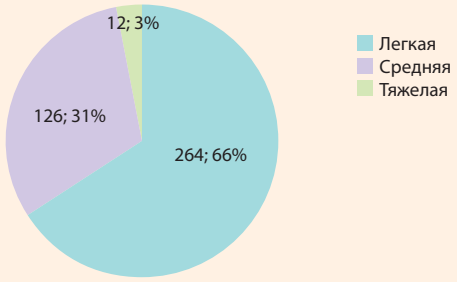


Рисунок 2. Распределение по тяжести 402 взрослых больных (18–75 лет) атопической БА [9]



существенно изменилась пропорция – возросла доля больных легкой и снизилась доля пациентов с тяжелой и среднетяжелой БА. Объяснение этих изменений лежит в более совершенном подходе к лечению БА, основанном на контроле симптомов и превенции обострений, а также в применении комбинаций ИГКС/ДДБА, которые получали 50% больных, опрошенных в 2010 г. Наше исследование, проведенное среди популяции взрослых больных атопической БА, также демонстрирует доминирование легкой формы заболевания (*рис. 2*) [9].

Наиболее правильная оценка тяжести БА может быть сделана только до начала терапии или какого-либо вмешательства (например, элиминационных мероприятий в отношении специфического аллергена), ибо под влиянием лечения степень тяжести БА может меняться

Таким образом, пациенты, страдающие легкой БА, составляют основную долю больных астмой. Анализ результатов исследований свидетельствует, что частота легкой БА колеблется от 50 до 75%, а во всем мире распространенность легкой БА может быть оценена на уровне 3,3% [10].

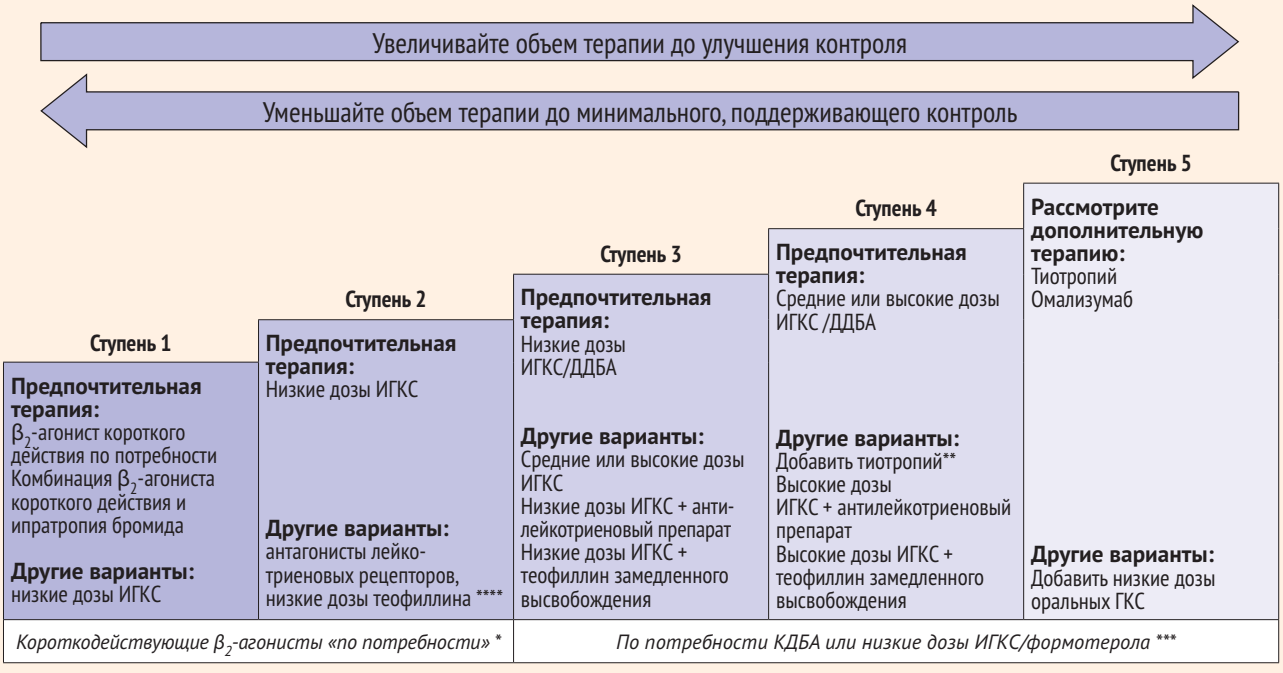
КОНТРОЛЬ И ОБОСТРЕНИЯ ПРИ ЛЕГКОЙ АСТМЕ

Легкая БА может быть интермиттирующей, когда дневные симптомы возникают редко (реже 1 раза в неделю),

другие симптомы отсутствуют, функциональные показатели легких нормальные. Персистирующая легкая БА отличается от интермиттирующей частотой дневных симптомов (чаще 1 раза в неделю, но реже 1 раза в день). Пациенты с легкой БА, как правило, не обеспокоены ночными пробуждениями и имеют нормальный уровень повседневной активности, однако понятие текущего контроля и риска будущих обострений крайне важно для всех больных БА. В упоминавшемся выше исследовании AIR [6] 55% пациентов с интермиттирующей БА утверждали, что полностью контролируются, 36% имели хороший контроль, и 9% плохо контролировали свою астму, по сравнению с 21, 56 и 23% соответственно в случае легкой персистирующей БА. Только 30% пациентов с легкой персистирующей БА находились на ежедневной поддерживающей терапии.

Больные легкой БА могут быть более склонны к низкой приверженности лечению, они скорее готовы принять и смириться с легкими проявлениями астмы, им трудно понять, что постоянная базисная терапия направлена не только на контроль текущих симптомов, но и на профилактику обострений БА. Ибо обострения БА, в т. ч. фатальные, могут развиваться не только у больных тяжелой и среднетяжелой БА, но и у пациентов с легкой астмой. В частности, в ретроспективном исследовании смертельных случаев астмы в Австралии среди детей и подростков более 1/3 больных БА, которые умерли от острого приступа астмы, были классифицированы как имевшие легкую БА [11]. Телефонный опрос, в котором выяснялось, какова заболеваемость в зависимости от степени тяжести, включивший 1788 больных БА старше 16 лет (2/3 – с легкой БА), обнаружил, что 3,6% больных легкой БА были госпитализированы по поводу обострения БА в течение предыдущего года и, соответственно, 16,1 и 28,4% пациентов с интермиттирующей и легкой персистирующей БА обращались в отделение неотложной помощи в течение того же периода [12]. В исследовании, проведенном Salmeron и соавт. [13], анализ 4087 случаев экстренной госпитализации при обострении астмы выявил, что 30% пациентов могли бы быть рассмотрены как имевшие легкую БА (менее чем 1 симптом в неделю в течение 3 предыдущих месяцев), и 53% больных были без терапии ИГКС. В исследовании Mitchell и др. [14] были проанализированы три популяции больных БА: с околофатальным обострением БА, требовавшие экстренной госпитализации по поводу обострения БА и амбулаторные больные. 37% из 197 пациентов, госпитализированных в отделение неотложной помощи по поводу обострения БА, были квалифицированы как пациенты с легкой БА. Французское исследование показало, что среди 169 пациентов, которые были экстренно госпитализированы по поводу БА, интермиттирующий вариант болезни был классифицирован почти в 30% случаев, а легкий персистирующий – в 20% [15]. Наконец,

Рисунок 3. Ступенчатая терапия бронхиальной астмы



* Регулярное назначение β_2-агонистов как короткого, так и длительного действия не рекомендуется при отсутствии регулярной терапии ИГКС.
** Тиотропий в ингаляторе, содержащем раствор (Респимат), зарегистрирован в РФ для лечения пациентов старше 18 лет, уже получающих ИГКС и ДДБА, у которых не достигается контроль заболевания при лечении по крайней мере 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 (данный режим одобрен только для лиц старше 18 лет).
**** Для детей 6–11 лет теофиллин не рекомендован, и предпочтительна ступень 3 – средние дозы ИГКС.

совсем недавний анализ 195 случаев смертельных исходов от БА у пациентов разного возраста (от 4 до 97 лет), произошедших с 02.2012 по 01.2013 г., проведенный Королевским колледжем врачей Великобритании (Royal College of Physicians) и опубликованный на одноименном сайте, показал, что 10% больных имели легкую БА [16].

Пациенты с легкой БА, как правило, не обеспокоены ночными пробуждениями и имеют нормальный уровень повседневной активности, однако понятие текущего контроля и риска будущих обострений крайне важно для всех больных БА

Таким образом, в силу вариабельного течения БА даже у пациентов с легкой астмой могут развиваться тяжелые обострения. Безусловно, некоторые тяжелые обострения у больного легкой БА могут быть случайностью без каких-либо последствий, тогда как другие могут привести к изменению течения, утяжелению астмы. В любом случае развитие тяжелого обострения у пациента требует пересмотра терапии для длительного контроля заболевания.

СТАНДАРТНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЛЕГКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ СОГЛАСНО НАЦИОНАЛЬНЫМ И МЕЖДУНАРОДНЫМ КЛИНИЧЕСКИМ РЕКОМЕНДАЦИЯМ

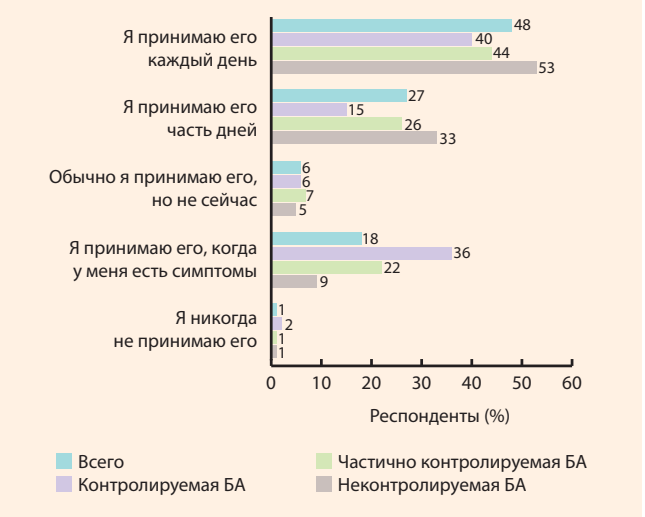
Ступенчатая терапия составляет основу фармакотерапии БА (*рис. 3*) [17]. Итак, как уже говорилось выше, пациенты с легкой БА – это больные, достигающие и поддерживающие контроль в результате лечения по ступени 1 и 2. Предпочтительный выбор лечения на ступени 1 – КДБА по потребности. КДБА высокоэффективны для быстрого облегчения симптомов БА (категория доказательности А), однако этот вариант лечения может применяться только у пациентов с очень редкими (< 2 раз в месяц) дневными симптомами короткой продолжительности, не отмечающих ночных симптомов и имеющих нормальную функцию легких. Более частые симптомы БА или наличие факторов риска обострения, таких как сниженный $ОФВ_1$ <80% от лучшего персонального или должного, или обострение в предшествующие 12 месяцев, указывает на необходимость регулярной контролирующей терапии (категория доказательности В). Другие варианты лечения на этой ступени – регулярная терапия низкими дозами ИГКС в дополнение к КДБА по потребности должна быть рассмотрена прежде всего для пациентов с риском обострений (категория доказательности В) [5, 17]. На 2-й ступени предпочтительным выбором является регулярное применение низких доз ИГКС плюс КДБА по потребности. Лечение низкими дозами ИГКС редуцирует симптомы БА, повышает функцию легких, улучшает качество жизни, уменьшает риск обострений, госпитализаций и смертельных исходов из-за БА (категория доказательности А) [5, 17]. Другие варианты терапии на этой ступени включают прежде всего применение антагонистов лейкотриеновых рецепторов, однако они менее эффективны, чем ИГКС (категория доказательности А). Антилейкотриеновые препараты могут применяться в качестве начальной контролирующей терапии у некоторых пациентов, которые не могут или не хотят применять ИГКС; у пациентов, отмечающих выраженные побочные эффекты от ИГКС, или у больных с сопутствующим аллергическим ринитом (категория доказательности В).

Теофиллины замедленного высвобождения имеют слабую эффективность при БА (категория доказательности В) и высокую частоту побочных эффектов, которые при применении высоких доз могут быть жизнеугрожающими [5, 17].

ИНТЕРМИТТИРУЮЩАЯ ИЛИ ПОСТОЯННАЯ ТЕРАПИЯ ИНГАЛЯЦИОННЫМИ ГЛЮКОКОРТИКОИДАМИ ПРИ ЛЕГКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ?

Хотя современные руководства рекомендуют ежедневное использование низких доз ИГКС при легкой БА, соблюдение регулярной ИГКС-терапии пациентами, страдающими легкой формой заболевания, вызывает серьезную озабоченность, связанную с низкой приверженностью регулярному лечению при отсутствии постоянных симптомов. В Европейском онлайн-исследовании [18] оценили применение препаратов (ингаляторов) для контроля симптомов, которые были назначены 3481 пациенту с БА, из которых 620 имели контролируемую БА, 1171 – частично контролируемую и 1690 – неконтролируемую БА. Как показали результаты, лишь 48% пациентов принимают контролирующие препараты каждый день, 27% больных – часть дней, а 18% – только когда у них отмечаются симптомы, при этом среди больных с контролируемой БА таковых оказалось 36% (*рис. 4*).

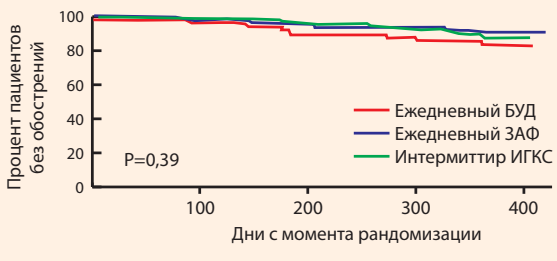
Рисунок 4. Применение препаратов (ингаляторов) для контроля симптомов БА: ответ на вопрос «Какое положение лучше всего определяет, как Вы применяете Ваш препарат для регулярного лечения БА?» (результаты Европейского онлайн-исследования) [18]



Среди причин низкой приверженности препарату для контроля симптомов БА респонденты чаще всего отмечали отсутствие необходимости в его приеме (50% больных) или забывчивость (18% больных). В другом исследовании показано, что симптомы астмы являются мотивацией для приема препаратов, в т. ч. для длительного контроля, у 55,4% больных [19].

В двойном слепом рандомизированном клиническом исследовании (IMPACT) сравнили эффективность интермиттирующего короткого курса ИГКС, основанного на симптомах, с ежедневным применением будесонида или антилейкотриенового препарата зафирлукаста (ЗАФ) у 225 больных легкой персистирующей БА на протяжении 1 года лечения [20]. Первичной точкой эффективности являлась утренняя ПСВ (пиковая скорость выдоха), другие оценки эффективности включали: объем форсированного выдоха за 1 секунду ($ОФВ_1$), частоту обострений, контроль БА, дни без симптомов астмы и качество жизни. При появлении симптомов, согласно плану действия при БА, который выдали пациентам, они принимали «открытый» будесонид 800 мкг 2 р/сут на протяжении 10 дней или преднизолон 0,5 мг/кг веса пациента в течение 5 дней, если симптомы БА ухудшались. В исследовании отмечалась высокая приверженность лечению – около 90% во всех группах. В результате все три режима лечения привели к одинаковому увеличению утренней ПСВ (от 7,1 до 8,3%; примерно 32 л/мин; P = 0,90) и к аналогичным показателям обострений (P = 0,24), даже при учете, что группа пациентов прерывистого лечения ИГКС принимала будесонид в среднем только половину недели за 1 год (*рис. 5*). Вместе с тем, по сравнению с интермиттирующей терапией ИГКС или ежедневным лечением зафирлукастом, ежедневная терапия ИГКС приводила к большему улучшению предбронходилятационного $ОФВ_1$ (P = 0,005), бронхиальной реактивности (p < 0,001), процента эозинофилов в мокроте (P = 0,007), уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе (P = 0,006), показателей контроля астмы (p < 0,001), а также количества бессимптомных дней (P = 0,03), но не в постбронходилятационном $ОФВ_1$ (P = 0,29) или в качестве жизни (P = 0,18). Было отмечено, что постоянная терапия зафирлукастом существенно не отличается от интермиттирующего лечения ИГКС в отношении любого измеряемого исхода. Исследователи делают заключение, что интермиттирующий курс ИГКС или оральных ГКС, применяемых, когда симптомы беспокоят, может быть рассмотрен для взрослых пациентов с легкой персистирующей БА. Необходимы дальнейшие исследования для того, чтобы оценить возможность рекомендовать этот подход для применения в клинической практике.

Рисунок 5. Время до первого обострения БА при разных режимах лечения легкой БА (не отмечено разницы между группами, P = 0,39), адаптировано из [20]



Больные легкой БА могут быть более склонны к низкой приверженности лечению, они скорее готовы принять и смириться с легкими проявлениями астмы, им трудно понять, что постоянная базисная терапия направлена не только на контроль текущих симптомов, но и на профилактику обострений БА

В другом слепом рандомизированном исследовании, включавшем пациентов с легкой и среднетяжелой БА, было показано, что частота эпизодов клинического ухудшения астмы, т. е. неэффективности лечения у пациентов, получавших низкие дозы ИГКС (беклометазона) только в случаях, когда они принимали КДБА для облегчения симптомов БА, была не выше по сравнению с пациентами, которые получали постоянную терапию ИГКС, доза которых регулировалась на основании оценки врача (оценивались симптомы, потребность в КДБА, легочная функция), а также по сравнению с пациентами, у которых доза ИГКС регулировалась на основании оценки биомаркеров (оксид азота в выдыхаемом воздухе) [21]. Закономерно, что дозы ИГКС были значительно ниже в группе пациентов, получавших лечение в соответствии со стратегией, основанной на симптомах.

Безусловно, стратегия регулирования дозы препаратов для длительного контроля БА на основании оценки врача является стандартом лечения, однако она не совершенна. Недостатками этого подхода являются его сложность и временной интервал между вариациями контроля астмы и корректировкой дозы ИГКС. То же самое относится и к стратегии подбора терапии на основании биомаркеров (эозинофилов в мокроте, оксида азота в выдыхаемом воздухе или оценке бронхиальной гиперреактивности в метахолиновом тесте), которые к тому же имеют ограниченное применение в обычной клинической практике. Стратегии лечения БА на основании симптомов являются привлекательными, поскольку они просты и понятны для пациентов, отвечают их нуждам, расширяют их возможности и могут улучшить приверженность лечению. Для этих стратегий целесообразно применять комбинированные препараты, содержащие бронходилятатор (КДБА или ДДБА с быстрым бронхолитическим эффектом) и ИГКС в виде фиксированной комбинации, доставляемой с помощью дозированного ингалятора. Такая комбинация, применяемая при возникновении симптомов БА, может быть особенно полезна при легкой БА, ибо использование только КДБА, особенно чрезмерное, связано с определенными рисками (усугубление воспаления, повышение

бронхиальной гиперреактивности, риска обострения и смертельного исхода) [22]. Хорошо известен и успешно применяется для лечения среднетяжелой и тяжелой БА, требующей терапии, соответствующей 3–4 ступеням, режим единого ингалятора, когда фиксированная комбинация ИГКС/формотерол назначается и для постоянной базисной терапии (утром и вечером), и для купирования симптомов. Режим единого ингалятора одобрен только для двух фиксированных комбинаций: БУД/ФОР (Симбикорт®) и БДП/ФОР (Фостер®). Но для лечения легкой БА этот режим не применяется, и до последнего времени существовали ограниченные возможности терапии легкой БА с помощью монотерапии ИГКС или АЛП постоянно или курсами при сезонных проявлениях БА. Однако в настоящее время ситуация изменилась.

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ ЛЕГКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ С ПОМОЩЬЮ КОМБИНИРОВАННОГО ПРЕПАРАТА САБАКОМБ®

Недавно в нашей стране зарегистрирован препарат СабаКомб® (регистрационное удостоверение ЛП-003541 от 29.03.2016), представляющий собой фиксированную комбинацию β_2-агониста короткого действия сальбутамола (САЛ) и ИГКС беклометазона дипропионата (БДП). Препарат выпускается в виде дозированного аэрозольного ингалятора (ДАИ) в дозе 250/100 мкг (БДП – 250 мкг и САЛ – 100 мкг), 200 доз в баллончике, предназначен для купирования симптомов и постоянного лечения БА и ХОБЛ у взрослых с 18 лет [23].

Противопоказания к применению препарата традиционны и включают: повышенную чувствительность к компонентам препарата, туберкулез, вирусные инфекции, детский возраст до 18 лет, беременность, период грудного вскармливания [23]. Рекомендации по дозированию препарата СабаКомб® следующие:

- Для поддерживающей терапии СабаКомб® назначают по 1 или 2 дозы по 250/100 мкг 2 р/сут.
- Для купирования симптомов БА препарат СабаКомб® назначают по 1 или 2 дозы по 250/100 мкг.
- Максимально за 1 раз можно проводить ингаляцию 2-х доз аэрозоля, а ингаляции последующих доз должны проводиться с не менее чем 4-часовым интервалом.
- При необходимости доза препарата может быть увеличена суммарно до 8 ингаляций по 250/100 мкг/сут.

Эффективность фиксированной комбинации сальбутамола и БДП при лечении легкой БА доказана в двойном слепом, двойном маскированном рандомизированном исследовании [24]. В это 6-месячное исследование были включены 455 взрослых больных легкой БА, которые были рандомизированы в 4 группы с разными режимами лечения. 1-я группа пациентов получала фиксированную комбинацию САЛ/БДП 100/250 мкг в режиме «по потребности», т. е. только при симптомах БА, и ингалятор-плацебо 2 р/сут; 2-я группа – плацебо 2 р/сут + САЛ «по потребности» при симптомах БА; 3-я группа получала БДП 250 мкг 2 р/сут и САЛ «по потребности»; 4-я группа пациентов получала фиксированную комбинацию САЛ/БДП 100/250 мкг 2 р/сут и САЛ «по потребности» при симптомах БА (*рис. 6*). Первичной точкой эффективности была утренняя ПСВ (среднее значение), измеренная в течение 23–24 нед. лечения. Вторичные точки оценки эффективности включали другие параметры функции легких, симптомы БА, число и тяжесть обострений БА.

В результате исследования утренняя ПСВ в течение 2-х последних недель 6-месячного лечения была выше (P = 0,04), а число обострений за 6 мес. – ниже (P = 0,002) у пациентов, получавших комбинированную терапию САЛ/БДП в режиме «по требованию», по сравнению с пациентами, получавшими только САЛ в режиме «по требованию», при этом эффекты комбинированной терапии САЛ/БДП, применявшейся при симптомах, не отличались значимо от эффектов регулярной терапии БДП или регулярной терапии САЛ/БДП (*рис. 7*). В частности, $ОФВ_1$ и ФЖЕЛ также были выше у больных, получавших комбинированный препарат САЛ/БДП при возникновении симптомов БА, по сравнению с пациентами, которые пользовались САЛ для купирования симптомов, а значительных различий в этих показателях между группами больных, регулярно применявших БДП или

Рисунок 6. Дизайн исследования (адаптировано из [24])

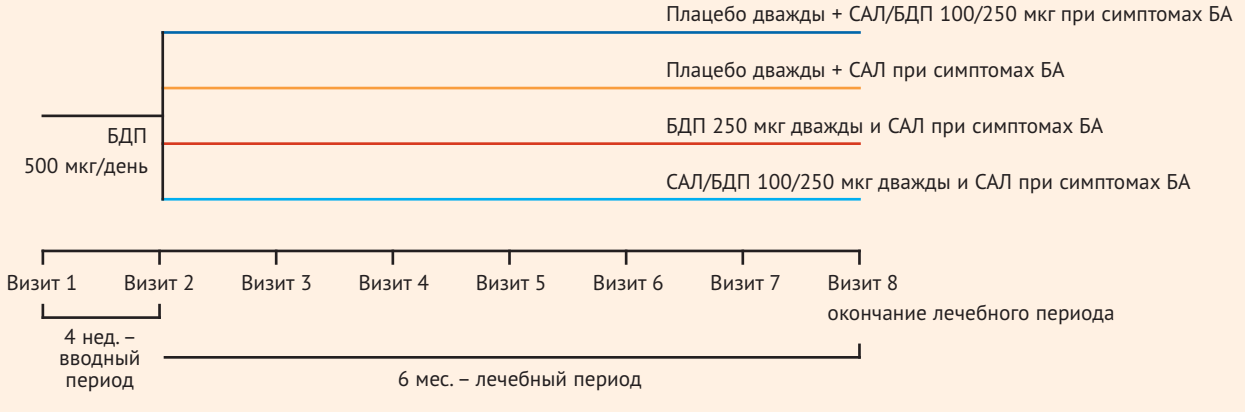
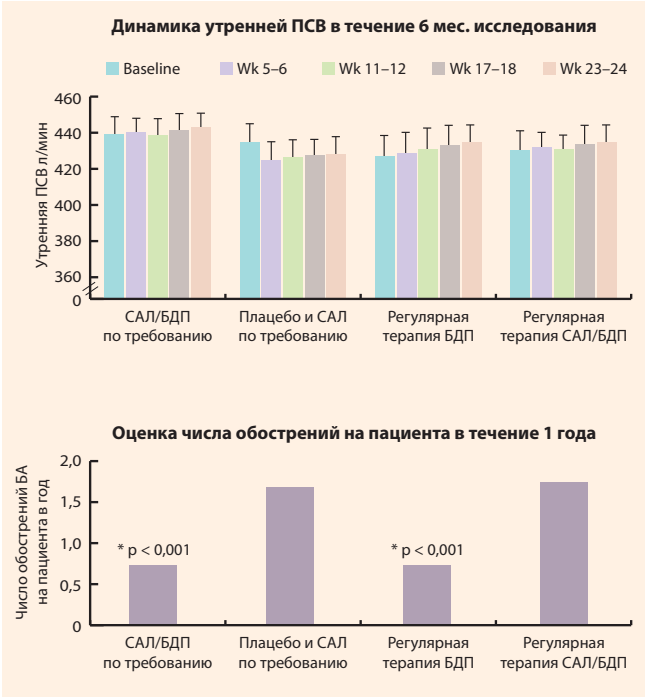


Рисунок 7. Динамика утренней ПСВ и число обострений у больных легкой БА, получавших разные режимы терапии (адаптировано из [24])



САЛ/БДП, не было отмечено. Что касается симптомов БА, то, по сравнению с базальным периодом, процент дней без симптомов БА повысился значительно у больных всех групп, за исключением пациентов, получающих сальбутамол «по потребности», у которых существенно возросло число ночных пробуждений из-за астматических симптомов. В процессе исследования было зафиксировано 237 обострений, из которых лишь 17 были тяжелыми (тяжелое обострение определяли как снижение утренней ПСВ более чем на 30% от базального уровня в течение 2-х последовательных дней или потребность в препаратах для купирования симптомов

Лечение низкими дозами ИГКС редуцирует симптомы БА, повышает функцию легких, улучшает качество жизни, уменьшает риск обострений, госпитализаций и смертельных исходов из-за БА (категория доказательности А)

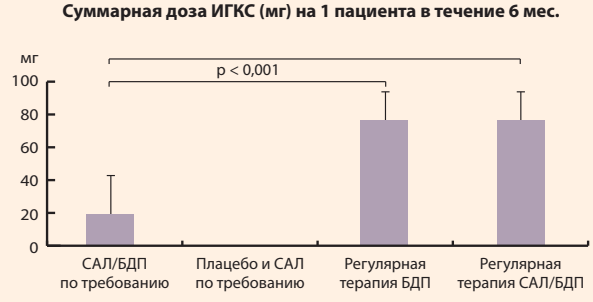
более 8 ингаляций в день на протяжении 3-х дней, или необходимость в оральных ГКС). Среди пациентов, получавших комбинированную терапию по потребности, было отмечено 38 нетяжелых обострений (пробуждение ночью из-за симптомов БА или снижение утренней ПСВ на 20% ниже базального уровня, или применение более 3-х ингаляций препаратов для купирования симптомов), в группе пациентов, получавших лишь САЛ, число обострений было существенно выше – 83, включая 10 тяжелых; 33 обострения, включая 4 тяжелых, было отмечено у больных, получавших регулярно БДП, и 83, в т. ч. 3 тяжелых, – у пациентов, находящихся на регулярном лечении САЛ/БДП.

Таким образом, процент пациентов, отметивших по крайней мере 1 обострение БА, был существенно ниже в группе пациентов, получающих комбинированную терапию САЛ/БДП «по потребности», и в группе регулярного лечения БДП, по сравнению с группами больных, получавших КДБА сальбутамол при возникновении симптомов, а также регулярную терапию комбинацией САЛ/БДП.

Кумулятивная доза ИГКС (БДП) была существенно ниже в группе пациентов, лечившихся САЛ/БДП «по требованию» (18,4 ± 25,25 мг), по сравнению с регулярным применением САЛ/БДП (77,07±17,55 мг) БДП и регулярным лечением БДП (76,97 ± 17,35), p < 0,001 для обоих сравнений (*рис. 8*). В ходе исследования отмечена низкая частота нежелательных побочных эффектов, которые не различались между лечебными группами.

Данное исследование продемонстрировало, что пациенты с легкой персистирующей БА не обязательно должны постоянно применять ИГКС, они могут успешно пользоваться комбинированным препаратом КДБА и ИГКС только при возникновении симптомов. Кроме этого, результаты исследования еще раз показали, что больные, применявшие только КДБА для купирования симптомов, имеют более частые ночные симптомы и обострения БА.

Рисунок 8. Кумулятивная доза ИГКС при различных режимах лечения (адаптировано из [24])



Исследователи делают заключение, что у пациентов с легкой персистирующей БА стратегия симптоматического применения ИГКС (БДП 250 мкг) совместно с сальбутамолом (100 мкг) в одном ингаляторе является столь же эффективной, как и регулярное применение БДП 250 мкг 2 р/сут, при этом сопровождается меньшей кумулятивной дозой ИГКС за 6 мес. лечения.

Таким образом, применение фиксированной комбинации БДП + сальбутамол (СабаКомб®)

- подходит для поддерживающей терапии и для купирования симптомов легкой БА у лиц старше 18 лет;
- пациенты получают препарат, купирующий симптомы, и одновременно противовоспалительный препарат, воздействующий на воспаление, вызывающее развитие симптомов;

- приводит к увеличению времени до первого обострения и снижению числа обострений БА;
- сопровождается минимальной кумулятивной дозой ИГКС при применении «по требованию»;
- позволяет преодолеть низкую приверженность пациентов лечению ИГКС.

Как показали результаты, лишь 48% пациентов принимают контролирующие препараты каждый день, 27% больных – часть дней, а 18% – только когда у них отмечаются симптомы, при этом среди больных с контролируемой БА таковых оказалось 36%

В заключение хочется еще раз отметить, что легкая БА — наиболее частая форма заболевания, которая может успешно контролироваться, однако в нашей стране по-прежнему существует проблема плохой осведомленности населения о симптомах БА и низкого уровня выявляемости заболевания врачами общей практики в учреждениях здравоохранения. Одной из причин гиподиагностики БА является недооценка легких и редких эпизодов БА, что приводит к поздней постановке диагноза, когда имеет место уже среднетяжелое или тяжелое течение болезни. Как показывает практика, среди больных, наблюдаемых в поликлиниках, преобладает БА среднетяжелого и тяжелого течения. Однако в структуре заболеваемости БА легкая форма болезни занимает ведущее место – от 50 до 75% больных страдают легкой БА. Своевременная диагностика астмы у этих пациентов и адекватное лечение позволяют предотвратить прогрессирование болезни, а знание распространенности заболевания среди популяции помогает определить потребность в медицинских ресурсах, рационально планировать использование лекарственных средств, провести экономическое обоснование затрат.

ЛИТЕРАТУРА

1. To T, Stanojevic S, Moores G, Gershon A, Bateman E et al. Global asthma prevalence in adults: findings from the cross-sectional world health survey. *BMC Public Health*, 2012. DOI: 10.1186/1471-2458-12-204.
2. Chuchalin AG, Khaltaev N, Antonov N. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation *International Journal of COPD* 2014, 9: 963–974.
3. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика», IV издание. М., 2012. 182 с.
4. GINA 2008, www.ginasthma.org.
5. GINA 2016, www.ginasthma.org.
6. 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.
7. Sadatsafavi M, Lynd L, Marra C et al. Direct health care costs associated with asthma in British Columbia. *Can Respir J.*, 2010, 17(2): 74–80.
8. Kauppi P, Peura S, Salimäki J, Järvenpää S, Linna M, Haahtela T. Reduced severity and improved control of self-reported asthma in Finland during 2001-2010. *Asia Pac Allergy*, 2015 Jan, 5(1): 32–39.
9. Ненашева Н.М., Буриев Б.Б. Особенности атопической бронхиальной астмы у взрослых. *Российский аллергологический журнал,* 2009, 4: 12—17.
10. Dusser D, Montani D, Chanez P, De Blic J, Delacourt C et al. Mild asthma: an expert review on epidemiology, clinical characteristics and treatment recommendations. *Allergy,* 2007, 62(6): 591–604.
11. Robertson CF, Rubinfield AR, Bowes G. Pediatric asthma deaths in Victoria: the mild are at risk. *Pediatr Pulmonol.*, 1992, 13(2): 95–100.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. Sailly JC, Lenne X, Bercez C, Lebrun T, Tonnel AB, Tillie-Leblond I. Costs of hospitalization for severe acute asthma of patients not treated according to guidelines and recommendations French prospective study of 169 cases. *Eur J Health Econ,* 2005, 6: 94–101.
16. Why Asthma still kills. The National Review of Asthma Deaths. 2014. www.rcpiondon.ac.uk.
17. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы, 2016 www.pulmonology.ru.
18. Price D, Fletcher M, Thys van der Molen. Asthma control and management in 8,000 European patients: the REcognise Asthma and LInk to Symptoms and Experience (REALISE) survey. *NPJ Prim Care Respir Med,* 2014, 12 (24): 14009. Epub 2014 Jun 12.
19. Partridge MR, Dal Negro RW, Olivieri D. Understanding patients with asthma and COPD: insights from a European study. *Prim Care Respir J,* 2011, 20: 315–323.
20. Boushey H., Sorkness C, King T, Sullivan S, et al. Daily versus As-Needed Corticosteroids for Mild Persistent Asthma. *N Engl J Med,* 2005, 352: 1519–1528.
21. Calhoun W, Ameredes B, King T, Icitovic N, Bleecker E, 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.
22. Taylor DR, Sears MR, Herbison GP, Flannery EM, Print CG et al. Regular inhaled beta agonist in asthma: effects on exacerbations and lung function. *Thorax*, 1993 Feb, 48(2): 134–138.
23. Инструкция для применения препарата СабаКомб®.
24. Papi A, Canonica G, Maestrelli P, Paggiaro P, Olivieri D et al. Rescue Use of Beclomethasone and Albuterol in a Single Inhaler for Mild Asthma. *N Engl J Med,* 2007, 356: 2040–2052.

СабаКомб®

РЕКЛАМА

Для поддерживающей терапии и купирования симптомов легкой бронхиальной астмы²

Двойное действие: купирование симптомов и уменьшение выраженности воспаления[1]

Увеличение времени до первого обострения и снижение их числа[1]

Минимальная кумулятивная доза ИГКС при назначении «по требованию»[1]

Улучшение приверженности пациентов к терапии[2]

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата СабаКомб®. СабаКомб® представляет собой аэрозоль для ингаляций дозированный. **Состав:** в одной дозе препарата содержится: беклометазона дипропионат 250 мкг и сальбутамол 100 мкг. **Показания к применению:** бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких с астматическим компонентом. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата. Детский возраст до 18 лет.

Chiesi
People and ideas for innovation in healthcare

ООО «Кьези Фармасьютикалс»:
127015, г. Москва, ул. Вятская, д. 27, стр. 13, 3 этаж, БЦ «Фактория»

1. Papi A, Canonica G, Maestrelli P, Paggiaro P, Olivieri D, et al. Rescue Use of Beclomethasone and Albuterol in a Single Inhaler for Mild Asthma. N Engl J Med 2007;356:2040-52. 2. Ненашева Н.М. Новые возможности терапии легкой бронхиальной астмы. Медицинский Совет, №4 2016, с. 40-46.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

10.21518/2079-701X-2016-15-42-45

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

РАННИЕ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ВАКЦИНАЦИИ:

НОВЫЕ ИНСТРУМЕНТЫ СТАБИЛЬНОГО ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТА С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

Актуальность ведения пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) не уменьшается год от года. Для стабильного ведения пациента необходимы дополнительные инструменты и методы воздействия, а также подходы к оценке эффективности лечебных программ. Известно, что способность лекарственных средств улучшать функциональные показатели не всегда приводит к улучшению самочувствия пациентов и увеличению уровня их повседневного функционирования. В связи с этим особую актуальность имеет оценка качества жизни как маркера эффективности терапии. Целью исследования было оценить влияние вакцинопрофилактики на показатели качества жизни у больных с ХОБЛ в течение 3 лет наблюдения. Материал и методы: в исследование всего было включено 362 пациента мужского пола с диагнозом ХОБЛ. Для вакцинопрофилактики использовалась 13-валентная конъюгированная пневмококковая вакцина Превенар-13 (ПКВ13) и поливалентная пневмококковая вакцина Пневмо23 (ППВ23). Оценка качества жизни (КЖ) проводилась с помощью двух опросников: русскоязычной версии опросника госпиталя Святого Георгия (SGRQ) и универсального опросника CAT. Результаты и выводы: применение вакцинопрофилактики ПКВ13 и ППВ23 оказывает положительное воздействия на КЖ в первый год после вакцинации, но со снижением эффекта у ППВ23 к третьему году наблюдения. Применение вопросников качества жизни позволяет ориентироваться на правильность выбранной лечебной тактики как в ранние, так и в отдаленные периоды наблюдения за пациентами с ХОБЛ.

***Ключевые слова**: ХОБЛ, вакцинопрофилактика, пневмококковая инфекция, качество жизни.*

G.L. IGNATOVA, MD, Prof., V.N. ANTONOV, O.V. RODIONOVA
South Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia, Chelyabinsk

EARLY AND LONG-TERM RESULTS OF VACCINATION: NEW TOOLS FOR SUSTAINABLE MANAGEMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Adequate management of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is not getting less relevant year by year. Sustainable management of the patient requires additional tools and methods as well as approaches to evaluating the effectiveness of treatment schemes. It is known that the ability of drugs to improve functional parameters does not always lead to an improvement in patients' well-being or enhance their daily living. In this regard, it is especially important to evaluate the quality of life as a marker of treatment efficacy. The aim of the study was to evaluate the effect of vaccination on the quality of life in patients with COPD during a 3-year follow up. Material and Methods: 362 male patients diagnosed with COPD were included in the study. 13-valent conjugate pneumococcal vaccine Prevenar-13 (PCV13) and polyvalent Pnevmo23 pneumococcal vaccine (PPV23) were used in vaccination. The quality of life (QoL) evaluation was done using two questionnaires, the Russian version of the St. George Hospital Respiratory Questionnaire (SGRQ) and the universal COPD assessment test (CAT). Results and conclusions: vaccination with PCV13 and PPV23 had a positive impact on the quality of life in the first year after vaccination, but the effect of PPV23 decreased in the third year of follow-up. Quality of life questionnaires allow to focus on the right treatment strategy both in early and long-term follow up of patients with COPD.

***Keywords**: COPD, vaccination, pneumococcal infection, quality of life.*

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) остается актуальной проблемой в пульмонологии. В большинстве проведенных эпидемиологических исследований продемонстрирован неуклонный рост заболеваемости и смертности от ХОБЛ как в развитых, так и в развивающихся странах [1–3]. По прогнозам Всемирной организации здравоохранения, по наносимому экономическому ущербу ХОБЛ к 2020 г. переместится на 5-е место, опередив все другие заболевания респираторной системы, в том числе и туберкулез легких [1, 3]. До 2020 г. предполагается стабилизация уровня заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых и онкологических нозологий, но в то же время прогнозируется рост ХОБЛ, что приведет в конечном итоге к перемещению данной патологии в общей структуре распространенности на 4-е место [3, 7].

В последнем пересмотре GOLD 2016 г. подчеркивается особая важность влияния адекватного лечения пациента на выживаемость пациентов и, несомненно, на его качество жизни. Содержание раздела терапии осталось прежним, но информация разделилась на две части: задачи, направленные на немедленное улучшение состояния пациентов, уменьшение выраженности симптомов заболевания, и задачи по уменьшению риска развития неблагоприятных событий в будущем (примером такого события являются обострения). Данное изменение подчеркивает необходимость рассмотрения как непосредственного, так и отсроченного влияния ХОБЛ на здоровье пациентов [3, 4]. Одним из важнейших компонентов терапевтической тактики в настоящее время является использование пневмококковых вакцин [3].

Для стабильного ведения пациента необходимы дополнительные инструменты и методы воздействия, а также подходы к оценке эффективности лечебных программ. Известно, что способность лекарственных средств улучшать функциональные показатели не всегда приводит к улучшению самочувствия пациентов и увеличению уровня их повседневного функционирования [8]. В настоящее время особое внимание уделяется изучению качества жизни (КЖ) больных как одного из важнейших показателей эффективности проводимого комплекса терапевтического воздействия [1]. Актуальность обусловлена тем, что анализ КЖ при ХОБЛ может дать важную дополнительную информацию о влиянии заболевания на состояние больного. Сравнение показателей КЖ больных ХОБЛ со здоровой группой 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 [9, 10].

Целью исследования было оценить влияние вакцинопрофилактики на показатели качества жизни у больных с ХОБЛ в течение 3 лет наблюдения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование всего было включено 362 пациента мужского пола, проходивших лечение в ОКБ №4 и Городском пульмонологическом центре г. Челябинска в 2012–2014 гг. Диагноз ХОБЛ выставлялся на основании критериев постановки диагноза GOLD-2011 [4]. Средний возраст исследуемых групп составил 62,73 ± 4,07 года.

Всем больным проведено клинические и инструментальные исследования (пульсоксиметрия; спирография на аппарате Microlab (MicroMedicalLtd.,Англия), общая бодиплетизмография на приборе MasterScreenBody (Jaeger, Германия), трансторакальная эхокардиография на эхосканере Vivid E9 (GE, Норвегия).

Степень одышки оценивалась по шкале Медицинского исследовательского центра (Medical Research Consil Scal, MRC, C. Fletcher, 1952) в баллах от 0 до 4 [10]. Проведен 6-минутный тест, проанализирована частота госпитализаций с обострениями ХОБЛ. Рассчитан индекс массы тела (ИМТ) по стандартной формуле: ИМТ = масса тела в килограммах / (рост в метрах)^2 , измеряется в кг/м^2. Проведен анализ медикаментозной терапии у всех пациентов. Оценка качества жизни (КЖ) проводилась с помощью двух опросников: русскоязычной версии опросника госпиталя Святого Георгия (SGRQ) и универсального опросника CAT [3, 11, 12]. Для вакцинопрофилактики использовалась 13-валентная конъюгированная пневмококковая вакцина Превенар-13 и поливалентная пневмококковая вакцина Пневмо23.

После подтверждения диагноза ХОБЛ пациенты были разделены на три группы наблюдения. Первую группы (n = 150) составили больные, вакцинированные ПКВ13. Вторая группа – больные с ХОБЛ, вакцинированные ППВ23 (n = 32). В качестве группы сравнения были взяты пациенты с ХОБЛ, наблюдавшиеся в ГПЦ, но по различным причинам не прошедшие вакцинацию пневмококковыми вакцинами. Группа составила 212 больных.

Для статистической обработки полученных результатов использовалась программа STATISTICA для WINDOWS 13. Использовался t-test с неравными дисперсиями, 3-хвостовой. Рассчитывался относительный риск, доверительный интервал для разности средних. При анализе связей внутри групп применялся линейный парный коэффициент корреляции К. Пирсона.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Как видно из представленного материала (*табл. 1*), во всех трех группах преобладали тяжелые формы заболевания и фенотип частых обострений. Группы были сопоставимы по возрастному составу и структуре степени тяжести.

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 [12]. 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 частей. 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.

Таблица 1. Возрастной состав пациентов

Степень тяжести	Риск	1-я группа		2-я группа		3-я группа	
		n	Возраст	n	Возраст	n	Возраст
GOLD 1	A	9	60,54 ± 4,01	2	59,93 ± 6,54	8	61,42 ± 4,24
GOLD 2	B	22	62,13 ± 4,54	6	60,35 ± 5,12	21	63,43 ± 4,94
GOLD 3	C	69	62,46 ± 4,50	10	61,24 ± 6,19	89	64,16 ± 4,28
GOLD 4	D	50	61,59 ± 4,35	14	61,12 ± 6,56	94	64,19 ± 4,72
Итого		150	61,68 ± 4,34	32	60,66 ± 6,10	212	63,3 ± 6,04

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 [12].

В исследовании была проанализирована динамика изменения качества жизни вакцинированных пациентов и больных без вакцинации. Результаты представлены в *таблице 2*.

При анализе полученных данных установлено, что исходные средние показатели шкал опросника SGRQ в исследуемых группах достоверно не различались ($p > 0,05$). Через год после начала наблюдения выявлены изменения КЖ по всем шкалам опросника. Так, у пациентов в группе ПКВ13 значение шкалы общего показателя КЖ снизилось на 5,83 балла, доверительный интервал составил (4,20; 7,45 $p < 0,05$), что свидетельствует о статистически значимом улучшении КЖ по сравнению с сходными значениям. При анализе изменения КЖ по отдельным шкалам было выявлено, что значение шкалы «Симптомы» достоверно уменьшилось на 12,51 балла – доверительный интервал (11,42; 13,59 p < 0,05). Изменение субъективной оценки ограничения активности составило 4,06 балла – доверительный интервал (3,06; 5,07 p < 0,05). Уровень КЖ по шкале «Влияние болезни» достоверно снизился на 6,52 балла (5,15; 7,89 p < 0,05).

Через 3 года наблюдения тенденция к клинически и статистически значимому снижению показателей КЖ сохранилась. Общий показатель снизился на 5,1 балл (3,52; 6,67 $p < 0,05$), по шкале «Симптомы» – на 12,34 балла (11,23; 13,45 $p < 0,05$), по шкале «Активность» – на 3,17 балла без значимой клинической значимости, но с достоверной статистической (2,25; 4,09 $p < 0,05$), по шкале «Влияние» – на 5,54 (4,13; 6,94 $p < 0,05$).

В группе пациентов, вакцинированных ППВ23 через год после начала наблюдения, выявлены изменения КЖ по всем шкалам опросника, но с клинической значимостью (изменение более чем на 4 балла) только по домену «Симптомы» – на 8,56 балла (6,13; 10,99 $p < 0,05$). По домену «Активность» наблюдалось снижение на 3,4 балла (0,62; 6,19 $p < 0,05$), по домену «Влияние» – на 1,87 балла (0,05; 3,8 p < 0,05), по домену «Общий показатель» – на 2,18 балла (0,01; 4,3 $p < 0,05$). Через три года наблюдения подобные тенденции имели еще менее выраженные изменения: клиническая значимость наблюдалась только по домену «Симптомы» – снижение на 4,06 балла от исходных (2,48; 5,64 p < 0,05) и прирост на 4,5 балла по сравнению с первым годом наблюдения (1,97; 7,02 p < 0,05).

В группе наблюдения невакцинированных пациентов не отмечалось ни клинически, ни статистически значимого изменения параметров КЖ по всем критериям (*табл. 2*).

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. В отличие от вопросника SGRQ, CAT требует совсем немного времени для заполнения, что делает его удобным для повседневного использования в лечебной работе [1, 3].

Результаты анализа динамики изменения КЖ по вопроснику CAT представлены в *таблице 3*.

Исходные средние показатели шкал опросника CAT в исследуемых группах достоверно не различались ($p > 0,05$).

В группе вакцинированных ПКВ13 средний балл исходно составил 24,61 (доверительный интервал при

Таблица 2. Динамика показателей вопросника SGRQ

Индекс	Исходно				1-й год				3-й год			
	Симптомы	Активность	Влияние	Суммарный	Симптомы	Активность	Влияние	Суммарный	Симптомы	Активность	Влияние	Суммарный
	Среднее, ДИ 95% p < 0,05				Среднее, ДИ 95% p < 0,05				Среднее, ДИ 95% p < 0,05			
Превенар	49,49 (48,57; 50,41)	39,35 (38,23; 40,46)	38,69 (37,64; 3974)	40,16 38,99; 41,32)	36,98 (35,94; 38,01)	35,88 (34,36; 36,21)	32,16 (31,02; 33,30)	34,33 (33,22; 35,43)	37,14 (36,11; 38,17)	36,18 (35,27; 37,08)	33,15 (31,99; 34,31)	35,06 (33,95; 36,16)
Пневмо23	50,68 (49,15; 52,21)	37,84 (35,22; 40,45)	37,75 (35,17; 40,32)	39,5 (37,02; 41,97)	42,12 (40,11; 44,13)	34,43 (31,88; 36,98)	35,87 (33,12; 38,62)	37,31 (34,60; 40,02)	46,62 (44,94; 48,30)	36,43 (34,37; 38,49)	36,31 (34,35; 38,26)	37,25 (35,17; 39,32)
Без вакцинации	50,60 (49,90; 51,30)	41,52 (40,41; 42,63)	40,13 (39,14; 41,12)	40,62 (39,61; 41,62)	50,72 (50,04; 51;39)	41,75 (40,64; 42,85)	40,3 (39,33; 41,31)	40,91 (39,92; 41,90)	50,65 (49,95; 51,36)	41,96 (40,87; 43,05)	40,42 (39,42; 41,42)	41,67 (40,64; 42,74)

Таблица 3. Динамика показателей вопросника CAT

Исходно			1-й год			3-й год			Достоверность
Превенар	Пневмо23	Без вакцинации	Превенар	Пневмо23	Без вакцинации	Превенар	Пневмо23	Без вакцинации	
24,60 (23,50; 25,70)	24,81 (22,41; 27,20)	24,51 (23,61; 25,42)	19,08 (18,33; 19,82)	19,06 (17,53; 20,58)	25,18 (24,37; 25,99)	19,6 (18,87; 20,32)	21,06 (19,97; 22,15)	25,51 (24,74; 25,28)	P1-4 < 0,05; P1-4 < 0,05 P2-5 < 0,05; p2-8 < 0,05

p < 0,05 – 23,50; 25,70), что говорит о выраженном влиянии ХОБЛ на КЖ пациента. В первый год наблюдения отмечалось снижение показателя на 5,52 балла (доверительный интервал 18,33; 19,82, p < 0,05), через три года изменение от исходного составило 5,0 (доверительный интервал 18,87; 20,32, p < 0,05). При этом наблюдается статистически достоверная (p < 0,001) динамика как в первый, так и за третий год наблюдения.

В группе вакцинированных ППВ13 средний балл исходно составил 24,81 (доверительный интервал 22,41; 27,20 p < 0,05). В первый год наблюдения отмечалось снижение показателя на 5,75 балла (доверительный интервал 17,53; 20,58, p < 0,05), через три года изменение от исходного составило 3,5 балла (доверительный интервал 19,97; 22,15, p < 0,05). При этом наблюдается статистически достоверная (p < 0,05) динамика как в первый, так и за третий год наблюдения.

Таким образом, вакцинирование ПКВ13 и ППВ23 дает одинаковые результаты воздействия на КЖ в первый год после вакцинации, но с замедлением эффекта у ППВ23 к третьему году наблюдения.

В группе невакцинированных пациентов не отмечалось статистически значимого изменения параметров КЖ ни за первый, ни за третий год наблюдения (*табл. 3*).

ВЫВОДЫ

1. Вакцинопрофилактика пневмококковыми вакцинами оказывает достоверное положительное влияние на качество жизни пациентов с ХОБЛ. При этом использование конъюгированной вакцины позволяет сохранить этот эффект как минимум в течение трех лет наблюдения.
2. Индексы SGRQ и CAT имеют достоверную, статистически значимую тенденцию к уменьшению через год, с сохранением эффекта через три года наблюдения у пациентов после вакцинации ПКВ13.
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.

ЛИТЕРАТУРА

1. Колосов В.П., Трофимова А.Ю., Нарышкина С.В. Качество жизни больных хронической обструктивной болезнью легких. Благовещенск, 2011. 132 с. / Kolosov V.P., Trofimova A.Y., Naryshkina S.V. Quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Blagoveschensk, 2011. 132.
2. Чучалин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких – 2009: итоги первой декады нового тысячелетия. Consilium medicum, Экстравыпуск, 2009: / Chuchalin A.G. Chronic obstructive pulmonary disease – 2009: results of the first decade of the new millennium. Consilium medicum, Extra issue, 2009: 3.
3. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GOLD), 2016.
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. / Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 2011. Trans. from English A.S. Belevsky. M.: Russian Respiratory Society, 2012. 80 p.
5. Синопальников А.И., Зайцев А.А. Современный взгляд на фармакотерапию обострений хронической обструктивной болезни легких. *Медицинские новости*, 2010, 10: 13-17. / Sinopalnikov A.I., Zaitsev A.A. Current view on drug treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Meditsinskiye Novosti*, 2010 10: 13-17.
6. Дворецкий Л.И. Инфекционное обострение ХОБЛ. Лечащий врач, 2007, 03/07. / Dvoretsky L.I. An infectious exacerbation of COPD. *Lechaschiy Vrach*, 2007, 03/07.
7. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. Инфекционное обострение ХОБЛ: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Пособие для врачей. Москва. 2005. 37 с. / Chuchalin A.G., Sinopalnikov A.I., Kozlov R.S. An infectious exacerbation of COPD: guidelines for diagnosis, treatment and prevention. Manual for physicians. Moscow. 2005. 37 p.
8. Авдеев С.Н. Могут ли современные лекарственные средства модифицировать течение ХОБЛ? *Терапевтический архив*, 2008, 8: 80-86. / Avdeev S.N. Can modern drugs modify the course of COPD? *Terapevticheskiy Arkhiv*, 2008, 8: 80-86.
9. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине / Под ред. акад. РАМН Ю. Л. Шевченко, 2-е изд. М.: ЗАО «ОЛМА Медиа Групп», 2007. 320 с. / Novik A.A., Ionova T.I. A guide to the study of quality of life in medicine / Ed. by RAMS Acad. Yu. L. Shevchenko, 2nd ed. M .: OLMA Media Groupb ZAO, 2007. 320 p.
10. The MRC breathlessness scale addapted from Fletcher C.M. Discussion on the Diagnosis of Pulmonary Emphysema. J R Soc Med, 1952, September, 45: 576-586.
11. 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. / Belevsky A.S. CAT: a common-language dialogue with the patient. 19th National Congress on Respiratory Diseases. A collection of abstracts. Moscow, 2009. P. 225.
12. St. George's Hospital Respiratory Questionnaire. URL: http://www.healthstatus.sgul.ac.uk. (дата обращения:01.07.2016).
13. Игнатова Г.Л., Антонов В.Н., Родионова О.В. Экономическая оценка вакцинопрофилактики больных хронической обструктивной болезнью легких и ишемической болезнью сердца. *Пульмонология*, 2015, 3: 312-319. / Ignatova G.L., Antonov V.N., Rodionova O.V. Economic evaluation of vaccination in patients with chronic obstructive pulmonary disease and coronary artery disease. *Pulmonologiya*, 2015, 3: 312-319.
14. Костинов М.П., Протасов А.Д. Перспективные данные применения пневмококковой 13-валентной коньюгированной вакцины у взрослых пациентов с хронической бронхолегочной патологией. *Пульмонология*, 2014, 4: 57-62. / Kostinov M.P., Protasov A.D. Prospective data on the application of pneumococcal 13-valent conjugate vaccine in adult patients with chronic bronchopulmonary pathology. *Pulmonologiya*, 2014, 4: 57-62.

10.21518/2079-701X-2016-15-46-51

О.В. ФЕСЕНКО, д.м.н., профессор, Российская медицинская академия последипломного образования, Москва

АНТИМИКРОБНАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ ВЕНТИЛЯТОР-АССОЦИИРОВАННОЙ ПНЕВМОНИЕЙ

ФОКУС НА ДОРИПЕНЕМ

Вентилятор-ассоциированная пневмония в настоящее время является ведущей причиной смертности больных в отделениях интенсивной терапии и реанимации. Развитие заболевания сопровождается серьезными клиническими и экономическими последствиями. Определяющую роль в благоприятном исходе при пневмонии играет адекватная антибактериальная терапия. Дорипенем – новый парентеральный 1-бета-метил-карбапенем, который появился на фармацевтическом рынке России в 2008 г.

Цель настоящего обзора – обобщить результаты, накопленные к настоящему времени, по эффективности дорипенема при лечении вентилятор-обусловленной пневмонии.

***Ключевые слова**: дорипенем, карбапенемы, ВАП, ИВЛ, ОРИТ, антибиотикорезистентность.*

O.V. FESENKO, MD, Prof.
Russian Medical Academy of Postgraduate Education

ANTIMICROBIAL THERAPY OF PATIENTS WITH FAN-ASSOCIATED PNEUMONIA: FOCUS ON DOPIRENEM

The fan-associated pneumonia currently is a leading reason of mortality of patients in resuscitation and intensive care unit. Development of the disease is accompanied by serious clinical and economic consequences. The adequate antibacterial therapy plays the determining role in the favorable outcome in pneumonia. Doripemen is a new parenteral 1-beta-methyl-carbapenem that was launched into the pharmaceutical market of Russia in 2008.

The purpose of this review is to generalize the results accumulated to this moment on effectiveness of doripenem in therapy of fan-associated pneumonia.

***Keywords**: doripenem, carbapenem, FAP, ALV, resuscitation and intensive care unit, antibiotic resistance.*

ВВЕДЕНИЕ

Вентилятор-ассоциированная пневмония (ВАП) – это пневмония, развившаяся не ранее чем через 48 ч от момента интубации и начала проведения ИВЛ, при отсутствии признаков легочной инфекции на момент интубации [1][1]. В отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) частота развития ВАП варьирует в широких пределах и составляет 10–40% [2, 3]. Этот показатель зависит от типа стационара, степени агрессивности лечебно-профилактического процесса, характера основной патологии и других факторов. Результаты последних эпидемиологических исследований, выполненных в США, выявили, что частота развития ВАП в отдельных ОИТР не претерпела существенных изменений за последние десятилетия [4].

Развитие ВАП значимо ухудшает исходы лечения. В многочисленных исследованиях показано достоверное увеличение общей летальности на фоне развития ВАП, достигающей 70%. Недавно выполненный метаанализ оценил показатель атрибутивной летальности при ВАП, который составляет 13% [5–7].

Развитие ВАП удлиняет продолжительность ИВЛ с 7,6 до 11,5 дней и продлевает срок госпитализации от 11,5 до 13,1 дней [8]. Развитие ВАП сопровождается серьезными экономическими последствиями. Так, в США дополнительные расходы на лечение одного пациента, обусловленные развитием ВАП, составляют около 40 тыс. долл. [9].

Возбудители ВАП могут быть эндогенного происхождения, главным образом кишечная микрофлора человека, а также экзогенного – в результате переноса от других пациентов, с рук медперсонала; из окружающей среды.

У пациентов, находящихся на ИВЛ, ротоглотка колонизируется патогенными микроорганизмами примерно через 36 ч, желудок через 36–60 ч, верхние дыхательные пути через 60–84 ч, эндотрахеальная трубка – через 60–96 ч. Легочная аспирация колонизированным орофарингеальным секретом через манжетку эндотрахеальной трубки играет определяющую роль в патогенезе ВАП [5].

Нозокомиальные штаммы микроорганизмов в ОРИТ традиционно характеризуются множественной устойчивостью к антибактериальным препаратам (АБП), что затрудняет выбор адекватного режима терапии. Проблему усугубляет широко распространенная практика профилактического назначения антибиотиков пациентам в ОРИТ, находящимся на ИВЛ, что способствует селекции антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов к большинству антибиотиков [6].

К началу 2000-х гг. стала остро ощущаться потребность в новых карбапенемах в связи с увеличением коли-

[1] В нашей стране параллельно также используется термин «пневмония, связанная с ИВЛ».

чества резистентных грамотрицательных (грам(-)) микроорганизмов – возбудителей ВАП [9].

Дорипенем – новый парентеральный 1-бета-метилкарбапенем. Он появился на фармацевтическом рынке России в 2008 г. Препарат обладает высокой *in vitro* и *in vivo* активностью в отношении широкого спектра грам(-)-микроорганизмов – возбудителей ВАП [10, 11].

АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ ДОРИПЕНЕМА *IN VITRO* В ОТНОШЕНИИ ОСНОВНЫХ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ВЕНТИЛЯТОР-АССОЦИИРОВАННОЙ ПНЕВМОНИИ

Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Enterobacteriaceae* представляет актуальную проблему для лечебных учреждений нашей страны. Результаты многоцентрового эпидемиологического исследования МАРАФОН в 2011–2012 гг. свидетельствуют о крайне высокой (>80%) частоте резистентности к современным цефалоспоринам у всех видов энтеробактерий и, прежде всего у *K. pneumoniae* (>90%), обусловленной в основном распространением β-лактамаз расширенного спектра (БЛРС) [12]. Аналогичные результаты получены в российском многоцентровом исследования ЭРГИНИ. Частота встречаемости нечувствительных штаммов *Klebsiella* spp., по данным этой работы, приближается к 100%, а *E. coli* и других *Enterobacteriaceae* стабильно превышает 50%. Также высокий уровень устойчивости энтеробактерий отмечен к ципрофлоксацину и ампициллин/сульбактаму. Неприятной тенденцией, по мнению исследователей, служит снижение чувствительности *E. coli* и *Klebsiella* spp. к цефоперазону/сульбактаму, который в течение последних лет рассматривался как надежная альтернатива карбапенемам при терапии ВАП [3] .

Дорипенем обладает высокой активностью в отношении грам(-)-микроорганизмов, включая *Escherichia coli, Klebsiella* spp. и другие энтеробактерии. На материале 36 614 штаммов энтеробактерий, выделенных в 60 медицинских центрах в 2000–2007 гг., чувствительность к дорипенему *in vitro* составляла 98,7%, а среди БЛРС-продуцирующих *K. pneumoniae, E. coli* и *Proteus mirabilis* – 94,3% [13].

Проблемным возбудителем ВАП в РФ с точки зрения выбора антибактериальной терапии является *P. aeruginosa*.

Результаты многоцентрового эпидемиологического исследования МАРАФОН выявили факт крайне высокой распространенности устойчивости к некоторым карбапенемам, которые традиционно рассматривались как препараты выбора для лечения синегнойной инфекции: имипенему (79% резистентных и 9% умеренно резистентных изолятов) и меропенему (48% резистентных и 18% умеренно резистентных изолятов). При этом следует отметить, что частота устойчивости к карбапенемам равна или превышает соответствующие показатели для антисинегнойных цефалоспоринов (59–61%) и пиперациллина/тазобактама (67%) [14] .

Высокая активность дорипенема в отношении *Pseudomonas aeruginosa* подтверждена в многочисленных исследованиях. Так, согласно результатам работы Castanheira и соавт. дорипенем в отношении синегнойной палочки был в два раза активнее имипенема: в 77,2% случаев показано воздействие на *P. aeruginosa* при значениях МИК≤2 мкг/мл [15].

В Бразилии было проведено исследование эффективности карбапенемов in vitro. Его результаты показали высокую частоту резистентности *P. aeruginosa* к имипенему (53,1%) и меропенему (44,5%). Дорипенем демонстрировал $МИК_{50}$, равные 16 мкг/мл, в отношении имипенемрезистентных *P. aeruginosa* и ингибировал большее число имипенемрезистентных *P. aeruginosa* (10,5%) при МИК≤4 мкг/мл, чем меропенем (0,0%), то есть сохранял активность против имипенемрезистентных штаммов *P. aeruginosa* [16].

В работе S. Mushtaq и соавт. отмечено, что чувствительность имипенем- и меропенемрезистентных штаммов *P. aeruginosa* (МИК≥8 мкг/мл) к дорипенему при МИК дорипенема ≤4 мкг/мл сохранялась у 32,4 и 48,7% штаммов соответственно [17].

В Японии T. Fujimura и соавт. провели исследование in vitro, которое продемонстрировало способность дорипенема предотвращать появление резистентных мутантов *P. aeruginosa* на материале 694 штаммов, выделенных из дыхательных (48,6%) и мочевых (22,5%) путей. Работа проводилась в 23 медицинских учреждениях с 1992 по 2004 г. Частота выделения резистентных штаммов *P. aeruginosa* в среднем составляла для дорипенема 7,1%, меропенема 11,7%, имипенема 19,9%, цефтазидима 16,7%, цефепима 12,8%, пиперациллина-тазобактама 13,4%, тобрамицина 13,8%, амикацина 5,8% и ципрофлоксацина 21,2%. При этом частота выделения имипенемрезистентных штаммов *P. aeruginosa* варьировала от 8,8 (1992) до 34,4% (2002), меропенемрезистентных штаммов – от 6,9 до 15,6% соответственно. Резистентность *P. aeruginosa* к дорипенему в течение 12 лет не превышала 10% [18].

Этими же авторами был проведен анализ активности дорипенема в отношении цефтазидимрезистентных (МИК ≥ 32 мкг/мл, n = 116) и имипенемрезистентных (МИК ≥ 16 мкг/мл, n=138) штаммов *P. aeruginosa*. От 44,0 до 50,8% цефтазидимрезистентных штаммов были чувствительны к трем карбапенемам. При этом чувствительность к дорипенему была наибольшей (50,8%). В то же время 44,2–51,4% имипенемрезистентных штаммов были чувствительны к дорипенему, цефтазидиму и цефепиму. К меропенему были чувствительны лишь 25,4% имипенемрезистентных штаммов, что являлось наихудшим показателем среди протестированных препаратов [18].

Различия в резистентности синегнойной палочки к трем карбапенемам могут быть объяснены пониженной чувствительностью штаммов *P. aeruginosa* к имипенему и меропенему. К дорипенему штаммы *P. aeruginosa* могут быть резистентны только при наличии двух факторов: потеря порина OprD и нарушение работы эффлюксных помп. Это уменьшает вероятность возникновения резистентности при терапии дорипенемом [17, 19].

Кроме того, есть данные, что карбапенемы в разной степени способны предотвращать рост карбапенемрезистентных мутантов *P. aeruginosa*. Так, при добавлении в агар дорипенема в концентрации 1/2 или 1/4 МИК рост

мутантных колоний *P. aeruginosa* был в 10–100 раз ниже, чем при добавлении имипенема и меропенема [19].

В последние десять лет *A. baumannii* стал одним из ведущих возбудителей нозокомиальных пневмоний, в т. ч. ВАП [5, 20]. Результаты исследования оценки чувствительности к АБП 252 изолятов *Acinetobacter* spp., выделенных в рамках многоцентрового эпидемиологического исследования антибиотикорезистентности возбудителей нозокомиальных инфекций (МАРАФОН) в 25 стационарах 18 городов России в 2011–2012 гг., свидетельствуют об увеличении роли *Acinetobacter* spp. в этиологии нозокомиальных пневмоний в РФ и одновременно о резком нарастании устойчивости изолятов *A. baumannii* к большинству АБП. Рост устойчивости к препаратам данной группы обусловлен, прежде всего, быстрым распространением в различных регионах РФ карбапенемазопродуцирующих штаммов *A. baumannii*, доля которых возросла более чем в 15 раз. Согласно результатам исследования, нечувствительность к карбапенемам (меропенему и имипенему) проявляли 67,5 и 96,0% изолятов соответственно, что на 28,9 и 90,9% выше аналогичных показателей в 2006–2007 гг. Большинство изолятов были также нечувствительны к фторхинолонам – ципрофлоксацину и левофлоксацину (92,1%), аминогликозидам – гентамицину (85,3%), амикацину (86,9%) и тобрамицину (64,7%), а также к триметоприму/сульфаметоксазолу (79,4%) [20].

Как и другие карбапенемы, дорипенем обладает лишь умеренной активностью в отношении этого микроорганизма. Так, в исследовании M. Castanheira et al. имипенем проявлял более высокую активность по сравнению с меропенемом и дорипенемом (в 64,1% для *A. baumannii* $МИК_{50}$ имипенема составлял 1 мкг/мл). $МИК_{50}$ для дорипенема и меропенема были эквивалентны и составляли 2 мкг/мл [15]. В то же время в исследовании in vitro, проведенном S.X. Dong et al., активность этих трех карбапенемов была одинаковой: чувствительны к дорипенему, имипенему и меропенему были 56, 60 и 60% штаммов соответственно при $МИК_{50}$ меньше 0,5 мкг/мл [21].

Причиной резистентности к карбапенемам, как правило, является продукция металло-бета-лактамаз группы VIM, карбапенемаз групп KPC и OXA [20]. Однако дорипенем может обладать активностью в отношении некоторых мультирезистентных штаммов *Acinetobacter* из-за его относительной стабильности под действием некоторых карбапенемаз.

В частности, в исследовании A.M. Somily и соавт. у мультирезистентных штаммов *A. baumannii* резистентность к дорипенему была наименьшей по сравнению с имипенемом и меропенемом – 77,4 против 90,5 и 90,5% соответственно [22]. А в исследовании S. Marti и соавт. было показано, что 19 мультирезистентных *A. baumannii* изолятов, имеющих ген blaOXA-24, были резистентны к этим трем карбапенемам (МИК≥8 мкг/мл), среди 12 изолятов *A. baumannii*, имеющих ген blaOXA-58 и резистентных к дорипенему, было 33%, а резистентных к имипенему и меропенему – 100% [23].

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДОРИПЕНЕМА ПРИ ВЕНТИЛЯТОР-АССОЦИИРОВАННОЙ ПНЕВМОНИИ

Эффективность и безопасность дорипенема при ВАП была доказана в крупных многомасштабных рандомизированных исследованиях [24, 25].

A. Rea-Neto и соавт. в открытом проспективном многоцентровом рандомизированном исследовании III фазы сопоставляли эффективность дорипенема с пиперациллин/тазобактамом при лечении нозокомиальных пневмоний. В исследование было включено 448 взрослых пациента с диагностированной нозокомиальной пневмонией или ранней ВАП (развившейся не позднее 5 суток нахождения на ИВЛ). Стратификация пациентов проводилась на основании наличия/отсутствия ИВЛ и тяжести заболевания. Рандомизация предполагала введение дорипенема внутривенно в течение часа в дозе 500 мг каждые 8 ч либо пиперациллина/тазобактама внутривенно в течение 30 мин в дозе 4,5 г каждые 6 ч. В соответствии с протоколом исследования при выделении у больных метициллинрезистентного стафилококка к лечению добавлялся ванкомицин, а при выделении *P. aeruginosa* – амикацин. По истечении не менее 72 ч терапии парентеральным антибиотиком пациенты могли переводиться на терапию левофлоксацином внутрь в дозе 750 мг/сут. Продолжительность АБТ составляла от 7 до 14 дней. Критерием эффективности являлось клиническое выздоровление, которое оценивалось через 7–14 дней после окончания терапии.

Результаты исследования не выявили статистически значимых различий показателей клинической эффективности в сравниваемых группах, которая составила 81,3% в группе больных, получавших дорипенем, и 79,8% – пиперациллин/тазобактам. Умерли по разным причинам 13,8 и 14,6% больных соответственно.

Частота микробиологического выздоровления в отношении грамотрицательных возбудителей была выше в группе дорипенема, однако различия не были статистически значимыми. При этом резистентность возбудителей к дорипенему отмечалась реже, чем к пиперациллину/тазобактаму. Так, среди P. aeruginosa она составила 7,7 и 27% соответственно, K. pneumoniae – 0 и 44% соответственно.

Оба препарата характеризовались хорошей переносимостью. Частота нежелательных явлений составила 16,1% в группе дорипенема и 17,6% – в группе пиперациллина/тазобактама .

Ограничениями этого исследования эксперты считают открытый дизайн, низкую частоту монотерапии (частое назначение комбинации препарата исследования с аминогликозидом) и исключение пациентов, находящихся в критическом состоянии больных с тяжелыми нарушениями иммунитета [24].

Таким образом, результаты данного исследования доказали клиническую и микробиологическую эффективность дорипенема в лечении ранней ВАП [24, 25].

В другом рандомизированном многоцентровом исследовании III фазы J. Chastre и соавт. провели сравнение эффективности и безопасности дорипенема и ими-

пенема/циластатина в лечении ВАП [26]. В исследование был включен 531 пациент, находившийся в ОРИТ с установленным диагнозом ВАП. Пациенты были стратифицированы в соответствии с длительностью ИВЛ и тяжестью состояния по шкале APACHE II. В исследуемой группе пациенты получали дорипенем 500 мг каждые 8 ч в виде продленной 4-часовой инфузии. В группе сравнения больным назначали имипенем 500–1000 мг каждые 8 ч в виде 30- или 60-минутной инфузии. Продолжительность лечения составила 7–14 дней. На протяжении исследования не разрешалось использование других АМП.

Показатель клинической эффективности к концу лечения составил 68,3% в группе больных, получавших дорипенем, и 64,2% – имипенем/циластатин. Частота выздоровления была выше в группе дорипенема у пациентов, находящихся в более тяжелом состоянии, оцениваемом по шкале APACHE II, а также у более пожилых больных. Важно отметить, что у пациентов с ВАП, обусловленной P. aeruginosa, показатель клинического выздоровления составил 80% в группе дорипенема и 42,9% – в группе имипенема.

Показатель микробиологического выздоровления (эрадикация возбудителя) составил 65% для дорипенема и 35,7% для имипенема/циластатина (все различия статистически недостоверны). Как и в исследовании A. Rea-Neto и соавт. резистентность P. aeruginosa к дорипенему отмечалась значительно реже, чем к препарату сравнения. Среди P. aeruginosa были исходно устойчивыми к дорипенему или приобрели резистентность во время лечения (МПК > 8 мг) 5 из 28 (18%) штаммов возбудителей. Показатель устойчивости среди P. aeruginosa к имипенему/циластатину составил 64%. Резистентными к препарату были 16 из 25 штаммов (p = 0,001). Не было отмечено статистически значимых различий в уровне смертности среди обеих групп лечения [26].

Результаты исследования показали, что дорипенем не менее эффективен, чем имипенем, в лечении ВАП, при этом резистентность P. aeruginosa статистически значимо ниже к дорипенему.

Таким образом, два крупных рандомизированных клинических исследования продемонстрировали эффективность дорипенема в лечении ВАП, не уступающую препарату сравнения.

Позднее было проведено несколько исследований дорипенема, включавших в том числе больных ВАП. Так, в исследовании PROUD (Prospective study on the Usage patterns of Doripenem in the Asia-Pacific region – проспективном исследовании по особенностям применения дорипенема в Азиатско-Тихоокеанском регионе) 216 больных нозокомиальной пневмонией, включая ВАП, а также осложненные антраабдоминальные инфекции и осложненные инфекции мочеполовых путей, получали дорипенем. У 39 больных (27,7%) исходно была диагностирована бактериемия. Основными возбудителями были *A. baumannii* (30,5%), *E. coli* (21,3%), *K. pneumoniae* (21,3%), *P. aeruginosa* (20,6%). У некоторых больных

ДОРИПРЕКС®

Доверьте профессионалам жизнь пациентов

Оригинальный карбапенем для терапии тяжелых госпитальных инфекций

Сокращенная информация по применению Торговое название препарата: Дорипрекс®. **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 (КК ≥50 мл/мин) или (и) 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 часов 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: октябрь 2016

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

было идентифицировано более одного возбудителя. В 86,6% случаев дорипенем использовался в монотерапии. В 62% случаев дорипенем являлся второй линией лечения. Средняя продолжительность лечения дорипенемом составляла 7,9 дня. Клиническое излечение отмечено у 86,7 из 165 оцениваемых больных. Эффект был наилучшим при антраабдоминальных инфекциях (93,9%) и наихудшим при ВАП (79,6%). Смертность от разных причин составила 22,7% [27].

В связи с высокой актуальностью *Pseudomonas aeruginosa* – патогена, трудно поддающегося терапии, у пациентов с тяжелыми нозокомиальными инфекциями, Jenkins SG с соавт. был выполнен метаанализ в подгруппе больных, участвовавших в 4 рандомизированных клинических исследованиях дорипенема III фазы. Целью данного анализа являлось уточнение клинической и микробиологической эффективности дорипенема при лечении разнообразных нозокомиальных инфекций (осложненных интраабдоминальных инфекций, нозокомиальной пневмонией, в т. ч. ВАП), обусловленных *P. aeruginosa* [28]. Клиническая эффективность дорипенема при лечении нозокомиальных пневмоний, вызванных *P. aeruginosa*, составила 59,6% (31/52) по сравнению с 32,8% (19/58) у препаратов сравнения ($p < 0,05$). Частота микробиологической эрадикации также была выше при использовании дорипенема, однако различия не достигали статистической значимости. Взвешенные различия в частоте достижения клинического эффекта среди всех больных были в пользу дорипенема и составили 16% (95%-ный доверительный интервал -3,1–29). Таким образом, показатели частоты клинически успешного лечения осложненных интраабдоминальных инфекций и ВАП, обусловленных *P. aeruginosa*, свидетельствовали в пользу дорипенема.

Число пациентов, у которых в результате лечения развилось одно и более нежелательных явлений или серьезных нежелательных явлений, было сопоставимо при терапии дорипенемом и препаратами сравнения.

Результаты данного метаанализа с высоким уровнем доказательности (IA) свидетельствуют о преимуществах дорипенема при лечении инфекции, обусловленной *P. aeruginosa*.

В 2015 г. опубликован метаанализ, обобщивший результаты основных исследований применения дорипенема. Целью работы явилось сравнение эффективности и безопасности дорипенема при лечении бактериальных инфекций. Анализу подверглись 2 542 случая различных инфекционных заболеваний за период 2008–2014 гг. [29].

На примере сравнения с различными АБП (имипенем/циластатин, меропенем, левофлоксацин, пиперациллин/тазобактам) исследователи оценивали клиническую эффективность дорипенема, частоту успешного микробиологического ответа, а также нежелательные явления и смертность от всех причин.

Проведенный метаанализ выявил следующие закономерности. При сравнении с различными АБП, используемыми при эмпирической терапии нозокомиальных инфекций, назначение дорипенема характеризовалось аналогичной частотой положительного клинического и микробиологического ответа: отношение шансов (ОШ) составило 1,26 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,93–1,69, $p = 0,13$).

Для анализа безопасности лечения было выполнено сравнение частоты нежелательных явлений и смертности от всех причин. Дорипенем демонстрировал аналогичную препаратам сравнения частоту нежелательных явлений и показатели смертности от всех причин (для частоты нежелательных явлений ОШ = 1,10, 95% ДИ = 0,90–1,35, $p = 0,33$; для смертности от всех причин ОШ = 1,08, 95% ДИ = 0,77–1,51, $p = 0,67$). Дорипенем был не менее эффективен и не менее безопасен по сравнению с другими препаратами при лечении НП и НП-ИВЛ [29].

Заключением метаанализа, имеющим уровень доказательности IA, является вывод о том, что дорипенем является эффективным и хорошо переносимым препаратом при сравнении с другими АБП при лечении нозокомиальных пневмоний, а также интраабдоминальных инфекций и осложненных инфекций мочевыводящих путей.

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЕ ПРЕИМУЩЕСТВА ДОРИПЕНЕМА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ВЕНТИЛЯТОР-АССОЦИИРОВАННОЙ ПНЕВМОНИИ

На сегодняшний день выполнено несколько исследований по оценке фармакоэкономической эффективности дорипенема при ВАП.

В исследовании S. Merchant и соавт. [30] изучали затраты на лечение ВАП при использовании дорипенема и имипенема/циластатина. Сравнивали длительность стационарного лечения, нахождения в ОРИТ и необходимость проведения ИВЛ. Медиана длительности стационарного лечения была меньше в группе дорипенема (22 дня), чем в группе имипенема/циластатина (27 дней; $p = 0,010$). Медиана длительности ИВЛ была значительно ниже для дорипенема (7 против 10 дней; $p = 0,034$). Медиана нахождения в ОРИТ не различалась между группами (12 против 13 дней). Уровни клинического выздоровления и смертности между группами не различались.

Сходные данные получены в исследовании L.J. McGarry [31].

На основании совокупного анализа двух проспективных рандомизированных многоцентровых исследований дорипенема у пациентов с ВАП Kongnakorn и соавт. разработали фармакоэкономическую модель из расчета на 10 000 пациентов. Оценивали ответ на терапию, смертность, длительность стационарного лечения и нахождения в ОРИТ, длительность ИВЛ, частоту развития устойчивости P. aeruginosa. В группе дорипенема затраты были меньше в среднем на 7 000 долл. на пациента по сравнению с имипенемом/циластатином. Эти различия на 95% были обусловлены сокращением длительности стационарного лечения. Кроме того, частота развития устойчивости P. aeruginosa к дорипенему отмечалась на 52% реже. Эти результаты показывают, что применение дорипенема имеет фармакоэкономические преимущества перед имипенемом/циластином при лечении ВАП [32].

В российском фармакоэкономическом исследовании сравнивали дорипенем с имипенемом/циластатином и меропенемом в лечении ВАП [33]. Фармакоэкономический

анализ был проведен с использованием метода минимизации затрат. Было выявлено, что суммарные затраты на лечение в группе дорипенема были в 1,2–1,4 раза ниже, чем затраты на лечение в группе меропенема. Экономия составляет от 1,7 до 3,5 млн руб. на 100 пролеченных пациентов независимо от стоимости меропенема в регионах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время при лечении ВАП наблюдается потребность в новых карбапенемах в связи с неуклонным ростом устойчивости нозокомиальных штаммов микроорганизмов в ОРИТ к большинству АБП. Дорипенем – новый парентеральный 1-бета-метил-карбапенем. В клинических исследованиях препарат продемонстрировал эффективность и безопасность использования при ВАП. Дорипенем обладает высокой активностью против большинства грам(-)-возбудителей ВАП, низким потенциалом селекции резистентных микроорганизмов, хорошей переносимостью. На сегодняшний день доказаны также фармакоэкономические преимущества применения дорипенема при лечении ВАП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чучалин А.Г., Гельфанд Б.Р. Нозокомиальная пневмония у взрослых: Российские национальные рекомендации. М., Компания Боргес, 2009, 90 стр.
2. Kalil A, Metersky M, Klompas M et al. Management of adults with hospital-acquired and Ventilator-associated pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis,* 2016, 63(5): 575-582.
3. Суворова М.П., Яковлев С.В., Басин Е.Е и соавт. Современные рекомендации по антибактериальной терапии нозокомиальной пневмонии в ОРИТ на основании многоцентрового мониторинга возбудителей и резистентности в лечебно-профилактических учреждениях России. Фарматека, 2015, 14(307): 46-50.
4. Wang Y, Eldridge N, Metersky ML, et al. National trends in patient safety for four common conditions, 2005–2011. *N Engl J Med,* 2014, 370: 341-51.
5. Heyland DK, Cook DJ, Grifith L et al., The attributable morbidity and mortality of ventilator-associated pneumonia in the critically ill patient. The Canadian Critical Trials Group. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999, 159(4 Pt 1): 1249-56.
6. Melsen WG, Rovers MM, Groenwold RH, et al. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis of individual patient data from randomised prevention studies. *Lancet Infect Dis,* 2013, 13: 665-71.
7. Muscedere JG, Day A, Heyland DK. Mortality, attributable mortality, and clinical events as end points for clinical trials of ventilator-associated pneumonia and hospital-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis,* 2010, 51(suppl 1): 120-5.
8. Kollef MH, Hamilton CW, Ernst FR. Economic impact of ventilator-associated pneumonia in a large matched cohort. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2012, 33: 250-6.
9. Livermore DM. Doripenem: antimicrobial profile and clinical potential . *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.,* 2009, 63: 455-458.
10. Петухова И.Н., Дмитриева Н.В. Роль дорипенема в лечении тяжелых госпитальных инфекций. Эффективная фармакотерапия. Онкология, гематология и радиология, 2014, 2(37): 5-15.
11. Fritsche T.R., Sader H.S., Stillwell M.G., Jones R.N. Antimicrobial activity of doripenem tested against prevalent Gram-positive pathogens: results from a global surveillance study (2003-2007). *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.,* 2009, 63(4): 440446.
12. Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Склеенова Е.Ю. и соавт. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов Enterobacteriaceae в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования МАРАФОН в 2011-2012 гг. *Клин Микробиол Антимикроб Химиотер.,* 2014, 16(4): 254-265.
13. Mendes RE, Rhomberg PR, Bell JM et al. Doripenem activity tested against a global collection of Enterobacteriaceae, including isolates resistant to other extended-spectrum agents. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.,* 2009, 63: 415-425.
14. Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Склеенова Е.Ю. и соавт. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов Pseudomonas aeruginosa в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования МАРАФОН в 2011-2012 гг. *Клин Микробиол Антимикроб Химиотер.,* 2014, 16(4): 273-279.
15. Castanheira M, Jones RN, Livermore DM. Antimicrobial activities of doripenem and other carbapenems against *Pseudomonas aeruginosa,* other nonfermentative bacilli, and *Aeromonas* spp. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.,* 2009, 63(4): 426-433.
16. Gales AC, Azevedo HD, Cereda RF et al. Antimicrobial activity of doripenem against Gram-negative pathogens: results from INVITA-A-DORI Brazilian study. *Braz. J. Infect. Dis.,* 2011, 15(6): 513-520.
17. Mushtaq S, Ge Y, Livermore DM. Doripenem versus *Pseudomonas aeruginosa* in vitro: activity against characterized isolates, mutants, and transconjugants and resistance selection potential. *Antimicrob. Agents Chemother.,* 2004, 48(8): 3086-3092.
18. Fujimura T, Anan N, Sugimori G et al. Susceptibility of Pseudomonas aeruginosa clinical isolates in Japan to doripenem and other antipseudomonal agents. *Int. J. Antimicrob. Agents.,* 2009, 34(6) : 523-528.
19. Sakyo S, Tomita H, Tanimoto K et al. Potency of carbapenems for the prevention of carbapenem-resistant mutants of *Pseudomonas aeruginosa:* the high potency of a new carbapenem doripenem. *J. Antibiot. (Tokyo),* 2006, 59(4): 220-228.
20. Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Склеенова Е.Ю. и соавт. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов Acinetobacter spp. в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования МАРАФОН в 2011-2012 гг. *Клин Микробиол Антимикроб Химиотер.,* 2014, 16(4): 266-272.
21. Dong SX, Wang JT, Chang SC. Activities of doripenem against nosocomial bacteremic drug-resistant Gram-negative bacteria in a medical center in Taiwan. *Microbiol. Immunol. Infection.,* 2012, 45: 59-464.
22. Somily AM, Absar MM, Arshad MZ et al. Antimicrobial susceptibility patterns of multidrug-resistant Pseudomonas aeruginosa and Acinetobacter baumannii against carbapenems, colistin, and tigecycline. *Saudi Med. J.,* 2012, 33(7): 750-755.
23. Marti S, Sanchez-Cespedes J, Alba V, Vila J. In vitro activity of doripenem against *Acinetobacter baumannii* clinical isolates. *Int. J. Antimicrob. Agents,* 2009, 33(2): 181-182.
24. Белоусов Ю.Б., Зырянов С.К., Штейнберг Л.Л. Карбапенемы (имипенем, меропенем, дорипенем) в лечении нозокомиальной пневмонии: современное состояние проблемы. *Фарматека*, 2011, 15(228): 16-23.
25. 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(7): 2113-26.
26. 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(4): 1089-96.
27. Mustafa M, Chan WM, Lee C et al. A PROspective study on the Usage patterns of Doripenem in the Asia-Pacific region (PROUD study). *Int. J. Antimicrob. Agents,* 2014, 43(4): 353-360.
28. Jenkins SG, Fisher AC, Peterson JA, Nicholson SC, Kaniga K. Meta-analysis of doripenem vs comparators in patients with pseudomonas infections enrolled in four phase III efficacy and safety clinical trials. *Curr Med Res Opin,* 2009 Dec, 25(12): 3029-36.
29. Qu XY, Hu TT, Zhou W. A meta-analysis of efficacy and safety of doripenem for treating bacterial infections. *Braz J Infect Dis,* 2015 Mar-Apr, 19(2): 156-62.
30. Merchant S, Gast C, Nathwani D et al. Hospital resource utilization with doripenem versus imipenem in the treatment of ventilator-associated pneumonia. *Clin Ther,* 2008, 30(4): 717-33.
31. McGarry LJ, Merchant S, Nathwani D et al. Economic assessment of doripenem versus imipenem in the treatment of ventilator-associated pneumonia. *J Med Econ,* 2010, 13(1): 142.
32. Kongnakorn T, Mwamburi M, Merchant S et al. Economic evaluation of doripenem for the treatment of nosocomial pneumonia in the US: discrete event simulation. *Curr Med Res Opin,* 2010, 26(1): 17-24.
33. Белоусов Ю.Б., Зырянов С.К., Штейнберг Л.Л. Фармакоэкономические аспекты применения различных карбапенемов (имипенем/циластатин, меропенем, дорипенем) в лечении нозокомиальной пневмонии. *Земский врач,* 2013, 1: 15-20.

10.21518/2079-701X-2016-15-52-57

Т.Н. БИЛИЧЕНКО, д.м.н., Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства, Москва

ГРИПП 2016 ГОДА

Начало 2016 г. было отмечено эпидемической циркуляцией вирусов гриппа и подъемом заболеваемости гриппом и острыми респираторными вирусными инфекциями на протяжении с 2-й и по 16-ю нед. года. Пик эпидемии пришелся на 4–5-ю нед. (25–31.01 и 01.02–07.02.2016), когда превышение эпидемических порогов было отмечено в 74 и 68 субъектах соответственно всех федеральных округов РФ с вовлечением в эпидемический процесс всех возрастных групп населения. В структуре циркулирующих вирусов на высоте эпидемии преобладали вирусы гриппа A(H1N1)pdm09 (82,0–85,0%), а к концу эпидемии зарегистрировано увеличение числа больных, вызванное вирусом гриппа В. Проводимая вакцинопрофилактика гриппа доказала свою эффективность. С учетом характеристик выделенных вирусов гриппа в состав вакцин против гриппа по рекомендации ВОЗ на 2016–2017 гг. были внесены изменения.

Ключевые слова: *грипп, эпидемиология, профилактика.*

T.N. BILICHENKO, MD
Research Institute of Pulmonology, FMBA of Russia

INFLUENZA: 2016 RESULTS

The beginning of 2016 was marked by an epidemic circulation of influenza viruses and a rise in the incidence of influenza and acute respiratory viral infections from the 2nd till the 16th week of the year. The epidemic peaked in week 4-5 (25-31.01.2016 and 01.02-07.02.2016) when the epidemic thresholds were exceeded in 74 and 68 subjects, respectively, in all federal districts of the Russian Federation, and all age groups were involved into the epidemic process. Among the circulating viruses, influenza A(H1N1)pdm09 was predominating (82,0–85,0%), and by the end of the epidemic the number of patients with influenza virus type B increased. Seasonal influenza vaccination has proved to be effective. Based on the characteristics of the isolated influenza viruses, the composition of influenza vaccines for 2016-2017 was changed as recommended by the WHO.

Keywords: *influenza, epidemiology, prevention.*

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), заболеваемость людей гриппом наблюдается повсеместно, и пораженность ежегодно колеблется, по расчетам, от 5 до 10% среди взрослых и от 20 до 30% среди детей. С начала 2016 г. в России, как и в ряде других стран мира, отмечалась активизация вирусов гриппа (ВГ), что сопровождалось эпидемическим подъемом заболеваемости населения [1–3]. В России, по данным центров мониторинга гриппа ВОЗ, за первую неделю 2016 г. с 1 по 3 января были выделены следующие вирусы: A(H1N1)pdm09 A/South Africa/3626/2013 – 65% из всех выявленных случаев; A(H3N2) A/Hong Kong/4801/2014 – 12,5%; B/Brisbane/60/2008 (линия Victoria) – 12%; A(H3N2) A/Switzerland/9715293/2013 – 7%; B/Phuket/3073/2013 (линия Yamagata) – 3%; A(H3N2) A/Samara/73/2013 – 0,5%.

ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

Вирусы гриппа А и В являются важными возбудителями респираторных заболеваний человека. ВГ представляют род Orthomyxovirus в составе семейства Orthomyxoviridae. По различию специфических антигенов нуклеопротеина (НП) и матриксного белка они делятся на 3 типа: А (1933), В (1940) и С (1949). Оба типа вирусов (и А, и В) вызывают сезонные эпидемии гриппа, а с межсезонья – спорадические случаи и вспышки. В умеренном климате сезонные эпидемии обычно наблюдаются зимой, в то время как в тропических регионах грипп может наблюдаться в течение всего года. ВГ типа А описаны по номенклатуре, включающей биологического хозяина, географическое происхождение, номер штамма и год его выделения. Вирусы гриппа А делятся на подтипы по разным белкам на их поверхности: гемагглютинин (Н) и нейраминидаза (N). Антигенная классификация по поверхностным белкам Н и N дана в скобках, например А/Гонконг/1/68(H3N2). Вместе с тем H5N1-вирус имеет H5- и N1-белок, а H7N9 – H7- и N9-белок. Возможно много комбинаций Н- и N-белков. Всего насчитывается 17 антигенных подтипов гемагглютинина (H1–H17) и 10 подтипов нейраминидазы (N1–N10) [4]. Тип А: наиболее опасный тип вируса, который дает вспышки каждые 2–3 года, способен к мутации с образованием нового штамма, тяжелые симптомы болезни с высокой лихорадкой, может быть причиной смерти и, кроме человека, может поражать некоторых животных, птиц, свиней, лошадей. Среди штаммов вируса гриппа В и С подтипы не выделяются, т. к. вариантов антигенов Н и N у них значительно меньше. Все подтипы вируса гриппа обнаруживают только у водоплавающих птиц.

Среди людей широко распространены подтипы гриппа А, которые в настоящее время циркулируют: H1N1-, H1N2- и H3N2-вирусы. Тип В менее тяжелый, чем тип А, поражает ранее не болевших детей, дает небольшие вспышки, формирует иммунитет, мутации редкие.

Вирусами гриппа A(H5N1), A(H7N7), A(H7N9) и A(H9N2) болеют птицы, и при контакте от них человек может заболеть «птичьим гриппом».

Пандемический вирус гриппа 2009 г. A(H1N1) имел характеристики, которые ранее не встречались, был чрезвычайно заразен и вызвал пандемию гриппа. Этот вирус очень опасен, т. к. дает значительное число осложнений гриппа. Пандемический вирус A(H1N1)pdm09 с 2009 г. в настоящее время свободно циркулирует среди людей как сезонный вирус гриппа.

Первая пандемия гриппа была в 1918–1919 гг. «Испанский грипп» был причиной 20–50 млн смертей в мире. Значительные пандемии были в 1957 и 1968 гг., но с меньшим количеством летальных исходов.

Вирус гриппа А уникально приспособлен к размножению в клетках человека, животных и птиц благодаря своей структуре: 1) односетевая сегментированная РНК, каждый сегмент которой имеет самостоятельную транскрипцию РНК вируса гриппа, что способствует реассортации РНК частиц разных вирусов; 2) мембрана вируса из 2 липидных слоев, которая формируется за счет клетки хозяина и состоит из матричного белка мембраны – М1 и трансмембранного белка (только в типе А – М2); 3) типоспецифический антиген НП, по которому разделяют вирусы гриппа на типы А, В и С; 4) матричные полипептиды Р, ассоциированные с НП, осуществляют РНК-транскрипцию вириона (полимераза РА, РВ1, РВ2); 5) большой гликопротеид гемагглютинин (Н), который осуществляет адсорбцию вирионов на клеточных рецепторах мембраны клетки и синтезируется как отдельный первичный продукт одного гена. У человека, свиней и лошадей наибольшее значение имеют три подтипа Н: Н1, Н2 и Н3; 6) полипептид нейраминидазы (N) является гликопротеидом с субъединицами, он обладает способностью нарушать поверхностные гликопротеиды клеток. У человека, свиней и лошадей наибольшее значение имеют два подтипа N: N1 и N2, 7) неструктурные белки (NS1 и NS2) направлены на локальное подавление системы интерферона и создание местной иммуносупрессии.

Вирусы гриппа обладают способностью к изменчивости поверхностных гликопротеидов (Н и N) и относительно низкой иммуногенностью. Частичная антигенная изменчивость поверхностных гликопротеидов (например, обусловленная точечными мутационными процессами), называемая антигенным дрейфом, является причиной развития эпидемии каждые 2–3 года. Крупная или полная замена одного подтипа Н (реже N) на другой, называемая шифтом, приводит к развитию пандемии гриппа. Ядерная фаза репликации вирусов гриппа зависит от ДНК клетки хозяина, фрагментарность их генома обусловливает аномальную склонность к рекомбинации и генетическим пересортировкам. Генетическая рекомбинация между вирусом гриппа А человека и животных или птиц прослеживается каждые 10 лет. Вирус гриппа типа В не демонстрирует антигенные шифты из-за отсутствия резервуара гриппа среди животных и не подразделяется на подтипы. Однако одновременная циркуляция 2 различных антигенных линий гриппа В (Виктория и Йамагата) была зафиксирована во многих территориях мира [5].

Грипп – воздушно-капельная инфекция. Пути заражения: воздушно-капельный, контактный, контактно-бытовой. Входные ворота – эпителий респираторного тракта. Схема развития инфекции следующая: после проникновения вируса гриппа в дыхательные пути гемагглютинин (НА) вируса активируется протеазами хозяина и связывается с сиаловой кислотой эпителиальной клетки, методом эндоцитоза проникает внутрь клетки, где происходит размножение и сборка вирионов за счет структур клетки хозяина, транспортировка вирионов на поверхность клетки, в оболочке которой находятся Н-, N- и М2-каналы. После сборки вирионов нейраминидаза (NA) разрушает мостик с поверхностью клетки и сиаловой кислотой и высвобождает новые вирусы.

Инкубационный период при гриппе колеблется от 1-го до 4 дней, в среднем составляя 2 дня. У младенцев и детей раннего возраста передача выделяемых вирусов может начаться перед самым началом появления симптомов и продолжаться в течение 2 нед. после начала заболевания, тогда как у взрослых выделение вируса обычно непродолжительное. Дети, посещающие дошкольные учреждения и школы, являются важным источником распространения гриппа среди населения [6].

Клинические синдромы у больного гриппом связаны с поражением эпителия респираторного тракта, подавлением функции макрофагов и Т-лимфоцитов, развитием вторичной бактериальной инфекции, виремии, токсикоза с поражением капилляров, нейротоксическим синдромом. По данным 2009 г., среднетяжелое и тяжелое течение гриппа среди пациентов, обратившихся за медицинской помощью, встречалось в 76% случаев [6–8].

Среди людей широко распространены подтипы гриппа А, которые в настоящее время циркулируют: H1N1-, H1N2- и H3N2-вирусы. Тип В менее тяжелый, чем тип А, поражает ранее не болевших детей, дает небольшие вспышки, формирует иммунитет, мутации редкие

Ранняя диагностика гриппа имеет большое значение для правильного лечения и своевременной оценки эпидемиологической ситуации. Специфическая диагностика гриппа основана на выделении вируса гриппа из культуры клеток (оптимально в течение 3 дней от начала болезни), индикации и детекции вирусной нуклеиновой кислоты из мазков с помощью полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) в режиме реального времени (оптимально в течение 7 дней от начала болезни), быстром диагностическом тесте на наличие антигена вируса гриппа отпечатков и смывов со слизистой зева, носоглотки и мокроты с помощью иммунофлюоресцентного или иммуноферментного методов. Специфичность этих тестов составляет приблизительно 90–95%, а их чувствительность – приблизительно 50–70% в сравнении с культуральным методом или ОТ-ПЦР. Однако чувствительность варьирует, и в целом она выше у детей, чем у взрослых, и выше при гриппе А, чем при гриппе В [9, 10].

Если у пациента тяжелое течение гриппа, то для исследования может быть взят аспират из нижних отделов дыхательных путей, который следует хранить в холодильной камере и исследовать в течение 48–72 ч, а при невозможности исследования заморозить и хранить при температуре -70 °С. Серологические исследования показывают увеличение титра IgG-антиН и комплементсвязывающих антител в 4 и более раза в течение 10–14 дней и свидетельствуют о перенесенном гриппе. Если генети-

ческие маркеры значимого вируса не могут полностью объяснить тяжесть клинических проявлений гриппа, то необходимо проводить вирусологическое исследование как можно раньше, чтобы выявить новый штамм вируса для создания вакцины, его тестирование по стандартному репрезентативному набору антител, а также определить генетические маркеры резистентности вируса к противовирусным препаратам [11].

Грипп дает ряд осложнений со стороны респираторной системы: пневмония первичная и вторичная бактериальная, обычно вызываемая *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae* или *Staphylococcus aureus*, является частым осложнением гриппа, особенно у лиц преклонного возраста и лиц с определенными хроническими заболеваниями, эмпиема плевры, абсцесс легких, круп, бронхиолит, обострение хронических болезней легких, острый респираторный дистресс-синдром, молниеносная форма гриппа с летальным исходом. Вакцинация против *Pneumococcus* пациентов с повышенным риском заболевания и лечение тяжелого заболевания противовирусными и антимикробными препаратами могут снизить смертность от ассоциированных с гриппом респираторных инфекций [4, 12–14]. Кроме того, при гриппе имеют место и нереспираторные осложнения: фебрильные судороги, синдром токсического шока с энцефалопатией и дистрофией печени (синдром Рейе), сепсис, миозит и миоглобинурия, миокардит, острый средний отит, менингит и другие неврологические осложнения, включая синдром Гийена – Барре, поперечный миелит и энцефалит, риск развития умственной недостаточности при воздействии вируса на плод во II триместре беременности. Частота осложнений у заболевших гриппом достигает 30% [7].

Для профилактики распространения гриппа большое значение имеют общие санитарно-гигиенические мероприятия, направленные на снижение распространения гриппа (отделение больного от здоровых, ношение маски, мытье рук, влажная уборка помещений, где находится больной гриппом) и своевременное лечение с применением противовирусных лекарственных средств. Имеется 2 классических антивирусных препарата для применения при гриппе: (i) ингибиторы трансмембранных ионных каналов (протеин M2) (амантадин, римантадин) и (ii) ингибиторы нейраминидазы (осельтамивир и занамивир и недавно появившиеся – перамивир и ланинамивир) [4]. ВОЗ рекомендует ингибиторы нейраминидазы как препараты первого ряда для лечения, требующего антивирусной терапии, т. к. циркулирующие в настоящее время вирусы резистентны к M2-ингибиторам. Устойчивость пандемического ВГ A(H1N1)2009 к адамантану в 2009–2010 гг. достигала 73%, но ВГ сезонный сохранял чувствительность.

Лицам повышенного риска ингибиторы M2 должны назначаться в самом начале заболевания. Из ингибиторов N наиболее широко применяется осельтамивир, при этом собраны данные по его безопасности, в т. ч. при лечении детей раннего возраста и беременных женщин. Раннее и широкое применение ингибиторов N ассоциируется со снижением числа госпитализаций и снижением смертности, особенно в период пандемии 2009 г. [12, 13].

Осельтамивир карбоксилат – это активный метаболит осельтамивира – селективный ингибитор нейраминидазы вирусов гриппа, что ограничивает проникновение вируса в клетку, выход вириона из клетки по окончании цикла размножения и поражение новых клеток вирусом гриппа A и B. Устойчивость к Тамифлю вирусов гриппа A(H1N1) – 58,3% (кроме A(H1N1)2009) и A(H3N2) – 21,0%. Занамивир применяется для лечения гриппа A и B у людей в возрасте 7 лет и старше. При применении этих препаратов установлены побочные эффекты: при приеме осельтамивира – тошнота, рвота и диарея. Занамивир не рекомендован пациентам с астмой, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и другими заболеваниями легких и сердечно-сосудистой системы.

Эпидемический подъем заболеваемости гриппом и ОРВИ в целом в России зарегистрирован на 2-й календарной неделе 2016 г. (11–17.01.2016) в 13 субъектах Российской Федерации (РФ) [2]. Пик эпидемии пришелся на 4—5-ю нед. (25–31.01.2016 и 01.02–07.02.2016), когда превышение эпидемических порогов было отмечено в 74 и 68 субъектах соответственно всех федеральных округов РФ с вовлечением в эпидемический процесс всех возрастных групп населения. В структуре циркулирующих вирусов преобладали вирусы гриппа A(H1N1)2009 (82,0–85,0%).

Снижение активности эпидемического процесса отмечалось к 8-й нед. и 16-й нед. не превышало пороговый уровень. В структуре респираторных вирусов превалировали вирусы негриппозной этиологии (65%), а среди вирусов гриппа доминировал вирус гриппа B.

По данным Центра экологии и эпидемиологии гриппа (ЦЭЭГ), на сотрудничающих с ЦЭЭГ территориях в 10 городах РФ превышение эпидемического порога заболеваемости ОРВИ по отношению к среднему показателю по РФ (69,3 на 10 000 населения) регистрировали с 3-й (83,1 на 10 000 населения) по 7-ю нед. (76,4) 2016 г.; максимальные показатели были отмечены на 4-й нед. 2016 г. (136,6), что было значительно выше, чем в предыдущем сезоне (105,7) (*рис. 1, 2*) [3].

Частота положительных на грипп проб составила 21,6%, при этом более часто грипп детектировали методом ПЦР; эффективность изоляции в чувствительных культурах (MDCK и куриных эмбрионах) также была высокой – 31,8%, что связано с предварительным отбором положительных проб для выделения в чувствительных системах (по данным ПЦР) (*рис. 3*) [3]. Данные обнаружения вирусной РНК, антигенов и выделения штаммов подтверждены с помощью серодиагностики: частота диагностических приростов титров антител к вирусу гриппа A(H1N1)pdm09 составила 32,4%, гриппа B – 2,0%.

На пике заболеваемости гриппом и ОРВИ зарегистрировано максимальное количество случаев внебольничной пневмонии (ВП) – 23–26 случаев в неделю, что превысило уровень 2015 г. в 1,9–2,3 раза и выше среднего многолетнего уровня (за 4 года) на 45–56%. При этом около 1% заболеваний закончились летальным исходом, что превысило средние многолетние уровни на 11–36% [2].

С декабря 2015 г. в ЦЭЭГ поступила информация и секционные материалы от 92 пациентов с летальными

исходами после перенесенных тяжелых острых респираторных заболеваний: из Москвы (46), Оренбурга (10), Владимира (11), Тулы (15), Биробиджана (1), Пензы (3) и Ярославля (6). В материалах от пациентов из Москвы и Тулы (58) РНК вируса гриппа A(H1N1)pdm09 была детектирована методом ПЦР в 64% [3]. Результаты генетического анализа гемагглютинина (НА), полученные в совместных исследованиях эпидемических штаммов вируса гриппа A(H1N1)pdm09, выделенных в Москве и Санкт-Петербурге в декабре 2015 г. – январе 2016 г., сотрудниками ФГБУ «НИИ гриппа», а также зарубежными коллегами, показали, что в популяции этого вируса появились два новых субклайда в клайде 6B (6B1 и 6B2).

Остальные города передали материалы, где была предварительно выявлена РНК вируса гриппа A(H1N1) pdm09. Средний возраст погибших составил 54,5 года (от 29 до 86 лет, один ребенок в возрасте 4 лет), 55,0% составили мужчины, среднее число дней до летального исхода – 10,9 (от 5 до 32). Ни в одном из случаев пациенты не получали ранней противовирусной терапии, а также не были привиты против гриппа.

Тяжелые формы заболевания у вакцинированных против гриппа отсутствовали, что подтверждает эффективность иммунизации. Летальность была обусловлена сопутствующими заболеваниями и поздним обращением за медицинской помощью. В ходе подготовки к эпидемическому сезону 2015–2016 гг. было привито 44,9 млн человек, что составляет 31,3% общей численности населения страны.

Данные центров мониторинга гриппа в России согласуются с информацией Национальных центров гриппа из 96 стран [1]. На период с 22.02–06.03.2016 в них исследовали 159 429 лабораторных образцов, среди которых 47 202 были положительны на вирус гриппа, среди них 35 026 (74,2%) были типированы как грипп А и 12 176 (25,8%) – как грипп В. В 15 851 случаях (87,3%) подтипом вируса гриппа был A(H1N1)pdm09 и 2 300 (12,7%) – грипп A(H3N2). Среди вирусов В 588 (25,2%) приходились на линию B-Yamagata и 1 747 (74,8%) – на линию B-Victoria.

Рисунок 1. **18.01–24.01.2016 в России. Данные центров мониторинга гриппа ВОЗ в России (WHO NIC at Research Institute of Influenza and D.I. Ivanovsky Institute of Virology)**

Рисунок 2. **Динамика средних показателей заболеваемости гриппом и ОРВИ по совокупному населению на 10 опорных базах ЦЭЭГ в сезонах 2014–2015 и 2015–2016 гг.**

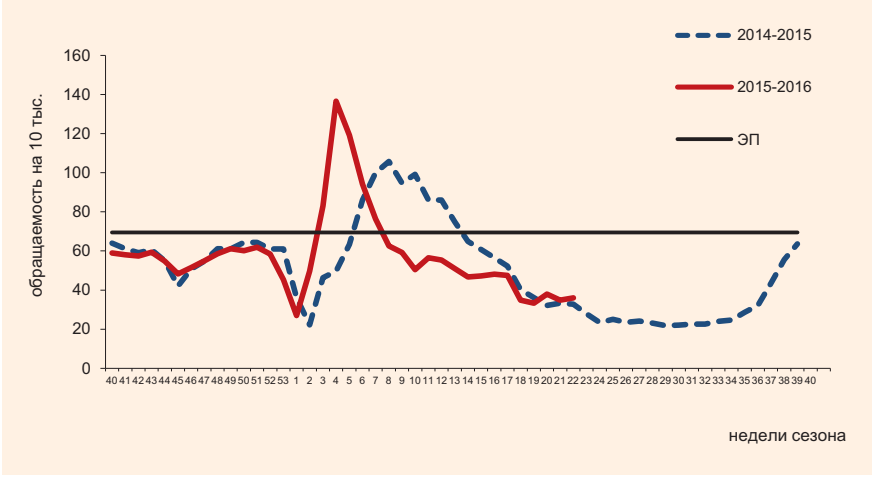
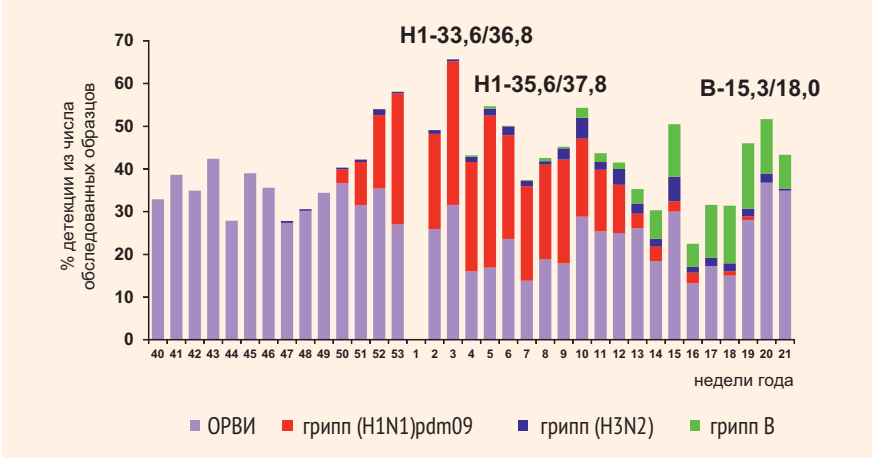


Рисунок 3. **Динамика обнаружения вирусов гриппа А и В в клинических материалах в эпидемическом сезоне 2015–2016 гг. в ЦЭЭГ и на его опорных базах**



Для того чтобы добиться оптимальной эффективности вакцины против вирусов, превалирующих как в Северном, так и Южном полушарии, антигенная структура вакцин пересматривается дважды в год и конкретизируется в соответствии с антигенной характеристикой циркулирующих вирусов гриппа, определенных ВОЗ в рамках глобальной системы эпиднадзора за гриппом (GISRS). Последние рекомендации ВОЗ можно найти по адресу: http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/en/index.html.

Вакцинация против гриппа – надежный способ защиты против опасной вирусной инфекции, а вакцинация против пневмококка – снижает риск заболевания пневмококковой пневмонией и другими пневмококковыми инфекциями (отит, заболевания нижних дыхательных путей, менингит и др.). На эпидемический сезон 2016–2017 гг. для стран Северного полушария Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) рекомендуется 3-валентная вакцина против гриппа, содержащая следующие штаммы: A/Калифорния/7/2009 (H1N1)pdm-подобный вирус, A/Гонконг/4101/2014 (H3N2)-подобный вирус, B/Брисбен/60/2008-подобный вирус. В 4-валентную вакцину рекомендовано ввести дополнительного штаммы B/Phuket/3073/2013-подобного вируса гриппа [13].

С целью профилактики гриппа на территориях Российской Федерации регулярно проводится вакцинопрофилактика среди населения групп повышенного риска заболевания и тяжелого течения гриппа, которые представлены в национальном календаре прививок (*табл.*). Повышенный риск тяжелого течения гриппа имеют дети до 5 лет и взрослые старше 65 лет (риск летальных исходов в 11,3 раза выше, чем среди всего населения), беременные женщины (риск тяжелого гриппа в 4,3 раза выше), лица, имеющие хронические заболевания. Быстро распространяется инфекция в организованных коллективах, у медицинских работников и среди работников сферы обслуживания [4].

Таблица. Национальный календарь профилактических прививок РФ.

Приказ МЗ РФ №125н от 21 марта 2014 г. (с изменениями 2016 г.)

Вакцинация против гриппа в соответствии с инструкциями по применению вакцин ежегодно данным категориям граждан	• Дети с 6 месяцев, учащиеся 1–11 классов. • Студенты высших профессиональных и средних профессиональных учебных заведений. • Взрослые, работающие по отдельным профессиям и должностям (работники медицинских и образовательных учреждений, транспорта, коммунальной сферы). • Взрослые старше 60 лет. • Беременные. • Лица, подлежащие призыву на военную службу. • Лица с хроническими заболеваниями, в т. ч. с заболеваниями легких, метаболическими нарушениями и ожирением, больные сердечно-сосудистыми заболеваниями
Календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям	
Против пневмококковой инфекции	• Дети в возрасте с 2 до 5 лет. • Взрослые из групп риска, включая лиц, подлежащих призыву на военную службу, а также лиц старше 60 лет, страдающих хроническими заболеваниями легких

Недавно проведенный систематический анализ позволил рассчитать общую заболеваемость при гриппе среди не привитых медработников, которая составила 18,7% (95% ДИ 16–22%) за сезон, 7,5% из которых сопровождалось проявлением симптомов [8]. Кроме того, медработники могут играть ключевую роль в распространении нозокомиальной инфекции гриппа среди пациентов высокого риска, находящихся на лечении.

Заболеваемость гриппом работников предприятий и других организованных коллективов опасна в связи с быстрым распространением инфекции. Затраты работодателя в связи с гриппом включают расходы на отсутствие работника (абсентеизм), а также презентеизм (выход на работу больным). С непривитыми работниками с гриппоподобными заболеваниями связано 45% всех дней заболеваемости во время сезона гриппа, 39% всех дней отсутствия на работе и 49% всех дней снижения производительности труда, связанных с болезнью [15, 16]. Вакцинация сотрудников Российских железных дорог позволила снизить число случаев острых респираторных заболеваний (любой этиологии) (ОРЗ) на 70,4%, в 3,4 раза уменьшилась заболеваемость острыми респираторными заболеваниями, а длительность случая ОРЗ – на 74,4% и пребывания на больничном листе – на 80,8%.Длительность отсутствия сотрудников на работе снизилась в 5 раз [15].

Примерно 80% работающих отмечают, что после перенесенного гриппа эффективность их работы по возвращении на рабочее место заметно снижается [17]. По данным Центра НИИ эпидемиологии, ежегодно экономический ущерб от гриппа в России оценивается в сумму свыше 10 млрд руб. Экономический ущерб от одного случая гриппа составляет 3,7 тыс. руб., ОРВИ – 3 тыс. руб. Гриппоподобная заболеваемость (ГПЗ) у вакцинированных на промышленном предприятии составляет 8,13%, у невакцинированных – 30,31%. Пропуск рабочих дней в связи с ГПЗ от всей заболеваемости – 58,54% у привитых и 71,34% у непривитых. Вакцинация финансово выгодна для работодателя, т. к. дает экономию до 53,00 долл. на каждого привитого сотрудника при рассмотрении только трудозатрат. Экономия увеличивается до 899,70 долл. при учете также операционной прибыли на каждого сотрудника [18]. Вакцинация против гриппа здоровых взрослых по месту работы имела выраженное влияние на снижение заболеваемости ГПЗ и снижение количества дней нетрудоспособности.

Для вакцинопрофилактики в России имеются трехвалентные инактивированные вакцины (ТИВ) против гриппа, которые содержат части убитого вируса трех штаммов (два А и один В): цельновирионные, субъединичные, расщепленные [18, 19].

Цельновирионные вакцины представлены Грипповаком. Цельноклеточные и живые вакцины обладают хорошей способностью формировать иммунитет против гриппа, наиболее реактогенны, особенно у маленьких детей, поэтому применяются только у ограниченных групп взрослого населения.

Субъединичные вакцины содержат поверхностные белки гемагглютинин и нейраминидазу: Гриппол, Гриппол Плюс, Совигрипп (с 18 лет), Инфлювак, Агриппал, Инфлексал В.

Расщепленные вакцины содержат внутренние белки (типоспецифические антигены) и поверхностные белки гемагглютинин и нейраминидазу – Ваксигрип, Бегривак, Флюарикс, Флюваксин, Ультрикс, Грифор. По иммуногенности и реактогенности вакцины сопоставимы между собой [4, 16]. Сплит-вакцину получают путем расщепления вируса. В результате высвобождаются структурные белки вирусного матрикса и нуклеокапсида. Такие вакцины содержат все внутренние и поверхностные антигены, необходимые для адекватной индукции иммунитета, при этом в них нет реактогенных липидов. Сплит-вакцины менее реактогенны, чем цельновирионные, и в связи с этим разрешены к применению у детей начиная с 6-месячного возраста.

Внутренние антигены вируса гриппа – иммунодоминантные фрагменты М (матриксного) и N (нуклеокапсидного) белков вириона содержат т. н. консервативные антигенные детерминанты, являющиеся общими для штаммов, принадлежащих к одному типу. В этой связи биологическая значимость присутствия консервативных внутренних антигенов в вакцине очень велика, поскольку именно они индуцируют (хотя и со слабой степенью иммуногенности) образование антител, способных к перекрестной нейтрализации неблизкородственных штаммов диких вирусов. Это обстоятельство в какой-то мере объясняет более высокую профилактическую эффективность сплит-вакцин у детей (которые иммунны против ограниченного числа штаммов) по сравнению с субъединичными вакцинами, в составе которых внутренние антигены полностью отсутствуют.

Субъединичные вакцины содержат только гемагглютинин и нейраминидазу (иногда в сниженных дозировках). По сравнению со сплит-вакцинами системные и местные реакции выражены в равной степени (поскольку, как и сплит-вакцины, субъединичные вакцины не содержат реактогенных липидов), однако при этом субъединичные вакцины менее иммуногенны (из-за отсутствия внутренних белков вириона) и их эффективность оценивается на 10–15% ниже, чем у сплит-вакцин, для всех групп населения.

В целом вакцины ТИВ считаются безопасными, хотя временные местные реакции в месте введения препарата встречаются часто (>1/100), а повышение температуры, миалгия, общее недомогание и другие системные побочные проявления могут наблюдаться у лиц, ранее не подвергавшихся воздействию вакцинных антигенов гриппа, таких как дети раннего возраста [4]. При исследовании, включавшем 791 здорового ребенка в возрасте от 1 года до 15 лет, поствакцинальное повышение температуры наблюдалось у 12% детей в возрасте 1–5 лет, у 5% – в возрасте 6–10 лет и у 5% – в возрасте 11–15 лет. В целом такие побочные проявления встречаются реже у взрослых.

Беременные женщины должны быть вакцинированы ТИВ на любой стадии беременности. Эта рекомендация основана на данных о наличии значительного риска развития тяжелого заболевания у лиц этой группы и данных о том, что вакцина против сезонного гриппа безопасна для вакцинации на протяжении беременности и эффективна для предотвращения гриппа у женщин, а также их младенцев, среди которых бремя болезни также высокое [4, 19]. Когда вакцинные штаммы строго соответствуют циркулирующим вирусам гриппа, степень эффективности среди лиц моложе 65 лет обычно колеблется от 70 до 90%, тогда как эффективность TIV по защите от гриппа среди лиц в возрасте 65 лет и старше выше среднего, независимо от места, населения и структуры исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. WHO Global Influenza Surveillance and Response System, and influenza reports from WHO Regional Offices and Member States. Influenza update – 259. 21 March 2016, Update number 259, based on data up to 06 March, 2016.
2. Главный государственный санитарный врач Российской Федерации. Постановление. 03.06.2016 «О мероприятиях по профилактике гриппа и респираторно-вирусных инфекций в эпидсезоне 2016–2017 годов».
3. Информационное письмо Центра экологии и эпидемиологии гриппа, Национального центра по гриппу, сотрудничающего с ВОЗ, Института вирусологии им. Д.И. Ивановского ФГБУ «ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России о заболеваемости гриппом и ОРВИ в России и мире в эпидемическом сезоне 2015–2016 гг. (с 40-й нед. 2014 г. по 21-ю нед. 2016 г.).
4. Еженедельный эпидемиологический бюллетень. 23 ноября 2012 г., 1987 г., 47, 2012, 87: 461-476. Режим доступа: http://www.who.int/wer, свободный.
5. Belshe RB et al. Efficacy of live attenuated influenza vaccine in children against influenza B viruses by lineage and antigenic similarity. *Vaccine*, 2010, 28: 2149-2156.
6. Fiore AE et al. Prevention and control of influenza with vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. *MMWR Morbidity and mortality weekly report*, 2010, 59(RR 08): 1-62.
7. Биличенко Т.Н., Попова Л.С., Бикбулатова А.Г., Гриценко Л.В., Трофимчук Н.К., Ушакова Т.Ф., Рудакова Л.П. Особенности течения гриппа, вызванного новым вирусом A/H1N1/CA/2009, у больных в амбулаторной практике. *Пульмонология*, 2012, 4: 56-61.
8. Kuster SP et al. Incidence of influenza in healthy adults and healthcare workers: a systematic review and meta-analysis. *PLoSOne*, 2011, 6: e26239.
9. Manual for the laboratory diagnosis and virological surveillance of influenza. Geneva, World Health Organization, 2011. Available from http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241548090_eng.pdf; accessed November 2012.
10. Centers for disease control and prevention, 2010. Seasonal influenza. Rapid diagnostic testing for influenza. Avaible from http://www.cdc.gov/flu/professionals/diagnosis/rapidclin.htm; accessed November 2012.
11. Global Epidemiological Surveillance Standards for Influenza. World Health Organization, 2013. 84 s.
12. Yu H et al. Effectiveness of oseltamivir on disease progression and viral RNA shedding in patients with mild pandemic 2009 influenza A H1N1: opportunistic retrospective study of medical charts in China. *British Medical Journal*, 2010, 341: 4779.
13. Зайцев А.А. Современный взгляд на режимы антибактериальной терапии внебольничных инфекций нижних дыхательных путей. *РМЖ*, 2016, 12: 786-790.
14. World Health Organization. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2016-2017 northern hemisphere influenza season. 25 February 2016.
15. Атьков О.Ю., Азаров А.В., Жуков Д.А. Фармакоэкономическая эффективность вакцинации против гриппа. *Вакцинация*, 2008, 4(54): 13-16.
16. Terajima M et al. *J Virol*., 2008, 82: 9283-9287
17. Бурцева Е.И. и соавт. Защитная эффективность инактивированных гриппозных вакцин у лиц пожилого возраста. *Вакцинация*, 2000, 5(11): 8-9.
18. Bridges CB et al. Inactivated influenza vaccines. In: Plotkin SA, OrensteinWA, Offit P, eds. Vaccines, 5th ed. Philadelphia, PA. WB Saunders Company, 2008: 258-290.
19. Методические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике гриппа у беременных. Под ред. академика РАН, профессора О.И. Киселева. СПб., 2014.

10.21518/2079-701X-2016-15-58-61

М.Г. ПОЗДНЯКОВА, к.м.н., **М.К. ЕРОФЕЕВА**, д.м.н., Научно-исследовательский институт гриппа Минздрава России, Санкт-Петербург

КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОРВИ И ГРИППА

Основную долю ОРВИ – до 90% составляют респираторные вирусные инфекции негриппозной этиологии: аденовирусная инфекция, парагрипп, РС-вирусная инфекция и др. Частота инфицирования вирусами гриппа составляет около 15% (тип А – 12%, тип В – 3%), вирусами парагриппа – до 50%, аденовирусами – 5–10%, РС-вирусами – 4%, микоплазмы – 2,7%, энтеровирусами – 1,2%. Смешанные инфекции составляют около 23% случаев [1].

Ключевые слова: *ОРВИ, грипп, противовирусное действие, купирование симптомов.*

M.G. POZDNYAKOVA, PhD in medicine, M.K. EROFEEVA, MD, FSBI of SARS SRI of the Ministry of Health of Russia, Saint-Petersburg

COMPLEX THERAPY OF SARS AND FLU

Respiratory viral infections of non-flu etiology – adenoviral infection, paraflu, RS-vioral infection etc. – account for the major share of SARS, up to 90%. The frequency of flu viruses infection makes up about 15% (type A – 12%, type B – 3%), paraflu viruses – up to 50%, adenoviruses – from 5 to 10%, RS-viruses – 4%, mycoplasma – 2.7%, enteroviruses – 1.2%. Combined infections make up about 23% of cases [1].

Keywords: *SARS, flu, antiviral effect, symptom relief.*

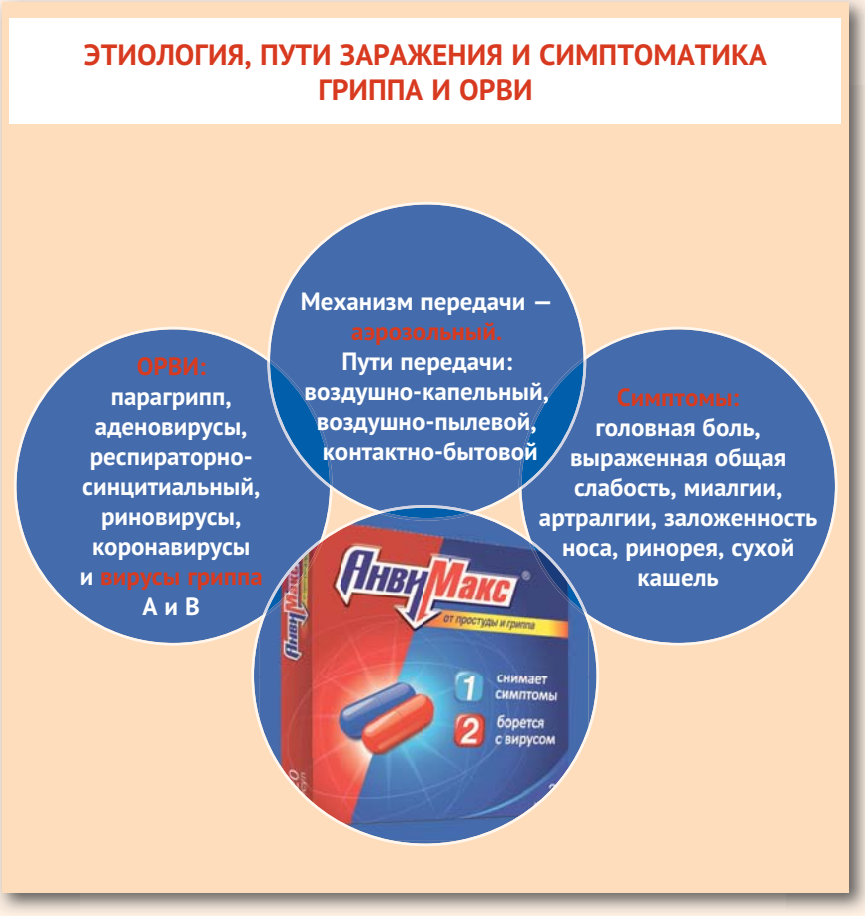
Естественная восприимчивость к респираторным вирусам в целом весьма высока. Это обусловлено неполноценностью специфического иммунитета к возбудителям ОРВИ, что способствует многократному развитию заболеваний одной и той же этиологии в течение жизни. При этом естественная восприимчивость имеет индивидуальные колебания у разных людей.

Резервуаром и источником ОРВИ является человек с явными и стертыми формами болезни. Эпидемиологическую опасность определяют количество вирусов в отделяемом верхних дыхательных путей и выраженность катарального синдрома у заболевшего. При этом контагиозность максимальна в первые 5–6 дней болезни.

Проникая в организм через респираторные пути, вирус в эпителиальных клетках реплицируется и репродуцируется с большой скоростью [2]. Затем вирус выделяется в кровь (стадия вирусемии).

Симптоматика ОРВИ весьма разнообразна. Как правило, заболевание начинается с симптомов поражения слизистой полости носа, но может проявляться в первую очередь различными симптомами со стороны ротоглотки, трахеи и бронхов. Обычно заболевание проявляет себя отечностью носовых ходов, першением и болью в зеве, кашлем. Затем нередко присоединяются миалгии, артралгии и головокружение. Вместе с развитием катаральных симптомов активно проявляет себя интоксикационный синдром, отмечаются головная боль различной интенсивности, выраженная общая слабость, разбитость и недомогание.

При гриппе приоритетным патогенетическим механизмом является поражение микроциркуляторного русла. Токсическим действием вируса на мелкие сосуды объясняется появление у больных гриппом носовых кровотечений. В дальнейшем повышение проницаемости сосудов может приводить к жизнеугрожающим состояниям: отеку легких, внутричерепной гипертензии и отеку мозга, поражению вегетативной нервной системы [1].



Современная тактика лечения ОРВИ, в т. ч. и гриппа, предусматривает комплекс лечебных мер и включает применение специфических противовирусных этиотропных средств, патогенетическую и симптоматическую терапию, а также препараты, повышающие защитные силы организма. Важно учитывать сроки проведения терапии, этиологию инфекции и патогенетические особенности заболевания. Правильное воздействие на определенные звенья патогенеза в развитии инфекционного процесса, вызванного респираторными вирусами, позволяет активизировать защитные механизмы организма, что оптимизирует течение вирусного заболевания и предотвращает его осложнения.

Схема лечения больных ОРВИ включает воздействие на возбудителя болезни (этиотропное лечение), препараты и средства, укрепляющие и стимулирующие иммунитет, а также комплексное действие на макроорганизм (симптоматическая терапия) [3].

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ОРВИ И ГРИППА

Основное требование к этиотропной терапии – ее своевременность. Лечение, начатое при первых признаках заболевания, наиболее эффективно. Противовирусные средства при лечении ОРВИ и гриппа препятствуют размножению инфекционных агентов, тем самым снижая вирусную нагрузку на организм, приводя к уменьшению интоксикации продуктами токсического распада вирусов. Противовирусные препараты облегчают течение болезни и снижают вероятность развития осложнений. Для лечения гриппа применяются препараты адамантанового ряда. Механизм противовирусного действия римантадина основан на ингибировании синтеза М-белка вируса гриппа и процесса его репликации. В последние годы сформировались штаммы вирусов гриппа, устойчивые к действию римантадина, но, несмотря на это, препарат оказывает антитоксическое действие при инфекционном процессе. Также римантадин индуцирует выработку интерферонов альфа и гамма. Римантадин входит в состав комплексного препарата Анвимакс. Помимо противовирусного компонента Анвимакс содержит парацетамол, аскорбиновую кислоту, рутозид, глюконат кальция и лоратадин. Использование жаропонижающих средств при высокой лихорадке нередко является необходимым. В этом случае предпочтение следует отдавать парацетамолу [4].

Опыт многолетнего практического использования убедительно показал, что парацетамол при соблюдении дозировки значительно безопаснее других ненаркотических анальгетиков-антипиретиков [5]. Применение парацетамола вызывает меньше побочных эффектов со стороны цен-

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ПРЕПАРАТА АНВИМАКС

Римантадин блокирует М2-каналы вируса гриппа А. При гриппе, вызванном вирусом В, – антитоксическое действие. Индуцирует выработку интерферонов альфа и гамма.

Парацетамол оказывает обезболивающее и жаропонижающее действие.

Аскорбиновая кислота нормализует проницаемость капилляров, свертываемость крови, регенерацию тканей, восполняет дефицит витамина С.

Кальция глюконат предотвращает развитие повышенной проницаемости и ломкости сосудов, обусловливающие геморрагические процессы при гриппе и ОРВИ.

Рутозид – ангиопротектор. Тормозит агрегацию и увеличивает степень деформации эритроцитов.

Лоратадин – блокатор гистаминовых Н1-рецепторов, предупреждает развитие отека тканей.

тральной нервной и кроветворной систем, а также желудочно-кишечного тракта. Снижение температуры тела при применении парацетамола происходит более плавно по сравнению с другими анальгетиками-антипиретиками [6].

Все эти данные послужили основанием для рекомендации экспертами ВОЗ включения парацетамола в различные комбинированные противопростудные препараты.

Патогенетический механизм действия респираторных вирусов, особенно вируса гриппа, основан на угнетении сосудистой системы в виде нарушения тонуса, эластичности и проницаемости сосудистой стенки, прежде всего капилляров. Применение в составе комплексной терапии аскорбиновой кислоты способствует нормализации проницаемости капилляров и свертываемости крови. Кроме того, аскорбиновая кислота положительно влияет на процессы перекисного окисления липидов и регенерацию тканей. Витамин С, являясь антиоксидантом, принимает непосредственное участие в подавлении воспалительного процесса и восстановлении поврежденных клеточных мембран. Во время простуды и гриппа потребность организма в аскорбиновой кислоте повышается, поэтому введение ее извне представляется вполне обоснованным. Также антиоксидантными свойствами характеризуется входящий в состав препарата Анвимакс рутозид. Кроме того, рутозид улучшает состояние сосудистых стенок, повышает их устойчивость к вирусному и токсическому повреждению.

Свойствами ангиопротекции обладает и глюконат кальция, который способен профилактировать развитие повышенной ломкости и проницаемости капилляров. Антигистаминные препараты характеризуются противовоспалительными и десенсибилизирующими свойствами, препятствуют развитию отека тканей.

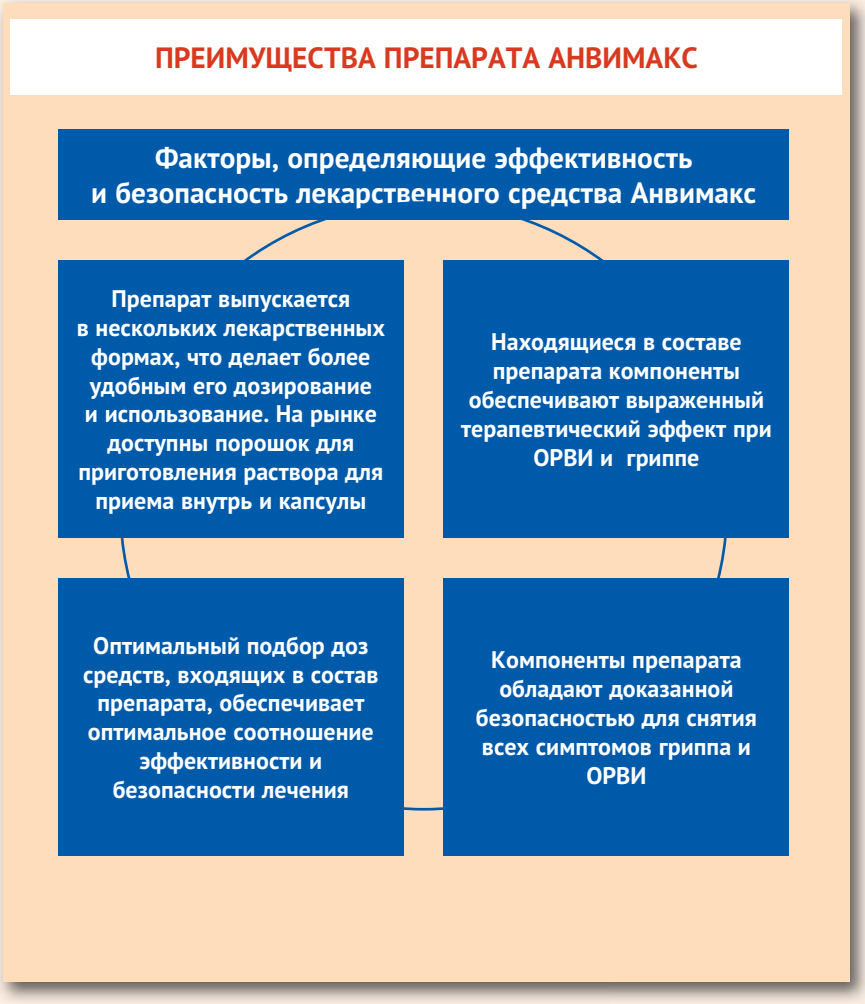
Антигистаминный препарат II поколения лоратадин в составе комбинированного препарата Анвимакс лишен седативного эффекта и не потенцирует действие алкоголя.

Лоратадин в составе Анвимакса компенсирует отсутствие популярного в подобного рода препаратах фенилэфрина, что дает возможность рекомендовать Анвимакс также пациентам с артериальной гипертензией и сахарным диабетом, в то время как обычно такого рода препараты противопоказаны для пациентов с этими сопутствующими заболеваниями.

Установлено, что применение Анвимакса позволяет не только уменьшить длительность течения ОРВИ и гриппа и степень выраженности гриппоподобных симптомов, но и снизить частоту развития осложнений [7].

Комплексный препарат Анвимакс обеспечивает ограничение поражения различных тканей и органов за счет фармакологического эффекта, который основан на взаимодополняющем действии ингредиентов, при оптимальном соотношении доз компонентов, с учетом их взаимной совместимости и синергичности действия. Такие препараты активно применяют как средства первой линии патогенетической и симптоматической терапии вирусной инфекции. Прием комплексных препаратов на фоне развернутой клинической картины ОРВИ и гриппа направлен на облегчение состояния больного и уменьшение выраженности различных по механизмам возникновения симптомов инфекционного процесса и воздействие на звенья патогенеза ОРВИ, что уменьшает дальнейшее прогрессирование инфекции.

С учетом состава, специфики поведения вещества в организме человека, а также способов введения лекарственные средства производятся в нескольких формах, для комбинированных препаратов – это капсулы, порошки. Все формы сбалансированы по составу, удобны для применения, пациенты могут самостоятельно применять препарат, участия медицинского персонала не требуется.



Клинический эффект препарата Анвимакс обеспечивается рациональным подбором составляющих компонентов, оказывающих одновременное противовирусное, этиотропное и симптоматическое действие. Несмотря на широкий ассортимент средств, представленных для лечения респираторных инфекций на рынке, выбор конкретного лекарственного препарата остается актуальной задачей для практикующего врача в лечении различных заболеваний. Разработка тактики назначения препарата и ведения больного с ОРВИ и гриппом определяется клинической симптоматикой, тяжестью течения инфекционного процесса, формой заболевания и наличием осложнений. В частности, применение комбинированного препарата Анвимакс эффективно при следующих клинических симптомах и заболеваниях (*см. слайд*).

МЕЖДУНАРОДНАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ БОЛЕЗНЕЙ (МКБ-10), ПРИ КОТОРЫХ РЕКОМЕНДОВАН АНВИМАКС

J06 Острые инфекции верхних дыхательных путей множественной и неуточненной локализации
J10 Грипп, вызванный идентифицированным вирусом гриппа

↓

J11 Грипп, вирус не идентифицирован

↓

R50.0 Лихорадка с ознобом

↓

R51 Головная боль

↓

M79.1 Миалгия

ЛИТЕРАТУРА

1. Чучалин А.Г. Грипп: уроки пандемии (клинические аспекты). *Пульмонология*, 2010, Приложение 1: 3–8.
2. Zambon MC. Epidemiology and pathogenesis of influenza. *J. Antimicrob. Chemother.*, 1999, 44: 3-9.
3. Сологуб Т.В., Цветков В.В., Голобоков Г.С. Возможность комплексной терапии гриппа и ОРВИ с включением комбинированных препаратов. *Медицинский совет*, 2015, 16: 103-105.
4. Zharkova NE. Symptomatic treatment of SARS: the future of the combination therapy. *RMG*, 2007, 22: 1636.
5. Andrade S, Martinez C, Walker A. Comparative safety evaluation of non-narcotic analgesics. *J Clin Epidemiol*, 1998, 51(12): 1357-1365.
6. Bertin L et al. A randomised, double-blind, multicentre controlled trial of ibuprofen versus acetaminophen and placebo for symptoms of acute otitis media in children. *Fundam Clin Pharmacol*, 1996, 10: 387-92.
7. Кузин В.Б., Ловцова Л.В., Барсук А.Л. Исследование клинической эффективности и переносимости препарата Антигриппин-Максимум при лечении ОРВИ (гриппа). *Справочник поликлинического врача*, 2010, 1: 3-7.

10.21518/2079-701X-2016-15-62-66

В.В. СОКОЛОВ, д.м.н., профессор, **Д.В. СОКОЛОВ**, д.м.н., **С.С. ПИРОГОВ**, к.м.н., **А.Д. КАПРИН**, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, **А.Б. РЯБОВ**, д.м.н., **Н.Н. ВОЛЧЕНКО**, д.м.н., профессор, **Ю.Л. КУДРЯВЦЕВА**, **А.А. СТРУНИНА**
Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского радиологического центра Минздрава России

СОВРЕМЕННАЯ БРОНХОСКОПИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА РАННЕГО ЦЕНТРАЛЬНОГО РАКА ЛЕГКОГО

(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

В статье описана история развития эндоскопических методов диагностики раннего центрального рака легкого от ригидных бронхоскопов до современных видеоэндоскопов высокого разрешения. Представлены современные методики мультимодальной диагностики, включая последние данные об использовании конфокальной лазерной эндомикроскопии и эндоцитоскопии, которые позволяют не только выявлять очаги внутрислизистого рака трахеобронхиального дерева, но и проводить прижизненное морфологическое исследование на клеточном уровне. Представлен многолетний клинический опыт МНИОИ им. П.А. Герцена диагностики раннего центрального рака легкого.

Ключевые слова: *конфокальная лазерная эндомикроскопия, эндоцитоскопия, ранний центральный рак легкого, мультимодальная видеобронхоскопия.*

V.V. SOKOLOV, MD, Prof., D.V. SOKOLOV, MD, S.S. PIROGOV, PhD in medicine, A.D. KAPRIN, MD, Prof., A.B. RYABOV, MD, N.N. VOLCHENKO, MD, Prof., Y.L. KUDRYAVTSEVA, A.A. STRUNINA
P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute – a branch of the National Medical Research Radiological Centre MoH RF

CURRENT DIAGNOSTIC BRONCHOSCOPY FOR EARLY CENTRAL LUNG CANCER (Review of literature)

The article tells about the evolution in the development of endoscopic diagnostic methods for early central lung cancer, from rigid bronchoscopes to modern high-resolution video endoscopes. The current multimodal diagnostic methods are described, including the recent data on the use of confocal laser endomicroscopy and endocytoscopy which allow to detect lesions caused by intramucosal cancer in the tracheobronchial tree as well as to study the cellular-level morphology in vivo. Long-term clinical experience of the P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute in the diagnosis of central lung cancer is presented.

Keywords: *confocal laser enndomicroscopy, endocytoscopy, early central lung cancer, multimodal video bronchoscopy.*

Рак легкого (РЛ) – наиболее распространенное в мире злокачественное новообразование, которое стабильно занимает 1-е место. По данным Международного агентства по изучению рака, в мире ежегодно диагностируют более 1 млн новых случаев РЛ. В России рак легкого находится на втором месте в общей структуре онкологических заболеваний (11,6%) и на первом месте (20,4%) среди злокачественных опухолей у мужчин. Одной из основных проблем остается поздняя диагностика РЛ. Удельный вес больных РЛ стадии I–II составляет 27,3%, III стадии – 30,3%, IV стадии – 40% [1]. Несмотря на совершенствование методов диагностики и лечения, 5-летняя выживаемость после лечения больных РЛ не превышает 15–20%. Летальность больных в течение первого года с момента установления диагноза РЛ составляет 50,5% [2]. По предварительным данным, использование низкодозной компьютерной томографии в скрининговых программах позволяет увеличить выявление периферического РЛ на ранней стадии развития, что приводит к улучшению отдаленных результатов лечения. Однако остается актуальным повышение частоты диагностики центрального РЛ на ранней стадии развития, когда современные органосохраняющие эндоскопические методы лечения наиболее эффективны.

По данным отечественной литературы, во время стандартной бронхоскопии при осмотре специалистом в области онкобронхологии эффективность выявления раннего центрального рака легкого составляет 74% [2], а ранний центральный РЛ (рак in situ и микроинвазивный рак) диагностируется только у 0,44% больных [2] и, как правило, является случайной находкой. В Японии скрытый рентгенонегативный центральный РЛ в группе высокого риска (злостные курильщики; лица с профессиональной вредностью; пациенты с хроническими заболеваниями легких; мужчины старше 50 лет) выявляется у 11,4% обследованных пациентов [3]. Высокая частота выявления раннего центрального РЛ в Японии связана с наличием разработанных рекомендаций и современного эндоскопического оборудования высокого разрешения с возможностью мультимодального исследования, которое позволяет выявить очаги предрака и раннего рака, а также проводить структурный анализ с большим оптическим увеличением [4].

История совершенствования эндоскопических технологий в бронхологии имеет три основных периода.

1. Первый период начался в конце XIX в. и продолжался до конца 50-х гг. XX в., когда бронхоскопию выполняли под местной анестезией с помощью ригидных

эндоскопов. Первую бронхоскопию выполнил G. Killian в 1897 г., во время которой было извлечено инородное тело из трахеи [5]. В последующем C. Jackson в 1903 г. усовершенствовал конструкцию бронхоскопа, обосновал применение биопсии и внедрил методику бронхографии через бронхоскоп. C. Jackson, также используя собственную модель бронхоскопа, впервые произвел удаление «аденомы» правого главного бронха с восстановлением просвета [6]. В 1908 г. W. Brunings (ученик G. Killian) сконструировал бронхоскоп с дистальным освещением, который использовался врачами-бронхологами вплоть до 50-х гг. XX в. [6, 7].

2. Второй исторический период начинается в 1956 г., когда H. Friedel сконструировал ригидный бронхоскоп для выполнения эндоскопического исследования под наркозом с искусственной вентиляцией легких [8, 9]. Ригидный бронхоскоп H. Friedel используется для выполнения эндоскопических операций в большинстве ведущих клиник мира до настоящего времени.
3. Начало третьего, современного этапа в развитии бронхоскопии связано с именем S. Ikeda, который разработал гибкий бронхоскоп и первым выполнил бронхофиброскопию в 1968 г. [8, 9]. Изобретение S. Ikeda бронхофиброскопа расширило возможности как диагностической, так и лечебной бронхоскопии. Стал возможным осмотр бронхов до VI порядка, используя местную анестезию [9, 10]. Один из недостатков бронхофиброскопов – это частое разрушение оптического фиброволокна при сильном сдавливании или перегибе. Дальнейшее совершенствование гибкой эндоскопии было связано с созданием в 1984 г. в США первых видеоэндоскопов [8–10]. Благодаря использованию миниатюрных встроенных цифровых видеокамер и системы линз стало возможным получить высококачественное изображение с увеличением до 100 раз [9, 10].

Так как использование компьютерной томографии не решает проблему выявления скрытых, рентгенонегативных форм центрального рака легкого, одновременно с совершенствованием конструктивных особенностей бронхоскопов в течение последних лет были разработаны и усовершенствованы различные методики повышения эффективности выявления раннего скрытого центрального РЛ [4]. В 1979 г. D. Doiron, A. Profio впервые применили метод флуоресцентной бронхоскопии с производным гематопорфирина (HPD), а в 1991 г. G. Hung и S. Lam заложили основы аутофлуоресцентной и фотодинамической диагностической бронхоскопии, получившие развитие в работах R. Baumgartner, K. Hauzinger и H. Kato [11, 12]. Флуоресцентная бронхоскопическая диагностика основана на избирательности накопления экзогенных и индуцированных эндогенных фотосенсибилизаторов в ткани злокачественной опухоли и возможности его обнаружения по характерной флуоресценции. Флуоресцентная бронхоскопия с экзогенными фотосенсибилизаторами (HPD, фотофрин II, фотогем, фотосенс и др.) как самостоятельный метод ранней диагностики центрального РЛ не получила широкого распространения из-за высокой стоимости препаратов, замедленной кинетики выведения фотосенсибилизаторов и длительной кожной фототоксичности [13]. Наиболее эффективным для поиска очагов раннего центрального РЛ общепризнан метод аутофлуоресцентной бронхоскопии, который имеет высокую чувствительность, хоть и низкую специфичность.

Принцип NBI состоит в элиминации из испускаемого источником света красной спектральной составляющей и эндоскопического осмотра слизистой оболочки в сине-зеленой части спектра, соответствующей пикам поглощения света гемоглобином. В зеленой части спектра визуализируются венулы подслизистого слоя, а в синем свете определяются капилляры слизистой оболочки. Применение NBI-бронховидеоскопии позволяет оценивать архитектонику слизистой оболочки и аномалию капиллярной сети слизистой оболочки бронхиального дерева [11]. Использование методик мультимодальной эндоскопической диагностики открывает возможности для повышения эффективности выявления скрытых ранних форм центрального РЛ.

Следующим этапом развития современных технологий является разработка методик прижизненной микроскопической диагностики очагов предрака и раннего центрального РЛ [14]. В настоящее время во многих странах мира ведутся экспериментальные и клинические исследования возможностей эндоцитоскопии и конфокальной лазерной эндомикроскопии в качестве методов эндоскопической «оптической биопсии», оптической когерентной томографии и эндобронхиальной ультрасонографии для оценки уровня опухолевой инвазии во время эндоскопического исследования [15].

При эндоцитоскопии проводится исследование поверхности слизистой оболочки с оптическим увеличением изображения от 380 до 1 150 раз, что обеспечивает визуализацию ее тканевой и клеточной структуры [15]. Имеются единичные публикации японских экспертов об исследовании возможностей эндоцитоскопии в уточняющей диагностике предопухолевой патологии и раннего центрального РЛ [16]. Ограничение в использовании данного метода диагностики связано с небольшим количеством прототипов бронхоскопов для эндоцитоскопического исследования. Для исследования слизистой оболочки трахеобронхиального дерева в большинстве публикаций использовался прототип эндоцитоскопа Olympus XEC-300F с увеличением изображения в 570 раз, диаметром 3,2 мм, который вводится в инструментальный канал (диаметр 4,2 мм) терапевтического (диаметр 6,9 мм) бронховидеоскопа. Как и для традиционного цитологического исследования, для эндоцитоскопии необходимо окрасить клеточные структуры поверхностного слоя слизистой оболочки для их четкой визуализации [16]. По данным литературы, при эндоцитоскопии используются три вида красителей: метиленовый синий, толуидиновый синий и кристальный фиолетовый. В ряде исследований по аналогии с исследованием слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта был использован 0,5%-ный раствор метиленового синего [15]. Основной задачей витальной окраски

слизистой оболочки исследуемого при эндоцитоскопии полого органа является визуализация ядер эпителиоцитов с оценкой ядерного полиморфизма, изменения формы, размера, полярности расположения ядер [16].

По мнению Shibuya с соавт., при эндоцитоскопическом исследовании диспластическим изменениям плоского эпителия бронхиального дерева может соответствовать наличие округлых, несколько полиморфных гиперхромных ядер клеток. При этом отмечается снижение ядерно-цитоплазматического отношения с увеличением доли цитоплазмы в клетках [16]. При плоскоклеточном раке трахеи и бронхов, в отличие от дисплазии плоского эпителия, ядерно-цитоплазматическое отношение увеличивается, ядра клеток становятся резко полиморфными, клетки располагаются скученно.

Параллельно с эндоцитоскопией ведутся экспериментальные исследования оценки возможностей конфокальной лазерной эндомикроскопии (КЛЭ) в диагностике центрального рака легкого. КЛЭ позволяет непосредственно в процессе эндоскопического исследования оценивать тканевую и клеточную структуру слизистой оболочки исследуемого органа in vivo, без выполнения биопсии. Для проведения КЛЭ используется лазер с длиной волны 488 нм, расположенный в рабочей станции, который индуцирует эффект флуоресценции и в конечном итоге позволяет получить динамическое монохромное изображение, сходное с морфологическим, на мониторе [18]. В настоящее время для проведения КЛЭ доступны эндомикроскопические системы двух производителей – Pentax Medical, Япония, и Mauna Kea Technologies, Франция.

Исторически первой была представлена эндомикроскопическая система Pentax Medical ISC-1000, основанная на технологии австралийского разработчика оптической техники Optiscan. Конфокальный датчик в данной установке встроен непосредственно в сам эндоскоп. Источником света для флуоресценции в данной системе служит твердотельный голубой сканирующий лазер с длиной волны 488 нм и мощностью менее 1 мВт. Частота сканирования лазерного луча составляет 1,6 кадра в секунду с разрешением 1024*512 точек на дюйм и 0,8 кадров в секунду с разрешением 1024*1024 точек на дюйм. Толщина оптического среза ткани, обеспечиваемого эндомикроскопической системой Pentax ISC-1000, составляет 7 микрон, плоскостная разрешающая способность – 0,7 микрон при поле зрения 475*475 микрон [18]. По данным компании Pentax сравнительное увеличение получаемого при конфокальной эндомикроскопии изображения достигает 1 000 раз.

Вторая система представлена прибором Cellvizio®, выпущенным компанией Mauna Kea Technologies (Париж, Франция). Для исследования бронхолегочной системы применяются эндомикроскопические зонды Alveoflex, разрешающая способность которых достигает 3,5 мкм, диаметр оптического поля составляет 600 мкм, глубина исследования – 50 мкм. Мини-зонд проводится через инструментальный канал эндоскопа, минимальный требуемый диаметр инструментального канала, позволяющий провести зонд, должен быть не менее 2,2 мм, что позволяет использовать подавляющее большинство бронхоскопов, представленных на рынке. КЛЭ проводится непосредственно во время бронхоскопии, после завершения этапа общего рутинного эндоскопического исследования [17].

Первое упоминание о применении КЛЭ относится к 2004 г. у больных с колоректальным раком [18]. В дальнейшем данный метод стал применяться для диагностики in vivo воспалительных заболеваний толстой кишки, желчевыводящих протоков, и двумя годами позже появилась первая публикация о его возможной роли в диагностике патологии дистальных отделов дыхательных путей [19]. В настоящее время имеется большое число публикаций клинических исследований эффективности КЛЭ при патологии ЖКТ и лишь единичные публикации, описывающие данную методику при исследовании дыхательных путей. В частности, Thiberville с соавт. опубликовал изображения, получаемые при альвеолоскопии, когда КЛЭ проводится без введения экзогенных флуорофоров. В этом исследовании были описаны структуры альвеолы, которые становятся видимыми за счет индуцированного свечения соединительнотканных структур (коллаген, эластин) основываясь на принципах аутофлуоресценции [20, 21].

Для решения вопроса визуализации клеточных структур при выполнении КЛЭ необходимо использование экзогенных флуорофоров, которые должны иметь флуоресценцию в диапазоне длин волн 505–550 нм при освещении его сканирующим лазером эндомикроскопа длинной волны 488 нм [18].

В 2013 г. Fuchs опубликовал данные о возможности использования в качестве экзогенного флуорофора акрифлавина для проведения КЛЭ, что позволило визуализировать клетки эпителия. В исследование было включено 32 пациента с подозрением на центральный рак легкого, которым было проведено комплексное эндоскопическое исследование, включающее КЛЭ с прицельной биопсией. При сравнительном анализе гистологических препаратов и снимков КЛЭ точность диагностики центрального рака легкого составила 91,0% [22]. Однако ряд экспериментальных исследований показал блокирующее воздействие акрифлавина на механизмы синтеза и репарации ДНК, вследствие чего данный препарат был запрещен для применения при исследованиях in vivo в Россиийской Федерации и ряде других стран.

Альтернативный метод визуализации клеток эпителия трахеобронхиального дерева был предложен Thiberville с использованием в качестве экзогенного флуорофора метиленового синего с лазерным излучением на длине волны 660 нм.

В ряде публикаций к настоящему моменту при сопоставлении данных гистологического исследования с данными КЛЭ определены критерии дифференциальной диагностики нормальной слизистой оболочки, а также опухолевой ткани и предраковых изменений. Данные критерии включали в себя характеристику ядерно-цитоплазматического соотношения и тканевой архитектоники.

В МНИОИ им. П.А. Герцена разработка эндоскопических методов раннего выявления скрытого центрального

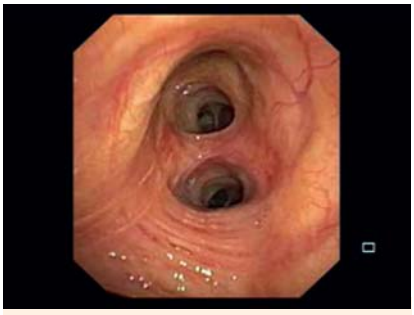
рака легкого ведется с 1984 г. За последние 30 лет было обследовано более 16 тыс. пациентов из групп высокого риска развития рака легкого. Было выявлено 172 случая раннего центрального рака легкого у 125 больных. Изучены и классифицированы эндоскопическая семиотика, различные формы роста и локализации «малых» опухолей слизистой оболочки бронхов. Исследованы возможности стандартной бронховидеоскопии в белом свете (WLI), флуоресцентной диагностики с использованием локальной флуоресцентной спектроскопии (LFS) на установке «Спектр-Кластер» (ИОФ РАН, Россия), комбинации методов аутофлуоресцентной (AFI), 5-ALA – индуцированной флуоресцентной бронхоскопии (D-light AF system, фирма Karl Storz) и иммуноцитохимического исследования MUC-1 в покровном эпителии слизистой оболочки бронхов с помощью МКАТ ИКО 25. С 2009 г. в нашем институте изучаются возможности мультимодальной эндоскопической диагностики с использованием бронховидеоскопии с высоким разрешением (WLI+HD) и NBI-режимом, LFS и метод регистрации индекса гемоглобина в тканях – IHb. Показатели чувствительности и специфичности при использовании мультимодальной бронхоскопии с целью выявления скрытых очагов РЦРЛ превысили 90%. В последующем благодаря применению эндобронхиальных методов лечения удалось добиться полной регрессии очагов РЦРЛ в 89%, а при размере опухоли до 1 см по плоскости полная регрессия составила 100% [14].

С 2015 г. по настоящее время в отделении эндоскопии МНИОИ им. П.А. Герцена накоплен первый клинический опыт мультимодального эндоскопического исследования, включающего конфокальную лазерную эндомикроскопию и эндоцитоскопию, с целью диагностики раннего центрального рака легкого (*рис. 1–7*).

К настоящему времени нами было обследовано 12 больных ЦРЛ. Для проведения КЛЭ (ex vivo, in vivo) использовалась эндомикроскопическая лазерная система Cellvizio компании Mauna Kea Technologies. В качестве экзогенных флуорофоров были применен 0,02% р-р акрифлавина гидрохлорид (ex-vivo) и профлавин ацетат 0,01% р-р.

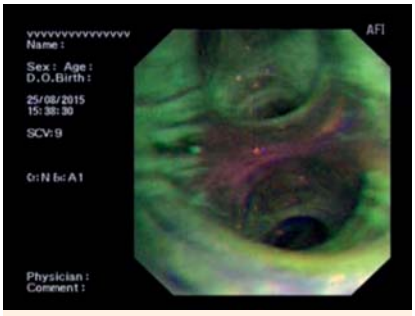
Для эндоцитоскопии слизистой оболочки бронхиального дерева (ex vivo) применялась специальная модификация прототипа эндоцитоскопа Olympus XEC-300F, диаметром 3,2 мм, обеспечивающая увеличение изображения в 570 раз. Для окраски слизистой оболочки бронхиального дерева нами был использован 0,5% раствор метиленового синего (*рис. 8*).

Рисунок 1. Бронховидеоскопия в белом свете с высоким разрешением (HD)



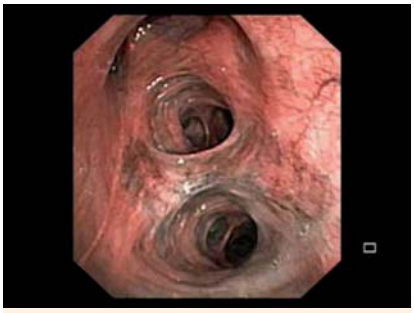
Слизистая оболочка шпоры верхнезонального бронха слева визуально не изменена

Рисунок 2. Аутофлуоресцентная бронховидеоскопия (AFI)



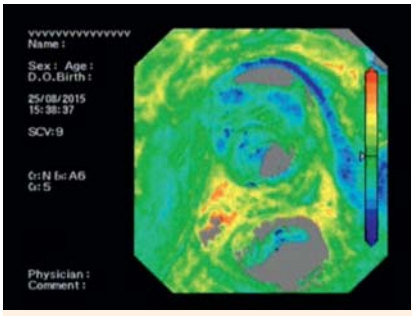
В области шпоры верхнезонального бронха на слизистой оболочке регистрируется симптом «красного флажка» с наличием пурпурного окрашивания в зоне морфологически подтвержденного рака in situ

Рисунок 3. Узкоспектральная бронховидеоскопия (NBI)



Аномалия строения капиллярной сети с извитыми, расширенными сосудами слизистой оболочки, увеличение количества сосудов подслизистого слоя в области шпоры верхнезонального бронха слева

Рисунок 4. Бронховидеоскопия с регистрацией индекса гемоглобина (iHb)

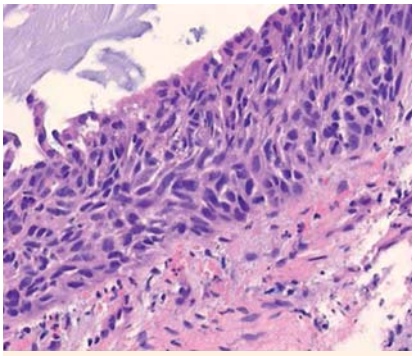


В зоне локализации опухоли слизистой верхнезональной шпоры слева соответственно ее границам отмечается повышение индекса гемоглобина

Рисунок 5. Бронховидеоскопия высокого разрешения с усилением сосудистой и тканевой архитектоники в режиме i-scan

Регистрируется аномалия строения капиллярной микросети в области шпоры верхнезонального бронха слева

Рисунок 6. Гистология (микрофото), г.э., ×40



Биопсийный материал слизистой верхнезональной шпоры слева, рак in situ слизистой оболочки бронха

Рисунок 7. Конфокальная лазерная эндомикроскопия с использованием профлавина ацетата 0,01% р-р: при увеличении в 1000х в области рака in situ визуализируются полиморфные ядра опухолевых клеток

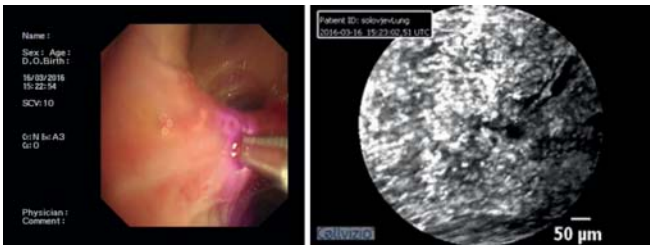
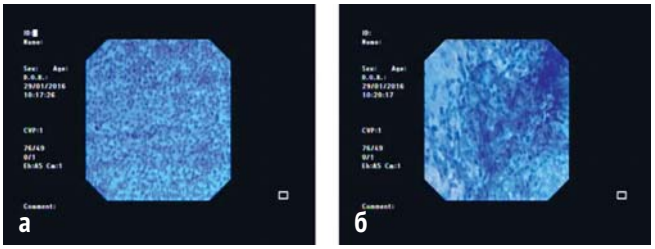


Рисунок 8. Эндоцитоскопия ex vivo, 0,5% раствор метиленового синего: а – слизистая оболочка бронха в норме, б – низкодифференцированный плоскоклеточный рак



Такой подход можно считать прижизненным оптическим морфологическим исследованием. В процессе дальнейших клинических исследований будет проведено клинико-морфологическое сопоставление результатов обследования для разработки критериев эндоцитоскопической прижизненной диагностики рака легкого.

Таким образом, современные методы эндоскопической диагностики злокачественных опухолей позволяют переходить от выявления и оценки макроскопических признаков опухолевого поражения к разработке микроскопической семиотики предраковых состояний и раннего рака с оценкой микроструктурных изменений покровного эпителия слизистой оболочки, особенностей оптической спектральной характеристики, аномалий капиллярной сети слизистой оболочки и подслизистого слоя, особенностей метаболизма, оксигенации и пролиферативной активности в зоне неоплазии [23].

Технология КЛЭ и эндоцитоскопии, вероятно, может помочь в навигации трансбронхиальной биопсии, позволяя определять оптимальное направление для биопсийных щипцов при определении патологически измененной зоны, в реальном времени сделать предварительное морфологическое заключение. Вслед за этим исследователь выполняет таргетированную щипцовую биопсию для гистологического исследования и верификации диагноза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2007 г. М., 2009.
2. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2007 г. М., 2008.
3. Ikeda N, Hayashi A, Iwasaki K, Honda H, Tsuboi M, Usuda J, Kato H. Comprehensive diagnostic bronchoscopy of central type early stage lung cancer. *Lung Cancer*, 2007, 56(3): 295-302. http://dx.doi.org/10.1016/j.lungcan.2007.01.009
4. Yasufuku K. Early diagnosis of lung cancer. *Clin. Chest Med*, 2010, 31(1): 39-47. http://dx.doi.org/10.1016/j.ccm.2009.08.004
5. Zaric B, Stojsic V, Sarcev T. Advanced bronchoscopic techniques in diagnosis and staging of lung cancer. *J. Thorac. Dis*., 2013, 5(Suppl. 4): 359-70. doi.org/10.4103/1817-1737.109820
6. Трахтенберг А.Х., Чиссов В.И. Клиническая онкопульмонология. М.: ГЭОТАР Медицина, 2000: 372-380.
7. Killian.G. The history of bronchoscopy and esophagoscopy. III International Laringo-Rinological Congress materials. Berlin, Germany: St. Louis, 1911: 891-897. http://dx.doi.org/10.1288/00005537-191109000-00001
8. Santosham R. Evolution of bronchology in the world and in India. *IJB*, 2006, 1(1): 6-7. http://dx.doi.org/10.1097/00128594-200607000-00023
9. Чернеховская Н.Е. Новые технологии в бронхоскопии. *Пульмонология*, 2005, 6: 55-59.
10. Freitag L, Macha HN, Loddenkemper R. Interventional bronchoscopic procedures. *Eur. Resp. Monograph*., 2001, 6(17): 272-304. http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4614-6009-1_4.
11. Wisnivesky JP, Yung RC, Mathur PN, Zulueta JJ. Diagnosis and treatment of bronchial intraepithelial neoplasia and early lung cancer of the central airways: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, 2013, 143(5, Suppl.): 263-77. http://dx.doi.org/10.1378/chest.12-2358.
12. Kato H, Usuda J, Okunaka T et al. Basic and clinical research on photodynamic therapy at Tokyo Medical University Hospital. *Lasers Surg. Med*., 2006, 38(5): 371-5. http://dx.doi.org/10.1002/lsm.20346.
13. Чиссов В.И., Соколов В.В., Скобелкин О.К., Миронов А.Ф. и др. Фотодинамическая терапия и флюоресцентная диагностика злокачественных опухолей препаратом фотогем. *Хирургия*,1994, 12: 3-6.
14. Соколов В.В., Телегина Л.В., Гладышев А.А.,Соколов С.А. Клинический опыт МНИОИ им. П.А. Герцена по диагностике и эндобронхиальному лечению больных ранним центральным раком легкого. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*, 2014, 3(4): 4-10.
15. Shimizu Y, Takahashi M, Yoshida T, Ono S, Mabe K, Kato M, Sakamoto N.. Endoscopic in vivo cellular imaging of superficial squamous cell carcinoma of the head and neck by using an integrated endocytoscopy system (with video). Gastrointestinal Endoscopy, 2013, 78(2): 351-358. doi:10.1016/j.gie.2013.03.1336.
16. Shibuya K, Fujiwara T, Yasufuku K, Alaa RMM, Chiyo M, Naka Yoshino I. In vivo microscopic imaging of the bronchial mucosa using an endo-cytoscopy system. *Lung Cancer*, 2011, 72(2): 184-190. doi:10.1016/j.lungcan.2010.08.006.
17. Thiberville L, Salahn M, Lachkar S, Dominique S, MorenoSwirc S, VeverBizet C, BourgHeckly G. Human in vivo fluorescence microimaging of the alvelar ducts and sacs during bronchoscopy. *Eur Respir J*, 2009, 33: 974-985. http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00083708.
18. Kiesslich R, Burg J, Vieth M et al. Confocal laser endoscopy for diagnosing intraepithelial neoplasias and colorectal cancer in vivo. *Gastroenterology*, 2004, 127: 706-713. http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2004.06.050.
19. St Croix CM, Leelavanichkul K, Watkins SC. Intravital fluorescence microscopy in pulmonary research. *Adv Drug Deliv Rev,* 2006, 58: 834-840. http://dx.doi.org/10.1016/j.addr.2006.07.007.
20. Matthieu Zellweger «Fluorescence spectroscopy of exogenous, exogenously – induced and endogenous fluorofores for the photodetection and photodynamic therapy of cancer». Lausanne, Fevrier, 2000. http://dx.doi.org/10.1016/j.pdpdt.2013.08.005.
21. Salaün M, Roussel F, Hauss P-A, Lachkar S, Thiberville L. In vivo imaging of pulmonary alveolar proteinosis using confocal endomicroscopy. *Eur Respir J*, 2010, 36: 451. http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00194509.
22. Fuchs FS, Zirlik S, Hildner K et al. Fluorescein-aided confocal laser endomicroscopy of the lung. *Respiration*, 2010, 81: 32-38. http://dx.doi.org/10.1159/000320365.
23. Cleaver JE. RepairReplicationofMammalian-CellDNA: Effects of Compounds That Inhibit DNA Synthesis or Dark Repair Radiation Research: February 1969, 37(2): 334-348. http://dx.doi.org/10.2307/3572737.

10.21518/2079-701X-2016-15-67-71

Ю.Л. МИЗЕРНИЦКИЙ[1], д.м.н., профессор, **И.М. МЕЛЬНИКОВА**[2], д.м.н.
[1] Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва
[2] Ярославский государственный медицинский университет Минздрава России

СОВРЕМЕННАЯ ПАРАДИГМА
ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С КАШЛЕМ

В статье представлены собственные результаты исследования авторов, а также данные литературы в отношении оценки эффективности и безопасности противокашлевого препарата нового класса (Ренгалин®), содержащего релиз-активные антитела к медиаторам воспаления морфину, брадикинину и гистамину. Клинические исследования в этом перспективном направлении пока немногочисленны, но подтверждают результаты экспериментальных исследований и свидетельствуют об эффективности и безопасности Ренгалина при лечении кашля. Выполненное авторами первое в России (2012) клиническое исследование препарата Ренгалин при лечении сухого кашля у детей в возрасте от 3 до 10 лет (n=61) с острыми респираторными инфекциями (острые ринофарингиты, ларинготрахеиты, трахеиты) в условиях поликлиники показало его клиническую эффективность и безопасность, сходную с эффектом бутамирата цитрата (Синекод®). Данные немногочисленных работ других исследователей подтверждают полученные авторами данные.

Ключевые слова: *дети, кашель, релиз-активные препараты, Ренгалин.*

Y.L. MIZERNITSKY[1], MD, Prof., I.M. MELNIKOVA[2], MD
[1] Veltischev Scientific and Research Clinical Institute of Pediatrics of the Russian Pirogov National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia, Moscow
[2] Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Health of Russia

MODERN PARADIGM OF COUGHING PATIENT MANAGEMENT

The article presents the results of our studies and literature data in order to evaluate the efficacy and safety of antitussive drug of a new class (Rengalin®) containing release active antibodies to mediators of inflammation to morphine, bradykinin and histamine. Clinical studies in this promising area are not numerous but confirm the results of experimental studies and testify to the efficacy and safety of Rengalin in the cough treatment. The first in Russia clinical study (2012) of the drug Rengalin for the treatment of dry cough in children aged 3 - 10 y.o. (n = 61) with acute respiratory infections (acute rinopharingitis, laryngotracheitis, tracheitis) in a conditions of a clinic showed its clinical efficacy and safety similar to the effect of butamirate citrate (Sinecod®). Data few works of other researchers confirm the data obtained by the authors.

Keywords**:** *children, cough, release-active drugs, Rengalin.*

Одним из актуальных направлений в педиатрии является поиск и внедрение в практику эффективных и безопасных методов противокашлевой терапии, которая занимает существенное место в комплексе лечебных мероприятий при респираторных инфекциях, наряду с противовирусными, антибактериальными, бронхорасширяющими, противовоспалительными и другими препаратами.

Отметим, что в начале ОРИ кашель, как правило, сухой, но вскоре он спонтанно или под влиянием терапии, стимулирующей бронхиальную секрецию, сменяется влажным, что уже само по себе улучшает общее состояние ребенка. Для улучшения дренажной функции легких ребенку обеспечивают адекватный питьевой режим, используют ингаляционную и кинезитерапию, а также довольно широкий спектр отхаркивающих и муколитических препаратов [1]. Безусловно, при выборе лекарственного средства, способного воздействовать на секреторную функцию слизистой оболочки или непосредственно на бронхиальный секрет и его эвакуацию, требуется индивидуальный подход.

Необходимость в подавлении кашля у детей, использовании собственно противокашлевых препаратов возникает редко. Кроме того, применение противокашлевых средств с патофизиологических позиций (при продуцировании мокроты), как правило, неоправданно и даже опасно. Поэтому педиатры нечасто применяют противокашлевые средства. Однако в тех ситуациях, когда сухой, непродуктивный или малопродуктивный кашель резко выражен, имеет упорный, мучительный, навязчивый характер, приводит к возникновению рвоты, болям в груди и одышке, нарушает сон ребенка, назначение на ограниченный срок противокашлевых препаратов может быть оправданным и целесообразным.

При необходимости воздействия на кашель (собственно кашлевой рефлекс) в настоящее время у детей используют противокашлевые средства центрального (наркотические: кодеин, дионин, морфин; и ненаркотические: бутамирата цитрат, глаувент, пакселадин, тусупрекс) и периферического действия (либексин). Заметим, что противокашлевые препараты не следует применять одновременно с отхаркивающими средствами в связи с риском значительного скопления мокроты в дыхательных путях.

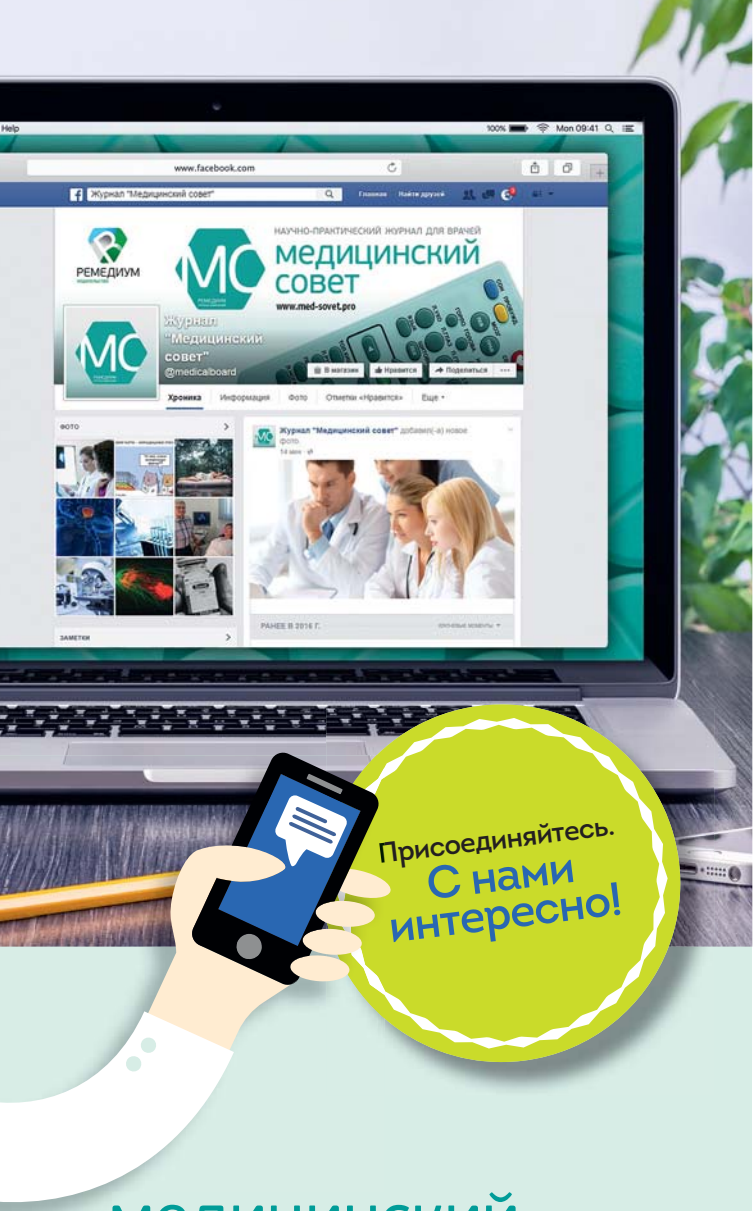
Лишь недавно в клинической практике появились альтернативные методы лечения кашля в виде препаратов нового класса, содержащих релиз-активные антитела, которые оказывают значимый терапевтический эффект и характеризуются хорошей переносимостью, а также отсутствием нежелательных побочных явлений. Релиз-

активные препараты оказывают модифицирующее влияние на молекулы-мишени, против которых данные антитела образованы [2–4]. С точки зрения «управления кашлем» большой интерес представляет применение такого нового комбинированного лекарственного препарата, как Ренгалин, созданного на основе антител к медиаторам воспаления, – антитела к морфину (анти-М), брадикинину (анти-В) и гистамину (анти-Н) (ООО «НПФ «МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ», ЛП-002790; ЛСР-006927/10). Препарат содержит компоненты, активные как в отношении сухого, так и недостаточно продуктивного влажного кашля. Ренгалин воздействует на различные патогенетические звенья кашлевого рефлекса за счет модификации лиганд-рецепторного взаимодействия эндогенных регуляторов с соответствующими рецепторами: антитела к морфину (анти-М) – с опиатными рецепторами; антитела к гистамину (анти-Н) – с Н1-гистаминовыми рецепторами; антитела к брадикинину (анти-В) – с В1-рецепторами брадикинина; при этом совместное применение компонентов приводит к синергичному усилению противокашлевого эффекта [4–5].

Данный препарат за счет входящих в него компонентов оказывает противовоспалительное, противоотечное, антиаллергическое, спазмолитическое и анальгезирующее действие. Действие антител к морфину разрывает рефлекторную дугу кашля, понижает порог возбуждения ирритантных рецепторов и приводит к противокашлевому эффекту. Кроме того, противокашлевой эффект развивается путем модификации гистамин-зависимой активации Н1-рецепторов и брадикинин-зависимой активации В2-рецепторов, избирательно способствующих снижению возбудимости кашлевого центра в продолговатом мозге, торможению центральных звеньев кашлевого рефлекса. Антитела к брадикинину способствуют подавлению синтеза и высвобождению брадикинина, простагландинов, ФНО-α, ряда интерлейкинов и гистамина, уменьшению диапедеза лейкоцитов, снижению болевого эффекта, расслаблению гладкой мускулатуры.

Безусловно, при выборе лекарственного средства, способного воздействовать на секреторную функцию слизистой оболочки или непосредственно на бронхиальный секрет и его эвакуацию, требуется индивидуальный подход

Антитела к гистамину, влияя преимущественно на активность гистаминовых рецепторов 1 и 2, снижают сосудистую проницаемость, гиперпродукцию слизи и гистаминолиберацию. Эффекты анти-В и анти-Н, вследствие воздействия на различные механизмы кашлевого рефлекса, способствуют уменьшению отека, воспаления, спазма гладкой мускулатуры дыхательных путей, улучшают легочный клиренс, то есть являются протуссивными, иными словами оптимизирующими кашель [5]. В отличие от наркотических анальгетиков Ренгалин не вызывает угнетения дыхания, лекарственной зависимости, не обладает снотворным действием.



медицинский совет
online

- актуальные новости о разных разделах медицины
- интересные события и открытия в России и в мире
- анонсы журнала «Медицинский совет»
- инфографика
- заметки в помощь практикующим врачам
- история науки и медицины

Наша группа в «Фейсбуке»
facebook.com/medicalboard

Наша группа в «ВКонтакте»
vk.com/med_sovetpro

В НИИ иммунологии (Москва) в экспериментальных условиях установлено, что применение Ренгалина в модели овальбуминовой бронхиальной астмы способствует снижению гиперреактивности бронхов по сравнению с группой без лечения. Выявлено противовоспалительное действие Ренгалина, которое проявлялось в уменьшении выраженности бронхиального воспаления в виде снижения количества альвеолярных макрофагов и нейтрофилов в бронхоальвеолярном лаваже, а также уменьшении уровня эозинофилов в крови. Результаты гистологической и морфологической оценки общего воспаления в легких свидетельствовали о его снижении на 50% по сравнению с контрольной группой животных [6, 7]. При экспериментальном исследовании противокашлевых свойств Ренгалина и его компонентов в модели кашля, вызванного аэрозольным введением капсаицина, было выявлено, что комплексный препарат Ренгалин достоверно снижал общее количество и частоту кашлевых толчков по сравнению с бутамирата цитратом [8]. С учетом вышеизложенного клиническая эффективность Ренгалина реализуется в результате сочетанного влияния трех компонентов на центральные и периферические звенья кашлевого рефлекса, а также на активность воспалительного процесса в респираторном тракте [9].

С точки зрения «управления кашлем» большой интерес представляет применение такого нового комбинированного лекарственного препарата, как Ренгалин, созданного на основе антител к медиаторам воспаления, – антитела к морфину (анти-М), брадикинину (анти-В) и гистамину (анти-Н)

Ренгалин показан при острых и хронических заболеваниях дыхательных путей, сопровождающихся кашлем и бронхоспазмом; при продуктивном и непродуктивном кашле при ОРВИ и гриппе, остром фарингите, ларинготрахеите, остром обструктивном ларингите, хроническом бронхите и других инфекционно-воспалительных и аллергических заболеваниях верхних и нижних дыхательных путей. Препарат разрешен к применению у детей начиная с 3-летнего возраста [10].

Механизм действия Ренгалина расшифрован, а эффективность доказана в ходе доклинических исследований как препарата в целом, так и его компонентов [6, 9, 11–13]. В рамках доклинических (экспериментальных) исследований проводилось изучение острой и хронической токсичности, аллергизирующих свойств, цитогенетических эффектов, репродуктивной токсичности (в том числе эмбриотоксического и тератогенного действия), в результате которых у Ренгалина не выявлено ни одного из указанных видов токсичности.

Клинические исследования в этом перспективном направлении пока немногочисленны, они подтверждают данные экспериментальных исследований и свидетель-

РЕНГАЛИН

лечит кашель

Новый инновационный препарат для лечения кашля (с 3 лет)

- Лечение сухого, влажного и остаточного кашля на всех стадиях инфекционно – воспалительного процесса
- Комплексное противокашлевое, противовоспалительное и бронхолитическое действие
- Регуляция рефлекторных и воспалительных механизмов развития кашля

Информация для специалистов здравоохранения. Реклама

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

ствуют об эффективности и безопасности Ренгалина при лечении кашля [4, 14–16].

Так, выполненное нами первое в России (2012) исследование препарата Ренгалин при лечении сухого кашля у детей в возрасте от 3 до 10 лет (n=61) с острыми респираторными инфекциями (острые ринофарингиты, ларинготрахеиты, трахеиты) в условиях поликлиники убеждает в его клинической эффективности и безопасности [14].

Дети были распределены на 2 клинически сходные группы методом рандомизации (в зависимости от четности даты 0-го визита). 1-я группа (31 ребенок) получала общепринятое лечение, включающее по показаниям этиотропную терапию (противовирусные, антибактериальные препараты), в качестве противокашлевого препарата бутамирата цитрат (Синекод®), а также симптоматическую терапию (жаропонижающие, сосудосуживающие капли в нос и т. д.). 2-я группа (30 детей), наряду с общепринятым лечением, получала курс терапии с включением в качестве противокашлевого препарата Ренгалин.

Противокашлевая терапия проводилась до 7 суток. Всего осуществлялось 4 контрольных наблюдения (визита) врача: на 0-й, 2-й, 4 (5)-й и 7(±1)-й день от начала лечения. В ходе терапии родители заполняли дневник пациента, в котором имелась шкала тяжести кашля, а также регистрировалось количество эпизодов дневного и ночного кашля и его характер.

Ренгалин назначали внутрь в таблетках, которые должны были находиться во рту до полного растворения, вне приема пищи по схеме: 1-е сутки – по 2 таблетки 3 раза в сутки; затем начиная с 3-х и по 7-е сутки лечения включительно – по 1 таблетке 3 раза в сутки. Синекод® в сиропе назначался внутрь, перед едой, в возрастной дозе (детям от 3 до 6 лет – по 5 мл 3 раза в сутки, 6–10 лет – по 10 мл 3 раза в сутки). В исследование включались дети, выраженность кашля у которых требовала назначения противокашлевого препарата. При этом имелось подписанное информированное согласие родителей.

Критериями исключения служили следующие:

- Пациенты с влажным продуктивным кашлем;
- Пациенты моложе 3 лет и старше 10 лет;
- Наличие обострения или декомпенсации хронических заболеваний, влияющих на возможность пациента участвовать в клиническом исследовании;
- Прием препаратов в течение 15 суток до включения в исследование (противокашлевые препараты, отхаркивающие и муколитические препараты, препараты, в описании которых указано раздражающее или подавляющее влияние на кашлевой центр, в том числе в качестве побочного эффекта, препараты, при применении которых у пациента ранее отмечались аллергические реакции, препараты, вызывающие или подавляющие рвотный рефлекс, бронхолитики, антигистаминные препараты);
- Отказ ребенка или его родителей принять участие в клиническом исследовании;
- Наличие аллергии/непереносимости лекарственных препаратов, используемых в лечении, или любого из их компонентов.

В ходе наблюдения выявлено, что противокашлевая эффективность в обеих группах была сходная, особенно по положительному влиянию на частоту и выраженность ночного кашля. На 4-й день наблюдения у 29% детей 1-й группы и у 20% детей 2-й группы дневной кашель был полностью купирован (p>0,05). Динамика снижения интенсивности сухого кашля также не отличалась в зависимости от вида терапии (p>0,05). Однако сохранение продолжительных (более 1 мин) эпизодов сухого кашля на 4-е сутки чаще наблюдалось у детей, получавших бутамирата цитрат (у 6,4 и 3,7% детей соответственно; p<0,05). Длительность сухого и влажного кашля не зависела от вида противокашлевой терапии (3,4±0,3 и 3,2±0,3 дней; 2,1±0,4 и 1,7±0,4 дней соответственно; p>0,05). Ренгалин способствовал более быстрому переходу непродуктивного сухого кашля в продуктивный влажный начиная со 2-х суток от назначения терапии (p>0,05). Отмечен также положительный противовоспалительный эффект Ренгалина, что подтверждалось достоверным, более быстрым снижением повышенной температуры тела начиная со 2-х суток от назначения лечения (p<0,05). Родители части пациентов отмечали, что Ренгалин облегчал кашель у ребенка уже непосредственно после рассасывания таблеток.

На фоне терапии не требовалось дополнительного назначения отхаркивающих или мукоактивных средств. Препараты обладали сходными эффектами (незначительное улучшение у 16,1 и у 11,1% детей; значительное улучшение у 83,9 и у 88,9% детей соответственно; p>0,05).

Мониторинг наблюдения за пациентами подтвердил безопасность терапии. Не зарегистрировано случаев развития аллергических реакций, бактериальных осложнений, обострений сопутствующей хронической патологии. Однако 3 ребенка 2-й группы выбыли из исследования в связи с усилением кашля в первые 3 суток.

Применение противокашлевых средств с патофизиологических позиций (при продуцировании мокроты), как правило, неоправданно и даже опасно. Поэтому педиатры нечасто применяют противокашлевые средства

Впоследствии наши данные были подтверждены рядом клинических исследований Ренгалина как у взрослых, так и у детей.

Так, в результате рандомизированного клинического сравнительного исследования по оценке эффективности Ренгалина и Фенспирида у взрослых с острым бронхитом было показано, что оба препарата способствуют достижению целей терапии. Было доказано, что Ренгалин значительно влияет на уменьшение выраженности как дневного, так и ночного кашля по сравнению с Фенспиридом. По мнению авторов, благодаря комбинированному составу Ренгалина, обеспечивающему его комплексное действие, у пациентов отмечено уменьшение потребности в жаропонижающих, а также деконгенстантах. Так, количество пациентов, которым требовалось назначение длительно (более 7 дней) сосудосуживающих средств в группе, полу-

чавших Ренгалин, было достоверно меньшим (22 и 64,7% соответственно; p=0,02), что способствует минимизации лекарственной нагрузки на организм пациента, уменьшению стоимости лечения, формированию высокой приверженности пациентов терапии [16].

В тех ситуациях, когда сухой, непродуктивный или малопродуктивный кашель резко выражен, имеет упорный, мучительный, навязчивый характер, приводит к возникновению рвоты, болям в груди и одышке, нарушает сон ребенка, назначение на ограниченный срок противокашлевых препаратов может быть оправданным и целесообразным

В многоцентровом рандомизированном клиническом исследовании была проведена оценка эффективности и безопасности Ренгалина в лечении сухого/непродуктивного кашля, вызванного острыми респираторными инфекциями (фарингит, ларингит, ларинготрахеит, трахеит, трахеобронхит, бронхит), в сравнении с комплексным кодеинсодержащим препаратом (Коделак®). В ходе исследования выявлено, что антитуссивный эффект Ренгалина был значимо сопоставим (p<0,025) с активностью Коделака®; сроки полного излечения от кашля (дневного и ночного) составили 7,2±1,0 суток (против 7,0±1,1 в группе Коделака). Отмечено, что снижение тяжести дневного и ночного кашля начинается уже с первого дня приема Ренгалина и продолжается на протяжении всего курса терапии. Все пациенты группы Ренгалин завершили участие в исследовании с выздоровлением либо значительным улучшением, ни у одного пациента не было зарегистрировано вторичных бактериальных осложнений. Приверженность пациентов к терапии была 100%. При этом Ренгалин способствовал выздоровлению пациентов без развития вторичных бактериальных осложнений [17].

В ходе многоцентрового сравнительного рандомизированного клинического исследования Ренгалина в лечении кашля на фоне ОРИ верхних дыхательных путей с участием 146 пациентов в возрасте от 3 до 17 лет из 14 исследовательских центров Российской Федерации также была убедительно подтверждена эффективность и безопасность данного препарата. Установлено, что антитуссивный эффект Ренгалина при частом сухом дневном и ночном кашле наступает быстро и сопоставим с эффективностью бутамират цитрата (Синекод®). Отмечено, что Ренгалин у значительной части больных предотвращал выраженное образование вязкой мокроты, способствовал быстрому переходу сухого кашля в «остаточное» покашливание и выздоровлению пациентов. При этом было выявлено, что применение Ренгалина в течение трех дней существенно сокращало процент больных, нуждающихся в назначении муколитической терапии на последующих стадиях ОРИ [15].

Таким образом, Ренгалин представляет собой реальную парадигму традиционным методам терапии кашля у детей. Комбинированный состав препарата, включающий антитела к морфину (анти-М), брадикинину (анти-В) и гистамину (анти-Н), позволяет применять его как при сухом, так и малопродуктивном влажном кашле, требующем противокашлевой терапии у детей с острыми респираторными инфекциями, а клиническая эффективность обусловлена воздействием компонентов препарата на различные патогенетические механизмы кашля.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М. Муколитическая и отхаркивающая фармакотерапия при заболеваниях легких у детей. М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2013, 120с.
2. Эпштейн О.И. Релиз-активность – от феномена до создания новых лекарственных средств. Бюл. экспер. биол. и мед.,2012; 7: 62-67.
3. Эпштейн О.И. Феномен релиз-активности и гипотеза «пространственного» гомеостаза. *Успехи физиологических наук*, 2013, 44(3): 54-76.
4. Жавберт Е.С., Дугина Ю.Л., Эпштейн О.И. Противовоспалительные и противоаллергические свойства антител к гистамину в релиз-активной форме: обзор экспериментальных и клинических исследований. *Детские инфекции*, 2014; 1: 40-43.
5. Эпштейн О.И., Ковалева В.Л., Зак М.С., Дугина Ю.Л. Сверхмалые дозы антител к медиаторам воспаления: противокашлевые свойства антител к брадикинину, гистамину и серотонину. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 2003; Прил.1: 61-64.
6. Блохин Б.М. Современный подход к решению проблемы кашля при острых респираторных инфекциях у детей. *Вопросы современной педиатрии*, 2016; 15 (1): 100-104.
7. Малахов А.Б. Ренгалин: новое решение проблемы кашля при острых респираторных инфекциях. *Практика педиатра*, 2015; Ноябрь-декабрь: 4-7.
8. Чурин А.А., Фомина Т.И., Ветошкина Т.В. и др. Исследование противокашлевых свойств препарата ренгалин и его компонентов в модели кашля, вызванного аэрозольным введением капсаицина у морских свинок. /Сб. мат. Юбил. XX Российского национального конгресса «Человек и лекарство». Москва, 15–19 апреля 2013 г. М., 2013; 466-467.
9. Карпова Е.П. Новое решение проблемы выбора препарата для патогенетически обоснованной терапии кашля у детей. *Вопросы практической педиатрии*, 2015; 10 (6): 61-67.
10. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Ренгалин. http:.grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?idReg=13037&t дата обращения – 17.08.2016 г.
11. Dugina JL, Kheifets IA, Zhavbert ES, Sergeeva SA, Epstein OI. Assessment of efficacy of a novel antitussive drug in capsaicin-induced cough model in guinea pigs. BCPT Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology. Budapest, Hungary, 2011; 30.
12. Секирина М.А., Тарасов С.А., Горбунов Е.А. и др. Новые возможности в терапии бронхиальной астмы с использованием препаратов, содержащих релиз-активные антитела./Мат. IX Всеросс. конф «Химия и медицина» с молод. Науч. школой по органич химии. Уфа, 2013: 108-109.
13. Myslivetc M, Tarasov S, Khaitov M, Epstein O. Management of allergen-induced bronchial asthma and virus-induced asthma exacerbation using release-active rabbit polyclonal antibodies. 17th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology. Cape Town, South Africa, July 13-18, 2014; 155 (P1): 345.
14. Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М., Козлова Л.А. и др. Эффективность комбинированного препарата сверхмалых доз антител к медиаторам воспаления при сухом кашле у детей с респираторными инфекциями. Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. М., 2014; вып. 14: 95-99.
15. Геппе Н.А., Кондюрина Е.Г., Галустян А.Н. и др. Ренгалин – новый препарат для лечения кашля у детей. Промежуточные итоги многоцентрового сравнительного рандомизированного клинического исследования. *Антибиотики и химиотерапия*, 2014; 59 (7): 16-24.
16. Игнатова Г.Л., Блинова Е.В., Антонов В.Н. и др. Острый бронхит: влияние схемы терапии на течение заболевания. *Русский медицинский журнал*, 2016; 24 (3): 130-135.
17. 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 (1-2): 19-26.

10.21518/2079-701X-2016-15-72-77

А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ, д.м.н., профессор, **Е.А. СТЫРТ**, к.м.н.
Российская медицинская академия последипломного образования Минздрава России, Москва

ОРИГИНАЛЬНЫЙ ПРЕПАРАТ ИЛИ ГЕНЕРИК:

ПРОБЛЕМА ВЫБОРА АНТИБИОТИКОВ В РОССИИ

Очевидно, что в лечении инфекционных заболеваний ключевое значение зачастую приобретает правильно и своевременно назначенная антибактериальная терапия (АБТ), обусловливающая благоприятный клинический исход, минимизирующая риск селекции и распространения лекарственно-устойчивых возбудителей, что в конечном счете сопровождается снижением стоимости лечения. Не вызывает сомнения и тот факт, что использование генериков[1] способно сократить финансовые расходы за счет разницы в стоимости между ними и оригинальными (инновационными) антибактериальными препаратами.

Ключевые слова: *оригинальный лекарственный препарат, генерический лекарственный препарат, антибиотики.*

A.I. SINOPALNIKOV, MD, Prof., E.A. STYRT, PhD in medicine
Russian Medical Academy of Postgraduate Education, MoH RF

ORIGINAL OR GENERIC DRUG: THE PROBLEM OF CHOICE OF ANTIBIOTIC DRUGS IN RUSSIA

Obviously, the key role in the treatment of infectious diseases often belongs to adequate and timely antibacterial therapy (ABT) which determines favorable clinical outcome, minimizes the risk of selection and spread of drug resistant pathogens, ultimately resulting in a lower cost of treatment. It is also practically assured that opting for a generic drug could reduce financial costs due to the price difference between generic and original (innovative) antibacterial drugs.

Keywords: *original drug, generic drug, antibiotics.*

Здесь уместно напомнить, что создание оригинального лекарственного препарата (ОЛП) – длительный (более 10 лет) и дорогостоящий (до нескольких миллиардов долларов) процесс. Каждый этап – синтез молекулы, доклинические испытания безопасности и биологической активности по стандартам надлежащей лабораторной практики (Good Laboratory Practice, GLP), клинические испытания на здоровых добровольцах и на пациентах по стандартам надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice, GCP) – продолжается несколько лет. Производство ОЛП осуществляется в соответствии с международными стандартами надлежащей промышленной практики (Good Manufacturing Practice, GMP). Эти требования экспертов ВОЗ к производству ЛП (жесткие стандарты по производственным помещениям, оборудованию, сырью, персоналу, методам контроля и т. д.) гарантируют качество и безопасность выпускаемой продукции. Клинические исследования IV фазы продолжаются и после регистрации ОЛП, и их главной целью является постоянный мониторинг эффективности и безопасности изучаемого препарата. Кроме того, анализируются особенности применения ОЛП у пациентов разного пола, возраста, в разнообразных клинических ситуациях, особое внимание обращается на сбор и анализ информации о нежелательных лекарственных реакциях. Могут быть внесены коррективы в схемы назначения, расширены или сужены показания и противопоказания.

Отсюда очевидно, что стоимость ОЛП закономерно высока, она определяется значительными затратами на разработку и синтез молекулы, длительный этап доклинических и клинических испытаний.

В противоположность этому ГЛП выпускается без лицензии компании, производящей ОЛП. Производитель по собственной (либо приобретенной по лицензии) технологии осуществляет синтез вещества (состава веществ), его последующую фасовку и упаковку. ГЛП (легальная копия) поступает в обращение после истечения срока действия исключительных патентных прав на ОЛП и не имеет собственной патентной защиты. ГЛП, как правило, имеет более низкую стоимость в сравнении с ОЛП, что объясняется отсутствием затрат на разработку и изучение оригинальной структуры действующего вещества, проведение дорогостоящих доклинических и клинических испытаний, дешевле обходится и продвижение ГЛП на фармацевтическом рынке.

В этой связи неудивительно, что, по имеющимся данным, доля воспроизведенных или генерических препаратов на фармацевтических рынках различных стран составляет значительную величину: в США – 12%, Японии – 30%, Германии – 35%, Франции – 50%, Великобритании – 55%, Российской Федерации – 78–95% [1].

К сожалению, не все генерики равноценны в качественном отношении, и к назначению неэффективных

[1] **Генерик** – это лекарственный препарат (**ГЛП**), который имеет одинаковый количественный и качественный состав, лекарственную форму и доказанную терапевтическую взаимозаменяемость с **оригинальным лекарственным препаратом** (**ОЛП**), выпускаемый иным производителем без лицензии разработчика. Первоначально предполагалось, что собственные торговые наименования будут иметь исключительно ОЛП, а все ГЛП будут обращаться на фармацевтическом рынке под международным непатентованным названием – МНН (отсюда и название – генерические). Однако в настоящее время многие фармацевтические компании присваивают (и регистрируют) торговые наименования производимым ГЛП для более активного их продвижения на рынке.

воспроизведенных препаратов следует относиться с должной критикой. Данное положение весьма актуально и при выборе эмпирической АБТ, что подтверждается многочисленными свидетельствами фармакокинетической и терапевтической неэквивалентности оригинальных и генерических антибактериальных препаратов [2–7].

ОРИГИНАЛЬНЫЕ И ГЕНЕРИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ: ПРОБЛЕМА ВЫБОРА

В странах с развитой контрольно-разрешительной системой обращения лекарственных препаратов (ЛП) – в странах Евросоюза, США, Канаде и других выбрать «взаимозаменяемый» генерический лекарственный препарат (ГЛП) достаточно просто: существуют официальные справочники/реестры/перечни зарегистрированных ЛП, они находятся в свободном доступе и позволяют всем заинтересованным сторонам получить информацию об эффективности и безопасности конкретного ЛП.

Признанный эталон по доступности и объему информации – Перечень зарегистрированных в США препаратов «Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations» (Зарегистрированные лекарственные препараты с оценкой терапевтической эквивалентности) (далее – *Перечень*), общеизвестный под названием «Orange Book» («Оранжевая книга») [8]. Впервые Перечень был опубликован 31 октября 1980 г. и с этого времени ежегодно обновляется – ныне действующее 36-е издание содержит сведения по состоянию на 31 декабря 2015 г.

В Перечень включены данные о всех ЛП, зарегистрированных в США по результатам подтверждения безопасности и эффективности Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (Food and Drug Administration, FDA), а именно: активный ингредиент (действующее вещество), лекарственная форма, способ введения, торговое наименование, производитель, заявитель, доступная концентрация препарата, номер заявки и серийный номер препарата (регистрационный код), дата одобрения, в приложении – сведения о патентном статусе.

В Перечне содержится информация о том, является ли препарат референтным[2]. Особое практическое значение имеет содержащаяся в «Оранжевой книге» оценка терапевтической эквивалентности (ТЭ)[3] каждого зарегистрированного ГЛП.

Оценка ТЭ представлена в виде буквенных кодов, предполагающая разделение всех препаратов на группы «А» и «В», где код «А» свидетельствует не только о ФЭ и ФК/БЭ, но и ТЭ ГЛП к ОЛП, являясь своеобразным символом «качества» ГЛП, безусловный признак взаимозаменяемости (согласно рекомендациям Американской ассоциации врачей).

В свою очередь, код «В» присваивается ГЛП, которые имеют проблемы с доказательством ФК/БЭ, однако в перспективе эти проблемы могут быть устранены (например, причина – не свойства действующего вещества, а специфические особенности лекарственной формы, пути введения и т.д.). ГЛП с кодом «В» не может считаться адекватной заменой ОЛП или другому ГЛП с кодом «А» и не рекомендуется к назначению Американской ассоциацией врачей.

Перечень зарегистрированных в США препаратов («Оранжевая книга»), представленный в открытом доступе, позволяет и врачу и пациенту получить необходимую информацию о любом зарегистрированном в США ЛП, сделать вывод о качестве этого ЛП и принять осознанное решение о назначении этого ЛП или отказе от него.

Сходный подход демонстрируют и эксперты Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) [9].

ОРИГИНАЛЬНЫЕ И ГЕНЕРИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ: ПРОБЛЕМА ВЫБОРА В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

При выборе «качественного» ЛП российские врачи испытывают значительно больше трудностей по сравнению с их коллегами, практикующими в странах с развитой контрольно-разрешительной системой, что объясняется несовершенством законодательной базы, регулирующей обращение ЛП в РФ, и ограниченными возможностями официальной информационной базы.

Федеральный закон от 12.04.2010 №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» является основным документом, регламентирующим обращение ЛП в Российской Федерации [10]. К сожалению, этот закон изначально содержал ряд определений (№61-ФЗ, гл. 1, ст. 4) и регламентов обращения ЛП (№61-ФЗ, гл. 6, ст. 26), не соответствующих международным нормам. Так, в частности, «воспроизведенным лекарственным средством» можно было считать «лекарственное средство, содержащее такую же фармацевтическую субстанцию, что и оригинальное лекарственное средство, и поступившее в обращение после поступления в обращение оригинального лекарственного средства». При этом не было упомянуто ни о ФК/БЭ, ни ТЭ, ни о предельном допуске отличий в отношении вспомогательных веществ. А узаконенная «ускоренная процедура экспертизы лекарственных средств» при государственной регистрации почти всех ГЛП позволяла «использовать информацию… опубликованную в специализированных печатных изданиях».

Итог подобной законотворческой «либерализации» оказался предсказуемым – в РФ было зарегистрировано

---

[2] Препарат сравнения (образец, эталон), который используется при оценке состава, эффективности и безопасности ГЛП, называется **референтным лекарственным препаратом (РЛП)**. Препаратом сравнения может быть как ОЛП, так и ГЛП с подтвержденной эффективностью и безопасностью.

[3] **Терапевтически эквивалентные** ОЛП/РЛП и ГЛП:
- **фармацевтически эквивалентны (ФЭ)**, т. е. содержат одинаковые активные ингредиенты, имеют одинаковую лекарственную форму, предназначены для одного способа введения, идентичны по силе действия или концентрации активных веществ, могут иметь отличия по использованным вспомогательным средствам (наполнители, красители, особенности покрытия), допуск отличий в целом ⩽ 5%;
- **фармакокинетически эквивалентны/биоэквивалентны (ФК/БЭ)**, т. е. являются ФЭ, имеют сопоставимую биодоступность при исследовании в сходных экспериментальных условиях – скорость и степень всасывания, характер распределения в жидкостях и тканях организма, особенности выведения препарата;
- оказывают одинаковый клинический эффект;
- имеют одинаковый профиль безопасности при использовании пациентами в соответствии с инструкцией.

большое количество ГЛП, существенно превосходившее количество подобных ЛП, зарегистрированных в США и странах Евросоюза, без доказательств соответствия эффективности и безопасности ОЛП/РЛП, часто – по алгоритму ускоренной регистрации, без проведения контролируемых клинических исследований на территории нашей страны. Так, в частности, записей «Ciprofloxacin» («Ципрофлоксацин») в «Оранжевой книге» оказалось – 82, а в Государственном реестре лекарственных средств (ГРЛС)[4] – 151; «Clarithromycin» («Кларитромицин») в «Оранжевой книге» – 35, а в ГРЛС – 99; «Azithromycin» («Азитромицин») в «Оранжевой книге» – 43, а в ГРЛС – 123. При этом нетрудно предположить, что среди подобного количества зарегистрированных генерических антибиотиков (по количеству в 2–3 раза превосходящих число аналогичных в США) найдется немало ЛП с недоказанной эффективностью и безопасностью, т. е. субоптимальных фармацевтических копий.

Подобные опасения звучат все чаще. Так, в частности, в резолюции Совета российских экспертов «Современные позиции макролидов в терапии инфекций дыхательных путей с учетом новых данных о резистентности респираторных патогенов в Российской Федерации» присутствие на отечественном фармацевтическом рынке генерических антибиотиков с субоптимальным содержанием действующего вещества рассматривается как одна из основных причин роста устойчивости *Streptococcus pneumoniae* к макролидам [10]. А отсюда очевидно и стремление ограничить присутствие на рынке некачественных ГЛП путем усиления государственного контроля над качеством ЛП, находящихся в обращении, и проведением исследований по эквивалентности генерика и оригинального препарата.

Итак, при выборе потенциально эффективного, безопасного и по возможности экономически привлекательного ЛП (в т. ч. и антибиотика) перед российским врачом встает целый ряд проблем: а) на российском фармацевтическом рынке присутствует большое количество официально зарегистрированных ГЛП с отсутствием доказательной базы соответствия/взаимозаменяемости с ОЛП/РЛП по эффективности и безопасности; б) в ГРЛС (официальной информационной базе данных) отсутствуют сведения о соответствии/взаимозаменяемости зарегистрированных ГЛП с ОЛП/РЛП; в) не имея официальной информационной поддержки, врач выбирает ЛП, исходя из собственного опыта, нередко ориентируясь при этом на его доступность (относительную дешевизну). В этом контексте весьма актуально звучит один из основополагающих принципов адекватной антибактериальной терапии: «Стоимость антибиотика зачастую оказывается несопоставимой с возможными последствиями терапевтической неудачи» [12]; г) национальные стандарты и клинические рекомендации «деликатно» обходят факт обращения на российском фармацевтическом рынке большого количества официально зарегистрированных «некачественных» ГЛП.

В качестве иллюстрации последней из указанных проблем можно сослаться на ныне действующие национальные рекомендации по диагностике, лечению и профилактике внебольничной пневмонии (ВП) у взрослых [13]. Так, при отсутствии эффекта от первоначально назначенной эмпирической АБТ в ближайшие 48–72 ч от начала лечения врачу предлагается следующий алгоритм действий: пересмотр терапии с назначением других классов антибиотиков (*табл. 1*) и дополнительное клинико-инструментальное и лабораторное обследование, направленное на поиск возможных осложнений основного заболевания (осложненный плевральный выпот/эмпиема плевры, деструкция легочной ткани, экстраторакальные очаги отсева), выделение культуры лекарственно-устойчивого возбудителя или установление альтернативного пневмонии диагноза (легочная эозинофилия, инфаркт легкого и др.) (*табл. 2*).

Руководствуясь предлагаемой логикой обследования больного, врачу в ряду ведущих причин терапевтической неудачи следует рассматривать возможную «встречу» с нечувствительным к назначенным антибиотикам возбудителем, торакальные/экстраторакальные осложнения собственно пневмонии или синдромосходные с картиной легочного воспаления заболевания/патологические состояния. При этом ни в одних клинических рекомендациях в качестве возможной причины неэффективности назначенного лечения не рассматривается вариант, когда и диагноз безошибочен, и назначенная терапия безупречна, но используемые антибактериальные препараты, соответствуя декларируемым характеристикам по химическому составу (МНН), не соответствуют таковым по эффективности и безопасности. Ни в одних клинических рекомендациях в разделе «Лечение» нет ремарки: «рекомендации/протоколы/алгоритмы имеют силу только при условии использования препаратов с доказанной эффективностью и безопасностью (т. е. или оригинальных или взаимозаменяемых генерических)». И наконец, ни в одних клинических рекомендациях нет подсказки врачу, где найти сведения о конкретном ЛП, а именно, является он оригинальным, референтным, генерическим взаимозаменяемым или генерическим с недоказанной эффективностью и безопасностью?

ОРИГИНАЛЬНЫЕ И ГЕНЕРИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ: ИЗМЕНЕНИЯ РОССИЙСКОГО ЗАКОНОДАТЕЛЬСТВА

Необходимость модернизации законодательства об обращении лекарственных средств отмечалась экспертами и членами фармацевтического и юридического сообществ на протяжении достаточно длительного времени.

[4] **Государственный реестр лекарственных средств (ГРЛС)** – официальная информационная база, содержащая сведения обо всех ЛП, зарегистрированных в РФ. ГРЛС находится в свободном доступе на сайтах Министерства здравоохранения РФ, Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор), по адресу http://grls.rosminzdrav.ru/. Объем информации, представленной в ГРЛС, достаточно велик: сведения о лекарственной форме с указанием дозировки, наименование и адрес производителя, показания и противопоказания к применению, побочные действия, срок годности, условия хранения и отпуска, номер фармакопейной статьи. Однако ГРЛС, в отличие от подобных информационных систем США и стран Евросоюза, не содержит информации о том, является препарат ОЛП или РЛП, а также об уровне соответствия (взаимозаменяемости) ГЛП с ОЛП/РЛП.

В Федеральный закон от 12.04.2010 №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» периодически вносились поправки (причем первые – уже через три месяца после принятия закона, 27.07.2010 №192-ФЗ), однако проблемы регулирования обращения ЛП, и ГЛП в т. ч., они принципиально не решали.

Большую роль в усовершенствовании законодательной базы обращения ЛП сыграла **«**Стратегия лекарственного обеспечения населения Российской Федерации на период до 2025 года**»** (далее – *Стратегия*), утвержденная Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 13 февраля 2013 г. №66 [15]. Для реализации Стратегии были предусмотрены необходимые изменения законодательной базы, а именно внесение изменений в Федеральный закон от 12 апреля 2010 г. №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» в части:

- совершенствования государственной контрольно-разрешительной системы в сфере обращения лекарственных средств путем осуществления контроля качества, эффективности и безопасности лекарственных препаратов для медицинского применения на всех этапах их обращения, борьбы с оборотом фальсифицированных и недоброкачественных лекарственных препаратов для медицинского применения;
- гармонизации требований к проведению доклинических испытаний и клинических исследований, организации производства, хранению, транспортированию, отпуску, уничтожению лекарственных средств, а также правил и форм оценки соответствия с учетом международных стандартов;
- *создания процедур выведения из обращения клинически неэффективных и малоэффективных лекарственных препаратов для медицинского применения;*
- *формирования перечня по взаимозаменяемым лекарственным препаратам для медицинского применения;*
- *формирования единой информационной системы в области лекарственного обеспечения.*

Одновременно в 2013–2014 гг. продолжалась активная работа по подготовке нового блока поправок к Закону от 12.04.2010 №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», призванного устранить его основные недостатки. Ее итогом стала последняя версия Федерального закона от 12.04.2010 №61-ФЗ (ред. от 29.12.2015) «Об обращении лекарственных средств», которая вносит ряд важных поправок, направленных на совершенствование существующей в настоящее время в России регуляторной базы и регистрационных процедур, предусмотрено также и совершенствование ГРЛС в соответствии с лучшими международными образцами.

Кроме того, на стадии обсуждения и экспертизы находится проект нового Административного регламента

Таблица 1. Выбор антибактериального препарата при неэффективности стартовой АБТ ВП в амбулаторных условиях [13]

Препараты на I этапе лечения	Препараты на II этапе лечения	Комментарии
Амоксициллин	Макролид	Возможны «атипичные» микроорганизмы (*C. pneumoniae, M. pneumoniae*)
Амоксициллин/клавуланат Амоксициллин/сульбактам	Респираторный фторхинолон Макролид	Возможны «атипичные» микроорганизмы (*C. pneumoniae, M. pneumoniae*)
Макролид	Амоксициллин Амоксициллин/клавуланат Амоксициллин/сульбактам «Респираторный» фторхинолон	Возможная причина неэффективности макролидов – резистентные пневмококки или грамотрицательные бактерии

Примечание. Макролиды могут назначаться как вместо, так и в дополнение к β-лактамам.

Таблица 2. Причины неэффективности АБТ ВП и способы их коррекции [14]

Предполагаемая причина неэффективности терапии	Метод коррекции
Неадекватная антибактериальная терапия	Пересмотр лечения в соответствии с требованиями национальных/международных клинических рекомендаций
Предполагаемая низкая комплаентность пациента	Госпитализация больного, назначение парентеральной терапии
Первоначальная недооценка тяжести состояния больного	Госпитализация, перевод в ОРИТ
Предполагаемая антибиотикорезистентность микроорганизмов	Пересмотр терапии в пользу антибиотиков, преодолевающих распространенные механизмы лекарственной устойчивости возбудителей (учет данных микробиологической диагностики)
Внелегочные очаги инфекции (эндокардит, менингит и пр.)	Гемокультура, диагностический поиск, модификация антибактериальной терапии
Осложнения пневмонии (абсцесс легкого, эмпиема плевры)	Торакоцентез, пересмотр тактики антибактериальной терапии с учетом актуальных (предполагаемых или выделенных) возбудителей
Альтернативный диагноз (ТЭЛА, эндокардит трикуспидального клапана облитерирующий бронхиолит с организующейся пневмонией, системные васкулиты и пр.)	КТ, бронхоскопия и пр.
Нозокомиальная суперинфекция	Своевременная диагностика, адекватная антибактериальная терапия

Примечание. ОРИТ – отделение интенсивной терапии и реанимации;
ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии; КТ – компьютерная томография.

Министерства здравоохранения Российской Федерации по предоставлению государственной услуги по регистрации ЛП для медицинского применения (будет утвержден в 2016 г.).

ИЗМЕНЕНИЯ РОССИЙСКОГО ЗАКОНОДАТЕЛЬСТВА: ФАРМАКОНАДЗОР

С целью совершенствования системы контроля эффективности и безопасности ЛП вводится новое понятие – фармаконадзор. Это вид деятельности по мониторингу эффективности и безопасности ЛП, направленный на выявление, оценку и предотвращение нежелательных последствий применения ЛП.

Существенно расширяется список информации, предоставляемой субъектами обращения лекарственных средств Росздравнадзору для анализа в рамках мониторинга безопасности и эффективности ЛП. В частности, теперь Росздравнадзор будет анализировать информацию об отсутствии эффективности ЛП и обо всех фактах, представляющих опасность для жизни и здоровья человека при применении ЛП в целом. При этом вся подлежащая мониторингу информация, связанная с обращение ЛП, будет анализироваться не только в России, но и во всем мире.

ИЗМЕНЕНИЯ РОССИЙСКОГО ЗАКОНОДАТЕЛЬСТВА: СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ГРЛС

ГРЛС (официальная информационная база) по объему информации будет практически соответствовать лучшим международным образцам («Оранжевая книга») и содержать сведения о референтности и взаимозаменяемости (свидетельство «качества») ЛП. Составлять перечни референтных препаратов и определять взаимозаменяемость воспроизведенных препаратов будут комиссии экспертов. Такая экспертиза уже проводится в отношении всех ЛП, представленных на регистрацию с 01 июля 2015 г. Для препаратов, зарегистрированных ранее, предусмотрен переходный период, во время которого:

- в срок до 31 декабря 2016 г. в порядке, предусмотренном для внесения изменений в регистрационное досье на лекарственный препарат, держатели (владельцы) регистрационных удостоверений лекарственных препаратов могут подать *заявления об определении взаимозаменяемости препаратов;*
- в срок до 31 декабря 2017 г. эксперты соответствующих экспертных учреждений должны на основании задания Минздрава России в рамках экспертизы качества лекарственных средств и экспертизы отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения препарата *провести определение взаимозаменяемости лекарственных препаратов, зарегистрированных до 1 июля 2015 г.*

Однако следует отметить, что *информация о взаимозаменяемости ЛП для медицинского применения должна появиться в ГРЛС в обязательном порядке только с 1 января 2018 г.*

ОРИГИНАЛЬНЫЕ И ГЕНЕРИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ: СОВЕТЫ ВРАЧУ

Вероятно, через несколько лет ГРЛС станет полноценным аналогом «Оранжевой книги», и каждый врач сможет в открытом доступе получить необходимый объем информации об эффективности и безопасности любого зарегистрированного в стране ЛП.

Однако до 01.01.2018 практикующий врач будет по-прежнему самостоятельно решать проблему выбора препарата, в т. ч. и антибиотика. В этой связи для облегчения выбора следует ориентироваться:

а) на назначение ОЛП;

б) назначение «взаимозаменяемого» ГЛП при условии:
- ГЛП произведен в соответствии с требованиями GMP,
- ГЛП зарегистрирован в странах Евросоюза, Северной Америки,
- подтверждена ТЭ ГЛП к ОЛП/РЛП;

в) сведения можно получить в официальных международных информационных системах, которые находятся в открытом доступе («Оранжевая книга» и т. п.).

Таблица 3. Список международных (непатентованных) и патентованных (торговых) названий основных антибиотиков, применяющихся для лечения ВП у взрослых [13] (с изм.)

Международное непатентованное название	Торговые (патентованные) названия
Азитромицин	**Сумамед** Хемомицин
Амоксициллин	Флемоксин солютаб Хиконцил
Амоксициллин/клавуланат	**Аугментин** Амоксиклав Флемоклав солютаб Панклав
Гемифлоксацин	**Фактив**
Доксициклин	**Вибрамицин** Юнидокс солютаб
Кларитромицин	**Клацид** **Клацид СР** Фромилид Фромилид Уно
Левофлоксацин	**Таваник** Флексид
Цефотаксим	**Клафоран** Цефантрал
Цефтриаксон	**Роцефин** Лендацин Лонгацеф
Цефуроксим	**Зинацеф** Кетоцеф
Эртапенем	**Инванз**

Примечание. Жирным шрифтом выделены препараты основного производителя (ОЛП).

Выше уже обсуждалось отсутствие информации о качестве многочисленных генерических антибиотиков, назначение которых формально (согласно МНН) соответствует положениям национальных клинических рекомендаций по ведению взрослых больных ВП. Однако, справедливости ради, следует сказать, что российские эксперты, полагаясь на приведенные критерии взаимозаменяемости (производство антибиотика в соответствии с высокими стандартами надлежащей промышленной практики; производство антибиотика в стране с развитой контрольно-разрешительной системой обращения ЛП; доказательства сопоставимой терапевтической эффективности и безопасности генерического антибиотика с референтным препаратом, полученные в рамках контролируемых клинических исследований), в качестве своеобразного ориентира указывают на относительно лаконичный перечень ГЛП, назначение которых не вызывает известных опасений (*табл. 3*).

ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусов Ю.Б. Дженерики – мифы и реалии. *Ремедиум*, 2003, 7-8: 4-9.
2. Agudelo M, Morales M, Cardeno J et al. Differences in therapeutic efficacy of a generic product of meropenem compared with the innovator in murine and cavian models of human infection. 49th ICAAC., San Francisco, California, USA, 12-15 September 2009. A1-020.
3. Torres JA, Tafur JD, Briceno DF, Viollegas MV. Generic antibiotics are a risk factor for mortality in *Acinetobacter baumannii* infections in Colombian intensive care units.49th ICAAC., San Francisco, California, USA, 12-15 September 2009. K-312.
4. Nightingale CH. A survey of the Quality of Generic Clarithromycin Products From 18 Countries Disclosures. *Clin Drug Invest*, 2005, 25(2): 135-152.
5. Lambert PA, Conway BR. Pharmaceutical quality of ceftriaxone generic drug products compared with Rocephin. *J Chemother*, 2003 Aug, 15: 357-68.
6. Wetterich U, Mutschler E. Quality of cefotaxime sodium preparations. *Arzneimittelforschung*, 1995, 45: 74-80.
7. Никулин А.А., Цюман Ю.П., Мартинович А.А. и др. К вопросу о взаимозаменяемости внутривенных форм оригинальных и генерических препаратов: нужны ли сравнительные исследования? *KMAX*, 2010, 12: 31-40.
8. www.accessdata.fda.gov/scripts.cder/ob/default.cfm
9. www.ema.europa.eu
10. www.roszdravnadzor.ru
11. Резолюция совета экспертов «Современные позиции макролидов в терапии инфекций дыхательных путей с учетом новых данных о резистентности респираторных патогенов в Российской Федерации» от 1 июня 2015 г., Москва. *Consilium medicum (Болезни органов дыхания. Приложение),* 2015, 01: 36-38.
12. Ball P, Baquero F, Cars O, et al. Antibiotic therapy of community respiratory tract infections: strategies for optimal outcomes and minimized resistance emergence. *JAC*, 2002, 49: 31-40.
13. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. и соавт. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. *Клин Микробиол Антимикроб Химиотер*, 2010, 3: 1-44.
14. Синопальников А.И., Фесенко О.В. Карманные рекомендации для врачей по ведению пациентов с внебольничной пневмонией. М.: ООО «Группа Ремедиум», 2016. 168 с.
15. www.rosminzdrav.ru

ГМ-КУЛЬТУРЫ ПРИЗНАНЫ БЕЗОПАСНЫМИ ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ И ЭКОЛОГИИ

За десятилетия использования генетически модифицированных культур выявлены преимущества и недостатки, но не обнаружены серьезные опасности.

Согласно отчету Национальной академии наук, техники и медицины США (U.S. National Academies of Sciences, Engineering and Medicine), культуры, подвергавшиеся генетическим изменениям, ничем не отличаются от обычных с точки зрения их опасности для здоровья человека и окружающей среды.

Исследователи изучили данные более 900 работ, опубликованных в течение последних двух десятилетий, с целью оценки положительных и отрицательных эффектов ГМ-культур. При создании их всех использовались методы генной инженерии – например, для повышения устойчивости растений к насекомым-вредителям. Ученые также прослушали 80 докладов различных специалистов и ознакомились с 800 заявлениями от представителей общественности, чтобы лучше понять проблемы, связанные с ГМ-культурами.

Всего в 2015 г. по всему миру было посажено почти 180 млн гектаров ГМ-культур (примерно 12% возделываемых земель на планете). При этом растения, содержащие ген устойчивости к почвенным бактериям Bacillus thuringiensis, занимают большой сегмент пахотных земель. Исследователи обнаружили, что в период с 1996 по 2015 г. использование кукурузы и хлопка, содержащих этот ген, способствовало снижению применения инсектицидов и потери урожая. Также авторы отчета пришли к выводу, что использование устойчивых к гербициду (глифосат-резистентных) культур способствовало повышению урожайности за счет снижения роста сорняков. Что касается употребления в пищу продуктов из ГМ-культур, доказательств их вреда не выявлено.

«Исследовательский комитет не обнаружил доказательств разницы в рисках для здоровья человека между применением ГМО (в частности, сои, кукурузы и хлопка) и традиционных культур, – говорит автор отчета Леланд Гленна (Leland Glenna), доцент сельскохозяйственной социологии, научных технологий и общества в Колледже сельскохозяйственных наук при Университете штата Пенсильвания. – Также не найдена убедительная связь между ГМО-культурами и экологическими проблемами или между употреблением в пищу ГМО-продуктов и нарушением здоровья, от аллергии и ожирения до аутизма и рака. Комитет изучил эпидемиологические данные в США и Канаде, где ГМО-продукты потребляются с конца 90-х, а также в странах Западной Европы и Великобритании, где они не получили особого распространения. И отличий в структуре заболеваемости найдено не было.

Конечно, эти данные не стоит понимать как отсутствие недостатков у культур того и другого типа. Мы говорим только о том, что в плане опасности для здоровья человека и окружающей среды они не отличаются».

Также исследователи проанализировали экономическую выгоду использования ГМО-культур. Большинству производителей было выгоднее использовать культуры, подвергавшиеся генетическим изменениям, однако авторы работы отмечают, что высокая стоимость таких семян может ограничивать принятие ГМ-культур среди фермеров с недостатком ресурсов.

10.21518/2079-701X-2016-15-78-82

В.В. ЦВЕТКОВ, Г.С. ГОЛОБОКОВ
Научно-исследовательский институт гриппа Минздрава России, Санкт-Петербург

ПРИОРИТЕТЫ РАННЕЙ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ГРИППА И ОРВИ ДРУГОЙ ЭТИОЛОГИИ

Широкая распространенность гриппа и ОРВИ, высокая частота развития осложнений с высокой летальностью в определенных группах населения, а также кратковременность специфического иммунитета и недостаточная эффективность применения только противовирусных препаратов для лечения пациентов данной категории делают проблему рациональной патогенетической терапии респираторных инфекций крайне актуальной. Чрезмерная локальная воспалительная реакция в ответ на проникновение возбудителя ОРВИ в организм может привести к массивной гибели тканей и быстрому системному распространению инфекционного агента. Лечение больных гриппом должно осуществляться с учетом вероятной динамики нарастания симптомов, развития осложнений и тяжелых нарушений со стороны жизненно важных органов. Согласно принципу поэтапного лечения, любая «гриппозная инфекция» должна рассматриваться как потенциально тяжелое заболевание, угрожающее больному серьезными осложнениями. Даже при наличии обычных симптомов гриппа с первых часов от начала заболевания целесообразным представляется одновременное назначение как противовирусной, так и патогенетической терапии. Сочетание противовирусной, жаропонижающей, противовоспалительной и антиоксидантной терапии на начальном этапе в большинстве случаев позволяет ограничить развитие тяжелых форм заболевания и предупредить летальные исходы.

Ключевые слова: *грипп, острая респираторная вирусная инфекция, патогенетическая терапия, противовоспалительная терапия, жаропонижающая терапия, антиоксидантная терапия, ацетоминофен, ТераФлю.*

V.V. TSVETKOV, G.S. GOLOBOKOV
Scientific and Research Institute of Flu of the Ministry of Health of Russia

PRIORITIES OF EARLY PATHOGENETIC THERAPY OF FLUE AND SARS OF OTHER ETIOLOGY

The prevalence of influenza and acute respiratory viral infections, high frequency of complications with a high mortality rate in certain groups of the population, short duration of specific immunity and the lack of efficiency of use of antiviral drugs for the treatment of patients make the problem of rational pathogenetic therapy of respiratory infections extremely urgent. The excessive local inflammatory reaction in response to the penetration of the pathogen of SARS in the body can lead to massive death of the tissue and rapid systemic spread of the infectious agent. Treatment of patients with influenza should be based on the likely dynamics of the onset of symptoms, development of complications and severe disturbances of the vital organs. According to the principle of step by step treatment, any «influenza infection» must be regarded as a potentially serious illness that threatens the patient serious complications. Even with normal flu symptoms from the first hours from the onset of the disease, it is advisable to prescribe combination of the antiviral and pathogenetic therapy. A combination of antiviral, antipyretic, anti-inflammatory and antioxidant therapy at an early stage in most cases allows limitation of the development of severe forms of the disease and death prevention.

Keywords: *influenza, acute respiratory viral infection, pathogenetic therapy, anti-inflammatory therapy, antipyretic therapy, antioxidant therapy, acetaminophen, Theraflu.*

ВВЕДЕНИЕ

Грипп и острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) другой этиологии по-прежнему занимают лидирующее место среди всех инфекционных заболеваний. Так, по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), на долю ОРВИ, включая грипп, приходится около 90–95% случаев всех инфекционных заболеваний. При этом в Российской Федерации число ежегодно болеющих гриппом и ОРВИ другой этиологии достигает 30 млн человек и более, а ежегодный суммарный экономический ущерб оценивается в 40 млрд руб., составляя около 80% ущерба от всех инфекционных болезней [1]. Основными возбудителями ОРВИ являются вирусы парагриппа, респираторно-синцитиальный вирус, аденовирусы, риновирусы, коронавирусы человека, в том числе коронавирус, вызывающий тяжелый острый респираторный синдром (ТОРС). В предыдущий эпидемический сезон в этиологической структуре ОРВИ в Санкт-Петербурге преобладали возбудители гриппа – 30,2%, респираторно-синцитиальный вирус – 23,6%, риновирус – 23,6% и аденовирусы – 12,5%. Подавляющее большинство среди всех верифицированных ОРВИ составили заболевания, вызванные респираторно-синцитиальным вирусом, риновирусом, вирусами гриппа A(H3N2) и аденовирусами. Вирусы гриппа A(H1N1)pdm2009, гриппа B, парагриппа, коронавирусы, метапневмовирусы и энтеровирусы, с учетом их участия в ОРВИ смешанной этиологии, являлись этиологическим агентом заболевания лишь в 17% случаев [2]. Эпидемический сезон гриппа и ОРВИ 2015–2016 гг. в Российской Федерации характеризовался широким географическим распространением с вклю-

чением в эпидемический процесс всех возрастных групп населения, умеренной интенсивностью и длительностью, а также доминированием в циркуляции вируса гриппа A(H1N1)pdm09 [3]. По данным Национального центра по гриппу ВОЗ, заболеваемость гриппом и ОРВИ в Российской Федерации в разгар эпидемии 2015–2016 гг. составила 134,4 случаев гриппа и ОРВИ на 10 тыс. чел., что выше базовой линии для России (69,5 случаев) на 93,4% и недельного эпидемического порога (63,5) на 111,7%. В настоящее время в мире циркулируют в основном два подтипа вируса гриппа типа А: H3N2 – сезонный грипп и пандемический вирус 2009 г. H1N1, который по-прежнему уверенно сохраняет свой эпидемический потенциал.

Клиническая картина ОРВИ может существенно варьировать в зависимости от этиологии, возраста больного, состояния иммунной системы и наличия сопутствующих заболеваний. В период разгара заболевания превалируют симптомы интоксикации: озноб, резкая головная боль с подавляющей локализацией в лобной области и висках, ломота в мышцах, иногда в суставах, боль при движении глазными яблоками или при надавливании на них, слезотечение, резкая слабость и утомляемость. При гриппе эти симптомы часто опережают развитие катаральных явлений и сопровождаются лихорадкой. Большинство клинических симптомов гриппа и ОРВИ другой этиологии являются проявлениями трех основных синдромов: интоксикационного, катарального и геморрагического [4]. В развитии интоксикационного синдрома при гриппе ключевую роль играет развитие эндогенной интоксикации. Так, известно, что далеко не всегда тяжесть течения гриппа коррелирует с наличием виремии или количеством вируса или его белков в крови больного. Часто при тяжелом течении гриппозной инфекции, прежде всего вызванной вирусами гриппа птиц, наоборот, возникают сложности с выявлением вируса не только в крови, но и в аспиратах из трахеи.

Группами риска тяжелого и осложненного течения гриппа и ОРВИ являются дети младших возрастных групп, лица пожилого возраста, пациенты, страдающие хроническими заболеваниями бронхолегочной и сердечно-сосудистой системы, а также лица с иммунодефицитом

Назначение только противовирусных средств, особенно в поздние сроки заболевания, в таких случаях, как правило, не способно изменить исход заболевания. В развитии катаральных проявлений, напротив, большое значение имеют экзогенные факторы как результат прямого поражения эпителиальных клеток дыхательных путей вирусом. В развитии геморрагического синдрома значение экзогенных и эндогенных факторов одинаково значимо. Поражение эндотелия сосудов вызвано как непосредственным токсическим действием белков вируса гриппа, так и действием эндогенных факторов, например медиаторами воспаления, повышающими проницаемость сосудистой стенки. В большинстве случаев ОРВИ протекают доброкачественно в течение 2–5 дней, исход благоприятный. Однако, по данным ВОЗ, у 10–30% госпитализированных больных возможно развитие осложненных форм, что значительно уменьшает шансы больного на благоприятный исход заболевания. Группами риска тяжелого и осложненного течения гриппа и ОРВИ являются дети младших возрастных групп, лица пожилого возраста, пациенты, страдающие хроническими заболеваниями бронхолегочной и сердечно-сосудистой системы, а также лица с иммунодефицитом [5].

В патогенезе ОРВИ ключевую роль играют ранние защитные реакции, направленные на определение характера возбудителя, локализацию повреждения и запуск высокоспецифического иммунного ответа

Осложненные формы течения заболевания характеризуются развитием неотложных состояний, являющихся результатом крайне тяжелого, гипертоксического течения инфекции, а также развитием вторичных бактериальных осложнений. К наиболее опасным осложнениям, угрожающим жизни больного, стоит отнести респираторные нарушения и неконтролируемую системную воспалительную реакцию организма. Так, известно, что основными причинами смерти больных с тяжелым/осложненным течением гриппа являются острая дыхательная недостаточность (ОДН), а также септические состояния, которые сопровождаются развитием полиорганной недостаточности.

Таким образом, широкая распространенность гриппа и ОРВИ, высокая частота развития осложнений с высокой летальностью в определенных группах населения, а также кратковременность специфического иммунитета и недостаточная эффективность применения только противовирусных препаратов для лечения пациентов данной категории делают проблему рациональной патогенетической терапии респираторных инфекций крайне актуальной.

ПРИОРИТЕТЫ СТАРТОВОЙ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ГРИППА И ОРВИ

В патогенезе ОРВИ ключевую роль играют ранние защитные реакции, направленные на определение характера возбудителя, локализацию повреждения и запуск высокоспецифического иммунного ответа. В первую очередь при вирусной интервенции реагируют факторы врожденного неспецифического иммунного ответа. Иммунокомпетентные клетки способны детектировать патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (PAMPs) с помощью рецепторов, расположенных как на поверхности, так и внутри клетки. Распознавание PAMPs вирусного происхождения происходит с помощью Toll-like-рецепторов (TLRs) 3, 7, 9, детектирующих одно- и двухцепочечные молекулы вирусной РНК, RIG-like-рецепторы (RLRs) и Nod-like-рецепторы (NLRs). Их акти-

вация запускает каскад биохимических реакций, который в конечном счете реализуется в активации NF-kB и различных интерферон-регулирующих факторов (IRF), включающих транскрипцию генов провоспалительных и противовоспалительных цитокинов и хемокинов: TNF-α, IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IFN, CCR2. Именно эти события предшествуют развитию местной воспалительной реакции и привлечению в очаг воспаления нейтрофилов, макрофагов, дендритных клеток и лимфоцитов. Проникновение вируса в клетку отражается на ключевых биохимических процессах: усиливается перекисное окисление липидов, изменяется протеинкиназная активность и митохондриальное дыхание, активируется апоптоз. Известно, что в структуре гемагглютинина (HA) и нейраминидазы (NA) наиболее патогенных вирусов гриппа присутствуют домены, обладающие протеолитической активностью [6]. С одной стороны, это способствует активации мембранных металлопротеаз и плазминогена, которые ускоряют отщепление секретируемых клеткой цитокинов, а с другой – снижает активность ферментов антиоксидантной защиты клетки, что приводит к дополнительной активации перекисного окисления липидов. Продуктами перекисного окисления липидов являются высокореакционноспособные органические пероксиды и гидропероксиды, а также простагландины, лейкотриены и тромбоксан, которые также являются медиаторами воспаления. Ключевую роль в развитии и поддержании воспаления играют альвеолярные макрофаги. Под действием IFN-γ и TNF-α, а также PAMPs тканевые макрофаги легких дифференцируются в классически активированные провоспалительные макрофаги, интенсивно продуцирующие провоспалительные цитокины (IL-1, TNF-α, IL-6), оксид азота (NO) и активные формы кислорода (ROS). Все эти механизмы способствуют развитию выраженной провоспалительной реакции, опосредованной медиаторами воспаления. При неспособности иммунной системы больного к локализации очага инфекции в процесс вовлекаются все новые и новые близлежащие клетки, а их деструкция уже может быть не связана непосредственно с фактом заражения вирусом.

Иммунокомпетентные клетки способны детектировать патоген-ассоциированные молекулярные паттерны с помощью рецепторов, расположенных как на поверхности, так и внутри клетки

Клинические симптомы, возникающие в первые часы – дни от начала заболевания, обусловлены, как правило, развитием локальной воспалительной реакции в месте первичного очага инфекции. Стоит отметить, что при гриппе достаточно быстро развиваются системные реакции как проявления эндогенной интоксикации: лихорадка, головная боль, ломота в мышцах и суставах, боли при движении глазных яблок. В большинстве случаев координированная работа факторов врожденного иммунитета приводит к быстрой локализации инфекционного процесса с последующим запуском высокоспецифических иммунных реакций, направленных уже на полную элиминацию чужеродного агента. Гораздо реже чрезмерная локальная воспалительная реакция, напротив, может привести к массивной гибели окружающих тканей и быстрому системному распространению инфекционного агента. В таких случаях при банальной ОРВИ у пациента развиваются грозные и часто несовместимые с жизнью осложнения, такие как ОРДС, отек легких, инфекционно-токсический шок и полиорганная недостаточность. В этой связи лечение больных гриппом должно осуществляться с учетом вероятной динамики нарастания симптомов, развития осложнений и тяжелых нарушений со стороны жизненно важных органов. Согласно принципу поэтапного лечения любая «гриппозная инфекция» должна рассматриваться как потенциально тяжелое заболевание, угрожающее больному серьезными осложнениями. Даже при наличии обычных симптомов гриппа с первых часов от начала заболевания целесообразным представляется одновременное назначение как противовирусной, так и патогенетической терапии. Сочетание противовирусной, противовоспалительной и антиоксидантной терапии на начальном этапе в большинстве случаев позволяет ограничить развитие тяжелых форм заболевания и тем более предупредить летальные исходы.

Приоритетами стартовой патогенетической терапии гриппа и ОРВИ другой этиологии являются:

1. Нормализация ферментативной активности белков, которая снижена вследствие чрезмерного повышения температуры тела больного;
2. Ограничение местной воспалительной реакции за счет своевременного применения противовоспалительных препаратов;
3. Антиоксидантная защита от активных форм кислорода, продуцируемых в большом количестве в очаге воспаления.

Показаниями для использования дополнительных жаропонижающих средств могут являться абсолютные цифры термометрии выше 38–38,5 °С, а также выраженные мозговые и сердечно-сосудистые нарушения. Лихорадка – один из общих симптомов ОРВИ. Повышение температуры тела при инфекционном воспалении является защитно-приспособительной реакцией организма. При этом перестройка процессов терморегуляции способствует активизации специфических и неспецифических иммунных реакций. Повышение температуры тела в пределах 37–38 °С, как правило, не требует проведения жаропонижающей терапии. Известно, что в организме человека большинство ферментов обладают наибольшей каталитической эффективностью при температуре в интервале от 37 до 38 °С. Между тем температура выше 38 °С является наиболее оптимальной для некоторых наиболее опасных «диких» вирусов гриппа. Это можно объяснить тем, что эти вирусы изначально приспособлены для существования в организме животных, нормальная температура тела которых выше температуры тела человека (свиньи, птицы). Рекомендуется

снижать температуру постепенно, назначая жаропонижающие средства в дозе, которая снизит ее на 1–1,5 °С. Быстрое снижение температуры тела может привести к острой сосудистой недостаточности. С целью достижения жаропонижающего, обезболивающего и противовоспалительного эффекта традиционно используются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). НПВП являются ингибиторами циклооксигеназы, участвующей в образовании простагландинов из арахидоновой кислоты. Простагландины способствуют усилению активности центров теплопродукции и теплоотдачи, повышают чувствительность нервных окончаний к брадикинину и другим веществам, вызывающим боль. Из группы НПВП рекомендуется назначение лекарственных форм, обладающих как выраженным жаропонижающим, так и выраженным противовоспалительным действием. Для борьбы с лихорадкой и болевым синдромом при гриппе и ОРВИ другой этиологии часто используют ацетоминофен (парацетамол) [7]. Впервые ацетоминофен появился на фармакологическом рынке США в 1950-х гг. в составе комбинированного обезболивающего средства, а затем стал использоваться в широкой клинической практике как самостоятельное средство [8]. Опыт многолетнего практического использования убедительно доказал, что ацетоминофен значительно безопаснее своих аналогов из группы ненаркотических анальгетиков-антипиретиков. Так, было отмечено, что его применение вызывает меньше побочных эффектов со стороны центральной нервной и кроветворной систем, желудочно-кишечного тракта. К тому же в крупном плацебо-контролируемом рандомизируемом исследовании было доказано, что ацетоминофен снижает температуру тела более плавно и на более длительное время, чем НПВП ибупрофен [9]. Эффективность сочетания ацетоминофена, хлорфенамина и фенилэфрина в отношении гриппоподобных симптомов была подтверждена в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании [10]. Таким образом, сочетание эффективности и безопасности сделали ацетоминофен наиболее востребованным средством, которое было рекомендовано специалистами ВОЗ для включения в различные комбинированные противопростудные препараты.

Отдельного внимания заслуживают результаты исследования, направленного на изучение влияния ацетоминофена (парацетамол) на характер течения гриппозной инфекции, скорость элиминации вируса и развитие врожденных и адаптивных иммунных реакций. На животной модели были получены убедительные данные, свидетельствующие о том, что ацетоминофен (парацетамол) снижает уровень продукции простагландина Е2 в ткани легких инфицированных мышей и при этом не оказывает существенного действия на скорость элиминации возбудителя или на скорость и полноту генерацию защитного иммунитета [11]. Авторы данного исследования предполагают, что включение ацетоминофена (парацетамол) в терапию больных гриппом и ОРВИ другой этиологии может защитить ткани от повреждений и поможет сохранить функцию легких. Известно, что для больных, инфицированных сезонным вирусом гриппа типа А, с развившейся тяжелой дыхательной недостаточностью характерно быстрое развитие обширного оттека и высвобождение огромного количества цитокинов. То же самое относится и к пациентам, инфицированным вирусом гриппа А (H1N1) pdm09, имеющих обширные повреждения легочной ткани. Кроме того, важность ингибирования циклооксигеназы-2 дополнительно подтверждается экспериментами на животных с использованием вируса птичьего гриппа H5N1.

Согласно принципу поэтапного лечения любая «гриппозная инфекция» должна рассматриваться как потенциально тяжелое заболевание, угрожающее больному серьезными осложнениями

Спорадические заболевания человека, вызванные диким вирусом птичьего гриппа H5N1, характеризуются высоким показателем летальности (до 30%) и формированием тяжелой дыхательной недостаточности при высоком уровне продукции в ткани легких воспалительных цитокинов, таких как TNF-α и IFN-γ.

В состав современных комбинированных лекарственных средств для купирования симптомов гриппа часто входят также блокаторы Н1-гистаминовых рецепторов I поколения (фенирамин, хлорфенирамин, прометазин и др.). Эти препараты потенцируют антиэкссудативное действие стимуляторов α1-адренорецепторов и противовоспалительное действие НПВП. В качестве противоаллергического компонентав состав большинства комбинированных средств включен препарат фенирамин. Однако хлорфенирамин, в силу более благоприятного спектра безопасности, можно считать более предпочтительным кандидатом для включения в состав современных комбинированных лекарственных средств для купирования симптомов гриппа [12].

Кроме того, в состав комбинированных средств от простуды и гриппа входит фенилэфрин. На данный момент он является единственным разрешенным для безрецептурного отпуска системным деконгестантом в Российской Федерации. Фенилэфрин эффективно улучшает носовое дыхание при инфекционном рините за счет заметного сокращения слизистой оболочки носа. Он быстро сужает периферические сосуды слизистой оболочки полости носа, благодаря чему устраняются отечность носоглотки и чувство заложенности. Стоит отметить, что биодоступность фенилэфрина существенно повышается при совместном введении с ацетаминофеном, что позволяет использовать его в комбинированных препаратах в небольших, но эффективных дозировках. Это снижает риск возникновения побочных эффектов. В небольших дозах фенилэфрин не влияет на артериальное давление и не имеет центрального стимулирующего эффекта. Системное применение фенилэфрина не приводит к возникновению сухости слизистой оболочки носа и формированию медикаментозного ринита [13].

Витамин С является антиоксидантом и принимает непосредственное участие в подавлении воспалительного процесса и восстановлении поврежденных клеточных мембран в различных тканях, улучшает состояние сосудистых стенок – повышает их устойчивость к повреждению вирусными токсинами и предупреждает ломкость, препятствуя развитию точечных кровоизлияний. Он так же нормализует процессы перекисного окисления липидов и восполняет повышенную во время простуды и гриппа потребность организма в аскорбиновой кислоте.

Дозировка трех активных компонентов в составе ТераФлю является терапевтически эффективной и имеет хорошо изученный профиль безопасности

Одним из современных комбинированных лекарственных средств, которые с успехом могут быть использованы для проведения ранней патогенетической терапии гриппа и ОРВИ другой этиологии, является препарат ТераФлю. В состав ТераФлю входят три активных компонента: парацетамол, фенираминмалеат, фенилэфрина гидрохлорид. Рациональное сочетание компонентов с доказанной эффективностью в отношении купирования симптомов гриппа и предупреждения развития тяжелых/осложненных форм болезни, на наш взгляд, выгодно отличают препарат ТераФлю от подобных комбинированных средств, присутствующих на рынке. Дозировка трех активных компонентов в составе ТераФлю является терапевтически эффективной и имеет хорошо изученный профиль безопасности. Еще одним преимуществом данного препарата является возможность выбора удобной лекарственной формы: в виде порошка для приготовления горячего напитка или в виде таблетки, а также возможность выбора препарата по выраженности терапевтического эффекта (ТераФлю Экстра с удвоенной дозировкой препарата парацетамол). ТераФлю Экстра с удвоенным количеством парацетамола может быть выбором при лечении больных гриппом, в то время как ТераФлю можно рекомендовать для лечения пациентов с легким течением ОРВИ и в самом начале заболевания.

В целом следует заключить, что ранняя патогенетическая терапия должна сопровождаться своевременным (с первых часов от начала болезни) назначением препаратов с прямым противовирусным действием. Применение современных комбинированных лекарственных средств, обладающих жаропонижающей, противовоспалительной и антиоксидантной активностью, в терапии гриппа и ОРВИ является патогенетически обоснованным, обладает доказанной эффективностью и при своевременном использовании облегчает состояние пациента и минимизирует риск развития осложнений. Крайне важно начать прием препарата как можно раньше – при первых признаках заболевания.

CHRUS/CHTHRFL/0062/16
Материал предназначен для медицинских (фармацевтических) работников
АО «ГлаксоСмитКляйн Хелскер»,
РФ, 123112, г. Москва, Пресненская наб., д. 10; +7 (495) 777-98-50
РУ № ЛСР-007823/10 от 10.08.2010; П N012063/01 от 31.05.2011;
П N012063/01 от 31.05.2011; П N 14315/01 от 23.03.2009;
П N011557/01 от 20.06.2011; ЛС-001853 от 05.08.2011; ЛС-002042 от 17.06.2011;
ЛС-000981 от 18.10.2011; П N015589/01 от 29.05.2009

Статья опубликована при финансовой поддержке компании «ГлаксоСмитКляйн». Включенная информация отражает мнение автора и может не совпадать с позицией «ГлаксоСмитКляйн». Компания «ГлаксоСмитКляйн» не несет ответственности за возможные нарушения авторских прав и иных прав третьих лиц в результате публикации и распространения данной информации.

На правах рекламы

ЛИТЕРАТУРА

1. Национальное научное общество инфекционистов: Клинические рекомендации: острые респираторные вирусные заболевания у взрослых. 2014.
2. Львов Н.И., Писарева М.М., Мальцев О.В., Бузицкая Ж.В., Афанасьева В.С., Михайлова М.А., и др. Особенности этиологической структуры ОРВИ в отдельных возрастных и профессиональных группах населения Санкт-Петербурга в эпидемический сезон 2013–2014 гг. *Журнал инфектологии*, 2014, 6(3): 62-70.
3. Роспотребнадзор о завершении эпидемического сезона по гриппу и ОРВИ 2015–2016: http://rospotrebnadzor.ru/about/info/news/news_details.php?ELEMENT_ID=5995.
4. Denholm JT, Gordon CL, Johnson PD et al. Hospitalised adult patients with pandemic (H1N1) 2009 influenza in Melbourne, Australia. *MJA*, 2010, 192(2): 84-86.
5. Haaheim EdL, Pattison J, Whitley R. A practical guide to clinical virology. John Wiley and Sons, 2001.
6. Fernandez-Sesma A, Marukian S, Ebersole BJ et al. Influenza Virus Evades Innate and Adaptive Immunity via the NS1 Protein. *J. Virol*, 2006, 80: 6295-6304.
7. Жаркова Н.Е. Симптоматическое лечение ОРВИ: будущее за комбинированными препаратами. *РМЖ*, 2007, 22: 1636.
8. Bertin L et al. Randomised, double-blind, multicenter, controlled trial of ibuprofen versus acetaminophen (paracetamol) and placebo for treatment of symptoms of tonsillitis and pharyngitis in children. *Journal of Pediatrics*, 1991, 119(5): 811-4.
9. Bertin L et al. A randomised, double-blind, multicentre controlled trial of ibuprofen versus acetaminophen and placebo for symptoms of acute otitis media in children. *Fundam Clin Pharmacol*, 1996, 10: 387-92.
10. DornellesPicon P, Boff Costa M, da VeigaPicon R, Costa Cabral Fendt L, Carissimi Schmidt LF. Symptomatic treatment of the common cold with a fixed-dose combination of paracetamol, chlorphenamine and phenylephrine: a randomized, placebo-controlled trial. *BMC Infect Dis*, 2013, 13: 556.
11. Lauder SN, Taylor PR, Clark SR, Evans RL, Hindley JP, Smart K et al. Paracetamol reduces influenza-induced immunopathology in a mouse model of infection without compromising virus clearance or the generation of protective immunity. *Thorax*, 2011, 66: 368-374.
12. Isbister GK, Prior F, Kilham HA. Restricting cough and cold medicines in children. *Journal of Paediatrics and Child Health*, 2012, 48: 91-98.
13. Atkinson HC, Stanescu I, Salem II, Potts AL, Anderson BJ. Increased bioavailability of phenylephrine by co-administration of acetaminophen: results off our open-label, crossover pharmacokinetic trials in healthy volunteers. *Eur J ClinPharmacol*, 2015, 71(2): 151-8.

Двойная сила ТераФлю®*

* в 2 раза больше парацетамола, чем в базовом ТераФлю®

АО «ГлаксоСмитКляйн Хелскер» РФ, 123112, г. Москва, Пресненская наб., д. 10, тел. +7 (495) 777-98-50. CHRUS/CHTHRFL/0010/16b

Материал для сотрудников системы здравоохранения.

10.21518/2079-701X-2016-15-84-89

С.В. ПОЛИКАРПОВА[1], к.м.н., **Е.И. КОНДРАТЬЕВА**[2], д.м.н., профессор, **Л.А. ШАБАЛОВА**[2], к.м.н., **Н.В. ПИВКИНА**[1], **С.В. ЖИЛИНА**[1], **А.Ю. ВОРОНКОВА**[2], **В.Д. ШЕРМАН**[2], к.м.н., **В.С. НИКОНОВА**[2], **Н.И. КАПРАНОВ** [2], д.м.н., профессор, **Н.Ю. КАШИРСКАЯ** [2], **С.Ю. СЕМЫКИН** [3], **Е.Л. АМЕЛИНА** [4], **С.А. КРАСОВСКИЙ** [4]

[1] Городская клиническая больница №15 им. О.М. Филатова Департамента здравоохранения г. Москвы
[2] Медико-генетический научный центр, Москва
[3] Российская детская клиническая больница Минздрава России, Москва
[4] Научно-исследовательский институт пульмонологии ФМБА России, Москва

МИКРОФЛОРА ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ И ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К АНТИБИОТИКАМ

В 15-ЛЕТНЕМ НАБЛЮДЕНИИ (2000–2015 гг.)

Хроническая инфекция нижних дыхательных путей у больных муковисцидозом (МВ) – ведущий фактор, определяющий тяжесть клинического течения и прогноз заболевания. Цель исследования – изучение ведущей микрофлоры дыхательных путей при МВ и динамики активности антибактериальных препаратов (АБП) за 2000–2015 гг. для оптимизации рекомендаций по антибактериальной терапии. Проанализированы результаты исследования бронхиального секрета больных с МВ с 2000 по 2015 г. Исследовано 9 774 образца, выделено 16 703 штамма микроорганизмов. В 2000–2015 гг. ведущим грамотрицательным патогеном явилась *P. aeruginosa* (плоский и мукоидный морфологические типы). Типичные штаммы *P. aeruginosa* высевали чаще, чем мукоидные морфотипы. В 2000–2015 гг. высеваемость *P. aeruginosa* снизилась с 41,2 до 20,0% (p < 0,001). Отмечается увеличение доли *B. cepacia complex* с 1,1 до 7,3%, с подъемом до 11,3% в 2008–2011 гг., а также прирост доли *A. xylosoxidansc* с 2,9 до 4,9% (p < 0,001). За период наблюдений увеличилось видовое разнообразие изолируемых микроорганизмов.
Активными антисинегнойными АБП остаются колистин (активен в отношении 100% штаммов), карбапенемы (имипенем активен в отношении 70,3–72,2% штаммов, меропенем – в отношении 75,8 и 78,9%). Активность пиперациллин/тазобактама соответствует таковой у карбапенемов. Цефепим уступает по активности цефтазидиму. Активными остаются препараты группы фторхинолонов и тобрамицинов.

Ключевые слова: *муковисцидоз, микрофлора, антибиотики, резистентность, P. aeruginosa, морфотипы.*

S.V. POLIKARPOVA[1], PhD in medicine, E.I. KONDRATYEVA[2], MD, Prof., L.A. SHABALOVA[2], PhD in medicine, N.V. PIVKINA[1], S.V. ZHILINA[1], A.Y. VORONKOVA[2], V.D. SHERMAN[2], PhD in medicine, V.S. NIKONOVA[2], N.I. KAPRANOV[2], MD, Prof., N.Y. KASHIRSKAYA[2], S.Y. Semykin[3], E.L. AMELINA[4], S.A. KRASOVSKY[4]

[1] City Clinical Hospital №15 named after O.M. Filatov, Moscow Healthcare Department
[2] Research Centre of Medical Genetics, Moscow
[3] Russian Children's Clinical Hospital MoH RF, Moscow
[4] Research Institute of Pulmonology, Federal Medical and Biological Agency of Russia, Moscow

MICROFLORA OF THE RESPIRATORY TRACT IN PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS AND SENSITIVITY TO ANTIBIOTICS BASED ON A 15-YEAR FOLLOW-UP (2000–2015 YEARS)

Chronic lower respiratory tract infection in patients with cystic fibrosis (CF) is the major factor determining the severity of the clinical course and prognosis of the disease. The purpose of the study was to investigate the prevailing respiratory microflora in patients with CF and changes in the activity of antibacterial medicines (ABM) during the period 2000–2015 in order to optimize guidelines for antibiotic therapy. Bronchial secretion was evaluated in CF patients from 2000 till 2015. 9774 samples were studied, 16.703 microbial strains were obtained. In 2000–2015, *P. aeruginosa (smooth* and mucoid morphological types) was the most widespread gram-negative strain. Typical strains of *P. aeruginosa* were isolated more often than mucoid morphotypes. In 2000–2015, isolation rates for *P. aeruginosa* decreased from 41.2 to 20.0% (p <0.001). The proportion of *B. cepacia complex increased* from 1.1 to 7.3%, up to 11.3% in 2008–2011, and a rise in the proportion *A. xylosoxidans was registered* from 2.9 to 4.9% (p <0.001). During the follow-up period, the diversity of isolated species has grown.
ABM such as colistin (active against 100% of strains), carbapenems (imipenem is active against 70.3–72.2% of strains, and meropenem against 75.8 and 78.9%) remain active against *P. aeruginosa*. The effect of piperacillin/tazobactam is similar to that of carbapenems. Cefepime is less effective than ceftazidime. Fluoroquinolones and tobramycin also remian active.

Keywords: *cystic fibrosis, microflora, antibiotics, resistance, P. aeruginosa, morphotypes.*

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая инфекция нижних дыхательных путей является ключевым признаком у больных муковисцидозом (МВ). Она является ведущим фактором, определяющим тяжесть клинического течения и прогноз заболевания. При изучении микрофлоры нижних дыхательных путей различных возрастных групп детей, больных МВ, исследователями различных стран установлено, что основными возбудителями инфекции легких у больных МВ являются *P. aeruginosa, S. aureus* и *H. influenzae* [1]. Показано, что в первые годы жизни у больных МВ доминирует золотистый стафилококк, а затем основным возбудителем становится синегнойная палочка [2, 3]. В последние годы было конста-

тировано, что среди возбудителей хронической инфекции легких у больных МВ значимое место занимают неферментирующие грамотрицательные бактерии **(**НГОБ), общими признаками которых являются природная устойчивость ко многим антибиотикам, высокая резистентность к дезинфектантам и распространение в больничных стационарах от больного к больному [4.] Среди НГОБ наибольшее клиническое значение принадлежит *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia complex*, *Stenotrophomonas maltophilia, Achromobacter spp*.

Точная и своевременная идентификация возбудителей инфекций дыхательных путей имеет существенное значение для обеспечения своевременного начала лечения соответствующими антибиотиками с целью элиминации бактериальных патогенов, организации надлежащего инфекционного контроля для профилактики осложнений со стороны легких у конкретного больного и распространения патогенных микроорганизмов среди больных МВ [1].

Применение внутривенной и ингаляционной терапии значительно повысило качество и продолжительность жизни больных в мире и в стране [5, 6]. В РФ с 1998 г. в качестве антибактериального препарата для лечения обострений бронхолегочного процесса и плановых антисинегнойных курсов у больных МВ начал применяться цефалоспорин III поколения – цефтазидим, а с 2003 г. цефепим – цефалоспорин IV поколения и меропенем, относящийся к группе карбапенемов [6]. С 2003 г. для терапии и профилактики обострений начали использовать фторхинолоны (ципрофлоксацин).

Известно, что при аэрозольном пути доставки антибиотиков лекарственное средство попадает непосредственно в просвет бронхов. При этом в бронхиальном секрете создаются высокие концентрации препарата при низком их уровне в сыворотке крови, что дает дополнительные возможности для преодоления часто наблюдаемой при МВ антибиотикорезистентности [7]. Одним из наиболее эффективных ингаляционных антибактериальных препаратов, применяемых при разных формах инфекции, вызванной *P. aeruginosa,* является колистиметат натрия (Колистин). В России Колистин («Кселлия Фармасьютикалс АпС», Дания) (ингаляционный колистиметат натрия) для лечения больных МВ начал применяться периодически с 2002 г., на постоянной основе – с 2009 г. В 2003–2004 гг. сотрудники научно-клинического отдела муковисцидоза МГНЦ участвовали в проведении клинического исследования эффективности и безопасности ингаляционного тобрамицина (Брамитоба, Chiesi Farmacetutici S.p.A., Италия), а в 2008 г. в сравнительном исследовании клинической эффективности ингаляционных тобрамицинов: Тоби («Новартис Фарма АГ», Швейцария) и Брамитоба. В 2009 г. стартовало исследование по эффективности и безопасности применения при муковисцидозе Тоби Подхалера («Новартис Фарма АГ», Швейцария). С 2009 г. пациенты московского региона начали получать лекарственные антибактериальные препараты для ингаляций на постоянной основе (Тоби, Брамитоб, Колистин, Тоби-Подхалер). В настоящее время возможно применение нескольких схем ведения пациентов при синегнойной колонизации: с применением ингаляционных антибиотиков (тобрамицинов или колистиметата натрия) в сочетании с оральным ципрофлоксацином [7].

Значимым признаком для P. aeruginosa, как и для остальных НГОБ, является природная устойчивость ко многим антибиотикам. Это обусловлено тем, что для многих микроорганизмов основной экологической нишей является почва, а среди почвенных микроорганизмов известно достаточное число штаммов-продуцентов антибиотиков. Также НГОБ имеют очень пластичный геном, содержащий значительное многообразие различных внехромосомных элементов (плазмид, бактериофагов), способных нести детерминанты множественной лекарственной устойчивости[1]. Особенности клиники МВ и частые курсы антибактериальной терапии способствуют формированию антибактериальной резистентности микрофлоры дыхательного тракта и диктуют необходимость ее мониторинга.

Цель исследования: изучить ведущую микрофлору дыхательных путей у больных МВ и динамику активности антибактериальных препаратов за 2000–2015 гг. с целью оптимизации рекомендаций по антибактериальной терапии инфекционного процесса дыхательного тракта.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проанализированы результаты бактериологического исследования бронхиального секрета больных с МВ с 2000 по 2015 г. Были обследованы пациенты стационарного отделения Российской детской клинической больницы и амбулаторного отделения муковисцидоза ДГКБ №13 им. Н.Ф. Филатова. Часть исследований проводилась больным, достигшим 18-летнего возраста и наблюдавшихся в НИИ пульмонологии. Всего было исследовано 9 774 образца, выделено 16 703 штамма микроорганизмов. Микробиологическое исследование бронхиального секрета больных МВ проводилось в бактериологической лаборатории ГКБ №15 им. О.М. Филатова г. Москвы (зав. – к.м.н. С.В. Поликарпова).

Идентификацию изолятов и определение чувствительности проводили с применением рутинных методик, с использованием полуавтоматического анализатора iEMS-Reader, и с 2013 г. на автоматическом микробиологическом анализаторе PhoenixBD. Штаммы *P. aeruginosa* с мукоидным морфотипом обозначали *P. Aeruginosa muc*, типичные штаммы – *P. aeruginosa*.

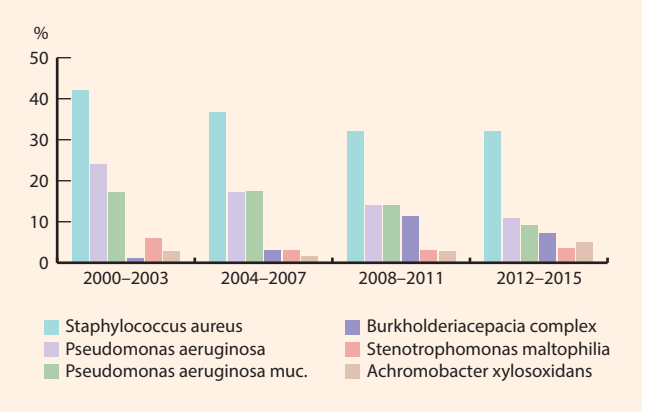
Определение чувствительности к антибактериальным препаратам (АБП), а также контроль качества определения чувствительности проводили в соответствии с методическими указаниями МУК 4.2.1890-04 «Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам» (2004) [8], а с 2014 г. – согласно клиническим рекомендациям «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам» [9].

Существование различных морфотипов *P. aeruginosa* в отделяемом нижних дыхательных путей больных МВ диктовало выбор метода определения чувствительности. Для типичных штаммов *P. Aeruginosa* тестирование выполняли диско-диффузионным методом (ДДМ), методом разведений (в варианте пороговых концентраций), в том числе с

Таблица 1. Спектр ведущих микроорганизмов нижних дыхательных путей больных МВ

Микроорганизмы	Количество штаммов	%
Staphylococcus aureus	5 905	35,3
Pseudomonas aeruginosa	2 550	15,3
Pseudomonas aeruginosa muc.	2 226	13,3
Burkholderiacepacia complex	1 045	6,3
Stenotrophomona smaltophilia	557	3,3
Achromobacter xylosoxidans	547	3,2
Прочие	3 873	23,3
Всего:	16 703	100

Рисунок 1. Динамика спектра ведущей микрофлоры за 2000–2015 гг.



использованием коммерческих тест-систем для визуального и автоматизированного считывания, и с использованием теста пограничных концентраций (Е-теста). Для тестирования колоний с мукоидным морфотипом отдавали предпочтение ДДМ и Е-тесту. Изучая чувствительность *P. aeruginosa,* исследовали широкий спектр антимикробных препаратов: аминогликозиды (гентамицин, тобрамицин, амикацин,), карбапенемы (имипенем, меропенем), цефалоспорины (цефтазидим, цефепим), фторхинолоны (ципрофлоксацин, левофлоксацин), антисинегнойные пенициллины с ингибиторами β-лактамаз (пиперациллин/тазобактам), полимиксины (колистин (полимиксин Е), полимиксин В).

Ввод, статистическую обработку и анализ данных проводили, используя разработанную в бактериологической лаборатории ГКБ №15 им. О. М. Филатова компьютерную программу «Система микробиологического мониторинга «МИКРОБ» (СМММ) [10], а также с использованием методов вариационной статистики [11].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Видовой состав микрофлоры нижних дыхательных путей у больных МВ представлен в *таблице 1*. Как следует из *таблицы 1*, наибольшее число выделенных штаммов представлено *S. aureus* – выделено 5 905 штаммов (35,3%). Штаммов *P. aeruginosa* выделено – 2 550, *P. aeruginosamuc* – 2 226 штаммов – 15,3 и 13,3% соответственно. *B. cepacia complex* – 1 045 штаммов (6,3%), *S. maltophilia* было выделено 557 штаммов (3,3%), *A. xylosoxidans* – 547 штаммов (3,2%).

В незначительном количестве были выделены штаммы *H. influenza* (1,4%), представители семейства *Enterobacteriaceae* (менее 1% каждого вида). Патогенные плесневые грибы были представлены родом *Aspergillus* – выделено 305 штаммов (2,3%).

Количество других высеваемых микроорганизмов было незначительным (менее 1%), что позволило отнести их к так называемой группе *прочие микроорганизмы*. В основном они представлены НГОБ. Выделяли представителей рода *Pseudomonas* – *P. alcaligenes* (0,9%), *P. putida* (0,2%), *P. mendocina* (0,1%), *P. stutzeri* (0,1%). 1,3% всех выделенных штаммов являлись представителями рода *Acinetobacter*. Также выделяли *Chryseobacterium spp*., *Ralstonias pp, Flavobacterium ssp, Ochrobactrum spp*. (менее 1% каждого рода).

Результаты проведенных исследований показали, что ведущими патогенами, выделенными из бронхиального секрета нижних дыхательных путей больных МВ за 2000–2015 гг., являлись *S. aureus, P. aeruginosa* и *P. Aeruginosa muc*.

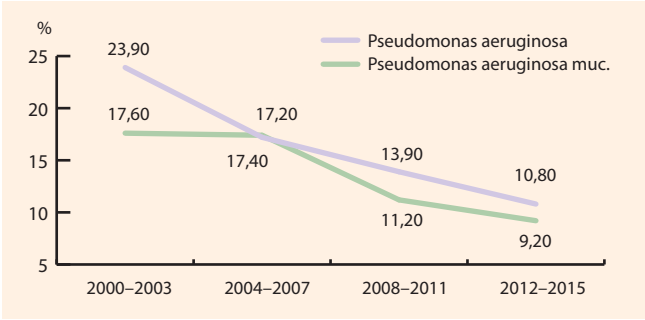
Изучена динамика ведущих видовых патогенов в 2000–2015 гг. (*табл. 2*, *рис. 1*). Как видно из *таблицы 2* и *рисунка 1,* количество штаммов *S. aureus* из отделяемого нижних дыхательных путей за все время наблюдений доминировало над другими микроорганизмами. Отмечена тенденция к снижению удельного веса штаммов *S. aureus* с 42,1% в 2000–2003 гг. до 32,1% в 2012–2015 гг. ($p < 0,001$).

Типичные штаммы с плоскими колониями *P. aeruginosa* весь период наблюдений высевали чаще, чем мукоидные морфотипы. Удельный вес *P. Aeruginosa* с типичными колониями снизился с 23,9% в период 2000–2003 гг. до 10,8% в период 2011– 2015 гг. ($p < 0,001$). Высеваемость *P. aeruginosa muc*. значительно снизилась с 17,3% в 2000–2003 гг. до 9,2% в 2012–2015 гг. ($p < 0,001$) (*рис. 2*).

Таблица 2. Динамика ведущей микрофлоры нижних дыхательных путей у больных МВ

Микроорганизмы	% по периодам			
	2000–2003	2004–2007	2008–2011	2011–2015
Staphylococcus aureus	42,1	36,6	32,0	32,1
Pseudomonas aeruginosa	23,9	17,2	13,9	10,8
Pseudomonas aeruginosa muc.	17,3	17,4	13,9	9,2
Burkholderiacepacia complex	1,1	3,0	11,3	7,3
Stenotrophomonas maltophilia	6,0	3,1	3,0	3,5
Achromobacter xylosoxidans	2,9	1,5	2,7	4,9

Рисунок 2. Динамика выделения *P. aeruginosa* и *P. Aeruginosa muc.* за 2000–2015 гг.



Настораживающим фактом является увеличение доли *B. cepacia complex* – чрезвычайно опасного микробного агента при МВ с 1,1% в 2000–2003 гг. до 11,3% в период 2008–2011 гг. [12, 13]. Незначительное снижение наблюдалось в 2012–2015 гг. до 7,3%. Удельный вес штаммов *S. maltophilia* снизился с 6,0% в 2000–2003 гг. до 3,5% в 2012–2015 гг. Удельный вес штаммов *A. xylosoxidans* невелик, но обращает на себя внимание статистически достоверное ($p < 0,001$) увеличение числа штаммов данного вида за исследуемый период с 2,9% в 2000–2003 гг. до 4,9% в 2012–2015 гг.

Таким образом, подводя итоги анализа динамики ведущей микрофлоры нижних дыхательных путей больных МВ, можно заключить, что за период наблюдения с 2000 г. до 2015 г. видовой состав ее не изменился, однако значительно поменялось соотношение высеваемых микроорганизмов.

Наблюдается снижение количества штаммов *S. aureus, P. aeruginosa, P. aeruginosa muc., S. maltophilia* в спектре микрофлоры. Произошло увеличение высеваемости *B. cepacia complex*и *A. xylosoxidans*. На сегодняшний день *P. aeruginosa* является ведущим патогеном, определяющим прогрессирующее течение хронической бронхолегочной инфекции, поражение легких и прогноз заболевания [13].

Принципиально важным моментом в диагностике и терапии МВ является наличие локальных данных уровня антибиотикорезистентности ведущих патогенов МВ, наряду с индивидуальным тестированием чувствительности к АБП каждого патогена, изолированного от пациента. Проведение популяционного мониторинга способствует определению политики назначения АБП для адекватной эмпирической терапии и препятствует, таким образом, селекции устойчивых штаммов. Для достижения положительной динамики в терапии хронической респираторной инфекции при МВ у конкретного больного проведение микробиологического исследования с определением чувствительности дает возможность проведения адекватной этиотропной антибиотикотерапии.

Проведен анализ активности АБП и ее динамики в отношении штаммов *P. aeruginosa* и *P. aeruginosa muc.* у больных МВ в 2000–2015 гг. (*табл. 3*).

При сравнительном анализе активности антибиотиков в отношении *P. aeruginosa* и *P. aeruginosa muc.* были выявлены следующие закономерности. Активность гентамицина и тобрамицина в отношении *P. aeruginosa* статистически не отличалась от активности данных антибиотиков в отношении *P. aeruginosa muc.* ($p > 0,05$). В период 2000–2003 гг.

Таблица 3. Сравнительная активность и динамика активности антибиотиков в отношении *P. aeruginosa* (n = 2 103) и *P. aeruginosa muc.* (n = 1 835)

Антибиотик	% чувствительных штаммов							
	2000–2003		2004–2007		2008–2011		2012–2015	
	sm.	muc.	sm.	muc.	sm.	muc.	sm.	muc.
Амикацин	71,6	65,1	53,4	59,1	62,4	58,3	62,4	58,0
Гентамицин	55,0	54,8	46,0	58,0	57,3	55,5	57,6	55,9
Тобрамицин	69,0	66,8	59,6	72,3	69,8	70,3	67,5	68,0
Имипенем	82,5	77,9	58,7	69,1	70,1	75,4	70,3	72,2
Меропенем	82,0	82,0	65,1	75,7	78,4	87,0	75,8	78,9
Цефтазидим	59,5	60,6	60,3	69,2	73,3	78,7	75,5	76,4
Цефепим	49,8	47,8	45,2	52,0	58,5	58,1	59,3*	58,5*
Ципрофлоксацин	65,1	60,8	65,6	72,2	70,9	72,1	71,8	70,0
Левофлоксацин	ND*	ND*	ND	ND	51,1	64,9	57,4	54,8
Пиперациллин/тазобактам	ND	ND	75,0	76,4	57,5	65,0	75,9	78,8
Колистин	ND	ND	100	100	100	100	100	100
Полимиксин B	100	100	100	100	100	100	100	100

Примечание: sm. – штаммы *P. Aeruginosa* с плоскими формами колоний; muc. – мукоидные штаммы *P. aeruginosa*; ND – не тестировалась активность в отношении данного антибиотика, p *< 0,001 – разница между активностью цефепима в отношении обоих морфотипов *P. aeruginosa* и активностью карбапенемов (меропенем).

Рисунок 3. Динамика активности *P. aeruginosa* к карбапенемам

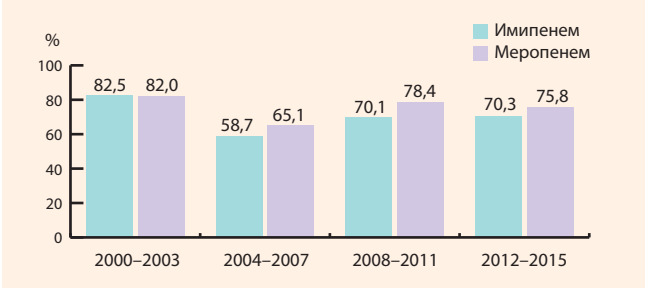
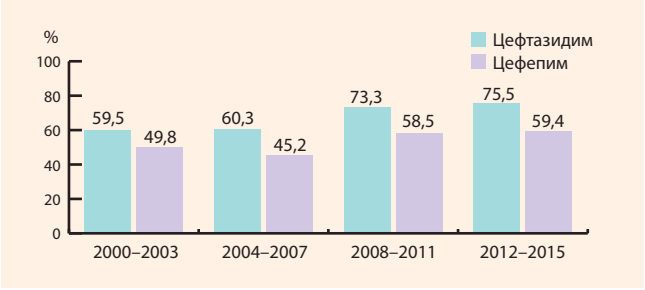


Рисунок 4. Динамика активности *P. aeruginosa* к цефалоспоринам с антисинегнойным действием



гентамицин был активен в отношении 55,0 и 54,8% штаммов *P. aeruginosa* и *P. aeruginosa muc.* соответственно, а в 2012–2015 гг. – в отношении 57,6 и 55,9%. Данная ситуация с невысокой активностью гентамицина привела к тому, что препарат в настоящее время не используется для терапии больных МВ. К тому же известны его нежелательные побочные реакции (НПР). Активность тобрамицина оставалась стабильной: 69,0 и 66,8% чувствительных штаммов *P. aeruginosa* и *P. aeruginosa muc.* соответственно в 2000–2003 гг. и 67,5 и 68,0% – в 2012– 2015 гг. Активность амикацина снизилась с 71,6% в 2000–2003 гг. до 62,4% в 2012–2015 гг. в отношении типичных штаммов *P. aeruginosa* и с 65,1 до 58,0% за тот же период в отношении *P. aeruginosa muc.* Статистической разницы в активности амикацина для плоских и мукоидных штаммов не наблюдалось ($p < 0,001$).

Карбапенемы имеют высокую активность в отношении *P. aeruginosa* и *P. aeruginosa muc.* (*рис. 3*). В 2000–2003 гг. имипенем был активен для 82% типичных штаммов *P. aeruginosa* и 77,9% *P. aeruginosa muc.* В 2012—2015 гг. активность снизилась до 70,3% для плоских штаммов и 72,2% для мукоидных. В 2000–2003 гг. меропенем был активен в отношении 82,5 и 82% плоских и мукоидных штаммов соответственно, в 2012–2015 гг. – для 75,8 и 78,9%. Статистически достоверной разницы в активности между плоскими и мукоидными разновидностями *P. aeruginosa* не выявлено ($p > 0,05$). На настоящий момент имипенем и меропенем остаются наиболее активными АБП в отношении типичных плоских и мукоидных морфотипов *P. aeruginosa*. В связи с этим использование препаратов данной группы продолжает быть определяющим при терапии первичного высева *P. aeruginosa* и хронической синегнойной инфекции [7].

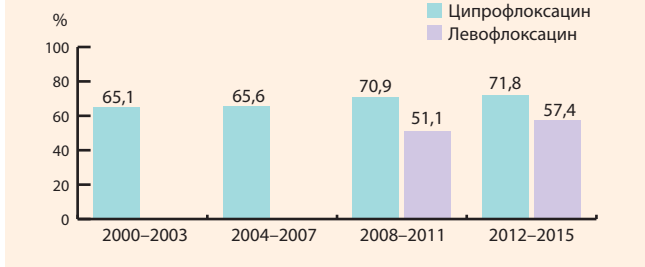
Анализ чувствительности *P. aeruginosa* к антисинегнойным цефалоспоринам показал следующее: активность цефтазидима и цефепима в отношении *P. aeruginosa muc.* аналогична активности для плоского морфотипа. В 2000–2003 гг. цефтазидим активен в отношении 59,5 и 60,6% *P. aeruginosa* и *P. aeruginosa muc.* соответственно; цефепим – в отношении 49,8 и 47,8% *P. aeruginosa* и *P. aeruginosa muc.* соответственно ($p > 0,05$). В 2012–2015 гг. цефтазидим активен в отношении 75,5 и 76,4% плоских штаммов и мукоидных штаммов соответственно, а цефепим – для 59,3 и 58,5%. Активность цефепима в отношении обоих морфотипов *P. aeruginosa* значительно ниже, чем активность карбапенемов (меропенем – 78,9% чувствительных штаммов против 59,3% для цефепима). Разница статистически достоверна ($p < 0,001$). Данный факт следует учитывать при назначении внутривенной терапии. Целесообразность применения цефтазидима сохраняется (*рис. 4*).

Известна эффективность назначения антибиотиков группы фторхинолонов в отношении *P. aeruginosa*-инфекций. Активность ципрофлоксацина для *P. aeruginosa* сопоставима с таковой для *P. Aeruginosa muc.* – 65,1 и 60,8% чувствительных штаммов в 2000–2003 гг. и 71,8 и 70,0% соответственно в 2012–2015 гг. Поэтому препарат широко используется при эрадикации *P. aeruginosa* при первичном высеве, лечении синегнойной инфекции (интермиттирующей и хронической), а также для профилактики обострений бронхолегочного процесса на фоне ОРЗ [7]. Левофлоксацин для тестирования чувствительности штаммов *P. aeruginosa* у больных МВ был включен в протоколы исследования в 2008 г. За период 2008–2011 гг. активность в отношении как плоских, так и мукоидных штаммов составляла 51,1 и 64,9% соответственно. В 2012–2015 гг. активность статистически достоверно не изменилась и составила 64,9 и 54,8% соответственно ($p > 0,05$) *(рис. 5)*. Однако препарат по чувствительности уступает ципрофлоксацину.

Пиперациллин/тазобактам применяется в РФ при МВ с 2009 г., при этом его активность соответствует таковой у карбапенемов (75,9–78,8% чувствительных штаммов), что свидетельствует о перспективности его применения при МВ.

Особого внимания заслуживает колистин (колиместат натрия), к которому на протяжении всего периода наблюдения резистентность не развивалась (100% чувствительных штаммов). Колистин – циклический полипептидный антибиотик – производится *Bacillus polymyxa*, подвидами

Рисунок 5. Динамика активности *P. aeruginosa* к фторхинолонам



colistinus, относится к группе полимиксинов. Оказывает бактерицидное действие на грамотрицательные микроорганизмы, находящиеся в стадии деления и покоя, путем изменения структуры и функции наружной и цитоплазматической мембраны. Препарат разрушает архитектуру клеточной стенки бактерии путем тесного связывания с липосахаридными остатками и замещения ионов магния, необходимых для стабильности наружной мембраны, проникает в клетку через цитоплазматическую мембрану и вызывает необратимую утечку содержимого клетки и ее гибель. В настоящее время у больных МВ колистин широко используется при инфекциях нижних дыхательных путей, вызванных *P. aeruginosa* [7].

Таким образом:

1. За пятнадцатилетний период наблюдения с 2000 г. до 2015 г. видовой состав микрофлоры дыхательного тракта у больных МВ не изменился, однако значительно поменялось соотношение высеваемых микроорганизмов.
2. *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus* продолжают оставаться ведущими патогенами инфекций нижних дыхательных путей у больных МВ.
3. Не установлено статистически достоверной разницы в активности антибиотиков *in vitro* в отношении плоских и мукоидных морфлогических типов *P. aeruginosa*.
4. Активными антисинегнойными антибактериальными препаратами остаются колистин, карбапенемы (имипенем и меропенем), пиперациллин/тазобактам, цефтазидим, тобрамицины, ципрофлоксацин.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чернуха М.Ю., Шагинян И.А., Капранов Н.И., Кондратьева Е.И. и др. Микробиология и эпидемиология хронической респираторной инфекции при муковисцидозе (консенсус). *Педиатр*, 2016, 7(1): 80-97.
2. Hauser AR, Jain M, Bar-Meir M, McColley SA. Microbes and outcomes in cystic fibrosis. *Clin Microbiol Rev*, 2011, 24: 1-70.
3. Чернуха М.Ю., Аветисян Л.Р., Шагинян И.А., Алексеева Г.В., Авакян Л.В., Каширская Н.Ю. и соавт. Алгоритм микробиологической диагностики хронической инфекции легких у больных муковисцидозом. *Клин. Микробиол. Антимикроб. Химотер*., 2014, 16,(4): 276-290.
4. Шагинян И.А., Чернуха М.Ю. Неферментирующие грамотрицательные бактерии в этиологии внутрибольничных инфекций: клинические, микробиологические и эпидемиологические особенности. *Клин. Микробиол. Антимикроб. Химотер*., 2005, 7(3): 271-285.
5. Elborn JS. Personalised medicine for cystic fibrosis: treating the basic defect. *European Respiratory Review*, 2013, 22: 3-5.
6. Каширская Н.Ю., Красовский С.А., Черняк А.В., Шерман В.Д., Воронкова А.Ю., Шабалова Л.А. и соавт. Динамика продолжительности жизни больных муковисцидозом, проживающих в Москве, и ее связь с получаемой терапией (ретроспективный анализ 1993–2013 годы). *Вопросы современной педиатрии*, 2015, 4: 503-508.
7. Амелина Е.Л., Ашерова И.К., Волков И.К. и др. Проект национального консенсуса «муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия» раздел «Антимикробная терапия». *Педиатрия*, 2014, 93(4): 107-123.
8. МУК 4.2.1890-04 «Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам» (2004).
9. Клинические рекомендации «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам». 2014 г.
10. Скала Л.З., Нехорошева А.Г., Лукин И.Н. и др. Система регистрации и анализа в работе микробиологических лабораторий. *Эпидемиология и инфекционные болезни*, 2000, 5: 36-41.
11. Гланц С. Медико-биологическая статистика: Пер. с англ. М.: Практика, 1999. С. 27-121.
12. Drevinek P, Mahenthiralingam E. Burkholderia cenocepacia in cystic fibrosis:epidemiology and molecular mechanisms of virulence. *Clin Microbiol Infect*, 2010, 16(7): 821-830.
13. Alexander BD, Petzold EW, Reller LB, Palmer Sm, Davis RD, Woods CW, LiPuma JJ. Survival after lung transplantation on cystic fibrosis patients infected with Burkholderiacepacia. *Am J Transplant*, 2008, 8: 1025-1030.

БРИТАНЦЫ ЗАЯВИЛИ ОБ ИЗЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТА ОТ ВИЧ

Экспериментальное лечение привело к полной эрадикации всех форм вируса у 44-летнего пациента.

Ученым из нескольких британских исследовательских институтов удалось добиться элиминации ВИЧ у участника клинических испытаний нового комбинированного препарата. Если дальнейшие наблюдения подтвердят отсутствие ВИЧ, то 44-летний британец станет первым человеком, которому удалось избавиться от вируса при помощи медикаментозной терапии.

По словам ученых, в предложенном ими методе терапии используется противораковый препарат вориностат, способный активировать вирус в «спящих» клетках для последующего его уничтожения. Также в комбинированную терапию входит вакцина для лечения ВИЧ, она помогает иммунной системе опознавать зараженные клетки и уничтожать их. В клинических исследованиях нового метода приняли участие 50 человек.

У первого пациента, имя которого не раскрывается, после прохождения экспериментальной терапии уровень вирусной нагрузки снизился до неопределяемого уровня. Наблюдение за ним будет продолжаться еще 5 лет, если за этого время не произойдет активация вируса, то можно будет говорить о первом случае выздоровления ВИЧ-инфицированного пациента благодаря медикаментозному лечению.

Используемые в настоящее время антиретровирусные препараты препятствуют репликации вируса в клетках иммунной системы, имеющих на своей поверхности рецепторы CD4. Тем не менее вирусный геном остается в «спящих» клетках, которые формируют так называемый «вирусный резервуар». В случае прекращения приема антиретровирусных препаратов репликация ВИЧ возобновляется и заболевание начинает прогрессировать.

Ранее ученые обнаружили, что используемый при терапии алкоголизма препарат дисульфирам также способен активировать ВИЧ в «спящих» клетках. Первое клиническое исследование, проведенное в 2015 г., показало, что после введения препарата у пациентов наблюдался скачок уровня вирусной нагрузки, что свидетельствует об активации вируса.

10.21518/2079-701X-2016-15-90-95

О.Н. ТИТОВА [1], д.м.н., профессор, **Н.А. КУЗУБОВА** [1], д.м.н., **А.А. ШУМИЛОВ** [1], **В.А. ВОЛЧКОВ** [1, 2], д.м.н., профессор, **А.Ю. ГИЧКИН** [1], к.м.н., **М.М. ЗАБЕЖИНСКИЙ** [3,1], к.м.н.
[1] НИИ пульмонологии ГБОУ ВПО «СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова»
[2] Санкт-Петербургский государственный университет
[3] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России

КОРРЕКЦИЯ СОСУДИСТЫХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ В СОЧЕТАНИИ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ:

НОВЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Цель исследования заключалась в изучении влияния сулодексида на клинико-функциональные показатели больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) в сочетании с гипертонической болезнью. Было обследовано 40 больных ХОБЛ. Пациентов разделили на две группы по 20 человек. Одна группа получала только базисную терапию ХОБЛ и антигипертензивное лечение, другая группа – базисную и антигипертензивную терапию в сочетании с сулодексидом. Через 1 год наблюдения произведена оценка клинического течения заболевания и вентиляционной функции легких, легочно-сердечной гемодинамики, эндотелий-зависимой сосудодвигательной функции. У пациентов, дополнительно получавших сулодексид, отмечены стабилизация показателей АД, уменьшение головокружения и головных болей, повышение толерантности к физической нагрузке, уменьшение числа обострений, улучшение показателей спирометрии, диффузионной способности легких, параметров легочной гемодинамики и улучшение эндотелий-зависимой вазодилатации. Таким образом, положительное влияние сулодексида на клинико-функциональные показатели свидетельствует о целесообразности дальнейшего изучения использования ангиопротекторов в комплексной патогенетической терапии ХОБЛ.

Ключевые слова: *ХОБЛ, артериальная гипертензия, эндотелиальная функция, легочно-сердечная гемодинамика, сулодексид.*

O.N. TITOVA [1], MD, Prof., N.A. KUZUBOVA [1], MD, A.A. SHUMILOV [1], V.A. VOLCHKOV [1, 2], MD, Prof., A.Y. GICHKIN [1] PhD in medicine, M.M. ZABEZHINSKY [3,1], PhD in medicine
[1] Scientific and Research Institute of Pulmonology of the State Budgetary Education Establishment of Higher Professional Education of I.P. Pavlov SPBSMU
[2] Federal State Budgetary Education Establishment of Higher Professional Education Saint-Petersburg State University
[3] Federal State Budgetary Education Establishment of Higher Professional Education Saint-Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of Russia

CORRECTION OF VASCULAR DISTURBANCES IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCIVE PULMONARY DISEASE IN COMBINATION WITH THE HYPERTONIC DISEASE: NEW DIRECTIONS OF PATHOGENETIC THERAPY

The purpose of the study was to study of effects of sulodexide on clinical and functional parameters in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in combination with hypertension. 40 COPD patients were examined. Patients were divided into two groups of 20 people. One group received only basic COPD therapy and antihypertensive treatment, the other group - basic and antihypertensive therapy in combination with sulodexide. After a year of observation the assessment of the clinical course of the disease, and ventilatory lung function, cardiopulmonary hemodynamics, endothelium-dependent vasomotor function was done. In patients, additionally treated with sulodexide, the following parameters were marked: stabilization of blood pressure parameters, reduction of dizziness and headaches, increase of tolerance to physical load, reducing the number of exacerbations, improvement in spirometry, lung diffusion capacity, improvement of pulmonary hemodynamics parameters and improvement of endothelium-dependent vasodilation. Thus, the positive effect of sulodexide on clinical and functional parameters indicates the feasibility of further study of the use of angioprotectors in complex pathogenetic therapy of COPD.

Key words: *COPD, arterial hypertension, endothelial function, pulmonary and cardiac hemodynamics, sulodexide.*

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) занимает четвертое место среди причин смертности в мире, что определяет возрастающее медико-социальное значение этой патологии. Заболевание характеризуется прогрессирующим ограничением скорости воздушного потока вследствие хронического воспалительного ответа легких на действие патогенных частиц или газов [7, 16]. Прогрессирующее течение ХОБЛ всегда сопровождается развитием не только дыхательной недостаточности, но и возникновением таких осложнений, как хроническое легочное сердце и легочная гипертензия (ЛГ). Формирование ЛГ у больных

ХОБЛ происходит в результате структурных изменений сосудистой стенки кровеносного русла легких с пролиферацией медии, миграцией гладкомышечных клеток в интиму, фиброэластозом интимы, утолщением адвентиции [5, 6]. В основе расстройств микроциркуляции легких, способствующих нарушению вентиляционно-перфузионных отношений, формированию и прогрессированию ЛГ, лежит нарушение функциональной активности эндотелия, известное как дисфункция эндотелия (ДЭ). Одним из признаков ДЭ является повышение концентрации в крови эндотелина-1 (ЭТ-1), возникающее при гипоксии и вирусной инфекции, что часто наблюдается при обострении ХОБЛ. ЭТ-1 – пептид, синтезирующийся бронхиальным эпителием, эндотелием и альвеолярными макрофагами. Он обладает рядом эффектов: сосудосуживающим действием, стимуляцией образования слизи, усилением гиперреактивности бронхов, участвуя, таким образом, в формировании ЛГ [4, 6, 7].

В основе расстройств микроциркуляции легких, способствующих нарушению вентиляционно-перфузионных отношений, формированию и прогрессированию ЛГ, лежит нарушение функциональной активности эндотелия, известное как дисфункция эндотелия

Наиболее часто встречающимися коморбидными состояниями при ХОБЛ являются артериальная гипертензия (АГ) (28%), сахарный диабет (14%), ишемическая болезнь сердца (10%) [2, 12, 15]. Развитию АГ у больных ХОБЛ способствуют раннее формирование эндотелиальной дисфункции в малом и большом кругах кровообращения, повышение симпатической активности, дисбаланс синтеза катехоламинов, хроническое системное воспаление, дисбаланс в ренин-ангиотензин-альдостероновой системе, что приводит к изменению метаболизма вазоактивных веществ, продуктов оксидативного стресса. Активность ангиотензин-превращающего фермента увеличивается как при гипоксии, так и опосредованно, через активацию симпатоадреналовой системы, способствуя развитию системной АГ [2, 4, 5].

Воздействие на сосудистое звено патогенеза позволит повысить эффективность лечебных мероприятий, замедляющих прогрессирование не только ХОБЛ, но и коморбидной патологии. В качестве одного из таких корректирующих подходов может рассматриваться прямое или опосредованное восстановление функциональной активности эндотелиальных клеток. В настоящее время существует ряд лекарственных средств с ангиопротективным эффектом, оказывающих нормализующее действие на эндотелиальную функцию. К таким препаратам относится сулодексид, входящий в группу гепариноидов [1, 11]. В экспериментальном исследовании у крыс с моделированной ХОБЛ применение сулодексида позволило существенно улучшить легочную микроциркуляцию, что проявилось исчезновением долевых нарушений перфузии и включением в кровоток резервных зон. Кроме того, наблюдались выраженное восстановление NO-зависимой вазодилатации и частичное восстановление работы адренорецепторов [3].

Так как ХОБЛ в перечень самостоятельных показаний к применению сулодексида не входит [1], в качестве показаний к применению этого препарата у пациентов с ХОБЛ может рассматриваться наличие сопутствующей патологии и, прежде всего, нарушение мозгового кровообращения и дисциркуляторная энцефалопатия, обусловленные гипертонической болезнью.

Целью настоящей работы явилось определение влияния сулодексида на клинико-функциональные показатели и проявления системной эндотелиальной дисфункции у больных ХОБЛ и сопутствующей АГ с эпизодами динамического нарушения мозгового кровообращения.

МАТЕРИАЛ

В исследование вошли 40 мужчин, страдающих ХОБЛ, в возрасте от 50 до 69 лет (средний возраст – 61,5 ± 0,75 года) с индексом курящего человека (ИКЧ) от 10 до 72 пачка/лет (средний ИКЧ – 35,2 ± 2,5 пачка/лет). Степень тяжести ХОБЛ оценивалась в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями [8]. Оценка тяжести одышки у больных по шкале mMRC составила более 2 баллов. Изменения функциональных показателей спирометрии в обследуемой группе соответствовали критериям GOLD 3-4 (2015). У всех пациентов диагностирована АГ I и II степени, определяемая в соответствии с общепринятой классификацией уровней АД (ВНОК, 2010); продолжительность АГ – не менее 5 лет. У каждого больного за время наблюдения по поводу АГ было зарегистрировано не менее 1 эпизода транзиторной ишемической атаки (ТИА), что соответствовало острому преходящему нарушению кровообращения головного мозга по ишемическому типу в вертебро-базилярном либо каротидном бассейнах.

Пациенты были рандомизированы на две группы по 20 человек, сопоставимые по возрасту, стажу курения и клинико-функциональным показателям (*табл. 1*).

Базисная терапия ХОБЛ у больных обеих групп проводилась согласно Федеральным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению ХОБЛ [8]. Обе группы в течение 1 года получали индакатерол 150 мкг и тиотро-

Таблица 1. Клиническая характеристика обследуемых групп

Показатель	Группа 1 (n = 20)	Группа 2 (n = 20)
Средний возраст (годы)	60,9 ± 0,8	61,3 ± 0,6
ИКЧ (пачка/лет)	35,2 ± 4,5	37,2 ± 2,5
Длительность ХОБЛ (годы)	10 ± 3,1	10 ± 2,9
$SatO_2$ (%)	92,1 ± 0,3	92,7 ± 0,9
mMRC (баллы)	2,5 ± 0,11	2,2 ± 0,11
6-минутный шаговый тест (шаги)	168,2 ± 4,7	169,5 ± 5,4

пия бромид 18 мкг 1 р/сут ежедневно. В период обострения пациентам дополнительно назначалась небулайзерная терапия: будесонид в дозе 500 мкг/сут и ипратропия бромид / фенотерола гидробромид 0,25/0,5 мг, а также левофлоксацин 500 мг/сут. При необходимости проводилась ситуационная кислородотерапия с потоком O_2 4 л/мин до достижения PaO_2 55–65 мм рт. ст. и SaO_2 94–95%. Для доставки O_2 использовались носовые канюли или маска Вентури.

В настоящее время существует ряд лекарственных средств с ангиопротективным эффектом, оказывающих нормализующее действие на эндотелиальную функцию. К таким препаратам относится сулодексид, входящий в группу гепариноидов

Базисная терапия АГ в группах 1 и 2 проводилась с помощью лозартана – блокатора AT_1-ангиотензиновых рецепторов, т. к. известно, что, в отличие от ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, он не обладает такими побочными эффектами, как сухой кашель и ангионевротический отек. Суточная доза лозартана составляла 50 мг/сут. Эффективность терапии контролировалась с помощью суточного мониторирования АД. При недостаточном гипотензивном эффекте на 4-й нед. лечения доза препарата удваивалась.

Больным группы 2, помимо базисных препаратов, назначался сулодексид в суточной дозе 500 ЛЕ (2 капсулы по 250 ЛЕ) в течение 1 мес. Курс лечения сулодексидом был повторен через полгода.

Обследование проводилось дважды: при включении пациентов в исследование и через 1 год наблюдения. В исследование не включались пациенты с заболеваниями, имеющие противопоказания к приему сулодексида. На момент включения все пациенты подписали информированное согласие.

Статистическая обработка выполнялась с использованием стандартного пакета прикладного статистического анализа Statistica for Windows 6.0.

МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе НИИ пульмонологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова и СПб ГБУЗ «Введенская городская клиническая больница».

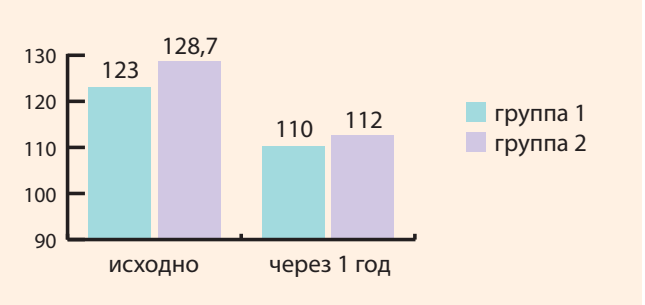
Толерантность к физической нагрузке оценивалась во время проведения пробы с 6-минутной ходьбой (тест 6MX). Спирометрия и определение диффузионной способности легких при задержке дыхания (single breath carbon monoxide diffusing capacity of the lungs) выполнялись на приборе для комплексного исследования функциональных показателей легких Masterscreen (Erich Jaeger). Оценка данных спирометрии проводилась с использованием должных величин [9]. Диффузионная способность легких (DLCO SB) определялась методом единичного вдоха. Переносимый объем углекислоты, выраженный в миллилитрах в минуту на миллиметр ртутного столба альвеолярного парциального давления CO, рассчитывался путем вдоха 0,3% CO при 10-секундной задержке дыхания. Всем пациентам проводилась пульсоксиметрия. Эхокардиография (ЭхоКГ) выполнялась с помощью ультразвукового сканера экспертного класса GE VIVID7 Dimension (General Electrics). Для исследования сердца и легочно-сердечной гемодинамики применяли кардиологический матричный мультичастотный датчик 2–4 МГц, а для оценки функциональной активности эндотелия – линейный матричный мультичастотный датчик с частотой работы 8–12 МГц, позволяющий проводить исследование в режиме ультразвука высокого разрешения. Функция эндотелия оценивалась с помощью пробы на реактивную гиперемию плечевой артерии (постокклюзионную эндотелий-зависимую вазодилатацию) с использованием методических рекомендаций M. Coretti и соавт. [10]. Критерием выявления ДЭ считали менее чем 10% прирост диаметра плечевой артерии в ответ на ее 3-минутную экстравазальную окклюзию.

Уровень ЭТ-1 в плазме определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА), используя тест-системы фирмы Biomedica (Австрия).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Ни у одного пациента не были зарегистрированы бронхоспазм и кашель на фоне приема лозартана. Все больные, участвовавшие в исследовании, достигли целевых значений АД. Повышение дозы лозартана до 100 мг/сут потребовалось пяти пациентам из группы 1 и четырем – из группы 2. По данным ЭхоКГ (*рис. 1*), за 1 год наблюдения отмечена тенденция к понижению индекса массы миокарда левого желудочка (ЛЖ) в среднем до 110 г/м^2 в группе 1 и до 112 г/м^2 в группе 2, что составило 11,8% и 14,9% от среднего исходного соответственно. Повторных эпизодов ТИА на протяжении периода наблюдения ни в одной из групп зарегистрировано не было.

Рисунок 1. Динамика индекса массы миокарда ЛЖ в группах больных ХОБЛ



При динамическом контроле у 15 из 20 пациентов (73%), принимавших дополнительно к базисной терапии препарат сулодексид, был получен положительный эффект, заключавшийся в более редких и менее продолжительных обострениях ХОБЛ по сравнению с пациентами, получавшими только базисную терапию (*табл. 2*).

Таблица 2. Частота и продолжительность обострений у больных ХОБЛ

Показатель	Группа 1 (n = 20)	Группа 2 (n = 20)	Достоверность по критерию Манна – Уитни
Среднее число обострений за год	2,5 ± 0,9	1,9 ± 0,7*	p < 0,04
Средняя длительность обострения (дни)	11,3 ± 1,3	9,6 ± 0,9*	p < 0,04

* достоверность различия (p < 0,04) между группами.

У больных, принимавших сулодексид, увеличились толерантность к физической нагрузке и насыщение артериальной крови кислородом по данным пульсоксиметрии (*табл. 3*).

Таблица 3. Динамика толерантности к физической нагрузке в исследуемых группах

Показатель	Группа 1		Группа 2	
	исходно	через 1 год	исходно	через 1 год
Тест 6МХ (шаги)	168,2 ± 4,7	164,5 ± 7,4	169,5 ± 5,4	178 ± 5,1*
Одышка по шкале MRC	3,5 ± 0,11	3,6 ± 0,19	3,2 ± 0,15	3,8 ± 0,16*
$SatO_2$ (%)	92,1 ± 0,3	92,3 ± 1,1	92,7 ± 0,9	95,2 ± 0,7*

* достоверность различия (p < 0,04) при сравнении с исходными показателями.

У пациентов, получавших только базисную терапию, показатели спирометрии и DLCO SB существенно не изменились (*табл. 4*). Однако результаты исследования вентиляционной функции легких демонстрировали положительную динамику в группе больных, получавших в качестве дополнительного лечения сулодексид: объем форсированного выдоха за первую секунду ($ОФВ_1$) через 1 год терапии увеличился на 15%, максимальная объемная скорость выдоха ($МОС_{50}$) – на 50%, форсированная жизненная емкость легких – на 37%, а DLCO SB – на 28% от исходных значений.

Таблица 4. Показатели спирометрии и диффузионной способности легких у больных ХОБЛ (медиана и дисперсия)

Функциональный показатель	Группа 1		Группа 2	
	исходно	через 1 год	исходно	через 1 год
ЖЕЛ (FVC) % должного	63 ± 3,2	61 ± 2,4	62 ± 2,6	68 ± 1,9*
Индекс Тиффно (FEV1/FVC)	43 ± 1,3	42 ± 3,5	43,5 ± 2,6	45,2 ± 3,2
$ОФВ_1$ (FEV1)	33,2 ± 2,1	31,5 ± 2,7	33,8 ± 2,3	38,1 ± 1,6*
$МОС_{50}$ (MEF_{50})	9,6 ± 3,4	8,9 ± 2,6	8,5 ± 1,3	12,2 ± 1,4*
DLCO SB ммоль/мин/кПа	35 ± 1,9	34 ± 2,7	35,9 ± 3,9	45,2 ± 9,1

* достоверность различия (p < 0,04) при сравнении с показателями до начала приема сулодексида.

Результаты ЭхоКГ-исследования свидетельствуют о наличии у пациентов обеих групп дилатации правых камер, гипертрофии миокарда свободной стенки правого желудочка (ПЖ), повышения систолического давления в легочной артерии (СДЛА) и диастолической дисфункции ПЖ по типу нарушенного расслабления, что характерно для больных со среднетяжелым и тяжелым течением ХОБЛ.

В группе 1 на фоне базисной терапии не было отмечено существенных изменений гемодинамики, за исключением показателя эластических свойства миокарда ЛЖ (E/A ЛЖ), продемонстрировавшего нерезко выраженную отрицательную динамику (*табл. 5*). Напротив, у пациентов, получавших дополнительно ангиопротективную терапию, ЭхоКГ-исследование выявило улучшение диастолической функции миокарда ЛЖ (E/A ЛЖ), снижение уровня СДЛА, уменьшение диастолического размера ПЖ, диаметра легочной артерии (ЛА) и площади правого предсердия (Sпп) по сравнению с исходными значениями. Эластические свойства миокарда ЛЖ в этой группе остались на прежнем уровне.

Таблица 5. Показатели легочно-сердечной гемодинамики и функция эндотелия (медиана и дисперсия)

Показатель	Группа 1		Группа 2	
	исходно	через 1 год	исходно	через 1 год
Диаметр ЛА (см)	2,5 ± 0,02	2,44 ± 0,03	2,6 ± 0,03	2,4 ± 0,10
СДЛА (мм рт. ст.)	38,2 ± 2,22	36,3 ± 8,03	40,0 ± 7,9	35,6 ± 1,78*
ПЖд (см)	3,1 ± 0,19	3,2 ± 0,17	3,35 ± 0,08	3,2 ± 0,06
S пп	20,2 ± 0,12	21,8 ± 0,17	21,9 ± 1,02	18,2 ± 0,21
E/A ЛЖ (по TDI)	0,89 ± 0,02	0,68 ± 0,03*	0,81 ± 0,06	1,04 ± 0,06
E/A ПЖ (по TDI)	0,72 ± 0,03	0,67 ± 0,01	0,76 ± 0,01	0,73 ± 0,02

* достоверность различия (p<0,04) при сравнении с исходными показателями.

В отличие от группы 1 у пациентов группы 2 было отмечено статистически достоверное (p < 0,05) увеличение эндотелий-зависимой вазодилатации (*рис. 2*), что сопровождалось снижением концентрации циркулирующего ЭТ-1 (*рис. 3*).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Хроническое персистирующее воспаление при ХОБЛ способствует поражению эндотелия сосудов, ремоделированию дыхательных путей и легочной ткани вследствие развития фиброза и деструкции стенок альвеол. Утрата альвеолярно-капиллярных единиц, нарушение региональных вентиляционно-перфузионных отношений в процессе формирования эмфиземы при ХОБЛ приводит к длительной гипоксемии, нарастанию гиперкапнии, сни-

Рисунок 2. **Динамика эндотелий-зависимой вазодилатации плечевой артерии в группах больных ХОБЛ**

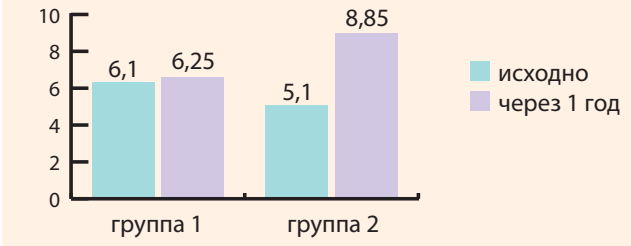
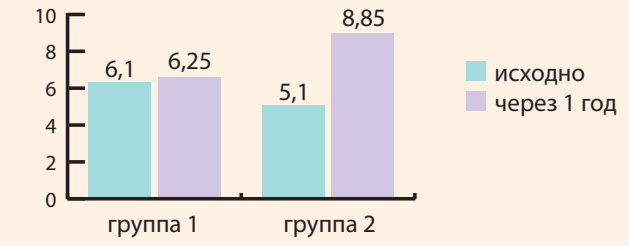


Рисунок 3. **Динамика концентрации ЭТ-1 в группах больных ХОБЛ**



жению толерантности к физической нагрузке, вследствие чего формируются хронические адаптивные реакции, такие как ЛГ – основная причина развития хронического легочного сердца [4–7].

Вазоактивная функция эндотелия у больных ХОБЛ нарушается прежде всего вследствие воздействия табачного дыма или других поллютантов, оксидативного стресса и развития хронического воспалительного процесса. Роль табачного дыма в качестве агрессивного поллютанта, повреждающего эндотелиальные клетки легочных сосудов и способствующего нарушению функциональной активности эндотелия, подчеркивается в ряде исследований [6, 7]. В свою очередь, от вазоактивной функции эндотелия посредством секреции биологически активных веществ: вазоконстрикторов (ЭТ-1, ангиотензин-2, кислородные радикалы и др.) и вазодилататоров (оксид азота, эндотелиальный фактор гиперполяризации и др.) зависят регуляция сосудистого тонуса, рост гладкомышечных клеток, процессы ремоделирования сосудистой стенки. В проведенном исследовании выявлено повышение средних значений концентрации ЭТ-1 в обеих группах больных ХОБЛ, что может рассматриваться как один из признаков наличия ДЭ. Этот биологически активный субстрат активизирует рецепторы на гладкомышечных клетках, вызывает стойкую вазоконстрикцию и пролиферацию средней оболочки мелких сосудов, стимулирует дальнейшую активацию провоспалительных цитокиновых каскадов, поддерживает персистенцию хронического воспаления, усиливая адгезию тромбоцитов и образование микротромбов [4, 5].

Вазоактивная функция эндотелия у больных ХОБЛ нарушается прежде всего вследствие воздействия табачного дыма или других поллютантов, оксидативного стресса и развития хронического воспалительного процесса

Указанные патогенетические механизмы лежат в основе выявленных взаимосвязей ДЭ с функциональными показателями легочно-сердечного кровообращения и структурными параметрами как правых, так и левых отделов сердца, что подтверждает роль нарушения сосудодвигательной функции эндотелия не только в развитии и прогрессировании легочного сердца, но и формировании левожелудочковой недостаточности. Так, при корреляционном анализе установлено наличие статистически достоверных взаимосвязей между степенью эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) плечевой артерии и СДЛА ($r = -0,47$, $p < 0,05$); ЭЗВД и ПЖд ($r = -0,62$, $p < 0,05$); ЭЗВД и показателями диастолической функции ПЖ и ЛЖ – Е/А ПЖ ($r = 0,39$, $p < 0,05$) и Е/А ЛЖ ($r = 0,35$, $p < 0,05$); ЭЗВД и диастолическим размером ЛЖ ($r = -0,44$, $p < 0,05$).

Применение сулодексида позволяет проводить фармакологическую коррекцию функционального состояния эндотелия за счет ангиопротективного действия сразу по нескольким направлениям: воздействие на синтез эндотелиальных факторов и уменьшение связывания эндотелия с прокоагулянтами, уменьшение апоптоза эндотелиоцитов, нивелирование воздействия повреждающих факторов

Статистически достоверными были прямая корреляционная связь между уровнем циркулирующего ЭТ-1 и расчетным систолическим давлением в ЛА ($r = 0,32$, $p < 0,05$) и отрицательная – между уровнем циркулирующего ЭТ-1 и показателем диастолической функции ПЖ – Е/А ПЖ ($r = -0,30$, $p < 0,05$). При анализе взаимосвязи степени постокклюзионной ЭЗВД плечевой артерии и уровня циркулирующего ЭТ-1 у пациентов с ХОБЛ было установлено наличие статистически достоверной отрицательной корреляции ($r = -0,37$, $p < 0,05$).

Применение сулодексида позволяет проводить фармакологическую коррекцию функционального состояния эндотелия за счет ангиопротективного действия сразу по нескольким направлениям: воздействие на синтез эндотелиальных факторов и уменьшение связывания эндотелия с прокоагулянтами, уменьшение апоптоза эндотелиоцитов, нивелирование воздействия повреждающих факторов [3]. Помимо этого, гепариноиды, к которым относится сулодексид, благодаря двухкомпонентному составу, содержащему высокоподвижную фракцию гепарина и дерматансульфата, обладают комплексным антикоагулянтным действием. Двойной механизм антитромботического действия сулодексида состоит в замедлении образования

тромбина путем воздействия на фактор Ха и другие сериновые протеазы при участии антитромбина III (фракция гепарина), а также в нейтрализации активности этих протеаз и инактивировании уже связанного тромбина при участии кофактора гепарина II (фракция дерматансульфата) [13, 14]. Клиническая эффективность сулодексида не ограничивается только влиянием на свертываемость крови, фибринолиз и реологические свойства крови. Положительное воздействие на вазоактивную функцию эндотелия, приводящее к повышению его защитных и противовоспалительных свойств, было продемонстрировано в ряде исследований [11, 13, 14]. Препарат блокировал выброс ЭТ-1, стимулировал выработку эндотелиального фактора релаксации – оксида азота, способствуя восстановлению поврежденной базальной мембраны сосудов и улучшению бета-адренергической регуляции тонуса легочных артерий [3]. Таким образом, применение сулодексида, помимо улучшения реологических свойств крови, благоприятно влияет на состояние поврежденного эндотелия, что имеет особое значение у больных ХОБЛ вследствие не только развития у них сосудистых повреждений в малом круге кровообращения, но и образования сладжа в капиллярном русле легких.

Положительное влияние сулодексида на функциональную активность эндотелия и микроциркуляцию в бронхолегочной системе лежит в основе позитивных изменений не только легочно-сердечной гемодинамики, приводящих к снижению нагрузки на правые камеры сердца, но и диффузионной функции легких, определяющей состояние газообмена. Улучшение вентиляционной функции легких и гемодинамики малого круга кровообращения отразилось на клиническом течении заболевания, что проявилось в уменьшении выраженности одышки, частоты, длительности и тяжести обострений, повышении толерантности к физической нагрузке.

Несмотря на достигнутый положительный эффект, в доступных литературных источниках отсутствуют указания на проведение коррекции эндотелий-опосредованных механизмов формирования и прогрессирования ХОБЛ. Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности дальнейшего изучения места ангиопротекторов в комплексной терапии ХОБЛ не только при наличии коморбидных заболеваний. Разработка нового патогенетического направления лечения этого заболевания, в основе которого лежит коррекция сосудистых повреждений, будет способствовать как редуцированию клинической симптоматики, так и замедлению прогрессирования патологического процесса, наступления сроков инвалидизации, а следовательно, снижению бремени социально-экономических расходов.

Применение сулодексида, помимо улучшения реологических свойств крови, благоприятно влияет на состояние поврежденного эндотелия, что имеет особое значение у больных ХОБЛ вследствие не только развития у них сосудистых повреждений в малом круге кровообращения, но и образования сладжа в капиллярном русле легких

ВЫВОДЫ

Использование сулодексида у больных гипертонической болезнью и ХОБЛ с эпизодами динамического нарушения мозгового кровообращения оказывает положительное влияние на течение не только кардиоваскулярного заболевания, но и респираторной патологии.

Вследствие улучшения вентиляционной функции легких и состояния легочно-сердечной гемодинамики на фоне терапии сулодексидом отмечены редукция симптомов, сокращение длительности и частоты обострений ХОБЛ.

Коррекция сосудистых повреждений может рассматриваться в качестве перспективного направления патогенетической терапии у пациентов с ХОБЛ в сочетании с кардиоваскулярной патологией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вессел Дуэ Ф http://www.alfawassermann.ru/?p=43 (дата обращения: 12.03.16).
2. Задионченко В.С., Адашева Т.В., Ли В.В. и др. Артериальная гипертензия и хроническая обструктивная болезнь легких – проблемы выбора терапии. *Лечащий врач*, 2012, 7: 77-81.
3. Кузубова Н.А., Федин А.Н., Лебедева Е.С., Титова О.Н. Влияние эндотелиопротекторов на тонус легочных артерий и бронхов на модели обструктивной патологии легких. *Российский физиол. ж.,* 2014, 3: 339-347.
4. Мельникова Ю.С., Макарова Т.П. Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней. *Казанский мед. ж.*, 2015, 96(4): 659-665.
5. Некрасов А.А. Активация нейрогормональных систем как важный и независимый от тяжести легочной гипертензии механизм развития легочного сердца на фоне бронхообструктивной патологии. *Терапевт*, 2011, 2: 48.
6. Петрищев Н.Н., Власов Т.Д. Физиология и патофизиология эндотелия. В сб.: Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция. Под. ред. Н.Н. Петрищева. СПб.: СПбГМУ, 2003. 184 с.
7. Чучалин А.Г. Пульмонология. Национальное руководство. Краткое издание под ред. А.Г. Чучалина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 800 с.
8. Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Авдеев С.Н. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. *РМЖ*, 2014, 5: 331-348.
9. Функциональная диагностика в пульмонологии под ред. А.Г. Чучалина. М.: Атмосфера, 2009. 179 с.
10. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2002, 39: 257-265.
11. Coccheri S. Biological and clinical effects of sulodexide in arteriac disorders and diseases. *Int. Angiol.*, 2014, 33(3): 263-274.
12. Crisafulli E, Costi S, Luppi F et al. Role of comorbidities in a cohort of patients with COPD undergoing pulmonary rehabilitation. *Thorax.*, 2008, 63: 487-492.
13. Coccheri S, Mannello F. Development and use of sulodexide in vascular diseases: implications for treatment. *Drug Des. Devel. Ther.*, 2013, 8: 49-65.
14. Masola V, Zaza G, Onisto M et al. Glycosaminoglycans, proteoglycans and sulodexide and endothelium: biological roles and pharmacological effects. *Int. Angiol.*, 2014, 33(3): 243-254.
15. WHO Key Facts COPD http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs315/en/index.html (дата обращения: 12.03.16).

Уважаемые коллеги!

Межрегиональная общественная организация «Российское респираторное общество» приглашает Вас принять участие в работе

XXVI Национального Конгресса по болезням органов дыхания

Конгресс состоится в г. Москва
с 18 по 21 октября 2016 г.

Организаторы конгресса Российское респираторное общество
Министерство здравоохранения Российской Федерации
(План научно-практических мероприятий Министерства здравоохранения Российской Федерации на 2016 год)

Место проведения г. Москва, площадь Европы, д. 2
Деловой центр, гостиница «Славянская»

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 Игнатова Г.Л.

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: клинические примеры • 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 25.06.2016 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. Должны быть высланы через сайт **www.spulmo.ru** не позднее 30 июля 2016 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)* необходимо до 1 октября 2016 г. прислать по e-mail: **rropulmo@mail.ru** с пометкой: «Конкурс молодых ученых».

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ ВЗНОС

Регистрационный взнос до 1 августа 2016 г. составляет 6500 рублей, после 1 августа – 7500 рублей.

Лица оплатившие, единый регистрационный взнос имеют:

- Участие в мероприятиях XXVI Национального конгресса по болезням органов дыхания;
- Годовую подписку на журналы «Пульмонология», «Атмосфера», «Астма и Аллергия»;
- Получают монографии, подготавливаемые ежегодно ведущими экспертами в области респираторной медицины;
- Имеют доступ к закрытой части сайта www.spulmo.ru;
- Электронный доступ к Европейскому респираторному журналу (ЕРЖ);
- Еженедельную информационную рассылку ЕРО всем членам РРО;
- ЕРО предоставит всем членам РРО электронный доступ к журналу European Respiratory Review, Breath (в обоих в настоящий момент открытый доступ) и к монографиям; ЕРО будет предлагать все свои публикации в печатном виде всем заинтересованным по специальной сниженной цене.

ПО ВОПРОСАМ РЕГИСТРАЦИИ

registration@spulmo.ru
тел. (843) 526-5332, 526-5427, 8 (917) 269-6753

БРОНИРОВАНИЕ НОМЕРОВ

services@spulmo.ru
тел. (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 2016 г.
тел.: (495) 730-5649, 8 (910) 465-1906,
exhibition@spulmo.ru