

Учредитель:
ТОО «Masters Trade»
Журнал зарегистрирован
в Министерстве связи
и информации РК
№12055-Ж, свид. о перерегистрации
от 14.10.2011 г.

Зарегистрированный тираж:
4000 экз.

Территория распространения:
Республика Казахстан

Главный редактор:
к.м.н. Дуйсеева Гульмира

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

Выпускающий редактор:
Карманова Нұртолқын

Журналисты:
Тленчиева Нагима, Рахметова Айгуль,
Петрова Оксана

Технический редактор:
Канахина Оксана

Выпускающий дизайнер:
Тарадай Татьяна

Фотографы:
Юсупова Гульжанат, Судаков Николай,
Новиков Алексей

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

При использовании материалов ссылка
на источник обязательна.

Ответственность за достоверность
информации несут авторы и
рекламодатели.

Полученные от авторов научные статьи
не рецензируются и не возвращаются.
Редакция может не разделять мнения
авторов и консультантов.

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

Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных материалов.

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

По вопросам распространения
обращаться в редакцию.

Адрес редакции:
050012, Республика Казахстан
г. Алматы, ул. Карасай батыра, 91, оф. 4
Тел: +7 (727) 327-72-45, 292-65-66
E-mail: masters.trade@mail.ru

Журнал не для продаж.

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

Человек и Лекарство – Казахстан

Научно-практический
тематический журнал для врачей

№ 3 (34), 2014

Пульмонология. Аллергология

Уважаемые коллеги!



Перед вами очередной номер журнала «Человек и Лекарство – Казахстан», посвященный таким областям медицины, как пульмонология и аллергология.

Заболевания легких занимают пятое место среди причин смерти и отмечается их неуклонный рост. По данным ВОЗ, в мире болезнями легких страдает приблизительно 600 млн человек. Распространенность хронических обструктивных заболеваний легких среди курящих составляет 14,2%, среди куривших ранее – 6,9%, и среди некурящих – 3,3%. Известно, что страдает 4-6% мужчин и 1-2% женщин.

Большой раздел журнала посвящен хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), как часто встречающемуся заболеванию. В настоящее время во всем мире отмечается тенденция к росту заболеваемости ХОБЛ. Среди главных причин этого – ежегодное увеличение числа курящих людей, практически неограниченная реклама табачных изделий и отсутствие реальных профилактических мероприятий на государственном уровне.

Для практических врачей несомненный интерес представляют современные рекомендации по ведению пациентов с бронхиальной астмой.

Не нарушая традиций, мы начинаем номер с интервью – у нас в гостях к.м.н. Э.Ю. Рожкова, врач аллерголог-иммунолог с 30-летним стажем. Она поделится своим опытом ведения больных с аллергическим дерматитом.

Кроме того, на страницах выпуска опубликованы работы ведущих клиницистов Казахстана и СНГ, где представлены новейшие достижения по профилактике, диагностике, лечению и фармакотерапии заболеваний бронхолегочной системы и аллергических заболеваний.

Уважаемые коллеги! Приглашаем вас на секцию: «Клиническая пульмонология. Достижения современной антибиотикотерапии», которая пройдет в рамках VII Международного регионального Конгресса «Человек и Лекарство – Казахстан» 16 мая 2014 г. в Актобе (www.chil.kz)

С уважением, Дуйсеева Гульмира

СОДЕРЖАНИЕ

ИНТЕРВЬЮ. СОБЫТИЯ. КОММЕНТАРИИ

Nota Bene: атопический дерматит!	5
Конгресс Европейского Респираторного Общества 2013. Данные симпозиума «Баланс преимуществ бронхорасширяющих и противовоспалительных средств при лечении ХОБЛ»	9
Экспертный Совет по проблеме хронической обструктивной болезни легких	16

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Внебольничные инфекции нижних дыхательных путей у взрослых: диагностика и антимикробная химиотерапия. Синопальников А.И., Романовских А.Г.	20
---	----

КЛУБ ПУЛЬМОНОЛОГОВ: ХОБЛ: СИСТЕМНЫЙ ВЗГЛЯД

Подходы к назначению антибактериальной терапии при обострении ХОБЛ. Архипов В.В.	34
Тиотропий у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и сочетанной сердечно-сосудистой патологией. Зыков К.А., Шевелев В.И., Соколов Е.И.	38

БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА: НОВОЕ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ

Современные рекомендации по ведению пациентов с бронхиальной астмой в условиях поликлиники. Позднякова О.Ю., Батулин В.А.	46
Долгосрочный прогноз бронхиальной астмы: от постановки диагноза до хронизации процесса. Шаймуратов Р.И., Визель А.А.	49

НОВОСТИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Кларитромицин в сравнении с комбинацией цефуроксима и эритромицина в лечении госпитализированных пациентов с внебольничной пневмонией – внутривенная терапия с последующей пероральной терапией. Н. Веттер, Д. Стамлер, С.О. Нейл, П. Рафферти, Г. Праз, Дж. Дюран Кантолла, М. Понграц-Роджер, К. Айгнер, Дж. Болитсчек, Дж. Гарсия Пьюг, М. Афиладо, Д. Смолл и Дж. Винтер	56
Острый бронхит у детей: современные аспекты противовоспалительной терапии. Стриж В.О., Костромина В.П.	66
Влияние иммуномодулятора полиоксидония на динамику показателей иммунного статуса у пациентов с хроническим обструктивным бронхитом на фоне сахарного диабета 1 и 2 типов. Филатова Г.А., Попкова А.М., Гришина Т.И.	74

ОБЗОРЫ

Острый бронхообструктивный синдром: рекомендации для практического врача. Леценко И.В.	80
Современные подходы к лабораторной диагностике аллергических заболеваний. Зайков С.В., Богомолов А.Е.	86
Перспективы применения бактериальных лизатов при заболеваниях органов дыхания. Зайков С.В.	94
Физиологические аспекты оксида азота при нарушениях легочного кровообращения и роль L-аргинина в коррекции его синтеза. Ячник А.И., Гуменюк Н.И., Чопчик А.Д.	100

АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

Кровохарканье: диагностические аспекты. Ходош Э.М.	105
Пищевая аллергия, гастроинтестинальные проявления. Ревякина В.А.	112

НОВОСТИ

.....	117
-------	-----

Nota Bene: атопический дерматит!

Аллергическая патология является одной из наиболее актуальных проблем современного здравоохранения. Это связано с неуклонным ростом заболеваемости аллергией во всем мире. Самые ранние проявления аллергии могут возникнуть уже с первых дней жизни ребенка. С какими аллергическими проявлениями чаще обращаются на прием к врачу аллергологу-иммунологу? Какие аллергические патологии в детском возрасте наиболее актуальны сегодня? Что необходимо предпринять, чтобы остановить «атопический марш»? Эти и многие другие вопросы мы адресовали к.м.н. Э.Ю. Рожковой, аллергологу-иммунологу с 30-летним стажем, врачу высшей категории.



– Уважаемая Элина Юрьевна, как отличить аллергию от псевдоаллергии?

– Истинная аллергия от псевдоаллергии отличается механизмом развития, и соответственно, их отличие заключается в том, что при истинной аллергии в крови повышен общий IgE.

Псевдоаллергические реакции протекают без участия антител, поэтому многие аллергические тесты бывают отрицательными. Гистамин и другие медиаторы, участвующие в реализации псевдоаллергических реакций, те же, что и при истинной аллергии – этим и объясняется схожесть проявлений аллергической и псевдоаллергической болезней.

Быстрота и эффективность излечения псевдоаллергических состояний зависят от того, насколько эффективно протекают в организме процессы, приводящие к снижению активности гистамина.

У аллергиков процессы инактивации гистамина нарушаются.

– С какими аллергическими проблемами к вам обращаются?

– Чаще всего пациенты обращаются со всевозможными кожными проявлениями аллергии и псевдоаллергическими реакциями (около 50%); 25% – с респираторными аллергиями, куда можно отнести бронхиальную астму, рецидивирующие бронхиты, фарингиты, трахе-

иты; 2–3% – с лекарственной аллергией. Остальные – с риноконъюнктивитами, как аллергической (бытовой, пылевой, эпидермальной этиологии), так и инфекционно-аллергической этиологии. К тому же обращаются не только с аллергическими, но и псевдоаллергическими проявлениями, ведь их тоже нельзя оставлять без внимания.

– Как правило, дебют аллергических заболеваний – это детство или раннее детство. Какими аллергическими заболеваниями чаще страдают дети?

– Существует такое негласное мнение среди аллергологов, что с 0 до 5 лет преобладает пищевая аллергия, так как с рождения ребенок начинает «познавать мир» с пищевых продуктов. С 3–10 лет подключается бытовой фактор, когда ребенок начинает ходить, и «обследует» самые потаенные уголки своего дома, а если в доме содержатся животные, начинается прямой контакт с ними. С 7–20 лет наш пациент начинает «выходить в свет» – ходит в школу, а затем в институт, самостоятельно гуляет во дворе, начинает заниматься в различных секциях, естественно более близко контактирует с природой (лазает по деревьям, прячется в траве, участвует в пикниках, играет на спортивных площадках или территории около дома, где много растительности и пыли и т.д.), вследствие чего может возникнуть пылевая зависимость. Ну а после 25

лет, практически у каждого человека уже формируется какая-нибудь хроническая проблема и может развиваться инфекционно-аллергическая сенсibilизация. Это если приблизительно.

Но в последние годы эти возрастные критерии размыты и у годовалого ребенка бывает и бытовая аллергия, и наличие хронических очагов инфекции, что может привести к респираторным проблемам.

– Часто дети грудного возраста находятся на раннем искусственном вскармливании. Могут ли «молочные смеси» стать причиной формирования пищевой аллергии?

– Пищевая аллергия на молочные смеси, конечно же, бывает и достаточно часто. Основным аллергеном в этом случае выступает коровье молоко и сахар. Смеси на основе сои, также могут вызывать реакции. В последнее время в продаже появились смеси на основе козьего молока, которые, я и рекомендую при реакции на коровье молоко. Но нельзя забывать и о проблемах, связанных с ферментной недостаточностью и невозможностью правильного переваривания, а еще с дисбиозами кишечника. Я за грудное вскармливание. Но наши мамочки не должны забывать о своем правильном и рациональном питании, о своей щадящей диете при грудном вскармливании ребенка.

– Для каких аллергических заболеваний пищевая аллергия становится «стартовой сенсibilизацией»?

– Для всех! На фоне пищевой аллергии могут быть проявления кожных дерматозов и респираторных аллергозов, включая бронхиальную астму.

– Элина Юрьевна, к Вам часто обращаются мамы детей, страдающих atopическим дерматитом (я одна из них). Чем коварно это заболевание?

– Первые симптомы обычно появляются в раннем возрасте, в 50% случаев диагноз устанавливают к 1-му году жизни. Atopический дерматит имеет волнообразное рецидивирующее течение: у 60% детей симптомы со временем полностью исчезают, у остальных сохраняются или рецидивируют в течение всей жизни.

Предположительно дети, заболевшие atopическим дерматитом на первом году жизни, имеют лучший прогноз заболевания. Тем не менее, в целом, чем раньше дебют и чем тяжелее протекает заболевание, тем выше шанс его персистирующего течения, особенно в случаях сочетания с другой аллергической патологией. Доказано наличие патофизиологической связи между тяжелым atopическим дерматитом, БА и аллергическим ринитом.

И, конечно же, atopический дерматит оказывает существенное влияние на качество жизни детей. По степени негативного влияния он превосходит псориаз, и сравним с таким серьезным состоянием, как дебют сахарного диабета.

– Возможно ли полное излечение atopического дерматита?

– Полное излечение пациента невозможно. Цель врача-аллерголога:

- уменьшение выраженности симптомов болезни;
- обеспечение длительного контроля над заболеванием путем предотвращения или снижения тяжести обострений;
- изменение естественного течения заболевания.

– Какие существуют способы предотвращения рецидивов atopического дерматита?

– Главное для профилактики обострений atopического дерматита выявление причинно-значимых аллергенов и их элиминация – длительное соблюдение гипоаллергенной диеты.

Это контроль за состоянием и функциями желудочно-кишечного тракта.

– Какие еще факторы риска могут способствовать развитию atopического дерматита?

– Atopический дерматит в большинстве случаев развивается у лиц с наследственной предрасположенностью и часто сочетается с другими аллергическими заболеваниями, такими как бронхиальная астма, аллергический ринит, пищевая аллергия, а также с рецидивирующими кожными инфекциями.

Развитию atopического дерматита способствуют также частые респираторные вирусные инфекции, очаги хронической инфекции в носоглотке и полости рта (аденоидит, фарингит, тонзиллит, кариес), а также отит. Atopический дерматит могут провоцировать такие «детские» болезни, как глисты и лямблии. А болезни органов пищеварения – гастриты и гастродуодениты, дискинезия желчевыводящих путей, нарушения микрофлоры кишечника – дисбактериоз, способствуют чрезмерному поступлению аллергенов через желудочно-кишечный тракт, также вызывая обострение заболевания.

– Гельминты, простейшие???

– Гельминты создают проблемы со здоровьем и усугубляют уже имеющуюся патологию. Так, гельминты являются мощным фактором сенсibilизации организма. На фоне нематодозов усиливается atopический дерматит и ухудшается течение других аллергических заболеваний (в том числе бронхиальной астмы, поллинозов). Глистные инвазии могут быть причиной впервые возникшей аллергии, особенно если она появилась в летне-осенний период. Аллергические реакции при гельминтозах протекают торпидно и почти резистентны к традиционной противоаллергической терапии. Эозинофилия в общем анализе крови является одновременно и признаком аллергии, и признаком паразитарных заболеваний, но при гельминтозах встречается не очень часто (всего в 3–5% случаев). В некоторых ситуациях гельминты приводят к значительному росту уровня общего IgE.

– Приводит ли к полному выздоровлению проведение дегельминтизации или это только уменьшает аллергические проявления?

– Я придерживаюсь такого мнения, что гельминты и простейшие при попадании в организм человека запускают механизмы иммунной защиты, которые протекают с различными аллергическими реакциями. И после дегельминтизации большинство проявлений аллергии исчезают.

Хочу напомнить, что простейшие и гельминты значительно старше человечества в целом, и нам людям надо восхищаться и учиться у них способности противостоять неблагоприятным условиям среды и выживаемости.

– Существует мнение, что «атопический марш» формируется еще в период внутриутробного развития, а клинически проявляется в период раннего детства и часто сопровождает больного в течение всей жизни. Так ли это?

– При сборе анамнеза ребенка я обязательно задаю маме вопросы, связанные с течением беременности, был ли токсикоз, особенно 1 половины беременности, были ли у мамы пищевые предпочтения во время беременности. Все эти факторы имеют прямое воздействие на возможную сенсibilизацию плода. Имеет значение и наличие у самих родителей проявлений аллергии. Как правило, у родителей, страдающих аллергией, чаще рождаются дети с проявлениями аллергии.

– Что можно посоветовать будущей маме, чтобы минимизировать риски возникновения аллергических проблем у ребенка?

– К беременности надо готовиться, надо ее планировать! Подлечить хронические очаги инфекции. Беречься от простуд и других заболеваний. Правильно и регулярно питаться, меньше употреблять консервированных продуктов. Необходимо разумно дозировать физическую нагрузку и уменьшить психоэмоциональную. Надо научиться правильно отдыхать. Беременность – это физиологический процесс.

– Мамы многих малышей пытаются самостоятельно лечить atopический дерматит, каков прогноз?

– Мое твердое убеждение – лечить atopический дерматит не следует начинать самостоятельно. Для установления точного диагноза и назначения лекарственных препаратов необходимо обратиться к врачу. Это обусловлено тем, что ряд серьезных заболеваний имеет очень схожие с дерматитом симптомы. Самостоятельное лечение может поставить здоровье, и даже жизнь ребенка под угрозу.

Более того, не стоит самостоятельно продлевать курс лечения лекарственными препаратами. Побочные действия имеют любые лекарственные препараты, и, даже

если они помогают справиться с недугом, при неправильной методике лечения эти побочные действия впоследствии могут дать о себе знать.

– Существуют ли методы профилактики и лечения детей с аллергическими заболеваниями, которые могут остановить «атопический марш»?

– В доме, в котором живет ребенок, болеющий atopическим дерматитом, должно быть как можно меньше аллергенов. Рекомендации по соблюдению санитарных норм, пищевого режима, обеспечения психологического комфорта и т.д. лучше получить у своего лечащего врача. Конечно, atopический дерматит – это достаточно серьезное хроническое заболевание, создающее в жизни дополнительные трудности. Но соблюдение правил ухода и выполнение назначений врача, позволят улучшить качество жизни не только ребенка, но и его близких.

Клиническая практика показывает, что в большинстве случаев у лиц, страдающих atopическим дерматитом, довольно часто наблюдаются и другие заболевания аллергического спектра, или имеется предрасположенность к заболеваниям данной группы: аллергический ринит, аллергический конъюнктивит, бронхиальная астма. Поэтому только врач может поставить точный диагноз и назначить адекватное лечение. Только своевременное лечение atopического дерматита способно предотвратить дальнейшее развитие «атопического марша».

– На фармацевтическом рынке присутствует большое количество антигистаминных препаратов 3-го поколения – эффективные, качественные и с большим профилем безопасности, чем препараты 1-го поколения. В каких случаях сегодня обосновано применение АП 1-го поколения, или их уже не назначают аллергологи?

– На мой взгляд, антигистаминные лекарственные средства 1-го поколения ничем себя не опорочили. Да, они имеют больше побочных эффектов, нежели препараты 2-го и 3-го поколения, я имею, в виду, седативацию, их необходимо менять каждые 10 дней, чтобы не возникало привыкание. Но они очень хорошо работают. Просто надо правильно рассчитывать разовую дозу, при этом учитывать индивидуальные особенности организма. И потом только препараты 1-го поколения есть в инъекционной форме выпуска. А когда при острых аллергических реакциях счет идет на минуты – они незаменимы.

– По рекомендации FDA, детям до 6-ти месяцев любые H1-гистаминоблокаторы не рекомендованы. У детей до 6-ти лет не рекомендованы категорически никакие H1-гистаминоблокаторы 1-го поколения. Как быть, если у маленького ребенка аллергия?

– Для снятия реакций у детей младше 6 мес. я в своей практике использую только димедрол.

– Какова вероятность проявления кардиотоксичности при применении H1-антагонистов 1-го поколения, нарушения когнитивных функций у ребенка?

– Да, иногда H1-антагонисты первого поколения могут вызывать гипервозбуждение, в этом случае я снижаю разовую дозу препарата. Что до кардиотоксичности – это чисто индивидуальная реакция, она возможна. Но разве побочные эффекты не возникают при приеме любого другого лекарственного средства?

Для правильной оценки состояния пациента, назначения того или иного препарата и собирается полный анамнез (еще по советским расчетам на первичный прием врачу аллергологу выделялся 1 час 15 мин., нередко у меня на первичный прием уходило и 2 часа), проводится полный осмотр пациента, и используется широчайший спектр лабораторных и функциональных исследований. Однако, даже учитывая все это, мы не застрахованы от развития у пациента побочных эффектов при приеме любого лекарственного средства.

– Безопасно ли детям вводить стероиды? Возможно ли стабилизировать состояние маленького пациента и привести его к ремиссии без тяжелых препаратов?

– Стероиды хороши при любом аллергическом статусе. Это самые сильные препараты для купирования аллергических реакций. Но их следует назначать очень осторожно и аккуратно. В своей врачебной практике я стараюсь как можно дольше оттянуть назначение стероидов, если можно обойтись без них. И, конечно же, отдаю предпочтение топическим стероидам. Только в случаях острых аллергических состояний, таких как крапивница, отек Квинке, анафилактический шок, синдромах Стивенса-Джонсона и Лайелла без гормонов не обойтись. К слову, за свою врачебную деятельность я только однажды видела и выставила диагноз: лекарственная аллергия, Синдром Лайелла. Таких пациентов лечат в стационарах.

– Возможно ли с помощью БАДов получить устойчивый и полный клинический эффект при аллергических заболеваниях кожи, где имеется нарушение иммунного ответа?

– Нет.

– Насколько широко используются пробиотики в практике врача-аллерголога? При каком виде аллергии они эффективны?

– Эффективность пробиотиков объясняется их способностью выживать в кислой среде желудка и щелочных условиях 12-перстной кишки, а также вследствие адгезии к интестинальной слизи с последующей колонизацией кишки.

Антигены пищевых продуктов могут индуцировать снижение барьерных функций кишки, проявляющихся в aberrантной абсорбции интралюминальных антигенов. Так что пробиотики могут быть эффективны при пищевой аллергии.

Lactobacillus rhamnosus GG и *Bifidobacterium lactis Bb12* показали значительную эффективность при atopическом дерматите у детей. Снижение симптоматики atopического дерматита происходит параллельно с редукцией концентрации циркулирующих CD4+T-лимфоцитов и увеличением фактора роста beta1 (TGF-beta1), оказывающего супрессивный эффект на функции T-клеток. Эти пробиотики могут оказывать положительные эффекты при восстановлении баланса Th1/Th2 при atopическом дерматите.

В принципе считаю, что каждому больному с аллергией показаны пробиотики.

– В международном guideline («AREA») по профилактике и лечению аллергического ринита и бронхиальной астмы говорится, что антигистамины при астме не являются препаратами первой линии. Целесообразно ли использовать антигистаминные препараты при бронхиальной астме или ОРВИ, что мы часто наблюдаем?

– В последних рекомендациях по профилактике и лечению аллергического ринита и бронхиальной астмы действительно указано, что антигистамины при астме не являются препаратами первой линии, но при этом не следует забывать, что если есть сочетание респираторной и кожной симптоматики, антигистаминные препараты необходимы. А назначение их при ОРВИ считаю необязательным.

– От чего, по Вашему мнению, зависит эффективность лечения аллергических заболеваний?

– Факторов очень много, это:

- ранняя обращаемость (при первых симптомах аллергии);
- консультация профильного специалиста, т.е. аллерголога-иммунолога;
- многопрофильное обследование пациента, включающее в себя лабораторные исследования, функциональные обследования, специфические методы исследования;
- специфическая иммунотерапия (СИТ), при выявлении причинно-значимого аллергена;
- санация хронических очагов инфекции;
- заинтересованность самого пациента в своем лечении, ответственное отношение к самому себе.

– Спасибо за интервью.

Беседовала Айгуль Рахметова

Конгресс Европейского Респираторного Общества 2013

Данные симпозиума «Баланс преимуществ бронхорасширяющих и противовоспалительных средств при лечении ХОБЛ»

С 7 по 11 сентября 2013 года в Барселоне (Испания) состоялся ежегодный конгресс Европейского Респираторного Общества (ERS), который посетили более 20 тысяч делегатов со всего мира и, на котором обсуждались последние разработки в области респираторных заболеваний. На этом конгрессе компанией Такеда был организован сателлитный симпозиум по хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Целью симпозиума «Баланс преимуществ бронхорасширяющих и противовоспалительных средств при лечении ХОБЛ» было помочь с выбором доступных подходов к лечению ХОБЛ. ХОБЛ является комплексным заболеванием с многочисленными фенотипами и степенями тяжести; методы лечения ХОБЛ должны комбинироваться таким образом, чтобы извлечь наибольшую выгоду из каждого класса лекарственных средств. Председателями симпозиума были профессора мирового уровня – Eric D. Bateman, Wisia Wedzicha, Stephen I. Rennard и Fernando J. Martinez.

Ведение ХОБЛ: где мы сейчас?

Профессор Eric D. Bateman

Emeritus Professor of Medicine, University of Cape Town, South Africa

Резюме

- Существует множество фенотипов ХОБЛ, некоторые из которых ассоциируются с повышенными рисками
- Обострения и сопутствующие заболевания увеличивают риск для пациента
- Лекарственные средства могут улучшать симптомы и снижать риск, что может в свою очередь уменьшать частоту обострений и препятствовать снижению функции легких
- Роль комбинированной терапии – оптимизировать лечение

Профессор Eric D. Bateman отметил, что ХОБЛ – это заболевание с многообразными проявлениями, с разными фенотипами и поэтому широко используется подход, рекомендуемый Глобальной Инициативой по оценке и ведению Хронической Обструктивной Болезни Легких (GOLD), базирующийся как на определении функции легких и симптомов, так и на оценке риска.

Он подчеркнул, что обострения ХОБЛ являются одновременно и маркером, и фактором, которые способствуют развитию и прогрессированию заболевания. Профессор Bateman показал данные когорты пациентов с ХОБЛ, которые ясно продемонстрировали, как неуклонно увеличиваются риск развития обострений и смертность уже после первого тяжелого обострения. Более

«За последнее время появилось много новых достижений в разработках методов лечения ХОБЛ, и теперь мы должны понять, как их использовать»

Eric D. Bateman





того, пациенты с частыми обострениями представляют определенный фенотип с высоким риском. Кроме того, у пациентов с ХОБЛ существует высокий риск развития сопутствующих заболеваний, таких как сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), остеопороз, респираторные инфекции, беспокойство и депрессия, диабет и рак легких. Важно, что снижение функции легких связано с увеличением числа госпитализаций и смертности от всех причин, а наличие сопутствующих заболеваний еще больше увеличивает этот риск. Поэтому терапия больных должна основываться на клинических фенотипах больных, с учетом сопутствующих заболеваний.

Несмотря на то, что бронхорасширяющие средства рекомендованы для лечения текущих симптомов, еще ни один препарат из этой группы не продемонстрировал влияния на темпы прогрессирующего падения легочной функции.

С другой стороны, данные исследований Prevention of Exacerbations with Tiotropium (POET), Towards a Revolution in COPD Health (TORCH) и Understanding Potential Long-Term Impacts on Function with Tiotropium (UPLIFT) показали уменьшение ежегодной частоты обострений у больных, получающих тиотропий и/или сальметерол.

В докладе также было уделено внимание обсуждению биомаркеров воспаления при ХОБЛ. Данные исследования большой когорты Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) наводят на мысль, что несколько маркеров воспаления, включая С-реактивный белок (СРБ), хемокин лиганда 18 (CCL-18), сурфактантный белок D (SR-D), интерлейкин 6 (IL-6), нейтрофилы и фибриноген являются предикторами смертности. Кроме того, исследование пациентов с тяжелой одышкой выявило, что

38% из них имели эозинофильный фенотип. У пациентов с эозинофилией, ингаляционные кортикостероиды (ИКС) уменьшали уровень эозинофилов, а также вызывали клинически значимое уменьшение одышки и увеличение постбронходилатационной функции легких.

Вместе, эти данные свидетельствуют о том, что противовоспалительные препараты играют роль в улучшении состояния здоровья при некоторых фенотипах ХОБЛ.

Также профессор Bateman обратил внимание на необходимость сформулировать более охватывающее определение фенотипа сочетания ХОБЛ с астмой в будущем.

В заключение докладчик акцентировал внимание на изменениях, внесенных в стратегию ведения GOLD 2013, на необходимость назначения комбинированной терапии и противовоспалительного ингибитора фосфодиэстеразы 4 (ФДЭ-4) пациентам и из категории С.

За пределами бронходилатации при ХОБЛ?

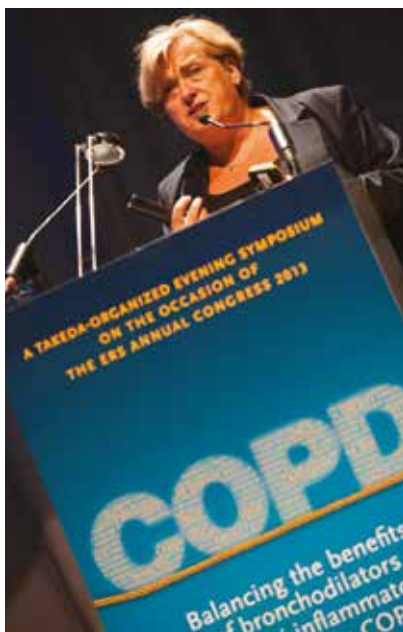
Профессор Wisia Wedzicha

Professor of respiratory medicine at University College London and the Royal Free Hospital, London, UK

Резюме

- Бронхорасширяющие средства являются краеугольным камнем при лечении ХОБЛ и имеют множество положительных эффектов
- Хотя бронхорасширяющие средства уменьшают частоту обострений, они полностью их не устраняют
- Комбинированная терапия больше уменьшает обострения по сравнению с монотерапией
- Противовоспалительные препараты, такие как ингибитор ФДЭ-4 рофлуиласт, могут способствовать уменьшению частоты обострений при использовании в качестве дополнительной терапии к бронходилататорам

В своем выступлении профессор Wedzicha кратко рассмотрела причины обострений. Многие из них связаны с воспалением дыхательных путей, что объясняет, почему противовоспалительные средства и бронходилататоры могут уменьшать частоту обострений. Данные исследования UPLIFT показали, что тиотропий уменьшал частоту обострений на 14% в год, но при этом он не мог полностью устранить обострения. Она также рассмотрела недавнее исследование SPARK с QVA 149, который является комбинированным препаратом фиксированных доз двух препаратов из группы длительно действующих мускариновых антагонистов (ДДМА) – индакатерола и гликопирониума. Это исследование выявило, что двойная бронходилатация этими средствами привело к сокращению обострений, на 15% при применении только гликопирониума и на 14% при применении только тиотропия. Но при применении QVA 149 больные с ХОБЛ все еще испытывают много обострений. Эти результаты поддерживают результаты UPLIFT, которые показали, что увеличение частоты обострений прямо пропорционально тяжести заболевания, несмотря на то, что большинство пациентов в когорте получали



бронхолитические средства и ИКС.

Профессор Wedzicha вновь обратилась к рекомендациям GOLD по медикаментозному лечению ХОБЛ, где рекомендуются ингибиторы ФДЭ-4 для лечения пациентов из групп C и D. Профессор Wedzicha остановилась на роли фермента ФДЭ-4 в регулировании уровня циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) в провоспалительных и иммунных клетках. При ингибировании активности этого фермента, ингибиторы ФДЭ-4, такие как рофлуиласт, поддер-

«Больные с ХОБЛ, принимающие бронходилататоры, по-прежнему испытывают обострения»

Профессор Wisia Wedzicha

живают высокий уровень цАМФ в этих клетках, что снижает их провоспалительную активность. Это противовоспалительное действие и приводит к клиническому эффекту.

Например, в клинических исследованиях с рофлуиластом значительно увеличивался как пре-, так и постбронходилатационный объем форсированного выдоха в 1 секунду (ОФВ1) при приеме препарата более 12 месяцев, и снижалась ежегодная частота обострений на 17% при его дополнении к стандартной бронхолитической терапии.

Более того, самое большое уменьшение частоты обострений наблюдается среди пациентов в анамнезе которых были частые обострения, а больные с частыми обострениями, получающие рофлуиласт, имеют гораздо меньше шансов остаться в группе пациентов с частыми обострениями после 12 месяцев лечения. Важно, что рофлуиласт снижает количество обострений при дополнении его к длительно действующим β_2 -агонистам (ДДБА) и ДДМА, что приводит к значительному снижению госпитализаций и к улучшению качества жизни пациентов с ХОБЛ.

Профессор Wedzicha в заключении напомнила делегатам, что и бронхолитическая монотерапия, и двойная бронходилатация снижают частоту обострений, но они не могут исключить ее полностью. Поэтому должны быть назначены противовоспалительные средства, такие как рофлуиласт, для дальнейшего снижения частоты обострений при использовании в качестве дополнения к бронхолитической терапии.

Сопутствующие заболевания ХОБЛ

Профессор Stephen I Rennard

Larson Professor of Medicine in the Pulmonary and Critical Care Medicine Section of the Department of Internal Medicine and Courtesy Professor in the Department of Pathology and Microbiology and the Department of Genetics, Cell Biology and Anatomy at the University of Nebraska, Omaha, Nebraska, USA

«Сопутствующие заболевания ХОБЛ распространены, играют важную клиническую роль и идеально не контролируются»

Профессор Stephen I Rennard

Резюме

- Сопутствующие заболевания играют важную клиническую роль при ХОБЛ
- Текущие руководства по ведению ХОБЛ не в полной мере удовлетворяют потребности пациентов с множественными сопутствующими заболеваниями
- Терапия ХОБЛ и терапия сопутствующих заболеваний может иметь «эффект наложения»
- Противовоспалительная терапия ХОБЛ до сих пор изучается на предмет внелегочных эффектов



После презентации Wedzicha о риске, представленном обострениями, профессор Rennard обратил внимание аудитории на риск, связанный с сопутствующими заболеваниями, который обычно ассоции-

рован с ХОБЛ. При лечении должно учитываться два важных момента: терапия сопутствующих заболеваний может влиять на ХОБЛ, а также терапия ХОБЛ может влиять на сопутствующие заболевания.

Например, профессор Rennard описал 6-месячное исследование с рофлумиластом в комбинации с тизотином, в котором у пациентов в группе рофлумиласта наблюдалось среднее уменьшение веса на 2,1 кг по сравнению с группой плацебо. Измерения биоимпеданса у этих пациентов показали, что в большинстве случаев снижение веса было связано с потерей жировой ткани. Это может быть связано с влиянием рофлумиласта на метаболизм глюкозы. Это еще раз показало, что надлежащее использование комбинированной терапии может предоставить дополнительные преимущества для здоровья пациентов с ХОБЛ. В настоящее время проводится дальнейшее изучение использования рофлумиласта при некоторых заболеваниях для оценки его внелегочных эффектов.

В заключении профессор Rennard вновь заявил, что нынешние руководства по лечению не в полной мере удовлетворяют потребности пациентов с множественными сопутствующими заболеваниями.

Будущие перспективы в ведении больных ХОБЛ

Профессор Fernando J Martinez

Professor of Internal Medicine in the Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Associate Division Chief/Medical Director of Pulmonary Diagnostic Services, and Co-Medical Director of Lung Transplantation at the University of Michigan Health System. Ann Arbor, Michigan, USA

«Руководства должны разработать системы координированной помощи для пациентов с ХОБЛ»

Профессор Fernando J Martinez

Резюме

- Современные руководства оценивают симптомы, функцию легких и риски, но дают мало указаний на счет ведения сердечно-сосудистых сопутствующих заболеваний
- Соответствующая комбинированная терапия бронходилататорами, противовоспалительными средствами и сердечно-сосудистыми препаратами может уменьшить риск для пациента с ХОБЛ и сопутствующими заболеваниями
- Ныне проводятся исследования для обеспечения более полных данных, касающихся комбинированной терапии и сердечно-сосудистых сопутствующих заболеваний, которые будут информировать о будущих подходах ведения

Профессор Martinez представил данные различных исследований, которые подтверждают вероятность того, что надлежащее использование комбинированной терапии может предоставить дополнительные преимущества для здоровья пациентов с ХОБЛ. Он также остановился на данных объединенного анализа 14 исследований с рофлумастином, проведенного после исследований. Анализ выявил, что подгруппа пациентов, принимавших рофлумасти и ИКС, имели значительно сниженную вероятность развития сердечно-сосудистых заболеваний во время исследования. Для дальнейшей поддержки комбинированной терапии с рофлумастином, он проанализировал данные, представленные ранее профессором Peter Calverley на конгрессе ERS 2013. Этот постфактум анализ основных данных исследования показал, что рофлумасти значительно снижал частоту обострений независимо от сопутствующей терапии статинами или ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (АПФ). Таким образом, эти лекарственные средства дают надежды для уменьшения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, но профессор Martinez предупредил, что в будущем будут необходимы исследования для подтверждения этого.

Профессор Martinez предположил, что могут быть также использованы дополнительные факторы в руководстве терапевтических подходов, которые связаны с прогрессированием заболевания. Например, было показано, что наличие стойкого воспаления связано с увеличением смертности от всех причин. Аналогично, повышенный уровень СРБ, фибриногена и лейкоцитов связано с увеличением заболеваемости сопутствующими заболеваниями, включая ишемическую болезнь сердца, инфаркт миокарда и сердечную недостаточность. Поэтому наличие этих маркеров может указывать на то, что противовоспалительная терапия снижает риски для пациентов.



В заключении профессор Martinez предложил, чтобы пациенты из групп риска обострений или сопутствующих болезней должны быть осмотрены и пролечены соответствующим образом для снижения рисков, и что воспалительные биомаркеры могут быть использованы для адаптации терапии.

После презентации делегатам представилась возможность задать спикерам вопросы. Первый вопрос касался позиционирования рофлумасти по отношению к комбинированной терапии ДДБА/ДДМА. Экспертный совет дал понять, что рофлумасти может быть добавлен к ДДБА или ДДМА, но ситуация пока еще полностью не ясна по отношению к комбинации ДДБА/ДДМА, потому что на данный момент насчет этого нет никакой доступной информации. Поэтому очевидно, что должно быть проведено исследование касательно этого вопроса. Этот ответ навел на вопрос о возможности включения рофлумасти в состав комбинированной терапии. Ответ был таковым, что рофлумасти является пероральным, системным препаратом, а большинство других средств лечения ХОБЛ применяется в виде ингаляции. Каждый подход имеет свои преимущества, поэтому маловероятно, (но не невозможно), что эти средства будут объединены. Следующий вопрос, который обсуждался: если пациент, принимающий рофлумасти, переходит в группу пациентов с не-

частыми обострениями, следует ли прекратить прием рофлумасти? Ответ был таковым, что лечение рофлумасти должно быть продолжено, поскольку все еще будут присутствовать воздействия окружающей среды, которые могут усугубить состояние.

Конгресс Европейского Респираторного Общества 2013 позволил еще раз убедиться, что ХОБЛ является сложным заболеванием с различными фенотипами, и что сопутствующие заболевания вносят существенный вклад в заболеваемость и смертность. В последние годы было разработано много новых методов лечения и, хотя это дает больше возможностей для использования их врачами, не всегда может быть ясно, когда их использовать. Для того чтобы оптимизировать лечение, необходимо проводить оценку пациентов на индивидуальной основе, а также должна быть использована соответствующая комбинация средств по улучшению симптомов и снижению дальнейшего риска. Правильное сочетание бронходилататоров, противовоспалительных средств и препаратов для лечения сопутствующих заболеваний может существенно улучшить прогноз многих пациентов с ХОБЛ.

Материал подготовлен медицинским советником компании Такеда Шаймагамбетовой Айгерим

Список литературы находится в редакции

Даксас

УТВЕРЖДЕНА
Приказом председателя
Комитета контроля медицинской и
фармацевтической деятельности
Министерства Здравоохранения
Республики Казахстан
от 13 января 2014 г. №14

Торговое название

Даксас

Международное непатентованное название

Рофлумиласт

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 0,5 мг

Состав

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит

активное вещество – рофлумиласт 0,5 мг

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, крахмал кукурузный, повидон (K90), магния стеарат, вода очищенная;

состав пленочной оболочки: гипромеллоза (2910), макрогол 4000, титана диоксид (Е 171), железа оксид желтый, вода очищенная.

Описание

Таблетки, покрытые оболочкой желтого цвета, D-образной формы с гравировкой «D» на одной стороне. На изломе ядро белого или почти белого цвета

Фармакотерапевтическая группа

Препараты для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей. Другие препараты для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей для системного использования. Рофлумиласт.

Код АТХ R03DX07

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Рофлумиласт активно метаболизируется в организме, с образованием основного фармакодинамически активного метаболита – N-оксида рофлумиласта. Так как и рофлумиласт и N-оксид рофлумиласта участвуют в ингибировании активности фосфодиэстеразы 4 – ФДЭ4 (*in vivo*), фармакокинетические свойства базируются на общем ингибировании активности ФДЭ4 (т.е. суммарном действии рофлумиласта и N-оксида рофлумиласта).

Всасывание

Абсолютная биодоступность рофлумиласта после перорального приема 500 микрограмм составляет примерно 80%. Максимальная концентрация рофлумиласта в плазме крови обычно достигается через один час после приема (в пределах от 0,5 до 2 часов). Максимальная концентрация N-оксида рофлумиласта достигается через 8 часов (от 4 до 13 часов). Прием пищи не влияет на общую ингибирующую активность ФДЭ4, но задерживает время достижения максимальной концентрации (t_{max}) рофлумиласта на один час и снижает C_{max} примерно на 40%. Однако прием пищи не влияет на C_{max} и t_{max} N-оксида рофлумиласта.

Распределение

Связывание с белками плазмы рофлумиласта и N-оксида рофлумиласта составляет примерно 99% и 97% соответственно. Объем распределения однократной дозы, 500 микро-

грамм рофлумиласта, составляет около 2,9 л/кг. Рофлумиласт легко распределяется по органам и тканям, включая жировую ткань. После начальной фазы распределения с выраженным проникновением в ткани, следует фаза выраженного выведения из жировой ткани, вероятнее всего, вследствие четко выраженного метаболизма рофлумиласта в его метаболит N-оксид. Рофлумиласт имеет низкую степень проникновения через гематоэнцефалический барьер. Рофлумиласт и его метаболиты не мультируют в органах и жировой ткани.

Биотрансформация

Рофлумиласт активно метаболизируется посредством реакций фазы I (цитохром P450) и фазы II (конъюгирование). Метаболит рофлумиласта N-оксид является основным метаболитом, обнаруженным в плазме крови человека. Площадь под фармакокинетической кривой N-оксид рофлумиласта в среднем в 10 раз больше площади под фармакокинетической кривой рофлумиласта. Таким образом, метаболит N-оксид рофлумиласта считается основным веществом, оказывающим ингибирующее действие на ФДЭ4 (*in vivo*).

Метаболизм рофлумиласта в его активный N-оксид метаболит происходит с участием CYP1A2 и 3A4. *In vitro* установлено, что рофлумиласт и его активный метаболит N-оксид в терапевтических концентрациях в плазме крови не ингибируют CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5, 4A9/11. Также *in vitro* установлено, что рофлумиласт и его активный метаболит N-оксид не вызывают индукцию CYP1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 3A4/5, и рофлумиласт оказывает слабое индукционное действие на CYP2B6.

Выведение

Плазменный клиренс после кратковременной внутривенной инфузии рофлумиласта составляет 9,6 л/час. После перорального приема период полувыведения рофлумиласта и N-оксида составляет примерно 17 и 30 часов, соответственно. Стабильная концентрация рофлумиласта и N-оксида достигается примерно через 4 дня для рофлумиласта и 6 дней для N-оксида после приема разовой суточной дозы. После внутривенного или перорального приема рофлумиласта около 20% выводится с калом и 70% с мочой в виде неактивных метаболитов.

Наблюдается линейная фармакокинетика рофлумиласта и N-оксида в диапазоне доз от 250 мг до 1000 мг.

Особые группы пациентов

У пожилых пациентов, женщин и лиц не европеоидной расы общая ингибирующая активность ФДЭ4 увеличивалась. Общая ингибирующая активность ФДЭ4 несколько снижалась у курильщиков. Ни одно из этих изменений нельзя рассматривать как клинически значимое. Поэтому не рекомендуется проводить никаких корректировок доз в отношении этих групп пациентов.

Почечная недостаточность

Общая ингибирующая активность ФДЭ4 снижалась на 9% у пациентов с серьезной почечной недостаточностью (клиренс креатинина составляет 10-30 мл/мин). Коррекция дозировки не требуется.

Печеночная недостаточность

Фармакокинетика препарата Даксас, по 250 мг один раз в день, была исследована на пациентах со слабой и умеренной печеночной

недостаточностью согласно классификации Чайлд-Пью А и В. Общая ингибирующая активность рофлумиласта и N-оксида на фермент ФДЭ4 была выше на 20% у пациентов, относящихся к группе А по Чайлд-Пью, и на 90% – у пациентов, относящихся к группе В по Чайлд-Пью.

Фармакодинамика

Рофлумиласт представляет собой ингибитор фосфодиэстеразы 4 (ФДЭ4), нестероидное противовоспалительное средство, направленное на лечение системных и легочных воспалительных процессов, связанных с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). В клинических исследованиях было установлено, что при назначении данного препарата отмечается улучшение функции легких и снижение частоты обострений у пациентов с ХОБЛ.

Ингибирование ФДЭ4 ведет к повышению внутриклеточного уровня циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) и ослаблению связанных с ХОБЛ дисфункций лейкоцитов, клеток дыхательных путей и легочных васкулярных гладких мышц, эндотелиальных клеток и эпителиальных клеток дыхательных путей, а так же фибробластов. Стимуляция человеческих нейтрофилов, моноцитов, макрофагов или лимфоцитов (*in vitro*) показала, что рофлумиласт и N-оксид рофлумиласта ослабляют высвобождение медиаторов воспаления, таких как лейкотриен В₄, активные формы кислорода, фактор некроза опухолей α , интерферон γ и гранзим В.

У пациентов с ХОБЛ рофлумиласт понижает уровень нейтрофилов в мокроте, а так же снижает миграцию нейтрофилов и эозинофилов в дыхательные пути.

Показания к применению

- поддерживающая терапия при лечении хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) тяжелого течения (постбронходилатационный ОФВ1 менее 50% от рассчитанного должного показателя) ассоциированной с хроническим бронхитом у взрослых пациентов, с частыми обострениями в анамнезе, в дополнение к бронходилатационной терапии.

Способ применения и дозы

Рекомендуемая доза 1 таблетка (0,5 мг) в день. Даксас применяется длительно.

Таблетки необходимо запивать водой и принимать ежедневно в одно и то же время независимо от приема пищи.

Для достижения терапевтического эффекта может потребоваться лечение в течении нескольких недель.

Пожилые (65 лет и старше)

Не требуется коррекция дозы.

Побочные действия

Неблагоприятные побочные реакции распределены в следующем порядке, с учетом частоты возникновения: наиболее частые ($\geq 1/10$); частые ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); не частые ($\geq 1/1,000$ до $< 1/100$); редкие ($\geq 1/10,000$ до $< 1/1,000$); очень редкие ($< 1/10,000$), неизвестные (невозможно оценить на основе имеющихся данных).

Часто

- снижение веса, снижение аппетита, диарея, тошнота, боли в животе
- головная боль, нарушение сна

Нечасто

- гиперчувствительность к компонентам препарата, аллергические реакции, сыпь

- беспокойство, тремор, головокружение, вертиго, слабость, дискомфорт, недомогание, астения, утомляемость
- учащенное сердцебиение
- гастрит, рвота, отрыжка, нарушение пищеварения, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, диспепсия
- спазмы мускулатуры и мышечная слабость, миалгия, боли в спине.

Редко

- ангионевротический отек
- гинекомастия
- депрессия, повышенная возбудимость, суицидальные мысли и поведение
- снижение вкусовых ощущений
- инфекции дыхательных путей (за исключением пневмонии)
- кровавой стул, запор
- увеличение печени и повышение уровня печеночных энзимов (гамма-глутамил-трансфераза, аспартат аминотрансфераза)
- повышение активности креатинфосфокиназы
- аллергические реакции кожи, крапивница
- сердцебиение
- потоотделение
- дисгевзия
- гематокезия.

При возникновении тяжелых аллергических реакций прекратите прием препарата и незамедлительно обратитесь к своему врачу.

Противопоказания

- гиперчувствительность к рофлумиласту или любым другим компонентам препарата
- детский и подростковый возраст до 18 лет
- средняя или тяжелая форма печеночной недостаточности (В или С по классификации Чайлда-Пью)

Лекарственные взаимодействия

Основным этапом в метаболизме рофлумиласта является N-окисление рофлумиласта в N-оксид рофлумиласта с помощью цитохрома CYP3A4 и CYP1A2. И рофлумиласт, и N-оксид рофлумиласта обладают внутренней ингибирующей активностью ФДЭ4. Поэтому после приема рофлумиласта, общая ингибирующая активность ФДЭ4 представляет собой суммарное воздействие как рофлумиласта, так и N-оксида рофлумиласта. Клинические исследования взаимодействия с ингибиторами цитохрома CYP3A4, эритромицином и кетоконазолом, показали увеличение общей ингибирующей активности ФДЭ4 на 9% (т.е. общая экспозиция рофлумиласта и N-оксида рофлумиласта). Исследования взаимодействия с ингибитором цитохрома CYP1A2, флувоксамином, и двойными ингибиторами CYP3A4/1A2, эноксацином и циметидином, показали увеличение общей ингибирующей активности ФДЭ4 – на 59%, 25% и 47% соответственно. Комбинированное применение препарата Даккас с этими активными веществами может привести к усилению действия и устойчивой непереносимости. В этом случае необходимо пересмотреть вопрос о лечении препаратом Даккас.

Прием индуктора цитохрома P450 рифампицина приводит к снижению общей ингибирующей активности ФДЭ4 примерно на 60%. Поэтому применение сильнодействующих индукторов цитохрома P450 (например, фенобарбитала, карбамазепина, фенитоина) может привести к снижению терапевтического эффекта рофлумиласта.

Одновременный прием с теофиллином привел к повышению на 8% общей ингибирующей активности ФДЭ4. При исследовании взаимодействия

с пероральными контрацептивами, содержащими гестоден и этинилэстрадиол, общая ингибирующая активность ФДЭ4 увеличилась на 17%.

Не наблюдалось никакого взаимодействия с ингаляторами, содержащими сальбутамол, формотерол, будесонид и применяемыми внутрь препаратами монтелукаст, дигоксин, варфарин, силденафил и мидазолам.

Одновременный прием с антацидными препаратами (комбинация алюминия гидроксид и магнезия гидроксид) не изменил показатели всасывания или фармакокинетические свойства рофлумиласта или N-оксида рофлумиласта.

Особые указания

Даккас не предназначен для лечения острого приступа одышки (бронхоспазмов острого характера).

Снижение веса

Пациентам с пониженной массой тела, необходимо регулярно контролировать свой вес. Если во время приема препарата наблюдается непроизвольная потеря веса (не связанная с диетами или упражнениями), необходимо проконсультироваться с врачом.

Особые клинические условия

В связи с отсутствием соответствующего опыта, не следует начинать лечение препаратом Даккас или необходимо прекратить применение Даккаса у пациентов с серьезными иммунологическими заболеваниями (такими как ВИЧ-инфекции, рассеянный склероз, системная красная волчанка, прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия), острыми тяжелыми инфекционными заболеваниями, злокачественными опухолями (кроме базально-клеточной карциномы), или у пациентов, принимающих лечение иммуносупрессантами (метотрексат, азатиоприн, инфликсимаб, этанерсепт, длительный пероральный прием кортикостероидов, за исключением кратковременного приема системных кортикостероидов). Ограничен опыт лечения пациентов с латентными формами инфекционных заболеваний, таких как туберкулез, вирусные гепатиты, вирус простого герпеса и опоясывающий герпес. Безопасность и эффективность Даккаса не изучена у пациентов с тяжелой застойной сердечной недостаточностью (3 и 4 функционального класса по классификации NYHA), поэтому не рекомендуется применять у данной группы больных.

Психические расстройства

Применение препарата Даккас может привести к повышению риска психических нарушений, таких как инсомния, тревога, нервозность и депрессия.

В клинических исследованиях наблюдались редкие случаи развития суицидальных мыслей и поведения, в том числе заверченный суицид. Поэтому, если пациенты сообщают о ранее проявлявшихся психических симптомах или такие симптомы проявляются у них в настоящее время, или если планируется сопутствующая терапия другими лекарственными средствами, связанная с вероятностью появления психических нарушений, следует провести тщательную оценку рисков и пользы, связанных с началом или продолжением лечения препаратом Даккас. Пациентов и ухаживающих за ними следует проинструктировать о необходимости уведомлять врача, назначившего лечение, о любых изменениях в поведении, настроении или появлении суицидальных мыслей любого характера. Даккас не рекомендуется к применению

у пациентов с наличием в анамнезе депрессии, ассоциированной с появлением суицидального мышления и поведения. Если пациент страдает от новых или от обострения психических симптомов, или определены суицидальные мысли или попытки самоубийства, рекомендуется прекратить лечение рофлумиластом.

Устойчивая непереносимость. Несмотря на то, что неблагоприятные реакции такие, как диарея, тошнота, боли в животе и головная боль возникают в основном в первые недели лечения и в большинстве случаев проходят при продолжении лечения, в случае устойчивой непереносимости следует пересмотреть вопрос о лечении препаратом Даккас.

Устойчивая непереносимость может возникать в особых популяциях, в частности, у чернокожих некурящих женщин или пациентов, получающих лечение ингибитором CYP1A2 флувоксамином или двумя ингибиторами CYP3A4/1A2 эноксацином и циметидином.

Не рекомендуется принимать Даккас одновременно с теофиллином.

Таблетки Даккас содержат лактозу. Данный препарат не должны принимать пациенты, страдающие наследственной непереносимостью галактозы, лактазной недостаточностью или синдромом недостаточного всасывания глюкозы – галактозы.

Беременность и период лактации

Даккас не рекомендуется принимать беременным женщинам и женщинам репродуктивного возраста, не использующим контрацептивы, также препарат не должен приниматься во время кормления грудью.

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

Даккас не оказывает влияния на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами.

Передозировка

Симптомы: головная боль, нарушения работы желудочно-кишечного тракта, вертиго, учащенное сердцебиение, головокружение, влажность рук и артериальная гипотензия.

Лечение: соответствующая заместительная терапия. Так как препарат в значительной степени связывается с белками, гемодиализ не является эффективным методом его выведения.

Форма выпуска и упаковка

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой лакированной.

По 1, 3 или 9 контурные упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в пачку из картона.

Условия хранения

При температуре не выше 30°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок хранения

3 года

Не использовать препарат после истечения срока годности

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

Такеда ГмбХ, Ораниенбург, Германия.

Экспертный Совет по проблеме хронической обструктивной болезни легких

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из глобальных проблем здравоохранения. Согласно прогнозам Всемирного банка и ВОЗ, к 2020 году ХОБЛ займет пятое место в мире по бремени заболеваемости. В последние годы к проблеме ХОБЛ обращено пристальное внимание как мирового медицинского сообщества ВОЗ, так и в целом общественности. Однако в Казахстане заболевание все еще относительно малоизвестно среди населения и зачастую не воспринимается общественностью и многими чиновниками как серьезная проблема, ведущая к снижению качества жизни и увеличению риска смертности. Как отметила **профессор И.Ю. Козлова**, по определению GOLD (2013), ХОБЛ – распространенное заболевание, которое можно предупредить и лечить, характеризуется стойким ограничением скорости воздушного потока, которое обычно прогрессирует и связано с хроническим воспалительным ответом дыхательных путей и легких на воздействие патогенных частиц и газов. При этом существенный вклад в утяжеление ХОБЛ вносят обострения и сопутствующие заболевания.

По данным ВОЗ, в 2008 году среди причин смертности ХОБЛ занимала четвертое место и составляла 5,1% (3,02 млн.), частота встречаемости ХОБЛ в среднем составляет 6–8% среди популяции. По данным официальной статистики в 2011–12 гг. в Казахстане зарегистрировано

30 ноября т.г. был проведен Экспертный совет специалистов по проблеме ХОБЛ. Участвовали врачи-пульмонологи из Атырау, Кокшетау, Караганды, городов ЮКО, Павлодарской области, а также специалисты Медицинского Университета Астаны, Алматинского государственного института усовершенствования врачей и Национального научного медицинского центра г. Астаны. Представлены доклады главного внештатного пульмонолога МЗ РК, профессора, д.м.н. И.Ю. Козловой и медицинского директора компании Boehringer Ingelheim в Казахстане, проф. С. Нурмагамбетовой.

около 30 тыс. больных ХОБЛ, или 0,5% взрослого населения, что не соответствует расчетным данным ВОЗ. На самом деле ориентировочно в Казахстане около 400–500 тыс. больных ХОБЛ. Чем отличается медицинская статистика Казахстана от мировой? Это можно объяснить рядом причин, одна из основных – особенности течения заболевания в начальной стадии с отсутствием специфичных проявлений, незначительной симптоматикой; пациенты, как правило, в таких ситуациях не обращаются за медицинской помощью. Необходимо активное выявление заболевания со стороны врачей. Кроме того, до сих пор в статистических формах по учету заболеваемости по отдельным нозологиям нет строки «ХОБЛ» (присутствует лишь хронический бронхит), что также создает сложности с подсчетом истинного количества больных ХОБЛ в стране.

Диагностические критерии ХОБЛ – это наличие неспецифических респираторных симптомов (кашель, мокрота, одышка) с присутствием факторов риска

и их определенным временем воздействия (табакокурение, загрязнение окружающей среды и воздуха, в том числе и внутри помещений), а также спирография, с чем в Казахстане тоже не совсем благополучно. Зачастую спирографы или недоступны, или не соответствуют мировым стандартам. В большинстве случаев спирография проводится медицинским персоналом, зачастую не имеющим специальной подготовки, поэтому качество спирографии оставляет желать лучшего. Проблема может и должна решаться на местном уровне администрациями лечебных учреждений и региональными управлениями здравоохранения.

Но при всех сложностях диагностики ХОБЛ, необходимо отметить, что Казахстан является одним из тех государств, где пациентам предоставляется возможность бесплатной базисной терапии. Только за последний год льготного медикаментозного обеспечения уровень госпитализации пациентов с ХОБЛ снизился на 20%.

Для диагностики ХОБЛ при

спирографии врачам первичного звена достаточно учитывать два основных показателя ОФВ₁ (объем форсированного выдоха за 1 сек.) и ФЖЕЛ (форсированная жизненная емкость легких). Соотношение ОФВ₁/ФЖЕЛ после приема бронходилататоров меньше 0,7(70%) является диагностическим критерием ХОБЛ.

Проведенные в последние годы большие клинические исследования показали, что тяжесть выраженности бронхиальной обструкции при ХОБЛ, определяемая по величине ОФВ₁ плохо коррелирует с качеством жизни пациентов, толерантностью к физическим нагрузкам, одышкой и симптомами заболевания. В связи с чем была предложена интегрированная оценка ХОБЛ, учитывающая и другие критерии: выраженность симптомов (по опроснику САТ и шкале одышки mMRC), частота обострений и наличие сопутствующих заболеваний с учетом спирографических изменений. В результате комплексной оценки пациент ХОБЛ относится к одной из четырех категорий (рисунок 1).

Категория А: симптомов мало, спирографические показатели изменены незначительно, риск обострений невысокий. Скорее всего такой пациент самостоятельно не придет в поликлинику. Эта категория больных может быть диагностирована при активном выявлении или если пациент попал в медицинское учреждение с другими проблемами.

Категория В: пациенты имеют большую выраженность клинических симптомов, много респираторных жалоб.

Категория С и D: как правило именно эти пациенты и обратятся в поликлинику. При этом пациенты категории D имеют множество симптомов, есть признаки хронической дыхательной недостаточности. А категорию С, скорее всего, приведут родные, потому что жалоб почти нет, но неважное общее самочувствие, признаки сер-

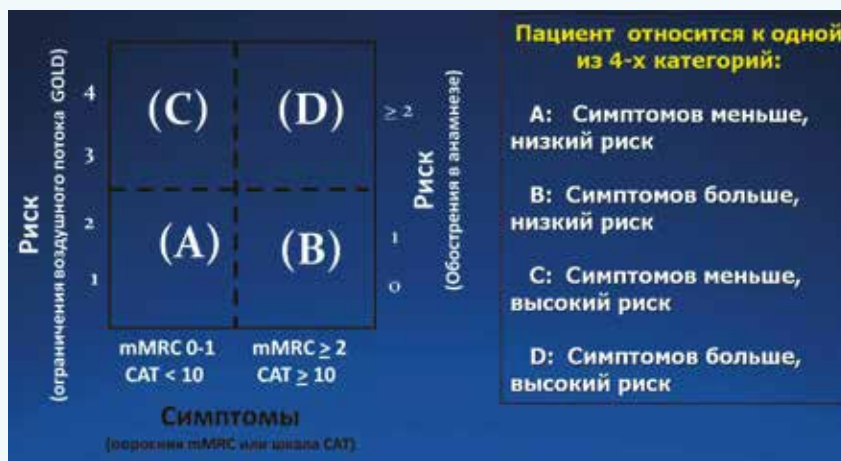


Рисунок 1. Комплексная оценка ХОБЛ (GOLD, 2011)

Пациент	Препараты первого ряда	Альтернативные препараты	Другие возможные препараты
A	КДАХ или КДБА по требованию	ДДАХ или ДДБА или КДБА и КДАХ	Теофиллин
B	ДДАХ или ДДБА	ДДАХ и ДДБА	КДБА и/или КДАХ Теофиллин
C	ИГКС+ ДДБА или ДДАХ	ДДАХ и ДДБА или ДДАХ и ингибиторы ФДЭ-4 или ДДБА и ингибиторы ФДЭ-4	КДБА и/или КДАХ Теофиллин
D	ИГКС+ ДДБА и/или ДДАХ	ИГКС + ДДБА и ДДАХ или ИГКС + ДДБА и ингибиторы ФДЭ-4 или ДДАХ и ДДБА или ДДАХ и ингибитор ФДЭ-4	Карбоцистеин КДБА и/или КДАХ Теофиллин

КДАХ – короткодействующий антихолинергический
КДБА – короткодействующий бета агонист
ДДАХ – длительнодействующий антихолинергический
ДДБА – длительнодействующий бета агонист

Рисунок 2. Фармакотерапия стабильной ХОБЛ (GOLD, 2013)

дечной недостаточности, снижение толерантности к физическим нагрузкам заставят обратиться к врачу. Обе категории прогностически неблагоприятны.

Цели лечения ХОБЛ можно рассматривать с разных сторон: пациента и врача. Для пациента важно текущее облегчение (снятие симптомов, улучшение переносимости физической нагрузки, общее улучшение состояния здоровья). Для врача важно улучшение в долгосрочном периоде (предотвращение обострений, прогрессирования заболевания, смертности), то есть снижение будущего риска. Схемы лечения разных категорий пациентов согласно утвержденному протоколу лечения ХОБЛ представлены на рисунке 2.

Исходя из патогенеза ХОБЛ, основой лечения заболевания являются длительнодействующие бронхолитики, среди которых первоочередными рассматриваются антихолинергические препараты. При необходимости добавляются бронхолитики группы симпатомиметиков, а также глюкокортикостероиды и ингибиторы фосфодиэстеразы 4 типа.

Один из антихолинергических препаратов, достаточно долго присутствующих на рынке и успешно применяющихся в Казахстане – тиотропий (Спирива, Boehringer Ingelheim, Германия). Блокатор м-холинорецепторов пролонгированного действия, обладающий родством ко всем подтипам мускариновых рецеп-

Таблица 1. Клинические исследования Тиотропия

№	Исследование	Кол-во стран	Препарат, выборка, длительность
1	Исследования среди ветеранов	1, но в 26 центрах	Тиотропий ХандиХалер® 18 мкг, n=1826, 6 мес. на стандартном лечении
2	UPLIFT®	37	Тиотропий ХандиХалер® 18 мкг, n=5993, 4 года на стандартном лечении
3	POET-COPD®	25	Тиотропий ХандиХалер® 18 мкг, n=7376, 1 год в сравнении с сальметеролом 50 мкг
4	TIOSPIR(205.452)	50	Тиотропий Респимат® 2,5 и 5 мкг, n=17 135 по сравнению с Тиотропий ХандиХалер® 18 мкг
5	205.372	31	Тиотропий Респимат® 5 мкг, n=3991, 1 год
6	SOSPES(205.450)	6	Тиотропия бромид 18 мкг, n=4854, наблюдательное

торов (M1-M5). У препарата – огромная доказательная база, проведено множество клинических исследований, самыми значимыми из которых являются UPLIFT, POET-COPD, TIOSPIR и др. Результаты исследования показали, что тиотропий облегчает одышку к концу первой недели лечения, что очень важно, учитывая психологию пациентов ХОБЛ. Следует отметить, что пациенты ХОБЛ оценивают препараты по скорости проявления их эффекта и зачастую ждут немедленного положительного результата. В случае тиотропия быстрого эффекта ждать не следует, его эффекты рассчитаны на длительное применение. Врач должен суметь разъяснить это пациенту, настраивая его на определенный период приема, не обещая быстрого облегчения. В острых ситуациях лучше применять препараты краткосрочного действия.

Тиотропий значимо облегчает одышку по сравнению с плацебо, увеличивает дистанцию при шаговом нагрузочном тесте (SWT), пре- и постдилатационную ОФВ₁, увеличивает время до первого тяжелого обострения, значительно снижает число обострений, снижает риск смертности, улучшает качество жизни. Тиотропий

также может быть рекомендован как препарат первого выбора у большинства пациентов ХОБЛ, в том числе в комбинированных схемах лечения с использованием других медикаментозных групп.

К другим препаратам, применяемым при ХОБЛ и включенным в список по бесплатному обеспечению, являются индакатерол и рофлумиласт, а также комбинированные препараты, содержащие симпатомиметики и ингаляционные глюкокортикостероиды (сальметерол/флутиказон и формотерол/будесонид). Индакатерол – бета-2 адреномиметик длительного действия, добавляется к тиотропию в тех ситуациях, когда не удастся уменьшить выраженность клинических и спирографических нарушений. Рофлумиласт – ингибитор фосфодиэстеразы 4 типа, обладает выраженным противовоспалительным эффектом, необходимым для купирования специфической воспалительной реакции дыхательной системы при ХОБЛ. Добавляется в тех ситуациях, когда при назначении тиотропия + симпатомиметика + кортикостероида не достигнут нужный результат.

Другие нефармакологические виды лечения ХОБЛ включают реабилитацию (индивидуальные физические нагрузки,

программы по питанию, рекомендации и образовательные программы), которая должна проводиться любому пациенту, несмотря на лекарственную терапию. При более тяжелых ситуациях необходимы кислородотерапия (длительное применение кислорода, >15 часов в сутки, увеличивает выживание пациентов с хронической дыхательной недостаточностью), операция по уменьшению объема легких (увеличивает выживаемость пациентов с буллезной эмфиземой), а также неинвазивная вентиляция легких при развитии гиперкапнии.

Ключевым критерием в оценке течения и прогноза ХОБЛ является риск обострений, определяемый по частоте и тяжести обострений в предшествующем году. Обострение ХОБЛ – это острое событие, характеризующееся ухудшением респираторных симптомов, превышающих по выраженности ежедневные проявления заболевания и требующее пересмотра медикаментозной терапии.

Обострениям на фоне приема тиотропия был посвящен обзор клинических исследований препарата, который представила медицинский директор компании Boehringer Ingelheim в Казахстане, **проф. С. Нурмагамбетова**.

Тиотропий имеет хорошую доказательную базу. Наиболее известные и значимые клинические исследования приведены в таблице 1.

По результатам всех исследований тиотропий снижал риск возникновения обострений.

Тиотропий ХандиХалер® 18 мкг:

- на 14% снижал риск возникновения обострений ($p < 0.001$), в том числе и приводящих к госпитализации ($p = 0.002$);
- на 4,2 месяца продлевал время до первого обострения;
- на 28% снижал риск возникновения тяжелых обострений по сравнению с сальметеролом;
- на 17% снижал риск умеренных и тяжелых обострений по сравнению с сальметеролом.

Тиотропий Респимат® 5 мкг:

- значительно снижал число обострений на пациенто-год;
- на 31% снижал риск по сравнению с плацебо;
- на 21% и 20% снижал риск любых и требующих госпитализации осложнений, соответственно;
- улучшал функцию легких, качество жизни, связанное с ХОБЛ, переходный индекс одышки (TDI);
- по сравнению с Тиотропи-ем ХандиХалер®, отмечено отсутствие различий между группами лечения Респимат® и ХандиХалер® в отношении времени до первого обострения, времени до первого тяжелого обострения (госпитализация) или частоты возникновения обострения. Исходы обострений на фоне лечения Респиматом® 5 мкг и ХандиХалером® были сходны. В целом не было отмечено различий между группами лечения в отношении серьезных нежелательных яв-

лений, с летальным исходом и без него, а также частоты возникновения аритмий в ходе исследования. Кроме того, Спирива Респимат® является единственным портативным устройством, медленно образующим мягкий аэрозоль, и позволяет осуществить легкую и приятную ингаляцию, упрощая лечение пациентов (один раз в сутки, два впрыскивания).

Следует отметить некоторые особенности исследования SOSPEs. Целью данного обсервационного исследования был сбор и оценка данных по качеству жизни пациентов с ХОБЛ различной степени тяжести, получающих Тиотропий (Спирива) ХандиХалер® в обычной повседневной практике с использованием стандартного измерения по РОСГ (Респираторного опросника Госпиталя Святого Георгия) в странах Центральной и Восточной Европы (ЦВЕ). «Реальная жизнь» пациентов с ХОБЛ в странах ЦВЕ отличается следующим:

- пациенты имеют очень активную историю курения;
- попадают на лечение к врачам на более продвинутых и тяжелых стадиях болезни;
- более 2/3 имеют одно или более сопутствующих заболеваний;
- несмотря на тяжесть ХОБЛ, пациенты лечатся недостаточно, либо не лечатся вообще;
- качество жизни пациентов с ХОБЛ было нарушено в большей степени, чем в популяции пациентов с ХОБЛ в клинических исследованиях.

Результаты клинического исследования Тиотропия (Спирива®) ХандиХалер в повседневной практике в странах ЦВЕ показали, что препарат значительно улучшает качество жизни как в целом, так и по клиническим показателям; наибольшее улучше-

ние наблюдается по симптомам; пациенты привержены лечению; еще раз подтвердился хорошо известный благоприятный профиль безопасности.

Таким образом, тиотропий, помимо доказанной эффективности и безопасности, снижая риск возникновения обострений, способствует тем самым снижению потребления ресурсов и затрат здравоохранения при умеренной и тяжелой ХОБЛ.

Эксперты обсудили также практические проблемы пульмонологической службы страны в свете текущей деятельности МЗ РК по сокращению необоснованных госпитализаций, изменения списка лекарственных средств, обеспечиваемых по ГОМБП. Отмечен, как и в прошлые годы, дефицит специалистов-пульмонологов в Казахстане. Имеются регионы, где нет ни одного пульмонолога, ни одного специализированного кабинета и коек пульмонологического профиля, что в целом неблагоприятно сказывается на диагностике и лечении как ХОБЛ, так и других бронхолегочных заболеваний. В настоящее время на главных пульмонологах регионов лежит ответственность за практическое обучение врачей общей практики правильному применению протоколов диагностики и лечения ХОБЛ, поскольку диагноз должен ставиться на уровне ПМСП. Консультация пульмонолога необходима только в случае неуспеха при лечении сложных дифференциальных случаев. В случае если постановка диагноза ХОБЛ затягивается, снижается эффективность лечения заболевания и увеличивается риск обострений, в том числе, требующих госпитализации пациентов, а соответственно растут расходы здравоохранения, связанные с ХОБЛ.

По результатам обсуждения принята соответствующая резолюция.

Подготовила Елена Сон

SPI.KZ.2014.15

Внебольничные инфекции нижних дыхательных путей у взрослых: диагностика и антимикробная химиотерапия

(по материалам согласительных рекомендаций Европейского респираторного общества и Европейского общества клинической микробиологии и инфекционных заболеваний, 2011 г.)



Синопальников А.И., Романовских А.Г.

Российская медицинская академия последиplomного образования,
г. Москва

Одним из наиболее авторитетных источников информации для врачей по вопросам диагностики и лечения различных заболеваний являются клинические рекомендации, подготовленные ведущими медицинскими специалистами на основе современных доказательных данных. Несмотря на существование большого числа рекомендаций, посвященных проблеме ведения пациентов с инфекциями нижних дыхательных путей (ИНДП), особое внимание врачебной общественности в свое время было привлечено к согласительным рекомендациям Европейского респираторного общества (ERS) и Европейского общества клинической микробиологии и инфекционных заболеваний (ESCMID). Предыдущая версия документа была опубликована в 2005 году. За прошедшее время некоторые представления о ИНДП претерпели изменения, появились новые данные об этиологии респираторных инфекций, резистентности ключевых возбудителей заболеваний. Доказательная база, составляющая основу формирования современных рекомендаций, значительно расширилась, что потребовало пересмотра и обновления их отдельных положений. Актуальная версия рекомендаций явилась результатом согласованного мнения европейских экспертов в области респираторной медицины, клинической микробиологии и инфекционных болезней и была выработана на основании анализа данных, полученных в ходе контролируемых клинических исследований, опубликованных до мая 2010 года [1].

При составлении обсуждаемого документа авторами была использована следующая шкала оценки уровня доказательности данных (табл. 1). Положения рекомендаций сопровождаются индексом доказательности, указывающим на степень их достоверности (табл. 2).

В настоящих рекомендациях рассматриваются вопросы ведения пациентов с внебольничными ИНДП. Нозокомиальные респираторные инфекции, ИНДП у детей, пациентов с тяжелыми дефектами иммунитета остались за рамками документа.

Определение

Авторы рекомендаций выделяют симптомы, наиболее характерные для отдельных заболеваний дыхательных путей и предлагают следующие определения:

Инфекция нижних дыхательных путей представляет собой остро развившееся (не более 21 дня) заболевание, основным проявлением которого является кашель в сочетании, по меньшей мере, с одним симптомом поражения дыхательных путей (одышка, продукция мокроты, хрипы, боль в грудной клетке) при отсутствии очевидной диагностической альтернативы

Таблица 1. Шкала оценки уровня доказательности данных (1А-6С)

Уровень доказательности	
1	Систематические обзоры или мета-анализы
2	Рандомизированные исследования
3	Проспективные когортные исследования
4	Ретроспективные когортные исследования, исследования типа «случай-контроль»
5	Сообщения об отдельных случаях
6	Мнения экспертов
Индекс уровня доказательности данных	
A	Низкий риск необъективных результатов
B	Средний риск необъективных результатов
C	Высокий риск необъективных результатов

Таблица 2. Шкала оценки уровня доказательности рекомендаций

Уровень рекомендации	
A	Обоснованное доказательство
B	Несостоятельное доказательство
C	Недостаточное доказательство
Индекс уровня рекомендации A-C (исследования, посвященные диагностике, лечению и профилактике ИНДП)	
1	Систематический обзор или мета-анализ рандомизированных контролируемых исследований
2	Одно или несколько рандомизированных контролируемых исследований
3	Одно или несколько когортных исследований
4	Другое
Индекс уровня рекомендации (исследования, посвященные этиологии и прогнозу ИНДП)	
1	Систематический обзор или мета-анализ когортных исследований
2	Одно или несколько когортных исследований
3	Другое

(синусит, бронхиальная астма и т.д.).

Острый бронхит – остро возникшее заболевание у пациента без хронической патологии легких, ведущим клиническим признаком которого является кашель (продуктивный или непродуктивный) сопровождающийся другими симптомами инфекции дыхательных путей, при отсутствии подозрения на наличие иного заболевания (синусит, бронхиальная астма и т.д.).

Грипп – остро развившееся заболевание, характерными симптомами которого являются лихорадка, головная боль, миалгии, кашель, боль в горле.

Пневмонию, по мнению экспертов, следует предполагать при наличии остро возникшего кашля и, по крайней мере, одного из числа следующих признаков:

- одышка;
- тахипноэ;
- лихорадка >4 дней;
- физические признаки (фокус крепитации и/или мелкопузырчатые хрипы, бронхиальное дыхание, укорочение перкуторного звука).

Диагноз становится определенным при наличии рентгенологически подтвержденной очаговой инфильтрации легочной ткани.

Европейские эксперты предлагают оказаться от

использования термина «пневмония, связанная с оказанием медицинской помощи», поскольку в ходе контролируемых исследований не получено убедительных доказательств отличия структуры и профиля антибиотикорезистентности возбудителей данной группы пневмоний от таковых при внебольничной пневмонии (ВП).

Обострение хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) – ухудшение в состоянии пациента, характеризующееся появлением/нарастанием одышки, усилением кашля, увеличением объема отделяемой мокроты и/или изменением ее цвета и требующее модификации проводимой терапии. Сочетание вышеуказанных симптомов с очаговыми изменениями в легочной ткани позволяет предположить наличие ВП.

Сходная клиническая симптоматика характеризует и обострение бронхоэктазов.

Этиология

Анализируя данные, полученные при изучении этиологии ИНДП, авторы документа отмечают, что структура возбудителей респираторных инфекций в последние годы не претерпела существенных изменений. Ключевыми внеклеточными возбудителями

ВП остаются *Streptococcus pneumoniae* (*S.pneumoniae*) и *Haemophilus influenzae* (*H.influenzae*). Среди внутриклеточных патогенов ведущая роль принадлежит *Mycoplasma pneumoniae* (*M.pneumoniae*), несколько реже встречаются представители *Legionella* spp. и *Chlamydia* spp. Вклад респираторных вирусов в развитие ВП и других внебольничных ИНДП (моно- и микст-инфекция) достигает, согласно результатам проведенных исследований, 30 и 60% соответственно.

У пациентов, госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) возрастает этиологическая роль *Staphylococcus aureus* (*S.aureus*), *Legionella* spp., грамотрицательных бактерий. Результаты исследований, на которые ссылаются европейские эксперты, свидетельствуют о высокой распространенности микст-инфекций. Так, например, частота выделения двух и более микроорганизмов (в т.ч. вне- и внутриклеточных возбудителей, бактерий и вирусов) у госпитализированных иммунокомпетентных пациентов с ВП составляет от 6 до 26%.

Авторы рекомендаций обращают внимание на распространение во внебольничной среде такого исходно нозокомиального возбудителя как метициллинорезистентный *S.aureus* (MRSA), получившего название «внебольничный MRSA» («community-acquired MRSA», CA-MRSA). Отличительным признаком CA-MRSA служит продукция лейкоцидина Пантона-Валентина (Panton-Valentine Leukocidin, PVL) – экзотоксина, разрушающего лейкоциты и являющегося важным фактором вирулентности стафилококков. Инфицирование CA-MRSA сопровождается развитием тяжелых некротизирующих пневмоний, пневмоторакса, эмпиемы и септицемии.

Говоря об этиологии обострения ХОБЛ, эксперты обращают внимание на тот факт, что в данной клинической ситуации структура возбудителей в значительной степени коррелирует с имеющимися у пациента нарушениями вентиляционной функции легких. Наиболее часто обострение заболевания обусловлено инфицированием новыми штаммами *S.pneumoniae*, *H.influenzae* и *Moraxella catarrhalis* (*M.catarrhalis*).

Наличие бронхоэктазов, особенно в сочетании с нарушением вентиляционной функции легких, предшествующий прием антимикробных препаратов (АМП), ассоциируется с колонизацией бронхиального дерева *Pseudomonas aeruginosa* (*P.aeruginosa*).

Вместе с тем, авторы документа подчеркивают, что даже при тщательно выполненных исследованиях этиологию большого числа ИНДП установить не удастся.

Резистентность основных возбудителей ИНДП к антимикробным препаратам

Проблема лечения респираторных инфекций связана, в первую очередь, с высоким уровнем резистентности пневмококка к пенициллину и другим, традиционно применяемым АМП.

Данные мониторинга устойчивости *S.pneumoniae* к АМП в европейских странах, полученные в рамках ис-

следования EARSS¹, свидетельствуют о широком распространении штаммов пневмококка, резистентных к пенициллину и эритромицину. Частота выделения пневмококков, нечувствительных к данным антибиотикам, в некоторых европейских странах (Кипр, Мальта) достигает 47%. В то же время, авторы рекомендаций отмечают, что в странах с традиционно высоким уровнем резистентности возбудителя, таких как Франция, Израиль, Норвегия, Бельгия распространение устойчивых штаммов *S.pneumoniae* в течение последних лет значительно уменьшилось. Наиболее активными антипневмококковыми β-лактамами остаются карбапенемы. Высокая чувствительность возбудителя сохраняется к действию цефепима, цефтриаксона и цефотаксима. Среди пероральных β-лактамов антибиотиков максимальной активностью в отношении *S.pneumoniae* обладает амоксициллин. Использование цефуроксима при пневмонии с бактериемией, вызванной штаммами пневмококка, нечувствительными к пенициллину, как показали результаты исследований, ассоциируется с увеличением смертности пациентов.

В 2008 году в соответствии с рекомендациями Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI, США) были пересмотрены контрольные значения минимальной подавляющей концентрации (МПК) пеницилина для пневмококка. Согласно ранее существовавшим стандартам чувствительность, умеренную резистентность и резистентность возбудителя к пенициллину определяли значения МПК ≤0,06, 0,12-1 и ≥2 мг/л соответственно. В последней версии рекомендаций CLSI эти значения сохранены для пациентов с пневмококковой инфекцией без менингита, которые в качестве антибактериальной терапии (АБТ) могут получать пенициллин внутрь. При необходимости парентерального введения антибиотика установлены новые контрольные значения МПК, составляющие ≤2, 4 и ≥8 мг/л, что расширяет потенциальные возможности использования пеницилина для лечения пневмококковых инфекций без менингита, и, в свою очередь, способствует предотвращению роста резистентности возбудителя к антибиотикам широкого спектра действия. Результаты исследований, на которые ссылаются европейские эксперты, свидетельствуют об эффективности использования бензилпенициллина (3,2 млн. ЕД 6 раз в сутки) и цефалоспоринов III поколения (цефтриаксон 1 г 2 раза в сутки и цефотаксим 2 г 4 раза в сутки) для лечения экстраменингеальных пневмококковых инфекций, вызванных штаммами возбудителя с МПК пеницилина ≤8 мг/л. Применение пероральных цефалоспоринов при пневмококковых инфекциях, вызванных штаммами с МПК пеницилина ≥2 мг/л, является нецелесообразным.

Говоря о резистентности *S.pneumoniae* к макролидным антибиотикам, авторы документа подчеркивают, что, согласно результатам проведенных исследований, значение МПК эритромицина для пневмококка, составляющее 0,5 мг/л (низкий уровень устойчивости возбудителя) служит предиктором клинической неэффективности ма-

¹ European Antimicrobial Resistance Surveillance System

кролидов. Применение данной группы антибиотиков в течение предшествующих 3 месяцев, недавнее использование пенициллина или ко-тримоксазола, пожилой возраст пациентов, ВИЧ-инфекция являются клиническими маркерами возможной неэффективности макролидов при пневмококковой инфекции.

Высокую активность в отношении *S.pneumoniae* сохраняют респираторные фторхинолоны: частота выявления устойчивости к препаратам данной группы в европейских странах составляет около 1%. Вместе с тем эксперты отмечают, что результаты недавно опубликованных исследований позволяют предположить рост резистентности возбудителя к левофлоксацину, моксифлоксацину и гатифлоксацину, достигающей в ряде стран (Италия, Испания) 2–3%.

Устойчивость *H.influenzae* к β -лактамам формируется, как известно, в основном благодаря распространению штаммов микроорганизмов, способных вырабатывать β -лактамазы. Согласно данным мониторинга резистентности возбудителя, в европейских странах продуцентами β -лактамаз являются от 0,7% до 17,6% штаммов возбудителя. Макролидные антибиотики обладают лишь умеренной активностью в отношении гемофильной палочки (наиболее активным препаратом является азитромицин). При этом, как свидетельствуют результаты исследований, до 98% штаммов *H.influenzae* способны снижать чувствительность к макролидам путем осуществления активного выведения антибиотиков данной группы из микробной клетки.

CA-MRSA в большинстве случаев устойчив к β -лактамам антибиотикам, но сохраняет чувствительность к другим группам АМП. Обсуждая лечение ВП, вызванной данным возбудителем, европейские эксперты отмечают отсутствие снижения уровня PVL на фоне монотерапии ванкомицином, что определяет необходимость сочетания гликопептида с клиндамицином или линезолидом, назначение которых позволяет уменьшить продукцию экзотоксина.

Авторы документа считают важным подчеркнуть, что профиль устойчивости возбудителей существенно варьирует в разных странах и отдельных регионах, что определяет необходимость использования при выборе препаратов локальных данных о резистентности микроорганизмов к АМП².

Рекомендации по ведению амбулаторных пациентов

Предваряя данный раздел рекомендаций, авторы отмечают, что клинические проявления различных ИНДП нередко оказываются сходными, что определяет труд-

ность их дифференциальной диагностики. Наибольшее внимание уделено проблеме своевременной диагностики и дифференциальной диагностики ВП.

Диагностика

Развитие пневмонии, согласно мнению экспертов, следует предполагать при наличии остро возникшего кашля и, по крайней мере, одного из числа следующих признаков:

- одышка;
- тахипноэ;
- тахикардия >100 в мин;
- лихорадка >4 дней;
- физические признаки (фокус крепитации и/или мелкопузырчатые хрипы, бронхиальное дыхание, укорочение перкуторного звука).

При подозрении на наличие пневмонии должен быть определен уровень С-реактивного белка (СРБ). Диагноз пневмонии следует считать вероятным при значении показателя >100 мг/л, низкий уровень СРБ (<20 мг/л) делает данный диагноз маловероятным.

Для уточнения диагноза необходимо проведение рентгенографии грудной клетки [B1]. Бактериоскопию с окраской по Граму и посев мокроты у амбулаторных пациентов авторы рекомендаций признают необязательными методами исследования [B1].

Дифференцировать ИНДП необходимо с застойной сердечной недостаточностью, тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА), хроническим заболеванием дыхательных путей (табл. 3).

Наличие симптомов ИНДП у пациентов с нарушенным глотанием может свидетельствовать о развитии аспирационной пневмонии и требует проведения рентгенографии грудной клетки [C3].

Авторы рекомендаций обращают внимание на необходимость оценки вероятности развития осложнений у пациентов с ИНДП и выделяют следующие факторы риска осложненного течения заболевания:

Возраст ≥ 65 лет [A3]

- сопутствующие заболевания (ХОБЛ, сахарный диабет, сердечная недостаточность);
- госпитализация в течение предшествующих 12 месяцев;
- прием глюкокортикоидов внутрь;
- использование АМП в течение предшествующего месяца;
- отсутствие симптомов поражения верхних дыхательных путей;
- нарушение сознания;
- тахипноэ >30/мин., тахикардия >100/мин., снижение артериального давления <90/60 мм рт.ст.;
- пневмония.

Возраст <65 лет:

- сахарный диабет;
- бронхиальная астма;
- пневмония.

Наличие злокачественных новообразований, почечной и печеночной недостаточности увеличивает вероятность осложнений ИНДП у пациентов всех возрастных групп [C3].

² Состояние резистентности основных респираторных патогенов в России в 1999–2009 гг. было изучено в ходе многоцентровых проспективных исследований ПеГАС I–III. Согласно данным, полученным в ходе исследования ПеГАС III (2006–2009 гг.), частота выделения пневмококков, нечувствительных к пенициллину в нашей стране не превышает 11%. Также остается невысокой резистентность *S.pneumoniae* к макролидам: частота выявления штаммов, нечувствительных к кларитромицину и азитромицину составляет 7,3%, к спирамицину – 6,3% [2]. Наиболее высокий уровень резистентности возбудителя отмечается к ко-тримоксазолу и тетрациклину.

Таблица 3. Дифференциальная диагностика ИНДП

Заболевание/ патологическое состояние	Признаки
Сердечная недостаточность	Возраст старше 65 лет в сочетании с ортопноэ, смещением верхушечного толчка и/или инфаркт миокарда, мерцательная аритмия, артериальная гипертензия в анамнезе. Низкий уровень предсердного и мозгового натрийуретических пептидов делает данный диагноз маловероятным [С3]
ТЭЛА	Иммобилизация в течение последних 4-х недель, наличие злокачественного новообразования, эпизоды ТЭЛА в анамнезе [С3]
Хронические бронхолегочные заболевания	Длительный кашель и, по крайней мере, два из числа следующих признаков: предшествующие обращения за медицинской помощью по поводу кашля/хрипов в грудной клетке, одышка, хрипы, удлиненный выдох при аускультации, курение, наличие атопии. Для уточнения диагноза следует выполнить исследование функции внешнего дыхания. Сочетание пожилого возраста, курения и кашля ассоциируется с наличием у пациента ХОБЛ [В2].

Лечение

Авторы документа подчеркивают, что муколитики, противокашлевые и антигистаминные препараты, бронходилататоры и ингаляционные глюкокортикоиды не рекомендованы для лечения остро возникшей ИНДП [А1].

АБТ респираторных инфекций в амбулаторных условиях целесообразна в следующих клинических ситуациях:

- подозреваемая или диагностированная пневмония [С1];
- обострение ХОБЛ (при наличии показаний для назначения АМП) – см. ниже [С3];
- сопутствующие заболевания (сердечная недостаточность; инсулинозависимый сахарный диабет, выраженные нарушения неврологического статуса (инсульт и т.д.)) [С3].

Показаниями для назначения антибиотиков при обострении ХОБЛ у амбулаторных пациентов являются [С1]:

- наличие всех трех основных критериев обострения (нарастание одышки, увеличение объема отделяемой мокроты, усиление ее гноистости)³;
- обострение ХОБЛ у пациентов с тяжелым течением заболевания.

В качестве препаратов выбора для лечения ИНДП в амбулаторных условиях европейские эксперты по-прежнему рассматривают амоксициллин или тетрациклин. При непереносимости тетрациклина в странах с низким уровнем распространенности макролидорезистентных штаммов пневмококка могут быть использованы азитромицин, кларитромицин, рокситромицин.

Препаратами альтернативы являются левофлоксацин или моксифлоксацин [С1]. Выбор антибактериальных средств, подчеркивают авторы рекомендаций, должен осуществляться в соответствии с локальными данными о чувствительности микроорганизмов. Оценка эффективности АБТ должна проводиться через 48–72 часа после начала лечения.

Анализ результатов проведенных исследований по применению противовирусных средств при ИНДП продемонстрировал, что назначение этих препаратов целесообразно только в случае наличия у пациента типичных проявлений гриппа (лихорадка, мышечные боли, слабость, симптомы поражения дыхательных путей) на фоне неблагоприятной эпидемиологической ситуации в первые 2 суток заболевания [С1].

3 Обострение ХОБЛ I типа

Выбор места лечения

Одним из ключевых вопросов ведения пациентов с ИНДП является выбор места лечения (амбулаторно, в отделении общего профиля или ОРИТ). В обсуждаемом документе сформулированы следующие показания для госпитализации:

- тяжелое течение ИНДП при подозрении на наличие пневмонии (в первую очередь следует оценить такие симптомы, как тахипноэ, тахикардия, гипотензия и нарушение сознания);
- неэффективность АБТ у пациентов с пневмонией;
- пневмония у лиц пожилого возраста при наличии тяжелых сопутствующих заболеваний (сахарный диабет, сердечная недостаточность, ХОБЛ и т.д.);
- подозрение на наличие ТЭЛА или злокачественного новообразования в легком [С3].

Авторы рекомендаций подчеркивают, что вышеуказанные показания основаны не на результатах клинических исследований, а являются согласованным мнением экспертов.

Выбор места лечения пациента с ВП должен определяться на основании индивидуализированной оценки каждого конкретного случая заболевания. Решая вопрос о необходимости госпитализации, следует не только оценить тяжесть состояния, но и учесть социальные факторы.

Известен ряд клинико-лабораторных шкал, которые на основании оценки прогноза ВП дают рекомендации по выбору места лечения. В ряде недавно опубликованных работ показана сравнимая прогностическая значимость таких распространенных шкал как PORT⁴, CURB-65⁵ и CRB-65. Шкала CRB-65, предполагающая оценку только клинических параметров, представляется наиболее простой и доступной для практического использования. Эксперты отмечают, что пациенты, набравшие ≥1 балла по шкале CRB-65 (исключая возраст ≥65 лет как единственный критерий) требуют лечения в условиях стационара [А3]. Отсутствие необходимости определения лабораторных и рентгенологических критериев при сравнимой прогностической ценности шкалы CRB-65 позволило европейским экспертам рекомендовать ее в качестве основного инструмента для оценки прогноза ВП.

4 Pneumonia Outcomes Research Team

5 Confusion, Urea, Respiratory rate, Blood Pressure

Необходимость госпитализации пациента в ОРИТ определяет тяжесть состояния пациента. Крайне важно, подчеркивают эксперты, своевременно выявить признаки тяжелого течения заболевания, требующие неотложной терапии. Тяжелое течение ВП характеризует наличие, по меньшей мере, двух из числа приведенных признаков [A3]:

- систолическое артериальное давление <90 мм рт.ст.;
- тяжелая дыхательная недостаточность ($\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 < 250$);
- многодолевая (>2) пневмоническая инфильтрация
- или одного из перечисленных;
- необходимость введения вазопрессоров >4 часов;
- необходимость проведения механической вентиляции.

Неотложная госпитализация пациента в ОРИТ требуется в случае развития острой дыхательной недостаточности, тяжелого сепсиса или септического шока, быстром прогрессировании очагово-инфильтративных изменений в легких [A3].

В последние годы все большее внимание при оценке тяжести состояния пациентов с ВП, отмечают эксперты, привлекает исследование сыровоточного уровня таких биомаркеров, как СРБ, прокальцитонин, D-димер, провазопрессин, предсердный натрийуретический пептид, проадреномедуллин и триггерный рецептор миелоидных клеток. Целесообразность использования этих тестов в рутинной практике в настоящее время активно изучается.

Рекомендации по ведению госпитализированных пациентов Внебольничная пневмония

Объем диагностических исследований у госпитализированных пациентов, указывают эксперты, определяется тяжестью течения ВП [A3].

При возможности получить гнойную мокроту у пациента целесообразно выполнить микробиологическое исследование [A3]. Интерпретация результатов культурального исследования должна проводиться с учетом данных, полученных при бактериоскопии (идентичный морфотип возбудителя подтверждает достоверность исследования) [B3]. Авторы обсуждаемого документа признают, что инвазивные методы получения неконтаминированного материала не показаны абсолютному большинству пациентов с ВП. Их проведение может быть оправданным при неразрешающейся ВП, а также у пациентов, находящихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [A3].

Обязательным исследованием для госпитализированных пациентов с ВП является посев венозной крови, осуществляемый до начала АБТ (производится забор 2 образцов крови из 2 разных вен) [A3]. Учитывая нежелательные реакции, возможные при проведении трансторакальной тонкоигольной аспирационной биопсии, это исследование, подчеркивают эксперты, выполняется только по индивидуальным показаниям, в случае неинформативности менее инвазивных диагностических процедур с обязательным учетом тяжести состояния пациента [A3]. Наличие значительного плеврального выпота определяет

необходимость выполнения диагностического торакоцентеза [A3].

При тяжелом течении ВП, а также при наличии факторов риска легионеллезной пневмонии рекомендуется выполнение иммунохроматографического теста с определением в моче растворимого антигена *L.pneumophila* (серогруппа 1). Отрицательный результат теста, отмечают авторы рекомендаций, не исключает диагноза легионеллезной пневмонии [A3]. При тяжелом течении заболевания эксперты также считают целесообразным выполнение теста с определением в моче пневмококкового антигена [A3].

Серологическая диагностика инфекций, вызванных *M.pneumoniae*, *S.pneumoniae* и *L.pneumophila* не рассматривается авторами рекомендаций в ряду обязательных методов исследования [A3]. Для идентификации внутриклеточных возбудителей и респираторных вирусов может быть выполнена полимеразная цепная реакция (ПЦР) [A3].

Авторы обсуждаемого документа подчеркивают, что антибактериальная терапия ВП должна быть начата непосредственно после установления диагноза [A3]. В случае развития септического шока задержка с назначением АМП не должна превышать 1 час [A1].

Выбор стартовой АБТ осуществляется с учетом следующих групп факторов:

Группа А

- возраст пациента (≥ 65 лет);
- общая оценка прогноза заболевания (пневмония, являющаяся проявлением терминальной стадии тяжелого сопутствующего заболевания, требует проведения симптоматической терапии);

Группа В

- предшествующие госпитализации и повторные курсы АБТ (пневмонию после недавних повторных курсов АМП, а также пневмонию, возникшую менее чем через 3 месяца после выписки из стационара, следует рассматривать как нозокомиальную);
- факторы риска тяжелой иммуносупрессии (увеличивается этиологическая значимость оппортунистических патогенов, терапия определяется соответствующими рекомендациями);

Группа С

- тяжесть течения заболевания;
- сопутствующие заболевания;
- место жительства пациента;
- вероятность аспирации;
- локальные данные о резистентности микроорганизмов к АМП;
- индивидуальная переносимость антибиотиков.

Рекомендации по эмпирической терапии ВП у госпитализированных пациентов представлены в таблицах 4 и 5 [C4].

У пациентов с нетяжелым течением заболевания, отмечают эксперты, отсутствует необходимость обязательного назначения АМП, активных против внутриклеточных возбудителей. Лекарственная форма амоксициллин/клавуланата с повышенным содержанием аминопени-

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Таблица 4. Антибактериальная терапия ВП нетяжелого течения у госпитализированных пациентов

Аминопенициллин±макролид^{1,2}
Ингибиторозащищенный
аминопенициллин¹±макролид²
Цефотаксим или цефтриаксон±макролид²
Левифлоксацин¹
Моксифлоксацин^{1,3}
Бензилпенициллин±макролид

¹возможно проведение ступенчатой терапии

²следует отдавать предпочтение «новым» макролидным антибиотикам

³моксифлоксацин обладает наибольшей антипневмококковой активностью среди фторхинолонов
При наличии факторов риска инфекции, вызванной грамотрицательными энтеробактериями, особенно продуцентами β-лактамаз расширенного спектра, и при отсутствии факторов риска *Paeruginosa*-инфекции возможно использование эртапенема

циллина (2000 мг/125 мг) может иметь преимущество при лечении ВП, вызванной пенициллинорезистентным пневмококком. Авторы рекомендаций еще раз обращают внимание на недопустимость использования при ВП ципрофлоксацина.

Таблица 5. Антибактериальная терапия ВП тяжелого течения

Без факторов риска *Paeruginosa*-инфекции

Цефалоспорин III поколения
(без антисинегнойной активности)+макролид¹
или
Респираторный фторхинолон
(моксифлоксацин, левифлоксацин)
±
Цефалоспорин III поколения
(без антисинегнойной активности)

При наличии факторов риска *Paeruginosa*-инфекции

Цефалоспорин с антисинегнойной активностью²
или
Ингибиторозащищенный ацилуридопенициллин
или
Карбапенем (предпочтительнее назначение меропенема в дозе до 6,0 г/сутки)
+
Ципрофлоксацин³ или
+
Макролид¹+аминогликозид (гентамицин, тобрамицин или амикацин)

¹следует отдавать предпочтение «новым» макролидным антибиотикам

²цефтазидим необходимо комбинировать с бензилпенициллином, что обусловлено недостаточной антипневмококковой активностью цефалоспоринов

³препаратом альтернативы может быть левифлоксацин. Режим дозирования антибиотика – 750 мг/1 раз в сутки или 500 мг/2 раза в сутки

Рекомендации по антибактериальной терапии ВП с известной этиологией представлены в таблице 6.

Результаты недавно проведенных исследований, отмечают эксперты, свидетельствуют, что эффективность респираторных фторхинолонов, особенно левифлоксацина, при лечении легионеллезной инфекции превосходит таковую макролидов. Среди макролидных антибиотиков наибольшей активностью в отношении данного возбудителя обладает азитромицин.

Авторы документа воздерживаются от конкретных рекомендаций по длительности АБТ. Вместе с тем, отмечается, что в большинстве случаев продолжительность лечения не должна превышать 8 дней [С2]. Сывороточный уровень прокальцитонина и других биомаркеров может служить критерием, позволяющим уменьшить продолжительность терапии.

Лечение амбулаторных пациентов с ВП следует начинать с перорального приема АМП [А3]. Назначение антибиотиков внутрь (без предшествующего парентерального введения) возможно также и у части госпитализированных пациентов. В случае ступенчатой терапии переход на пероральный прием препарата возможен при стабилизации состояния пациента и улучшении клинической картины заболевания [А3].

Говоря о неантимикробной терапии ВП, эксперты отмечают целесообразность введения низкомолекулярного гепарина при развитии острой дыхательной недостаточности (ОДН) [А3], проведения неинвазивной вентиляции легких у части пациентов с ХОБЛ [В3] и при развитии острого респираторного дистресс-синдрома [А3], а также обращают внимание на неоправданность назначения в данной клинической ситуации глюкокортикостероидов (ГКС) [А3]. Ранняя мобилизация пациентов с ВП ассоциируется, согласно результатам проведенных исследований, с лучшими исходами заболевания [А3].

Рекомендации по эмпирической терапии аспирационной пневмонии представлены в таблице 7.

Основными критериями эффективности лечения являются снижение температуры тела, уменьшение признаков дыхательной недостаточности, стабилизация гемодинамики, изменение сывороточного уровня СРБ (повторное исследование целесообразно через 3–4 дня после начала терапии). Рентгенологические признаки пневмонии, обращают внимание эксперты, сохраняются более длительное время, чем клинические симптомы заболевания. Решение о выписке пациента из стационара следует принимать исходя из клинического состояния пациента [А3].

Авторы документа предлагают выделять два типа неэффективности АБТ при ВП [А3]:

Неразрешающаяся пневмония. Отсутствие ответа на проводимую терапию в течение 72 часов после госпитализации обусловлено, в большинстве случаев, резистентностью возбудителей, их высокой виру-

Таблица 6. Антибактериальная терапия ВП с установленным возбудителем

Патоген	Рекомендуемая терапия
Пенициллинорезистентный <i>S.pneumoniae</i> (МПК >8 мг/л)	Левифлоксацин Моксифлоксацин Ванкомицин, тейкопланин Линезолид
Метициллиночувствительный <i>S.aureus</i> (MSSA)	Цефалоспорины II поколения Клиндамицин Левифлоксацин Моксифлоксацин
MRSA	Ванкомицин, тейкопланин, \pm рифампицин; Линезолид
Ампициллинорезистентные штаммы <i>H.influenzae</i>	Ингибиторозащищенный аминопенициллин Левифлоксацин Моксифлоксацин
<i>M.pneumoniae</i> , <i>C.pneumoniae</i>	Доксициклин Макролид Левифлоксацин Моксифлоксацин
<i>Legionella</i> spp.	Левифлоксацин (препарат выбора) Моксифлоксацин Макролид (предпочтительнее азитромицин) \pm рифампицин
<i>Coxiella burnetii</i>	Доксициклин Левифлоксацин Моксифлоксацин
<i>Acinetobacter baumannii</i>	Цефалоспорины III поколения + аминогликозид Ампициллин/сульбактам

Таблица 7. Антибактериальная терапия аспирационной пневмонии

Отделение общего профиля, пациенты, госпитализированные из дома престарелых	ОРИТ, пациенты, госпитализированные из домов престарелых
Ингибиторозащищенный β -лактам (внутрь или внутривенно (в/в)) или Клиндамицин или Цефалоспорины (в/в) + метронидазол (внутрь) или Моксифлоксацин	Клиндамицин + цефалоспорины или Цефалоспорины + метронидазол

лентностью или наличием у пациента иммунодефицитных состояний. Неэффективность лечения спустя 72 часа после госпитализации ассоциируется с развитием осложнений.

Медленно разрешающаяся пневмония. В данной клинической ситуации, отмечают эксперты, прежде всего следует установить возможные факторы риска тяжелого течения заболевания [С3].

Обострение ХОБЛ

В обсуждаемом документе сформулированы следующие показания для назначения АБТ у данной категории пациентов [А2]:

- обострение ХОБЛ I типа⁶;
- обострение ХОБЛ II типа⁷ (обязательным условием является наличие, в качестве одного из двух основных критериев обострения, гнойной мокроты);
- обострение ХОБЛ, требующее проведения неинвазивной или искусственной вентиляции легких (ИВЛ).

Авторы рекомендаций подчеркивают нецелесообразность назначения АБТ пациентам с обострением ХОБЛ II типа без гнойной мокроты и с обострением ХОБЛ III типа⁸ [А2].

Согласно результатам проведенных исследований ключевыми микроорганизмами, ответственными за развитие обострений ХОБЛ, остаются *S.pneumoniae* и *H.influenzae*. Еще один респираторный патоген – *M.catarrhalis* – определяет возникно-

6 наличие всех трех основных критериев обострения (нарастание одышки, увеличение объема отделяемой мокроты, усиление ее гнойности)

7 наличие двух основных критериев

8 наличие только одного основного критерия

вание не более 10% случаев обострений заболевания. Наличие тяжелой бронхиальной обструкции (объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ₁) <50% от должных значений) ассоциируется с увеличением этиологической значимости грамотрицательных микроорганизмов (в т.ч. *Paeruginosa*).

Микробиологическое исследование мокроты (или эндотрахеального аспирата в случае ИВЛ), согласно настоящим рекомендациям, является обязательным методом исследования у госпитализированных пациентов с ХОБЛ [A3].

Определяя тактику ведения пациентов с обострением ХОБЛ, европейские эксперты предлагают следующую стратификацию [A3]

- Группа А: госпитализированные пациенты без факторов риска *Paeruginosa*-инфекции;
- Группа В: госпитализированные пациенты с факторами риска *Paeruginosa*-инфекции.

Вероятность инфекции, обусловленной *Paeruginosa*, высока, если присутствуют, по меньшей мере, два из числа указанных признаков [A3]:

- недавняя госпитализация;
- частые курсы АБТ (>4 в год)/прием АМП в течение предшествующих 3-х месяцев;
- тяжелое течение заболевания (ОФВ₁ <30% от должных значений);
- прием глюкокортикоидов внутрь (преднизолон >10 мг/сутки в течение 2-х недель).

В качестве препарата выбора для лечения пациентов первой группы (без факторов риска *Paeruginosa*-инфекции) авторы документа предлагают использовать амоксициллин/клавуланат. Препаратами альтернативы служат левофлоксацин и моксифлоксацин [A2].

Основным антибиотиком для лечения пациентов второй группы (с факторами риска *Paeruginosa*-инфекции) остается цiproфлоксацин. В случае применения левофлоксацина, режим дозирования препарата должен быть 750 мг один раз в сутки или 500 мг 2 раза в сутки. При необходимости парентерального введения антибиотиков может быть назначен β-лактам с антисинегнойной активностью или аминогликозид [A2]. Путь введения препаратов определяет тяжесть состояния пациента. Переход с парентерального введения на пероральный прием антибиотика осуществляется при стабилизации состояния, как правило, на 3-й день терапии [A3].

В случае неэффективности проводимой АБТ следует:

- исключить неинфекционные причины обострения (декомпенсация сердечной недостаточности, ТЭЛА и др.), провести повторное микробиологическое исследование [C3].
- рассмотреть возможность назначения антибиотика, обладающего активностью в отношении неферментирующих бактерий (в т.ч. *Paeruginosa*) и полирезистентных пневмококков [C3].

Обострение бронхоэктазов⁹

На страницах документа обсуждается также тактика ведения пациентов с обострением бронхоэктазов. Все пациенты данной категории, отмечают авторы рекомендаций, нуждаются в назначении антибиотиков [B3]. До начала лечения следует выполнить микробиологическое исследование мокроты [B3]. Выбор АМП в данной клинической ситуации определяет отсутствие/наличие у пациента факторов риска *Paeruginosa*-инфекции (см. выше). Модификация проводимой терапии осуществляется на основании результатов микробиологического исследования [A3].

Рекомендации по АБТ при обострении бронхоэктазов представлены в таблице 8.

Как свидетельствуют результаты проведенных исследований, длительная АБТ у пациентов с гнойными бронхоэктазами не является целесообразной [B2].

Использование цiproфлоксацина в комбинации с ингаляционным введением тобрамицина ассоциируется с лучшими результатами лечения.

В обобщенном виде рекомендации европейских экспертов по антибактериальной терапии ИНДП представлены в таблице 9.

Профилактика

Введение гриппозной вакцины с целью профилактики ИНДП рекомендовано при наличии высокого риска возникновения осложнений гриппа [A2].

Вакцинация, показана:

- лицам ≥65 лет;
- лицам, проживающим в учреждениях закрытого типа;
- пациентам с хроническими бронхолегочными и сердечно-сосудистыми заболеваниями;
- лицам, страдающим сахарным диабетом, заболеваниями почек, гемоглобинопатиями;

9 Со времени классических работ L.Reid в основу определения бронхоэктазов был положен морфологический подход – заболевание характеризовалось как стойкое расширение просвета бронхов (Reid L.M. Reduction in bronchial subdivision in bronchiectasis. Thorax 1950; 5: 233–47). В отечественной медицинской литературе длительное время доминировала точка зрения, предполагающая разделение собственно бронхоэктазов и бронхоэктазии (или бронхоэктатической болезни). При этом под бронхоэктазами понималось стойкое, необратимое расширение ветвей бронхиального дерева, обусловленное деструкцией стенок бронхов и/или нарушением нервно-мышечного тонуса вследствие воспаления, склероза, дистрофии, гипоплазии их структурных элементов. В свою очередь бронхоэктазия (бронхоэктатическая болезнь) рассматривалась как гнойно-воспалительный процесс в резко расширенных деформированных бронхах с инфильтративными и склеротическими изменениями в перибронхиальной ткани, ведущий к дальнейшему необратимому расширению бронхов с нарушениями их дренажной функции, развитию ателектазов, эмфиземы, цирроза в участках легочной паренхимы (Цигельник А.Я. Бронхоэктатическая болезнь. – Л.: Медицина, 1968. – 444 с.). Иными словами, термин «бронхоэктазы» предлагалось использовать для обозначения рентгенологически или морфологически подтвержденного патологического расширения бронхов без учета соответствующих признаков эндобронхиального воспаления, а термин «бронхоэктазия» («бронхоэктатическая болезнь») – лишь при развитии хронического гнойного эндобронхиального воспаления в деформированных и расширенных бронхах. В настоящее время подобные различия в трактовке дефиниции заболевания отошли на второй план, а общепринятым является использование термина «бронхоэктазы», по сути ставшего синонимичным бронхоэктазии (бронхоэктатической болезни).

Таблица 8. Антибактериальная терапия при обострении бронхоэктазов [C4]

	Внутри	Парентерально
Отсутствие факторов риска <i>Paeruginosa</i> -инфекции	Амоксициллин/клавуланат моксифлоксацин левофлоксацин	
Наличие факторов риска <i>Paeruginosa</i> -инфекции ¹	Ципрофлоксацин ²	Цефтазидим карбапенем пиперациллин/тазобактам

¹ Факторы риска *Paeruginosa*-инфекции представлены в разделе, посвященном обострению ХОБЛ

² В качестве препарата альтернативы может быть использован левофлоксацин (750 мг/1 раз в сутки или 500 мг/2 раза в сутки)

- женщинам, которые будут находиться во 2-м или 3-м триместрах беременности во время сезонного подъема заболеваемости;
- медицинским работникам, осуществляющим лечение и уход за лицами, входящими в группы риска.

Авторы рекомендаций подчеркивают преимущество использования инактивированной вакцины [A1], а также отмечают, что повторные вакцинации не сопровождаются увеличением риска возникновения нежелательных явлений и снижением иммунного ответа [B1].

Введение пневмококковой вакцины, согласно настоящим рекомендациям, рекомендовано пациентам, имеющим факторы риска развития пневмококковой инфекции [A1]. К таковым европейские эксперты относят [B3]:

- возраст >65 лет;
- деменция;
- нахождение в учреждениях закрытого типа;
- хронические заболевания нервной и сердечно-сосудистой систем, ХОБЛ, цереброваскулярные заболевания, сахарный диабет, хронические заболевания печени;
- функциональная или органическая аспления;
- пневмонии в анамнезе.

Пациентам с асплениями показана однократная ревакцинация, которая может быть выполнена не ранее чем через 5 лет после первичной вакцинации. Кроме того, ревакцинация может быть показана пожилым пациентам, имеющим высокий риск возникновения пневмококковой инфекции [B3].

Согласно результатам контролируемых исследований, такие методы профилактики как вакцинация против *H.influenzae*, применение пероральных вакцин с инактивированными возбудителями не подтвердили свою эффективность для предупреждения обострений у пациентов с хроническим бронхитом и ХОБЛ и, соответственно, не рекомендованы для применения по этим показаниям [B1].

Не рекомендовано для данной категории пациентов и профилактическое применение антибиотиков [A1]. В ходе контролируемых исследований не подтверждена эффективность ингаляционного введения тобрамицина и длительного использования макролидов для профилактики обострений ХОБЛ [C4]. Кроме того, не получено достаточных доказательств, подтверждающих эффективность профилактического использования тобрамицина и

макролидных антибиотиков при бронхоэктазах без муковисцидоза [C2].

Использование ингаляционных глюкокортикостероидов [B1] и длительнодействующих бронхолитиков [C4], а также АБТ инфекций верхних отделов респираторного тракта [A1] не предупреждают возникновение ИНДП. Отсутствуют доказательные данные, подтверждающие целесообразность профилактического применения физиотерапевтических методов лечения, гомеопатических средств [C4]. Назначение муколитиков в зимние месяцы показано пациентам с частыми обострениями ХОБЛ, не принимающим ингаляционные ГКС [B1]. Вместе с тем, авторы документа не рекомендуют использовать этот метод профилактики обострений у пациентов с бронхоэктазами [B1].

На страницах документа обсуждается также возможность различных лекарственных препаратов влиять на частоту возникновения ИНДП. Эксперты отмечают, что, согласно имеющимся данным, статины и ингибиторы АПФ уменьшают риск возникновения ВП, а также риск летального исхода при данном заболевании. Ингаляционные ГКС у пациентов с ХОБЛ, снижая частоту обострений заболевания, тем не менее, не уменьшают риск возникновения ИНДП.

Заключение

Необходимость следовать клиническим рекомендациям, в том числе и рекомендациям, посвященным ведению пациентов с ИНДП, в настоящее время не вызывает сомнений. Алгоритмизация врачебных действий позволяет избежать многих распространенных диагностических и лечебных ошибок и, тем самым, сократить сроки госпитализации, минимизировать стоимость лечения и, самое главное, снизить летальность пациентов. Предлагаемый европейскими экспертами унифицированный подход к ведению пациентов, основанный на анализе современных доказательных данных, представляет несомненный интерес для врача, сталкивающегося с такой полинозологической патологией как ИНДП и испытывающего определенные трудности при проведении дифференциального диагноза и выборе лечебной тактики. В то же время следует отметить, что существующие региональные различия в профиле устойчивости ключевых респираторных патогенов, особенности организации медицинской помощи и сложившаяся прак-

Таблица 9. Антибактериальная терапия ИНДП

Место лечения	Нозология	Группы пациентов	Препараты выбора	Препараты альтернативы
Амбулаторно	ИНДП	Все пациенты	Амоксициллин или тетрациклин или макролид	Левифлоксацин или моксифлоксацин
В условиях стационара	ХОБЛ	Без факторов риска <i>P.aeruginosa</i> -инфекции	Амоксициллин/ клавуланат	Левифлоксацин или моксифлоксацин
	ХОБЛ	С факторами риска <i>P.aeruginosa</i> -инфекции	Ципрофлоксацин ¹	β-лактамы с антисинегнойной активностью или аминогликозид
	ВП	Нетяжелое течение	Аминопенициллин±макролид ^{2,3} ингибиторозащищенный аминопенициллин±макролид ³ цефотаксим или цефтриаксон±макролид ³ левофлоксацин ² моксифлоксацин ² бензилпенициллин±макролид ³	
	ВП	Тяжелое течение без факторов риска <i>P.aeruginosa</i> -инфекции	Цефалоспорины III поколения (без антисинегнойной активности+макролид ³ или респираторный фторхинолон (моксифлоксацин, левофлоксацин) ± цефалоспорины III поколения (без антисинегнойной активности)	
	ВП	Тяжелое течение с факторами риска <i>P.aeruginosa</i> -инфекции	Цефалоспорины с антисинегнойной активностью ⁴ или ингибиторозащищенный ацилуреидопенициллин или карбапенем + Ципрофлоксацин ¹ или + Макролид ³ +аминогликозид	
	Аспирационная пневмония	Отделение общего профиля, пациенты, госпитализированные из дома	Ингибиторозащищенный β-лактамы (внутри или внутривенно (в/в)) или клиндамицин или цефалоспорины (в/в)+метронидазол (внутри) или моксифлоксацин	
	Аспирационная пневмония	ОРИТ, пациенты, госпитализированные из домов престарелых	Клиндамицин+цефалоспорины или цефалоспорины+метронидазол	
	Обострение бронхоэктазов	Без факторов риска <i>P.aeruginosa</i> -инфекции	Амоксициллин/клавуланат или левофлоксацин или моксифлоксацин	
	Обострение бронхоэктазов	При наличии факторов риска <i>P.aeruginosa</i> -инфекции	Ципрофлоксацин ¹ или Цефтазидим или Карбапенем или Пиперациллин/тазобактам	

¹препаратом альтернативы может быть левофлоксацин. Режим дозирования антибиотика – 750 мг/1 раз в сутки или 500 мг/2 раза в сутки.

²возможно проведение ступенчатой терапии.

³следует отдавать предпочтение «новым» макролидным антибиотикам.

⁴цефтазидим необходимо комбинировать с бензилпенициллином, что обусловлено недостаточной антипневмококковой активностью цефалоспорины

тика АБТ препятствуют безусловному заимствованию положений рекомендаций ERS/ESCMID специалистами отечественного здравоохранения.

Так, в качестве одного из препаратов выбора для лечения амбулаторных пациентов с ИНДП европейские эксперты рассматривают тетрациклин. Рекомендовать данный антибиотик в качестве препарата выбора или даже альтернативы для лечения респираторных инфекций в Российской Федерации (РФ) не позволяет высокая частота выделения тетрациклинорезистентных штаммов *S.pneumoniae* [2]. Напротив, в отличие от целого ряда европейских стран, в России активность в отношении пневмококка сохраняют макролидные антибиотики. В 2006–2009 гг. уровень резистентности *S.pneumoniae* к эритромицину не превышал 4,6%, азитромицину и кларитромицину – 7,3% [2]. Последние активны и в отношении *H.influenzae*. Невысокий уровень распространенности макролидорезистентных штаммов основных возбудителей ИНДП в РФ позволяет сохранять макролидам, наряду с амоксициллином, статус препаратов выбора при лечении нетяжелой ВП у амбулаторных пациентов без сопутствующих заболеваний и простого (неосложненного) обострения ХОБЛ [3,4].

В предлагаемом авторами документа алгоритме диагностики ВП ключевая роль отводится определению уровня СРБ (рис. 1). В подавляющем большинстве отечественных амбулаторно-поликлинических учреждений данное исследование не выполняется и при подозрении на наличие заболевания проводится рентгенография органов грудной клетки.

Выбор антимикробной терапии при ИНДП, согласно мнению европейских экспертов, осуществляется исходя из места лечения пациентов (рис. 2, 3). В амбулаторных условиях как при ВП, так и при обострении ХОБЛ, рекомендовано назначение амоксициллина, тетрациклина или макролидных антибиотиков. При их неэффективности следует использовать левофлоксацин или моксифлоксацин. В перечень возможных альтернатив для лечения амбулаторных пациентов не включен амоксициллин/клавуланат, который, как считают авторы документа, следует использовать в условиях стационара. У госпитализированных пациентов ингибиторозащищенный аминопенициллин рекомендован в качестве препарата выбора для лечения обострения ХОБЛ без факторов риска *P.aeruginosa*-инфекции (рис. 3) и, наряду с другими антипневмококковыми β-лактамами и «респираторными» фторхинолонами, при ВП нетяжелого течения (рис. 2).

В отличие от европейских коллег, российские эксперты предлагают более дифференцированный подход к назначению АМП у амбулаторных пациентов. Согласно современным отечественным рекомендациям, регламентирующим подходы к диагностике, лечению и профилактике ВП, применение амоксициллина или макролидов в амбулаторных условиях целесообразно лишь при отсутствии у пациентов факторов риска неблагоприятного исхода заболевания (предшествующая АБТ, сопутствующие заболевания). При наличии таковых следует на-

значить амоксициллин/клавуланат (возможно сочетание с макролидом) или «респираторный» фторхинолон [3]. Выбор АМП при обострении ХОБЛ, по мнению российских экспертов, определяется, прежде всего, наличием/отсутствием факторов риска осложненного обострения заболевания. В случае осложненного обострения ХОБЛ (без факторов риска *P.aeruginosa*-инфекции) существующие отечественные рекомендации, посвященные ведению пациентов данной категории, предусматривают назначение «респираторных» фторхинолонов или амоксициллин/клавуланата независимо от места лечения пациентов [4].

Различным представляется мнение европейских и российских экспертов и о рубрикации ВП. В обсуждаемых рекомендациях ERS/ESCMID амбулаторные пациенты объединены в одну группу, что определяет унифицированный подход к назначению им АМП. Рубрикация ВП у госпитализированных пациентов выглядит следующим образом:

- ВП нетяжелого течения;
- ВП тяжелого течения без факторов риска *P.aeruginosa*-инфекции;
- ВП тяжелого течения с факторами риска *P.aeruginosa*-инфекции.

Этот же принцип – учет вероятной этиологической значимости *P.aeruginosa* – положен европейскими экспертами и в основу рубрикации других ИНДП (обострение ХОБЛ, обострение бронхоэктазов).

Российские эксперты, учитывая различия в этиологической структуре, распространенности лекарственноустойчивых штаммов респираторных патогенов и в прогнозе заболевания выделяют следующие группы пациентов с ВП [3]:

- ВП нетяжелого течения у лиц без сопутствующих заболеваний, не принимавших за последние 3 месяца АМП ≥2 дней (возможно лечение в амбулаторных условиях);
- ВП нетяжелого течения у лиц с сопутствующими заболеваниями и/или принимавшими за последние 3 месяца АМП ≥2 дней (возможно лечение в амбулаторных условиях);
- ВП нетяжелого течения (лечение в условиях стационара: отделение общего профиля);
- ВП тяжелого течения (лечение в условиях стационара: ОРИТ).

Предлагаемая на страницах российских рекомендаций классификация пневмонии предусматривает выделение в отдельную группу пневмоний, связанных с оказанием медицинской помощи. Авторы обсуждаемого документа считают такое выделение нецелесообразным в силу отсутствия убедительных доказательств отличия структуры и профиля антибиотикорезистентности возбудителей данной группы пневмоний от таковых при ВП.

Тем не менее, несмотря на существующие различия, новые рекомендации ERS/ESCMID, регламентирующие подходы к диагностике, лечению и профилактике такой широко распространенной патологии, как ИНДП у взрослых, являются весьма полезными и представляют большой интерес для российской врачебной общест-



Рисунок 1. Алгоритм диагностики внебольничной пневмонии у взрослых

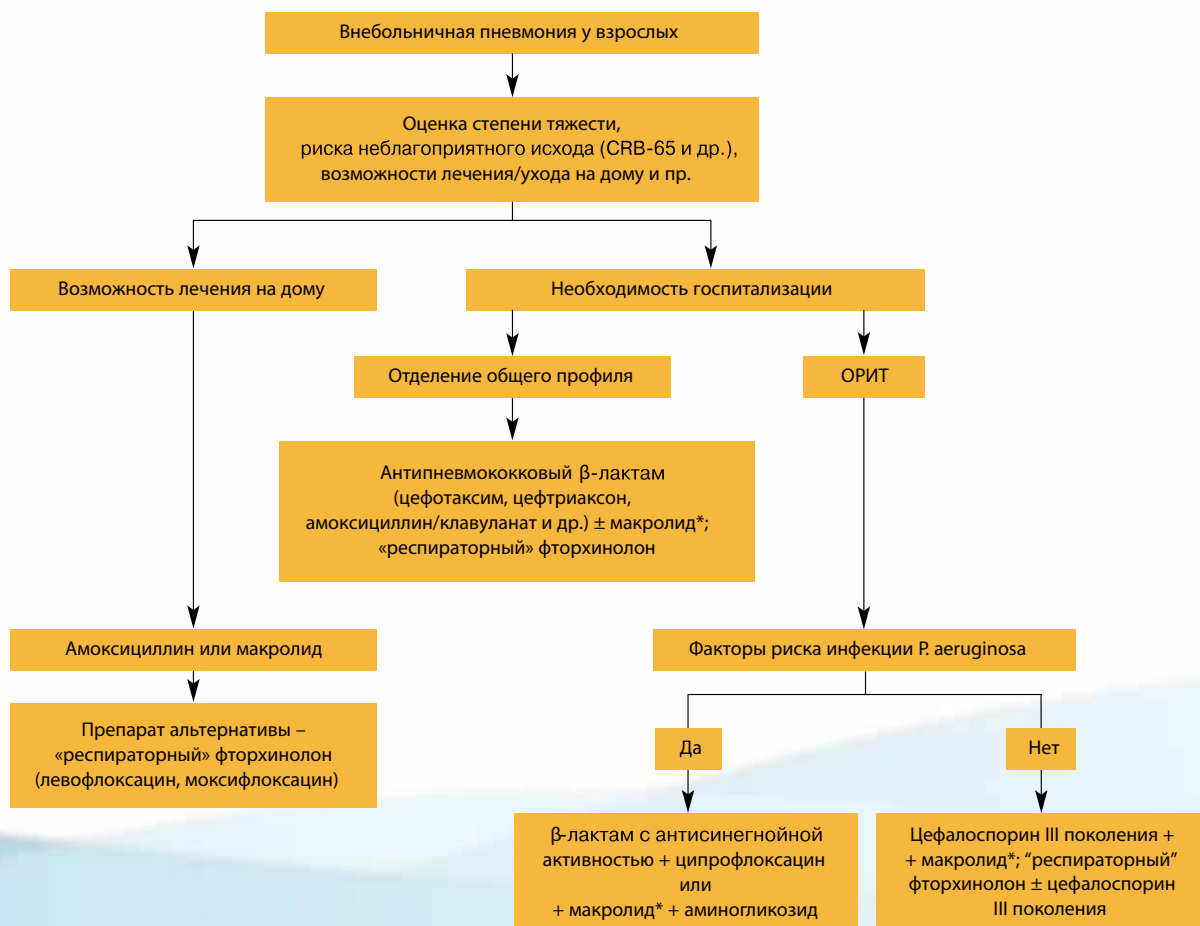


Рисунок 2. Эмпирическая антибактериальная терапия внебольничной пневмонии у взрослых

* следует отдавать предпочтение «новым» макролидным антибиотикам

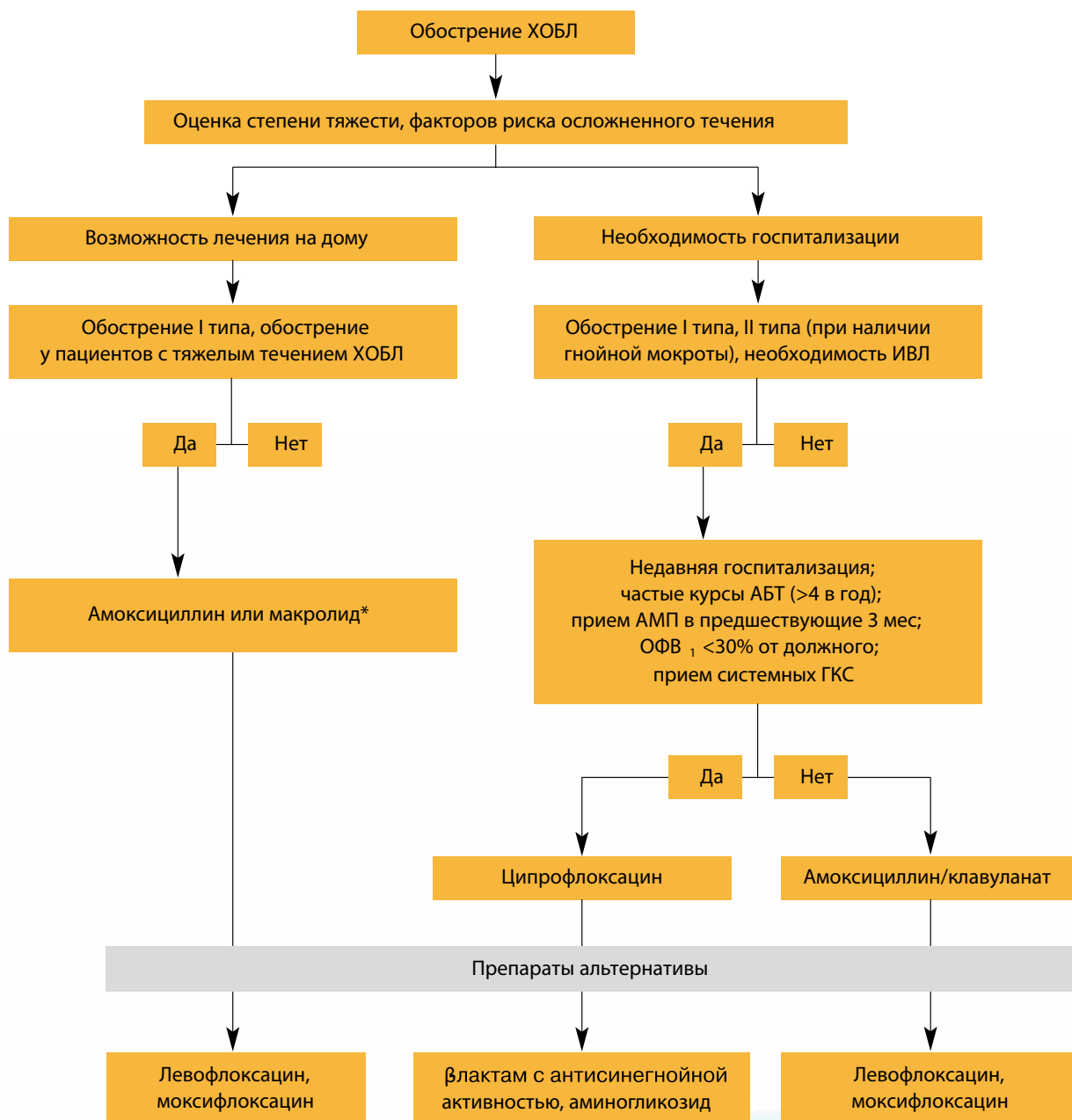


Рисунок 3. Антибактериальная терапия обострения ХОБЛ. *азитромицин или кларитромицин

Список литературы:

1. Woodhead M., Blasi F., Ewig S. and the ERS/ESCMID Task Force. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. Clin Microbiol Infect 2011; 17 (Suppl.6): 1–59.
2. Козлов Р.С., Сивая О.В., Кречикова О.И., и группа исследователей проекта «ПеГАС». Динамика резистентности *Streptococcus pneumoniae* к антибиотикам в России за период 1999–2009 гг. (Результаты многоцентрового проспективного исследования ПеГАС) Клин Микробиол Антимикроб Химиотер 2010; 12 (4): 29–41.
3. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Пособие для врачей. Москва, 2010, 106 с.
4. Синопальников А.И., Козлов Р.С., Романовских А.Г., Рачина С.А. Инфекционное обострение хронической обструктивной болезни легких (Практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике) Рос Мед Вести 2006; 11(1): 4–18.

Подходы к назначению антибактериальной терапии при обострении ХОБЛ



Архипов В.В.*
1-МГМУ им. И.М. Сеченова, г. Москва

Примерно 60–70% всех случаев обострения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) вызваны бактериальной инфекцией [1], что делает применение антибиотиков обязательным элементом терапии в стационаре и в амбулаторных условиях. Данные мета-анализа [2] показывают, что по сравнению с плацебо антибактериальная терапия (АБТ) достоверно снижает госпитальную летальность на 78% и на 46% уменьшает риск отсутствия ответа на лечение.

С другой стороны, у определенной части больных обострение ХОБЛ вызывается вирусной инфекцией или неблагоприятными факторами внешней среды. В частности, сообщается о повышении риска госпитализаций у больных ХОБЛ, связанном с эпизодами выраженного загрязнения воздуха [1]. Таким образом, дифференцированный подход к назначению и выбору антибактериальных препаратов при обострении ХОБЛ сохраняет высокую актуальность.

Первым шагом в решении вопроса о дифференцированном назначении АБТ стали **критерии N.R. Anthonisen**, предложенные в 1980-х годах [3]. Согласно этим критериям больные, у которых обострение ХОБЛ протекает с усилением одышки, увеличением объема мокроты и изменением ее характера (появление гнойной

мокроты), являются бесспорными кандидатами для АБТ (I тип обострения по Anthonisen). Пациенты, у которых имеется только два или один из этих признаков (II и III тип соответственно), получают меньшую пользу от назначения антибиотиков [3].

Исследования, проведенные в последние годы, показали, что эффективность АБТ выше у больных с низким (<50% от должного) **объемом форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁)** [4]. Таким образом, при более тяжелых стадиях ХОБЛ антибиотики существенно эффективнее, чем у больных с начальными проявлениями заболевания. Поэтому при определенных условиях (тяжелое обострение ХОБЛ, обострение у больных с III–IV стадией заболевания) антибиотики следует назначать и при II, и при III типе обострения (рис. 1) [5].

Критерии Anthonisen вошли в рекомендации Глобальной стратегии по диагностике, лечению и профилактике ХОБЛ – GOLD [6] и применяются в ряде других национальных и международных руководств. Вместе с тем принять решение о назначении АБТ при обострении ХОБЛ можно, опираясь на более простой диагностический критерий – **характер мокроты**. Согласно руководству по терапии ХОБЛ, подготовленному Американским торакальным обществом и Европейским респираторным обществом [7], основным показанием к назначению АБТ служит изменение характеристик мокроты. Эксперты Канадского торакального общества, обсуждая показания к АБТ у больных с обострениями ХОБЛ, также в первую очередь указывают на гнойный характер мокроты [8]. Изменение цвета мокроты указывает на бактериальную природу обострения с чувствительностью 90% и специфичностью 76%. Это означает, что в 3/4 случаев гной-

*Владимир Владимирович Архипов – профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней 1-го МГМУ им. И.М. Сеченова.

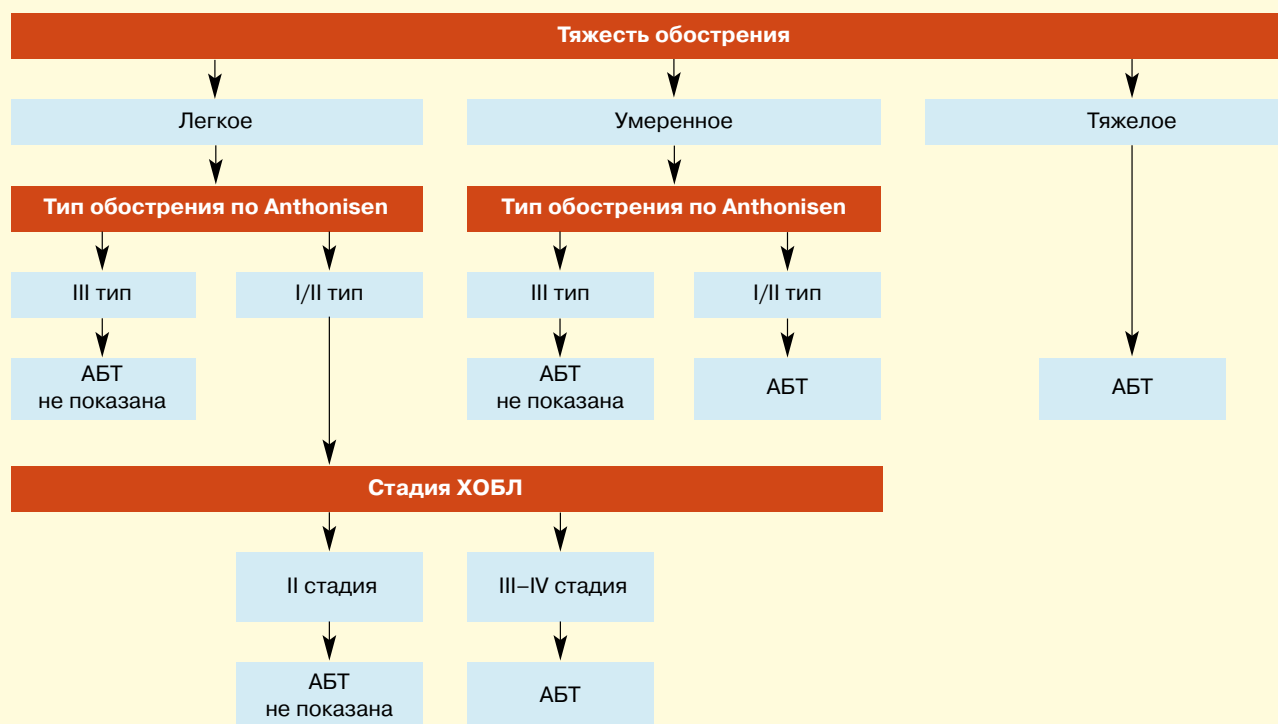


Рисунок 1. Алгоритм назначения АБТ в зависимости от тяжести и типа обострения ХОБЛ [4]

ная мокрота у больного ХОБЛ свидетельствует о бактериальной инфекции, и лишь у 10% больных с бактериальным обострением мокрота не имеет гнойного характера [9].

Уровень **С-реактивного белка (СРБ)** в плазме крови больных при обострениях I типа достоверно выше, чем при обострениях II и III типа [10]. Это позволяет использовать уровень СРБ для решения вопроса о назначении АБТ. При уровне СРБ ≥ 100 мг/л обострение в 80% случаев имеет бактериальную этиологию, при этом у больных с небактериальными обострениями уровень СРБ ≥ 50 мг/л встречается лишь в 3–6% случаев.

Обострения ХОБЛ могут вызываться различными **микроорганизмами** (рис. 2), в первую очередь это *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* и *Streptococcus pneumoniae*, на долю которых приходится примерно 60% всех выявленных возбудителей [11]. Однако у более тяжелых пациентов обострения могут быть вызваны энтеробактериями и *Pseudomonas aeruginosa*, а у больных с тяжелы-

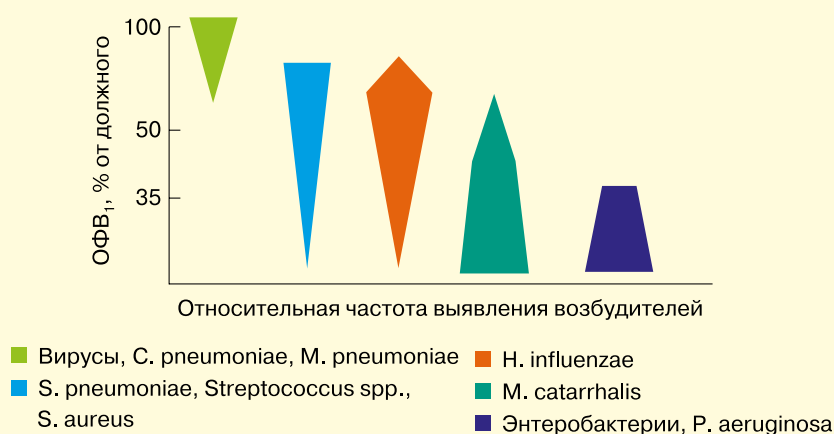


Рисунок 2. Типичные возбудители обострений ХОБЛ в зависимости от ОФВ₁ (схема) [12]

ми обострениями, требующими лечения в условиях отделения интенсивной терапии, в 16% случаев были выявлены устойчивые к метициллину *Staphylococcus aureus* [12].

Выбор антибиотика для терапии обострения ХОБЛ определяется тремя основными требованиями:

- благоприятные параметры фармакокинетики, которые позволяют препарату в высоких концентрациях накапливаться в тканях легких;

- возможность применения препарата один раз в день (обеспечивает высокий комплайнс у амбулаторных больных);
- активность в отношении типичных возбудителей обострения ХОБЛ и низкий уровень приобретенной резистентности к препарату.

Всем этим требованиям соответствуют современные респираторные **фторхинолоны (ФХ)**, в том числе **моксифлоксацин**. Эффективность моксифлоксаци-

КЛУБ ПУЛЬМОНОЛОГОВ: ХОБЛ: СИСТЕМНЫЙ ВЗГЛЯД

на при лечении респираторных инфекций вытекает в первую очередь из особенностей фармакокинетики препарата. В плазме крови моксифлоксацин связывается с белками примерно на 50%, таким образом, половина препарата остается в свободном состоянии и может легко проникать в интерстициальную жидкость и ткани различных органов, в том числе легких. Это обстоятельство обеспечивает присутствие моксифлоксацина в высоких концентрациях в паренхиме легкого, бронхиальной стенке и выстилающем эпителии дыхательных путей. Кроме того, препарат накапливается внутри клеток, проникая в лизосомы и фаголизосомы, что обеспечивает его высокую эффективность по отношению к внутриклеточным возбудителям, включая легионеллу [13]. Антибиотики с более высокой степенью связывания с белками плазмы не способны обеспечить столь высокие концентрации в тканях.

Концентрация моксифлоксацина в плазме крови после приема препарата внутрь (3,4–4,5 мг/л) [14] в десятки раз превышает **минимальные подавляющие концентрации** для 90% штаммов (МПК₉₀) основных возбудителей респираторных инфекций, которые составляют для:

- *S. pneumoniae* (в том числе устойчивых к пенициллину) – 0,25 мг/л;
- *M. Pneumoniae* – 0,12 мг/л;
- *M. catarrhalis* и *H. influenza* – 0,6 мг/л;
- *S. aureus* (чувствительных к метициллину) – 0,125 мг/л;
- *Legionella* spp. – 0,125 мг/л;

- *Chlamydomphila pneumoniae* – 1 мг/л;
- *Mycoplasma pneumoniae* – 0,06 мг/л.

Мерой активности антибиотиков класса ФХ служит отношение МПК для определенного возбудителя к площади под фармакокинетической кривой (ПФК) – графиком «время–концентрация» данного препарата в плазме крови (рис. 3) [15, 16]. У моксифлоксацина отношение ПФК/МПК по отношению к пневмококку значительно выше, чем у других ФХ (таблица). Таким образом, активность моксифлоксацина при пневмококковой инфекции в 6 раз превосходит активность ципрофлоксацина и левофлоксацина и в 2 раза – активность гатифлоксацина. Данные расчеты не просто носят теоретический характер, но и подтверждаются на практике. Например, было показано, что у больных пневмонией монотерапия моксифлоксацином так же эффективна, как лечение комбинацией левофлоксацина и цефтриаксона [17].

Высокие концентрации моксифлоксацина в крови (значительно выше МПК для большинства возбудителей респираторных инфекций) сохраняются после однократного приема препарата более 24 ч. (см. рис. 3). Благодаря этому моксифлоксацин может назначаться один раз в день, что удобно для больного и обеспечивает максимальный комплайнс. В отличие от ряда других ФХ дозу моксифлоксацина не требуется корректировать в зависимости от клиренса креатинина. Моксифлоксацин выпускается в виде раствора для инъекций и в таблет-

ках, что создает возможность для ступенчатой терапии – вначале внутривенной, а затем пероральной [19].

Благодаря его фармакологическим особенностям моксифлоксацин можно отнести к числу наиболее эффективных препаратов для терапии обострений ХОБЛ, что нашло подтверждение в целом ряде рандомизированных клинических исследований.

J.A. Pastor et al. оценивали время пребывания больных с тяжелым обострением ХОБЛ в отделении неотложной терапии [20]. Моксифлоксацин (400 мг/сут.) был назначен 120 пациентам, а другие больные получали амоксициллин/клавуланат (n=167), левофлоксацин (n=40) или цефтриаксон (n=34) внутривенно. Средняя длительность лечения в отделении неотложной терапии в группе моксифлоксацина оказалась достоверно меньшей, чем при назначении препаратов сравнения (2,5 и 3,1 сут.; p=0,001).

Кроме того, моксифлоксацин в отличие от амоксициллина не только эффективен при респираторной инфекции, но и способен улучшить качество жизни больных ХОБЛ [21].

В целом ряде исследований короткие курсы терапии различными антибактериальными препаратами при обострении ХОБЛ демонстрировали примерно одинаковую эффективность через 14–18 дней наблюдения и микробиологический эффект в виде эрадикации возбудителя из мокроты. Однако спустя несколько недель инфекция рецидивировала. Таким образом, эрадикация возбудителя была кажущейся:

Сравнительная активность различных ФХ в отношении пневмококков [18]

Препарат	Суточная доза, мг	МПК ₉₀ для <i>S. pneumoniae</i> , мкг/мл	ПФК за 24 ч., (мкг/мл) ч.	ПФК/МПК	Относительная активность*
Ципрофлоксацин	1500	1,00	28,9	28,9	1
Левофлоксацин	500	1,00	33,3	33,3	1
Гатифлоксацин	400	0,25	26,8	107,0	3
Моксифлоксацин	400	0,12	24,0	192,0	6

*Активность ципрофлоксацина принята за 1.

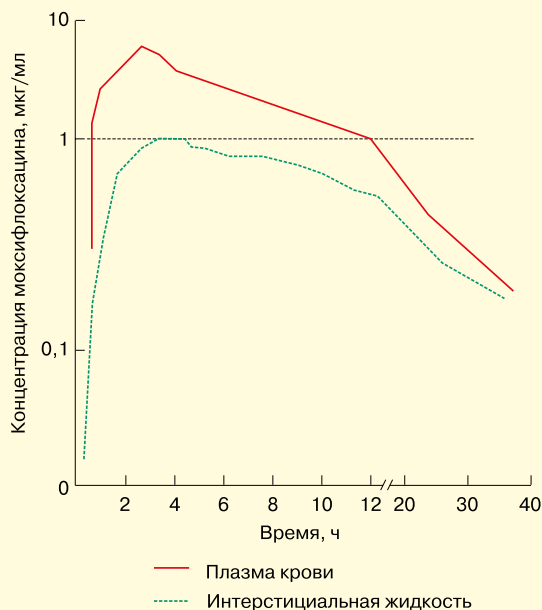


Рисунок 3. Концентрация моксифлоксацина в плазме и интерстициальной жидкости [8]

происходило не уничтожение возбудителя, а лишь существенное уменьшение микробной нагрузки. В связи с этим в последние годы внимание специалистов было привлечено к **отдаленным результатам АБТ** при обострении ХОБЛ.

В исследовании MOSAIC оценивался риск повторных обострений ХОБЛ в течение 9 мес. после проведения АБТ [22]. В этом исследовании 733 пациента из 19 стран были рандомизированы для приема моксифлоксацина (по 400 мг в течение 5 дней) или одного из других антибиотиков (в течение 7 дней): ампициллина (1500 мг/сут.), кларитромицина (1000 мг/сут.) или цефуроксима аксетила (500 мг/сут.). Клиническая эффективность АБТ при оценке на 7–10-е сутки от начала лечения существенно не различалась между группами, а частота эрадикации возбудителя была недостоверно выше в группе моксифлоксацина (91,5 и 81% больных). Однако при длительном наблюдении оказалось, что в группе моксифлоксацина обострения возникали у меньшего числа пациентов и в достоверно более поздние сроки (в среднем через 133 дня, тогда как в группе сравнения – через 118 дней).

Аналогичные результаты были получены в исследовании Л.И. Дворецкого и др. [23]. В этом исследовании часть больных получала по поводу обострения ХОБЛ перорально моксифлоксацин (по 400 мг 5 дней), а группа сравнения – современные макролиды в стандартной дозировке – 7 дней (азитромицин – 5 дней). Затем больных наблюдали в течение

9 мес. За последующие 6 мес. обострения ХОБЛ возникали у 3,6% больных в группе моксифлоксацина и у 17,2% пациентов, получавших макролиды. Различие между группами по числу обострений сохранялось и спустя 9 мес. (15 и 44%).

В ряде исследований показано, что лишь треть обострений ХОБЛ обусловлена новыми штаммами возбудителей, а чаще речь идет о персистенции микроорганизмов [24]. Моксифлоксацин благодаря своей высокой активности в большем числе случаев вызывает полную эрадикацию возбудителей, что способствует профилактике обострений ХОБЛ [25]. Предотвращение обострений ХОБЛ чрезвычайно важно, так как значительная доля летальных исходов при ХОБЛ обусловлена именно обострениями, а годовичная выживаемость после перенесенного тяжелого обострения составляет менее 60% [26]. Таким образом, профилактика обострений ассоциирована со снижением риска летального исхода.

С другой стороны, персистенция возбудителей в дыхательных путях вносит свой вклад в прогрессирование ХОБЛ, поддерживая нейтрофильное воспаление и увеличивая скорость снижения ОФВ₁ [27], а появление новых штаммов существенно повышает риск обострений (в случае *H. influenza* – в 2,2 раза [19]). Подобные соображения сделали актуальным исследование, в котором моксифлоксацин назначался повторными курсами – как средство профилактики.

В исследовании PULSE 1132 больных стабильной ХОБЛ были рандомизированы для приема моксифлоксацина (по 400 мг

внутрь, 5 дней) или плацебо [28]. Лечение повторялось каждые 8 нед. независимо от состояния больных (всего 6 курсов). Продолжительность наблюдения составила 1 год, при этом для лечения обострений в обеих группах применялась стандартная терапия. Анализ данных у всех больных, завершивших исследование согласно протоколу, показал, что по сравнению с плацебо моксифлоксацин снижает риск обострений ХОБЛ на 25% ($p=0,046$). При включении в анализ всех рандомизированных больных (в том числе и тех, кто не завершил исследование согласно протоколу) снижение риска обострений оказалось несколько меньшим – 19% ($p=0,059$).

Таким образом, имеющаяся в нашем распоряжении информация позволяет считать моксифлоксацин одним из самых эффективных препаратов для терапии обострений ХОБЛ как в амбулаторной практике, так и в условиях стационара. Моксифлоксацин удобен для приема (назначается 1 раз в день), позволяет проводить лечение короткими курсами (5 дней), накапливается в дыхательных путях, обеспечивая высокую активность в отношении всех основных возбудителей обострений ХОБЛ, включая устойчивые к пенициллину пневмококки и продуцирующие β -лактамазы штаммы *M. catarrhalis* и *H. influenzae*. Важно отметить способность моксифлоксацина не только эффективно лечить обострения, но и снижать их риск в будущем, в этом плане он превосходит макролиды и β -лактамы антибиотиков.

Список литературы находится в редакции

Тиотропий у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и сочетанной сердечно-сосудистой патологией



Зыков К.А., Шевелев В.И., Соколов Е.И.*

Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, г. Москва

Примерно 60–70% всех случаев обострения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) вызваны бактериальной инфекцией [1], что делает применение антибиотиков обязательным элементом терапии в стационаре и в амбулаторных условиях. Данные мета-анализа [2] показывают, что по сравнению с плацебо антибактериальная терапия (АБТ) достоверно снижает госпитальную летальность на 78% и на 46% уменьшает риск отсутствия ответа на лечение.

Распространенность хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) неуклонно увеличивается. При этом ХОБЛ является системной патологией, поражая не только легкие, но и другие органы, в первую очередь сердечно-сосудистой системы. В ряде исследований отмечено ухудшение прогноза у пациентов с ХОБЛ и сочетанной патологией. В статье разбирается понятие «коморбидом», демонстрируется важность выявления коморбидной патологии в новом подходе к классификации ХОБЛ. Как известно, ведущим компонентом современной терапии ХОБЛ является применение бронхоли-

тических препаратов, требования к безопасности которых значительно возрастают при наличии сочетанной коморбидной патологии. Представлена оценка места пролонгированного бронхолитика тиотропия бромид в современной схеме лечения больных ХОБЛ с коморбидной сердечно-сосудистой патологией.

Эпидемиология ХОБЛ

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) в настоящее время является наиболее часто встречающейся респираторной патологией в мире и имеет высокие показатели заболеваемости и

смертности. Согласно статистическим данным, распространенность ХОБЛ составляет более 9,3 на 1 тыс. населения среди мужчин и 7,3 на 1 тыс. населения среди женщин старше 40 лет [1, 2]. При этом в мета-анализе, проведенном в 2006 г. и включавшем исследования по ХОБЛ с 1990 по 2004 г. по всему миру, распространенность ХОБЛ составляла 7,6%. Важно отметить, что различия данных по разным регионам мира зачастую имели место за счет несоответствий определений и диагностических критериев данной патологии [3]. В структуре заболеваемости ХОБЛ входит в число лидирующих заболеваний по числу дней нетрудоспособности, причинам инвалидности и занимает 4-е место среди причин смерти в мире.

В России, по данным официальной статистики, приблизительно

*Кирилл Алексеевич Зыков – докт. мед. наук, рук. лаборатории пульмонологии НИМСИ.

Виталий Иванович Шевелев – рук. клинического отдела НИМСИ.

Евгений Иванович Соколов – акад. РАМН, профессор, зав. кафедрой факультетской терапии и профболезней.



1 млн. больных ХОБЛ. Однако эти данные не отражают реальной ситуации, так как диагностируются только тяжелые формы заболевания, а пациенты с начальными проявлениями ХОБЛ зачастую не учитываются. По данным Российского респираторного общества, в России насчитывается примерно 11 млн. больных ХОБЛ. В эпидемиологической части исследования GARD (Global Alliance against Chronic Respiratory Diseases), проведенной в России, продемонстрировано, что только 20% больных ХОБЛ имеют правильный диагноз, а из тех пациентов, у которых заболевание диагностировано, более 90% не получают лечения, предусмотренного современными рекомендациями [4].

Хроническая обструктивная болезнь легких наносит значительный экономический ущерб, связанный с временной и стойкой утратой трудоспособности самой активной части населения. По прогнозам Всемирной организации здравоохранения, за период 1990–2020 годов ХОБЛ по смертности переместится с 6-го на 2–3-е место, по заболеваемости – с 12-го на 5-е. За 1 год в мире более 36 млн. человек умирают от неинфекционных патологий, из них 12% – от хронических респираторных неинфекционных заболеваний [5].

Среди европейских стран ежегодные затраты на одного больного ХОБЛ составляют, например, в Исландии и Норвегии 478 и 284 евро соответственно [6].

Значительный вклад в формирование клинической картины ХОБЛ вносят и коморбидные патологии. В основном документе по ключевым направлениям диагностики и лечения ХОБЛ в мире – Глобальной инициативе по хронической обструктивной болезни легких (The Global Initiative

for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)) пересмотра 2013 г. отмечено, что при наличии ХОБЛ значительно возрастает вероятность развития таких заболеваний, как остеопороз, респираторные инфекции, тревога и депрессия, диабет, рак легкого. Однако на первом месте по риску развития у больных ХОБЛ находятся сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ).

В соответствии с современными требованиями (GOLD пересмотра 2011–2013 годов) даже для того, чтобы полноценно охарактеризовать больного ХОБЛ, необходимо:

- оценить симптоматику по данным вопросников MRC (Medical Research Council) или CAT (COPD Assessment Test);
- оценить выраженность ограничения воздушного потока;
- оценить риск обострений по количеству обострений за предыдущий год;
- оценить вклад коморбидных состояний.

На основании данной комплексной оценки больного ХОБЛ относят к одной из групп, представленных на рис. 1.

Таким образом, оценка коморбидных состояний является важным и обязательным элементом для характеристики ХОБЛ. Учитывая этот факт, в последнее время стали использовать термин «коморбидом», объединяющий комплекс коморбидных патологий при ХОБЛ. В указанный комплекс патологий предложено включать заболевания, ассоциированные с достоверным увеличением смертности и частота выявления которых составляет более 10% в общей популяции больных ХОБЛ. Одно из важнейших мест при этом занимает сердечно-сосудистая патология (ССП). Место ССЗ в коморбидоме ХОБЛ представлено на рис. 2 [7].

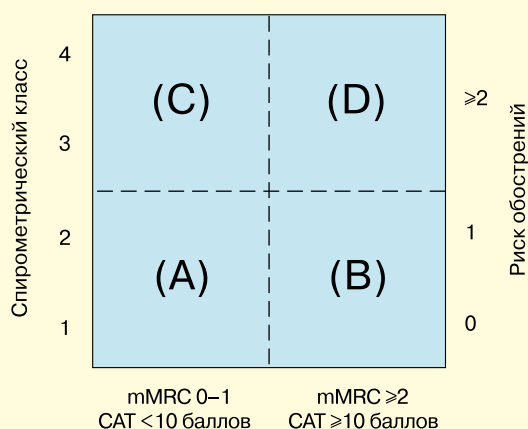


Рисунок 1. Новая классификация ХОБЛ [1].
mMRC – модифицированная шкала MRC

Хроническая обструктивная болезнь и ССЗ

Как известно, рассматриваются два основных подхода к определению понятия «коморбидное состояние». Один из подходов определяет коморбидные состояния как существующие одновременно, но независимо друг от друга у одного пациента [8]. Данная точка зрения в настоящий момент распространена наиболее широко. При этом всё большую поддержку среди специалистов завоевывает другая точка зрения, согласно которой коморбидными могут считаться те заболевания, появление или прогрессирование которых взаимосвязано с другим заболеванием [9]. Второй подход подчеркивает взаимосвязь имеющих ССП и бронхолегочной патологии и влияние этой взаимосвязи на практические действия врача. Как видно из представленной схемы коморбидома ХОБЛ, среди ССП наибольшую распространенность имеет артериальная гипертензия (АГ). Каким образом в рамках концепции о наличии общих патогенетических звеньев между бронхообструктивной патологией и АГ могут быть связаны данные состояния? Хроническая обструктивная болезнь и ССЗ имеют ряд общих факторов риска, основным из которых является курение. Как уже указывалось, ХОБЛ сама служит значимым фактором риска развития ССЗ. Также играют роль факторы внешней среды, генетическая предрасположенность к развитию этих заболеваний и т.д. В качестве основного общего патогенетического механизма, объединяющего ССЗ и ХОБЛ, рассматривается активация системного воспалительного ответа, оксидативного стресса, участвующих в формировании клинических проявлений этих заболеваний.

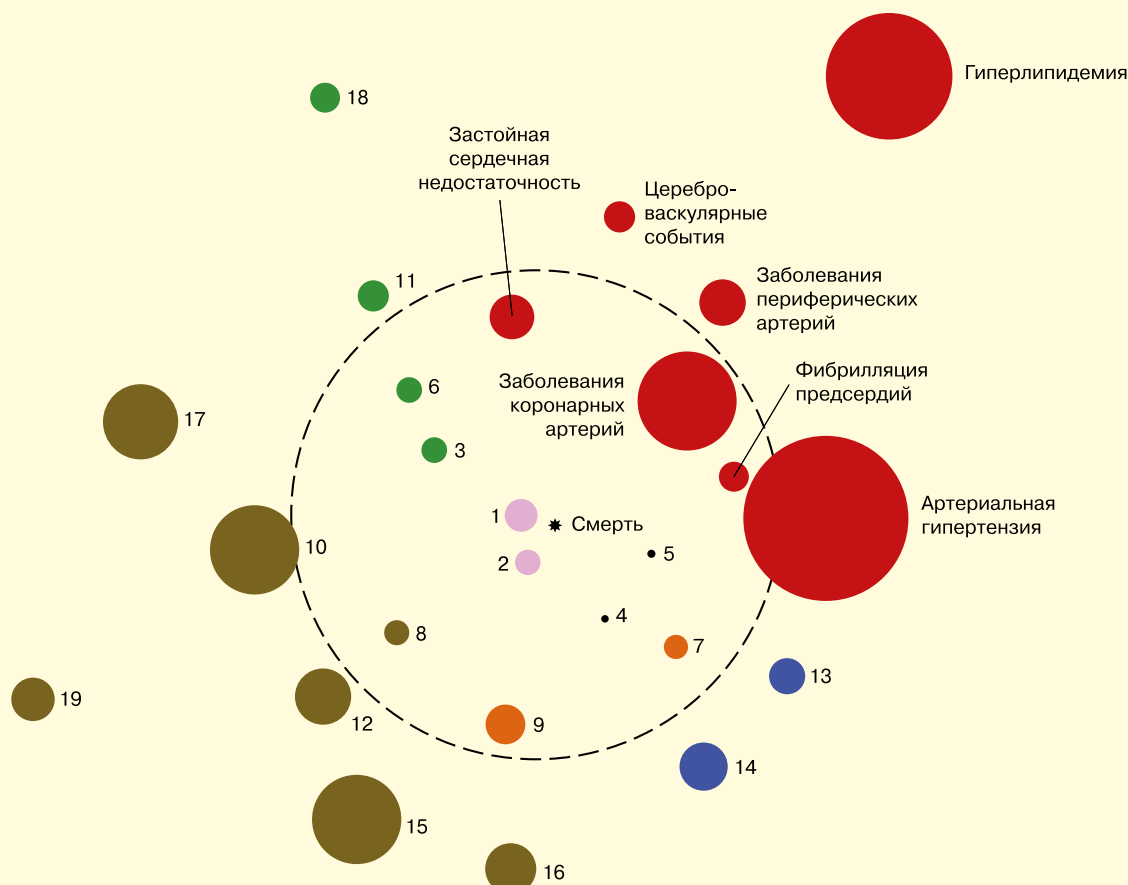


Рисунок 2. Место ССЗ в коморбидоме ХОБЛ (по [7], с изменениями). Размеры кругов на рисунке отражают распространенность патологии, а расстояние до центра обратно пропорционально силе ассоциации заболевания со смертностью больных ХОБЛ.

1 – тревожные расстройства; 2 – рак груди; 3 – рак легких; 4 – рак поджелудочной железы; 5 – рак пищевода; 6 – легочный фиброз; 7 – цирроз печени; 8 – диабет с невропатией; 9 – гастродуоденальные язвы; 10 – аденома простаты; 11 – легочная гипертензия и правожелудочковая недостаточность; 12 – хроническая почечная недостаточность; 13 – злоупотребление алкоголем, наркотиками; 14 – депрессия; 15 – дегенеративные заболевания суставов; 16 – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; 17 – диабет; 18 – синдром обструктивного апноэ сна; 19 – эректильная дисфункция.

Принимая во внимание важность ССП для ХОБЛ, в ряде работ указывается на целесообразность выделения больных ХОБЛ с ССЗ в отдельный фенотип с формированием индивидуального подхода к ведению таких пациентов. Как известно, фенотип ХОБЛ определяется как «одна или комбинация характеристик заболевания, которые описывают различия между пациентами с ХОБЛ и связаны с клинически значимыми исходами болезни» [10]. Наличие ССЗ служит стабильным фактором, влияет на прогноз, связано с изменениями терапии, поэтому правомерность выделения данного фенотипа целесообразно исследовать в ходе специально организованных работ. На первый взгляд эта проблема является чисто академической, однако в настоящее

время в ряде стран активно разрабатываются подходы к фенотипической классификации ХОБЛ и терапии данных пациентов с учетом выделенных фенотипов, т.е. выделение отдельного фенотипа обуславливает необходимость формирования и фенотипически направленной терапии, что крайне важно в практической деятельности. Такой подход доминирует, например, в руководстве по лечению ХОБЛ респираторного общества Испании. В этом руководстве все больные ХОБЛ разделены на 4 группы: а) пациенты с нечастыми обострениями с бронхитическими или эмфизематозными изменениями; б) пациенты с комбинацией ХОБЛ + бронхиальная астма; в) пациенты с частыми обострениями с превалированием эмфиземы; г) пациенты с частыми обо-

стрениями с превалированием хронического бронхита [11]. В подобном направлении двигаются и специалисты Чехии и некоторых других стран.

Таким образом, проблеме коморбидных состояний при ХОБЛ в последнее время уделяется всё большее внимание. Так, в России, впервые в Европе Российским медицинским обществом по артериальной гипертензии и Российским респираторным обществом выпущены совместные рекомендации по диагностике и лечению пациентов с сочетанием АГ и ХОБЛ [12]. В этом документе представлена первая попытка комплексного описания современных подходов к лечению таких пациентов. Это наиболее часто встречающаяся комбинация кардиореспираторных заболеваний, представляющая



определенные сложности для практических врачей. При анализе клинических исследований по АГ, проведенных в России, отмечено, что у пациентов с АГ и ХОБЛ имелся ряд отличительных особенностей АГ по сравнению с пациентами с АГ без ХОБЛ (более молодой возраст, более высокие уровни артериального давления, более частое поражение органов-мишеней, а также более высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений) [13]. Создание отдельных рекомендаций по диагностике и лечению пациентов с АГ и бронхообструктивной патологией обусловлено также тем, что наличие ХОБЛ зачастую ведет к неадекватной антигипертензивной терапии и недостаточной эффективности медицинской помощи в целом [14, 15]. Таким образом, наличие коморбидной патологии важно как для диагностики, так и для лечения больных ХОБЛ, и ее активное выявление стало обязательным компонентом оценки пациентов с ХОБЛ.

Терапия ХОБЛ с учетом ССП

Основной вопрос, возникающий при выборе лечения пациента с ХОБЛ и ССП, – это безопасность терапии: кардиотропной – с точки зрения бронхообструктивной патологии и бронхолитической – с

точки зрения ССП. Учитывая, что при принятии решения о формировании тех или иных рекомендаций в настоящее время доминирует принцип доказательной медицины, мы должны опираться на результаты качественно организованных клинических исследований.

Отдельных исследований со значительным количеством больных с сочетанием ХОБЛ и ССП, достаточным для формирования заключений по безопасности и эффективности различных лекарственных препаратов, в настоящее время нет. Таким образом, подобную информацию можно получить при анализе подгрупп пациентов с коморбидными заболеваниями, включенных в крупные рандомизированные исследования. Подобный анализ имеет значительные ограничения, так как в большинстве исследований тяжелые формы ССП (при которых наиболее часто проявляются побочные эффекты бронхолитических препаратов) служат критериями исключения.

В соответствии с рекомендациями GOLD 2013 г, ключевым компонентом в лечении ХОБЛ является бронхолитическая терапия (антихолинергические препараты, β -агонисты и метилксантины). Эффективная бронходилатация особенно важна у пациентов с ССП, так как снижает нагрузку на

сердце. При этом необходимо учитывать, что увеличение дозировок препаратов приводит к повышению риска развития побочных эффектов, в том числе сердечно-сосудистых. Поэтому важным является убедительно доказанное утверждение, что длительнодействующие М-холинолитики (ДДХЛ) и длительнодействующие β -агонисты (ДДБА) предпочтительны по сравнению с короткодействующими соединениями как по эффективности, так и по профилю безопасности [1]. Именно поэтому у пациентов с сочетанием ХОБЛ и ССП уже на ранних стадиях заболевания целесообразно использовать не короткодействующие бронхолитики (короткодействующие М-холинолитики (КДХЛ) или короткодействующие β -агонисты (КДБА)), а, например, ДДХЛ – тiotропий.

Тиотропия бромид относится к ДДХЛ и имеет продолжительность терапевтического эффекта более 24 ч., действуя преимущественно на M_1 - и M_3 -рецепторы, что выгодно отличает его от КДХЛ ипратропия, блокирующего M_1 -, M_2 - и M_3 -рецепторы [16, 17]. Этот момент является очень важным, так как M_2 -холинорецепторы ограничивают дальнейший выброс ацетилхолина по механизму обратной связи. M_3 -рецепторы располагаются на

Место тиотропия в современном подходе к лекарственной терапии ХОБЛ* [1]

Группа	Характеристика	Препараты первого выбора	Препараты второго выбора
A	Низкий риск обострений Меньше симптомов	КДБА по потребности или КДХЛ по потребности	ДДБА или ДДХЛ или КДБА и КДХЛ
B	Низкий риск обострений Больше симптомов	ДДБА или ДДХЛ	ДДБА и ДДХЛ
C	Высокий риск обострений Меньше симптомов	ДДБА + ИГКС или ДДХЛ	ДДБА и ДДХЛ или ДДБА и ИФДЭ-4 или ДДХЛ и ИФДЭ-4
D	Высокий риск обострений Больше симптомов	ДДБА + ИГКС и/или ДДХЛ	ДДБА + ИГКС и ДДХЛ или ДДБА + ИГКС и ИФДЭ-4 или ДДБА и ДДХЛ или ДДХЛ и ИФДЭ-4

*Внутри каждой ячейки препараты указаны в алфавитном порядке.

Обозначения: ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды, ИФДЭ-4 – ингибиторы фосфодиэстеразы-4.

гладкой мускулатуре, клетках слизистых желез, эндотелии сосудов, и их стимуляция приводит к развитию бронхоспазма, гиперсекреции и отеку стенки дыхательных путей. Как известно, тиотропий блокирует M_3 -рецепторы более чем на 34 ч., имея значительные преимущества перед ипратропием.

Лечение тиотропием снижает гиперинфляцию, уменьшает частоту обострений ХОБЛ и связанных с ними госпитализаций, улучшает спирометрические показатели, симптоматику, а также повышает эффективность легочной реабилитации [1]. В крупном рандомизированном исследовании тиотропий эффективнее, чем салметерол, снижал количество обострений ХОБЛ [18].

Все холинолитические препараты обладают рядом побочных эффектов, которые выражаются в основном в сухости во рту и неприятном привкусе. При постоянном применении КДХЛ ипратропия у больных ХОБЛ несколько увеличивается количество сердечно-сосудистых событий [19]. При этом в целом антихолинергические препараты демонстрируют хороший профиль безопасности. Лечение тиотропием с использованием ХандиХалера не сопровождалось побочными эффектами, связанными с отрицательным влиянием на сердечно-сосудистую систему. Напротив, при длительном применении тиотропия (ХандиХалер) у больных ХОБЛ наблюдалось снижение риска развития серьезных сердечно-сосудистых осложнений [20].

Из представленной таблицы видно, какое важное место занимают антихолинергические препараты в терапии ХОБЛ. В отличие от действующей в России в настоящее время классификации, основанной на рекомендациях GOLD 2006 г., в последней редакции GOLD указано, что пролонгированные бронхолитики могут назначаться даже пациентам группы А с низким риском обострений и малым количеством симптомов в качестве препаратов второго выбора. При этом препаратом первого выбора в

данной группе является или КДБА, или КДХЛ ипратропий (а у пациентов с ССЗ целесообразно использовать тиотропий, даже если больной находится в группе А). Во всех остальных группах эффективность тиотропия подтверждена включением данного препарата в терапию первого выбора, в том числе в качестве монотерапии.

Подобное лидирующее положение тиотропия в современной схеме лечения ХОБЛ обусловлено широкой доказательной базой его эффективности при всех стадиях ХОБЛ, как по сравнению с плацебо и ипратропием, так и по сравнению с ДДБА. В мета-анализе, опубликованном в 2012 г., указывается, что тиотропий был более эффективен, чем ДДБА, в целом по группе в предотвращении обострений ХОБЛ и связанных с заболеванием госпитализаций. При этом не отмечено статистически значимых различий в смертности или в количестве госпитализаций от всех причин за период наблюдения. Серьезных побочных явлений и случаев выхода из исследований при лечении тиотропием зафиксировано меньше, чем при приеме ДДБА [21, 22]. При этом необходимо учитывать, что возможны различия по эффективности и безопасности между различными препаратами группы ДДБА. Повысить эффективность бронхорасширяющего эффекта можно при использовании комбинации тиотропия с ДДБА. Наибо-

лее перспективной представляется комбинация тиотропия с ДДБА со схожим режимом дозирования (1 раз в сутки), таким, например, как олодатерол или индакатерол, что позволит сохранить высокую приверженность пациентов к лечению. При этом можно использовать меньшие дозировки препаратов (минимизируя риск развития побочных эффектов) с сохранением клинической эффективности, что особенно важно у пациентов с ССП.

Безопасность всех бронхолитиков и антихолинергических препаратов в частности долгое время остается предметом пристального внимания. Особенно актуален этот вопрос в отношении пациентов, имеющих коморбидную ССП. В нескольких мета-анализах, методический уровень которых был неудовлетворительным и оспаривался многими исследователями, приводились данные, что ингаляционные М-холинолитики (в том числе тиотропий) вызывают увеличение риска развития сердечно-сосудистых событий (инсульта, инфаркта миокарда и сердечно-сосудистой смертности) [23]. Поэтому, для того чтобы оценить безопасность тиотропия при ССП, необходимо рассмотреть данные 4-летнего рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования UPLIFT, в которое было включено 5993 больных ХОБЛ. На рис. 3 представлена частота серьезных нежелательных

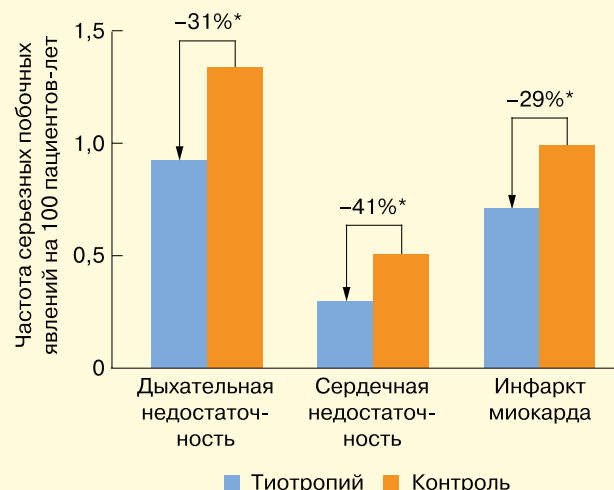


Рисунок 3. Результаты исследования UPLIFT [24]. * $p < 0,05$



явлений на 100 пациентов-лет по результатам этой работы. Как видно из приведенных данных, отмечено достоверное снижение частоты инфаркта миокарда (отношение рисков (ОР) 0,71 (0,52-0,99)) и застойной сердечной недостаточности (ОР 0,59 (0,37-0,96)) у пациентов, получавших тиотропий [24].

Здесь необходимо отметить, что пациенты группы плацебо получали всю свою обычную терапию (за исключением, конечно, антихолинергических препаратов) плюс плацебо. В целом вероятность развития кардиологических побочных эффектов достоверно снизилась на 16%.

Учитывая высокий методический уровень указанного исследования, его длительность и значительную статистическую мощность, FDA (Food and Drug Administration – Управление по контролю качества пищевых продуктов, медикаментов и косметических средств США) вынесло вердикт, что имеющиеся данные не поддерживают утверждения об увеличении риска смертности при использовании тиотропия с помощью ХандиХалера (Спирива) [25].

В настоящее время тиотропий предлагается не только в виде порошкового ингалятора ХандиХалер (18 мкг/сут.), но и в виде раствора со средством доставки Респимат (5 мкг/сут.). Учитывая большую эффективность доставки препарата в легкие с помощью Респимата, появились опасения, что это может приводить к развитию побочных эффектов у больных, в первую очередь у пациентов с нарушениями ритма сердца. Однако в недавно проведенном исследовании было продемонстрировано, что пиковая концентрация тиотропия в плазме крови при использовании ХандиХалера 18 мкг составляет 12,9 пкг/мл, в то время как аналогичный показатель после приема тиотропия в виде Респимата 5 мкг составлял лишь 10,5 пкг/мл [26]. Таким образом, пиковые концентрации препарата при использовании эквивалентных доз тиотропия че-

рез ХандиХалер и Респимат не различались. Вследствие этого можно предполагать, что статистическое повышение количества побочных эффектов при использовании Респимата у пациентов с нарушениями ритма сердца, возможно, обусловлено методическими вопросами, связанными с ретроспективным характером наблюдений и различиями групп пациентов, находящихся на лечении различными ингаляторами. Однозначно ответить на данный вопрос поможет исследование TIOSPIR, в которое включено 17 000 пациентов более чем из 1200 сайтов в 50 странах мира. По результатам исследования, которые будут известны к концу этого года, будет определена сравнительная безопасность и эффективность тиотропия в виде ХандиХалера и Респимата у больных ХОБЛ [27].

Как известно, количество коморбидных состояний увеличивается у пациентов старших возрастных групп. Поэтому особый интерес представляет исследование, проведенное в Японии и посвященное сравнительной оценке эффективности и безопасности тиотропия у пациентов в возрасте моложе и старше 80 лет [28]. В исследование было включено 174 больных ХОБЛ, из них 62 (35,6%) – старше 80 лет. Была зафиксирована достоверная разница по количеству пациентов с коморбидными состояниями между группами пациентов моложе и старше 70 лет. Важно отметить тот факт, что только у одного пациента из группы 70–79 лет возникли побочные эффекты (слабость и тошнота), потребовавшие отмены препарата. У пациентов не наблюдалось эпизодов аритмий, обострений глаукомы, задержки мочи и т.д. Был сделан вывод об эффективности и безопасности тиотропия у пациентов старше 80 лет, что важно в терапии больных с сочетанием ХОБЛ и ССЗ.

Один из наиболее значимых аспектов терапии пациентов с коморбидными заболеваниями – вопрос приверженности лечению. Этой проблеме посвящено не-

сколько исследований. В одном из них, проведенном в Нидерландах, тиотропий в течение года после назначения продолжали принимать 37% пациентов, ипратропий – 14%, ДДБА – 13% и комбинацию ДДБА и ингаляционного глюкокортикостероида – 17% больных [29]. Необходимо отметить, что в данном исследовании в группе тиотропия было больше мужчин и наблюдалось большее количество коморбидных заболеваний, что могло повлиять на конечный результат. В канадском исследовании в 2007 г. были получены сходные результаты [30]. Таким образом, можно отметить высокий комплаинс больных ХОБЛ, получающих тиотропий, что очень важно при наличии сочетанной ССП, так как пациент зачастую вынужден принимать большое количество различных медикаментов, что снижает вероятность правильного приема каждого из них.

Заключение

Таким образом, тиотропий, присутствующий на нашем рынке под названием Спирива, по праву играет ключевую роль в современной схеме лечения ХОБЛ. Этот препарат хорошо известен клиницистам: в настоящее время Спирива зарегистрирована более чем в 110 странах мира, и опыт применения данного препарата превышает 31 млн. пациентов-лет. В большинстве качественных рандомизированных контролируемых исследований была продемонстрирована эффективность Спиривы по сравнению как с плацебо, так и с ипратропием, и с ДДБА. Также было продемонстрировано снижение количества кардиоваскулярных событий и смертности по сравнению с показателями группы плацебо. Учитывая хороший профиль безопасности и высокую эффективность тиотропия у больных ХОБЛ, полностью оправданно его применение и у пациентов с сочетанной ССП в качестве бронхолитика первого выбора.

Список литературы
находится в редакции

Впервые опубликовано в журнале «Атмосфера. Пульмонология и аллергология», 2/2013, с.2-8

SPI.KZ.2014.14

ЛЕВОЛЕТ

левофлоксацин

Таблетки 250 и 500 мг №10, раствор для инфузий 100 мг/500 мл



ЛЕВОЛЕТ
левофлоксацин

Таблетки 250 и 500 мг №10, раствор для инфузий 100 мг/500 мл

- Биодоступность – 99%
- Хорошо проникает в органы и ткани
- Широкий спектр действия
- Применяется 1 раз в сутки

Показания к применению

- инфекции ЛОР-органов (синусит, средний отит)
- воспаления нижних дыхательных путей: обострение хронического бронхита, внебольничная пневмония
- неосложненные и осложненные инфекции мочевыводящих путей (включая пиелонефрит), простатит
- инфекции кожи и мягких тканей (нагноившиеся атеромы, абсцесс, фурункулы)
- септицемия, связанная с перечисленными выше показаниями



ЛЕВОЛЕТ

левофлоксацин

Таблетки 250 и 500 мг, раствор для инфузий 100 мл 500 мг



DR. REDDY'S

Форма выпуска и упаковка

Таблетки, покрытые оболочкой 250 и 500 мг, раствор для инфузий 100 мл 500 мг

Показания к применению

- инфекции ЛОР-органов (синусит, средний отит)
- воспаления нижних дыхательных путей: обострение хронического бронхита, внебольничная пневмония
- неосложненные и осложненные инфекции мочевыводящих путей (включая пиелонефрит), простатит
- инфекции половых органов (в т.ч. урогенитальный хламидиоз)
- инфекции кожи и мягких тканей (нагноившиеся атеромы, абсцесс, фурункулы)
- септицемия, связанная с перечисленными выше показаниями



Способ применения и дозы

Леволет в таблетках принимают внутрь, до еды или в перерыве между приемами пищи, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости. При синусите - по 500 мг 1 раз в сутки; при обострении хронического бронхита - по 250 - 500 мг 1 раз в сутки. При пневмонии - по 250 - 500 мг 1 - 2 раза в сутки (500 - 1000 мг/сутки). При инфекциях мочевыводящих путей - 250 мг 1 раз в сутки. При инфекциях кожи и мягких тканей - по 250 - 500 мг внутрь 1 - 2 раза в сутки. При заболеваниях почек дозу снижают в соответствии со степенью нарушения функции: при клиренсе креатинина 20 - 50 мл/мин - по 125 - 250 мг 1 - 2 раза в сутки; при 10 - 19 мл/мин - 125 мг 1 раз в 12 - 48 часов; меньше 10 мл/мин - 125 мг через 24 или 48 часов. Длительность лечения - 7 - 10 (до 14) дней.

Леволет в виде раствора для инфузий вводят один или два раза в день, внутривенно капельно медленно. Продолжительность вливания 500 мг (100 мл инфузионного раствора с 500 мг левофлоксацина) должна составлять не менее 60 минут. Больным с нормальной функцией почек (клиренс креатинина > 50 мл/минуту) можно рекомендовать следующий режим дозирования Леволета для инфузий: - воспаление легких: по 500 мг левофлоксацина 1-2 раза в день; - инфекции мочевых путей: по 250 мг левофлоксацина 1 раз в день (при тяжелых инфекциях возможно увеличение дозы); - инфекции кожи и мягких тканей: по 500 мг левофлоксацина 2 раза в день. В зависимости от состояния больного через несколько дней лечения можно перейти от внутривенного капельного введения на прием той же дозы препарата в форме, предназначенной для введения внутрь. Длительность лечения - 7 - 10 (до 14) дней.

Противопоказания

- гиперчувствительность к левофлоксацину или к другим хинолонам
- эпилепсия
- поражение сухожилий при ранее проводившемся лечении хинолонами
- беременность и период лактации
- детский и подростковый возраст до 18 лет

Побочные действия

Часто - тошнота, рвота, потеря аппетита, повышение активности ферментов печени (АлАТ, АсАТ), повышение уровня билирубина и креатинина в сыворотке крови, печеночные реакции, эозинофилия, лейкопения.

В некоторых случаях - головная боль, головокружение, оцепенение, сонливость, нарушение сна, боли в животе, диарея, нарушение пищеварения, гемолитическая анемия, панцитопения, поражения мышц (рабдомиолиз), зуд, покраснение кожи, повышение чувствительности к солнечному и ультрафиолетовому излучению, (синдром Стивенса-Джонсона), токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), экссудативная многоформная эритема.

Редко - колит, в том числе псевдомембранозный (проявляется гемморрагической диареей), парестезии в кистях рук, дрожь, беспокойство, состояния страха, приступы судорог, спутанность сознания, тахикардия, падение артериального давления, сосудистый коллапс, поражения сухожилий (включая тендинит), мышечная слабость, суставные и мышечные боли, разрыв сухожилий, нейтропения, тромбоцитопения (склонность к кровоизлияниям или кровотечениям).

Очень редко - анафилактические и анафилактоидные реакции, (крапивница, бронхоспазм, отек Квинке), агранулоцитоз, гемолитическая анемия (учитывать при сахарном диабете), нарушения зрения и слуха, нарушения вкусовой чувствительности и обоняния, понижение тактильной чувствительности, психотические реакции типа галлюцинаций и депрессий, расстройства движений, в том числе при ходьбе, обострение порфирии, ухудшение функции почек вплоть до острой почечной недостаточности.

В единичных случаях - астения, очень редко - лихорадка, аллергический пневмонит, васкулит.

Лекарственные взаимодействия

Действие Леволета снижают препараты, угнетающие моторику кишечника, сукральфат, магний- и алюминийсодержащие антацидные средства и соли железа, препарат следует принимать не менее, чем за 2 часа до или после приема этих средств. Совместный прием Леволета и нестероидных противовоспалительных препаратов, теофиллина повышает судорожную готовность. Циметидин и препараты, блокирующие канальцевую секрецию, замедляют выведение Леволета. Леволет увеличивает период полувыведения циклоsporина. При сочетании Леволета с антагонистами витамина К необходим контроль за свертывающей системой крови. Глюкокортикоиды повышают риск разрыва сухожилий. Алкоголь может усиливать побочные эффекты со стороны ЦНС (головокружение или оцепенение, сонливость, расстройства зрения), ухудшая реакционную способность и способность к концентрации внимания.

Особые указания

Во время лечения необходимо избегать сильного солнечного и искусственного ультрафиолетового облучения во избежание фотосенсибилизации. При подозрении на псевдомембранозный колит следует немедленно отменить Леволет и начать соответствующее лечение. При появлении признаков тендинита Леволет немедленно отменяют. У больных с поражением головного мозга в анамнезе (инсульт, тяжелая травма) возможно развитие судорог, при недостаточности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы - риск развития гемолiza. При назначении Леволета больным сахарным диабетом необходимо учитывать возможность развития гипогликемии.

С осторожностью следует применять препарат у пациентов с нарушениями функции почек, поскольку у таких больных увеличивается период полувыведения Леволета.

В период лечения необходимо воздерживаться от занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Перед назначением и применением внимательно прочитайте инструкцию по медицинскому применению!

Отпускается по рецепту врача.

РК-ЛС-5-№016574 от 31.08.10г, РК-ЛС-5-№016575 от 31.08.10г, РК-ЛС-5-№017575 от 19.01.11г

Представительство Компании «Д-р Редди'с Лабораторис Лимитед» в РК 050012 г. Алматы, ул. Джандосова, 21, абонентский ящик №7, тел/факс: +7 727 3941294, 3941305.

Разрешение №3495 от 26.06.2012г.



Современные рекомендации по ведению пациентов с бронхиальной астмой в условиях поликлиники



Позднякова О.Ю., Батури В.А.
Ставропольский государственный медицинский университет,

Бронхиальная астма (БА) является актуальной проблемой современного здравоохранения. Лечение пациентов с БА осуществляется преимущественно врачами амбулаторного звена. Существенным недостатком в оказании медицинской помощи пациентам с БА является поздняя диагностика и неадекватное лечение этого заболевания в условиях поликлиники. По данным многоцентрового российского ретроспективного исследования, диагноз БА впервые чаще всего устанавливается врачами стационаров или «узкими» специалистами (пульмонолог или аллерголог) и лишь в 16–20% случаев – врачами общей практики и терапевтами [5, 7, 8].

Важной задачей лечения больных БА является достижение и длительное поддержание контроля над заболеванием. Это означает возможность предотвратить большинство приступов, не испытывать выраженных симптомов в дневное и ночное время, сохранять привычную физическую нагрузку. В последние годы в достижении контроля над БА, помимо оценки эффективности лечения, большое значение придается развитию сотрудничества между врачом и пациентом, выявлению факторов риска и уменьшению их воздействия [1–4, 6].

Цель исследования

Изучение возможности достижения контроля над БА в условиях

поликлиники на фоне проведения ступенчатой базисной терапии и использования образовательных программ.

Материал и методы

Под наблюдением в условиях поликлиники находились 105 больных БА, из них 28 (27,5%) – с легкой, 59 (54,9%) – со средней степенью тяжести, 18 (17,6%) – с тяжелым течением заболевания. Мужчин было 27 (25,7%), женщин 78 (74,3%). Продолжительность заболевания составила от 3 до 22 лет.

В ходе исследования пациентам, помимо изучения анамнестических и физических данных, проводились общеклинические исследования крови и мокроты,

рентгенография органов грудной клетки, спирография. При изучении функции внешнего дыхания (ФВД) учитывали следующие показатели: жизненную емкость легких (ЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$), пиковую объемную скорость (ПОС), максимальные объемные скорости (МОС) при выдохе 25%, 50% и 75% форсированной ЖЕЛ, выраженные в процентах от должных величин ($МОС_{25\%, 50\%, 75\%}$).

Всем больным была назначена базисная терапия ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС) будесонидом или беклометазоном в дозе от 500 до 2000 мкг в зависимости от степени тяжести заболевания. Пациентам с легким течением было рекомендовано использовать – адrenomиметики короткого действия по требованию, а пациентам со средней тяжестью и тяжелым течением БА был назначен плановый прием ипратропиу-

Батури Владимир Александрович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии, бактериологии, аллергологии и иммунологии Ставропольского государственного медицинского университета. Американский биографический институт включил Владимира Александровича в число «500 лидеров науки».

ма либо ипратропиума/фенотерола (до 8 доз в сутки).

Обучение в астма-школе прошли 70 пациентов: 20 из них занимались по групповой методике и 50 – индивидуально. Среди слушателей астма-школы преобладали женщины – 58 (82,9%). По возрасту больные распределились следующим образом: от 20 до 30 лет – 3 (4,3%) человека, от 31 года до 40 лет – 12 (17,1%), от 41 года до 50 лет – 20 (28,6%), от 51 года до 60 лет – 28 (40%) и старше 60 лет – 7 (10%) больных. По социальному положению: работающие – 36 (51,4%) человек, инвалиды по заболеванию – 12 (17,1%), пенсионеры – 17 (24,3%), не работающие по различным причинам – 5 (7,1%) больных. Результаты работы астма-школы оценивались через 12 месяцев после проведения занятий с помощью анкетирования.

Статистическую обработку результатов проведенных исследований выполняли методом вариационного анализа с учетом достоверности по t-критерию Стьюдента.

Результаты

При обращении в поликлинику все больные с БА предъявляли жалобы на кашель, одышку и приступы удушья. Сухие свистящие

хрипы были отмечены у 98 (93,3%) пациентов.

Стойкий терапевтический эффект отмечен у 58 (55,2%) больных. При обострениях заболевания 24 (22,9%) пациентам была увеличена (в 1,5–2 раза) доза ИГКС. На фоне систематической базисной терапии полностью исчезли одышка при умеренной физической нагрузке и сухие хрипы в легких у 38 (36,2%) пациентов. У 32 (30,5%) больных удушье стало реже, значительно уменьшилась одышка, снизилась потребность в β -адреномиметиках. 40 (38,4%) больных прекратили прием β -адреномиметиков.

Пациентам с тяжелым течением заболевания был рекомендован прием комбинированных препаратов (сочетание β -адреномиметиков длительного действия и ИГКС). На этом фоне самочувствие улучшилось у 48,6% пациентов – уменьшились частота приступов и одышка.

Динамика показателей ФВД у пациентов с БА на фоне проводимой терапии представлена в таблице.

Как свидетельствуют данные таблицы, все показатели ФВД у пациентов с тяжелым течением БА были достоверно ниже по сравнению с аналогичными по-

казателями пациентов с легким и среднетяжелым течением. На фоне лечения у больных БА отмечалось улучшение показателей ФВД. Наблюдалось достоверное ($p<0,05$) улучшение ЖЕЛ у пациентов с легким, среднетяжелым и тяжелым течением БА. В ходе лечения ОФВ₁ существенно не увеличивался. Это было связано с тем, что у 28 (26,7%) пациентов БА сопровождалась хронической обструктивной болезнью легких, при которой обструкция бронхов является необратимой.

По результатам опроса пациентов, обучающихся в астма-школе, 56 (80%) человек считали недостаточными свои знания о заболевании, 10 (14%) затруднились ответить, 4 (6%) считали, что знают достаточно, но решили пройти обучение. 46 (66%) больных были направлены на занятия пульмонологом, 18 (26%) – терапевтом, 6 (8%) обратились самостоятельно. Наиболее интересующие пациентов вопросы: причины заболевания и обострений при БА (38%), побочные действия ГКС (28%), самопомощь при приступах удушья (22%), длительность приема ИГКС (16%), правила применения ингаляционных бронхолитиков и ГКС (14%), диета при БА (11%), массаж и дыхательная гимнастика (8%).

Таблица. Динамика показателей ФВД у пациентов с БА на фоне терапии

Показатель		Степень тяжести БА		
		Легкая (n=28)	Средне-тяжелая (n=59)	Тяжелая (n=18)
ЖЕЛ	до лечения	72,8±4,2	65,6±2,4	35,3±5,6
	после лечения	94,5±4,3*	78,2±3,2*	52,5±5,8*
ОФВ ₁	до лечения	70,6±5,6	56,8±3,4	35,7±5,4
	после лечения	96,5±6,4*	68,8±3,6	42,5±4,8
ПОС	до лечения	68,8±4,6	52,6±5,2	33,6±5,2
	после лечения	73,5±3,2	65,3±5,6	43,9±5,6
МОС ₂₅	до лечения	62,2±4,8	52,3±2,3	34,6±6,2
	после лечения	74,8±8,6	60,8±7,6	42,8±10,8
МОС ₅₀	до лечения	61,2±5,2	48,8±2,8	36,6±6,1
	после лечения	73,1±7,6	61,3±5,4	52,2±6,8
МОС ₇₅	до лечения	60,2±4,8	46,6±2,8	30,8±5,2
	после лечения	72,1±8,2	62,8±5,2	48,6±6,4

* $p<0,05$.



Больные, прошедшие обучение в астма-школе, в 2 раза реже вызвали скорую медицинскую помощь. Частота госпитализаций снизилась на 35%. В большинстве случаев обострения лечились амбулаторно и в более короткие сроки, чем до обучения. После обучения 58 (82,9%) больных стали использовать спейсеры для улучшения доставки препарата в дыхательные пути, 36 (51,4%) – пользоваться пикфлоуметрами для индивидуального контроля над течением заболевания и вести дневники самонаблюдения, 9 (12,8%) пациентов приобрели небулайзеры для купирования тяжелых приступов удушья в домашних условиях.

Как показали наши наблюдения, ступенчатое базисное лечение

больных БА в условиях поликлиники обеспечивает положительный терапевтический эффект при всех степенях тяжести заболевания. Под влиянием терапии у больных ликвидируются или уменьшаются приступы удушья, отмечаются благоприятные сдвиги со стороны функционального состояния дыхательной системы. В последующем на благоприятное течение БА оказывает влияние осознанное применение больными знаний, полученных в астма-школе.

Таким образом, адекватная базисная терапия, использование образовательных программ в работе с пациентами и мониторинг состояния больных позволяют улучшить клиническое течение БА и достичь контроля над заболеванием.

Выводы

В условиях поликлиники применение адекватной базисной терапии в соответствии с тяжестью БА оказывает благоприятное влияние на ее течение, снижает частоту и степень выраженности обострений, улучшает показатели ФВД.

Обучение больных БА в астма-школе дает навыки индивидуального контроля над течением заболевания, приводит к снижению вызовов скорой медицинской помощи и уменьшает частоту госпитализаций пациентов.

В результате динамического наблюдения в поликлинике за больными в большинстве случаев удается улучшить контроль над БА.

Список литературы:

1. Архипов В.В. Изменение объема терапии в зависимости от уровня контроля бронхиальной астмы / В.В. Архипов // Consilium Medicum. – 2007. Прил.: Болезни органов дыхания. – С. 35–37.
2. Бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь легких / под ред. И.В. Лещенко. – М., 2010. – 192 с.
3. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы / под ред. А.Г. Чучалина. – М., 2007. – 104 с.
4. Ненашева Н.М. Возможности достижения контроля над бронхиальной астмой в условиях клинической практики / Н.М. Ненашев // Пульмонолог. и аллергол. – 2007. – №4. – С. 36–39.
5. Пульмонология: Нац. Рук-во / под ред. А.Г. Чучалина. – М., 2009. – 960 с.
6. Романова С.Е. Значение астма-школы в организации эффективной лечебно-профилактической помощи больным бронхиальной астмой: информационное письмо / С.Е. Романова, Г.М. Галимова, Я.М. Вахрушев. – Ижевск, 2004. – С. 56–60.
7. Bailey W.C. A randomized trial to improve self-management practices of adults with asthma / W.C. Bailey, J.M. Richards Jr, C.M. Brooks et al. // Arch. Intern. Med. – 2002. – Vol.150. – P. 1664–1668.
8. Snider G.L. Nosology for our day: its application to chronic obstructive pulmonary disease and bronchial asthma exacerbations / G.L. Snider // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2003. – Vol.167, №5. – P. 678–683.

Впервые опубликовано в Медицинском вестнике Северного Кавказа, 2013. Т. 8. № 2.

Долгосрочный прогноз бронхиальной астмы: от постановки диагноза до хронизации процесса



Шаймуратов Р.И., Визель А.А.

ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет»
Минздравсоцразвития РФ, г. Казань

Естественное течение бронхиальной астмы до сих пор недостаточно изучено. Бронхиальная астма – это генетически опосредованное гетерогенное заболевание, характеризующееся хроническим воспалением дыхательных путей, в котором принимают участие многие клетки и элементы, проявляющееся многими фенотипами. Очевидно, что в таком случае, даже с развитием фармакологии и методов диагностики, вопрос о прогнозе сложен и неоднозначен. В статье проанализированы основные факторы, влияющие на прогноз бронхиальной астмы у взрослых пациентов. Рассмотрено, как менялись представления о прогнозе течения заболевания с течением развития современных представлений о болезни. Большое внимание уделено генетике астмы, рассмотрены основные патофизиологические процессы (воспаление и ремоделирование дыхательных путей), лекарственные препараты и их влияние на прогноз.

Исторические представления о прогнозе бронхиальной астмы

Самые ранние упоминания о бронхиальной астме (БА) были обнаружены в Папирусе Эберса в Египте за 1500 лет до нашей эры; о ней также упоминали Гален, Геродот и Гиппократ. Аретей из Каппадокии (современник Галена) впервые дал точное описание приступа бронхиальной астмы. С тех пор мало кто упоминал о прогнозе заболевания. В 1868 г. Henry Hyde Salter опубликовал свой *opus magnum* «Астма: патология и лечение» [1], основанный на опыте сотен историй болезни. Он считал, что до 15 лет прогноз исключительно хороший, что нет такой другой болезни, в которой возраст играет более важную роль в прогнозе, и что шансы на выздоровление на-

ходятся в обратной зависимости от продолжительности болезни.

В 1950 г. была опубликована статья «Прогноз бронхиальной астмы». Американский терапевт проанализировал 80 историй болезни в период с 1935 по 1947 г. В начале исследования возраст больных составлял от 0 до 30 лет. Все больные распределились на несколько групп: 21% излечились от астмы, 54% – улучшение, 15% – без улучшения, 10% – умерло. Под понятием «излечившийся» автор подразумевает отсутствие приступов астмы в течение последних 5 лет. Были сделаны выводы, что благоприятному прогнозу астмы соответствуют следующие критерии: начало заболевания до 10 лет, продолжительность заболевания до начала лечения менее 5 лет, мужской пол, отсутствие хронических

легочных заболеваний, отсутствие аллергии, в том числе и наследственной предрасположенности, возраст родителей более 35 лет (однако автор делает оговорку, что у этой группы родителей экономические и социальные условия были лучше, чем у молодых). Умершие, напротив, страдали БА длительно, у половины из них были множественные аллергические реакции [2].

В 1960 г. был опубликован анализ 304 аутопсий больных, страдавших бронхиальной астмой. Возраст больных составлял от 5 до 85 лет. Среди них 11,5% умерло от *status asthmaticus*, 10,2% умерло от осложнений астмы, 78,3% смертей не было связано с БА [3].

В исследовании, проведенном в 1967 г., были проанализированы 611 больных в возрасте от 3 до

59 лет в течение 7 лет. R.S. Pearson оценивал влияние аллергии на прогноз бронхиальной астмы. Половина больных страдала аллергией. Основной вывод работы: прогноз одинаково благоприятен как для аллергиков, так и для не аллергиков. Единственная разница заключается в осложнениях – у аллергиков они встречаются чаще [4].

В 1987 г. английскими врачами был проведен выборочный анализ историй болезни больных астмой с 1970 по 1976 г. Истории болезни были выбраны у 60 врачей общей практики. Отмечено, что увеличение смертности от бронхиальной астмы происходит не только в Англии, но и в других странах. Всего было изучено 2547 случаев. 94% пациентов осталось в живых к концу наблюдения. Авторы подчеркивают, что большинство больных умирают от БА, бронхита и эмфиземы в пожилом возрасте, чаще женщины [5].

В статье «Необычная 2000-летняя история бронхиальной астмы» специалист в области психосоматической медицины Gregerson утверждает, что по результатам обзора основных работ, опубликованных за 60 лет, с точки зрения психосоматической медицины прогноз астмы ухудшается [6].

Прогноз бронхиальной астмы на современном этапе

В настоящий момент с развитием фармакологии и методов диагностики и исследования вопрос о прогнозе БА сложен и неоднозначен. Согласно глобальной стратегии лечения и профилактики бронхиальной астмы (БА) GINA 2010 тяжесть бронхиальной астмы это широкое понятие, включающее в себя как тяжесть заболевания, так и ответ на терапию. Таким образом, астма может проявляться тяжелыми симптомами и обструкцией дыхательных путей и в то же время контролироваться низкими дозами лекарственных препаратов. Тяжесть бронхиальной астмы – это не статичное состояние пациента, а динамический процесс, который

может меняться с течением месяцев и лет.

Ранее классификация GINA разделяла всех больных БА на четыре категории: интермиттирующая, легкая, средняя и тяжелая персистирующая астма. Основным недостатком этой классификации – это низкая прогностическая ценность. Именно поэтому в основе классификации GINA в настоящий момент лежит понятие «контроль астмы», а также степень интенсивности терапии. Согласно GINA тяжесть астмы в настоящий момент классифицируется в зависимости от интенсивности терапии необходимой для достижения хорошего контроля над заболеванием [7]. Однако классификация степени тяжести в зависимости от дозировки лекарств и контроля имеет и свои недостатки. Высокие дозы могут быть назначены в результате неадекватной оценки симптомов как пациентом, так и врачом, некоторые препараты лучше использовать для контроля, некоторые – для предотвращения осложнений. Улучшение качества жизни и контроль симптомов астмы, а также достижение наилучшей возможной функции легких – это и есть основная цель лекарственной терапии астмы. Несмотря на то, что назначения глюкокортикостероидов в краткие сроки улучшает клинику, дыхательные функции, гиперреактивность дыхательных путей и общее самочувствие, не существует единого мнения, как изменяется с течением времени хроническое воспаление дыхательных путей. Наблюдения Т. Ога и соавт. (2005) показывают, что общее самочувствие пациента не так значительно зависит от состояния его дыхательных путей [8]. С тех пор как терапия ингаляционными кортикостероидами распространилась по всему миру, состояние больных заметно улучшилось.

Бронхиальная астма является генетически опосредованным гетерогенным заболеванием. Несмотря на неоспоримую генетическую связь заболевания, распознать полиморфизм генов препятствует ва-

риабельный клинический фенотип, который формируется, вероятно, за счет нескольких молекулярных механизмов, связанных с развитием и прогрессированием заболевания [9]. Согласно исследованию национального института сердца, легких и крови (США) было выделено 5 фенотипов астмы: 1) пациенты с ранним началом atopической астмы с нормальной функцией легких, контролируемой двумя или менее препаратами; 2) пациенты с ранним началом atopической астмы с контролируемой функцией легких, требующей более трех препаратов контроля; 3) группа, состоящая в основном из тучных пожилых женщин с поздним началом неатопической астмы, умеренным снижением ОФВ₁ нуждающихся в регулярном приеме кортикостероидов; 4) группа демонстрировала тяжелую обструкцию дыхательных путей и гиперреактивность бронхов. Больные в этой группе различались по отношению к их способности достичь нормальной функции легких, по возрасту наступления астмы, а также использованию системных кортикостероидов; 5) группа представляла собой больных, менее склонных к atopии, чаще позднего начала болезни, фиксированной бронхообструкции, а также с признаками хронической обструктивной болезни легких несмотря на то, что больные не были курильщиками.

Гены, отвечающие за функцию дыхания у людей без заболевания органов дыхания при астме, также влияют на клинику и прогноз. Интересно, что выявляются общие гены для некоторых заболеваний дыхательной системы (например, при астме и ХОБЛ). Вариабельный клинический фенотип также представляет собой трудность для исследования, потому что гены, отвечающие только за предрасположенность к астме и наоборот, есть гены, отвечающие только за тяжесть болезни [10]. Например, в работе F. Miriam и соавт. (2010) было обнаружено, что между локусами, регулирующими уровень общего сывороточного IgE (за ис-

ключением IL-13 и региона HLA, который содержит несколько локусов, затрагивающих эти фенотипы), и локусами, отвечающими за предрасположенность к астме, мало общего. Это предполагает что повышение IgE может проявляться как непостоянный вторичный эффект от астмы, а не лежать в основе заболевания, что согласуется с отсутствием связи между атопической сенсibilизацией и астмой во многих популяциях [11]. И наоборот, ген SERPINE1 не является геном предрасположенности к астме, а отвечает за тяжесть, прогрессирование и ответ на длительный прием ИГКС. У больных с аллелью 5G уровень сывороточного IgE выше, показатели функции легких ниже; наконец, 5G аллель был связан с более низкими уровнями распространенности полной ремиссии астмы при последующем наблюдении (с 1962 по 1975 г.). Также продемонстрировано, что чем более выражен ген в аллели, тем быстрее развивается ответ на прием ИГКС [12].

Значительный интерес представляют работы по изучению роли активных форм кислорода и оксидативного стресса в патогенезе большинства заболеваний респираторного тракта и, в частности, бронхиальной астмы. Оксидативный стресс может быть критическим фактором развития астмы и может запускать каскады различных внутриклеточных сигнальных путей, что приводит к нарушению иммунологической толерантности и усилению аллергического воспаления. Своевременный контроль оксидативного стресса соответствующими методами имеет решающее значение для эффективного управления астмой [13]. Основной причиной оксидативного стресса является дисбаланс в системе оксиданты-антиоксиданты, выражающийся в чрезмерном усилении образования активных форм кислорода и ослаблении эффективности антиоксидантной защиты [14]. Наиболее стабильной формой восстановленного кислорода является перекись водорода. Измерение ее в конденсате выдыхаемого воздуха –

это простой неинвазивный метод, позволяющий оценить активность окислительно-восстановительных процессов в респираторном тракте и уровень оксидативного стресса. Повышенная концентрация выдыхаемого H_2O_2 может представлять собой или увеличение производства оксидантов и(или) снижение свободных радикалов потенциала в дыхательных путях. В работе греческих исследователей выявлена существенная корреляция между уровнем H_2O_2 выдыхаемого воздуха, воспалением дыхательных путей и тяжестью бронхиальной астмы. По их данным оказалось, что оксидативный стресс не был повышен у пациентов с легкой интермиттирующей астмой, независимо от использования ИГКС, и в значительной степени зависит от использования ИГКС у больных со всеми формами заболевания. Дальнейший анализ показал, что вышеизложенная корреляция существует только у пациентов с умеренной астмой, у которых наблюдалась также сильная корреляция между числом нейтрофилов и уровнем H_2O_2 . Авторы предполагают, что эозинофилы являются преобладающими клетками, которые генерируют активные формы кислорода у больных со всеми степенями тяжести заболевания, в то время как нейтрофилы могут отвечать за более высокие уровни, которые наблюдаются при более тяжелых степенях заболевания.

Результаты этого исследования показывают, что роль выдыхаемой H_2O_2 как показателя оксидативного стресса в прогнозировании тяжести заболевания, а также хода воспалительного процесса ограничена и зависит от использования ингаляционных кортикостероидов и классификации тяжести заболевания. Исследователи интерпретируют свои выводы следующим образом: у пациентов с легкой астмой уровень антиоксидантной защиты является достаточным для преодоления увеличения производства активных форм кислорода. Однако, как только тяжесть заболевания прогрессирует, синтез

активных форм кислорода преодолевает барьер антиоксидантной защиты [15]. Таким образом, несмотря на положительную клиническую динамику, оксидативный стресс в дыхательных путях не прекращается. С каждым обострением бронхиальной астмы состояние респираторного тракта ухудшается. Следовательно, именно состояние дыхательных путей определяет прогноз бронхиальной астмы на каждом этапе течения болезни.

Ремоделирование дыхательных путей включает в себя следующие изменения: хрупкость эпителия, гиперплазию бокаловидных клеток, увеличенные железы подслизистого слоя, разрастание кровеносных сосудов, увеличение доли межклеточного вещества в стенке дыхательных путей, увеличение количества гладких мышечных клеток, истончение стенок дыхательных путей и появление измененного (ненормального) эластина [16]. В дыхательных путях большого и малого калибра увеличение количества гладких мышечных клеток происходит за счет различных механизмов, возможно за счет фенотипических изменений гладких мышечных клеток; в некоторых из них увеличивается интенсивность синтетических процессов, в некоторых возрастает способность к пролиферации или сократимости. Снижение проходимости дыхательных путей зависит в основном от степени ремоделирования, тогда как выраженность структурных изменений дыхательных путей (гиперреактивность) может зависеть от специфических фенотипических изменений. Снижение эластичности дыхательных путей (что является вторичным по отношению к увеличению депонирования в матриксе) может защитить от сужения дыхательных путей. И наоборот, в тяжелых случаях астмы разрушение альвеолярных каркасных структур и истончение адвентиции может спровоцировать сужение дыхательных путей.

Противоположные результаты отмечены в нескольких исследованиях, описывающих изменения

ретикулярной базальной мембраны у взрослых, школьников и детей дошкольного возраста, которые наводят на мысль, что ремоделирование может протекать параллельно с воспалением, но не связано с ним непосредственно [17, 18, 19]. Между тем известно, что у детей, страдающих бронхиальной астмой, нет истончения ретикулярной базальной мембраны, что определяет обратимость изменений в легких. Напротив, у взрослых истончение ретикулярной базальной мембраны и эозинофильное воспаление являются маркерами ремоделирования дыхательных путей. При проведении исследования толщины ретикулярной базальной мембраны у детей от 2 мес. до 3 лет с предрасположенностью к бронхиальной астме не было значительных различий по сравнению с контрольной группой здоровых детей [20]. Также была выяснена связь между толщиной ретикулярной базальной мембраны и объемом форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁): чем тоньше мембрана, тем ниже ОФВ₁ при исследовании взрослых некурящих пациентов [21]. Чем тяжелее протекает заболевание, тем более выражены эти изменения.

Ремоделирование дыхательных путей – это фактор, определяющий тяжесть БА, а следовательно, и прогноз. Терапия глюкокортикостероидами – один из самых эффективных методов, направленных на устранения хронического воспаления, тем самым предотвращая дальнейшее ухудшение состояния дыхательных путей [22]. Вместе с тем остаются открытыми вопросы: когда возникает ремоделирование дыхательных путей? Как протекает процесс ремоделирования? Насколько длителен этот процесс? [23]. Австралийские ученые в своей работе продемонстрировали, что толщина слоя гладких мышц дыхательных путей определяет тяжесть бронхиальной астмы, но не длительность процесса. Было выяснено, что толщина гладких мышц не зависела от возраста, когда появилась БА, и от продолжительно-

сти болезни. Слой гладких мышечных клеток был толще у больных с БА по сравнению со здоровыми; у группы больных, где БА послужила причиной смерти, слой гладких мышечных клеток был толще, чем у больных, страдающих БА, но не приведшей к смерти. То есть утолщение слоя гладких мышц должно происходить до или во время проявления первых симптомов астмы. Толщина слоя гладких мышц дыхательных путей – фактор, мало зависящий от продолжительности заболевания, а также от возраста. [24]. Дальнейшая перспектива развития этого тезиса – проведение корреляции между клиникой бронхиальной астмы и изменениями в дыхательных путях. A. Reynold, Jr. Panettieri показали *in vitro*, что комбинация провоспалительных цитокинов и фактора некроза опухоли альфа может привести к нечувствительности гладких мышечных клеток дыхательных путей к кортикостероидами, а так как иммуномодуляторная функция гладких мышечных клеток зависит от чувствительности к кортикостероидам, то на основе дальнейшего изучения функций гладких мышечных клеток можно будет делать прогноз об обратимости ремоделирования дыхательных путей [25].

Изменения функций легких

Согласно исследованию, проведенному K. Connelli и соавт., у 772 больных астмой, половина из которых имеет (имела) анамнез курения, обнаружилось, что хроническая гиперпродукция мокроты увеличивается с возрастом, особенно у мужчин. Функция внешнего дыхания напрямую зависит от продукции мокроты, чем длительнее продукция мокроты, тем хуже ФВД. Курильщики демонстрировали худшие показатели ФВД по сравнению с некурящими. Авторы делают выводы, что продукция мокроты – это не лучший показатель воспаления при астме, зеленый цвет мокроты свидетельствует о более тяжелом воспалительном процессе [26]. По результатам наблюдения P.I. Frank и

соавт. за 2693 взрослыми больными БА с 1993 по 2011 г. выяснилось, что почти у половины молодых людей, предъявляющих жалобы на свистящие хрипы, развились стойкие симптомы, а также что у 1/6 за 6–8 лет появились новые жалобы [27]. R. Marc, M. Silverstain и соавт. проанализировали 2499 историй болезни больных астмой и связанных с астмой диагнозов с 1964 по 1983 г.

Результаты наблюдений свидетельствуют о том, что ожидаемая продолжительность жизни не связана с годом начала заболевания. У пациентов старше 35 лет, страдающих бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких, выживаемость хуже прогнозируемых величин. Астма была классифицирована как причина смерти только у 4% больных, не было никаких доказательств повышенного риска смерти среди пациентов с более поздней диагностикой астмы, что предполагает, что «обычные» пациенты с БА имеют хороший прогноз [28]. По результатам 9-летнего когортного исследования было выявлено, что ведущим фактором прогноза является состояние легочной функции, тогда как контроль БА – это фактор, определяющий ремиссию [29]. C.S. Ulrik проанализировал 36 пациентов от 2 до 35 лет. По результатам работы были сделаны выводы: для большинства из них прогноз легочной функции хороший; у больных БА с нарушением функции легких в детстве возможны угрожающие жизни нарушения функции легких. Ухудшение симптомов, гиперреактивность бронхов, эозинофилия, снижение ОФВ₁, неполная бронходилатация отрицательно влияют на длительные изменения функции легких. Необратимая обструкция дыхательных путей наблюдается только у некоторых пациентов с астмой. Раннее вмешательство противовоспалительной терапии, в первую очередь ИГКС, может положительно влиять на прогрессирование заболевания астмой [30]. Нельзя не отметить, что существует мнение, что измерение ОФВ₁ не в полной

мере отражает изменения в дистальных дыхательных путях, и необходимы дополнительные методы исследования, характеризующие тяжесть и контроль БА. Например, у пациентов с неполным контролем астмы, но с хорошим ответом ФВД [31]. Однако, по данным однолетнего наблюдения [32], необходимость использования β -агонистов слабо коррелирует как с ОФВ₁, так и с ПСВ. Каждый ли случай бронхиальной астмы оканчивается обструкцией дыхательных путей?

В обзоре М. Gаgа обсуждается мысль о том, что необратимая постоянная обструкция при БА – это только вопрос времени [33]. В исследовании Р. Lange и соавт. [34] были проанализированы результаты оценки объема форсированного выдоха за первую секунду среди обратившихся больных астмой и в здоровой популяции. Всего в конечном счете в исследовании приняло участие 17 506 человек. 15-летний период наблюдения был разбит на три 5-летних. При первом осмотре распространенность астмы составляла 2,3%, при втором – 3,3%, при третьем – 6,3%. У здоровых людей независимо от пола уровень ОФВ₁ был выше, и снижение его было медленнее по сравнению с больными бронхиальной астмой. Различия средних показателей у больных астмой и без астмы возрастала с возрастом. Курящие мужчины и женщины, больные БА, демонстрировали значительно большее снижение ОФВ₁, чем курящие люди, не страдающие БА. Курящие мужчины и женщины с астмой и хронической гиперсекрецией слизи демонстрировали значительно большее снижение ОФВ₁, чем люди без гиперсекреции слизи. В исследовании доказано что ОФВ₁ больных БА в среднем снижается на 38 мл в год по сравнению со снижением ОФВ₁ на 22 мл у здоровой популяции, что подтверждается 5-летним исследованием F. Cibella и соавт. – по их данным происходит снижение ОФВ₁ на 40 мл в год [35]. Однако есть данные наблюдений, свидетельствующие о снижении ОФВ₁ в среднем на 22 мл в год [36]

и на 5 мл в год [37]. В исследовании F. Cibella и соавт. также было показана связь между возрастом, началом заболевания и функцией дыхания. На снижения ОФВ₁ значительно влияют возраст и пол: у молодых мужчин кривые снижения были значительно круче. Также было выявлено, что среди молодых больных, чем хуже были изначальные показатели ОФВ₁, тем более снижение ОФВ₁ было выражено в последующее время. И наоборот, у пожилых больных с поздним началом астмы снижение ОФВ₁ было менее выражено. При длительном течении болезни (>15 лет) темпы снижения функции легких могут снизиться (что, вероятно, связано со снижением процессов ремоделирования дыхательных путей с возрастом). Вариабельные показатели ОФВ₁ были охарактеризованы как отрицательный прогностический признак; было показано, что вариабельность ОФВ₁ ассоциируется с ухудшением функции легких. Таким образом, авторы делают вывод, что к ухудшению функции легких склонны молодые больные БА с низкими базовыми показателями ОФВ₁ [35].

Существующие методы прогнозирования БА в зависимости от дыхательной функции в основном представляют собой математические модели. Для построения прогноза периодов течения БА разработана дискриминантная модель, включающая 31 показатель исследования и обладающая достаточными статистическими характеристиками ($L=0,032$; $F=183,84$; $p<0,00001$) для точного прогноза двух периодов (обострение/вне обострения) заболевания. Прогноз, разработанный математической моделью как обострение, так и периода вне обострения БА при соблюдении исходных условий лечения, оправдывается в 95–100% случаев [38]. Для флукутационного анализа с помощью моделей множественной линейной регрессии оценивались параметры ОФВ₁, ПСВ и клинические признаки (кашель, продуктивность мокроты, связь с физиче-

ской нагрузкой, ночные пробуждения). Метод выдает параметр α (характеризующий результат сглаживания), который позволяет количественно оценить, насколько сильно дальнейшие корреляции влияют на оцениваемые параметры в настоящий момент. Наличие дальнейших корреляций означает, что ПСВ в любой день зависит от его значения в предыдущие дни, даже в течение длительных промежутков времени в соответствии с поведением фрактала. Потенциальные взаимодействия между параметром α и генотипом были проверены на статистическую значимость F-тестом. Сила параметра α как предиктора ответа на лечение лишней раз подтверждает, что астма – это заболевание со сложной динамикой, характеризующееся параметром, определяющим количественно дальнейшие корреляции. С практической точки зрения это означает, что если у пациента высчитывается средний (или высокий) параметр α в то время, когда он получает плацебо, то у него течение заболевания с симптомами будет на 18 (или 16) дней меньше при приеме сальметерола, что составит 11% лечения [39].

Влияние лекарственных препаратов на прогноз

Кортикостероиды являются наиболее эффективными средствами для лечения бронхиальной астмы; ИГКС стали препаратами первой линии терапии при персистирующей астме. Только кортикостероиды способны подавлять процессы хронического воспаления в дыхательных путях. На клеточном уровне кортикостероиды способны уменьшить количество воспалительных клеток в дыхательных путях, в том числе эозинофилов, Т-лимфоцитов, тучных клеток, и дендритных клеток. Эти эффекты осуществляются путем ингибирования движения воспалительных клеток в дыхательных путях, подавляя производство хемотаксиса – посредников и молекул адгезии, и подавляя выживание в дыхательных путях вос-

палительных клеток, таких как эозинофилы, Т-лимфоциты и тучные клетки. Эпителиальные клетки могут быть основной клеточной мишенью для ингаляционных кортикостероидов, которые являются основой современного лечения астмы. Таким образом, кортикостероиды имеют широкий спектр противовоспалительного действия при астме, с угнетением нескольких медиаторов воспаления и воспалительных и структурных элементов. Кроме того, кортикостероиды подавляют экспрессию множества провоспалительных генов реверсируя ацетилирование гистонов активированных провоспалительных генов [40]. В работе D. Ierodiakonou и соавт. [41] было продемонстрировано, что глюкокортикоиды могут повышать экспрессию гена, отвечающую за синтез Е-кадгерина (основного белка, обеспечивающего клеточную адгезию, благодаря которому клетки эпителия образуют сплошной покров), что клинически выражается в менее выраженном ремоделировании дыхательных путей, более медленном снижением ОФВ₁. В лабораторных исследованиях было показано, что использование ИГКС может предотвратить десенсибилизацию к β_2 -адренорецепторам.

Агонисты β_2 -адренорецепторов у большинства пациентов улучшают клинику за счет снижения тонуса гладких мышц бронхов. Кроме бронхорасширяющего действия, β_2 -агонисты обладают и противовоспалительным эффектом, возможно за счет потенцирования действия ИГКС [42]. В последнее время в литературе значительное внимание уделяется полиморфизму генов β_2 -адренорецепторов. Пациенты, страдающие бронхиальной астмой, гомозиготные по 16 аминокислотной позиции в аллеле гена β_2 -адренорецептора – Arg/Arg, могут испытывать трудности с контролем бронхиальной астмы при использовании β_2 -агонистов [43]. Дальнейшие исследования

показали, что гомозиготы Arg/Arg обладают сниженным ответом на β_2 -агонисты короткого действия, а на длительно действующие β_2 -агонисты эффекта не было. Также гомозиготные по аллелю Arg/Arg продемонстрировали больший риск развития неконтролируемой астмы, более быстрое снижение ФВД и более выраженную бронхореактивность, чем аллель Gly/Gly. Но при приеме ИГКС нет статистически значимых различий в этих параметрах среди мутаций Arg/Arg, Arg/Gly и Gly/Gly, что доказывает, что кортикостероиды снижают толерантность β_2 -адренорецепторов [44]. В 16-летнем исследовании 30 тыс. больных БА использование кортикостероидов было связано со снижением госпитализаций при астме на 31% (5 случаев госпитализации на 1000 в год) и повторной госпитализации – на 39% (27 повторных госпитализаций в год) [45].

Заключение

Обращает на себя внимание факт, что, несмотря на то, что с течением времени менялись подходы к патофизиологии и лечению бронхиальной астмы, прогноз оставался неизменным. Любопытно, что согласно данным Американской ассоциации по борьбе с легочными заболеваниями [46] тренды смертности в 1979 и 2007 г. примерно одинаковы.

Бронхиальная астма – это генетически опосредованное гетерогенное заболевание. Некоторые гены «отвечают» за предрасположенность к астме, некоторые за степень тяжести. Существуют также гены, отвечающие за экспрессию кортикостероидов и β_2 -адренорецепторов. Очевидно, что при таком разнообразии вариантов провести прогностически ценную классификацию очень сложно. Необходимо дальнейшее изучение генетических факторов для последующего фенотипирования и диагностики. В обозримом будущем с развитием генетики

можно будет формировать индивидуальное лечение.

Оксидативный стресс может быть критическим фактором развития астмы и может запускать каскады различных внутриклеточных сигнальных путей, что приводит к нарушению иммунологической толерантности и усилению аллергического воспаления. Своевременный контроль оксидативного стресса соответствующими методами имеет решающее значение для эффективного управления астмой. Ремоделирование дыхательных путей – это фактор, определяющий тяжесть БА, а следовательно, и прогноз. Следует помнить, что каждое обострение провоцирует новый оксидативный стресс, а следовательно, и ремоделирование.

Терапия глюкокортикостероидами – это один из самых эффективных методов, направленный на устранения хронического воспаления (оксидативного стресса), тем самым предотвращая дальнейшее ухудшение состояния дыхательных путей (ремоделирования).

На показатели функции внешнего дыхания влияют пол, возраст и длительность заболевания.

Исходя из теоретических выкладок, получается, что стабильное клиническое состояние больных может продолжаться неопределенно долго – до первого обострения или когда больной перестает принимать кортикостероиды. Поэтому будет уместно отождествлять понятия «контроль» и «прогноз». Полностью справиться с оксидативным стрессом и хроническим воспалением на данном этапе развития методов лечения невозможно. Целью контроля астмы остается борьба с ремоделированием дыхательных путей, что достигается своевременным и основанным на принципах доказательной медицины лечением. При соблюдении этих условий прогноз больных бронхиальной астмой оптимистичен.

Список литературы
находится в редакции

Впервые опубликовано в Вестнике современной клинической медицины, 2012, т.5, вып.1, с.56-62

© Шаймуратов Р.И., Визель А.А., 2012

Ликопид®

таблетки 1 мг

Показания к применению

Дети с 3-х лет и взрослые:

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

Профилактический прием (взрослые):

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

Способ применения и дозы

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

Дети (с 3-х лет) и взрослые:

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

Профилактика:

Взрослые (старше 18-ти лет):

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

Лекарственные взаимодействия

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

Состав

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

Особые указания

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

Противопоказания

- индивидуальная повышенная чувствительность к препарату
- беременность и лактация
- аутоиммунный тиреоидит в фазе обострения
- состояния, сопровождающиеся фебрильной температурой ($>38^{\circ}\text{C}$) на момент приема препарата
- редко встречающиеся врожденные нарушения обмена веществ: алактазия, галактоземия, синдром мальабсорбции глюкозы и галактозы, непереносимость сахарозы, непереносимость фруктозы, дефицит суфазомальтазы.

Побочные действия

Часто (1-10%):

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

Редко (0,01-0,1%):

- кратковременное повышение температуры тела до фебрильных значений ($>38,0^{\circ}\text{C}$). При повышении температуры тела больше $38,0^{\circ}\text{C}$ возможен прием жаропонижающих средств, что не снижает фармакологических эффектов таблеток Ликопид®.

Очень редко (меньше 0,01%):

- для дозировки 1 мг:
- диарея

Условия отпуска из аптек – по рецепту врача.

Перед назначением и применением внимательно прочтите инструкцию по медицинскому применению.

Регистрационное удостоверение:

РК-ЛС-5№010764 07.12.2012 г.

Разрешение на рекламу № №4126 от 22.05.2013 г.

Товар сертифицирован

За подробной информацией обращайтесь:

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

E-mail: extra5@inbox.ru

тел.: +7 (727) 328 38 74



Производитель: ЗАО «Пептек»
117997, Москва, ул. Миклуко-Маклая, 16/10
(факс: +7 (495) 3307456)
peptek@peptek.ru www.peptek.ru



Кларитромицин в сравнении с комбинацией цефуроксима и эритромицина в лечении госпитализированных пациентов с внебольничной пневмонией – внутривенная терапия с последующей пероральной терапией

Веттер Н.,¹ Стамлер Д.,² Нейл С.О.,³ Рафферти П.,⁴ Праз Г.,⁵ Дюран Кантолла Дж.,⁶ Понграц-Роджер М.,⁷ Айгнер К.,⁸ Болитсчек Дж.,⁸ Гарсия Пьюг Дж.,⁹ Афилало М.,¹⁰ Смолл Д.,¹⁰ Винтер Дж.¹¹

¹ Pulmologisches Zentrum der Stadt Wein, г. Вена, Австрия

² Abbott International Ltd, г. Чикаго, Иллинойс, США

³ Beaumont Hospital, г. Дублин, Республика Ирландия

⁴ Dumfries and Galloway Royal Infirmary, г. Дамфрис, Шотландия

⁵ Institut Central des Hopitaux Valaisans, Division de Microbiologie et des Maladies Infectieuses, г. Сион, Швейцария

⁶ Servicio de Neumologia, Hospital Txagorritzu, г. Витория, Алава, Испания

⁷ Landeskrankenhaus, Abteilung fur Lungenkrankheiten, г. Грац, Австрия

⁸ AO Krankenhaus der Elisabethinen, Lungenabteilung, г. Линц, Австрия

⁹ Servicio de Medicina Interna, Hospital La Paz, г. Мадрид, Испания

¹⁰ Sir Mortimer B. Davis Jewish General Hospital, г. Монреаль, Канада

¹¹ Kings Cross Hospital, г. Данди, Шотландия

Данное исследование сравнивает результаты лечения внутривенным введением кларитромицина с его последующим пероральным приемом (500 мг два раза в день; произведено компанией Abbott Laboratories) с результатами внутривенной терапии эритромицина и цефуроксима с последующим их пероральным приемом (1 г эритромицина три раза в день, 1,5 г цефуроксима три раза в день внутривенно, 500 мг эритромицина, 500 мг цефуроксима аксетила внутрь) при лечении пациентов, госпитализированных в больницу с внебольничной пневмонией в 21 центре Европы и Канады. В данном исследовании принимали участие 235 пациентов, из которых 169 (88 принимали кларитромицин и 81 принимали эритромицин/цефуроксим) и 47 пациентов (24 принимали кларитромицин и 23 на эритромицине/цефуроксим) были отобраны для бактериологического анализа. Все пациенты, участвовавшие в исследовании, получали внутривенную терапию от 2 до 5 дней. Значимых различий между группами пациентов по возрасту, причине заболеваний, степени распространенности теней на рентгенограмме и других признаков пневмонии не наблюдались. Удовлетворительный клинический результат получен у 91 (88%) отобранных пациентов и у 71 (66%) всех пациентов (анализ результатов пациентов) в группах принимающих кларитромицин и эритромицин/цефуроксим, соответственно, и также наблюдались схожие результаты у пациентов, отобранных для бактериологического анализа (67 и 70% соответственно). Не было значимых различий в клинических и бактериальных результатах между двумя группами пациентов. Пациентов с побочными эффектами, в группе эритромицина/цефуроксима (65%) наблюдалось значительно больше, чем в группе кларитромицина (49%; $p=0,018$), где побочные эффекты проявлялись незначительно в виде тошноты, рвоты, диареи и боли в животе. Мы пришли к выводу, что кларитромицин является подходящей монотерапией для пациентов с внебольничной пневмонией, которым требуется внутривенное лечение, и он вызывает значительно меньше побочных эффектов, чем в комбинации с эритромицином и цефуроксимом.

Внебольничная пневмония (ВП) на Западе является распространенной патологией приводящей к госпитализации. По этой причине ежегодно госпитализируется 1 из 1000 взрослого населения [1]. Показатели уровня смертности пациентов варьировались от 5 до 24% [2–4]. Мониторинг пациентов с диагнозом пневмония, госпитализированных в больницу в Шотландии, выявил, что средняя продолжительность пребывания на стационарном лечении составляет 14 дней, уровень смертности – 24% [5]. Это говорит о том, что данное заболевание является не только причиной высокой смертности, но и предполагает значительные расходы на лечение.

За последние годы рядом исследований была установлена микробная этиология ВП [1, 6–8]. В большинстве случаев инфекцию вызывают *Streptococcus pneumoniae*, реже – *Mycoplasma pneumonia*, *Haemophilus influenzae*, *Legionella* и *Chlamydia*, респираторные вирусы и другие микроорганизмы. Однако чрезвычайно редко идентифицируется чувствительность патогенной флоры к моменту выбора антибиотикотерапии, поэтому необходимо использовать те препараты, которые эффективны против основных патогенов.

Самыми распространенными классами антибиотиков, используемых в лечении пневмонии, являются В-лактамы и макролиды. В-лактамы являются непатогенным препаратом против таких микроорганизмов, как *Mycoplasma*, *Legionella* и *Chlamydia*. В то время, как эритромицин обладает ограниченной активностью против *H. Influenzae* [9, 10]. Такие макролиды, как кларитромицин обладают высокой активностью против *H. Influenzae* [11] и эффективны против большинства патогенов, приводящих к ВП [12]. Пероральный прием кларитромицина эффективен в лечении инфекций нижних дыхательных путей, включая относительно легкую форму пневмонии [13].

Пациентов с более тяжелой формой заболевания обычно го-

спитализируют в больницу и лечат внутривенными антибиотиками. Исследование пациентов, госпитализированных в больницу с ВП [5], показало, что более 60% из 319 пациентов получали внутривенные антибиотики. Соответственно, в данном исследовании проведено сравнение внутривенных препаратов кларитромицина и цефуроксима с эритромицином, рекомендованных в качестве стандартной схемы лечения пациентов с тяжелой ВП, госпитализированных в больницу [14].

Пациенты и методы

Участники исследования

В данном открытом рандомизированном многоцентровом исследовании проведено сравнение эффективности двух 10-дневных режимов лечения пневмонии: а) внутривенный кларитромицин 500 мг два раза в день в течение 2–5 дней с последующим пероральным кларитромицином 500 мг два раза в день, и б) комбинированная терапия внутривенным эритромицином и цефуроксимом натрия (1 г три раза в день и 1,5 г три раза в день, соответственно), в течение 2–5 дней с последующим пероральным эритромицином и цефуроксима (500 мг четыре раза в день и 500 мг два раза в день, соответственно). Исследование было одобрено Комитетом по этике вовлеченных учреждений, и выполнено в соответствии с процедурами Добросовестной клинической практики [15].

Пациенты в возрасте 18 лет или старше были включены в исследование, если им требовалась госпитализация в больницу из-за ВП (или они уже были госпитализированы в больницу) и, по мнению исследователей, им требовалось лечение внутривенными антибиотиками. Все пациенты подписали письменное информативное согласие до вхождения в исследование. Диагноз ВП устанавливался на клинических признаках и симптомах, характерных для ВП, включая, по крайней мере, два из нижеследующего: кашель,

цвет мокроты или консистенция, показательная для острой бактериальной инфекции, повышенная температура, развитие или увеличение дискомфорта/застоя в грудной клетке, диспноэ, хрипы, бронхиальная обструкция или цианоз, подтвержденные данными рентгенологического исследования.

Пациенты исключались из исследования в случаях обнаружения: активного туберкулеза; ослабленного иммунитета; инфекции, которая требует использования дополнительной антибактериальной терапии; повышенной чувствительности в анамнезе к макролиду или цефалоспориновому ряду; лечения исследуемым препаратом в течение 4 недель до назначения препарата исследования; тяжелой почечной или печеночной недостаточности или заболевания; предыдущего лечения; беременности, риска возникновения беременности, кормления грудью; состояния, которые помешали бы окончанию исследования; лечения длительнодействующими инъекционными антибиотиками в течение 6 недель до назначения препарата исследования; лечения более чем одной дозой другого внутривенного антибиотика в течение 24 часов до назначения препарата исследования; одновременного приема дигоксина, карбамазепина, варфарина, теофиллина или аналогов теофиллина (кроме случаев, когда уровни могут мониторироваться во время исследования), или терфенадина.

Методы

До начала терапии исследуемым препаратом был собран медицинский анамнез, включающий информацию о курении, причине респираторного заболевания и частоте инфекций нижнего дыхательного тракта за предыдущие 12 месяцев. Были выполнены физикальное обследование и рутинные лабораторные исследования.

Клинический ответ, признаки и симптомы, показатели жизненно-важных функций, побочные эффекты, сопутствующие медикаменты и соблюдение приема иссле-

двумого препарата записывались спустя 2 дня, затем после 3–5 дней лечения (в момент переключения с внутривенного на пероральный прием) и в конце лечения (с 11 по 14 день), также на 4–6 неделе после лечения, при возникновении необходимости преждевременного прекращения приема исследуемого препарата.

Электрокардиограмму снимали по показаниям после 2 дней лечения, рентгенограмму грудной клетки – после 3–5 дней лечения, на 11–14 день и через 4–6 недель после лечения. После 3–5-дневного курса внутривенных антибиотиков переходили на пероральные. Пациенты, нуждающиеся более чем в 5-дневной внутривенной терапии, были исключены из исследования, так как считается нормальной клинической практикой переключать их на прием другого антибиотика, в случае отсутствия положительных результатов. Такие пациенты классифицировались как неудачный ответ на лечение.

Бронхопульмональные выделения (мокрота при бронхоскопии или транстрахеальной аспирации) были взяты до лечения, после лечения и при дополнительном исследовании, если патоген был выделен из образца до лечения. Они были посеяны с использованием стандартных методов. Кровь для посевов была получена до лечения. Чувствительность кларитромицина была определена *in vitro* путем измерения диаметра зоны диска на известные бактериальные патогены. Чувствительность к цефуроксиму и эритромицину (диффузия диска) определялась *in vitro* в соответствии со спецификациями производителя. Пациенты были включены в исследование на основе клинического доказательства до получения результатов посева.

Образцы сыворотки, полученные при исследованиях до лечения и после лечения, тестировались в острой фазе на титр реакции связывания комплемента *Mycoplasma*, антител к *Legionella* и антител к *Chlamydia*. По возможности выполнялось прямое флуоресцентное определение анти-

тел к *Legionella* в мокроте. Диагноз пневмония с *Mycoplasma*, *Legionella* или *Chlamydia* определялся, если было, по крайней мере, 4-кратное увеличение релевантного титра из образца до лечения и образца после лечения. В дополнение, диагноз пневмония с *Chlamydia* выставлялся, если был один титр, по крайней мере, 1:512, и диагноз пневмония с *Legionella* выставлялся, если микроорганизмы определялись в мокроте методом прямого флуоресцентного определения.

Пациенты включались для клинической оценки, если выполнялись следующие критерии: они получали исследуемый препарат, по крайней мере, в течение 48 часов и назначено не более 10 дней лечения (14 дней, если диагностировалась *Legionella*); совместно не принимался другой антибиотик во время терапии исследуемым препаратом; пациенты принимали, по крайней мере, 70% от запланированных доз. Пациенты включались для оценки на бактериологическую эффективность, в случаях, если один или более патогенов были выделены из бронхопульмонального образца, взятого до лечения или бронхопульмональный образец мог быть получен после лечения или его брали не более чем через 4 дня после прекращения лечения.

Клинический ответ

Клинические результаты оценивались на основе изменений признаков и симптомов ВП независимо от их бактериологического результата:

- Клиническое излечение: признаки/симптомы разрешились.
- Клиническое улучшение: признаки/симптомы улучшились, но не разрешились.
- Нет изменения (только после 2 дней терапии): признаки/симптомы не изменились.
- Клиническая неудача: признаки/симптомы не улучшились.

В случае, когда не был установлен клинический ответ на терапию, пациенты рассматривались как имеющие неопределенный ответ.

Бактериологический ответ

Бактериологический ответ на терапию присуждался для каждого патогена, идентифицированного в посеве до лечения на основе нижеследующих критериев: а) эрадикация: отсутствие патогена, который был до лечения или инфекция была уничтожена таким образом, что она не высевалась после лечения; б) упорное присутствие: после лечения присутствовал патоген, который был до лечения или в момент прекращения приема препарата исследования; в) реинфекция: отсутствие после лечения патогена, который был до лечения, но при этом присутствие нового патогена; или г) неопределимо: бактериологический ответ на терапию не мог быть присужден из-за того, что пациент не отвечал критериям приемлемости анализа эффективности.

Статистические методы

Клинический ответ был просуммирован с использованием двух переменных: уровень клинического излечения и уровень клинического успеха (процент пациентов, участвовавших в клинической оценке, в которых выявлялись результаты в виде излечения или улучшения после лечения). Клинические результаты двух групп сравнивались с использованием критерия Фишера. Изучены ответы пациентов, в группах исследования, которые включали всех пациентов, рандомизированных на лечение.

В группах лечения были просуммированы все изменения по каждому клиническому признаку от состояния до лечения и после лечения. Две группы лечения были сравнены либо: а) с использованием точного критерия Фишера, когда признак или симптом оценивался как присутствующий или отсутствующий, или (б) в соответствии с критерием Мантеля-Гензеля, где признак оценивался по упорядоченной категорийной шкале.

Бактериологический ответ был просуммирован с использованием двух переменных: уровень эрадикации патогена и уровень бактери-

ологического излечения (процент пациентов, включенных для бактериологической оценки, у которых в результате лечения были уничтожены все патогены), и две группы лечения сравнивались по критерию Фишера.

Пациенты, которые получили, по крайней мере, одну дозу исследуемого препарата были включены в анализ переносимости. Связь каждого побочного эффекта с исследуемым препаратом (препаратами) оценивалась исследователем на основе его временной связи с лечением, вероятности альтернативной этиологии, и его предыдущей связи с этим классом препаратов.

Уровни частоты возникновения побочного эффекта были просуммированы точным тестом. Лабораторные данные от каждого пациента были пересмотрены на предмет клинически значимых изменений и проанализированы. Значение $p < 0,05$ рассматривалось как статистически значимое.

Результаты

В целом 235 пациентов в 21 различном учреждении Соединенного Королевства, Ирландии, Канады, Австрии, Швейцарии, Нидерландов и Испании были рандомизированы на лечение и получили, по крайней мере, одну дозу исследуемого препарата. 118 пациентов были рандомизированы в группу кларитромицина и 117 пациентов были рандомизированы в группу эритромицина/цефуросима.

Как показано в таблице 1, сходные пропорции пациентов в каждой группе лечения были включены для клинической и бактериологи-

ческой оценки и некоторые из которых прекратили прием исследуемого препарата раньше времени. Основными причинами для исключения (табл. 2) были неспособность пациентов принимать рекомендуемые препараты в течение отведенного для лечения времени и назначение антибиотиков, искажающих результаты исследования во время наблюдения. Только 20% пациентов в каждой группе были включены для бактериологической оценки из-за невозможности получить образец бронхопульмонального секрета до лечения или выделить патоген.

Причины для прекращения приема препарата (табл. 2) были схожими для каждой из групп лечения, за исключением побочных эффектов, которые привели к прекращению лечения у 16 пациентов (14%) в группе эритромицина/цефуросима (включая 1 умершего пациента) в сравнении с 8 пациентами (7%) в группе кларитромицина (включая 2 умерших пациентов), хотя данная разница не была статистически значима ($p=0,198$).

Не было значимой разницы в демографических характеристиках двух групп лечения относительно пола, возраста, расы, роста, веса или курения. Примерно половина всех пациентов в каждой группе лечения была в возрасте около 60 лет. В момент включения в исследование 42% пациентов в группе кларитромицина имели одновременно несколько заболеваний легких (включая хронический бронхит, эмфизему и астму), в сравнении с 32% в группе эритромицина/цефуросима, хотя эта разница не была статистически значимой.

Другие значимые сопутствующие заболевания в момент включения в исследование в группах кларитромицина и эритромицина/цефуросима, соответственно, включали сердечно-сосудистое (40 в сравнении с 28%) и желудочно-кишечное заболевание (19 в сравнении с 22%), и примерно 30% пациентов в каждой группе испытали одну или более обострения инфекций нижних дыхательных путей в предыдущие 12 месяцев. 85% пациентов в группе кларитромицина и 57% пациентов в группе эритромицина/цефуросима были курильщиками в настоящее время или уже бросили курить.

Результаты эффективности

У пациентов в двух группах лечения, включенных для клинической оценки, период лечения исследуемым препаратом был одинаковым: у пациентов, получавших кларитромицин, в среднем 9,8 дней, у пациентов, получавших эритромицин/цефуросим, – 9,5 дней. В обеих группах лечения пациенты получали внутривенную терапию в среднем 3,2 дней.

В конце лечения были отмечены схожие значительные улучшения в каждой группе по всем клиническим параметрам (повышенная температура, хрипы, бронхиальная обструкция, цианоз, диспноэ, кашель, выделение мокроты и внешний вид бронхопульмонального образца). 31 пациенту из группы кларитромицина (35%), против 44 пациентов (54%) в группе сравнения требовалось спустя 11–14 дней из персистирующего инфильтрата на рентгенограмме грудной клетки, на повторное наблюдение, данная

Таблица 1. Распределение пациентов (все пациенты, рандомизированные на лечение)

Распределение пациентов	Кларитромицин		Эритромицин/цефуросим	
	количество	%	количество	%
Рандомизированные пациенты	118		117	
Включенные для клинической оценки	88	75	81	69
Включенные для бактериологической оценки	24	20	23	20
Прекратившие прием препарата раньше времени	24	20	28	24

разница была статистически значимой ($p=0,014$).

Не было значимой разницы между двумя группами лечения по клиническим результатам. Клинические результаты по завершению лечения (через 4–6 недель, в других случаях через 11–14 дней) были примерно 75 и 90%, соответственно, в каждой группе пациентов. Анализ показал отсутствие разницы результатов лечения в каждой группе лечения, соответственно, 60 и 70%. Клинические результаты по срокам представлены в таблице 3.

Патогены, выделенные из бронхопульмональных секретов/

выделений всех пациентов, вошедших в исследование, представлены в таблице 4. Из 18 различных штаммов патогена, выделенных из бронхопульмональных секретов пациентов, самым часто встречающимся был *S.pneumoniae*, который появлялся со схожей частотой в обеих группах лечения. Аналогичное наблюдалось и в случаях со всеми другими патогенами, за исключением *H.influenzae*, который был обнаружен у 13 (11%) пациентов в группе кларитромицина и у 5 (4,3%) пациентов в группе сравнения.

При исследовании крови у 6 (5%) пациентов в группе кларитро-

мицина были получены положительные посевы и у 7 (6%) – в группе эритромицина/цефуроксима. Одна культура/изолят *S.pneumoniae* был резистентен и к кларитромицину, и к эритромицину, и он был выделен у пациента в группе терапии кларитромицином (этот пациент завершил полный курс терапии кларитромицином и микроорганизм был уничтожен). Ни один из изолятов *S.pneumoniae* не был резистентен к цефуроксиму. Однако все пациенты в группе кларитромицина с *S.pneumoniae*, выделенном до лечения, включая пациента с резистентной культурой, были либо излечены или их состояние улучшилось в

Таблица 2. Причины исключения пациентов из групп исследования и преждевременного прекращения приема препарата (все пациенты, рандомизированные на лечение)

	Кларитромицин		Эритромицин/цефуроксим	
	количество	%	количество	%
Причины, по которым пациенты не были включены в исследуемые группы				
<48 часов приема исследуемого препарата	16	14	16	14
Назначение дополнительного антибиотика	11	9	6	5
Дано <70% от запланированной дозы	11	9	6	5
Другое	8	7	8	7
Итого	30	25	36	31
Причины, по которым не учитывались результаты бактериологической оценки				
Клинически непригодны	30	25	36	31
Не высеялся патоген до лечения	85	72	89	76
Нет посева после лечения	24	20	20	17
Другое	2	2	1	1
Итого	94	80	94	80
Причины для преждевременного прекращения приема препарата				
Клинически значительное ухудшение	5	4	5	4
Резистентный патоген, нет улучшения у пациента	2	2	3	3
Побочный эффект – смерть пациента	2	2	1	1
Другой побочный эффект	6	5	15	13
Просьба пациента	1	1	1	1
Пациент не следовал приему препарата	1	1	1	1
Другое	7	6	2	2
Итого	24	20	28	24

Примечание: * У некоторых пациентов была более чем одна причина непригодности или прекращения приема, так что итог причин может превышать общее количество пациентов.

Таблица 3. Итоги клинического результата лечения

	Кларитромицин (количество=88)			Эритромицин/цефутоксим (количество=81)		
	количество	%	95% Кл.	количество	%	95% Кл.
Пациенты исследуемых групп						
3–5 день						
Клиническое излечение	11	12,5	5,4, 19,4	6	7,4	1,7, 13,1
Клинический успех	83	94,3	89,5, 99,2	76	93,8	88,6, 99,1
11–14 день						
Клиническое излечение	62	70,5	60,9, 80	54	66,7	56,4, 76,9
Клинический успех	82	93,2	87,9, 98,5	73	90,1	83,6, 96,7
Заключительный визит ^б						
Клиническое излечение	69	78,4	69,8, 87	60	74,1	64,5, 83,6
Клинический успех	80	90,9	84,9, 96,9	71	87,7	80,5, 94,8
	Кларитромицин (количество=118)			Эритромицин/цефутоксим (количество=117)		
	количество	%	95% Кл.	количество	%	95% Кл.
Все пациенты (анализ результатов лечения) ^а						
3–5 день						
Клиническое излечение	11	9,3	4,1, 14,6	7	6	1,7, 10,3
Клинический успех	93	78,8	71,4, 86,2	91	77,8	70,2, 85,3
11–14 день						
Клиническое излечение	66	55,9	47, 64,9	58	49,6	40,5, 58,6
Клинический успех	86	72,9	64,9, 80,9	79	67,5	59, 76
Заключительный визит ^б						
Клиническое излечение	73	61,9	53,1, 70,6	66	56,4	47,4, 65,4
Клинический успех	84	71,2	63, 79,4	77	65,8	57,2, 74,4

Примечание: ^а Не было статистически значимой разницы между группами лечения.

^б Клинический результат через 4–6 недель, в иных случаях оценивался через 11–14 дней. ДИ – доверительный интервал.

Таблица 4. Итог этиологических диагнозов (все пациенты с выделенными культурами до лечения)^а

Патоген ^б	Кларитромицин (количество=118)		Эритромицин/цефутоксим (количество=117)	
	количество	%	количество	%
Streptococcus pneumoniae	15	12,7	16	13,7
Haemophilus influenzae	13	11	5	4,3
Грамположительные кокки	3	2,5	3	2,6
Штаммы Klebsiella	3	2,5	0	0
Staphylococcus aureus	2	1,7	2	1,7
Штаммы Pseudomonas	0	0	2	1,7
Другие	10	8,5	8	6,8

Примечание: ^а Не было статистически значимой разницы между группами лечения.

^б У пациентов возможно были высеяны более одного патогена.

Таблица 5. Итог бактериологического результата на лечение (пациенты, прошедшие бактериологическое исследование)^a

	Кларитромицин		Эритромицин/цефуросим	
	количество	%	количество	%
Ответ патогена				
Уничтожен	26	72	25	78
Персистирует	8	22	5	16
Реинфекция	2	6	2	6
Общее количество патогенов	36	100	32	100
Бактериологический исход у пациента				
Излечен	16	67	16	70
Неудача	8	33	7	30
Общее количество пациентов	24	100	23	100

Примечание: ^a Не было статистически значимой разницы между группами лечения.

момент заключительного визита в сравнении у 13 из 15 пациентов (87%) в группе эритромицина/цефуросима.

В целом 47 пациентам был проведен бактериологический анализ – 24 пациента в группе кларитромицина и 23 в группе эритромицина/цефуросима. Итог уровней эрадикации патогена после лечения представлен в таблице 5. Уровень бактериологического излечения (пропорция пациентов, у которых все патогены, выделенные до лечения, были уничтожены после лечения) составил 66,7% в группе кларитромицина и 69,6% в группе сравнения. Не было значительной разницы между группами лечения в уровнях эрадикации патогена или уровнях бактериологического излечения.

Диагноз пневмония, вызванной *Legionella*, был определен 9 пациентам, трем – путем прямой реакции определения флуоресцирующих антител в бронхопульмональном секрете и семи путем серологии (1 пациент был положительным в обоих методах). Четыре из этих пациентов получали кларитромицин и другие 5 пациентов эритромицин/цефуросим, и все были классифицированы в виде клинических успехов на 11–14 день оценки.

При включении в исследование 8 пациентов имели положительную серологию на *Chlamydia*, 2 пациента в группе кларитромицина – у обоих были клинические успехи на 11–14 день оценки, и 6 пациентов в группе сравнения, у четырех из которых были клинические успехи на 11–14 день оценки. Диагноз пневмония, вызванной *Mycoplasma*, был только у 1 пациента, который был пролечен кларитромицином, и он был классифицирован как клинически успешный на 11–14 день.

Результаты переносимости препарата

В группе кларитромицина, 65% (77 из 118) пациентов испытали в общем 145 побочных эффектов, с 49% (58 из 118) испытавших в общем 95 эффектов, которые связаны с препаратом исследования. В группе эритромицина/цефуросима, 78% (91 из 117) пациентов испытали в общем 223 побочных эффекта, 65% (76 из 117) испытавших в общем 171 эффект, который связан с препаратом исследования. Различия в соотношениях пациентов с побочными эффектами, связанными с препаратом исследования, было статистически значимым ($p=0,018$). Итог представлен в таблице 6.

Статистически значимые различия наблюдались между

группами лечения в отношении количества побочных эффектов, связанных с пищеварительной системой. Меньше пациентов в группе кларитромицина испытали тошноту ($p<0,001$), диарею ($p=0,005$), рвоту ($p=0,0014$) и боль в животе ($p=0,0014$), чем в группе эритромицина/цефуросима.

Десять пациентов в группе кларитромицина и 13 пациентов в группе эритромицина/цефуросима перенесли тяжелые побочные эффекты. Тяжелые побочные эффекты в группе кларитромицина включали чувство жжения вдоль вены во время инъекции; головную боль и чувство жжения вдоль вены во время инъекции; чувство жжения в месте инъекции; флебит в месте инъекции; болезненность в месте инъекции; слабость лицевых мышц, рук, ног; и подозрение на легочной эмбол. Оставшиеся тяжелые побочные эффекты, отмеченные у пациентов, пролеченных кларитромицином, были связаны с сопутствующими медицинскими состояниями и включали резкое падение артериального давления, карциному легких, дыхательную недостаточность, и отсутствие рефлексов. Прием препарата исследования был прекращен у шести пролеченных кларитромицином

Таблица 6. **Итоговые данные о наиболее часто возникающих побочных эффектах, связанных с препаратом исследования (все пациенты, рандомизированные на лечение).** Побочные эффекты испытали $\geq 3\%$ пациентов в обеих группах. Количество в строчке «Все побочные эффекты» представляет собой количество пациентов испытавших любой побочный эффект, пациент мог испытать более одного побочного эффекта.

	Кларитромицин		Эритромицин/цефуросим	
	количество пациентов	%	количество пациентов	%
Все побочные эффекты	58	49 ^a	76	65
Со стороны пищеварительной системы				
Тошнота	6	5 ^b	27	23
Рвота	1	1 ^c	12	10
Диарея	4	3 ^d	16	14
Тошнота и рвота	0	0	4	3
Боль в животе	1	1 ^c	12	10
Итог по пищеварительной системе	17	14	50	43
Патология функции печени	4	3	0	0
Другие эффекты				
Воспаление в месте инъекции	2	2	4	3
Реакция в месте инъекции	3	2	7	6
Боль в месте инъекции	10	9	14	12
Сердечно-сосудистая система	20	17	21	18
Флебит	13	11	9	8
Тромбофлебит	4	3	4	3

Примечание: a, b, c, d: побочный эффект(ы), испытанные значительно меньшим количеством пациентов на кларитромицине, чем пациентами на эритромицине/цефуросиме: $p=0,018$, $p=0,001$, $p=0,0014$ и $p=0,0050$, соответственно. Не было других статистически значимых различий между группами лечения.

пациентов, которые указали о тяжелых побочных эффектах.

В группе эритромицина/цефуросима тяжелые побочные эффекты включали в себя тошноту и спазмы в области эпигастрия; застойную сердечную недостаточность и отек легких; тошноту, рвоту и нестерпимую боль в месте инъекции; спазмы в животе, диарею и рвоту; тошноту; тошноту и рвоту; тошноту и боль в животе; и боль и отечность вокруг места инъекции. Тяжелые побочные эффекты у пациентов, пролеченных эритромицином/цефуросимом, связанные с сопутствующими медицинскими состояниями, включали алкогольную делирию, карциному простаты, карциному, аденокарциному и бронхоспазм. Прием препарата исследования был также прекращен у восьми

пролеченных эритромицином/цефуросимом пациентов, которые перенесли тяжелые побочные эффекты.

Пять пациентов, получавших кларитромицин (два во время лечения) и 4 пациента получавших эритромицин/цефуросим (один во время лечения) умерли во время исследования. Причинами смерти в группе кларитромицина были: прогрессирующее нарушение дыхания, дыхательная недостаточность, бронхопневмония, олигурия и неспецифические абдоминальные осложнения, и сердечная недостаточность. Причинами смерти в группе эритромицина/цефуросима были: инфаркт миокарда и другие причины, характерные для заболевания сердца, карциномы обоих легких, остановка сердца, и легочной

эмбол. Одна из смертей (остановка сердца) в группе эритромицина/цефуросима рассматривалась как отдаленно связанная с препаратом исследования; все другие смерти рассматривались как не связанные с препаратом исследования.

Не было клинически явных различий между группами лечения в пропорции пациентов с высокими, нормальными и низкими значениями рутинного клинического биохимического анализа и гематологических значений либо до лечения или после лечения. Как ожидалось во время лечения, было снижение в обеих группах лечения соотношения пациентов с повышенным количеством лейкоцитов, нейтрофилов, низким числом лимфоцитов, повышенным АСТ и уровнем глюкозы, и низкими уровнями натрия. Отмечено уве-

лишение числа пациентов с повышенным значением калия, с высоким значением АЛТ, но это известный временный побочный эффект антибиотиков макролидов.

Обсуждение

Данное исследование – это многоцентровое исследование, выполненное в Европе и Канаде, относительно группы пациентов с ВП, у которых наблюдались значительное первопричинное легочное и сердечно-сосудистое заболевание и смертность. Терапия внутривенным антибиотиком рассматривалась как необходимое начальное лечение для всех пациентов, включенных в исследование. Двойной слепой признак был заранее исключен из-за технических сложностей, вовлеченных в маскировку монотерапии, которую давали два раза в день в сравнении с лечением двумя препаратами, которые давали 3 раза в день.

Не наблюдалось значительной разницы между двумя группами по возрасту, симптомам, рентгенологической картины, показателям тяжести или исходу лечения, по анализу клинического или бактериологического исследования.

Потенциальная микробиологическая этиология была обнаружена у 28% пациентов, у исследуемых пациентов; этот показатель был аналогичен с данными других исследований, в которых широкомасштабное этиологическое исследование не использовалось.^{15,16} в данном исследовании было выполнено относительно небольшое количество микробиологических исследований, пациенты не были исключены, если образец из нижних отделов дыхательного тракта не мог быть получен.

Самым распространенным идентифицированным микроорганизмом был *S.pneumoniae*, за ним следовал *H.influenzae*. Относительно низкая активность эритромицина против *H.influenzae*

ограничила полезность данного препарата в лечении инфекций нижних отделов дыхательного тракта. Однако, кларитромицин и его метаболиты обладают хорошей активностью против *H.influenzae*,¹¹ и в клинических исследованиях хорошие уровни бактериологического успеха были продемонстрированы для данного микроорганизма при инфекциях нижних отделов дыхательного тракта, пролеченных кларитромицином.^{13,17}

В данном исследовании уничтожение *H.influenzae* наблюдалась у всех 9 пациентов, пролеченных кларитромицином, у которых был высеян данный микроорганизм.

Основным различием, связанным с лечением, между двумя группами была частота возникновения побочных эффектов, связанных с препаратом. Значительно большее количество пациентов в группе эритромицина/цефуросима перенесли побочный эффект, чем в группе кларитромицина. В частности, основные различия наблюдались в частоте побочных эффектов, связанных с пищеварительной системой со значительно большей частотой тошноты, рвоты, диареи и боли в животе, наблюдавшихся в группе эритромицина/цефуросима. Не было значительных различий в смертях и тяжелых побочных эффектах между двумя группами.

Данное исследование не выполнялось в двойной слепой модели, из-за имеющей место практической разницы, и этот факт, возможно, внес предубеждение исследователя. Однако различия в частоте возникновения побочных эффектов между двумя группами в данном исследовании были сходными с теми, что наблюдались в двойных слепых испытаниях, сравнивавших пероральный кларитромицин и эритромицин,¹³ и они, поэтому вероятно были истинным отражением частоты возникновения.

Разработка кларитромицина является значимым продвижением дальше эритромицина в плане фармакокинетики, антимикробной активности и частотой побочных эффектов. Пероральная формула показала свою эффективность при инфекциях нижних отделов дыхательного тракта, и будучи при этом, по крайней мере, настолько же хорошо или лучше переносимой, чем многие другие антибиотики.¹⁸

В настоящем исследовании внутривенная формула кларитромицина использовалась в случаях легкой, умеренной и тяжелой ВП с госпитализацией. Она показала одинаковую эффективность с часто используемой комбинацией эритромицина и цефуросима для лечения тяжелой пневмонии, но обладает значительно меньшими побочными эффектами со стороны пищеварительной системы.

Выводы

Монотерапия внутривенным кларитромицином с последующим пероральным кларитромицином является удовлетворительным в лечении пациентов, госпитализированных с ВП, и она связана со значительно меньшим количеством побочных эффектов, чем широко применяемый альтернативный режим, состоящий из комбинации эритромицина и цефуросима внутривенно с последующей пероральной терапией.

Признательность

Авторы хотят выразить признательность своим коллегам врачам, которые набирали пациентов в исследование: Г. Андерсон, А. Белда, П. Кардинал, Дж. Кастильо, Л. Кланси, С. Айлс, Дж. Лафорж, Дж. Лавренс, А. МакКей, Ф. Месен, Д. МакЛеод, П. Пена, Х. Пичлер, Д. Шепперд, С. Сиерра, Д. Смолл, и Р. Страчан. Исследование поддерживалось исследовательским грантом от Abbott Laboratories Ltd.



оригинальный **КЛАЦИД®** СР

кларитромицин

- Инфекции верхнего отдела дыхательных путей
- Инфекции нижнего отдела дыхательных путей
- Инфекции кожи и мягких тканей

Торговое название: Клацид®СР

МНН: Кларитромицин

Лекарственные формы: таблетки, покрытые оболочкой, пролонгированного действия по 500 мг №7

Показания к применению:

- инфекции нижних отделов дыхательных путей (бронхит, пневмония и др.);
- инфекции верхних отделов дыхательных путей (фарингит, синусит и др.);
- инфекции кожи и мягких тканей (фолликулит, эризиопеллоид и др.)

Способ применения и дозы для взрослых:

1 раз в день во время еды. При более тяжелых инфекциях дозу можно увеличить до 1000 мг в день (2 таб. по 500 мг). Обычная продолжительность лечения составляет от 5 до 14 дней, за исключением лечения внебольничной пневмонии и синуситов, которые требуют 6 – 14 дней терапии.

Таблетки следует глотать целиком, не разжевывая.

Побочные действия:

часто: головная боль, изменение вкуса; диарея, тошнота, боль в животе, диспепсия, рвота; повышение активности печеночных ферментов. Редко: пируэтная желудочковая тахикардия, удлинение интервала QT, желудочковая тахикардия

Противопоказания:

повышенная чувствительность к макролидным антибиотикам и другим компонентам препарата; одновременное применение с каким-либо из следующих препаратов: астемизол, цизаприд, пимозид, терфенадин, эрготамин, дигидроэрготамин, ловастатин, симvastатин; пациенты с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин (так как эта форма препарата не позволяет снизить дозу ниже 500 мг в день); детский возраст до 18 лет

Лекарственные взаимодействия: Кларитромицин не взаимодействует с пероральными контрацептивами.

Применение следующих препаратов строго противопоказано из-за возможного развития тяжелых последствий взаимодействия: цизаприд, пимозид, терфенадин, астемизол, что может привести к нарушению сердечного ритма.

Особые указания: Для пациентов со средней тяжестью почечной недостаточности (клиренс креатинина 30 – 60 мл/мин) дозу снижают на 50 %

до максимальной дозы кларитромицина 1 таблетка пролонгированного действия в день.

Пероральные гипогликемические препараты/инсулин: одновременное применение кларитромицина и пероральных гипогликемических препаратов и/или инсулина может привести к выраженной гипогликемии. Рекомендуется тщательный мониторинг уровня глюкозы в крови.

Пероральные антикоагулянты: существует риск серьезных кровотечений и существенного повышения протромбинового времени при одновременном применении кларитромицина и варфарина. Следует тщательно контролировать протромбиновое время при комбинированном применении кларитромицина и пероральных антикоагулянтов.

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы: одновременное применение кларитромицина, ловастатина и симvastатина противопоказано. Как и другие макролиды, кларитромицин повышает концентрацию ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы.

Беременность и период лактации: безопасность применения кларитромицина в период беременности и кормления грудью не установлена. Не следует применять препарат в период беременности без тщательной оценки соотношения польза/риск, особенно в первый триместр беременности.

Кларитромицин выделяется с грудным молоком.

Применение в педиатрии: детям младше 12 лет следует применять препарат в форме суспензии.

Производитель: Ассика Квинборо Лтд, Великобритания

Отпуск из аптек: по рецепту

Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению препарата.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ

Сообщить о нежелательном явлении или жалобе на качество препарата Вы можете в представительство компании.

тел./факс: +7 (727) 244-75-44 (вн.142)

РК-ПС-5-№013156 от 02.12.2008

Разрешение № 3384 от 17.05.2012г.

Острый бронхит у детей: современные аспекты противовоспалительной терапии



Стриж В.О., Костромина В.П.
ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии
имени Ф.Г. Яновского АМН Украины», г. Киев

Острая инфекционно-воспалительная патология органов дыхания занимает первое место среди всех заболеваний респираторного тракта у детей (свыше 90%); бронхиты составляют 75–250 случаев на 1000 детей в год, среди которых преобладают острые формы.

Острый бронхит – это воспалительное заболевание бронхов, сопровождающееся кашлем, выделением мокроты, и длится не более 3 недель. Бронхиты, особенно острые, являются одной из наиболее частых причин неконтролируемого и безосновательного назначения антибиотиков, хотя известно, что при остром вирусном или аллергическом воспалении их применение не показано [2]. В случае бактериальной этиологии острого неосложненного бронхита целесообразность антибактериальных средств также сомнительна, так как микробная ассоциация на ранних этапах заболевания еще неизвестна, да и часто изменчива. Вероятность излечения острого простого бактериального бронхита без антибиотиков высока и определяется тяжестью течения, качеством местного и системного иммунитета, количеством и вирулентностью микробного фактора.

Исследованиями последних лет доказано, что процесс взаимодействия некоторых микробов со слизью органов дыхания имеет не только неспецифический, но и

специфический характер за счет таких его компонентов, как иммуноглобулины и неспецифические факторы защиты. Здоровая бронхиальная слизь на 95% состоит из свободной и связанной воды, на 3% из 5% – из сухого остатка – гликопротеинов (биополимеры с молекулярной массой до 10^5 – 10^6), которые обуславливают вязкий характер бронхиальной слизи, на 2% – из компонентов плазмы (белки-альбумины, глобулины, плазматические гликопротеины, иммуноглобулины классов А, С, Е, трансферин, антипротеолитические ферменты, альфа-1-антихимотрипсин, альфа-1-антитрипсин, биологически активные вещества, такие как гистамин, серотонин, электролиты, сурфактанты).

Воспаление, как основа патогенеза острого бронхита, независимо от его причины, на ранних этапах заболевания играет защитную роль и в тканях проявляется вазодилатацией, увеличением проницаемости сосудов, экссудацией с последующим отеком межклеточного пространства, освобождением медиаторов воспаления, измене-

нием секреции и активацией механизмов эрадикации возбудителя. В неблагоприятных условиях воспаление прогрессирует и становится патологическим – изменяется проходимость дыхательных путей, снижается мукоцилиарный клиренс, нарушается образование и состав слизи, чаще в сторону гиперпродукции с накоплением гистаминаподобных веществ, возникает ее стаз, что ведет к скоплению продуктов распада тканей и микроорганизмов, которые являются чудесным питательным материалом для размножения бактерий и факторами поддержки воспалительного процесса, развиваются осложнения – обструкция, отек легких, нагноение. Таким образом, выраженная воспалительная реакция, как правило, вызывает повреждение тканей, и процесс приобретает характер замкнутого патологического круга. Активированный каскад иммунологических реакций направляется на дегрануляцию тучных клеток, базофилов и дополнительный выброс из них гистамина, серотонина и других медиаторов воспаления. Кроме ги-

стамина, важную роль в патогенезе воспаления играют и медиаторы-эйкозаноиды, источником которых является арахидоновая кислота. Арахидоновая кислота образуется при помощи фосфолипазы A_2 из фосфолипидов клеточных мембран поврежденных клеток. Под воздействием циклооксигеназы из арахидоновой кислоты синтезируются простагландины и тромбоксан, а под воздействием липооксигеназы – лейкотриены. Гистамин и эйкозаноиды увеличивают проницаемость сосудов, способствуют появлению отека слизистой оболочки дыхательных путей, гиперсекреции вязкой слизи, развитию бронхоспазма и обструкции дыхательных путей.

Таким образом, воспаление становится основным патогенетическим звеном клинических проявлений болезней органов дыхания. В связи с этим для терапевтической практики фармакологической индустрией был разработан ряд препаратов с противовоспалительной активностью.

Еще недавно в арсенале педиатров и пульмонологов были только две группы медикаментов с доказанным противовоспалительным действием: нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и глюкокортикостероиды (ГКС). Использование этих препаратов у детей всегда спорно, так как для них характерно системное действие, а особенности их метаболизма создают возрастные ограничения и провоцируют риск цепи нежелательных реакций. Например, при использовании НПВП может возникать повышенная кровоточивость, эрозивное поражение слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта. ГКС-препараты также имеют большой спектр побочных эффектов и показаны, главным образом, при осложненных аллергических состояниях, тяжелых формах бронхитов, особенно в сопровождении выраженного бронхообструктивного синдрома [5].

В последние годы появились две новые группы противовоспали-

тельных средств – антилейкотриены и фенспирида гидрохлорид.

Противовоспалительный эффект антилейкотриеновых препаратов, ингибиторов синтеза лейкотриенов, состоит в блокаде действия лейкотриенов – жирных кислот, продуктов распада арахидоновой кислоты.

Уникальность фенспирида состоит в его способности оказывать стероидоподобное действие за счет угнетения активности фосфолипазы A_2 путем блокады транспорта ионов Ca^{2+} в клетку [4], что в свою очередь удерживает скорость каскада реакций метаболизма арахидоновой кислоты. В результате замедляется образование простагландинов, лейкотриенов и тромбоксанов, как основных факторов, инициирующих сосудистую фазу воспаления; уменьшается степень воспалительного отека тканей и секреторной активности бокалоподобных клеток слизистых оболочек. Фенспирид снижает синтез не только простагландинов, но и лейкотриенов, таким образом выявляя выраженное противовоспалительное действие. Фенспирид не вызывает побочных эффектов, свойственных ГКС и НПВС, но также не обладает и болеутоляющим, антиагрегантным и жаропонижающим эффектом. Противовоспалительное действие фенспирида не ограничивается влиянием на метаболизм арахидоновой кислоты. Он обладает широким спектром противовоспалительной активности, включающим регуляцию других медиаторов воспаления, в том числе таких, как провоспалительные цитокины и гистамин. Из всех цитокинов, которые принимают участие в воспалении, фенспирид в наибольшей степени ингибирует ФНП-а. Фенспирид снижает миграцию клеток воспаления за счет уменьшения образования факторов хемотаксиса и ИЛ-8, что значительно снижает процессы альтерации (повреждения) респираторного эпителия.

Противовоспалительный эффект НПВП и ГКС обеспечивается также путем ингибции метабо-

лизма арахидоновой кислоты, но в отличие от фенспирида, ГКС блокируют фосфолипазу A_2 , стимулируя синтез белка-ингибитора, а НПВП блокируют циклооксигеназный путь образования простагландинов и тромбоксана.

Кроме того, фенспирида гидрохлорид угнетает синтез гистамина и уровень экспрессии β_1 -адренорецепторов, что сдерживает вторую фазу воспаления – фазу клеточной инфильтрации. Причем оригинальностью механизма его действия является высокий тропизм к слизистой оболочке дыхательных путей при минимальных системных эффектах. В то же время фенспирида гидрохлорид способен угнетать активность *B. subtilis*, *A. niger* и смешанной культуры бактерий.

Итак, поиск рациональной безопасной неспецифической противовоспалительной терапии с наибольшей клинической эффективностью является актуальным, а интерес вызывают полифункциональные препараты, которые влияют на развитие ранней фазы воспалительной реакции и обладают противовирусной, противомикробной, противовоспалительной, секреторной и бронхолитической активностью. Таким требованиям отвечает новое действующее вещество фенспирида гидрохлорид.

Эффективность применения фенспирида при лечении болезней органов дыхания доказана рядом многоцентровых рандомизированных сравнительных исследований у больных острыми респираторными заболеваниями с поражением верхних и нижних дыхательных путей, в том числе с проявлениями ларинготрахеита, бронхита, выраженным кашлем, а также при обострениях хронических воспалительных болезней бронхов и легких [1].

На фармацевтическом рынке Украины сегодня имеется отечественный препарат фенспирида гидрохлорид – Инспирон сироп, первое лекарственное средство-генерик, на которое в 2009 г. АО «Галичфарм» корпорации «Артери-

ум» получило регистрационное свидетельство. Инспирон сироп предназначен для лечения воспалительных процессов инфекционного и неинфекционного происхождения при острых и хронических заболеваниях верхних и нижних дыхательных путей, а также ЛОР-органов. Стоимость Инспирон сиропа в несколько раз ниже, чем препаратов импортного производства, а технология его получения и сопроводительная документация (CTD-формат или Common Technical Document) отвечают международным стандартам и требованиям. Такие компоненты Инспирон сиропа, как ванилин, метилпарагидроксibenзоат, пропилапарагидроксibenзоат обладают противомикробной и противогрибковой активностью ко всем исследованным микроорганизмам, а сорбат калия полностью угнетает рост монокультур *S. aureus*, *A. niger*, *C. albicans* и смешанной культуры тест-микроорганизмов. Наибольшую чувствительность к консервантам нипагину и нипазолу выявлено у *P. aeruginosa*, *E. coli*, *C. albicans*, *Z. rouxii* [3].

Цель исследования: изучить эффективность и безвредность препарата Инспирон сироп 2 мг/1 мл (Украина) при лечении острого простого неосложненного бронхита у детей по сравнению с оригинальным фенспиридом сироп 2 мг/1 мл. Задания исследования:

- сравнить терапевтическую эффективность исследуемых препаратов при лечении острого простого бронхита у детей;
- оценить результаты применения препаратов и их переносимость, полученные в исследуемой и контрольной группах.

В работе использованы клинические, рентгенологические, лабораторные, иммунологические, математико-статистические методы исследования. Клиническое испытание проведено согласно действующему законодательству Украины, этическим принципам Хельсинской декларации.

Материал и методы исследования

Данное исследование было открытым сравнительным, параллельным. Под наблюдением находились 60 детей в возрасте от 3 до 12 лет, больных острым простым бронхитом. Все пациенты или их родители дали информированное согласие на участие в исследовании и адекватно сотрудничали с врачами в течение всего срока обследования и лечения. Критерии исключения больных из исследования касались гиперчувствительности к фенспириду и препаратам меда в анамнезе; аллергических или острых состояний вследствие применения лекарственных средств в анамнезе; врожденной непереносимости фруктозы, синдрома мальабсорбции глюкозы и галактозы, дефицита сахарозы; сахарного диабета; бронхиальной астмы или других бронхообструктивных состояний; псориаза; экземы или нейродермита в фазе обострения; пороков сердца; нарушений сердечного ритма; заболеваний почечной системы; наличия декомпенсированных заболеваний или острых состояний, способных повлиять на результаты исследования; применения нерекомендованных методов лечения; участия в любом другом клиническом исследовании. Критерии выбытия пациента из исследования: индивидуальная непереносимость исследуемого препарата; появление у пациента в ходе исследования тяжелых и/или неожиданных побочных явлений; значительное ухудшение общего состояния в период испытаний; отказ ребенка или его родителей от участия в исследовании.

Пациентов разделили на две группы по 30 человек в каждой – основную и контрольную. Группы были сравнимы по клинической форме заболевания, полу, возрасту и месту проживания. Девочек и мальчиков было почти поровну в каждой группе. Всем испытуемым назначали противовоспалительную (фенспирид), отхаркивающую (сироп экстракта листьев плюща) и муколитическую (карбоцисте-

ин) терапию. По показаниям назначали массаж, постуральный дренаж, дыхательную гимнастику, физиопроцедуры. Дети основной группы получали фенспирид в составе сиропа Инспирон 2 мг/1 мл (флаконы по 150 мл производства АО «Галичфарм» корпорации «Артериум», Украина), а контрольной – оригинальный фенспирид сироп 2 мг/1 мл. Случаев выбывания пациентов из исследования среди испытуемых не было.

Инспирон сироп, как и оригинальный фенспирид, назначали в дозе 4 мг/кг массы тела в сутки в течение 10 дней: дети в возрасте 6 лет и старше (масса тела свыше 10 кг) получали 2–4 столовые ложки сиропа (или 30–60 мл) в сутки в 4 приема за 15–20 мин. до еды ежедневно.

Наблюдения и обследования больных выполняли поэтапно: скрининг (первые 1–2 дня при поступлении в клинику) и период лечения (4-й и 10-й дни). Шкалу распределения признаков градуировали в баллах в соответствии со степенью их выраженности: 0 – отсутствие признака; 1 – слабое или просто наличие признака (в случаях градации «есть–нет»); 2 – умеренный; 3 – значительный.

Эффективность исследуемого препарата оценивали по таким критериям: основные – динамика клинических проявлений бронхита (субъективные симптомы и жалобы пациентов, объективные показатели, лабораторные тесты); вторичные – динамика рентгенологических изменений.

Переносимость препарата анализировали на основании субъективных жалоб и ощущений пациента и объективных данных, которые оценивали при помощи шкалы: хорошая (отсутствие клинически и лабораторно значимых отклонений, родители пациента не отмечают побочных реакций); удовлетворительная (в динамике выявляются незначительные объективные и лабораторные отклонения, имеющие временный характер и не требуют изменения схемы лечения и проведения до-

полнительных медицинских мероприятий и/или наблюдаются незначительные побочные реакции, не оказывающие серьезных проблем для пациента и не требуют отмены препарата); неудовлетворительная (в динамике выявляются патологические изменения, требующие отмены препарата и проведения дополнительных медицинских мероприятий и/или данные лабораторного обследования претерпевают клинически значимые негативные изменения, требующие дополнительного обследования и интерпретации данных и/или име-

ет место нежелательная побочная реакция, которая оказывает значительное негативное влияние на состояние больного, что требует отмены препарата и применения дополнительных медицинских мероприятий). Учитывали динамику лабораторных показателей, а также частоту возникновения и характер нежелательных реакций. Особое внимание уделяли следующим признакам: тошнота, рвота, расстройства пищеварения, боль в эпигастрии, сонливость, аллергические проявления (сыпь на коже, эритема).

В работе использовали следующие методы статистического анализа. Относительно выборок в группах сравнения, которые характеризовались нормальным распределением вариант, описание исследования проводилось в виде $M \pm m$ – среднее арифметическое и его стандартная ошибка. Для распределения, отличавшегося от нормального, и для характеристики однородности выборки использовали стандартное отклонение «s». Результаты объективного обследования, выраженные в количественной шкале (АД, ЧСС, ЧД, t° тела),

Таблица 1. Динамика клинических симптомов бронхита на фоне лечения, баллы ($M \pm s$)

Группа больных	Основная (n=30)			Контрольная (n=30)		
Визит	1	2	3	1	2	3
День исследования	1–2	4	10	1–2	4	10
Данные аускультации						
– жесткое дыхание	100,0	100,0	76,7 \pm 8,7*	100,0	100,0	66,7 \pm 8,1*
– сухие хрипы	56,7 \pm 7,4	26,7 \pm 4,9	0 \pm 18,4*	60,0 \pm 7,7	23,3 \pm 4,6	0 \pm 18,4*
– влажные хрипы	43,3 \pm 6,4	73,3 \pm 8,5	0 \pm 18,4*	40,0 \pm 6,2	76,7 \pm 8,7	0 \pm 18,4*
Кашель						
– отсутствует	0 \pm 18,4	0 \pm 18,4	100,0	0 \pm 18,4	0 \pm 18,4	96,7 \pm 9,8
– незначительный	40,0 \pm 6,2	53,3 \pm 7,2	0 \pm 18,4	43,3 \pm 6,4	60,0 \pm 7,7	3,3 \pm 0,3
– умеренный	36,7 \pm 5,9	40,0 \pm 6,2	0 \pm 18,4	40,0 \pm 6,2	30,0 \pm 5,3	0 \pm 18,4
– выраженный	23,3 \pm 4,6	6,7 \pm 1,9	0 \pm 18,4	16,7 \pm 3,7	10,0 \pm 2,6	0 \pm 18,4
Сумма рангов	118	84*	42*#	111	86*	43*#
Характер мокроты						
– отсутствует	0 \pm 18,4	6,7 \pm 1,9	100,0	0 \pm 18,4	3,3 \pm 0,3	100,0
– слизистая	93,3 \pm 9,6	90,0 \pm 9,5	0 \pm 18,4	86,7 \pm 9,3	90,0 \pm 9,5	0 \pm 18,4
– слизисто-гнойная	6,7 \pm 1,9	3,3 \pm 0,3	0 \pm 18,4	13,3 \pm 3,2	6,7 \pm 1,9	0 \pm 18,4
– гнойная	0 \pm 18,4	0 \pm 18,4	0 \pm 18,4	0 \pm 18,4	0 \pm 18,4	0 \pm 18,4
Сумма рангов	79	65	42*#	76	63*	42*#
Одышка, ЧД						
– отсутствует	93,3 \pm 9,6	100,0	100,0	93,3 \pm 9,6	100,0	100,0
– незначительная, <20/мин.	6,7 \pm 1,9	0 \pm 18,4	0 \pm 18,4	6,7 \pm 1,9	0 \pm 18,4	0 \pm 18,4
– умеренная, 20–30/мин.	0 \pm 18,4	0 \pm 18,4	0 \pm 18,4	0 \pm 18,4	0 \pm 18,4	0 \pm 18,4
– сильная, >30/мин.	0 \pm 18,4	0 \pm 18,4	0 \pm 18,4	0 \pm 18,4	0 \pm 18,4	0 \pm 18,4
Сумма рангов	43	42	42	43	42	42

Примечание: * – статистически значимая разница с показателем 1-го визита, $p < 0,05$; # – статистически значимая разница с показателем 2-го визита, $p < 0,05$.

лабораторного исследования (показатели общего анализа крови, мочи, биохимического исследования крови) выражали показателями описательной статистики (n, M, медиана, s, Min и Max значения) для всех визитов согласно схеме обследования пациента. Сравнение в каждой группе данных для 1-го и 3-го визитов выполняли при помощи критерия Мак-Нимара. Сравнивали данные для 3-го визита между группами при помощи критерия Вилкоксона (V) для независимых выборок. Находили разницу медиан, долей положительных результатов (препарат эффективен) в исследуемой и контрольной группах и строили для этой разницы 95% доверительный интервал; находили его границы для вычисленной разницы (угловое преобразование Фишера – U_p). При наличии статистически значимых отличий, сравнивали данные 2-го и 3-го визитов с данными 1-го визита путем критерия Данета (применяли его ранговый вариант для повторных наблюдений). Делали выводы об эффективности влияния исследуемых препаратов на анализируемые показатели в каждой группе. Сравнение количественных признаков в группах проводили при помощи t-теста (критерий Стьюдента), а для сопоставления качественных признаков применяли χ^2 и точный критерий Фишера. Статистически значимыми считали отличия при $p < 0,05$.

Накопление данных исследований и их математическая об-

работка выполнялись при помощи лицензионных программных продуктов, входящих в пакет Microsoft Office Professional 2000, лицензия Russian Academic OPEN No Level №17016297.

Результаты исследований и их обсуждение

Динамика клинических симптомов бронхита приведена в таблице 1. Как видно из таблицы, под воздействием лечения отмечалась одинаковая тенденция угасания признаков грудного синдрома у детей обеих групп: на 10-й день лечения хрипы над легкими уже не прослушивались, а жесткое дыхание сохранялось в основной группе у 23 (76,7%), в контрольной – у 20 (66,7%) пациентов (критерий Мак-Нимара=8,1; $p < 0,05$). У всех детей в течение 4–8 дней исчезли сухие (критерий Мак-Нимара=21,04; $p < 0,05$) и влажные хрипы (критерий Мак-Нимара=14,06; $p < 0,05$). Подобные изменения наблюдались и среди детей контрольной группы: критерий Мак-Нимара составлял 11,08; 23,04 и 7,1 соответственно ($p < 0,05$).

Разница суммы рангов согласно шкале кашля между 1 и 2, 1 и 3, 2 и 3 визитами для детей основной группы составляла 34,0; 76,0 и 42,0; в контроле – 25,0; 68,0 и 43 соответственно, что свидетельствует об уменьшении проявлений кашля у детей в каждой группе на 4-й и, особенно, на 10-й день лечения. Ранговый вариант критерия Данета составлял: для 2 визита в ос-

новной группе 7,7 ($p < 0,05$), в контрольной – 7,4 ($p < 0,05$); для 3-го визита в основной группе – 16,9 ($p < 0,05$), в контрольной – 20,03 ($p < 0,05$). На 3-м визите (10-й день лечения) по интенсивности кашля достоверной разницы между группами не выявлено – V составил 1167, что не выходит за границы критерияльных значений: V критерияльное нижнее (V_n) – 1565, верхнее (V_v) – 2005.

Аналогично, разница суммы рангов характера мокроты в основной группе составляла 14, 37 и 23; в контрольной группе – 13; 34 и 21 соответственно. То есть в обеих группах на 10-й день лечения почти у всех детей выделение мокроты прекращалось или было незначительным слизистым, легко отделялось, что свидетельствовало об инволюции воспалительного процесса в бронхах. Ранговый критерий Данета для 2 визита составлял: в основной группе – 1,9 ($p > 0,05$), в контрольной – 5,4 ($p < 0,05$); для 3-го визита – 9,5 ($p < 0,05$) и 7,4 соответственно ($p < 0,05$). На 3-м визите (10-й день лечения) только у 1 ребенка контрольной группы отмечалось покашливание, что не имело статистического значения ($V = 1125$, $V_n = 1565$, $V_v = 2005$).

Среди испытуемых пациентов только 6,7% детей в каждой группе имели одышку, которая была слабо выражена и потом исчезала в течение первой недели терапии. Разница суммы рангов для 1–2, 1–3 и 2–3 визитов составила в обеих группах 1–1–0 ($p > 0,05$ в каждом случае).

Таблица 2. Распределение детей, больных острым простым бронхитом, по основным показателям гемодинамики и температуры тела ($M \pm s$)*

Группа больных	Основная (n=30)			Контрольная (n=30)		
	1–2	4	10	1–2	4	10
Визит	1	2	3	1	2	3
АД систолическое (мм рт.ст.)	129,1±4,1	129,3±3,7	129,5±4,0	129,0±4,5	129,2±3,6	129,1±4,2
АД диастолическое (мм рт.ст.)	83,6±4,1	83,9±4,6	83,9±4,5	84,1±3,8	83,9±4,6	84,6±4,1
ЧСС, уд./мин.	95,0±8,6	93,4±7,7	94,9±6,5	96,3±10,2	95,1±8,7	95,5±9,2
Температура тела, °C	37,6±0,7	36,9±0,5	36,6±0	37,4±0,7	36,9±0,3	36,6±0

Примечание. *Статистически значимой разницы между группами не выявлено

Таблица 3. Динамика показателей клинического анализа крови детей, больных острым простым бронхитом, на фоне лечения*

Группа больных		Основная (n=30)		Контрольная (n=30)	
День исследования		0	10	0	10
Визит		1	3	1	3
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	M \pm s	4,3 \pm 0,5	4,5 \pm 0,5	4,2 \pm 0,6	4,4 \pm 0,4
	Медиана	4,3	4,4	4,1	4,3
	Min-Max	3,5–5,5	3,7–5,8	2,6–5,2	3,8–5,2
Hb, г/л	M \pm s	135,1 \pm 10,6	134,3 \pm 9,7	129,7 \pm 11,0	126,3 \pm 7,3
	Медиана	132,4	133,2	127,5	127,0
	Min-Max	105,0–167,0	118,0–159,0	101,0–158,0	111,0–141,0
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	M \pm s	9,1 \pm 1,2	6,8 \pm 0,9	8,6 \pm 1,1	5,9 \pm 0,8
	Медиана	7,7	6,1	7,4	5,5
	Min-Max	5,3–13,4	4,3–8,9	4,8–12,1	3,9–8,5
Гранулоциты, %	M \pm s	51,4 \pm 7,2	48,3 \pm 5,8	50,1 \pm 6,7	47,1 \pm 5,3
	Медиана	50,4	49,7	52,2	50,5
	Min-Max	37,6–77,9	33,0–71,2	29,9–72,3	34,0–72,1
Лимфоциты, %	M \pm s	38,5 \pm 7,4	44,6 \pm 5,2	41,3 \pm 6,8	45,2 \pm 6,0
	Медиана	40,2	42,1	39,8	41,5
	Min-Max	31,0–55,0	35,4–59,0	32,0–60,0	27,0–64,0
Моноциты, %	M \pm s	7,9 \pm 3,3	6,2 \pm 2,9	7,6 \pm 2,6	5,5 \pm 2,5
	Медиана	7,2	6,0	7,9	6,0
	Min-Max	3,0–15,8	1,0–6,2	3,0–14,9	1,0–6,7
СОЭ, мм/ч	M \pm s	9,7 \pm 3,3	3,4 \pm 1,4	9,0 \pm 3,4	3,0 \pm 1,5
	Медиана	7,0	3,0	6,5	3,0
	Min-Max	2,0–19,0	1,0–6,0	2,0–16,0	1,0–5,0

Примечание. * Статистически значимая разница между группами не выявлена

Показатели гемодинамики и температуры тела на фоне лечения больных обеих групп приведены в таблице 2. Как свидетельствуют данные таблицы и анализ вариационных рядов показателей АД, ЧСС и температуры тела, существенной разницы между группами во время 1-го, 2-го и 3-го визитов не выявлено ($p > 0,05$ для каждого случая). Показатели АД, ЧСС существенно не отличались между визитами в пределах группы, а также между группами. Была выявлена четкая тенденция к снижению температуры тела на 4-й день лечения и ее нормализации на 10 день в обеих группах. Не

было ни одного случая длительной (свыше 8 дней) гипертермии. То есть отмечена стабильная работа органов сердечно-сосудистой системы в течение всего этапа лечения среди детей обеих групп.

Данные лабораторных исследований периферической крови представлены в таблице 3. Из таблицы видно, что после проведенного лечения в обеих группах больных нормализовались СОЭ и количество лейкоцитов в периферической крови. Токсических и токсико-аллергических признаков по показаниям формулы крови не выявлено.

Динамика показателей мочи у больных в процессе лечения приведена в таблице 4. У детей обеих групп наблюдались нормализация функции почек за счет восстановления содержания белка. Следы белка в моче, которые почти одинаково часто встречались у больных до начала лечения (основная группа – 6,7% детей, контрольная – 3,3%), свидетельствовали о реактивной неспецифической реакции паренхимы почек под воздействием интоксикационного синдрома, возникшей не вследствие патологии органов мочевого выделения или действия медикаментов.

Таблица 4. Динамика показателей общего анализа мочи детей, больных острым бронхитом, на фоне лечения*

Группа больных		Основная (n=30)		Контрольная(n=30)	
День исследования		0	10	0	10
Визит		1	3	1	3
Удельный вес, у.е.	M±s	1025,5±24,3	1020,4±16,1	1027,1±21,2	1019,3±10,7
	Медиана	1015,0	1019,0	1021,0	1020,0
	Min-Max	1005–1102	1007–1110	1009–1108	1007–1029
Эпителиальные клетки, ед. в поле зрения	M±s	1,7 1,6	1,6±1,0	1,7 2,7	1,5±0,8
	Медиана	1,0	1,0	1,0	1,0
	Min-Max	0–6,0	0–7,0	0–17,0	0–3,0
Лейкоциты, ед. в поле зрения	M±s	2,9±1,7	1,9±1,0	2,5±1,7	1,7±1,0
	Медиана	3,0	2,0	3,0	2,0
	Min-Max	0–7,0	0–4,0	0–7,0	0–4,0
Эритроциты, ед. в поле зрения	M±s	0,9±1,0	0,7±0,8	0,6±0,7	0,7±0,7
	Медиана	1	0,5	0	1
	Min-Max	0–3,0	0–3,0	0–3,0	0–3,0
Реакция мочи, рН, (M±s) %	нейтральная	6,7±0,2	6,8±0,2	6,6±0,2	6,8±0,2
	кислая	6,2±0,1	6,2±0,1	6,2±0,1	6,2±0,1
	щелочная	7,4±0,1	7,3±0,1	7,4±0,1	7,3±0,1
Соли, (M±m) %		43,3±6,4	40,0±6,2	56,7±7,4	50,0±7,0
Белок (следы), (M±m) %		6,7±1,9	3,3±0,3	3,3±0,3	0±18,4
Сахар, (M±m) ммоль/л		3,3±0,3	3,3±0,3	3,3±0,3	0±18,4

Примечание. *Статистически значимая разница между группами не выявлена

Результаты биохимического исследования представлены в таблице 5. Данные таблицы свидетельствуют, что исследуемый препарат, как и препарат сравнения, не оказывал отрицательного воздействия на почки и печень.

Микробиологическое исследование промывных вод бронхов или мокроты также проводилось в определенные сроки. Выявление патологической микрофлоры отмечалось только перед употреблением лекарств в единичных случаях: Staph. aureus 10⁵ – у 4-х детей (пациенты №2, 18, 27), Klebsiella sp. 10⁵ – у 1 ребенка (пациент №15), Cand. albic. единичные колонии – в 4 случаях (пациенты №4, 21, 26), что не давало оснований для статистического анализа.

Итак, изучаемый препарат хо-

рошо переносился большинством пациентов. Единичные случаи таких несерьезных нежелательных реакций, как тошнота, отмечались на 3–4 день лечения в основной группе у 2-х лиц, или 6,7% (пациенты №14, 27), в контрольной – у 4-х детей, или 13,3% (пациенты №9, 12, 30). Эти дети принимали лекарства на голодный желудок. После коррекции режима лечения (прием сиропа через 30 минут после еды) под контролем медицинского персонала, препарат переносился удовлетворительно. Случаев сыпи на коже не отмечено.

Ни в одном случае серьезных ПЯ/ПР не отмечалось, что свидетельствует о низкой токсичности исследуемых препаратов.

Эффективным лечение признано у 27 (90,0%) пациентов ос-

новной группы и у 25 (83,3%) лиц контрольной, недостаточно эффективным – у 1, или 3,3% (пациент №4) в контрольной группе за счет длительного кашля. Этому ребенку дополнительно назначили антибиотик широкого спектра действия.

Таким образом, доля эффективного лечения в каждой группе была больше доли неэффективного: в основной группе – почти в 5 раз (U_p=3,3 при p<0,001), в контрольной – почти в 7 раз (U_p=3,9 при p<0,001). Разница долей положительных результатов (препарат эффективен) в исследуемой и контрольной группах составила 4,8% (U_p=0,3, p>0,05). Пределы 95% доверительного интервала для этой разницы составили от –1,5 до +11,0. Вычисленный доверительный ин-

Таблица 5. Динамика показателей биохимического анализа крови у детей, больных острым бронхитом, на фоне лечения*

Группа больных		Основная (n=30)		Контрольная (n=30)	
День исследования		0	10	0	10
Визит		1	3	1	3
Билирубин общий, мкмоль/л	M±s	16,2±2,7	15,6±2,3	16,4±3,1	15,7±2,2
	Медиана	16,3	15,5	16,3	16,0
	Min-Max	12,0–20,8	12,0–21,5	12,0–31,5	11,0–20,8
АлАТ, ммоль/л	M±s	0,46±0,2	0,47±0,16	0,49±0,27	0,46±0,15
	Медиана	0,4	0,42	0,4	0,4
	Min-Max	0,16–1,0	0,24–1,0	0,23–1,4	0,2–0,8
АсАТ, ммоль/л	M±s	0,46±0,15	0,47±0,16	0,44±0,13	0,45±0,16
	Медиана	0,40	0,41	0,39	0,40
	Min-Max	0,16–0,75	0,25–0,97	0,16–0,74	0,23–0,88
Креатинин, ммоль/л	M±s	53,0±12,3	48,9±12,3	49,1±12,6	49,3±12,2
	Медиана	57,5	47,0	52,0	52,5
	Min-Max	28,0–68,0	29,0–66,0	26,0–65,0	28,0–66,0
Глюкоза, ммоль/л	M±s	3,7±0,7	4,0±0,5	3,8±0,5	3,7±0,5
	Медиана	3,8	4,2	3,8	3,8
	Min-Max	2,2–5,6	2,5–5,5	2,9–4,4	2,9–4,5

тервал с его пределами полностью попал в зону эквивалентности (–20%; +20%), что свидетельствует о терапевтической эквивалентности исследуемого препарата референтному по показателю эффективности при мощности опыта в 89%.

Итак, исходя из двустороннего 95% интервала, исследуемый препарат является эквивалентным препарату сравнения. Кроме того, большая часть пациентов удовлетворительно воспринимала лечение, что позволяет считать препарат Инспирон сироп производства АО «Галичфарм» корпорации «Артериум» (Украина) высокоэффективным медикаментозным средством в лечении острых простых бронхитов у детей.

Выводы

Инспирон сироп во флаконах по 150 мл с содержанием фенспирида 2 мг/1 мл, производства

АО «Галичфарм» корпорации «Артериум» (Украина), при лечении острых простых бронхитов у детей по эффективности не уступает референтному препарату.

Инспирон сироп хорошо переносится больными, не вызывает патологических изменений лабораторных показателей у детей, не провоцирует токсических реакций.

Отсутствие побочных явлений и отрицательных эффектов при применении, как исследуемого, так и референтного препарата, позволяет считать испытываемый режим лечения безопасным.

Многофакторное влияние Инспирон сиропа на ключевое звено воспалительного процесса позволяет применять его в качестве патогенетической терапии при остром простом бронхите с высокой эффективностью лечения у 93,3% больных. В течение лечения отмечается быстрая регрессия клинических проявлений и замет-

но сокращаются сроки излечения.

Мониторинг клинико-лабораторных показателей во время терапии Инспирон сиропом выявил хорошую переносимость препарата почти у 100% больных. Ни в одном случае не отмечено нежелательных реакций. Поэтому сироп Инспирон может успешно применяться в сочетании с другими лекарственными средствами, включая симптоматические препараты лечения кашля.

Итак, препарат Инспирон сироп во флаконах по 150 мл с содержанием фенспирида – 2 мг/1 мл, производства АО «Галичфарм» корпорации «Артериум» (Украина) может применяться в педиатрической практике и успешно конкурировать с общепринятыми схемами терапии острых простых бронхитов у детей.

Список литературы находится в редакции

Впервые опубликовано в журнале «Современная педиатрия», 1(29)/2010

Влияние иммуномодулятора полиоксидония на динамику показателей иммунного статуса у пациентов с хроническим обструктивным бронхитом на фоне сахарного диабета 1 и 2 типов



МГМСУ

Московский государственный
медико-стоматологический
университет имени
А.И. Евдокимова

Филатова Г.А., Попкова А.М., Гришина Т.И.
Московский Государственный Медико-Стоматологический
Университет, г. Москва

У 95% больных с обострением ХОБ на фоне декомпенсации сахарного диабета выявляется повышенное содержание органоспецифических и органонеспецифических аутоантител, включая антитела к антигенам гормонопродуцирующих органов. Традиционное лечение ХОБ и декомпенсации диабета не приводят к значительному изменению титра аутоантител, что совпадает с динамикой клинических проявлений бронхита, сроками его купирования и нормализации клинико-лабораторных показателей декомпенсации диабета. Добавление к терапии препарата Полиоксидоний позволяет наряду с коррекцией иммунологических нарушений быстрее восстановить показатели углеводного обмена – маркеры декомпенсации сахарного диабета (базальной, постпрандиальной и среднесуточной гликемии крови и HbA1c (во всех случаях $P < 0,01$) до нормальных величин) и купировать обострение ХОБ. Клинико-иммунологические эффекты сохраняются по меньшей мере до 6 месяцев.

Одним из наиболее ранних и тяжелых проявлений сахарного диабета, не зависимо от его типа, является диабетическая микроангиопатия, которая во многом определяет уровень и тяжесть его осложнений, летальность и инвалидизацию больных (1, 2, 6, 8). Диабетическая микроангиопатия – генерализованный процесс, поражающий всю микрососудистую систему организма (1, 5, 6). Механизм повреждения эндотелия сосудов у больных сахарным диабетом весьма сложен и многокомпонентен, при этом значительную

роль в его развитии играют иммунные механизмы аутоагрессии (2, 3, 4, 9). Имеются убедительные данные о высоких титрах аутоантител к коллагену и эластину при синдроме диабетической стопы, а также их корреляции с тяжестью процесса (4). Однако, в доступной нам литературе мы не нашли информации о спектре органоспецифических и органонеспецифических аутоантител при компенсации и декомпенсации сахарного диабета. В качестве объекта исследования были выбраны пациенты с обострением хронического

обструктивного бронхита на фоне декомпенсации сахарного диабета 1 и 2 типа.

Целью настоящей работы явилось изучение динамики показателей иммунного статуса и титра аутоантител к органонеспецифическим и органоспецифическим антигенам, в том числе к антигенам органов эндокринной системы, у пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типов при комплексной терапии обострения хронического бронхита с применением иммуномодулятора Полиоксидония.

В предыдущих исследованиях было показано, что препарат Полиоксидоний оказался высокоэффективным в лечении и профилактике сосудистых осложнений сахарного диабета при синдроме диабетической стопы (4, 7).

Материалы и методы

Нами было обследовано 40 пациентов с хроническим обструктивным бронхитом (ХОБ), страдающих сахарным диабетом 1 и 2 типа, в возрасте от 30 до 60 лет, которые поступили в эндокринологическое отделение Спасо-Перовского госпиталя Мира и Милосердия (ГКБ №70) в связи с декомпенсацией сахарного диабета. Все поступившие пациенты имели среднетяжелую и тяжелую форму диабета, средний возраст больных составлял $48,5 \pm 1,5$ лет, средняя продолжительность ХОБ – $6,98 \pm 0,9$ лет. Средняя продолжительность заболевания сахарным диабетом 1 типа – $7,35 \pm 1,4$ лет, 2 типа – $6,05 \pm 0,8$ лет. У подавляющего большинства пациентов (87,5%) были диагностированы осложнения диабета: ретинопатия 1 ст. (52,5%), ретинопатия 2 ст. (25%), полирадикулонейропатия (72,5%), энцефалопатия (32,5%), ангиопатия нижних конечностей (48%). У части пациентов с сахарным диабетом 1 типа (10%) наблюдалось лабильное течение диабета, когда показатели гликемии крови колебались от 3 до 25 ммоль/л.

В зависимости от проводимого лечения пациенты были разделены на две группы. В первую группу (20 больных) вош-

ли пациенты, которым проводилось традиционное лечение, включавшее сахароснижающие препараты, ксантины, отхаркивающие препараты, антибиотики. Вторую группу составили 20 пациентов, которым наряду с базисной терапией, проводилось лечение препаратом Полиоксидоний в дозе 0,006 г в ректальных суппозиториях в курсовой дозе 0,06 г (10 свечей по 1 через день).

Анализ полученных результатов проводился с учетом типа диабета, для чего каждая группа в свою очередь была разделена на две подгруппы по 10 человек.

Определение уровня аутоантител к органоспецифическим (сердце, легкие, тонкий и толстый кишечник, печень, почки, гипофиз, цитоплазматическая и микросомальная фракция щитовидной железы, слизистый и мышечный слой желудка, поджелудочная железа, половые железы и надпочечники) и органонеспецифическим (коллаген, эластин) антигенам осуществлялось методом иммуноферментного анализа в диагностических системах фирмы «Навина» РФ (НИИ им. И.И. Мечникова) на аппарате «Tytertek® Multiskan». Кроме того всем больным определялся иммунный статус: содержание субпопуляций лимфоцитов подсчитывали в световом микроскопе с применением реактивов фирмы DAKO (LSAB) (Швеция) меченого стрептавидин-биотина, конъюгированного с щелочной фосфатазой и моноклональных антител к CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD20+, а также исследование содержания сы-

вороточных иммуноглобулинов классов IgA, IgM, IgG по методу Манчини и фагоцитарная функция нейтрофилов (фагоцитарное число, фагоцитарная активность и резервная возможность фагоцитарной реакции) в тест-системах «Реафарм» РФ.

На первом этапе проводилось исследование частоты встречаемости различных аутоантител у пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типов. Обследование проводилось до лечения, как правило, на второй день от момента госпитализации. На втором этапе оценивали динамику титра аутоантител в контрольной группе на фоне базисной терапии и в основной группе на фоне терапии Полиоксидонием (сразу после лечения и через 6 месяцев) для оценки отдаленных результатов.

Статистическая обработка полученных данных проведена методом вариационной статистики с оценкой достоверности по критерию Стьюдента.

Результаты и обсуждения

Анализ иммунологических данных на первом этапе исследования показал высокую частоту встречаемости аутоантител как при сахарном диабете первого, так и второго типа. У 95% больных были обнаружены повышенные титры аутоантител к исследованным органоспецифическим и органонеспецифическим антигенам.

Чаще всего у всех больных независимо от типа диабета встречались антитела к коллагену и эластину (таблица 1).

Таблица 1. Распределение аутоантител к органонеспецифичным антигенам у пациентов в зависимости от типа диабета

Тип диабета	Частота встречаемости аутоантител к антигенам			
	Коллаген		Эластин	
	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%
1 тип (n=20)	8	40	4	20
2 тип (n=20)	8	40	4	20

В литературе последних лет повышенные титры аутоантител к коллагену и эластину, в основном, связывали с осложнениями диабета в виде макро-, микроангиопатий и нейропатий (6, 9). Однако, в настоящем исследовании у большинства пациентов (87,5%) выявлены различные сосудистые осложнения диабета, из них только у 60% обнаружены высокие титры аутоантител к коллагену или эластину. Анализ течения заболевания и клинико-лабораторных данных показал, что в подавляющем большинстве случаев у больных с высоким содержанием антител к коллагену и эластину имела место длительная (до 3-х месяцев) декомпенсация диабета.

Каких-либо взаимосвязей между частотой выявления органоспецифичных аутоантител и особенностью типа сахарного диабета не было выявлено (таблица 2).

При исследовании титра аутоантител к антигенам гормонпродуцирующих органов особый интерес вызвала высокая частота встречаемости аутоантител к гипофизу, особенно при сахарном диабете

второго типа. При обследовании больных обращала на себя внимание ярко выраженная эмоциональная лабильность этих пациентов и склонность к агрессии. Подобные симптомы наблюдались и у пациентов с повышенным титром аутоантител к надпочечникам.

Достаточно высокая частота встречаемости аутоантител к микросомальной (МФ) и цитоплазматической (ЦФ) фракциям щитовидной железы может в какой-то мере быть обусловлена перекрестными реакциями из-за схожести рецепторов ТТГ (тиреотропного гормона) и инсулина. Аутоантитела к антигенам поджелудочной железы чаще всего встречались при сахарном диабете 1 типа и, как правило, у пациентов с тяжелой формой диабета (таблица 3).

У 3-х пациентов с сахарным диабетом первого типа были выявлены высокие титры аутоантител практически ко всем органонеспецифическим и органоспецифическим антигенам, включая антигены гормонпродуцирующих органов. Именно и только у этих больных была

диагностирована крайне тяжелая форма диабета с лабильным течением заболевания и резкими колебаниями показателей гликемии крови, чрезвычайно торпидная к общепринятой терапии.

Следует отметить, что такое разнообразие выявляемых аутоантител при сахарном диабете может свидетельствовать о вовлечении в патологический процесс практически всех жизненно важных органов и систем.

На втором этапе работы проводилось исследование динамики титра аутоантител в группе сравнения (1 группе) на фоне традиционной терапии и во 2-й группе с использованием иммуномодулятора Полиоксидония.

На фоне общепринятой терапии как сразу после лечения, так и через 6 месяцев, статистически значимых изменений титра и частоты встречаемости аутоантител не произошло. Лишь у 4 из 20 пациентов этой группы после традиционного лечения снизились до нормы величины титров одного из 5-7 вариантов антител, что не отразилось на среднегрупповых ве-

Таблица 2. Распределение аутоантител к органоспецифичным антигенам у пациентов в зависимости от типа диабета

Тип диабета	Частота встречаемости аутоантител к антигенам											
	Тонкий кишечник		Толстый кишечник		легкие		сердце		печень		почки	
	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%
1 тип (n=20)	4	20	-	-	5	25	5	25	7	35	3	15
2 тип (n=20)	2	10	4	20	4	20	6	30	4	20	1	5

Таблица 3. Распределение аутоантител к антигенам гормонпродуцирующих органов у пациентов в зависимости от типа диабета

Тип диабета	Частота встречаемости аутоантител к антигенам															
	Гипофиз		Щитовид. железа				Желудок				Поджелуд. железа		Надпочеч- ники		Половые железы	
			ЦФ		МФ		Слизи- стый слой		Мышеч- ный слой							
	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%
1 тип (n=20)	6	30	9	45	9	45	1	5	1	5	8	40	2	10	1	5
2 тип (n=20)	13	65	7	35	6	30	2	10	-	-	4	20	1	5	-	-

Таблица 4. Показатели титра аутоантител ($M \pm m$) к органоспецифическим и органонеспецифическим антигенам у больных с сахарным диабетом 1 и 2 типа в основной группе (Полиоксидоний)

Показатель	Сахарный диабет 1 типа			Сахарный диабет 2 типа		
	До терапии ($M \pm m$)	После терапии ($M \pm m$)	Через 6 месяцев ($M \pm m$)	До терапии ($M \pm m$)	После терапии ($M \pm m$)	Через 6 месяцев ($M \pm m$)
Коллаген	1,20 \pm 0,07	0,99 \pm 0,06	0,94 \pm 0,04	1,26 \pm 0,04	1,08 \pm 0,03**	1,02 \pm 0,03**
Эластин	1,11 \pm 0,05	0,98 \pm 0,06	0,93 \pm 0,04	1,16 \pm 0,04	1,02 \pm 0,03	1,00 \pm 0,03
Толстый кишечник	1,07 \pm 0,03	0,96 \pm 0,03	0,96 \pm 0,03	1,06 \pm 0,04	1,04 \pm 0,02	1,04 \pm 0,04
Тонкий кишечник	1,08 \pm 0,04	1,04 \pm 0,03	0,95 \pm 0,02	1,01 \pm 0,03	0,95 \pm 0,03	0,94 \pm 0,03
Печень	1,12 \pm 0,05	1,04 \pm 0,03	1,00 \pm 0,03	1,08 \pm 0,05	0,97 \pm 0,04	0,88 \pm 0,02
Легкие	1,13 \pm 0,09	0,98 \pm 0,05	0,92 \pm 0,05	1,16 \pm 0,07	1,05 \pm 0,04	1,02 \pm 0,04
Сердце	1,15 \pm 0,08	1,00 \pm 0,06	0,98 \pm 0,06	1,22 \pm 0,06	1,05 \pm 0,03*	0,97 \pm 0,03**
Почки	1,12 \pm 0,04	1,00 \pm 0,04	0,97 \pm 0,04	1,02 \pm 0,04	1,01 \pm 0,03	0,88 \pm 0,03
Гипофиз	1,18 \pm 0,10	1,03 \pm 0,03	0,96 \pm 0,03	1,26 \pm 0,03	1,04 \pm 0,02**	0,99 \pm 0,02**
Щитовидная железа						
- ЦФ	1,23 \pm 0,08	1,04 \pm 0,04*	0,97 \pm 0,04*	1,16 \pm 0,05	1,05 \pm 0,03	0,96 \pm 0,04
- МФ	1,28 \pm 0,07	1,04 \pm 0,05*	0,95 \pm 0,04**	1,12 \pm 0,07	1,03 \pm 0,04	0,98 \pm 0,03
Желудок						
- слизистый слой	1,01 \pm 0,06	0,98 \pm 0,05	0,93 \pm 0,04	1,04 \pm 0,04	0,98 \pm 0,04	0,92 \pm 0,03
- мышечный слой	1,09 \pm 0,05	0,97 \pm 0,05	0,96 \pm 0,04	1,06 \pm 0,05	0,93 \pm 0,04	0,89 \pm 0,04
Поджелудочная железа	1,24 \pm 0,06	1,06 \pm 0,04*	1,02 \pm 0,02**	1,17 \pm 0,04	1,02 \pm 0,03	0,94 \pm 0,03
Надпочечники	1,12 \pm 0,04	0,99 \pm 0,03	0,89 \pm 0,03	1,00 \pm 0,03	0,90 \pm 0,04	0,85 \pm 0,05
Половые железы	1,02 \pm 0,02	1,02 \pm 0,01	0,96 \pm 0,02	1,02 \pm 0,03	0,94 \pm 0,09	0,87 \pm 0,04

* – $p < 0,05$ по сравнению с исходными значениями; ** – $p < 0,01$ по сравнению с исходными значениями

личинах. Во 2-й группе, на следующий день после окончания курса лечения препаратом Полиоксидоний, у пациентов с сахарным диабетом 1 типа отмечалось достоверное снижение среднегрупповых значений титров аутоантител до нормальных величин к антигенам поджелудочной железы ($p < 0,05$), МФ ($p < 0,05$) и ЦФ ($p < 0,05$) щитовидной железы, у пациентов с сахарным диабетом 2 типа – к антигенам коллагена ($p < 0,05$), гипофиза ($p < 0,01$) и сердца ($p < 0,05$). Среднегрупповые показатели исходных величин титров аутоанти-

тел к остальным антигенам были в пределах нормы, однако их индивидуальный анализ и динамика на фоне проведенной терапии Полиоксидонием выявил нормализацию исходно повышенных титров аутоантител у отдельных больных до нормальных значений, причем у всех 100% обследованных. Важно подчеркнуть, что у всех пациентов основной группы, получавших кроме базисной стандартной терапии препарат Полиоксидоний, показатели титра аутоантител и через полгода оставались в пределах нормы, в отличие от пациентов

группы сравнения (таблица 4).

Кроме того, в основной группе, в отличие от контрольной, сразу после терапии препаратом Полиоксидоний, отмечалась положительная клиническая динамика течения сахарного диабета, сопровождающаяся снижением показателей базальной, постпрандиальной и среднесуточной гликемии крови и HbA1c (во всех случаях $p < 0,01$) до нормальных величин. При этом у пациентов наблюдалось более адекватное и быстрое купирование клинических проявлений бронхита. Клиническая эффектив-

ность лечения сочеталась с нормализацией показателей иммунного статуса за счет увеличения исходно сниженных CD3+ ($p<0,01$), CD4+ ($p<0,01$), снижения исходно повышенных CD20+ клеток ($p<0,01$). В группе сравнения нормализация соотношения субпопуляций лимфоцитов произошла у отдельных больных, что не отразилось на среднегрупповых значениях. Кроме того у всех больных основной группы произошло повышение до нормы фагоцитарной активности нейтрофилов ($p<0,01$) и фагоцитарного числа ($p<0,05$). В группе сравнения отдельные показатели фагоцитоза нормализовались за тот же период только у 2-х больных. Клинические и иммунологические эффекты после лечения Полиоксидонием сохранялись в течение 6 месяцев.

Таким образом, применение препарата Полиоксидоний в комплексной терапии обострения хронического обструктивного бронхита на фоне декомпенсации сахарного диабета независимо от его типа, оказало положительное влияние на динамику иммунного статуса и титра аутоантител. Нормализация содержания аутоантител сопровождалась



более быстрым и эффективным купированием клинической картины обострения бронхита, а также компенсацией течения сахарного диабета в те же сроки.

Выводы

У 95% больных с обострением ХОБ на фоне декомпенсации сахарного диабета выявляется повышенное содержание органоспецифических и органонеспецифических аутоантител, включая антитела к антигенам гормонопродуцирующих органов.

Традиционное лечение ХОБ и декомпенсации диабета не приводят к значительному изменению

титра аутоантител, что совпадает с динамикой клинических проявлений бронхита, сроками его купирования и клинико-лабораторных показателей декомпенсации диабета.

Добавление к терапии препарата Полиоксидоний позволяет наряду с коррекцией иммунологических нарушений быстрее восстановить показатели углеводного обмена – маркеры декомпенсации сахарного диабета (базальной, постпрандиальной и среднесуточной гликемии крови и HbA1c (во всех случаях $p<0,01$) до нормальных величин) и купировать обострение ХОБ. Клинико-иммунологические эффекты сохраняются по меньшей мере до 6 месяцев.

Список литературы

1. Бондарь И.А. и соавт.//Окислительная модификация белков при диабетических микроангиопатиях.// Сахарный диабет. 2000, №3, С.9–11.
2. Васильева Е.В.//Сахарный диабет – иммунологические аспекты.//Тер.архив – 1986, Т.58, №11, С.145–150.
3. Великанов В.К.//Гуморальные факторы общего и местного иммунитета при сахарном диабете.//Сов. медицина. – 1986, №4, С.106–108.
4. Гришина Т.И., Станулис А.И., Жданов А.В., Хаев А.В.//Лечение гнойно-септических осложнений у больных диабетом//Аллергия, астма и клиническая иммунология. –2000. №1, С.47–48
5. Дубровская Г.В.//Роль ассоциации атерогенных липопротеинов и иммунных комплексов в генезе диабетических микроангиопатий.//Дисс. к.м.н. – Киев, 1986, 146 с.
6. Камаева О.И.//Иммунологические аспекты развития сахарного диабета и его осложнений.//Терапевт. архив, 1994, Т.66, №10, С.14–17.
7. Пинегин Б.В., Некрасов А.В., Хаитов Р.М.//Полиоксидоний: механизм действия и клиническое применение.//Фарматека, 2004, №7. С.16–21.
8. Сакало Е.А.//Состояние систем, участвующих в поражении сосудов иммунными комплексами, иммунокорректирующая терапия у больных с диабетическими ангиопатиями.//Дисс. канд. мед. наук. – Киев, 1988, 186 с.
9. Хаитов Р.М., Алексеев Л.П.//Предназначение иммунной системы: выполнение физиологических функций, обеспечивающих генетическое постоянство внутренней среды организма//Физиология и патология иммунной системы, 2004, №8, С.3–14.
10. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Иммуномодуляторы: классификация, фармакологическое действие, клиническое применение//Фарматека. –2004. №7. С.10–15.

Впервые опубликовано в журнале «Фарматека», 6/2005, с. 101-104

I ЕВРАЗИЙСКИЙ СЪЕЗД ТЕРАПЕВТОВ И VI КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН



Глубокоуважаемые коллеги!

Имеем честь сообщить Вам, что в соответствии с Планом основных организационных мероприятий Министерства здравоохранения РК на 2014 год, **3-6 июня 2014 года в г. Алматы состоится I Евразийский Съезд Терапевтов и VI Конгресс Кардиологов Республики Казахстан.**

Организаторы:

- Министерство Здравоохранения Республики Казахстан
- РГП на ПХВ «НИИ Кардиологии и Внутренних болезней» МЗ РК
- Евразийская Ассоциация терапевтов
- Ассоциация терапевтов Республики Казахстан
- Ассоциация кардиологов Республики Казахстан

Тематика I Евразийского Съезда терапевтов, VI Конгресса кардиологов Республики Казахстан:

- Вопросы организации терапевтической и кардиологической службы.
- Новые медицинские технологии в диагностике, лечении и профилактике терапевтических заболеваний.
- Новые подходы к диагностике, терапии и профилактике основных сердечно-сосудистых заболеваний.
- Оказание лечебно-диагностической помощи на уровне ПМСП.
- Актуальные вопросы аллергологии, иммунологии и пульмонологии.
- Актуальные вопросы гастроэнтерологии и гепатологии.
- Актуальные вопросы нефрологии.
- Актуальные вопросы ревматологии.
- Актуальные вопросы эндокринологии.
- Проблемы реабилитации и профилактики основных кардиологических и терапевтических заболеваний.
- Инновации в лабораторной и функциональной диагностике.

Мероприятия в рамках конференции:

- Лекции ведущих специалистов Казахстана и зарубежных стран.
- Проведение мастер-классов ведущих специалистов Казахстана и зарубежных стран по основным проблемам терапии и кардиологии (с выдачей сертификата).
- Секционные научные заседания.
- Конкурс молодых ученых.
- Стендовая сессия.

Место проведения конференции:

г. Алматы, отель «**RIXOS**», проспект Сейфуллина, 506/99.

Формы участия:

- Устный доклад и публикация тезисов в материалах конференции.
- Стендовый доклад и публикация тезисов в материалах конференции.
- Публикация тезисов в материалах конференции.
- Конкурс молодых ученых.
- Для подачи тезиса необходимо перейти на: <http://kzcardio.org/congress/2014.html>
- Для регистрации необходимо перейти на: <http://kzcardio.org/congress/2014.html>

Информация о I Евразийском Съезде Терапевтов и Конгресса Кардиологов Республики Казахстан размещена на сайте ОО «Ассоциация кардиологов»

www.kzcardio.org

Контактная информация:

Адрес и контактные телефоны Оргкомитета:

Почтовый адрес: 050000, г. Алматы, ул. Айтеке би, 120, НИИ Кардиологии и Внутренних болезней, каб. 211, оргкомитет.

Контактное лицо: ответственный секретарь – Жарылкасынова Раушан Каналбековна, координатор по БСК НИИ К и ВБ

Телефон: рабочий: 8(727) 233-00-52; мобильный: 8701-725-72-29; Факс: 8(727) 279-98-38;

Электронный адрес: org-comitet@ncvb.kz

Острый бронхообструктивный синдром: рекомендации для практического врача



Лещенко И.В.*

Уральская государственная медицинская академия, г. Екатеринбург

Бронхообструктивный синдром (БОС), несмотря на его различные клинико-функциональные и цитоморфологические проявления, является типичным для бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких. Для оказания неотложной помощи при остром БОС необходимы ингаляционные короткодействующие бронходилататоры (КДБД) и глюкокортикостероиды. Беродуал является лидером среди КДБД при оказании неотложной помощи при остром БОС. Установлены несомненные клинические преимущества небулайзерной терапии острого БОС Беродуалом и Пульмикортом. При тяжелом остром БОС при небулайзерной терапии в качестве рабочего газа применяется кислород.

Бронхиальная астма (БА) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) в связи с высокой распространенностью и продолжающимся возрастанием заболеваемости наряду с сердечно-сосудистой патологией относятся к наиболее частым неинфекционным болезням XXI века. Бронхообструктивный синдром (БОС), несмотря на его различные клинико-функциональные и цитоморфологические проявления, является типичным для БА и ХОБЛ. И хотя в настоящее время достигнуты определенные успехи в базисной терапии БА и ХОБЛ, применение короткодействующих бронхолитических препаратов для оказания неотложной помощи при развитии БОС сохраняет свою актуальность.

Обострение БА

Хорошо известно, что при оказании неотложной помощи боль-

ным с БОС препаратами первого ряда являются бронхолитические средства короткого действия и глюкокортикостероиды (ГКС). Ингаляционные бронхолитические препараты короткого действия назначаются при обострении, угрозе развития обострений или в качестве симптоматической терапии при БА, и необходимость в их назначении отражает, наряду с клинико-функциональными признаками, тяжесть течения заболевания (контролируемая, частично контролируемая, неконтролируемая БА) [1]. Безусловно, важная роль при оказании неотложной помощи больным с БОС принадлежит и ГКС.

В опубликованном совместном заявлении рабочей группы ATS/ERS (American Thoracic Society – Американское торакальное общество/ European Respiratory Society – Европейское респираторное общество)

указано, что в клинической практике обострения БА определяются как явления, характеризующиеся изменением предшествующего состояния пациента [2].

Обострение БА – это прогрессирующее усиление ее симптомов (кашля, свиста, стеснения в груди и/или одышки), которое не проходит после применения препарата для облегчения симптомов и беспокоит пациента, вынуждая его:

- применять ГКС (таблетки, суспензию или инъекции), или
- повышать в течение хотя бы 3 дней стабильную поддерживающую дозу ГКС, назначенного лечащим врачом по месту жительства, или
- применять системные ГКС (СГКС) в течение хотя бы 3 дней.

Обострение БА считается завершившимся через 7 дней после приема последней дозы перорального или небулизированного ГКС (через 10 дней после введения инъекционного ГКС). Состояние, при котором

*Игорь Викторович Лещенко – профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии Уральской государственной медицинской академии, науч. рук. Медицинского объединения «Новая больница», г. Екатеринбург.

по истечении этого периода опять возникает необходимость в применении ГКС, рассматривается как новое обострение.

Тяжесть обострения БА

Так называемые легкие обострения БА врачу в практической работе невозможно отличить от преходящей утраты контроля БА. В связи с этим определение «легкое обострение БА» утратило свое значение. Умеренное обострение рассматривается как ухудшение симптомов, требующее приема системных или небулизированных ГКС. Тяжелое обострение рассматривается как ухудшение симптомов, требующее назначения кислородотерапии или респираторной поддержки, приема системных или небулизированных ГКС и помещения в отделение реанимации и/или интенсивной терапии (ОРИТ).

В табл. 1 представлены критерии тяжелого обострения БА.

Согласно GINA (Global Initiative for Asthma – Глобальная инициатива по БА), для своевременного определения необходимости в усилении базисной терапии БА рекомендуется оценивать потребность в повторных ингаляциях β_2 -агонистов быстрого действия в течение более 1–2 дней. На всех ступенях лечения БА в состав терапии должен быть включен препарат для купирования приступов [1]. Успех терапии обострения БА зависит от таких факторов, как

тяжесть обострения, опыт медицинского персонала, выбор терапии, доступность лекарств, оборудование (устройства) для оказания неотложной помощи. Основой лечения обострения БА является многократное назначение ингаляционных короткодействующих бронходилататоров (КДБД), раннее назначение ГКС, а при тяжелом обострении – обязательное кислородное сопровождение.

Обострение ХОБЛ

Что касается ХОБЛ, то развитие обострений, к сожалению, является характерной чертой течения этого заболевания и одной из частых причин обращения пациентов за медицинской помощью и госпитализации. При обострении ХОБЛ в изменившейся клинической ситуации необходимо более раннее увеличение доз бронхолитических препаратов, решение вопроса о применении ГКС и/или антибактериальных средств. Во всех случаях обострения ХОБЛ, независимо от тяжести обострения и причин, его вызвавших, назначают (если они не применялись ранее) ингаляционные бронхолитические лекарственные средства или увеличивают их дозу и/или кратность приема [3]. Необходимость назначения больным с обострением ХОБЛ бронхолитических препаратов и увеличения их разовой и суточной дозы связана со способностью бронходилататоров

улучшать бронхиальную проходимость дыхательных путей. Даже небольшое улучшение бронхиальной проходимости дыхательных путей у больных с обострением ХОБЛ приводит к снижению сопротивления дыхательных путей, уменьшению работы дыхания и в итоге к улучшению клинических симптомов. Кроме улучшения бронхиальной проходимости, β_2 -агонисты стимулируют мукоцилиарный транспорт за счет увеличения частоты биения ресничек клеток эпителия и снижают сосудистое сопротивление в большом и малом круге кровообращения.

Причиной обострений БА и ХОБЛ, как правило, является вирусная инфекция. Вирус гриппа или аденовирус посредством выделяющегося фермента нейраминидазы выводит из строя сбалансированный М-холинергический механизм. Цель медикаментозного воздействия при остром БОС заключается в блокаде M_1 - и M_3 -холинорецепторов аэрозолем антихолинергического препарата (АХП) ипратропия бромид (ИБ). Ипратропия бромид нейтрализует эффект поствирусной и бактериальной гиперреактивности вследствие торможения накопления гистамина в клетке. Одновременно ИБ блокирует влияние ацетилхолина на высвобождение лейкотриенов B_4 , способствует снижению активности нейтрофилов и оказывает противовоспалительное действие.

Таблица 1. Критерии тяжелого обострения БА

Тяжелое обострение БА	Жизнеугрожающее обострение БА
<ul style="list-style-type: none"> ■ Невозможность произнести фразу на одном выдохе ■ ПСВ <250 л/мин. или 50% от лучших значений для данного больного ■ ЧСС >110 в 1 мин. ■ ЧД >25 в 1 мин. ■ SpO₂ <95%, >92% при дыхании комнатным воздухом 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Аускультативная картина «немного» легкого ■ Цианоз ■ Артериальная гипотензия ■ Синдром «утомления» дыхательной мускулатуры ■ Сознание: оглушение, кома ■ ПСВ <100 л/мин. или 30% от лучших значений для данного больного ■ ЧСС <60 в 1 мин. ■ SpO₂ <92% при дыхании комнатным воздухом ■ PaO₂ <60 мм рт.ст. ■ PaCO₂ >45 мм рт.ст. ■ pH <7,35

Обозначения здесь и в табл. 2: ПСВ – пиковая скорость выдоха; ЧД – частота дыхания; ЧСС – частота сердечных сокращений; PaCO₂ – парциальное давление углекислого газа в артериальной крови; PaO₂ – парциальное давление кислорода в артериальной крови; pH – кислотно-щелочное состояние; SpO₂ – степень насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом, измеренная методом пульсоксиметрии

Оказание помощи при остром БОС

Еще в 1997 г. в Екатеринбурге нами была разработана первая в России программа (территориальный стандарт) по оказанию неотложной помощи больным БА, которая позднее получила одобрение на заседании коллегии Министерства здравоохранения Российской Федерации (№10–5/2376 от 23.12.2003 г.) [4]. За это время и у нас, и в целом по России был накоплен большой опыт по оказанию неотложной помощи больным с острым БОС, развивающимся при БА и ХОБЛ. Прежде чем излагать основные положения, касающиеся тактики ведения больных с острым БОС, остановимся на типичных ошибках врача при оказании неотложной помощи [5]:

- отсутствие кислородотерапии при снижении степени насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом (сатурации), измеренной методом пульсоксиметрии (SpO_2), менее 92% (у беременных при $SpO_2 < 95\%$);
- недостаточные разовая доза и кратность применения ингаляционных КДБД, особенно в течение 1-го часа неотложной терапии;
- парентеральное использование СГКС с отсроченным началом действия (дексаметазон).

Крайне важным при лечении тяжелого обострения БА является мониторинг клинических симптомов БА, показателей газового состава крови или уровня SpO_2 и пиковой скорости выдоха (ПСВ).

Определение показателей SpO_2 и ПСВ должно быть обязательным у больных с астматическим приступом, обострением ХОБЛ в условиях скорой медицинской помощи (СМП), в кабинетах терапевта и пульмонолога, в приемном покое, в общей врачебной практике (ОВП), иными словами, в любом лечебном учреждении, где оказывается неотложная помощь при остром БОС.

Бронхолитические препараты короткого действия являются, по сути, универсальными средствами при проведении неотложной («скорпомощной») терапии при наиболее часто встречающихся в практике интерниста заболеваниях – БА и ХОБЛ [1, 3, 6]. В этой связи врачу или пациенту, если он лечится самостоятельно, для принятия решения об использовании быстродействующих бронхолитических препаратов необходимо понимать, в каких случаях требуется «скорпомощная» терапия. По своему бронхолитическому эффекту β_2 -агонисты и АХП существенно не различаются. Преимущество β_2 -агонистов по отношению к АХП заключается в более быстром начале бронхолитического действия. Механизм действия β_2 -агонистов опосредуется через повышение уровня внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата, что приводит к расслаблению гладкой мускулатуры бронхов и повышению бронхиальной проходимости. В основе механизма влияния АХП короткого действия (ИБ) лежит предотвращение увеличения внутриклеточной концентрации ионов

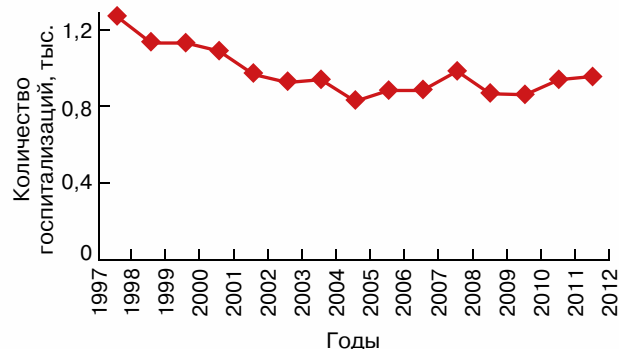


Рисунок 1. Число больных БА, госпитализированных бригадами СМП в Екатеринбурге (в 1997 г. – 1251 госпитализация, в 2012 г. – 775 госпитализаций)

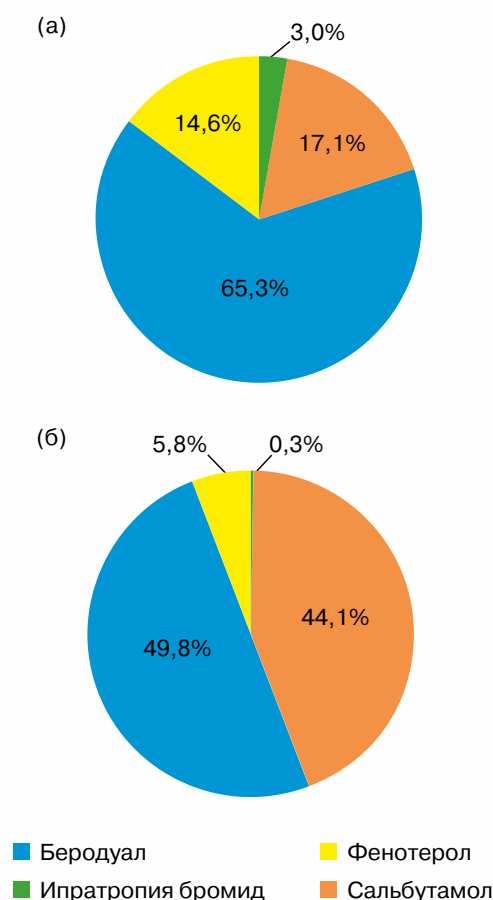


Рисунок 2. Соотношение потребления ингаляционных КДБД в Свердловской области в 2012 г.: а – по программе ОНЛП, б – по программе РЛО

кальция в результате взаимодействия ацетилхолина с мускариновыми рецепторами, расположенными в гладких мышцах бронхов. Эту группу препаратов отличает высокая безопасность и хорошая переносимость.

Более эффективной у больных с тяжелым обострением БА и выраженной бронхиальной обструкцией (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФV_1$) $< 1,0$ л или ПСВ < 140 л/мин.) была комбинированная терапия небулизированными растворами короткодействующих бронхолитических средств в сочетании с будесонидом, чем аналогичная бронхолитическая терапия в сочетании

с СГКС [1]. В мета-анализе, проведенном еще в 1998 г. и включавшем 10 рандомизированных контролируемых исследований, было установлено, что комбинированная терапия по сравнению с монотерапией симпатомиметиками у больных БА приводит к большему приросту ОФВ₁, ПСВ, а также к снижению риска госпитализации на 21% [8].

Собственная доказательная база в отношении преимущества фиксированной комбинации ингаляционных короткодействующих фенотерола и ИБ (Беродуал) в сочетании с суспензией будесонида для купирования остро развившегося астматического приступа по сравнению с парентеральной бронхолитической и ГКС-терапией начала формироваться в 1991 г. [5]. В качестве средства доставки был выбран небулайзер, в дальнейшем метод небулайзерной терапии получил повсеместное распространение в лечебных учреждениях Российской Федерации. За 15-летний период применения в качестве средства неотложной помощи небулизированного раствора фиксированной комбинации фенотерола и ИБ количество госпитализируемых больных с астматическим приступом на СМП в Екатеринбурге сократилось в 1,6 раза, при том что число больных БА за этот период увеличилось более чем в 2 раза (рис. 1).

По данным Министерства здравоохранения Свердловской области, Беродуал на протяжении многих лет является несомненным лидером среди бронхолитических препаратов, предназначенных для симптоматической терапии у больных БА и ХОБЛ и отпускаемых по льготным рецептам по федеральной программе «Обеспечение необходимыми лекарственными препаратами» (ОНЛП) и областной программе «Региональное льготное обеспечение» (РЛО): частота его отпуска по этим программам составляет 65,3 и 49,8% соответственно.

На рис. 2 представлено соотношение потребления ингаляционных КДБД по программам ОНЛП и РЛО в Свердловской области в 2012 г.

Одним из очевидных преимуществ указанного препарата является возможность его применения как в виде дозированного аэрозоля, так

и с помощью небулайзера. В последнем случае высокая эффективность препарата дополняется преимуществами небулайзерной терапии.

Преимущества небулайзерной терапии хорошо известны, основными из них являются:

- достаточно высокая легочная депозиция (30–45%) [9];
 - возможность использования при жизнеугрожающих состояниях;
 - своевременная доставка терапевтической дозы необходимого лекарственного вещества.
- К абсолютным показаниям для проведения небулайзерной терапии относятся [10]:
- невозможность доставки лекарственного препарата в дыхательные пути никаким другим видом ингаляторов;
 - необходимость доставки препарата в альвеолы;
 - необходимость быстрого достижения лечебного эффекта;
 - инспираторный поток менее 30 л/мин.;
 - неспособность пациента задержать дыхание более 4 с.;
 - снижение инспираторной жизненной емкости легких менее 10,5 мл/кг (например, <135 мл у больного с массой тела 10 кг при норме 1500 мл);
 - двигательные расстройства, нарушения сознания.

При применении небулайзерной терапии требуется соблюдение соответствия небулайзера и компрессора. При случайной комбинации любого небулайзера с любым компрессором не могут быть гарантированы оптимальные рабочие качества небулайзерной системы и максимальный эффект. Температура раствора в идеале должна соответствовать температуре тела. Во время ингаляции температура раствора может снижаться на 10°C и более, что увеличивает вязкость раствора и замедляет выход аэрозоля. Кроме того, необходимо учитывать срок службы небулайзера («старение» небулайзера), частоту мытья и чистки камеры. При отсутствии обработки небулайзера качество продукции аэрозоля уменьшается в среднем на 40%, снижается скорость воздушной

струи и увеличивается диаметр частиц аэрозоля.

В данной статье мы не будем останавливаться на характеристиках различных небулайзеров, однако хотим обратить внимание медицинского персонала, оказывающего неотложную помощь больным с острым БОС, на то, что успех небулайзерной терапии определяется следующими показателями [11, 12]:

- количеством выхода аэрозоля (колебания составляют от 0,98 до 1,86 мл);
- величиной респираторной фракции аэрозоля (от 22 до 12%);
- скоростью доставки частиц респираторной фракции препарата (от 0,03 до 0,29 мл/мин.);
- средней величиной депозиции препарата в легких (разница в 5 раз для разных типов небулайзеров) и средней орофарингеальной депозицией (разница в 11 раз).

Ранее нами были установлены несомненные клинические преимущества при СМП у больных с астматическим приступом небулайзерной терапии Беродуалом и Пульмикортом по сравнению с парентеральным введением эуфиллина и СГКС: при использовании указанных препаратов было отмечено сокращение финансовых расходов на оказание неотложной помощи до 35,8% [13].

В табл. 2 представлен алгоритм оказания неотложной помощи больным с острым БОС в условиях СМП, ОВП, в поликлинике и приемном покое [5].

При тяжелом остром БОС у больных БА и ХОБЛ сохраняются те же принципы оказания неотложной помощи.

Ниже приведен алгоритм оказания неотложной помощи при тяжелом остром БОС у больных БА и ХОБЛ в ОРИТ [5].

1. Ингаляции увлажненного кислорода (скорость потока 2–3 л/мин.).
2. Ингаляции небулизированных растворов 0,5–1,0 мг фенотерола (10–20 капель), или 2,5 мг сальбутамола (2,5 мл), или 2,0 мл Беродуала (40 капель) с

Таблица 2. Алгоритм оказания неотложной помощи при остром БОС у больных БА и ХОБЛ в условиях СМП, ОВП, в поликлинике и приемном покое (по [5])

Клинико-anamnestические сведения и функциональные показатели	Неотложные лечебные мероприятия
1. Острый БОС средней тяжести	
1.1. Жалобы на свистящие хрипы, затруднение разговора (фразы) 1.2. Отхождение мокроты с трудом 1.3. ЧД до 24 в 1 мин. 1.4. ЧСС до 110 в 1 мин. 1.5. ПСВ ≥ 250 л/мин. или $>50,0\%$ от должной или наилучшей индивидуальной величины 1.6. $SpO_2 \geq 92,0\%$	Небулайзерная терапия 1.1. Ингаляции 2,0 мл (40 капель) раствора Беродуала или 2,5 мг (2,5 мл) сальбутамола с суспензией будесонида 1–2 мг 1.2. Повторные ингаляции 2,0 мл небулизированного раствора Беродуала или 2,5 мг сальбутамола с физиологическим раствором 2 мл через 20–30 мин. дважды (при необходимости трехкратно в течение 1-го часа) Терапия с использованием ДАИ 1.3. В случае отсутствия возможности проведения небулайзерной терапии ингаляции с помощью ДАИ (Беродуал, сальбутамол через спейсер 2–4 дозы) в сочетании с преднизолоном (90 мг парентерально или 20 мг внутрь) 1.4. Повторные ингаляции Беродуала или сальбутамола через спейсер (2–4 дозы) через 20–30 мин. (при необходимости трехкратно в течение 1-го часа)
Оценка состояния больного через 30–60 мин. от начала неотложной терапии	
А. При улучшении состояния	
1.7. Жалоб на свистящие хрипы нет, речь свободная 1.8. ЧД <20 в 1 мин. 1.9. ЧСС <100 в 1 мин. 1.10. ПСВ >320 л/мин. или $>60,0\%$ от должной или наилучшей индивидуальной величины	1.5. Рекомендуется продолжить ингаляции КДБД по 2 дозы 4 раза в сутки через небулайзер при наличии его в индивидуальном пользовании или при помощи ДАИ через спейсер в течение 24 ч. 1.6. Врачу СМП рекомендовать больному обратиться к участковому терапевту, врачу ОВП в течение 1–2 сут. для решения вопроса о госпитализации больного, определения трудоспособности и назначения или коррекции базисной терапии по поводу БА или ХОБЛ или 1.7. Врачу ОВП, поликлиники, дежурному врачу приемного покоя решить вопрос о госпитализации больного
Б. При отсутствии улучшения состояния	
1.11. Клинико-функциональные показатели не соответствуют указанным выше параметрам	1.8. Повторить ингаляции растворов бронхолитических препаратов или аэрозолей бронхолитических средств в дозах, указанных в пунктах 1.2 и 1.4, в течение последующего часа 1.9. При отсутствии эффекта – госпитализация в неотложном порядке
2. Острый тяжелый БОС	
2.1. Жалобы на свистящие хрипы, затруднение речи (отдельные фразы) 2.2. ЧД ≥ 24 в 1 мин. 2.3. ЧСС ≥ 110 в 1 мин. 2.4. ПСВ ≤ 250 л/мин. или $\leq 50,0\%$ от должной или наилучшей индивидуальной величины 2.5. $SpO_2 < 90,0\%$	Небулайзерная терапия (рабочий газ – кислород) 2.1. Ингаляции 2,0 мл (40 капель) раствора Беродуала или 2,5 мг (2,5 мл) сальбутамола с суспензией будесонида 2 мг 2.2. Повторные ингаляции 2,0 мл небулизированного раствора Беродуала или 2,5 мг сальбутамола с физиологическим раствором 2 мл через 20 мин. дважды (всего трехкратно в течение 1-го часа) Терапия с использованием ДАИ 2.3. Ингаляции увлажненного O_2 2.4. В случае отсутствия возможности проведения небулайзерной терапии ингаляции с помощью ДАИ (Беродуал, сальбутамол через спейсер 2–4 дозы) в сочетании с преднизолоном (90 мг парентерально или 20 мг внутрь). Повторное применение ингаляций Беродуала или сальбутамола через спейсер (2–4 дозы) через 20 мин. (всего трехкратно в течение 1-го часа)
Оценка состояния больного через 60 мин. от начала неотложной терапии	
А. При улучшении состояния	
2.6. Уменьшение свистящих хрипов, речь свободнее (свободные фразы, предложения), улучшение отхождения мокроты 2.7. ЧД ≤ 25 в 1 мин. 2.8. ЧСС ≤ 110 в 1 мин. 2.9. ПСВ ≥ 250 л/мин. или $\geq 50,0\%$ от должной или наилучшей индивидуальной величины 2.10. $SpO_2 \geq 92,0\%$	2.5. Повторить ингаляции растворов бронхолитических средств через небулайзер или аэрозолей через спейсер в той же разовой дозе (пункт 2.2 или 2.4) 2.6. Продолжить ингаляции увлажненного кислорода под контролем SpO_2

Клинико-anamnestические сведения и функциональные показатели	Неотложные лечебные мероприятия
Оценка состояния больного через 90 мин. от начала неотложной терапии	
А. При улучшении состояния	
2.11. Немногочисленные свистящие хрипы, речь свободная 2.12. ЧСС ≤ 100 в 1 мин. 2.13. ПСВ ≥ 320 л/мин. или $\geq 60,0\%$ от должной или наилучшей индивидуальной величины 2.14. SpO ₂ $\geq 92\%$	2.7. Госпитализация больного в терапевтическое отделение
Б. При отсутствии улучшения состояния через 60 мин. от начала неотложной терапии	
2.15. Клинико-функциональные показатели не достигли указанных выше параметров	2.8. Экстренная госпитализация больного 2.9. Кислородотерапия
3. Развитие угрожающего для жизни больного состояния	
3.1. Спутанность сознания 3.2. Цианоз 3.3. При аускультации картина «немого» легкого 3.4. Брадикардия 3.5. ПСВ ≤ 100 л/мин. или $< 30,0\%$ от должной или наилучшей индивидуальной величины 3.6. SpO ₂ $< 88,0\%$	3.1. Экстренная госпитализация больного (при угрозе остановки дыхания интубация) 3.2. Кислородотерапия

Обозначения: ДАИ – дозированный аэрозольный ингалятор.

физиологическим раствором (общее количество раствора 4 мл). Ингаляции повторяют через 20–30 мин. В качестве рабочего газа для небулайзерной терапии используется кислород.

3. Если применяются короткодействующие β_2 -агонисты (сальбутамол, фенотерол), дополнительно назначаются ингаляции ИБ 2 мл (500 мкг) через 6 ч.

4. Ингаляции небулизированных растворов КДБД повторяют каждый час в течение 3–4 ч., затем через 4–6 ч. в дозах: 0,5–1,0 мг фенотерола, или

2,5 мг сальбутамола, или 2,0 мл Беродуала.

5. Системные ГКС – преднизолон до 6 мг/кг/сут. внутривенно, или 0,50–0,15 мг/кг/сут. внутрь, или (предпочтительно) ингаляции небулизированной суспензии будесонида 2 мг (4 мл) 2–4 раза в сутки.

6. В случае применения суспензии будесонида препарат назначается одновременно с растворами КДБД.

Продолжительность лечения небулизированными лекарственными препаратами при тяжелом обострении БА и ХОБЛ составляет 1–10 дней.

Заключение

Небулайзерная терапия при остром БОС является высокоэффективным и доступным методом. При применении КДБД при остром БОС необходимо соблюдение оптимальной кратности, при тяжелом БОС в качестве рабочего газа используется кислород.

Строгое соблюдение практикующими врачами разработанных стандартов оказания медицинской помощи больным с различной патологией, безусловно, принесет ожидаемый результат как пациентам, так и врачам.

Список литературы:

1. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. Updated 2011 // <http://www.ginasthma.org>
2. Reddel H.K. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2009. V.180. №1. P.1962.
3. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Revised 2011 // <http://www.goldcopd.org>
4. Клинико-организационное руководство по оказанию неотложной помощи при бронхиальной астме (территориальный стандарт). Екатеринбург, 2003.
5. Лещенко И.В., Пономарев А.С. // Пульмонология. 2006. №6. С.12.
6. Reddel T.W., Barnes D.J. // Eur. Respir. J. 2006. V.28. №1. P.182.
7. Авдеев С.Н. и др. // Пульмонология. 2006. №4. С.61.
8. Pauwels R. // Eur. Respir. Rev. 1998. V.8. №55. P.225.
9. Dolovich M. // J. Aerosol. Med. 1999. V.12. Suppl.1. P. S9.
10. O'Donohue W.J. Jr. // Chest. 1996. V.109. №3. P.814.
11. Loffert D.T. et al. // Chest. 1994. V.106. №6. P.1188.
12. Thomas S.H. et al. // Eur. Respir. J. 1991. V.4. №5. P.616.
13. Лещенко И.В., Царькова С.А. // Пульмонология. 2001. №4. С.96.

Впервые опубликовано в журнале «Атмосфера. Пульмонология и аллергология», 2/2013, с.18–2

BER.KZ.2014.06

Современные подходы к лабораторной диагностике аллергических заболеваний



Зайков С.В., Богомолов А.Е.,
Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова,
г. Винница

Традиционно диагностика аллергических заболеваний (АЗ) основана на последовательном (этапном) применении ряда методов исследования, к которым относят: 1) клиничко-анамнестический (сбор жалоб и анамнеза); 2) физикальный; 3) кожные тесты с аллергенами; 4) провокационные (бронхиальные, назальные, конъюнктивальные, сублингвальные, гастроинтестинальные и пр.) тесты с ними; 5) лабораторно-инструментальный (общелабораторные методы и специфические лабораторные тесты с аллергенами); 6) функциональный и инструментальный (ринопневмометрия, спирография, пикфлоуметрия, эндоскопия полости носа и трахеобронхиального дерева, рентгенография и томография придаточных пазух носа и органов грудной клетки); 7) консультирование пациентов у других специалистов. В рамках данной статьи мы остановимся на современных подходах к лабораторной диагностике АЗ, рациональный выбор методов которой позволяет врачу не только диагностировать аллергопатологию, но и выявить гиперчувствительность (ГЧ) к «виновным» для пациента аллергенам (Ал).

В основе современной лабораторной диагностики АЗ должны лежать современные стандартизованные и хорошо апробированные методы, имеющие доказательную базу. Это особенно важно в таких ситуациях:

- когда невозможно отменить противоаллергические препараты в периоде тестирования;
- имеется выраженная ГЧ к Ал и анафилактические реакции в анамнезе;
- обследование пациента проводится в периоде обострения АЗ;
- необходимо установить диагноз АЗ в раннем детском возрасте;
- имеется множественная ГЧ к Ал, а сроки обследования пациента ограничены;
- изменена реактивность кожи, что приводит к ложноотрицательным и ложноположительным результатам кожного те-

стирования;

- необходимо одновременное обследование пациента с использованием большого количества лекарственных препаратов и других химических веществ;
- имеет место сложный дифференциально-диагностический случай;
- обследование необходимо в период проведения аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ);
- возникает необходимость в дистанционном обследовании пациента.

Основными задачами лабораторной диагностики АЗ при этом являются:

- определение типов аллергической реакции (АР), установление ГЧ к Ал (специфическая алергодиагностика);
- выявление характера и степени иммунных нарушений (им-

мунодиагностика);

- характеристика патогенетических звеньев, типичных для конкретного АЗ (клиническая лабораторная диагностика).

Прежде чем выбрать тот или иной лабораторный метод специфической алергологической диагностики для конкретного пациента, врач-аллерголог анализирует анамнез, клинические проявления заболевания в прошлом и настоящем с целью определения круга предполагаемых Ал и типа АР. Следует учитывать, что существующие лабораторные методы выявляют только состояние сенсибилизации к определенным Ал, поэтому результаты лабораторной диагностики не могут служить единственным доказательством того, что именно данный Ал является этиологическим фактором АЗ. Поэтому в тандеме клиницист – лаборант именно клиницист должен определять стратегию и тактику диагностики АЗ.

Таблица 1. Методы лабораторной идентификации Ал в зависимости от ведущего типа АР
(Пухлик Б.М., 2011)

Тип реакции	Клинические формы АЗ (Ал)	Лабораторные методы идентификации Ал
I (IgE – зависимый, реагиновый)	Анафилактический шок, крапивница, отёк Квинке, бронхиальная астма, аллергический ринит, конъюнктивит, пищевая, инсектная, латексная аллергия, атопический дерматит (неинфекционные Ал, пищевые лекарственные вещества)	Определение специфического IgE научно доказанными методами (радиоаллергосорбентный тест, иммуноферментный анализ, хемилюминесцентный (МАСТ-тест) анализ), а также непрямыми методами, среди которых наиболее пригодны базофильные тесты, тест торможения миграции лейкоцитов в капиллярах, определение показателя повреждаемости нейтрофилов, тест торможения миграции лейкоцитов в полости рта, реакция пассивной гемагглютинации, нефелометрический вариант микропреципитации по Уанье, иммунофлюорисцентные тесты, иммунотермистометрия, тест выделения гистамина под влиянием Ал
II (цитотоксический)	Гемопатии (гемолитическая анемия, лейкопения, тромбоцитопения, агранулоцитоз, панцитопения) (лекарства, химические, органические вещества)	Прямой тест дегрануляции базофилов, тест стимуляции базофилов Ал, тест угнетения Ал люминолзависимой хемилюминесценции сенсibilизированных лейкоцитов, реакция аллергенспецифического повреждения гранулоцитов (РАПГ), тест выделения гистамина под влиянием Ал, реакция выбросов ионов калия из сенсibilизированных лейкоцитов под влиянием Ал
III (иммунокомплексный)	Сывороточная болезнь, экзема, поражение иммунными комплексами внутренних органов, экзогенный аллергический альвеолит, артросподобные реакции, анемия, агранулоцитоз, аллергический васкулит (аутоаллергены)	Иммунофлюорисцентные тесты, реакции преципитации, определение иммунных комплексов, иммунотермистометрия, радиоиммунный и иммуноферментный методы определения специфических IgG- и IgM-антител
IV (замедленная ГЧ)	Контактный дерматит, фотоаллергический дерматит, эритемато-везикулярные дерматиты, геморрагический васкулит, латексная аллергия (инфекционные, химические Ал)	Реакция ингибции миграции лейкоцитов (макро- и микрометод), тест розеткообразования, реакция бластной трансформации лимфоцитов (макро- и микрометод), хемилюминесцентный анализ

При планировании лабораторной диагностики и необходимости применения специфических методов исследования следует учитывать существующие различия в иммунологических механизмах различных типов АР, так как большинство лабораторных методов дает информацию лишь относительно конкретных участников иммунного реагирования (например, выявлять специфические антитела классов IgE при АР анафилактического типа, IgG или IgM при АР цитотоксического или иммунокомплексного типа, сенсibilизированные лимфоциты при АР замедленного типа). Таким образом, именно предположение клинициста о ведущих патогенетических механизмах АЗ у конкретно-

го пациента обуславливает выбор адекватных методов его последующего лабораторного обследования, что нашло свое отражение в данных, приведенных в табл. 1.

В практике клинико-диагностических лабораторий до сих пор проводится определение уровня общего IgE, хотя изолированная диагностическая ценность этого показателя в аллергологии невысока, поскольку повышение его уровня характерно не только для АЗ, а нормальные показатели общего IgE совершенно не исключают наличие аллергопатологии. В табл. 2 приведены основные причины изменения уровня общего IgE в сыворотке крови. В данной ситуации определение уровней общего IgE может играть лишь ориенти-

ровочную роль при обследовании пациентов с АЗ, в первую очередь из-за возможности наличия атопии без клинических проявлений. В связи с этим в настоящее время в странах ЕС и США его измерение практически не используется для скрининга и диагностики АЗ. Определение уровня общего IgE можно использовать при аллергическом бронхолегочном аспергиллезе для оценки эффективности фармакотерапии, для определения показаний к проведению терапии омализумабом и подбора начальных доз препарата.

Кроме того, при АЗ уровень сывороточного общего IgE может варьировать в зависимости и от типа заболевания, что также снижает

Таблица 2. Перечень заболеваний, сопровождающихся повышением или понижением общего IgE сыворотки крови

Болезни и состояния	Возможные причины
I. Повышенное содержание IgE	
A3, обусловленные IgE-антителами:	Множественные аллергены:
а) Атопические болезни	пыльцевые
Аллергический ринит	пылевые
Атопическая бронхиальная астма	эпидермальные
Атопический дерматит	пищевые
Аллергическая гастроэнтеропатия	лекарственные препараты
б) Анафилактические болезни	химические вещества
Системная анафилаксия	металлы
Крапивница (ангионевротический отек)	чужеродный белок
Аллергический бронхопульмональный аспергиллез	Неизвестны
Гельминтозы	IgE-антитела, связанные с защитным иммунитетом
Гипет-IgE-синдром (синдром Джоба)	Дефект Т-супрессоров
Селективный IgA-дефицит	Дефект Т-супрессоров
Синдром Вискотта-Олдрича	Неизвестны
Тимусная аплазия (синдром Ди-Джорджи)	Неизвестны
IgE-миелома	Неоплазия IgE-продуцирующих плазматических клеток
Реакция «трансплантат против хозяина»	Дефект Т-супрессоров
II. Сниженное содержание общего IgE	
Атаксия-телеангиэктазия	Дефекты Т-клеток

Таблица 3. Уровень общего IgE при некоторых патологических состояниях

Патологические состояния	Содержание IgE (кЕ/л)
Аллергический ринит	120–1000
Атопическая бронхиальная астма	120–1200
Атопическая дерматит	80–14 000
Аллергический бронхолегочный аспергиллез:	
–ремиссия	80–1000
–обострение	1000–8000
Гипет-IgE-синдром	1000–14 000
IgE-миелома	15 000 и выше

диагностическую ценность данного показателя (табл. 3).

В связи с этим при интерпретации показателей общего IgE следует учитывать ряд факторов.

Около 30% больных АЗ имеют уровень общего IgE в пределах нормативных значений.

Часть больных бронхиальной астмой могут иметь ГЧ только к одному Ал, в результате чего уровень общего IgE может быть в пределах нормы, а результаты кожных проб и специфического IgE будут положительными.

Концентрация общего IgE в сыворотке крови также повышает-

ся при неатопических состояниях (глистная инвазия, иммунодефицитные состояния, бронхопульмональный аспергиллез) с последующей нормализацией ее после соответствующего лечения.

Хроническая рецидивирующая крапивница и ангионевротический отек не являются обязательными показаниями для определения общего IgE, так как чаще имеют неаллергическую природу.

Границы нормы, определенные для европейцев, не могут быть применены для представителей зон, эндемичных по гельминтозам.

В связи с вышесказанным значительно большую диагностическую ценность в аллергологии приобретает определение у пациента уровня специфических IgE. Основные показания и противопоказания для этого метода указаны ниже.

Показания и противопоказания к определению специфического IgE

Показания к исследованию

Дифференциальная диагностика между IgE-зависимым и не-IgE-зависимым механизмами АР.

Противопоказания к постановке кожных тестов.

- Невозможность выявления Ал при помощи анамнеза, пищевого дневника и пр.
- Противоречие между результатами прик-тестов и данными анамнеза.
- Недостаточный эффект АСИТ, назначенный по результатам кожных проб.
- Дермографизм и распространенный дерматит.
- Ранний детский и пожилой возраст.
- Гипо- или гиперреактивность кожи.
- Невозможность отмены противоаллергической терапии препаратами, влияющими на результаты кожных проб.
- Отрицательное отношение больного к кожным пробам.
- Наличие в анамнезе системных АР на кожные пробы.
- Несоответствие результатов кожных проб данным анамнеза и клинической картины АЗ.
- IgE-зависимая пищевая аллергия.
- Необходимость количественной оценки чувствительности и специфичности Ал.
- Уровень общего IgE сыворотки крови более 100 кЕ/л.
- Нецелесообразность исследования
- АЗ с удовлетворительными результатами АСИТ по данным кожных проб.
- Не-IgE-зависимый механизм АР.

К преимуществам методов определения специфических IgE (sIgE) для диагностики АЗ относятся: безопасность, отсутствие влияния на состояние кожи фармакопрепаратов, независимость от кооперации с пациентом (особенно с детьми), хорошая воспроизводимость, исключение ложноположительных и ложноотрицательных результатов кожных тестов, однократная инвазивность при заборе крови, возможность дистанционного обследования пациента. Однако данные методы имеют и недостатки: большая стоимость обследования и меньшая чувствительность по сравнению с кожными тестами, отсутствие в ряде лабораторий условий для их проведения,

достаточно длительное время для получения результатов, возможность фиксации только циркулирующего IgE, наличие перекрестных реакций между ингаляционными и пищевыми Ал, невозможность распознавания небелковых Ал. Кроме того, определение уровня специфических IgE обычно менее чувствительно, чем проведение кожных прик-тестов с Ал, титр sIgE далеко не всегда связан с тяжестью симптомов АЗ, оценка значимости повышения концентрации сывороточного IgE зависит от метода исследования, вида Ал, возраста пациента и характера заболевания. В ряде случаев у пациентов регистрируются ложноположительные (вследствие повышенного уровня общего IgE, формирования иммунных комплексов IgG-IgE и генерации ложного связывания IgE) или ложноотрицательные (вследствие выработки специфических анти-IgE-антител класса IgG, возможности связывания части общего уровня IgE перекрестными Ал, связывания sIgE с тучными клетками до их обнаружения в сыворотке). В связи со всем этим данный вид лабораторного тестирования не рекомендуется проводить изолированно без сбора анамнеза и кожных проб с Ал.

В настоящее время существует не просто несколько методов, а несколько принципиально различающихся подходов к определению sIgE, рациональный выбор которых определяется как клинической задачей и декларированными преимуществами того или иного метода, так и некоторыми специфическими ограничениями, существующими для большинства из них. Так, методы определения sIgE в первую очередь делятся на выполняемые *in vivo* и *in vitro*. Тесты *in vivo* используются для определения ГЧ к индивидуальным Ал, но, к сожалению, имеют целый ряд не только аналитических, но и серьезных клинических ограничений. Тесты для определения специфических IgE *in vitro* разрабатываются с 1960-х годов, а подход к *in vitro* диагностике sIgE несколько раз подвергался ключевым изменениям, что отразилось в понятии «новое поколение» *in vitro* тестов для sIgE. Все без исключения методы

in vitro определения абсолютно безопасны для пациента, поскольку не требуют внесения, в организм больного, дополнительных количеств Ал. Кроме того, при определении аллергенспецифических антител *in vitro* возможно определение не только отдельных Ал, но и их «панелей» – групп из нескольких родственных Ал, иммобилизованных на твердофазном носителе. Подобный подход очень удобен при обследовании больных с множественной сенсibilизацией к различным Ал. Он в значительной мере позволяет снизить количество шагов на пути от первоначального направления на анализ до получения его результатов. С одной стороны, это экономически выгодно, поскольку означает снижение общей стоимости исследования и его продолжительности. С другой стороны, «панельное» исследование дает возможность прогнозировать риск развития АР при контакте с новыми Ал, гомологичными к уже имеющимся в списке пациента.

Однако существенным ограничением применения *in vitro* методов до последнего времени служил тот факт, что они направлены на регистрацию аллергенспецифических IgE-антител, циркулирующих в крови. Поскольку продолжительность жизни свободных IgE не превышает нескольких дней, то наибольшая достоверность результатов *in vitro* исследований достигается при анализе проб, отобранных в острой фазе АЗ. В настоящее время существуют методы, направленные на регистрацию аллергенспецифических IgG, G4, А-антител, что существенно повышает шанс обнаружения причинно-значимых Ал вне зависимости от времени обострения АЗ.

Иммуноферментный анализ (ИФА, enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA), с помощью которого проводится количественное определение аллергенспецифических IgE в крови больного, основывается на том, что на первом этапе исследования испытуемый Ал ковалентно связывается с твердой фазой (бумажный диск, активированный полимер и др.). При добавлении сыворотки больного происходит связывание Ал, фиксированного

на твердой фазе, с антителом, если в сыворотке присутствуют соответствующие данному Ал антитела. После отмывания несвязавшихся IgE добавляются антитела против IgE, меченные флуорохромом (пероксидазой хрена, бета-галактозидазой и др.). В дальнейшем происходит образование комплекса: Ал на твердой фазе + специфический IgE + антитела анти-IgE (антитела против IgE). Несвязавшиеся антитела удаляются. Уровни специфического IgE-связывания определяются по интенсивности свечения (реакция оценивается в интервале 1–4-го класса). Чем выше показатель свечения по отношению к негативному контролю (сыворотка, в которой отсутствуют специфические IgE-антитела), тем больше специфических IgE в сыворотке пациента. Специфический характер реакции учитывается на основе позитивного контроля (IgE-связывание интенсивностью 4-го класса). Ценность этого метода состоит в том, что для его проведения сразу с большим количеством Ал требуется небольшое количество сыворотки крови.

Иммуноблоттинг (иммуноблот) является высокоспецифичным и высокочувствительным референтным методом, подтверждающим диагноз для пациентов с положительными или неопределенными результатами анализов, полученных в том числе при помощи реакции пассивной гемагглютинации или ИФА. Этот метод выявления антител к отдельным Ал основан на постановке ИФА на нитроцеллюлозных мембранах, на которые в виде отдельных полос нанесены специфические белки, разделенные гель-электрофорезом. В том случае, если имеются антитела против определенных антигенов, появляется видимая темная линия в соответствующем локусе стрипа. Уникальность иммуноблота заключается в его высокой информативности и достоверности получаемых результатов. При проведении исследования используют наборы двух типов – вестерн-блот и лайн-блот.

Наборы вестерн-блот содержат тестовые стрип-мембраны с электрофоретически разделенными на-

тивными антигенами соответствующих Ал в порядке их молекулярной массы. На мембраны могут быть также нанесены 1–2 дополнительные линии с клинически значимыми антигенами (вестерн-, лайн-блот). Это надежный подтверждающий метод, исключающий ложноположительные ответы и перекрестные реакции;

В наборах лайн-блот на тестовые стрип-мембраны нанесены только клинически значимые антигены (нативные, синтетические или рекомбинантные) в определенном порядке. Такой подход используется при дифференциальной диагностике нескольких Ал на одном стрипе.

Иммунохроматографический анализ (ИХА) основан на разделении частиц методом парной связки и реакции между антигеном/Ал и соответствующим ему антителом в биологических материалах (цельная кровь, сыворотка или плазма крови и пр.). Данный вид анализа проводится с помощью специальных экспресс-тестов, тест-полосок или тест-кассет. Взаимодействие (и окрашенная полоса) в контрольной зоне должны проявляться всегда, если анализ проведен правильно, независимо. В экспресс-тестах используются три типа антител:

- подвижные моноклональные антитела к исследуемому антигену или антителу, конъюгированные (сшитые) с коллоидным золотом – красителем, который можно легко идентифицировать даже в самых малых концентрациях. Эти антитела нанесены вблизи участка погружения тест-полоски в физиологическую жидкость;
- поликлональные антитела к исследуемому антигену или антителу, жестко иммобилизованные в тест-зоне полоски;
- вторичные антитела к моноклональным антителам, жестко иммобилизованные в контрольной зоне тест-полоски.

Технология ImmunoCAP определяет аллергенспецифических IgE, в основе которой лежит полностью автоматизированное иммуноферментное определение аллергенспецифи-

ческих IgE с хемилюминесцентным способом регистрации результатов. Идея данной технологии заключается в возможности обнаружения сверхнизких концентраций IgE-антител и других показателей в сверхмалом количестве крови пациента, что технически реализуется путем использования специального вспененного материала, производного бромцианактивированной целлюлозы. Благодаря своей пористой структуре материал имеет большую поверхность взаимодействия и обеспечивает высокую связывающую способность с нанесенным на него антигеном или антителом. Поверхность взаимодействия такого материала в 150 раз больше внутренней поверхности обычной пробирки. Для использования в автоматических установках, хранения и маркирования этот материал помещают в миниатюрный открытый специальный пластмассовый колпачок – CAP, специальная система промывки которого позволяет всего за несколько секунд получить полное отделение несвязанного вещества от пористого материала. Все это обеспечивает высокую точность исследований, их воспроизводимость и быстроту выполнения.

В настоящее время сформулированы особенности интерпретации исследований уровня sIgE, к которым традиционно относят: 1) доступность определения sIgE не должна преувеличивать его диагностическую роль в обследовании больных с АЗ; 2) обнаружение аллергенспецифического IgE (к какому-либо Ал или антигену) не доказывает, что именно этот Ал ответственен за клиническую симптоматику АЗ, в связи с чем окончательное заключение и интерпретация лабораторных данных должны быть сделаны только после их сопоставления с клинической картиной и данными анамнеза; 3) отсутствие sIgE в сыворотке крови не исключает возможности участия IgE-зависимого механизма, так как местный синтез IgE и сенсибилизация тучных клеток может происходить и в отсутствие sIgE в кровотоке (например, аллергический ринит); 4) антитела

других классов, специфичные для данного Ал, особенно класса IgG (IgG4), могут быть причиной ложноотрицательных результатов; 5) исключительно высокие концентрации общего IgE могут за счет неспецифического связывания с Ал давать ложноположительные результаты; 6) идентичные результаты для разных Ал не означают их одинакового клинического значения, так как способность к связыванию с IgE у разных Ал может быть различной.

В последние годы в аллергологии все большее значение приобретают иммунологические лабораторные тесты, которые условно можно разделить на 2 большие группы:

- неспецифические (направленные на выявление общих изменений иммунной системы при АЗ);
- специфические (выявление участвующих в иммунологической фазе АР антител и клеток).

В качестве неспецифических используют общий анализ крови, уровень скорости оседания эритроцитов (СОЭ), С-реактивного белка, тесты для определения субпопуляций Т- и В-лимфоцитов, уровня Ig различных классов, комплемента, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), различных аутоантител (например, при крапивнице), медиаторов аллергического воспаления и цитокинов, в большей степени участвующих в иммунном ответе на Ал: интерлейкин-4 (IL-4) – активация продукции IgE, IL-10, IL-5, гамма-интерферона и других. При этом определение абсолютного числа лимфоцитов, абсолютного количества Т-клеток CD4+ и соотношения CD4+CD8+ относят к простым и экономичным лабораторным тестам для диагностики Т-связанных реакций ГЧ замедленного типа. Через 6–18 часов после реакции с Ал на сенсibilизированных лимфоцитах усиливается экспрессия рецепторов к IL-2, уровень которой можно оценить с помощью моноклональных антител к CD25-антигену. С этой же целью можно определять наличие на лимфоцитах других молекул активации – CD69, CD71. Известно, что при стимуляции лимфоцитов

Ал усиливается выделение IL-5, IL-4, гамма-интерферона, но не IL-2 и фактора некроза опухоли альфа. АЗ могут сопровождаться изменениями картины периферической крови и уровня ее белковых фракций. При этом часто наблюдаются лимфоцитоз, возрастание содержания белковых фракций, снижение уровня тромбоцитов и альбуминов, повышение СОЭ, содержания лейкоцитов и эозинофилов. Оценка активации комплемента и выявление снижения его С3- и С4-компонентов, увеличения уровня ЦИК может свидетельствовать в пользу ГЧ к лекарственным препаратам, протекающей по иммунокомплексному типу.

Специфические IgG- и IgG4-тесты позволяют определить наличие аллергенспецифических IgG и IgG4 в сыворотке/плазме крови человека. Измерения уровня специфических IgG/IgG4 антител при помощи ИФА и иммунохроматографии используют в клинических исследованиях не только при АЗ, но и при пневмомикозах. Так, в процессе контроля эффективности АСИТ при инсектной аллергии у части больных наблюдается повышение уровня IgG и/или IgG4, которые считаются биомаркерами ГЧ к соответствующим Ал. Однако эти данные единичны и не нашли пока достаточного подтверждения. Определение IgG и их субклассов при пищевой аллергии не имеет клинического значения, так как регистрируется и у лиц без признаков аллергопатологии.

Специфический IgA-тест позволяет определить аллергенспецифические IgA, являющиеся частью естественной иммунной системы защиты организма, в сыворотке/плазме крови человека при помощи ИФА. Данные антитела присутствуют в слюне, на слизистой оболочке, а также в крови. Уровни специфического IgA могут возрастать при ответе иммунной системы на пищевые Ал.

Определение уровня высвобождения гистамина и лейкотриенов из базофилов после инкубации их с Ал относится к ценным методам лабораторной диагностики АЗ, хотя его проведение возможно только

в хорошо оснащенных лабораториях. Так, возможно измерение уровня гистамина и его метаболита (N-метилгистамина) в моче через 24 часа после развития анафилаксии. К лейкотриеновым тестам относится тест антигенной стимуляции базофилов (CAST® – Cellular Antigen Stimulation Test), технология которого основана на определении сульфидолейкотриенов (LTC4, LTD4, LTE4), секретируемых примированными IL-3 базофилами под действием Ал *in vitro*. Его также называют провокационным тестом *in vitro*. Благодаря синтезу сульфидолейкотриенов (sLT) *de novo* анализ CAST® обладает высочайшей специфичностью по сравнению с классическим тестом высвобождения гистамина. Протокол исследования включает три этапа: выделение популяции лимфоцитов из стабилизированной ЭДТА крови, стимуляцию лимфоцитарной суспензии специфическими Ал и ИФА синтезированных базофилами во время стимуляции лейкотриенов.

Компанией Buhlmann laboratories также был разработан цитометрический вариант теста стимуляции базофилов – FLOW-CAST® (FAST). Этапы выделения лимфоцитов и стимуляции их антигенов для обоих вариантов (иммуноферментного и цитометрического) идентичны. Но вместо sLT на третьем этапе определяется количество активированных базофилов, экспрессирующих на поверхности антиген CD63 (gp53) в ответ на стимуляцию Ал. Тест обладает высокой чувствительностью и специфичностью при реакциях анафилактического типа, особенно при лекарственной ГЧ.

Триптаза высвобождается из тучных клеток в процессе реакций анафилактического типа, что позволяет судить об их активности. Она более стабильна, чем гистамин, и легче идентифицируется. В связи с этим одним из методов оценки риска развития анафилаксии у пациентов с инсектной, лекарственной аллергией или при проведении АСИТ может быть определение альфа- и особенно бета-триптазы в сыворотке/плазме крови или назальном секрете. Так, триптаза, особенно бета-форма,

может быть обнаружена в крови через 4 часа после анафилактической реакции и в этой ситуации служит клиническим маркером анафилаксии. Так, при уровне триптазы крови >10 мкг/л существует высокая вероятность развития анафилаксии при проведении АСИТ. Однако следует помнить, что уровень обеих форм триптазы увеличивается у пациентов с системным мастоцитозом. Кроме того, данный тест пока еще не входит в число популярных в Украине.

Обнаружение эозинофилов в различных биологических жидкостях с высокой степенью достоверности коррелирует с диагнозом аллергического ринита, бронхиальной астмы и эозинофильного бронхита. Однако обнаружение эозинофилии в крови может свидетельствовать не только в пользу АЗ, но и ряда иммунодефицитных состояний (хроническая гранулематозная болезнь, реакция отторжения трансплантата, гипер-IgE-синдром, селективный IgA-дефицит, синдром Вискотта-Олдрича), паразитарных инвазий, заболеваний кожи (буллезный пемфигOID, кожно-слизистый кандидоз, ангиолимфоидная гиперплазия, ихтиоз, псориаз, герпетиформный дерматит Дюринга, герпетическая инфекция и пр.), желудочно-кишечного тракта (болезнь Крона, эозинофильный гастроэнтерит, язвенный колит и пр.), инфекционных (туберкулез, бруцеллез, хламидийная инфекция, мононуклеоз и пр.), аутоиммунных (дерматомиозит, синдром Фелти, системная красная волчанка, ревматоидный артрит, системная склеродермия), неопластических и миелопролиферативных (острая лимфоцитарная лейкоз, ангиоиммунобластическая лимфаденопатия, карциноматоз, эозинофильная гранулема, гистицитоз, системный мастоцитоз и пр.), гематологических (полицитемия, постспленэктомический синдром, перцинозная анемия и пр.) заболеваний, а также гормонального дисбаланса (микседема, тиреотоксикоз и пр.) и других заболеваний (склеродермоподобный синдром, синдром Гудпасчера, наследственная эозинофилия, гипоксия, перитонеальный диализ, саркоидоз и пр.).

Повышение уровня эозинофильного катионного протеина (ЕСР) (маркер активации эозинофилов) и хемоаттрактантов в биологических жидкостях могут являться индикаторами аллергического воспаления. Так, ЕСР-тест дает возможность определить уровень ЕСР в сыворотке крови, хотя его уровень – очень переменчивый показатель и не всегда повышен при АЗ (например, при аллергическом рините), но может отмечаться его повышение при паразитарных инфекциях, неаллергическом рините с эозинофильным синдромом, назальных полипах. Поскольку ЕСР освобождается из активированных эозинофилов в ходе воспалительного процесса при бронхиальной астме и аллергическом рините, то определение его уровня методами ИФА и иммунофлюоресценции позволяет судить об активности воспаления, эффективности лечения и уровне контроля этих заболеваний.

Иммунодиффузия (метод Ухтерлони) используется для диагностики ГЧ иммунокомплексного типа, в частности, при выявлении антител против сыворотки голубя (легкие любителя птиц) и антител против аспергилл (легочный аспергиллез). Тестируемая сыворотка наносится в лунку в центр чашки с агаром, а антигены в различных концентрациях помещают в лунки вокруг. Антигены и антитела начинают диффундировать через гель по направлению друг к другу. В случае присутствия в тестируемой сыворотке специфических антител начинают формироваться комплексы антиген-антитело, создавая линию преципитации.

Согласно результатам всех вышеуказанных исследований можно выделить достаточно типичные изменения состояния иммунной системы, которые возникают при АЗ:

- изменение количества Т-хелперов (фенотип CD3+, CD4+);
- повышение уровней IgG, IgM, общего IgE;
- повышение уровня ЦИК, особенно мелких размеров;
- повышение уровня активиро-

ванных Т-лимфоцитов (HLA-DR+, CD25+);

- снижение абсолютного и относительного уровня Т-клеток (фенотип CD3+, CD8+);
- изменение уровня цитокинов – повышение концентрации IL-4 и IL-5, снижение содержания гамма-интерферона;
- снижение фагоцитарной активности нейтрофильных гранулоцитов;
- повышение уровня катионного белка эозинофилов (измерение уровня эозинофильного катионного белка является эффективной оценкой степени эозинофильного воспаления).

Следует также подчеркнуть, что вследствие отсутствия доказательств эффективности не рекомендуется применение цитотоксических тестов, реакций провокации-нейтрализации, электрокожного тестирования, кинезиологии, иридологии, анализа по волосам или определение пищевых специфических IgG и их субклассов. Некорректным в связи с этим является также использование в аллергологии тестов, достоверность которых невозможно объяснить с позиций современной науки (метод Фоля, различные варианты резонансной диагностики и пр.), а также малоинформативные тесты, дающие большое количество ложноположительных и ложноотрицательных результатов (лейколизиса, лейкоергии и пр.). Применение подобных тестов вводит в обман пациентов, дезориентирует врачей, препятствует эффективному процессу диагностики и лечения АЗ. Таким образом, для успешной диагностики АЗ важнейшее значение имеет правильный анализ и адекватная оценка данных аллергологического, фармакологического и пищевого анамнеза, клинической картины заболевания, результатов кожных и других провокационных тестов с аллергенами, специфических лабораторных, а также общелабораторных и инструментальных методов исследования. Только комплексное обследование пациента способно помочь врачу в постановке диагноза аллергопатологии и определении виновных в его развитии аллергенов.

VII Международный конгресс – 2014

ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО – КАЗАХСТАН



16 мая г. Актобе

ЗКГМУ им. М.Оспанова

29-30 октября г. Алматы

Дом приемов «Бакшасарай»

31 октября г. Шымкент

Театр оперы и балета

Ведущие ученые Казахстана,
России, Украины

Направления Конгресса:

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

Мастер-классы, круглые столы, симпозиумы

Генеральный спонсор



По вопросам участия обращаться:

тел. +7 (727) 327 7245,

моб. +7 (701) 724 0818

E-mail: masters.trade@mail.ru

www.chil.kz

Перспективы применения бактериальных лизатов при заболеваниях органов дыхания



Зайков С.В.

Винницкий национальный медицинский университет
им. Н.И. Пирогова, г. Винница

Заболевания органов дыхания (ЗОД) традиционно занимают первое место в структуре заболеваемости детей и взрослых. Так, в структуре общей заболеваемости у детей респираторные заболевания составляют около 50%, а у взрослых – более 30%. Несмотря на значительный арсенал лекарственных средств, предназначенных для пациентов с ЗОД, можно констатировать, что проблема их лечения и профилактики до сих пор остается чрезвычайно актуальной. Применение иммуностропных (и особенно иммуномодулирующих) препаратов при ЗОД в последние годы относится к перспективным направлениям практической медицины. Данный вид терапии способствует существенному снижению риска их развития, уменьшению частоты рецидивов и хронизации патологического процесса, облегчению клинического течения ЗОД инфекционной природы, позволяет предупреждать развитие их осложнений, корректировать вторичную иммунную недостаточность и существенно повысить эффективность лечения этой категории пациентов.

В последние годы среди иммуномодулирующих препаратов особый интерес при ЗОД вызывают лизаты бактерий, являющихся наиболее частыми возбудителями респираторных инфекций. Эти препараты имеют двойное назначение: специфическое (вакцинирующее) и неспецифическое (иммуномодулирующее).

Необходимо отметить, что специфическая активная иммунизация против наиболее распространенных возбудителей респираторных заболеваний выгодно отличается от неспецифической иммуностимуляции своей целенаправленностью и эффективностью. Связано это также и с тем, что, к сожалению, у наиболее высокоэффективного метода профилактики инфекционных заболеваний – вакцин – сегодня в пульмонологии достаточно ограниченные возможности. Существуют вакцины против пневмококка, гемофильной палочки и др., ежегодно появляются новые вакцины против вируса грип-

па, стафилококка. Однако против большинства респираторных патогенов вакцин не существует, не говоря уже об отсутствии поливакцин с антигенами основных возбудителей респираторных инфекций. Кроме того, для респираторных патогенов характерна быстрая изменчивость, а специфический иммунитет против них непродолжителен. Поэтому большое значение приобретают так называемые вакциноподобные препараты, действие которых направлено на создание специфического иммунитета против конкретного возбудителя инфекций дыхательных путей. В связи с этим в последние годы для лечения и профилактики ЗОД широкое применение получили иммунокорректоры бактериального происхождения, прежде всего бактериальные лизаты, вызывающие формирование селективного иммунного ответа против конкретных возбудителей. Бактериальные лизаты можно назначать в острый период заболевания и с профилактической целью.

В острый период респираторных инфекций назначение препаратов более эффективно в сочетании с соответствующей этиотропной терапией.

Основными представителями бактериальных лизатов в Украине являются Бронхо-Мунал, ИРС 19 и Имудон, однако, последний используется для лечения и профилактики инфекционных заболеваний ротовой полости, поэтому он не рассматривается в данном обзоре. Бактериальные лизаты инициируют специфический иммунный ответ на бактериальные антигены, присутствующие в этих препаратах. Их использование обуславливает контакт антигенов наиболее значимых возбудителей ЗОД с макрофагами, находящимися в слизистых респираторного и желудочно-кишечного тракта, с последующей их презентацией лимфоцитам MALT-системы (лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистыми). В результате этого появляются коммитированные клоны В-лимфоцитов, продуцирую-

щие специфические антитела к антигенам возбудителей, содержащихся в бактериальных иммунотропных препаратах. Кроме того, миграция коммитированных В-лимфоцитов в другие лимфоидные образования MALT-системы и последующая их дифференциация в плазмциты приводят к продукции специфического секреторного IgA и развитию эффективной местной иммунной защиты против основных возбудителей респираторных заболеваний.

Поскольку бактериальные иммуномодулирующие препараты предназначены для стимуляции специфической защиты организма от патогенного воздействия тех микроорганизмов, антигенные субстраты которых входят в состав препарата, то его прием имеет вакциноподобное действие, сопровождаясь индукцией специфического ответа как в системе местного, так и системного иммунитета. Таким образом, вышеуказанные препараты предназначены для стимуляции специфической защиты организма от патогенного воздействия тех микроорганизмов, субстраты которых входят в состав препарата. Однако они способны также повышать общую резистентность организма, что позитивно сказывается на их профилактическом эффекте при респираторных инфекциях.

ИРС 19 представляет собой лизаты 19 штаммов, наиболее часто встречающихся при респираторных инфекциях бактерий. Препарат предназначен для проведения местной иммунотерапии заболеваний верхних дыхательных путей. Оказывает позитивное действие на специфический и неспецифический иммунитет, повышает фагоцитарную активность макрофагов, а также лизоцима и секреторных иммуноглобулинов. Основные механизмы действия ИРС 19 направлены на увеличение числа иммунокомпетентных клеток в слизистой оболочке верхних дыхательных путей, индукцию специфических секреторных антител класса IgA (sIgA), образование защитного слоя из sIgA на поверхности слизистой оболочки дыхательных путей, повышение активности макрофагов. Препарат назначается как с профилактической, так и с лечебной целью пациентам с

инфекциями верхних дыхательных путей: ринит, ринофарингит, евстахиит, отит, ларингит, гайморит и т.д. Проведенные в различных странах клинические исследования позволяют считать ИРС 19 эффективным и удобным для применения (интраназальная форма) средством профилактики острых респираторных инфекций, особенно в практике оториноларингологов. Препарат обладает также положительным действием при уже развившейся инфекции, улучшающим состояние больных при осложнениях ОРВИ и хронических респираторных инфекционных процессах, позволяя уменьшить потребность в назначении антибиотиков и ускорить сроки выздоровления соответствующей категории пациентов. Однако необходимо иметь в виду, что данные работ последних лет свидетельствуют о том, что в ряде случаев отмечается недостаточная эффективность местных бактериальных лизатов, к которым и относится ИРС 19, что может быть связано со следующими причинами:

- коротким временем контакта препаратов со слизистыми оболочками и в силу этого захватом слизистыми оболочками дыхательных путей незначительной части антигенных субстанций;
- постоянным омыванием слюной области ротоглоточного сегмента, где не функционирует реснитчатый эпителий, мешающее постоянному контакту препарата с иммунокомпетентными клетками;
- отсутствием данных о времени воздействия местных бактериальных лизатов при их применении.

Такие же результаты были получены ранее в отношении местной терапии антибиотиками, которые подтверждают достаточную эффективность использования антибиотиков для местной терапии только при лечении отитов [10]. Кроме того, в настоящее время сложилась ситуация, свидетельствующая о неоправданно широком использовании антибиотиков у часто болеющих пациентов, что приводит к дисбиотическим реак-

циям ротоглоточного сегмента, а в некоторых случаях и к полному отсутствию облигатной микрофлоры. Это позволяет предположить, что бактериальные лизаты способны возместить недостаток стимуляции иммунной системы, связанный с бактериальной инфекцией, и оказывать положительное адаптогенное воздействие на эту систему.

Потому в клинической практике наибольшее распространение получили бактериальные лизаты системного действия, к которым относится Бронхо-Мунал, представляющий собой лиофилизированный лизат 8 бактерий, наиболее часто вызывающих инфекции дыхательных путей (таблица).

Следовательно, согласно представленным данным, Бронхо-Мунал обладает следующими позитивными эффектами на разные звенья иммунного ответа [17, 18, 25, 27, 28, 32, 36]:

- стимулирует функциональную и метаболическую активность макрофагов, в т.ч. альвеолярных, против инфекционных агентов и опухолевых клеток;
- стимулирует активность В-клеток, увеличивая при этом выработку специфических антител к патогенным микроорганизмам;
- повышает число и активность Т-хелперов;
- увеличивает количество секреторных IgA в слюне, слизистой дыхательных путей, жидкости бронхоальвеолярного лаважа, секрете желудка;
- увеличивает сывороточные концентрации IgG, IgM и IgA;
- повышает активность NK-клеток («натуральные, естественные киллеры»);
- увеличивает выработку важнейших цитокинов: INF- γ (гамма-интерферон), IL-1, 2, 6, 8 (ИЛ-1, 2, 6, 8), TNF- α (фактор некроза опухолей), нейтрофил-активирующего фактора, простагландина E₂, α -интерферона;
- улучшает взаимодействия иммунокомпетентных клеток между собой, нормализует иммунорегуляторный индекс;
- уменьшает супрессорную активность Т-лимфоцитов;

Таблица. Основные возбудители ЗОД и состав препарата «Бронхо-Мунал»

Лизаты микроорганизмов в составе Бронхо-Мунала	Основные возбудители инфекций органов дыхания			
	Синусит	Отит	Тонзиллит	Бронхит
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	+++	+++	+	+++
<i>Haemophilus influenzae</i>	+++	+++	+	+++
<i>Streptococcus viridans</i>	+	+	+++	+
<i>Streptococcus pyogenes</i>	+	+	+++	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>		+	+	++
<i>Klebsiella ozaenae</i>	+			
<i>Staphylococcus aureus</i>	+	+	++	+
<i>Moraxella catarrhalis</i>	+++	+++	+++	+++

- уменьшает сывороточную концентрацию IgE.

Все это приводит к тому, что Бронхо-Мунал:

- не просто стимулирует, а моделирует иммунитет;
- обладает вакцинирующим эффектом;
- обладает системным иммуномодулирующим действием;
- не только вызывает антигеноспецифический иммунный ответ, но и воздействует на все неспецифические факторы иммунной системы.

Препарат применяют как с лечебной, так и с профилактической целью по 1 капсуле 1 раз в день при всех ЗОД инфекционной природы. В остром периоде заболевания курс длится от 10 до 30 дней. Профилактический курс составляет 10 дней каждого месяца в течение 3 месяцев подряд. Для использования в педиатрической практике применяют Бронхо-Мунал П, в котором содержится половинная взрослая доза бактериального лизата (7 мг и 3,5 мг соответственно).

Бронхо-Мунал относится к хорошо изученным в клинике препаратам с доказанной при помощи рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований эффективностью и безопасностью как у детей, так и у взрослых. При этом большинство клинических исследований эффективности и безопасности препарата было проведено среди детей, страдающих частыми респираторными инфекциями, а также взрослых пациентов с хроническим обструктивным заболева-

нием легких (ХОЗЛ) и хроническим бронхитом (ХБ). Так, при проведении подобного исследования у 220 детей с повторными респираторными инфекциями назначение Бронхо-Мунала привело к достоверному снижению (на 24% на протяжении 6 месяцев) частоты соответствующих инфекций [33]. То, что Бронхо-Мунал существенно (на 10% и более) сокращает частоту рецидивов у детей с рецидивирующими ЗОД подтверждено также результатами исследования у 232 детей, страдающих рецидивирующими заболеваниями верхних дыхательных путей [13]. Подобные же результаты продемонстрированы в другом исследовании [20]. Так, авторами показано, что курсовое применение Бронхо-Мунала с целью профилактики рецидивов респираторных инфекций у детей привело к уменьшению на 37% частоты их обострений, на 42% снизило тяжесть клинических проявлений заболевания, на 45% уменьшило частоту применения детьми антибиотиков и на 79% длительность проведения сопутствующей терапии. Аналогичные результаты были получены и в исследовании, результаты которого показали, что прием Бронхо-Мунала при рецидивирующих респираторных инфекциях у детей на 52% снижает общую частоту инфекционной патологии, на 50,6% – частоту инфекций верхних дыхательных путей, на 68% – частоту отитов и на 73,7% – длительность случаев обострения инфекций органов дыхания [21].

Исследования эффективности и безопасности Бронхо-Мунала проводились также российскими и

украинскими авторами. Так, сравнительная оценка его клинико-иммунологической эффективности была проведена у детей в возрасте 2-7 лет с повторными бронхитами, ринофаринготрахеитами, хроническим аденоидитом в условиях санаторно-восстановительного лечения. В контрольной группе 19 детей получали санаторное лечение, включавшее диетотерапию, лечебную физкультуру, массаж, поливитамины, санацию верхних дыхательных путей. В основной группе 32 ребенка получали Бронхо-Мунал по стандартной схеме. Через 5 месяцев у детей, получавших Бронхо-Мунал, в 2 раза снизилось число респираторных инфекций, в 2,4 раза – средняя длительность их эпизодов, но наиболее значительно (в 8 раз) в основной группе снизилась частота повторных бронхитов [9]. В другом исследовании [12], проведенном среди детей в возрасте от 6 месяцев до 15 лет, страдающих вирусно-бактериальными инфекциями на фоне лимфатического диатеза и атопического дерматита, был показан положительный клинико-иммунологический эффект (сокращение частоты ОРВИ, срока их клинического течения, положительная динамика большинства показателей иммунной системы) после применения Бронхо-Мунала.

На эффективность применения Бронхо-Мунала у детей в возрасте 1-12 лет, страдающих часто рецидивирующими и хроническими ЗОД, указывается также в работе [11]. Автором был получен положительный клинический эффект применения препарата уже во время проведения

курса лечения им, а также при наблюдении в последующие 3 месяца. При этом у детей сократилось число острых заболеваний и обострений хронических процессов вплоть до полного их устранения, значительно сократилась продолжительность и уменьшилась тяжесть острых эпизодов болезни. Важно, что при этом клинический эффект сопровождался положительной динамикой лабораторных показателей функции иммунной системы (повышение числа и функциональной активности Т-, В-лимфоцитов и их субпопуляций, содержания иммуноглобулинов основных классов, усиление фагоцитарной активности нейтрофильных гранулоцитов).

В другом исследовании у больных с частыми острыми респираторно-вирусными инфекциями (ОРВИ), принимавших Бронхо-Мунал, снижалось число обострений в 4,8 раза, суммарная длительность обострений уменьшалась в 6,3 раза, длительность лечения антибиотиками – в 12 раз [10]. Как показали клинические наблюдения, дети с аллергическими заболеваниями при включении Бронхо-Мунала в комплексную терапию не только реже болели ОРВИ, но и в меньшей степени были подвержены приступам бронхообструкции. В российском исследовании было показано, что при назначении препарата детям в остром периоде ОРВИ в течение 10 дней в сочетании с антибиотиками отмечена эффективность комплексного лечения и снижение потребности в других лекарственных средствах и антибиотиках [3]. По данным Т.П. Марковой с соавт. [5-8], при назначении бактериальных лизатов системного действия (Бронхо-Мунал) в группе часто и длительно болеющих детей с очагами хронической инфекции (хронический тонзиллит, хронический фарингит, аденоидиты) и частотой ОРВИ 6 и более раз в год, вне периода обострения, отмечается активация Т-клеток (CD3+HLA-DR+-клетки), повышение количества CD3+, CD4+-клеток, Т-киллеров (CD3+CD16+-клетки), синтеза клетками α- и γ-интерферонов, уровня сывороточного IgG, IgA и IgA в слюне. При этом эффект одного курса бактериальных лизатов системного действия сохранялся в течение 6 ме-

сяцев, а при проведении курсового лечения препаратами топического действия (имудон) сохранялся всего лишь в течение 3 месяцев.

Целесообразность использования очищенных бактериальных лизатов, к которым прежде всего относится Бронхо-Мунал, при ЛОР-патологии у детей, по мнению одного из ведущих оториноларингологов России проф. Т.И. Гаращенко [2], определяется необходимостью активного раннего формирования иммунного ответа для подготовки детей (особенно с В-клеточными иммунодефицитами, склонностью к гнойным заболеваниям уха, околоносовых пазух, ангины) к вхождению в детские коллективы, поскольку до 30% таких детей имеют селективный дефицит IgA, IgG и низкий уровень секреторного IgA во внешних секретах уха, синусов, глотки и носоглотки. В таких ситуациях активная иммунизация детей с помощью бактериальных лизатов наряду с назначением заместительной (пассивной) иммунотерапии препаратами иммуноглобулинов, является важной частью лечения детей с ЛОР-патологией, предрасположенных к развитию осложненных флегмонозных, остеомиелитических процессов носа и околоносовых пазух.

Значительный интерес также представляют наблюдения эффективности бактериальных лизатов у пациентов с гипогаммаглобулинемией и общей вариабельной иммунологической недостаточностью (ОВИН), страдающих повторными респираторными инфекциями. У больных с повторными респираторными инфекциями и гипогаммаглобулинемией после лечения Бронхо-Муналом отмечено повышение уровня сывороточных IgG, A [31]. У больных с ОВИН после приема Бронхо-Мунала повышался уровень IgA [24]. Необходимо отметить, что эффективность лечения бактериальными лизатами еще больше увеличивалась при использовании в комплексе с ними препаратов иммуноглобулинов.

Все приведенные выше данные свидетельствуют о том, что Бронхо-Мунал является высокоэффективным и безопасным иммуномодулятором системного действия у детей с частыми и рецидивирующими за-

болеваниями дыхательных путей, который при курсовом его применении сокращает частоту острых инфекционных ЗОД и их рецидивов, значительно уменьшает продолжительность и тяжесть острых эпизодов болезни, снижает потребность в использовании антибактериальных и других лекарственных средств, улучшает или даже полностью нормализует функцию иммунной системы ребенка.

Высокий клинический эффект Бронхо-Мунала был выявлен и у взрослых пациентов. Во многих плацебо-контролируемых исследованиях была показана его терапевтическая эффективность у 40,0-74,5% больных ХБ и ХОЗЛ [16, 17]. В другом рандомизированном двойном слепом исследовании, в котором приняло участие 354 пациента пожилого возраста, было показано, что Бронхо-Мунал на 40% уменьшил частоту инфекционных обострений у взрослых больных с ХОЗЛ и на 28% снизил общее количество инфекций нижних дыхательных путей [29]. Применение Бронхо-Мунала в целях профилактики обострений заболевания в двойном слепом исследовании [14] у 381 пациента с ХОЗЛ обеспечило уменьшение на 30% числа случаев госпитализации больных, на 55% длительности их госпитализации и соответственно стоимости лечения пациентов. Вышеприведенные положительные результаты применения Бронхо-Мунала у взрослых больных с ХБ подтверждаются и данными других авторов. Так, вследствие применения Бронхо-Мунала с профилактической целью у пациентов с ХОЗЛ значительно снизилась частота (на 24% на протяжении 6 месяцев) и тяжесть обострений (на 41%), потребность в назначении антибиотиков (на 24,5%), бета-2-агонистов (на 20%) и муколитиков (на 50%) [23, 26, 35]. Важно также то, что клиническая эффективность Бронхо-Мунала у больных с инфекционно-зависимыми обострениями ХОЗЛ положительно коррелировала с его позитивными иммунологическими эффектами [19].

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании [17] с участием 256 больных пожилого и старческого возраста с ХБ также до-

казано уменьшение частоты и тяжести обострений и соответственно уменьшение приема антибактериальных лекарственных средств у пациентов, получавших Бронхо-Мунал. При этом, по мнению авторов других работ [22, 32], механизмами действия Бронхо-Мунала у больных ХБ и ХОЗЛ является увеличение продукции секреторного IgA, но не только за счет фракций, специфичных в отношении входящих в состав препарата патогенных микроорганизмов, а также за счет повышения продукции цитокинов (интерлейкина-6 и интерлейкина-8), что в свою очередь вызывает активацию и неспецифических защитных механизмов (система интерферонов и др.). Имеются отдельные сообщения [34] о достоверной эффективности применения Бронхо-Мунала для профилактики легочных осложнений в послеоперационном периоде у лиц с ЗОД в анамнезе.

Бронхо-Мунал также эффективен и при заболеваниях ЛОР-органов у взрослых. Эффект Бронхо-Мунала проявлялся в снижении частоты и длительности инфекций верхних дыхательных путей, в двукратном снижении числа обострений хронических заболеваний ЛОР-органов, уменьшении частоты и тяжести инфекций, потребности в назначении антибиотиков [4].

Все приведенные выше данные свидетельствуют о том, что Бронхо-Мунал у взрослых можно с успехом применять при ХБ и ХОЗЛ для снижения частоты их обострений, более легкого и менее продолжительного течения и сокращения частоты применения антибиотиков, бронхолитиков и муколитиков. Важен также и тот факт, что Бронхо-Мунал у больных ХБ продемонстрировал хорошую переносимость. Так, в многоцентровом двойном слепом исследовании [16] у 104 больных с ХБ, получавших Бронхо-Мунал, отмечено снижение частоты обострений заболевания и их тяжести. При этом побочные эффекты (тошнота и боль в животе) отмечены лишь у одного пациента.

Применение Бронхо-Мунала целиком оправдано и с позиций фармакоэкономики. Так, в мета-анализе

[37] результатов 4 двойных слепых плацебо-контролируемых исследований показано, что использование препарата у детей с частыми ЗОД уменьшает число пропусков школы, количество выданных родителям больничных листов по уходу за ребенком, снижает затраты на приобретение лекарственных препаратов, а также общие затраты пациента и общества. Кроме того, в исследовании [15] показано, что Бронхо-Мунал уменьшает затраты как пациента, так и всего общества, на госпитализацию больных по поводу тяжелых обострений ХОЗЛ. Так, прием препарата на 30% снижал риск госпитализации в сравнении с плацебо, на 55% уменьшал ее длительность, на 44% снижал среднюю стоимость госпитализации и на 36% ее общую стоимость.

С учетом односторонности действия системных и местных бактериальных лизатов, о чем указано в начале обзора, естественно возникает вопрос о возможности их совместного применения. Такой опыт есть, однако в связи с неоднозначностью полученных результатов, исследования в этом направлении следует расширить.

Важным вопросом при применении бактериальных лизатов также является количество курсов проведения иммунотерапии. Так, прием добровольцами бактериального лизата *per os* в течение 10 дней обеспечил значительное увеличение содержания IgA в слюне, который через месяц после окончания приема препарата возвратился к исходному уровню. Однако у тех, кто прошел повторный профилактический курс, высокий уровень IgA поддерживался на протяжении уже 3 месяцев [30]. Необходимо также отметить, что назначение лишь одного курса бактериальных лизатов не приводит к полному прекращению эпизодов респираторных инфекций, поэтому желательно проведение нескольких курсов терапии [1, 5-8].

Следует также отметить, что бактериальные лизаты, применяются в основном в комплексной терапии, однако при иммунореабилитационных мероприятиях они могут применяться и в виде монотерапии. Такой подход оправдан для проведения им-

мунореабилитации лиц, не полностью излеченных после перенесенного острого инфекционного бронхолегочного процесса (остаточные явления бронхита, ларингита, трахеита), онкологических больных для улучшения качества их жизни, а также для часто и длительно болеющих лиц перед началом осенне-зимнего сезона, особенно в экологически неблагоприятных регионах, к которым относится значительная часть территории Украины.

Таким образом, применение бактериальных лизатов (Бронхо-Мунала) сокращает частоту развития острых и обострений рецидивирующих и хронических заболеваний бронхолегочной системы, уменьшает риск быстрого прогрессирования воспалительного процесса в органах дыхания, сокращает частоту обострений хронических заболеваний ЛОР-органов (ринита, синусита, ларингита, трахеита), снижает частоту реинфекции при частых острых респираторных заболеваниях, способствует нормализации функции иммунной системы, системно и местно воздействуя на специфический и неспецифический иммунитет. Важно, что применение Бронхо-Мунала также снижает потребность в дополнительном назначении других лекарственных средств и особенно антибиотиков, что позволяет избежать иммуносупрессивного действия последних, появления устойчивых штаммов микроорганизмов и развития других осложнений антибиотикотерапии, а также сократить общие затраты на лечение пациентов.

Подводя итог вышеизложенному, можно заключить, что рациональное применение бактериальных лизатов при заболеваниях органов дыхания заслуживает серьезного внимания. Многообразие их положительных клинических и иммунологических эффектов, отсутствие серьезных противопоказаний должны способствовать еще более широкому внедрению этих препаратов в практическую деятельность врачей различных специальностей.

*Список литературы
находится в редакции*

Внимание! В Казахстане Бронхо-Мунал разрешен для применения пациентам старше 18 лет.

Впервые опубликовано в журнале «Український пульмонологічний журнал», 2009, №3, с. 64-68

Бронхо- мунал®

 **SANDOZ**
a Novartis company



Состав:

Одна капсула содержит активное вещество - лизат бактерий ОМ 85 лиофилизированный 7,0 мг, соответствующего: лиофилизированному лизату бактерий:

Haemophilus influenzae
Streptococcus (Diplococcus) pneumoniae
Klebsiella pneumoniae and ozaenae
Staphylococcus aureus
Streptococcus pyogenes and viridans
Moraxella (Branhamella / Neisseria) catarrhalis

Показания к применению

- совместное применение с другими препаратами при лечении инфекций дыхательных путей
- в качестве профилактического средства при рецидивирующих инфекциях дыхательных путей и обострении хронического бронхита

Способ применения и дозы:

Для профилактики инфекционных заболеваний дыхательных путей назначают по 1 капсуле Бронхо-Мунала в сутки непрерывно, 10 дневными курсами в течение 3-х месяцев. При возможности лечение начинают в один и тот же день каждого из 3-х месяцев, обеспечивая, таким образом, сохранение 20-дневного перерыва между индивидуальными курсами.

В острой фазе инфекционного заболевания дыхательных путей следует принимать по 1 капсуле Бронхо-Мунала в сутки непрерывно в течение 10-30 дней. В последующие два месяца следует принимать по 1 капсуле в сутки непрерывно в течение 10 дней каждого месяца. Между курсами должен сохраняться 20-дневный интервал. При необходимости назначения антибиотика, Бронхо-Мунал® следует принимать в качестве сопутствующего средства наряду с антибиотиком.

Лекарство следует принимать утром натощак. Если пациент забыл принять лекарство, его следует принять на следующее утро.

Побочные действия

Часто

- диарея, головная боль, эритема

Не часто

- боли в брюшной полости, тошнота, рвота, чувство слабости, крапивница, экзантема, одышка, кашель.

Редко

- лихорадка, озноб, аллергические реакции.

Противопоказания

- гиперчувствительность к любому из компонентов препарата
- детский возраст до 18 лет
- первый триместр беременности

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Перед применением внимательно ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению

Физиологические аспекты оксида азота при нарушениях легочного кровообращения и роль L-аргинина в коррекции его синтеза



Ячник А.И., Гуменюк Н.И., Чопчик А.Д.
Национальный Институт фтизиатрии и пульмонологии
им. Ф.Г. Яновского, г. Киев

Исследования последних лет свидетельствуют о широком спектре биорегуляторных действий системы оксида азота (NO), которая является уникальным медиатором межклеточного взаимодействия [1, 2, 3], участвует в поддержании гомеостатических параметров организма, формировании базального тонуса сосудов [4], улучшении реологических свойств крови путем регуляции процессов агрегации форменных элементов, стабилизации проницаемости мембраны сосудистой стенки, обладает свободнорадикальными свойствами [5, 6, 7].

Оксид азота является одним из важнейших медиаторов дыхательной системы [8, 9, 10, 11] и активно изучается в последние годы при заболеваниях легких [12, 13].

У здоровых людей в образовании эндогенного оксида азота преимущественно участвуют верхние дыхательные пути, при этом в полости носа образуется около 90% оксида азота, а 50–70% его аутоингибируется и попадает в легкие. Производимый конституитивно верхними отделами дыхательных путей, NO необходим для поддержания воздухопроводности кондукторного отдела легких [14].

В респираторном тракте представлены все три типа оксидазной синтазы (NOS) [15, 16]. NO продуцируют конституитивная оксидазотная синтаза (cNOS) эндотелия легочных сосудов, нейронов неадренергической нехолинергической ингибирующей нервной

системы, эпителиальных клеток, а также индуцибельной NOS (iNOS) эпителия дыхательных путей, воспалительных и иммунокомпетентных клеток (макрофагов, нейтрофилов, тучных клеток, эндотелия, миоцитов) [17]. NO, произведенный в физиологических количествах cNOS, направляется на поддержку определенного равновесия в синтезе и преобразовании NO, в то время как NO, являющегося продуктом iNOS, усиливает воспалительные изменения в дыхательных путях [18]. Таким образом, NO играет важную роль в регуляции функций легких и патофизиологии заболеваний системы дыхания [19].

Огромный интерес к NO связан также с возможностью целенаправленного индивидуального использования в комплексном лечении больных ингаляций данного газа, широкого

назначения его донаторов (нитратов, неорганических нитросоединений, сиднониминив), стимуляторов синтеза (высоко-селективного β 1-адреноблокатора небиволола, ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина, L-аргинина, интерферонов, препаратов магния, M-холиноблокаторов, динитрозильных комплексов железа) и ингибиторов (глюкокортикостероидных гормонов, иммунодепрессантов цитотоксического действия), как терапевтического агента [20].

Синтез оксида азота сосудистым эндотелием – фактор, который является ответственным за регулирование давления крови [21, 22]. В центральной нервной системе, система оксида азота играет значительную роль [23], в частности, – медиатора, который принимает непосредственное участие в

реализации некоторых функций, например, образовании памяти [24, 25]. На периферии, там где широко распространена сеть нервов, механизм, благодаря окиси азота, который обозначен как неадренергический и нехолинергический, осуществляет нейрогенную вазодилатацию [26] и регулирует функционирование гастроинтестинального [27], мочеполового трактов [28]. Оксид азота также способствует контролю за агрегационной способностью элементов крови [29, 30, 31] и регулированию сократительной способности миокарда [32, 33, 34] путем коррекции синтеза простагландинов и тромбоксана.

Значительный интерес заключается и в определении роли оксида азота при кардиологических заболеваниях. Известно, что лечение аргинином предотвращает развитие артериальной гипертензии у животных, предрасположенных к этому заболеванию [35], а также вызывает быстрое снижение давления во время систолы и диастолы у здоровых лиц и больных гипертонией [36]. К тому же, часть терапевтического эффекта ингибиторов АПФ, возможно, обусловлена его способностью усиливать продолжительность действия брадикинина, который стимулирует образование оксида азота и поэтому увеличивает его концентрацию в эндотелии сосудов [37].

Кроме того, содержание NO существенно меняется в зависимости от состояния организма и во время иммунологических реакций [38]. В последнее время выявлена зависимость между обменом окиси азота и септическими потрясениями [39]. Оксид азота может иметь признаки цитостатика и цитотоксического средства. Доказано, что активированные крyсиные макрофаги синтезируют нитриты и нитраты [40], эти клетки ответственны за защиту от опухолей и инвазии бактерий [41].

После того, как происхождение оксида азота от L-аргинина было продемонстрировано, выяснилось промежуточное звено в синтезе оксидов азота – макрофаги [42].

Оксид азота – продукт конверсии L-аргинина под воздействием энзима NO-синтазы. NO играет роль в различных физиологических ситуациях и продуцируется у человека различными клетками [43]. Физиологическая и патофизиологическая роль его является очень распространенной. Эту точку зрения разделяют многие исследователи [44, 45].

Согласно современным представлениям, L-аргинин является прямым предшественником синтеза оксида азота в организме [46, 47, 48]. В литературе в настоящее время идет речь о «оксидном пути» для L-аргинина, конечным продуктом которого является оксид азота и эндотелин-1 [49].

Оксид азота, который синтезируется из L-аргинина и является биологическим медиатором, имеет большой спектр действия [50].

В обзорной статье по итогам исследований 1998 года рассмотрена роль оксида азота при многих патологических состояниях. Авторами сделано предположение о возможности использования донаторов оксида азота с целью улучшения аргинин-оксидазотного пути превращения [51].

В обстоятельной работе Tibballs J. [52] очерчены предпосылки для назначения оксида азота как универсального, одного из сильнейших, вазодилататора в общей терапевтической практике. Учитывая свойства NO, ныне широко исследуются возможности его применения при многих, в том числе и аллергических заболеваниях, в частности при бронхиальной астме [53, 54].

Важным научным и практическим аспектом действия оксида азота является влияние его на состояние больных с гипоксией на фоне ХОЗЛ.

Исследованию фармакокинетики и фармакодинамики L-аргинина и его метаболитов в моче посвящена работа Castillo L. и соавт. [55]. Изучение содержания и динамики изменений нитратов и нитритов под влиянием введения L-гуанидин-15N₂, 5,5(2) H₂-аргинин при легочной гипертензии позволило установить, что достоверно (на 66%, $p < 0,05$) увеличилась общая концентрация нитрит/нитратов в моче, концентрация оксида азота, как производного аргинина, в плазме возросла с $10,3 \pm 2,2$ до $45,6 \pm 1,3$ ммоль/л ($p < 0,05$). Полученные результаты подтверждают зависимость обмена NO от содержания L-аргинина, а также указывают на возможность коррекции этих нарушений путем экзогенного введения этой аминокислоты в организм.

Эффект влияния L-аргинина на показатели реального кровотока у здоровых лиц и больных ХОЗЛ исследовано в работе Howes T.Q. и соавт. [56]. Авторами доказано, что инфузия L-аргинина в дозе 20 г в 100 мл дистиллированной воды в течение 30 мин. у здоровых лиц способствует усилению скорости тока крови в среднем на 19,8%, а у больных ХОЗЛ – на 36,8%. В эксперименте установлено: при сравнении эффективности аргинина и витамина Е на показатели центральной и легочной гемодинамики [57] большее влияние на давление в легочной артерии и ЧСС оказывает именно аргинин.

При использовании в качестве предшественника аргинина в до- и послеоперационных больных детей цитруллина [58] установлено, что постоперативная легочная гипертензия развилась у 6 из 20 пациентов контрольной группы (30%) и у 3 из 20 основной (15%), что на фоне значительно большей концентрации в плазме крови аргинина у больных этой группы является свидетельством протективного действия его на развитие нарушений легочной гемодинамики.

Yanfei W., Lin S., Junbao D., Chaoshu T. [59] в эксперименте на кошках подтвердили положительное влияние L-аргинина на показатели легочного давления при экспериментальной гипертензии и действие его на процессы ремоделирования кровотока в сосудах малого круга. В другой работе [60] доказан один из путей положительного влияния длительного применения аргинина, а именно – воздействие на функционирование кальциевых каналов. Раскрывая механизмы действия аргинина, Тап Х. и соавт. [61] установили, что экспрессия протеинкиназы Калфа, вызванной влиянием именно аргинина, приводит к уменьшению смертности в результате легочного гипертензивного синдрома.

Действие стабильных метаболитов простаглицина (пероральный берапрост и ингаляционный илопрост), антагониста эндотелин рецепторов (бозентан) и ингибиторов фосфодиэстеразы (силденафил) реализуется путем изменения синтеза эндотелина-1, который является производным оксида азота. Они являются маркой прогресса терапии и надежды у пациентов с легочной гипертензией [62].

В последние годы большое внимание уделяется широкому использованию оральных форм L-аргинина в комплексной терапии патологических состояний, сопровождающихся легочной гипертензией [63].

В частности, подтверждением эффективности назначения аргинина при серповидно-клеточной анемии является работа Morris C.R. и соавт. [64], в которой указано, что при приеме аргинина per os через 5 дней терапии во всех из 10 пациентов наблюдалось снижение уровня систолического давления в легочной артерии с $63,9 \pm 13$ до $54,2 \pm 12$ мм Нг, $p=0,002$. Подобные результаты приводят и другие авторы [89, 90], что дает основания рекомендовать больным с гемолиз ассоциированной ле-

гочной гипертензией на фоне талассемии включения в базисную схему лечебных мероприятий препаратов аргинина, как донатора оксида азота.

L-аргинин уменьшает проявления легочной гипертензии, обусловленной острой эмболией, путем стимуляции механизмов синтеза оксида азота с привлечением повышенной активности металлопротеиназ MMP-2 и MMP-9 в легких. Действующей является концентрация аргинина 0,5; 3 и 10 ммоль/л, при этом уменьшение степени ЛГ составило, как свидетельствуют данные Souza-Costa D.C. и соавт. [65], от 25 до 42%. Эти же авторы [66] в следующей серии экспериментальных исследований на наркотизированных собаках с искусственной моделью острой эмболии легочной артерии и сопутствующей ЛГ доказали, что назначение комбинации донаторов оксида азота силденафила в дозе 0,25 мг/кг и L-аргинина в дозах 200, 500 и 1000 мг/кг/час интравенозного положительно влияет на гемодинамику легочного кровообращения.

По данным китайских ученых [67], в модели легочной эмболии у цыплят, назначение диеты с содержанием 1,0% L-аргинина способствует повышению продукции NO эндотелиальной NOS, что сопровождается достоверным уменьшением смертности в исследуемой группе, отмечено положительное влияние L-аргинина на процессы ремоделирования легочного кровообращения и обратное развитие гипертрофии клеток гладких мышц стенки легочных артериол [68].

Интересными для практики являются экспериментальные исследования, которые проведены группой авторов на кошках с искусственно вызванной гипоксией [69]. При этом группами контроля были животные в условиях нормоксии, хронической гипоксии и гипоксии+L-аргинин. Авторами сделан вывод, что применение L-аргинина в условиях

гипоксии является патогенетически обоснованным.

L-аргинин способствует редукции синтеза внеклеточного коллагенового матрикса, повышает его деградацию, что положительно сказывается на кровотоке при высокой легочной гипертензии [70].

Оценивая современные возможности терапии больных с различными формами высокой легочной гипертензии, указано, что основу ее должны составлять препараты вазодилатирующего действия. Это касается, в частности, простаглицина, антагонистов кальция, оксида азота, аденозина, при отдельных формах – антикоагулянтов. Принципиально новым направлением терапии является исследование роли и возможностей L-аргинина, эндотелина-1 и бозентана, а также оксигенотерапии и дигоксина [71].

Заболеваниям легких, которые связаны с нарушениями легочного кровообращения (идиопатическая легочная гипертензия, гипоксическая легочная гипертензия) посвящено много исследований, учитывая ограниченные возможности терапии этих состояний. До последнего времени наиболее употребляемыми были антагонисты кальция. Сравнению эффективности препаратов антагонистов кальция и донаторов оксида азота L-аргинина посвящена экспериментальная работа Li M. R. и соавт. [72], результаты которой свидетельствуют о почти одинаковой клинико-гемодинамической эффективности как антагонистов кальция (нитрендипина и нифедипина), так и L-аргинина при персистирующей гипоксической легочной гипертензии в условиях эксперимента. В работе Rashid A. и соавт. [73], на результатах обследования 9 больных с персистирующей легочной гипертензией, отмечается зависимость изменений концентрации метаболитов оксида азота (нитратов и нитритов) согласно ко-

личеству примененного аргинина и его концентрации в крови, т.е. подтверждается дозозависимый механизм действия.

Первые широкомасштабные исследования возможности коррекции легочной гипертензии при первичной ее форме представлены в работе Surdacki A. и др. [74], в которой отмечено, что под влиянием L-аргинина на 9% снижается среднее давление в легочной артерии, а также общее легочное сопротивление, среднее давление в аорте, системное сосудистое сопротивление, нормализуются сердечный выброс и частота сердечных сокращений.

Клиническая эффективность аминокислоты L-аргинина доказана на примере лечения идиопатической легочной гипертензии [77]. Доза L-аргинина при введении составляла 50 мкмоль/мин. в течение 30 мин. с контролем распада оксида азота по содержанию в моче 15^3N -нитритов и 15^3N -нитратов. Вывод об эффективности аргинина при этой патологии делают и другие исследователи [76, 78], механизмы развития острой и хронической форм гипоксической легочной гипертензии могут быть откорректированы назначением экзогенного L-аргинина, как отмечают Shaul P.W. и соавт. [75, 77].

В работе английских исследователей [76, 78] прослежено влияние аргинина на показатели центральной и легочной гемодинамики у здоровых добровольцев и лиц с повышенным легочным давлением. Авторами обнаружены клинические и гемодинамические особенности его действия при разном исходном состоянии гемодинамики, очерченные показания к назначению.

Большой интерес вызывают результаты исследования влияния терапевтической дозы каптоприла и L-аргинина на течение гипертензии и кардиопульмональные функции в условиях ожирения. Авторы подчеркивают, что применение этой терапии способствует более значитель-

ному снижению артериального давления, улучшает легочную вентиляцию за счет увеличения объемов [79].

Подтверждением безопасности применения препарата на основе аргинина является сообщение Lacassie H.J. и соавт. [80] касательно применения при тяжелой легочной гипертензии у беременных женщин с синдромом Эйзенменгера L-аргинина и силденафила с целью стимуляции нитритоксидного пути. Отмечено хорошее клиническое состояние, как рожениц, так и новорожденных. Оценивая в эксперименте эффективность различных лекарственных средств (нитропруссид натрия, оксид азота, запринаст, милринон), которые находят место в терапии синдрома высокой легочной гипертензии, группа авторов [81] отметила наивысшую эффективность оксида азота.

Работа Fike C.D. и соавт. [82] – одна из первых работ, в которой исследуется роль аргинина при экспериментальной гипоксии и его влияние на течение легочной гипертензии опытных животных. Этому же вопросу посвящена и работа Sander M. и соавт. [83], в которой применение анестезированных собак для оценки системной и легочной гемодинамики ингибитора NO-синтазы (L-NAME, 20 мг/кг -1) и L-аргинина (200–500 мг/кг -1) позволяет сделать положительные выводы о роли последнего в регуляции тонуса сосудов легких, а эндогенный NO, как утверждают авторы, является модулятором вазодилатации при снижении давления в легочной артерии.

Оценивая различные пути воздействия на путь превращения NO в организме и возможности терапии, Michelakis E.D. [84] указывает на значение L-аргинина, ингаляции NO, ингибитора фосфодиэстеразы силденафила и достижений генной инженерии при терапии заболеваний.

При повреждении легкого, обусловленном ишемией и реперфузией, как доказали Kao S.J. и

соавт. [85], включение аргинина в терапию позволяет уменьшить степень повреждения за счет стимуляции синтеза эндогенного оксида азота.

По мнению Galie N., Manes A., Branzi A. [86] и с учетом результатов трех многоцентровых исследований по лечению больных с тяжелой легочной гипертензией, современное состояние исследования роли и значения аргинина, как модификатора состояния легочного кровообращения, позволяет рекомендовать его назначение в составе терапии легочной гипертензии наравне с аналогами простаглицлина трептостинилом, берапростом, илопростом; антагонистами эндотелиальных рецепторов – бозентан, ситаксентаном, амбисентаном и силденафила.

Терапевтическая эффективность L-аргинина обусловлена изменениями пролиферации и апоптоза клеток гладких мышц легочной артерии, которые являются точкой влияния L-аргинина в регуляции легочной гипертензии [87]. L-аргинин способен регулировать, в условиях экспериментальной гипоксии, гипоксическую легочную гипертензию, а также способствует структурной ремодуляции васкулярных изменений путем продвижения продукции NO и, как следствие, ингибции эндотелина-1 [88].

Персистирующая легочная гипертензия сопровождается изменениями содержания в плазме концентрации аргинина и метаболитов оксида азота [89, 90].

Оценка гемодинамических изменений, на основе анализа 10 показателей, под влиянием ингаляций оксида азота и длительного перорального (по 10 г) применения L-аргинина на фоне гипоксической пульмональной гипертензии позволяет утверждать, что, как отмечают Xu Y. и Chen S. [91], одновременное их применение осуществляет синергическое влияние на величину давления в легочной артерии и является подтверждением эффективности

этого направления терапии.

Назначение прекурсора оксида азота (оральный L-аргинин 0,5 г/10 кг) у 19 пациентов с идиопатической прекапиллярной легочной гипертензией позволило заключить, что он способствует снижению среднего давления в легочной артерии на 9% (с 53 ± 4 до 48 ± 4 мм Hg, $p < 0.05$) и на 16% – легочного сосудистого сопротивления (с $14,8 \pm 1,5$ до $12,4 \pm 1,5$, $p < 0.05$) с одновременным снижением среднего системного артериального давления (с 92 ± 4 до 87 ± 3 мм Hg, $p < 0.05$) [92]. Как свидетельствуют результаты применения L-аргинина в дозе 150 мг/кг, он приводит к достоверному снижению артериального давления в легочной артерии (от 22 до 27%), что обусловлено его влиянием на синтез эндотелий – релаксирующего фактора (эндотелина-1) [93].

По данным Yang J.P. и соавт. [94], структурное ремоделирование легочных артерий и эндотелия при гипоксии заключается в снижении величины среднего давления, а также нормализации уровня эндотелина-1, который коррелирует с уровнем оксида азота и активностью cNOS.

Значение экзогенного введения L-аргинина заключается в возможности модуляции продукции оксида азота, с одной стороны, и достижении приблизительной физиологической нормы его в организме, с другой [95]. Этими авторами впервые исследована зависимость между уровнем концентрации аргинина в плазме крови, концентрации ингаляций оксида азота и уровнем оксигенации крови у больных идиопатической легочной гипертензией.

У детей с признаками сердечной недостаточности на фоне легочной гипертензии, обусловленной дисфункцией эндотелия, исследована эффективность различных путей коррекции патологического состояния, которые заключались в коррекции L-аргинин-оксидазотного

пути, в частности, введение L-аргинина, стимуляции синтеза собственного эндогенного NO и введении извне NO путем ингаляций. L-аргинин назначали в дозе (15 мг/кг/мин., субстанцию (1 пкмоль/кг/мин.) и ингаляции NO под давлением (20 ppm). Исследования, проведенные в пре- и послеоперационном периоде, позволили сделать вывод о возможном применении как аргинина, так и субстанции его предварительного синтеза [96].

В эндотелии, по данным Arnal J.F. [97] происходят процессы, при которых аминокислота L-аргинин конвертируется в L-цитруллин и оксид азота под влиянием трех NO-синтаз. При этом нарушение этих процессов является основой для патофизиологических изменений, а именно – развитию атеросклероза, гипертензии и других проявлений дисфункции эндотелия [98]. Признавая роль оксида азота в развитии и прогрессировании многих заболеваний, проведено изучение возможных путей влияния на эти процессы. В частности, как отмечают Wideman R.F.Jr. и соавт. [99], достичь улучшения показателей легочного кровотока и давления в артерии можно за счет повышенного содержания аргинина в продуктах питания, теоретически существует возможность коррекции обмена оксида азота путем дополнительного назначения или его самого, либо его донаторов [100, 101, 102].

Stewart D.J. [103] отмечает, что добиться положительного эффекта при нарушении функции эндотелия легочных сосудов возможно за счет инфузий предиктора оксида азота L-аргинина.

Таким образом, результаты научных исследований, проведенных в последние годы, аргументировано свидетельствуют о формировании в научных кругах принципиально новых подходов к терапии многих состояний, которые сопровождаются патологическими изменениями сосудистого тонуса, а также из-

менениями состояния нервной системы, нарушениями обмена холестерина в организме человека. В основе этих состояний лежат нарушения, обусловленные нарушениями синтеза и обмена одного из ведущих вазодилатирующих, из ныне известных, факторов, а именно – оксида азота. Накопленные результаты многочисленных исследований убедительно свидетельствуют о возможности целенаправленного воздействия на путь превращения L-аргинина в эндотелии сосудов организма человека в оксид азота. Достичь этого возможно путем применения различных форм L-аргинина, в частности в виде добавок к пище, пероральных, а также растворимых интравенозных форм. Сейчас препараты на основе этой аминокислоты нашли наибольшее распространение при лечении идиопатической формы легочной гипертензии, хронической гипоксической формы легочной гипертензии, которая развилась на фоне хронического обструктивного заболевания легких, при талассемии, хронических посттромбоэмболических формах легочной артерии, при различных острых и хронических формах ишемии, септических состояниях. Уровни продукции азотного, для L-аргинина, оксидного пути, как например нитриты и нитраты, и возможно L-цитруллин, в биологических жидкостях, могут оставаться клиническими маркерами для контроля определенных патологических условий и прогресса в их лечении.

Открытие азотного для L-аргинина оксидного пути не только является важным дополнением к нашему пониманию физиологии, но и, вероятно, является основой для развития новых подходов к управлению и лечению болезней путем синтеза новых групп лекарственных средств.

*Список литературы
находится в редакции*

Кровохарканье: диагностические аспекты



Ходош Э.М., Крутько В.С., Потейко П.И.

Харьковская медицинская академия последипломного образования,

Харьковская городская клиническая больница №13, г. Харьков

Как известно, кровохарканье (гемоптоз, гемофтиз) – симптом бронхолегочного заболевания, заключающийся в выделении мокроты с большей или меньшей примесью крови. Исходя из определения, все случаи выделения крови при кашле, будь то прожилки крови или массивное кровотечение из дыхательных путей, могут быть отнесены к кровохарканью.

Кровохарканье (К), вне всякого сомнения, является распространенным симптомом при заболеваниях легких и сердца, требующим тщательного изучения, так как он может впервые привлечь внимание врача к многообразной патологии, в основе которой возможно обнаружение рака легкого или туберкулеза. К – симптом, который почти всегда приводит больного к врачу и является ведущей жалобой приблизительно у 15% больных, наблюдаемых в отделениях торакальной хирургии.

Но это только внешняя и довольно неполная сторона статистических данных, так как частота регистрации К тесно зависит от того, в каком отделении проводился сбор информации и по каким признакам судят о наличии К (большое количество крови или же ее прожилки в мокроте). Если учитывать оба признака, то наиболее часто К регистрируется при хронических бронхитах (ХБ) и бронхоэктазах (БЭ) (60–70%). В хирургических отделениях, где чаще встречаются обширные поражения легких и заболевания, требующие оперативного вмешательства, причинами К являются бронхокарцинома (20%), сегментарные или лобарные БЭ (30%). Во фтизиатрических клиниках наиболее частой причиной К, естественно, является туберкулез (2–40% случаев). В сообщениях о К, в которые включены как терапевтические, так и хирургические

больные, диапазон очень широк: бронхокарцинома (20%), БЭ (30%), бронхит (15%), другие воспалительные заболевания, включая туберкулез (10–20%), а также заболевания сосудистого, травматического и геморрагического генеза (10%). Тем не менее даже при самом тщательном обследовании в 5–15% случаев массивного К его точную причину установить не удастся. Что касается неустановленной причины обнаруженных следов крови в мокроте, то прогноз в таких случаях благоприятен: обычно К прекращается в течение 6 мес. после его констатации.

Несмотря на значительную настороженность врачей при обнаружении К, клинический опыт учит тому, что не только этиология и патогенез, но и сам факт К требует к себе критического отношения и подтверждения. В связи с этим большой ошибкой является связывание периодически возникающего К лишь с каким-то одним ранее установленным диагнозом, например ХБ или БЭ. Поэтому диагностически правильнее относиться к каждому эпизоду К как к новому.

Прежде чем приступить к выяснению причины К, чрезвычайно важно убедиться, что кровь действительно поступает из трахеобронхального дерева, а не из носоглотки или желудочно-кишечного тракта. Профессиональная судьба не избавит врача от подобного дифферен-

циального испытания, так как за К принимаются плевки слюной, смешанной с кровью, наблюдаемые при гингивитах и задних носовых кровотечениях, реже – при фарингитах и тонзиллитах. Такого рода ложные К могут иметь большое сходство с истинными. Однако К из верхних дыхательных путей (ДП) чаще всего наблюдаются по утрам; они необильны (несколько плевков), но зато упорны. На основании подобных соображений невозможно представить себе К без кашлевых толчков, отхаркивания и сплевывания. Если в анамнезе нет указаний на три упомянутых последовательных акта, мы должны искать другие источники К и, так или иначе, обследовать полость рта, носа, носоглотки, желудочно-кишечный тракт; провести компьютерную томографию органов грудной клетки (КТ ОГК), бронхоскопию и оценить систему свертывания крови.

Например, дифференцировать кровавую рвоту и К иногда чрезвычайно трудно именно в тех случаях, когда кровь внезапно поступает из пищевода в глотку, стимулируя кашель, при котором выделяется кровь, как правило, ярко-красная и пенная. Кровь из желудка, поступающая с рвотными массами, очень редко носит пенный характер и за счет действия соляной кислоты желудка имеет темно-красный или черный цвет, что напоминает также красную анилиновую кра-

ску. У больных с кровавой рвотой в анамнезе обнаруживаются желудочно-кишечные кровотечения, язвенная болезнь, заболевания печени или алкоголизм. При исследовании крови с помощью лакмусовой бумажки в кровавой рвоте обнаруживается кислая реакция, а при К – щелочная. После первоначальных эпизодов К больные часто на протяжении нескольких дней откашливают небольшие мазки крови в мокроте, что редко бывает при кровавой рвоте. Порой для дифференциации кровавой рвоты от К приходится использовать назогастральный зонд. С особой остротой встает вопрос о причине К в тех случаях, когда больные откашливают красную мокроту, которая не содержит крови (псевдокровохарканье). Эта ситуация возможна при инфицировании легких некоторыми штаммами *Serratia marcescens*, продуцирующими пигмент, что иногда может сопровождаться откашливанием красной мокроты, которую немудрено спутать с кровью. Аналогично при прорыве абсцесса легкого амебной природы в бронх может возникнуть подозрение на К за счет выделения мокроты темно-коричневого цвета.

Истинные К никогда не бывают во сне, когда погашен кашлевой рефлекс. В связи с этим необходимо помнить, что даже при массивных кровотечениях извержение крови наружу без отхаркивания невозможно. В противном случае, т.е. при отсутствии кашля, кровь, быстро стекающая книзу, должна была бы заполнить нижние отделы легкого, подняться до бифуркации трахеи, заполнить главные бронхи и привести к смерти от удушья (асфиксии) собственной кровью (суфокация). Это не просто теоретические соображения. Секционные исследования погибших от легочных кровотечений (ЛК) еще не установили ни одного случая смерти от вторичной анемии вследствие кровопотери.

Оценивая скорость кровотечения, врач обязан определить, какое К (массивное или немассивное) имеется у больного, так как диагностический и лечебный подход к этим двум группам больных различен. Лечебная тактика при массивном К заключается в поддержании про-

ходимости ДП, установлении места кровотечения, выяснении, может ли больной перенести хирургическую операцию, ангиографию с селективной эмболизацией бронхиальной артерии. У таких больных установление нозологического диагноза является вторичной задачей по отношению к идентификации пораженного легкого и проведению хирургического вмешательства. К группе высокого риска относятся больные с острым, массивным кровотечением, которые откашливают 600 мл и более крови за сутки. Летальность при массивном К составляет от 50 до 100%. Хирургическое лечение в этой группе больных, заключающееся в резекции кровоточащего участка легкого, снижает летальность до 17–23%.

Остановимся, однако, на том типе К, которое может произойти без нарушения целостности стенки кровеносного сосуда, что мы рассматриваем как одно из проявлений воспалительного процесса или же феномена застойного происхождения. В этих условиях больному не угрожает опасная для жизни кровопотеря, но на примесь крови в мокроте мы должны смотреть как на симптом, требующий соответствующего обсуждения. Так, в противоположность больным с массивным К, у данного контингента основной целью обследования является установление нозологического диагноза. Но до тех пор, пока диагноз точно не установлен, у больных с немассивным К не следует предпринимать попыток лечения. Вообще консервативное ведение больных с К без установленного диагноза не является лечением. В связи с этим задачами врача должны быть оценка состояния больного, выбор методов обследования, диагностика заболевания и текущей фазы процесса, учета возраста и пола пациента, что в целом и определяет выбор терапии. Возраст и пол являются важными диагностическими параметрами, так как БЭ и митральный стеноз чаще вызывают К у больных в возрасте до 40 лет. У курящего мужчины старше 40 лет при потере массы тела и анорексии наиболее вероятен бронхогенный рак. Рецидивирующее К у молодой женщины без каких-либо других симптомов наводит на

мысль об аденоме бронха. Иногда при микроскопическом исследовании мокроты наряду с эритроцитами, отдельными лейкоцитами и плоским эпителием обнаруживается бактериальная флора полости рта, особенно лептотрикс.

Не вызывает никакого сомнения, что К наблюдается при пневмониях, в том числе пневмококковых, хотя мокрота в этих случаях часто бывает темно-коричневой, а К необильно. При долевым поражении К встречается у 38,3% больных. Первоначально оно возникает в виде прожилок в мокроте, а затем на 2–3-й день при развитии красного опеченения мокрота принимает красновато-бурый («ржавый») цвет. Типичная картина в настоящее время встречается редко, так как различия между очаговой и крупозной пневмонией стали менее выраженными, особенно в случаях раннего применения антибиотиков.

Среди бактериальных пневмоний К сравнительно часто встречается при пневмониях, вызванных *Pseudomonas* или клебсиеллой. Заболеваемость клебсиелла-пневмонией (мокрота типа «смородинового желе») в последние годы, как и в отдаленном прошлом, не превышает 1–2%. Мокрота у таких больных обильная, слизисто-кровянистая, нередко с примесью гноя, буро-коричневого цвета, с крайне неприятным запахом. Течение заболевания преимущественно тяжелое, с частым абсцедированием, что является дополнительным источником К. Отличить ее от пневмоний другой этиологии можно при обнаружении в мокроте возбудителя. Довольно часто К встречаются при стафилококковых пневмониях ввиду их склонности образовывать деструкции. Характерно то, что стафилококковая пневмоническая инфильтрация быстро, за 1–4 дня, подвергается распаду. И если образовавшиеся абсцессы бывают источником К и даже кровотечений, то их характерной особенностью является быстрая изменчивость форм и размеров и они реже становятся причиной К.

Из вирусных и вирусно-бактериальных пневмоний причиной К наиболее часто является гриппозная пневмония. При гриппе К встречается как при осложненном, так и при

не осложненном пневмонией течении заболевания, что наблюдается примерно одинаково часто – в 5–6% случаев. Примесь крови в мокроте встречается у 15–23,9% больных гриппозной пневмонией вследствие инфекционно-токсического поражения сосудистой стенки капилляров. Решающим в распознавании этиологии данного рода пневмонии является наличие эпидемии гриппа, выявление в смывах носа специфического свечения в клетках, меченных флуоресцеинизотиоцианатом, антител вируса гриппа.

Примесь крови изредка обнаруживается в слизисто-гнойной мокроте при микоплазменной и орнитозной пневмониях (10%). При последней рентгенологически обнаруживают сетчатый рисунок, уплотнение корней, увеличение лимфатических узлов; в дальнейшем – очаги затемнения, чаще в нижних и средних отделах легких. У одних больных инфильтраты мелкие, диаметром 2–3 мм. У других они нежные, облаковидные, большие. Диагноз орнитозной пневмонии ставится на основании данных о контакте с птицами, кожной аллергической пробы. В конце 2–3-й недели болезни можно использовать реакцию связывания комплемента с орнитозными антигенами.

Сравнительно часто (до 8% случаев) К встречаются при бруцеллезной пневмонии вследствие увеличения сосудистой проницаемости, тромбоза мельчайших сосудов легких. В связи с тем, что иногда бруцеллез своим течением напоминает туберкулез, необходимо дифференцировать эти заболевания. Часто это возможно только при положительных реакциях Райта и Бюрне, характерных для бруцеллеза. Причиной обильных К является пневмония при туляремии, при которой развившийся некроз легочной ткани обуславливает образование абсцессов. Кроме абсцессов могут развиваться БЭ, которые приводят к К и ЛК. Легочная форма сибирской язвы характеризуется крайне тяжелым течением и отделением крови с мокротой. При легочной форме чумы с первых же дней заболевания появляется обильная кровавая мокрота. Описаны К при менингококковой пневмонии, осложнившей менинго-

кокковый сепсис.

При аспирационных пневмониях, сопровождающихся деструкцией легочной ткани или попаданием растительного (или минерального) масла, возможно развитие масляной пневмонии и появление профузного легочного кровотечения. Однако не меньшее значение имеет развитие аспирационной пневмонии и ателектазов как осложнений легочного кровотечения, что требует исключения гипердиагностики. А именно: хрипы, возникшие в связи с аспирацией крови и мокроты, принимают за пневмонию. Аспирационная пневмония в отличие от аспирации крови развивается через 2–3 дня на стороне поражения в нижних, медиально-дорзальных частях и характеризуется медленным обратным развитием. Ателектаз, обусловленный аспирацией крови, наблюдается к концу 1-х суток или на 2-е сутки после кровотечения. Развивающиеся после К небольшие летучие инфильтраты, по-видимому, представляют собой ателектазы, возникающие после закупорки мелких бронхов. Совсем иной характер носит аспирационная пневмония, вызванная попаданием в ДП углеводородов, чаще всего бензина. Характерен мучительный, приступообразный кашель, сочетающийся с дальнейшим отделением мокроты ржавого цвета. То же бывает при повреждении слизистых ДП при вдыхании токсических паров или дыма или после аспирации желудочного содержимого. Иногда, вне всякой связи с аспирацией, упорный приступообразный кашель приводит к разрыву слизистой, также сопровождающемуся К.

К изредка встречается при эозинофильных легочных инфильтратах. Характерный признак инфильтрата – исчезновение через короткое время без лечения («летучесть»). Клиническая картина протекает остро под маской острого респираторного заболевания и зачастую остается нераспознанной. Физикальные данные скудны, температура иногда нормальная или субфебрильная. Установлению диагноза способствует появление мокроты ярко-желтого цвета, обусловленной распадом эозинофилов в инфильтрате, и гиперэ-

озинофилия в течение первой недели болезни при нормальной СОЭ. Итак, этиология пневмонии в определенной мере накладывает отпечаток на ее клиническое течение, в том числе на частоту К и его характер. Поскольку К при пневмониях является нечастым симптомом, при упорных К следует искать истинную причину – рак легкого, туберкулез и др.

Среди инфекционных заболеваний важной причиной К остается туберкулез, хотя его распространенность в эру полихимиотерапии уменьшилась в 2–3 раза. В основе К чаще лежит развитие анастомозов между бронхиальными сосудами и системой легочной артерии, при этом бронхиальная кровь под высоким давлением поступает в систему легочных капилляров, которые могут разрываться. Реже источником К при туберкулезе может быть разрыв аневризмы Расмуссена в стенке каверн. К при туберкулезе не связано с активностью процесса, поскольку при наличии правильно леченной туберкулезной каверны может возникнуть массивное К. Однако К возможно и при отсутствии каверн на рентгенограмме грудной клетки. В этих случаях можно думать о том, что К при туберкулезе связано и с активностью процесса. Однако К возможны и при излеченном туберкулезе легких. В этих случаях источником К являются остаточные изменения в легких – посттуберкулезные БЭ. Считается, что К наблюдаются при всех формах туберкулеза органов дыхания, за исключением первичного туберкулезного комплекса. Но К не исключено и при этой форме в случае распада легочного очага либо перилимфатической инфильтрации при более поздней вспышке туберкулезного процесса. Бытует мнение, что формы туберкулеза, начинающиеся с К, дают лучший прогноз. Причина, конечно, не в определенной форме, а в том, что больные вследствие К своевременно обращаются к врачу. Кроме К, клинико-рентгенологических данных, положительных туберкулиновых проб и их выражения, в диагностике всех активных форм туберкулеза органов дыхания имеет значение повторное обнаружение в мокроте микобактерий туберкулеза.

Но в кровянистой мокроте почти никогда нельзя найти микобактерии; их нужно искать в мокроте без примеси крови.

Известно, что частые К и распад легочной ткани обуславливают значительные трудности при дифференциальной диагностике инфильтративного и кавернозного туберкулеза, стафилококковых и других непневмококковых пневмоний, рака и абсцесса легких. Так, для кавернозного туберкулеза легких характерно одностороннее поражение и наличие тонкостенной полости при отсутствии инфильтративных и фибриновых изменений в окружающей легочной ткани. Часто от полости по направлению к корню образуется воспалительная дорожка, обусловленная лимфангоитом и воспалением стенки дренирующего бронха. Симулировать туберкулезную каверну могут полости в легких, образующиеся в результате распада раковой опухоли. Диагностическое значение имеет состояние окружающей ткани. При раке легкого она неизменна, в корне легкого нередко определяются увеличенные лимфоузлы; вокруг туберкулезной каверны часто имеются очаги и фиброз.

К полостным образованиям, напоминающим каверну, относятся кисты, расположенные в неизменной ткани. При кистозной гипоплазии легкого имеются множественные тонкостенные полости, чаще слева, в нижней доле. Говоря о пороках развития бронхов и легких как причине К, следует упомянуть БЭ, сформированные на почве муковисцидоза. Внутридолевая секвестрация и бронхогенные кисты также могут быть ответственными за К при их инфицировании.

Иногда источником даже значительных легочных К являются эмфизематозные буллы, при условии, когда другие симптомы часто отсутствуют. Буллы имеют чрезвычайно тонкие стенки, выявляющиеся при КТ ОГК. В отличие от каверны буллы не дают выраженной замкнутой кольцевой тени. На томограммах определяются тонкие перегородки внутри буллы. Буллезные полости не содержат жидкости, часто прилегают к плевре и могут быть видны при торакоскопии.

Полостные образования при пневмомикозах (кандидомикозе) обычно множественные и возникают на фоне пневмонии и длительного лечения антибиотиками, а располагаются они в нижних и средних легочных полях. Чтобы поставить диагноз, иногда необходимо полное микологическое обследование. Вообще любая из грибковых инфекций легкого (кокцидиомикоз, гистоплазмоз и др.) может вызывать К, но чаще всего его причиной является мицетом (грибковый шар). В основе этого заболевания лежит рост колоний *Aspergillus fumigatus* в старой туберкулезной каверне. Причиной легочного кровотечения при мицетоме может быть трение свободных грибковых масс о стенки каверны, действие протеолитических ферментов, выделяемых грибами, или местное прорастание мицелия.

К часто наблюдается при прорыве эхинококкового пузыря в легких с образованием быстро исчезающей полости. Зачастую остаточная полость длительно сохраняется, имея ригидные стенки и уровень жидкой жидкости. Диагностика облегчается при отхождении эхинококковой жидкости. Вообще паразитарные заболевания легких, в частности парагонимиаз, распространенные во многих географических зонах земного шара, могут быть причиной К. Так или иначе, но следует твердо запомнить, что достоверная дифференциация полостных образований в легких по чисто клиническим признакам невозможна.

К при абсцессе легкого встречается у 11% больных, при этом массивное кровотечение возникает приблизительно у 5% и для его остановки может понадобиться резекция доли легкого. В отличие от полости абсцесса раковая полость имеет широкую неравномерную стенку, утолщенную в нижнемедиальной части и с неровными контурами внутри. Томографически и бронхографически определяется стеноз или обрыв бронха, нередко ателектаз. Сама раковая полость, обычно без уровня жидкости, расположена эксцентрично. При стенозе или непроходимости дренирующего бронха, несмотря на обильную деструкцию, К может отсутствовать, формируя «немые» для аускультации полости.

Если внимательно проанализировать симптоматику многих заболеваний, то можно убедиться, что К является важным клиническим проявлением бронхогенного рака легкого, так как встречается приблизительно в 50% случаев на определенном этапе заболевания. К при данной патологии является сравнительно поздним симптомом, не носит профузного характера и предположительно обусловлено развитием в бронхах новых сосудов по мере роста опухоли. Причиной К в этих случаях может быть прорастание опухолью стенки бронха и целости сосудистой стенки, деструкция самой опухоли. Если деструкция опухоли изъязвляет крупный сосуд (ветвь легочной артерии), возникают терминальные, так называемые молниеносные, легочные кровотечения, которые наблюдаются редко – в 5–8% случаев (разрыв легочной артерии с тяжелым и даже летальным легочным кровотечением возможен и при катетеризации баллонным катетером). В целом клиническое течение, осложнившееся К, зависит в первую очередь от клинко-анатомической формы рака легкого. К может быть симптомом центральной (чаще – эндобронхиального, экзофитного) и более редко – периферической локализации рака. Проявлению К предшествует кашель, так как эндобронхиально растущая опухоль является постоянным источником раздражения слизистой оболочки бронха. Десквамируясь и омертвевая, слизистая бронха ведет к местному изъязвлению, вследствие чего в мокроте появляется примесь крови – то в виде крапинок, то прожилок, то большего или меньшего количества чистой крови. Пресловутое «малиновое желе» наблюдается редко и потому не может считаться основным симптомом рака легких. Иногда у больных раком бывают «окультные» К, диагностируемые при микроскопии мокроты. Такие скрытые К характеризуются стабильностью и являются основанием для углубленного обследования больного. Как ранний единственный симптом рака легкого К встречается всего у 1–2% больных. Однако не менее чем у трети больных (37%) К является первым симптомом, заставляющим обра-

таться к врачу. Этим, по-видимому, и объясняется большая клиническая ценность этого симптома. Таким образом, прогноз при раке легкого, базирующийся только на наличии К, а не на совокупности всех клинических данных, весьма неточен.

При периферическом раке в отличие от центрального К является ранним симптомом и обычно связано с прорастанием опухолью одного из крупных соседних бронхов. К при периферической форме, наблюдаемое у 1/3–1/2 больных, характеризуется длительностью, малой интенсивностью и учащается в период распада. Рентгенологическая картина выявляет толстостенные полости с внутренними неравномерными контурами и толщиной стенок, хорошо заметными на томограммах. Полостная, или абсцедирующая, форма рака более чем в половине случаев сопровождается К, однако формирование полости при этом протекает обычно бессимптомно. При верхушечном раке Панкоста, относящегося к периферическим формам, К встречается реже, чем при опухолях другой локализации. К может быть также симптомом более редких атипичных форм рака легкого – милиарной и разветвленной.

Такие редко встречающиеся злокачественные опухоли легких, как саркома, плазмоцитома и аденоматоз (бронхиолоальвеолярный рак), также сопровождаются К. Существует две формы аденоматоза – мультициклическая и диффузная пневмониеподобная. Затянувшаяся пневмония, сопровождающаяся мучительным кашлем с выделением большого количества (до 1 литра и более) слизистоводянистой мокроты без запаха, иногда с прожилками крови, может быть признаком аденоматоза. Рентгенологически аденоматоз иногда напоминает метастазы в легкие.

При плазмоцитоме, представляющей собой узел, состоящий из плазматических клеток, окруженных капсулой, также можно обнаружить мокроту с примесью крови. Иногда К наблюдается при лимфосаркоме средостения. Диагноз устанавливается клинико-рентгенологически и по положительным результатам лучевой терапии. К является частым, а в ряде случаев и единственным симптомом

при остеоме трахеи. Диагноз уточняется при помощи бронхоскопии.

Особенно часто К возникает при легочных метастазах хорионэпителиомы. Распознать причину К помогает акушерско-гинекологическое обследование больной и указание на недавно перенесенные роды или аборт. Однако метастазы редко осложняются К, поскольку их рост начинается с микроэмболий. Исключением из этого правила являются метастазы хориокарциномы и остеогенной саркомы.

Из-за прорастания опухоли в легкое ЛК могут наблюдаться при мезотелиоме плевры. Диагностика основана на обнаружении «раковой брони», трудно проходимой для иглы при плевральной пункции, а также на наличии мезотелиальных клеток в пунктате. Рентгенологически определяется утолщение плевры как костальной, так и медиастинальной, неуклонное прогрессирование заболевания на фоне дыхательной недостаточности. При торакоскопии видны округлые множественные разрозненные и сгруппированные новообразования желеподобного вида. Поверхность плевры в местах расположения опухолей бугристая.

Хроническое, рецидивирующее К и даже профузные кровотечения вследствие значительной васкуляризации опухоли у молодой женщины без каких-либо других симптомов наводит на мысль об аденоме бронхов. Томографически выявляется полиповидное образование овальной или округлой формы с гладкой или волокнистой поверхностью, четкими контурами, имеющее широкое основание или ножку, расположенную в просвете бронхов. Из-за медленного развития нарушения проходимости бронха прежде рецидивируют пневмонии сегмента или доли соответственно локализации опухоли с последующим формированием фиброза и БЭ. При перибронхиальном росте отмечаются симптомы сдавления бронха. Диагностика периферической аденомы ввиду почти полного сходства по рентгенологической картине с периферическим раком представляет большие трудности. Эта форма аденомы редко бывает источником К. При бронхоскопии эндобронхиально растущей аденомы

видна округлая опухоль, выступающая в просвет бронха, с гладкими и четкими контурами, без инфильтрации близлежащей стенки бронха. Из-за обильного разрастания сосудистой сети опухоль красного цвета. При малейшем прикосновении опухоль обильно кровоточит, что является, так же как и отсутствие некрозов, одним из ее важных признаков. При эндобронхиальном росте аденомы повторные К и ЛК, как ранний и постоянный симптом, встречаются гораздо чаще (80%), чем при раке легкого. К является первым и самым важным симптомом так называемой триады аденомы – бронхостеноз и длительность течения с преобладанием признаков бронхолегочной инфекции. Несмотря на относительно доброкачественное течение, со временем она озлокачивается и метастазирует. В связи с этим аденома подлежит радикальной резекции.

Доброкачественные опухоли легких, включая аденому бронхов, еще чаще проявляются гемоптозом. В легких чаще всего наблюдаются хондрогамартомы, которые, строго говоря, не являются опухолями, но в ряде случаев приобретают безграничный рост и могут малигнизироваться. Рентгенологически выявляется округлое (овальное) затемнение с четкими контурами без изменений в окружающей ткани и расположенное, как правило, под плеврой и в нижних долях легких. Диагноз уточняется при обнаружении в центральных отделах опухоли более плотных включений (кальцинаты) неправильной формы. В литературе описаны случаи, когда К, вплоть до профузного кровотечения при эрозии сосуда, было первым симптомом хондрогамартомы.

В отличие от довольно редко встречающихся доброкачественных опухолей мезенхимного происхождения (хондромы, папилломы, плазмоцитомы, гемангиомы, фибромы и пр.) и мышечной ткани (имеющих связь с бронхами), которые при определенных патоморфологических и клинических условиях вызывают К, относительно часто встречаются кисты легких и бронхов. Последние не относятся к истинным опухолям, так как представляют собой пороки развития или ретенционные кисты. Они

описываются совместно с доброкачественными опухолями и должны учитываться при дифференциальной диагностике рентгенологического синдрома – шаровидное образование легкого. К шаровидным образованиям легкого онтогенетического происхождения относятся бронхолегочные опухоли в виде тератом или наиболее часто встречающиеся их формы – дермоидные кисты. Пржилки крови при наличии дермоидных кист появляются при быстром спонтанном росте опухоли, ее инфицировании или озлокачествлении. При расположении дермоидной кисты возле крупных сосудов происходит их истончение и узурация. Прорыв кисты в бронх сопровождается отхождением не только крови, но и волос, капель жира, кристаллов холестерина и ороговевшего эпителия. В редких случаях К возникает при бронхогенных, гастроэнтерогенных и других кистах. Гемангиомы (сосудистая гамартома, артериовенозные аневризмы и др.), строго говоря, являются аномалией развития, а не доброкачественной опухолью. Эта патология в основном заключается в сохранении коротких капиллярных анастомозов плода между артериальной и венозной частями легочного кровообращения. Кровь направляется по этим анастомозам, которые в связи с этим постепенно расширяются. В 50–60% случаев гемангиомы сочетаются с врожденными телеангиоэктазиями, которые можно обнаружить в различных местах тела больного. Считается, что носовые кровотечения при этом заболевании более часты, чем легочные.

Выявление системных артериовенозных соединений или шума над легочными полями не позволяет исключить синдром Ослера-Рандю-Вебера. Диагностировать артериовенозную фистулу позволяет ангиография легких.

К вплоть до легочного кровотечения со смертельным исходом может быть следствием просачивания крови при разрыве аневризмы легочных сосудов. Обычно К является поздним симптомом и связано с физическим напряжением и кашлем, хотя иногда возникает беспричинно. Наиболее достоверным методом диагности-

ки является ангиопульмонография (КТ с контрастированием). Лечение хирургическое. Обычно удается выделить расширенные сосуды из легкого, не жертвуя легочной тканью. Изредка может потребоваться сегментарная резекция.

Легочные К, рецидивирующие в менструальный период, могут быть проявлением эндометриоза легких. Это крайне редкое заболевание, при котором отмечается опухолевидное разрастание ткани эндометрия в легких. Заболевание, помимо К, характеризуется кашлем, болями в груди, одышкой, плевритом, наличием обрывков желез эндометрия в мокроте. Рентгенологически в период месячных выявляются пневмониеподобные затемнения. В то же время в менструальном периоде изредка возникает К неясного происхождения.

Для легких характерны определенные стереотипные реакции. Это стирает грани нозологических форм, что затрудняет их дифференциацию. И действительно, стереотипная реакция легочной ткани в виде развития легочного фиброза характерна для коллагенозов, некоторых видов «сотового» легкого, неспецифических заболеваний легких, идиопатического легочного фиброза (ИЛФ), которые могут сопровождаться упорными К. На ранних стадиях рентгенограмма при ИЛФ может быть нормальной, несмотря на наличие одышки; при подостром типе изменения напоминают бронхопневмонию с распространенными очаговыми тенями в нижних отделах. На поздних стадиях можно видеть картину, сходную с «сотовым» легким. Подобные патологоанатомические изменения обуславливают появление К как диапедезного, так и деструктивного генеза.

К редким заболеваниям, характеризующимся рецидивирующими кровоизлияниями в легочную ткань, К и вторичной железодефицитной анемией, относится идиопатический легочный гемосидероз. Интенсивность и продолжительность легочных кровотечений определяют течение болезни. Постоянные небольшие внутрилегочные кровоизлияния приводят к хроническому сухому кашлю. После продолжительного кашля от-

ходят большие плевки крови. Рентгенологически и при КТ ОГК – одно- или двусторонние инфильтративные изменения типа пневмонических. В дальнейшем развивается пневмосклероз, появляются одышка и цианоз. Иногда заболевание протекает остро и в большинстве случаев возникает в детском возрасте, но может развиваться и у взрослых. Гемосидероз часто приводит к смерти, хотя, по видимому, может наступить и полное выздоровление. В некоторых случаях подобная клиническая картина сочетается с острым или хроническим нефритом (синдром Гудпасчера), хотя данные об их взаимосвязи противоречивы. Причиной К при синдроме Гудпасчера являются разрушения базальной мембраны капилляров альвеол антимембранными антителами.

Кроме синдрома Гудпасчера К характерно и для другого аутоиммунного нарушения – гранулематоза Вегенера, который характеризуется развитием некротических гранул в верхних ДП и легких, некротического васкулита, поражающего артерии и вены мелко-среднего калибра, и гломерулонефрита с некрозом и тромбозом петель клубочков. Болезнь развивается медленно, может тянуться несколько лет. Начинается она, как правило, с гнойного насморка, болей в области околоносовых пазух. В редких случаях наблюдается язвенный стоматит или гнойный отит, который переходит в некротический и распространяется на кости и хрящи, приводя к деформациям лица. Прогрессирование заболевания обуславливает вовлечение в процесс трахеи, крупных бронхов и несколько позднее – легочной ткани. Клинически определяются повышение температуры тела, приступы кашля, удушья и К. Рентгенологически выявляют пеструю картину: усиление легочного рисунка, мелкоочаговые тени неправильной формы, нечетко очерченные фокусы уплотнения легочной ткани, порой округлые, с полостями распада. К встречается и при других системных (аутоиммунных) заболеваниях: остром волчаночном пневмоните, саркоидозе, узелковом периартериите, синдромах Бехчета и Чарга-Стросса, гистиоцитозе Х, болезни Реклингаузена и др. При

указанных заболеваниях К (правда, редко) может быть проявлением некротизирующих инфильтратов (гранулем) и деструктивных поражений в сосудистой стенке. Итак, К, являясь осложнением многих заболеваний (более 60), сближает их по клиническому течению, несмотря на различия в патогенетическом отношении.

К очень редким причинам возникновения К относится образование камня в паренхиме легкого – эндоальвеолярный микролитиаз легких, характеризующийся накоплением в альвеолах мукопротеинов, а в дальнейшем – отложением кальция. Течение вялое. Клиническая картина напоминает ХБ, иногда – диссеминированный туберкулез легких. Симптом К появляется в поздней стадии заболевания в связи с развитием гипертензии в малом круге кровообращения.

Как известно, характерной патогенетической чертой упорных К и даже профузных ЛК может быть бронхолитиаз (наличие мелких камней в бронхах). Обычно камни образуются в результате попадания петрифицированных частиц лимфоузла при прорыве его в бронх. Наиболее часто источником К является бронх средней доли. При этом может откашливаться кровь, смешанная с крошками вещества белого цвета, то есть фрагментами извести. В этих случаях К связаны с постоянным травмированием стенки бронха острыми краями камешка, развитием пролежней, воспалительных изменений в слизистой оболочке, грануляционной ткани и пр. Клиника бронхолитиаза разнообразна. Камень обнаруживается бронхологически и томографически.

Причиной К могут быть и пищеводно-бронхиальные свищи различного происхождения. Заподозрить свищи можно в случаях возникновения кашля во время еды с откашливанием частиц съеденной пищи. Для диагностики свищей применяются эзофагоскопия и рентгенологическое исследование пищевода. При этом контрастное вещество может попадать в бронхи. Также К возникает при наличии раневого канала с вос-

палительными изменениями вокруг него. Нередко изменения в легких затушевываются симптомами, свойственными более грозным осложнениям ранений легкого, – гемотораксу и пневмотораксу. Тем не менее источник К удастся определить без труда.

Посттравматические кровоизлияния в легкие с развитием пневмонии, которая является источником К и фиброза легочной ткани, характерны также при поражении взрывной волной. Иногда К возникают в III стадии острой лучевой болезни, так как их патогенез связан с развитием тяжелого геморрагического диатеза, обусловленного в первую очередь нарастающей тромбоцитопенией. К может быть и осложнением лучевой терапии в связи с раком легкого.

На терапевтическом небосклоне К часто осложняют заболевания сердечно-сосудистой системы, и в первую очередь инфаркты легких (ИЛ), наблюдающиеся при флелотромбозах, особенно таза и нижних конечностей, а также стенозе левого ав-отверстия. В типичных случаях эмболия легочной артерии с ИЛ начинается с приступа удушья, за которым следует К, возникающее в 36–50% случаев, а источник эмболии клинически определяется только в 25–45%. Вслед за К возможны боли в боку, напоминающие плеврит, и лихорадка. В отличие от К при ИЛ при митральном стенозе К не сопровождается повышением температуры, физикальными явлениями в легких и ухудшением общего состояния. От К при отеке легких – классического осложнения митрального стеноза – ИЛ отличается отсутствием тяжелой одышки в момент появления К и пенистой мокротой. При больших ИЛ мокрота иногда бывает окрашена 8–10 дней, но чаще уже на 3–4-й день микроскопически не удается обнаружить эритроциты. Появление мелкопузырчатых хрипов указывает на развитие перинфарктной пневмонии, которая может осложниться как сухим, так и экссудативным (геморрагическим) плевритом. Следует помнить о возможности ИЛ у любого больного с К. В таких случаях нема-

лую помощь может оказать КТ ОГК с контрастированием. Во многих случаях рентгенологические проявления ИЛ имеют двусторонний характер. При односторонних изменениях чаще поражается правая сторона. Инфицированный легочный инфаркт может абсцедировать.

Нередко (до 50% случаев) у больного с К не обнаруживается патологии на рентгенограмме ОГК, что чаще наблюдается при БЭ и ХБ (40–46%). Однако при углубленном расспросе можно установить случаи К в прошлом на протяжении всего длительного периода болезни. Обнаружение значительной примеси крови в мокроте чаще всего свидетельствует о наличии БЭ. Довольно странно, но наиболее массивные кровотечения возникают у больных с относительно кратким анамнезом хронического кашля с мокротой и иногда – при весьма ограниченных БЭ. Частые, продолжительные, но не обильные бронхоэктатические К возникают вследствие кровотечений из сосудов грануляционной ткани (гипертрофические БЭ), а также язв в слизистой оболочке бронха, диффузного геморрагического бронхита. Тяжесть симптома может быть связана с гипертрофией бронхиальных артерий и, как следствие, кровотечением из большого круга. Часто К появляются задолго до развития других признаков заболевания. Очень сложно диагностировать малосимптомные, «сухие» БЭ, при которых К может быть единственным проявлением заболевания.

Итак, нет никаких сомнений в том, что в сложной клинической ситуации врач обязан проникнуть в скрытую тайну природы, то есть поставить правильный диагноз. Важнейшей задачей врача является выяснение причины К, т.е. заболевания, вызвавшего его. Обычно ни по виду излившейся крови, ни по сопутствующим обстоятельствам этого сделать нельзя. Выход один: необходимо знать всю клинику внутренних болезней.

*Список литературы
находится в редакции*

Впервые опубликовано в газете «Новости медицины и фармации». Аллергология и пульмонология (492) 2014 (тематический номер). © Издательский дом «Заславский»

Пищевая аллергия, гастроинтестинальные проявления



Ревакина В.А.
ФГБУ НИИ питания РАМН, г. Москва

Клинические проявления гастроинтестинальной аллергии в зависимости от механизмов развития

В основе развития гастроинтестинальных проявлений пищевой аллергии лежат IgE-опосредованные и не-IgE-опосредованные аллергические механизмы. К IgE-опосредованным гастроинтестинальным проявлениям пищевой аллергии относят: синдром периоральной аллергии, гастроинтестинальную анафилаксию, к не-IgE-опосредованным проявлениям – пищевой энтероколит, пищевую проктоколит; энтеропатию, вызванную белками коровьего молока и злаков. Смешанные IgE- и не-IgE-опосредованные реакции у ряда больных лежат в основе развития аллергических эозинофильных эзофагитов, аллергических гастродуоденитов и аллергических гастроэнтеритов. В таких случаях у 50–60% детей кожные пробы отрицательны и не выявляются аллергенспецифические IgE-антитела к пищевым аллергенам.

Аллергический эозинофильный эзофагит достаточно часто встречается в детском возрасте. Типичными его проявлениями являются симптомы гастроэзофагального рефлюкса (тошнота, дисфагия, рвота, боли в эпигастрии). Наиболее часто возникает в ответ на аллер-

гены коровьего молока, пшеницы, сои, куриного яйца.

Увеличение частоты аллергического эозинофильного эзофагита у детей в последние годы связано с более ранним назначением антацидов и прокинетики грудным детям с симптомами рефлюкса. При поливалентной пищевой аллергии отмечается наиболее стойкое течение заболевания. В экспериментах на мышах было продемонстрировано, что антациды способствуют развитию пищевой гиперчувствительности и анафилаксии. Долгосрочный прогноз аллергического эозинофильного эзофагита недостаточно ясен, однако считается, что у пациентов, не получивших соответствующее лечение, возможно развитие пищевода Баррета.

Аллергический эозинофильный гастроэнтерит может встречаться во всех возрастных группах, включая грудной возраст. Аллергический эозинофильный гастроэнтерит проявляется клиникой пилорического стеноза, потерей массы тела, болями в животе, тошнотой, рвотой, диареей, наличием крови в стуле, железодефицитной анемией, гипоальбуминемией, периферическими отеками.

Аллергический эозинофильный эзофагит и аллергический эозинофильный гастроэнтерит при гастроскопическом исследовании желудочно-кишечного тракта ха-

рактеризуются эозинофильной инфильтрацией слизистой оболочки пищевода, желудка и/или стенок кишечника, гиперплазией базальной зоны, увеличением ворсинок.

Лечение при эозинофильном эзофагите и гастроэнтерите: элиминационная диета, высокие дозы стероидов внутрь, противовоспалительная терапия (кромоллин, антилейкотриеновые препараты).

Пищевой проктоколит протекает по не-IgE-опосредованному механизму. Заболевание дебютирует на 2–8 неделе жизни детей, находящихся на искусственном вскармливании молочными или соевыми смесями, но иногда и на грудном вскармливании (в 50% случаев аллергические белки передаются через материнское молоко). Внешне дети часто выглядят здоровыми, однако при исследовании обнаруживается кровь в стуле в макро- или микроколичествах, отек слизистой оболочки толстой кишки, инфильтрация эозинофилами эпителия и собственной пластинки.

Пищевой энтерит, энтероколит (аллергическая энтеропатия) протекает по клеточно-опосредованному механизму и чаще встречается у детей до 3 месяцев. Пищевой энтероколит развивается у детей, находящихся на искусственном вскармливании, но может возникнуть и у ребенка на грудном вскармливании в ответ на

аллергены, проникающие из молока матери. Течение аллергической энтеропатии нередко осложняет вторичная лактазная недостаточность.

При не-IgE-опосредованных энтеропатиях аллергические реакции могут появляться при употреблении 0,3–0,6 г аллергенной пищи на 1 килограмм массы тела. Обычно через 1–3 часа после употребления аллергена наблюдается повторная рвота, диарея, в дальнейшем при сохранении аллергена в рационе формируется синдром мальабсорбции и наблюдается эозинофилия в крови. У 15% детей наблюдается артериальная гипотензия вследствие гиповолемии. В копрограмме обнаруживаются эритроциты, нейтрофилы, эозинофилы; иногда – умеренная стеаторея. При биопсии слизистой оболочки тонкой кишки выявляют признаки воспаления (отек, микрогеморрагии), в собственной пластинке – лимфоциты, тучные и плазматические клетки, содержащие IgM и IgA, в ряде случаев – частичную атрофию ворсинок. У детей старшего возраста может наблюдаться персистирующая лимфонодулярная гиперплазия.

После элиминации пищевого аллергена при не-IgE-опосредованных энтеропатиях симптомы исчезают в среднем через 72 часа. После адекватно подобранной элиминационной диеты повторное введение причинно-значимого пищевого аллергена не приводит к возникновению симптомов из-за формирования к возрасту 1–2 лет оральной иммунологической толерантности.

Синдром периоральной аллергии развивается после употребления в пищу сырых овощей и фруктов, обладающих перекрестной аллергенностью с пылью растений (березы, амброзии, тыквенных растений). Например, у лиц, обладающих повышенной чувствительностью к пыльце березы, возможно развитие периоральной аллергии при употреблении в пищу яблок, моркови, пастернака, сельдерея, фундука, помидоров, киви. Симптомы периоральной

аллергии проявляются в виде зуда, отека губ, языка, неба, ротоглотки и обычно купируются достаточно быстро, редко сопровождаясь изменениями со стороны других органов [9, 10].

Целиакия – более тяжело протекающее заболевание, требующее проведения дифференциальной диагностики с пищевой аллергией к злакам. В основе целиакии лежит атрофическая энтеропатия вследствие непереносимости глютена злаковых (пшеницы, ржи, ячменя). Целиакия ассоциирована с фенотипом главного комплекса гистосовместимости HLA-DQ2 и/или HLA-DQ8, который встречается более чем у 95% больных. Точный механизм развития целиакии не известен. Последние исследования показывают, что наряду с иммунными комплексами в процессе поражения слизистой оболочки тонкой кишки участвуют Т-клеточные механизмы. Клинические проявления заболевания разнообразны – от латентного (бессимптомного) течения до тяжелых случаев мальабсорбции с угрожающими жизни расстройствами питания, обезвоживанием, вводно-солевыми нарушениями, авитаминозом, остеопорозом, задержкой роста и развития ребенка. При микроскопии выявляется атрофия ворсинок слизистой оболочки тонкой кишки с углублением крипт, значительное увеличение количества межэпителиальных лимфоцитов, массивная инфильтрация собственной пластинки лимфоцитами, плазматическими клетками. В отличие от аллергической энтеропатии, у больных целиакией сохраняется пожизненная, то есть не исчезающая со временем и не зависящая от элиминационной диетотерапии, непереносимость глютена.

Колики новорожденных также рассматривают как проявление пищевой аллергии, прежде всего, к белкам коровьего молока (в 44%). Исключение коровьего молока из рациона кормящей матери или замена молочных смесей на смеси на основе гидролизатов казеиновых белков купируют все проявления.

Клинические проявления гастроинтестинальной аллергии в зависимости от уровня поражения слизистой оболочки пищеварительного тракта

- Поражение в области рта:
- Рецидивирующий афтозный стоматит.
- Хейлит и периоральный дерматит.
- Аллергический стоматит.
- Поражение пищевода:
- Эзофагит.
- Гастроэзофагеальный рефлюкс.
- Поражение желудка, кишечника (см. выше).

Морфологическая картина при гистохимическом исследовании кишечной стенки характеризуется активным иммунным эозинофильным воспалением слизистой оболочки и подслизистого слоя желудочно-кишечного тракта, сопровождающимся повреждением энтероцитов. Иммунное воспаление с эозинофильной инфильтрацией тканей приводит к стойкому нарушению количественного и видового состава микробиоты. Необходимо помнить, что в этих случаях дисбактериоз всегда вторичен по отношению к пищевой аллергии. И некорректно проводить локальное лечение дисбактериоза без элиминации пищевого аллергена и коррекции питания. В свою очередь, все вышеописанные проявления со стороны органов пищеварения еще более нарушают расщепление и всасывание пищевых белков, усугубляя течение аллергического процесса.

Аллергические болезни пищеварительной системы часто отождествляются с аллергенами, которые проникают в организм с пищей. В таких случаях необходимо знать пищевые аллергены, вызывающие желудочно-кишечные проявления.

Патогенез

Пищеварительная система обеспечивает переваривание и всасывание пищи и удаление балластных продуктов. Проникновению же чу-

жеродных антигенов препятствуют физико-химические (неиммунные) и клеточные (иммунные) факторы желудочно-кишечного тракта. Эпителиальные клетки кишечника продуцируют толстый слой слизи, в котором задерживаются бактерии и вирусы. Денатурация и гидролиз белковых аллергенов под воздействием низкого pH желудочного сока, полостных, пристеночных, внутриклеточных протеолитических ферментов снижают их антигенные свойства, осуществляя химический барьер.

В основе пищевой аллергии лежит патологический ответ иммунной системы желудочно-кишечного тракта на поступающий пищевой аллерген. Иммунная система желудочно-кишечного тракта ежедневно сталкивается с громадным количеством чужеродных антигенов, в основном подавляя иммунный ответ на них. Врожденный (натуральные клетки-киллеры, полиморфноядерные лейкоциты, макрофаги, эпителиальные клетки) и приобретенный иммунитет (интраэпителиальные и лимфоциты собственной пластинки, пейеровых бляшек, sIgA, цитокины) обеспечивает надежную защиту от чужеродных антигенов. Высокая концентрация sIgA в кишечной слизи усиливает ее барьерные свойства.

Диагностика

В диагностике пищевой аллергии (особенно гастроинтестинальных проявлений) ведущую роль играет анамнез. Правильно собранный анамнез позволяет заподозрить развитие аллергической реакции на пищевой продукт и обосновать последующие этапы аллергологического обследования. Данные, полученные в беседе с пациентом, позволяют предположить как причинно-значимый аллерген, так и механизм развития пищевой аллергии. Так, при IgE-опосредованных реакциях немедленного типа, клинические проявления пищевой аллергии возникают через несколько минут после употребления ал-

лергена, в то время как при не-IgE-опосредованных реакциях манифестация непереносимости может отмечаться через несколько часов или даже дней. Ведение пищевого дневника может выявить причинный аллерген, особенно в случае течения аллергической энтеропатии.

Элиминационная диета является не только лечебным мероприятием, но и диагностическим.

Кожные пробы являются важным инструментом диагностики пищевой аллергии, выявляя причинно-значимый аллерген и степень сенсibilизации к нему. Преимуществом этого метода является быстрое получение результатов в течение консультации, возможность использования нестандартизованных аллергенов, быстрота, простота и безопасность проведения. Проведение кожных проб не имеет возрастных ограничений.

В стандартный набор для проведения кожных проб при пищевой аллергии входят: молоко, яйца, арахис, соя, пшеница, лесной орех, треска, креветки, злаки. Часто при проведении кожных проб выявляется/подтверждается перекрестная аллергия с пыльцевыми аллергенами (например, яблоко, киви – береза). Кожные пробы должны проводиться на фоне отмены ≥ 3 дней системных антигистаминных препаратов (применение местных антигистаминных препаратов не является противопоказанием); топических стероидов $\geq 2-3$ недель (применение системных стероидов в дозе до 30 мг/сут. менее недели накануне исследования не является противопоказанием). Кожные пробы должны проводиться в оборудованном кабинете; медицинский персонал должен быть готов к возникновению системных и анафилактических реакций у пациентов. При проведении кожных проб обязателен негативный контроль (0,9% NaCl) и позитивный контроль (гидрохлорид гистамина в концентрации 10 мг/мл). Результаты тестирования оцениваются через 15–20 минут. В зависимости от метода проведения теста оце-

нивается степень сенсibilизации. Клиническая интерпретация результатов кожных проб обязательно должна соотноситься с анамнезом и симптомами заболевания.

Среди лабораторных методов наиболее информативными являются иммунологические: радиоаллергосорбентный тест (RAST), множественный аллергосорбентный тест (MAST), метод иммуноферментного анализа (ИФА), выявляющие с большой достоверностью специфические IgE- и IgG-антитела к различным пищевым аллергенам. К настоящему времени исследователям удалось распознать аллергенные эпитопы основных пищевых аллергенов и точно определить, с каким именно эпитопом связываются IgE-антитела данного человека. Последующие анализы показали, что определение эпитоп-специфического связывания лучше коррелирует с клиническими проявлениями, чем количественное определение IgE к целому аллергенному белку. Развивающиеся новые миниатюрные технологии (протеиновый и пептидный микроанализ) вскоре могут позволить врачам обследовать пациента на чувствительность к множеству пищевых аллергенов, исследуя лишь несколько капель крови, и предсказывать, как пациент будет реагировать на пищу, определяя перекрестную реактивность на основе гомологичных эпитопов.

Диагностическая ценность иммунологических методов достаточно высока и составляет 87–90%, информативность же кожного тестирования пищевыми аллергенами – лишь 49%.

Для диагностики гастроинтестинальной пищевой аллергии широко используется эзофагогастродуоденоскопия с электронно-микроскопическим исследованием биоптатов слизистой оболочки пищевода, желудка и тонкой кишки. Пациентам с подозрением на целиакию определяют уровень специфических IgA и IgG к глиадину (глютену), эндомиозиуму и тканевой трансглутаминазе, проводят морфометрическое исследование



слизистой оболочки тонкой кишки, HLA-типирование.

Иногда даже скрупулезное ведение пищевого дневника, результаты кожных проб и лабораторные методы не позволяют выделить из множества аллергенов причинно-значимый в возникновении реакций анафилактического типа. В этом случае проведение двойного слепого провокационного теста с плацебо-контролем является единственным методом, позволяющим четко выявить причинно-значимый аллерген.

В настоящее время «золотым стандартом диагностики пищевой аллергии» является проведение двойного слепого плацебо-контролируемого провокационного теста (ДСПКПТ). У детей младшего возраста применяют открытое, но плацебо-контролируемое исследование. Важно, чтобы контроль проведения провокационного теста осуществлялся независимым медицинским персоналом, а не родителями ребенка. Введение в тест плацебо значительно увеличивает достоверность полученных данных. Так, известно, что до 25% всех реакций при пищевой непереносимости наблюдалось на введение плацебо.

Важно отметить, что при одинаковых значениях специфических

IgE-антител, результатах кожных проб пороговая чувствительность к одному и тому же аллергену у разных детей различна (например, от 11 мг до 49 г куриного яйца, от 700 мг до 28,5 г злаковых, от 6 мг до 6,7 г трески).

При проведении провокационного теста оценивают объективные классические симптомы анафилактических реакций (крапивница, ринит, рвота, приступ астмы, анафилаксия) и субъективные симптомы (зуд, боли в животе, гиперактивность или вялость, головную боль, мигрень, артрит).

Лечебное питание

Из клинической практики хорошо известно, что с возрастом у детей в большинстве случаев развивается толерантность к пищевым продуктам. Исключение составляют аллергические реакции, возникающие на прием рыбы, морских продуктов, орехов. Вероятность развития толерантности у детей, у которых проявления пищевой аллергии не исчезли к 5 годам, достаточно низкая.

Основным принципом лечения пищевой аллергии по-прежнему остается элиминационная диета с исключением причинно-значимого аллергена. Сохраняя принцип индивидуального подхода при назна-

чении лечебного питания у детей с гастроинтестинальными проявлениями пищевой аллергии, необходимо выделить основные положения диетотерапии этой категории больных.

Лечебное питание должно строиться с учетом возраста ребенка и элиминируемого причинно-значимого пищевого аллергена, сочетанной патологии органов пищеварения. Диета предусматривает максимальное приближение к физиологическим потребностям детского организма по основным пищевым ингредиентам. Диетотерапия должна способствовать восстановлению метаболических нарушений, нормализации нутритивного статуса ребенка.

Современные методы позволяют индивидуализировать диетотерапию на основе разработанной в Клинике НИИ питания РАМН высокотехнологичной диетологической и медицинской помощи. При составлении диет для детей с гастроинтестинальными проявлениями пищевой аллергии используются специализированные диетические продукты. У детей младшего возраста с лечебной целью используются четыре группы специализированных диетических продуктов:

- сывороточные гидролизаты;
- казеиновые гидролизаты;

- адаптированные смеси на основе козьего молока;
- синтетические аминокислотные смеси.

Выбор смеси осуществляется на основании проводимого аллергологического обследования с выявлением индивидуальной непереносимой фракции коровьего козьего молока.

Продолжительность элиминационной диетотерапии должна продолжаться не менее 8 недель и вплоть до полного устранения симптомов заболевания.

При целиакии и герпетиформном дерматите безглютеновая диета должна соблюдаться строго и пожизненно.

Отделением аллергологии, педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетологии НИИ питания РАМН разработаны и внедрены «персонифицированные» диеты при аллергии к белкам коровьего молока и белкам злаков; проведен анализ эффективности смесей на основе гидролизованного молочного белка, содержащих казеиновую или сычужную фракции белка. Проведена оценка эффективности смесей на основе козьего молока, смесей, содержащих пребиотики и пробиотики. Использование специализированных лечебных смесей позволяет в значительной степени оптимизировать диетическое питание больных гастро-

интестинальными проявлениями пищевой аллергии, улучшить течение и исходы болезни.

Медикаментозная терапия

Антигистаминные препараты купируют симптомы периоральной аллергии, IgE-опосредованные кожные проявления, но не показаны при генерализованной анафилаксии. В недавних исследованиях была подтверждена возможность назначения энтеросорбентов при лечении гастроинтестинальных проявлений пищевой аллергии.

Системные и топические кортикостероиды могут быть назначены при IgE-опосредованных и смешанных реакциях (атопический дерматит, бронхиальная астма) и очень тяжелом течении не-IgE-опосредованных гастроинтестинальных реакций. Курс кортикостероидов должен продолжаться до купирования воспалительных симптомов. Появление побочных эффектов является противопоказанием к продолжению лечения.

Для формирования пищевой толерантности возможно проведение аллергенспецифической иммунотерапии, однако она должна проводиться очень осторожно, т.к. вероятность развития анафилактических реакций увеличивается втрое. В некоторых исследованиях показано, что проведение стандартной иммунотерапии аллергии к пыльце березы и амброзии ку-

пирует симптомы периоральной аллергии.

Одним из развивающихся направлений терапии пищевой аллергии является фармакологическая коррекция нарушений иммунной системы с применением иммунокорректирующих препаратов, направленных на стимуляцию или угнетение функции клеток, участвующих в иммунном ответе.

Многочисленные сообщения о возможной эффективности применения кромолина натрия и ингибиторов лейкотриенов в лечении аллергического эозинофильного эзофагита и энтерита не были доказаны в контролируемых исследованиях. Недавно у пациентов с синдромом гиперэозинофилии, в том числе с аллергическим эозинофильным гастроэнтеритом, была показана эффективность лечения анти-интерлейкин-5 антителами. Эозинофилия быстро купировалась, а у пациентов было отмечено значительное клиническое улучшение.

Лечение анафилактических реакций состоит в скорейшем введении адреналина, при необходимости проведении инфузионной симптоматической терапии. Пациенты с сочетанием пищевой аллергии и бронхиальной астмы, имеющие в анамнезе анафилактические реакции на пищу, должны всегда иметь при себе шприц с адреналином и план оказания скорой помощи.

Список литературы

1. Аллергические заболевания у детей и окружающая среда // Под ред. В.А. Ревякиной, О.Н. Нетребенко, М., 2005. 237 с.
2. Пищевая аллергия у детей // Под ред. И.И. Балаболкина, В.А. Ревякиной. М., 2010, 190 с.
3. Jazwies-Kanyion B. Food allergy – results of an epidemiologic study in school children // Przegl Lek. 2003; 60, Suppl6: 70–72.
4. Sampson H.A. Update on food allergy // J Allergy Clin Immunol. 2004 May; 113(5): 805–819; quiz 820.
5. Crespo J.F., Pascual C., Burks A.W. et al. Frequency of food allergy in a pediatric population from Spain // Pediatr Allergy Immunol. 1995 Feb; 6(1): 39–43.
6. Паттерсон Р., Грэммер Л.К., Гринбергер П.А. Аллергические болезни: диагностика и лечение: Пер. с англ. Под ред. А.Г. Чучалина. М.: ГЭОТАР-медицина, 2000. 768.
7. Ревякина В.А. Общие принципы диагностики и лечения пищевой аллергии у детей // РМЖ. 2000, Т.8, №18.
8. Kagan R.S. Food allergy: an overview // Environ Health Perspect. 2003 Feb; 111(2): 223.
9. Grundy J., Matthews S., Bateman B., Dean T. Arshad S.H. Rising prevalence of allergy to peanut in children: Data from 2 sequential cohorts // J Allergy Clin Immunol. 2002 Nov; 110(5): 784–789.
10. Breiteneder H., Ebner C. Molecular and biochemical classification of plant-derived food allergens // J Allergy Clin Immunol. 2000; 106: 27–36.

Впервые опубликовано в журнале «Лечащий врач», 08/2013

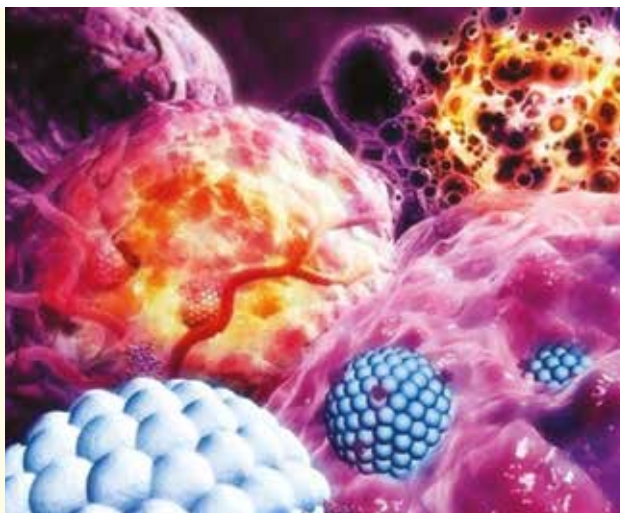
Наночастицы оказались опасны для легких

Американские ученые сообщают, что наночастицы, используемые сегодня в различных областях – при изготовлении экологически чистых окон, в электронике, системах очистки воды, косметологии и фармакологии – не являются безопасными. Согласно исследованию, проведенному на клетках легких человека, токсичность наночастиц связана с их разрушительным воздействием на клеточные мембраны. Результаты работы опубликованы в журнале *Chemico-Biological Interactions*.

В настоящее время пользователям доступно более 2800 видов различных приложений, в состав которых входят наночастицы, а к 2017 году ожидается, что мировой объем продаж таких приложений достигнет 50 миллиардов долларов. Однако, по мнению ученых, такой рост нанотехнологических устройств несет в себе определенный риск для здоровья населения и экологии окружающей среды.

«В типичной порошковой форме токсичность этих соединений невелика, однако в виде наночастиц с диаметром 16-80 нанометров ситуация кардинально меняется», - отметил ведущий исследователь Юэ-Вен-Хуан (Yue-Wern-Huang) из Миссурийского университета науки и технологий.

Хуан и его коллеги изучили действие оксидов таких металлов, как титан, хром, марганец, железо, никель, медь и цинк, на здоровые и злокачественные клетки легких человека. Результаты их работы показали, что в присутствии наночастиц оксида меди и цинка погибло около 80% клеток вследствие того, что данные наноча-



стицы разрушили клеточные мембраны.

Как объясняют исследователи, токсический эффект наночастиц связан с их поверхностным электрическим зарядом и наличием свободной от электронов ячейки в структуре этих соединений. Кроме того, некоторые наночастицы испускают ионы металлов, которые также играют важную роль в гибели клеток.

Теперь исследователи работают над возможностью снизить токсичность наночастиц и подробнее изучить механизм их взаимодействия с клетками.

«Мы собираемся покрыть наночастицы оксида цинка нетоксичными наночастицами, чтобы понять, можно ли таким образом снизить их токсичность без снижения полезного эффекта», - сказал профессор Хуан. Также ученые планируют выяснить, не подавляют ли наночастицы деление и клеточный цикл.

Американские ученые воссоздали модель отека легких на полимерном чипе с использованием клеток человеческого организма

Американские ученые воссоздали модель отека легких на полимерном чипе с использованием клеток человеческого организма. Авторы работы назвали свою модель, разработанную для испытания новых лекарственных препаратов, «легкие на чипе». Результаты исследований ученых из Института биотехнологии Висса (Wyss Institute for Biologically Inspired Engineering) при Гарвардском университете опубликованы в журнале *Science Translational Medicine*.

«Легкие на чипе» представляют собой параллелепипед, сделанный из прозрачного гибкого полимера. Внутри параллелепипеда друг над другом расположены два канала, разделенных тонкой пористой

мембраной, с одной стороны выстланной клетками легких, с другой – клетками стенок капилляров. Нижний канал выступает в роли кровеносного сосуда – по нему протекает жидкость, имитирующая кровь; по верхнему каналу движется воздушный поток. Дыхательный цикл имитирует вакуумный насос, после включения которого вся система воссоздает сжатие и расширение легких при дыхании.

При отеке легких плазма крови через стенки капилляра проникает в воздухоносную часть легкого, а именно – в соединительную ткань (интерстиций). Обычно поступающая в интерстиций жидкость ликвидируется лимфатической системой, но при возникновении отека через капилляры просачивается слишком много плазмы, которую лимфатическая система уже не успевает удалить. Именно этот процесс воссоздали ученые при помощи своей модели.

Идентичность поведения искусственно созданной модели и легких человека была доказана экспериментально. Для этого исследователи использовали противораковый химиотерапевтический препарат под названием «интерлейкин-2», одним из побочных

эффектов применения которого является возникновение отека легких.

Ученые ввели препарат в жидкость, протекающую по имитирующему капилляр каналу, после чего «плазма» начала проникать через мембрану в воздухоносную часть системы – так же, как это происходит при развитии отека легких. Однако в ходе эксперимента было сделано два немаловажных открытия. Во-первых, исследователи сделали вывод, что иммунная система не задействована в возникновении отека при лечении интерлейкином-2. Во-вторых, ученые установили, что активизация дыхательных процессов при отеке легких способствует увеличению количества жидкости, проникающей в интерстиций через стенку капилляра, более чем в три раза. Впоследствии они подтвердили это открытие в экспериментах на модельных животных.



«Эта модель отека легких может быть использована для идентификации новых терапевтических агентов *in vitro*», – подчеркнул доктор медицинских наук, директор Института биоинженерии Висса и ведущий автор исследования Дональд Ингбер (Donald Ingber).

Ингбер и его коллеги стремятся к тому, чтобы разработанные в институте модели органов на чипе – сердца, кишечника, почек и легких – постепенно смогли бы стать заменой испытанию лекарств на животных. «Ведущие фармацевтические компании проводят большое количество времени и тратят огромное количество средств на культуры клеток и тестирование новых лекарств на животных. Но эти методы зачастую не способны предсказать влияние лекарственных агентов на человеческий организм», – подчеркнул Ингбер.

Medportal.ru

«Сбивание» температуры при гриппе оказалось фактором роста эпидемии

Исследователи из McMaster University (Канада) впервые провели математическое моделирование популяционного эффекта массового приема жаропонижающих препаратов при эпидемии гриппа. Оказалось, что «сбивание» температуры приводит к дополнительному распространению инфекции и, как следствие, увеличению числа летальных исходов на уровне популяции из-за нарушения естественного механизма подавления вируса в каждом отдельном организме. Работа 21 января опубликована в журнале *Proceedings of the Royal Society B*, однако пока не выложена в онлайн-версии журнала.

Исследования, проведенные еще в 1970-е годы, показали, что повышенная температура тела при вирусной инфекции, являющаяся естественной реакцией иммунной системы, способствует подавлению способности вируса гриппа к размножению, которая снижается при температуре выше 37 градусов. «Сбивание» температуры тела с помощью ибупрофена, парацетамола (ацетаминофена), ацетилсалициловой кислоты приводит к увеличению скорости репликации вируса, более длительному и тяжелому течению болезни, а также повышению заразности инфекции для окружающих. Усилению последнего эффекта также способствует популярная тенденция – инфицированные со «сбитой» температурой отправляются на работу, учебу и в другие места массового скопления людей, заражая коллег, соучеников и соседей.

Как указывается в пресс-релизе университета, авторы исследования под руководством профессора математики Дэвида Ирна (David Earn), аккумулировав информацию из многих источников, включая данные экспериментов, в которые были задействованы люди-добровольцы, а также хорьки, данные по средней заболеваемости во время эпидемий гриппа в США и потреблению в этот период антипиретиков и так далее, впервые построили математическую модель, позволяющую оценить совокупный эффект, оказываемый приемом жаропонижающих при гриппе, на распространение вируса в популяции в типичный год, а также в случае появления нового штамма, вызывающего пандемию.

Оказалось, что искусственное снижение температуры тела при гриппе приводит в США на фоне обычного эпидемического подъема заболеваемости приводит к примерно одному проценту дополнительных случаев болезни и приблизительно к 700-1000 дополнительных случаев летального исхода. Если же распространяется высокозаразный новый штамм гриппа, то эффект от приема антипиретиков увеличивается, повышая число дополнительных случаев заболевания до пяти процентов, а количество лишних смертей – до двух тысяч.

Как отметил в этой связи Ирен, слова которого приводит журнал *Science*, если у вас грипп и вы решили принять жаропонижающее, помните, что ваше решение может сказаться на других людях и лучше не выходите из дома.