

# БОЛЕЗНИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

## ХОБЛ

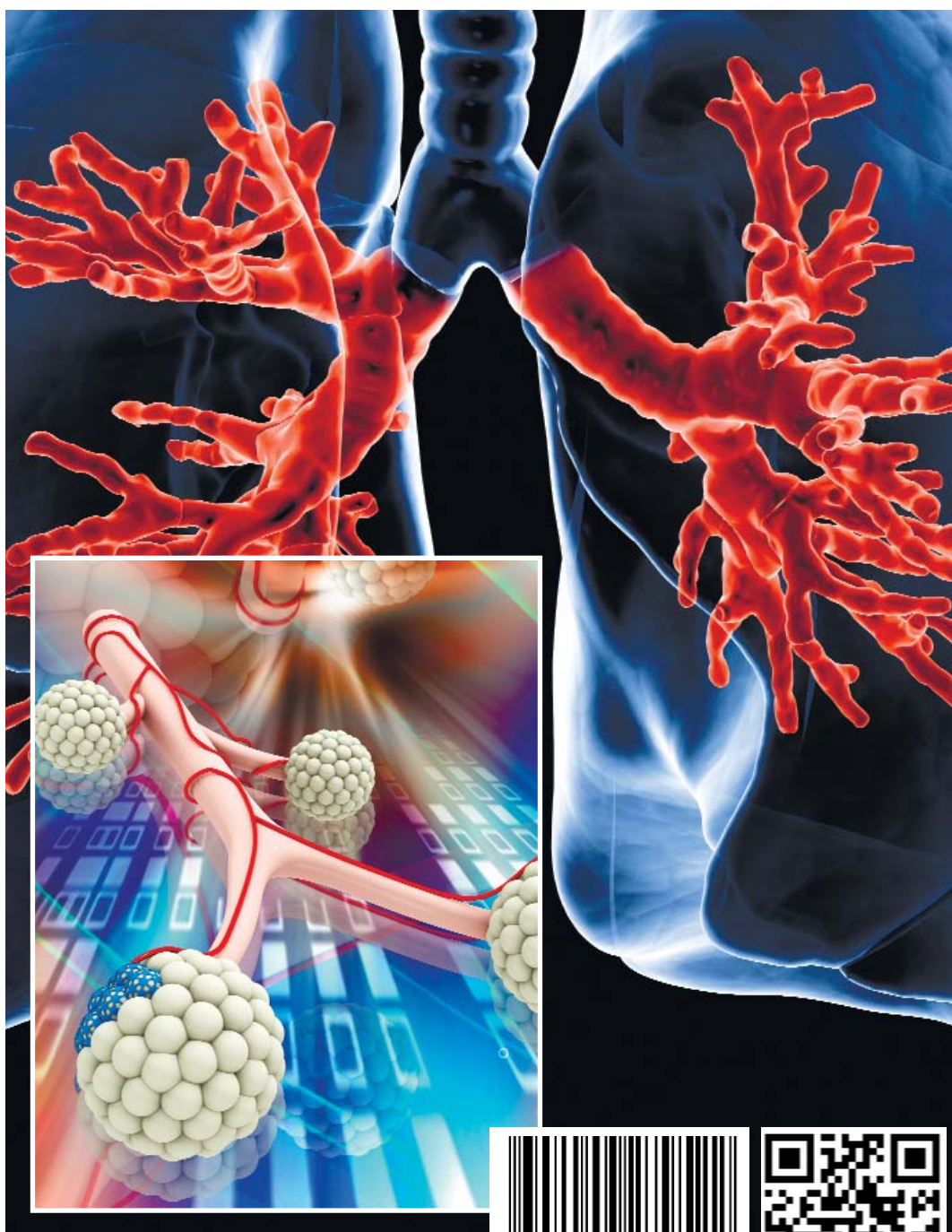
Моделирование изменения показателя объема форсированного выдоха за 1-ю секунду, особенности использования небулайзеров и место противовоспалительной терапии у пациентов с ХОБЛ

## ТУБЕРКУЛЕЗ

Влияние клапанной бронхоблокации на функцию внешнего дыхания у больных туберкулезом легких; новые лекарственные препараты в схемах лечения туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя

## СМЕЖНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

Особенности течения внебольничной пневмонии на фоне гриппа; право граждан на лекарственное обеспечение в стационарных условиях; иммунологические и биохимические механизмы восприимчивости туберкулеза при сахарном диабете



сайт  
для практикующих  
врачей

всегда на связи



[www.rmj.ru](http://www.rmj.ru)



Полные тексты статей по заболеваниям органов дыхания в разделе «Пульмонология». Сохраняйте заинтересовавшие вас материалы в разделе «Избранное» после регистрации в личном кабинете!

## Уважаемые читатели!

Выпуск очередного номера РМЖ «Болезни органов дыхания» выходит в свет во время 27-го Национального конгресса по болезням органов дыхания, который проходит в Санкт-Петербурге. В журнале представлены научные статьи авторов из Москвы, Екатеринбурга, Челябинска, Красноярска, Нижнего Новгорода, Казани. В большинстве публикаций нашли отражение различные аспекты лечения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), бронхиальной астмы (БА), туберкулеза легких.

В статье Г.Л. Игнатовой и В.Н. Антонова обсуждаются проблемы назначения фиксированной комбинации длительно действующих  $\beta_2$ -агонистов (ДДБА) с длительно действующими антихолинэргетиками (ДДАХ) с точки зрения эффективности, безопасности и комплаентности при ХОБЛ. Представляет интерес статья И.В. Лещенко и соавт., посвященная вопросам противовоспалительной терапии при ХОБЛ, в которой подчеркивается значение тройной комбинации ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС)/ДДБА с ДДАХ для больных с выраженными симптомами и частыми обострениями ХОБЛ.

Немаловажное значение для практического врача будут иметь статьи, в одной из которых показано, что изменение структуры базисной терапии БА в программах льготного лекарственного обеспечения является одной из причин обострений заболевания и увеличения материальных расходов, а в другой статье отражены особенности использования небулайзеров при лечении хронических заболеваний легких. В работе А.А. Визеля и соавт. дана оценка влияния на ОФВ<sub>1</sub> оригинального и воспроизведенных короткодействующих бронхолитиков у больных ХОБЛ и БА, применяемых в качестве небулизированных растворов.

До настоящего времени сохраняется актуальность вируса гриппа A(H1N1)pdm09 в развитии пневмонии. Этой проблеме посвящена статья И.В. Сергеевой и И.В. Демко, отражающая клинико-иммунологические аспекты, определяющие тяжесть течения пневмонии при гриппе A(H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>)pdm09.

Хотелось бы подчеркнуть актуальность публикации О.Ю. Александровой «Право граждан на лекарственное обеспечение при оказании медицинской помощи в условиях стационара», где речь идет о предоставлении государственной гарантии бесплатного обеспечения лекарственными препаратами при оказании медицинской помощи в стационарах из Перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов.

В условиях роста микобактерий туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя заслуживают внимания публикация о новых лекарственных средствах лечения туберкулеза органов дыхания, а также работы об иммунологических и биохимических механизмах восприимчивости туберкулеза при сахарном диабете и результатах влияния клапанной бронхоблокации на функцию внешнего дыхания у больных туберкулезом легких с сопутствующими заболеваниями легких.

От имени редакции «РМЖ» выражаю искреннюю благодарность авторам публикаций номера «Болезни органов дыхания».

Редакция «РМЖ» поздравляет участников 27-го Национального конгресса по болезням органов дыхания со столь замечательным научным событием и желает всем творческих успехов!



Главный редактор номера РМЖ «Болезни органов дыхания»



профессор Игорь Викторович Лещенко

## Главный редактор

Каприн А.Д., академик РАН, д.м.н., профессор

## Редакционная коллегия

**Бабанов С.А.**, д.м.н., профессор, зав. каф. профессиональных болезней и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России  
**Бельская Г.Н.**, д.м.н., профессор, зав. каф. неврологии ФПДПО ФГБОУ ВО «Южно-Уральский медицинский университет» Минздрава России, Челябинск

**Древаль А.В.**, д.м.н., профессор, зав. каф. эндокринологии ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», Москва

**Дутов В.В.**, д.м.н., профессор, зав. каф. урологии ФУВ ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», Москва

**Заплатников А.Л.**, д.м.н., профессор, кафедра педиатрии ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России, Москва

**Карпов Ю.А.**, д.м.н., профессор, руководитель отдела ангиологии ФГБУ «РКНПК» Минздрава России, Москва

**Кириенко А.И.**, академик РАН, д.м.н., профессор каф. факультетской хирургии №1 ЛФ ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

**Куташов В.А.**, д.м.н., профессор, зав. каф. психиатрии и неврологии ИДПО ФГБОУ ВО «Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России

**Лешенко И.В.**, д.м.н., профессор, кафедра фтизиатрии и пульмонологии ФПК и ПП ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург

**Логутова Л.С.**, д.м.н., профессор, заместитель директора ГБУЗ МО «МОНИИАГ» по научной работе, Москва

**Маркова Т.П.**, д.м.н., профессор, кафедра клинической иммунологии и аллергологии ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА РФ, Москва

**Минушкин О.Н.**, д.м.н., профессор, зав. каф. гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «ЦГМА», Москва

**Олисова О.Ю.**, д.м.н., профессор, зав. каф. кожных болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

**Свиштушкин В.М.**, д.м.н., профессор, зав. каф. болезней уха, горла и носа ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

**Чичасова Н.В.**, д.м.н., профессор, кафедра ревматологии ИПО ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

**Яковлев С.В.**, д.м.н., профессор, кафедра госпитальной терапии № 2 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

## Редакционный совет

**Аведисова А.С.**, д.м.н., профессор, руководитель отдела терапии психических и поведенческих расстройств ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П. Сербского» МЗ РФ, Москва

**Анциферов М.Б.**, д.м.н., профессор каф. эндокринологии ФГБОУ ДПО «РМАНПО», главный врач ГБУЗ «Эндокринологический диспансер ДЗМ», Москва

**Арутюнов Г.П.**, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, зав. каф. пропедевтики внутренних болезней, общей физиотерапии и лучевой диагностики ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

**Барбараш О.Л.**, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, зав. каф. кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО «Кемеровская государственная медицинская академия» Минздрава России, директор ФГБНУ «НИИ КПССЗ»

**Геппе Н.А.**, д.м.н., профессор, зав. каф. детских болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

**Игнатова Г.Л.**, д.м.н., профессор, зав. каф. терапии ФПДПО ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск

**Козлов Р.С.**, д.м.н., профессор, директор НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России

**Колобухина Л.В.**, д.м.н., профессор, руководитель лаборатории респираторных вирусных инфекций с апробацией лекарст-

венных средств Института вирусологии им. Д.И. Ивановского ФГБУ «ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи», Москва

**Кривобородов Г.Г.**, д.м.н., профессор, кафедра факультетской хирургии, урологии ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

**Парфенов А.И.**, д.м.н., профессор, руководитель отдела патологии кишечника ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ, Москва

**Пирадов М.А.**, академик РАН, д.м.н., профессор, директор ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва

**Рязанцев С.В.**, д.м.н., профессор, зам. директора ФГБУ Санкт-Петербургского НИИ уха, горла, носа и речи Минздрава России по научной и координационной работе

**Серов В.Н.**, академик РАН, д.м.н., профессор, ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва

**Фриго Н.В.**, д.м.н., заместитель директора ГБУЗ «МНПЦДК ДЗМ» по научной работе, Москва

**Шляпников С.А.**, д.м.н., профессор, руководитель Городского центра тяжелого сепсиса ГБУ «Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе»

**Шостак Н.А.**, д.м.н., профессор, зав. каф. факультетской терапии им. академика А.И. Нестерова ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

## РМЖ

№ 18, 2017

### ООО «ПРАЙМ-МЕДИА»

105082, г. Москва,

ул. Бакунинская, д. 23–41

Телефон: (495) 545–09–80, факс: (499) 267–31–55

Электронная почта:

postmaster@doctormedia.ru

WWW адрес: <http://www.rmj.ru>

для корреспонденции:

п/о 105064, а/я 399

#### директор

В.П. Смирнов

#### исполнительный директор

А.М. Шутая

#### шеф-редактор

Ж.Г. Оганезова

#### медицинские редакторы

А.А. Делендик

Е.В. Каннер

#### редактор-корректор

В.Н. Калинина

#### коммерческий директор

О.В. Филатова

#### отдел рекламы

Е.Л. Соснина

С.А. Борткевича

#### дизайн

Ю.В. Перевиспа

Е.В. Тестова

#### отдел распространения

М.В. Казаков

Е.В. Федорова

Е.А. Шинтяпина

#### техническая поддержка

#### и версия в Интернет

К.В. Богомазов

Отпечатано: ООО «Вива-Стар»

Адрес: 107023, Москва,

ул. Электрозаводская, д. 20, стр. 3

Тираж 50000 экз. Заказ № 221483

Распространяется по подписке

Свидетельство о регистрации средства

массовой информации

ПИ № ФС77-41718

выдано Федеральной службой по надзору

в сфере связи и массовых коммуникаций

За содержание рекламных материалов редакция  
ответственности не несет

Опубликованные статьи не возвращаются  
и являются собственностью редакции

Мнение редакции не всегда совпадает  
с мнениями авторов

Полная или частичная перепечатка материалов  
без письменного разрешения редакции  
не допускается

Цена свободная

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных  
изданий ВАК и включен в РИНЦ

#### Двухлетний импакт-фактор 0,593

▲ – на правах рекламы

#### Дата выхода в свет

26.09.2017

# Содержание:

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

*Эффективность бронходилатационной терапии:  
уравнение со множеством неизвестных*

Г.Л. Игнатова, В.Н. Антонов

1268

*Моделирование изменения показателя объема  
форсированного выдоха за 1-ю секунду у пациентов  
с хронической обструктивной болезнью легких*

О.В. Жукова, Т.М. Конышкина

1272

*Бронхолитическая терапия в реальной клинической  
практике: сравнение оригинального иностранного и  
отечественного воспроизведенного препаратов*

А.А. Визель, С.О. Ермолова, Н.Г. Бердникова,  
О.Ю. Михопарова, И.Н. Салахова, А.Р. Вафина

1275

*Особенности течения внебольничной пневмонии  
на фоне гриппа A(H1N1)pdm09*

И.В. Сергеева, И.В. Демко

1280

*Клиническая результативность новых  
лекарственных препаратов в схемах лечения  
туберкулеза с множественной и широкой  
лекарственной устойчивостью возбудителя*

Е.И. Кильдюшева, Е.А. Егоров, С.Н. Скорняков,  
И.Д. Медвинский, Г.Е. Залетаева, В.А. Подгаева,  
Т.К. Луговкина, В.В. Охтяркина, М.А. Кравченко,  
О.В. Фафина, С.В. Щипунов, А.С. Гушин

1288

*Предварительные результаты влияния клапанной  
бронхоблокации на функцию внешнего дыхания у больных  
туберкулезом легких с сопутствующими хроническими  
неспецифическими заболеваниями легких*

Е.П. Мышкова, С.В. Склюев

1296

## ОБЗОРЫ

*Влияние комбинированной базисной терапии  
в программах льготного лекарственного обеспечения  
на течение бронхиальной астмы*

И.В. Лещенко

1301

*Право граждан на лекарственное обеспечение  
при оказании медицинской помощи  
в условиях стационара*

О.Ю. Александрова

1307

*Современные подходы к терапии кашля  
во врачебной практике*

О.И. Пикуза, А.М. Закирова

1312

*Особенности использования небулайзеров  
в терапии хронических заболеваний легких*

Н.П. Княжеская

1317

*Резолюция совета экспертов*

*«Место противовоспалительной терапии при ХОБЛ  
в реальной клинической практике»  
от 8 апреля 2017 г., Новосибирск*

И.В. Лещенко, Л.М. Куделя, Г.Л. Игнатова,  
В.А. Невзорова, Л.А. Шпагина

1322

*Иммунологические и биохимические механизмы  
восприимчивости туберкулеза при сахарном диабете*

Р.Ю. Абдуллаев, О.Г. Комиссарова,  
А.М. Михайловский

1324

# Эффективность бронходилатационной терапии: уравнение со множеством неизвестных

Профессор Г.Л. Игнатова, к.м.н. В.Н. Антонов

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет»  
Минздрава России, Челябинск

## РЕЗЮМЕ

В статье обсуждаются проблемы назначения двойной бронходилатационной терапии при лечении хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Для лечения ХОБЛ одобрены фиксированные комбинации длительно действующих антихолинергических препаратов и длительно действующих  $\beta_2$ -агонистов (ДДАХ/ДДБА) с продолжительностью действия 24 часа: гликопиррония бромид/индакатерол, тиотропий/олодатерол, умеклидиний/вилантерол. Эти комбинации показали преимущество перед своими монокомпонентами и плацебо по влиянию на объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>), одышку и качество жизни, а также не уступали им по безопасности.

**Цель исследования:** изучение эффективности, безопасности и приверженности препарату гликопиррония бромид/индакатерол 50/110 мкг в реальной клинической практике.

**Материал и методы:** в исследование всего было включено 49 пациентов мужского пола, проходивших лечение в ОКБ № 4 и Городском пульмонологическом центре г. Челябинска в 2016–2017 гг. Проведен анализ медикаментозной терапии у всех пациентов. Основными конечными точками наблюдения явились: 1) для оценки эффективности – динамика индекса mMRC, ОФВ<sub>1</sub>, прогностического индекса BODE, количество обострений; 2) для оценки безопасности – количество нежелательных явлений (изменений на ЭКГ: количество экстрасистол, удлинение интервала QT, изменения водителя ритма); 3) для оценки комплаентности – тестирование по опроснику Мориски – Грина. Динамика изменения исследуемых параметров оценивалась в течение 6 мес. от начала терапии. Рассчитан прогностический оценочный индекс BODE.

**Результаты и выводы:** применение двойной бронходилатационной терапии комбинированным препаратом гликопиррония бромид/индакатерол 50/110 мкг эффективно с точки зрения улучшения клинико-функциональных показателей респираторной системы и улучшения прогноза пациентов с ХОБЛ, безопасно с точки зрения влияния на сердечно-сосудистую систему. Комбинированный препарат обеспечивает необходимую комплаентность при ведении пациентов с различным течением ХОБЛ.

**Ключевые слова:** ХОБЛ, двойная бронходилатация, гликопиррония бромид/индакатерол.

**Для цитирования:** Игнатова Г.Л., Антонов В.Н. Эффективность бронходилатационной терапии: уравнение со множеством неизвестных // РМЖ. 2017. № 18. С. 1268–1272.

## ABSTRACT

The effectiveness of bronchodilator therapy: an equation with many variables

Ignatova G.L., Antonov V.N.

South Ural State Medical University, Chelyabinsk

The article discusses the problems of the appointment of double bronchodilator therapy in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). For the treatment of COPD, fixed combinations of long-acting anticholinergic drugs and long-acting  $\beta_2$ -agonists (LAAD / LABA) with a duration of 24 hours are approved: glycopyrronium bromide / indacaterol, tiotropium / olodaterol, muclidinium / vilanterol. These combinations showed an advantage over their monocomponents and placebo in terms of influencing the forced expiratory volume in 1 second, dyspnoea and quality of life, and they also showed a high safety.

**Aim:** to study the efficacy, safety and compliance to the preparation glycopyrronium bromide / indacaterol 50/110 mcg in actual clinical practice.

**Patients and methods:** the study included 49 male patients treated in City Clinic No. 4 and the City Pulmonary Center in Chelyabinsk in 2016–2017. The analysis of drug therapy in all patients was carried out. The main endpoints of observation were: 1) for the effectiveness assessment - the dynamics of the mMRC index, the forced expiratory volume for the 1st second (FEV<sub>1</sub>), the BODE prognostic index, the number of exacerbations; 2) for safety assessment - the number of adverse events (ECG changes: number of extrasystoles, QT interval elongation, changes in pacemaker); 3) for the assessment of compliance - testing on the Moriska-Green questionnaire. The dynamics of the changes in the parameters was evaluated within 6 months from the beginning of therapy. The prognostic evaluation BODE index has been calculated.

**Results and conclusions:** The use of double bronchodilator therapy with the combined preparation glycopyrronium bromide / indacaterol 50/110  $\mu$ g is effective for improving the clinico-functional parameters of the respiratory system and the prognosis of patients with COPD, and it is safe from the point of view of the effect on the cardiovascular system. The combined drug provides the necessary compliance to the management of patients with different COPD.

**Key words:** COPD, double bronchodilation, glycopyrronium bromide / indacaterol.

**For citation:** Ignatova G.L., Antonov V.N. The effectiveness of bronchodilator therapy: an equation with many variables // RMJ. 2017. № 18. P. 1268–1272.

В январе 2017 г. вышла обновленная версия глобальной стратегии по диагностике, управлению, профилактике хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) (GOLD 2017). Согласно определению, ХОБЛ является «общей, поддающейся профилактике и лечению болезнью, которая характеризуется постоянными респираторными симптомами и ограничением воздушного потока, связана с аномалией дыхательных путей и/или альвеол, и, как правило, вызвана значительным воздействием вредных частиц или газов» [1]. Как следует из этого определения, одной из характеристик ХОБЛ как нозологии является «ограничение воздушного потока», т. е. бронхиальная обструкция. С момента появления первых программ ведения пациентов с ХОБЛ основную роль в медикаментозной тактике отводят базисной бронходилатационной терапии [2, 3].

Важнейшим компонентом терапевтической тактики в настоящее время является двойная бронходилатационная терапия. Профессор С.Н. Авдеев подчеркивает, что длительно действующие бронходилататоры оказывают долгосрочный положительный эффект на функцию легких, уменьшают гиперинфляцию легких и одышку, повышают толерантность к физическим нагрузкам, улучшают качество жизни, а также снижают частоту обострений [4]. Убедительно доказано взаимопотенцирующее действие  $\beta_2$ -агонистов и антихолинергических препаратов [4, 5]. Роль двойной бронходилатации особо подчеркнута в федеральных рекомендациях по ведению пациентов с ХОБЛ 2016 г. [6]. Для лечения ХОБЛ одобрены фиксированные комбинации длительно действующих антихолинергических препаратов и длительно действующих  $\beta_2$ -агонистов (ДДАХ/ДДБА) с продолжительностью действия 24 часа: гликопирроний/индакатерол, тиотропий/олодатерол, умеклидиний/вилантерол. Эти комбинации показали преимущество перед своими монокомпонентами и плацебо по влиянию на объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>), одышку и качество жизни, а также не уступали им по безопасности [6]. При сравнении с монотерапией тиотропием комбинации ДДАХ/ДДБА показали лучшее действие на легочную функцию, в т. ч. и легочную гиперинфляцию, качество жизни и одышку [6].

Интерес практической пульмонологии к комбинации гликопирроний/индакатерол вызван определенными особенностями компонентов препарата и несомненными преимуществами их комбинации. Индакатерол – ингаляционный  $\beta_2$ -агонист ультрадлительного действия. Он обладает высокой внутренней активностью в отношении  $\beta_2$ -адренорецепторов (АР) и  $\beta_3$ -АР человека *in vitro*. У молекулы индакатерола головная группа гидрофильна, что обеспечивает высокую скорость наступления эффекта – уже через 5 мин, хвостовая же группа, напротив, липофильна – и это объясняет 24-часовую продолжительность действия. Индакатерол обладает высокой внутренней эффективностью, липофильностью и аффинностью к рафтовым микродомам (зона клеточной мембраны, где отмечается максимальная плотность  $\beta_2$ -АР, сигнальных молекул и эффекторов), что также обуславливает быстрое начало и длительность действия [2]. Важно, что текучесть мембран под действием индакатерола практически не изменяется в отличие от таковой под действием салметерола, который значительно увеличивает текучесть мембран, что может негативно влиять на функцию  $\beta_2$ -АР и снижать внутреннюю эффективность  $\beta_2$ -агониста [2].

Гликопиррония бромид – бронходилатационный препарат, М-холиноблокатор длительного действия. Механизм его действия основан на блокировании влияния ацетилхолина на гладкомышечные клетки дыхательных путей, что приводит к бронходилатационному эффекту. Гликопиррония бромид, являясь М-холиноблокатором, обладает высоким сродством к М-холинорецепторам подтипа М<sub>1,3</sub> и при этом в 4–5 раз большей селективностью в отношении М<sub>1</sub> и М<sub>3</sub> подтипов рецепторов, чем в отношении М<sub>2</sub> подтипа рецепторов. Продолжительность действия после ингаляции обусловлена длительно сохраняющейся терапевтической концентрацией в легких, что подтверждается более длительным периодом полувыведения активного вещества после ингаляционного применения. Терапевтический эффект возникает в течение первых 5 мин после ингаляции, со значимым повышением ОФВ<sub>1</sub> от исходных показателей в пределах 0,091–0,094 л, бронходилатационный эффект гликопиррония бромида после ингаляции сохраняется более 24 часов [7].

Выраженная клиническая эффективность комбинированного назначения длительно действующих М-холиноблокаторов (ДДМХБ) с ДДБА была показана еще в 2005 г. [8]. Дальнейшие исследования обнаружили несколько механизмов, объясняющих преимущество такой комбинации. Во-первых, она имеет разные точки приложения: ДДМХБ ингибируют действие ацетилхолина на М<sub>1</sub>- и М<sub>3</sub>-рецепторы; ДДБА стимулируют  $\beta_2$ -АР, увеличивая содержание цАМФ, потенцируют релаксирующее действие на гладкую мускулатуру бронхов (возможно, вследствие синергизма на внутриклеточном уровне). Во-вторых, такая комбинация действует круглосуточно, независимо от циркадной активности симпатической и парасимпатической систем. В-третьих, антихолинергические препараты предотвращают адренергическую стимуляцию  $\beta_2$ -агонистами выработки ацетилхолина [9].

Для ингаляционной доставки как монокомпонентов – индакатерола (Онбрез) и гликопиррония (Сибри<sup>®</sup>), так и их фиксированной комбинации гликопирроний/индакатерол (Ультибро<sup>®</sup>) используется ингалятор Бризхалер – сухопорошковое устройство, которое обладает рядом преимуществ по сравнению как с традиционными дозированными аэрозольными ингаляторами (ДАИ), так и с другими сухопорошковыми ингаляторами (СПИ). В отличие от традиционных ДАИ Бризхалер не требует координации вдоха с нажатием на баллончик, что существенно повышает легочную депозицию действующего вещества и соответственно эффективность ингаляции.

В то же время Бризхалер характеризуется низким сопротивлением воздушному потоку, что отличает его от многих других СПИ. Благодаря этому Бризхалер может эффективно использоваться пациентами с ХОБЛ любой степени тяжести, даже с тяжелыми нарушениями функции легких. Кроме того, Бризхалер – очень удобное, интуитивно понятное и простое в использовании доставочное устройство. Это немаловажно для пожилых пациентов, которые составляют подавляющее большинство больных ХОБЛ. Дополнительным преимуществом ингалятора Бризхалер служит наличие механизмов обратной связи: щелчка при прокалывании капсулы, жужжащего шума во время ингаляции (вращение капсулы), сладкого привкуса во рту после ингаляции (в состав препарата входит лактоза), прозрачной капсулы (после ингаляции должна быть пустой) – с их помощью пациент может убедиться в правильности выполнения процедуры [10].

При выборе любого препарата, особенного с ингаляционным способом доставки, врач, прежде всего, имеет в виду три необходимые характеристики – эффективность, безопасность и удобство применения. Именно из этого исходили специалисты при оценке препарата для комбинированной двойной бронходилатационной терапии у пациентов с различным течением ХОБЛ в Челябинском городском пульмонологическом центре.

**Цель исследования:** изучение эффективности, безопасности препарата гликопиррония бромид/индакатерол 50/110 мкг и комплаентности при этом виде лечения в реальной клинической практике.

### Материал и методы

В исследование было включено 49 пациентов мужского пола, проходивших лечение в ОКБ № 4 и Городском пульмонологическом центре г. Челябинска в 2016–2017 гг. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1. Диагноз ХОБЛ выставлялся на основании критериев постановки диагноза GOLD 2016 [11]. Всем больным проведены клинические и инструментальные исследования (пульсоксиметрия; спирография на аппарате Microlab (Micro Medical Ltd., Англия), общая бодиплетизмография на аппарате Master Screen Body (Jaeger, Германия)). Степень одышки оценивалась по шкале Медицинского исследовательского центра (modified Medical Research Council Scale, mMRC) в баллах от 0 до 4-х [12]. Проведен 6-минутный тест, рассчитан индекс массы тела (ИМТ) по стандартной формуле: ИМТ = масса тела в килограммах/рост в метрах<sup>2</sup> (кг/м<sup>2</sup>). Проведен анализ медикаментозной терапии у всех пациентов. Рассчитан прогностический оценочный индекс BODE [1]. Основными конечными точками наблюдения приняты: 1) для оценки эффективности – динамика индекса по mMRC, ОФВ<sub>1</sub>, прогностического индекса BODE, количество обострений; 2) для оценки безопасности – количество нежелательных явлений (изменений на ЭКГ: количество экстрасистол, удлинение интервала QT, изменения водителя ритма); 3) для оценки комплаентности – тестирование по опроснику Мориски – Грина [13]. Динамика

**Таблица 1. Клиническая характеристика групп пациентов**

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

исследуемых параметров оценивалась в течение 6 мес. от начала терапии.

После подтверждения диагноза ХОБЛ пациенты в целях наблюдения были разделены на 3 группы по градациям симптомов и количеству обострений (В, С, D). Пациентам групп В, С, D была назначена двойная бронходилатационная терапия препаратом Ультибро® Бризхалер по 1 ингаляции 1 р./день.

Индекс BODE широко применяется для оценки состояния пациентов с бронхолегочной патологией и представляет собой мультипараметрическую систему балльной оценки состояния пациента с ХОБЛ, позволяющую предсказывать риск летального исхода от любой причины и от легочной патологии. Оцениваются 4 параметра [1]:

- 1) ограничение воздушного потока (ОФВ<sub>1</sub>);
- 2) пройденная дистанция при 6-минутном тесте;
- 3) степень одышки по шкале mMRC;
- 4) ИМТ.

Расчет индекса BODE производится следующим образом. Определяется величина каждого показателя и соответствующий этой величине балл. Все баллы суммируются. Итоговое значение варьирует в диапазоне от 0 до 10.

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

### Результаты и обсуждение

Группы были сопоставимы по возрасту, степени тяжести ХОБЛ и другим клиническим показателям, достоверных различий не выявлено ( $p > 0,05$ ). Пациентам групп В, С и D в качестве стартовой терапии назначен комбинированный препарат гликопиррония бромид/индакатерол 50/110 мкг (Ультибро® Бризхалер) по 1 ингаляции 1 р./день.

Клинико-функциональные показатели имели положительную динамику во всех 3-х группах с различной степенью выраженности. Индекс mMRC достоверно уменьшился в группе D с 3,96 (ДИ 95% 3,30–4,62) до 2,11 (ДИ 95% 1,5–2,72). В остальных группах изменения не были статистически достоверны. ОФВ<sub>1</sub> во всех группах имел тенденцию к росту. При этом, если в относительных величинах была зафиксирована статистически незначимая положительная тенденция, то в абсолютных цифрах отмечен прирост более чем на 80–90 мл, особенно в группах С и В. Основные показатели отражены в таблице 2.

**Таблица 2. Клинико-функциональные показатели в процессе наблюдения**

Группа	Число пациентов	Степень одышки, баллов		ОФВ <sub>1</sub> , %	
		исходно	через 6 мес.	исходно	через 6 мес.
В	16	3,34 (2,71; 3,98)	2,55 (1,81; 3,29)	69,41 (64,88; 73,94)	73,25 (69,03; 77,47)
С	16	0,92** (0,42; 1,42)	0,91** (0,35; 1,47)	49,96** (43,55; 56,37)	50,14** (44,47; 55,81)
D	17	3,96 (3,30; 4,62)	2,11* (1,5; 2,72)	41,56** (35,9; 47,22)	42,23** (38,58; 45,87)

\* $p < 0,05$  – внутрigrupповые различия,  
\*\* $p < 0,05$  – межgrupповые различия



Кроме того, в исследовании был рассчитан и проанализирован прогностический оценочный индекс BODE до и после начала терапии. Во всех группах наблюдения индекс BODE имел статистически значимое уменьшение через 6 мес. наблюдения. Статистических различий не выявлено, что говорит об эффективности препаратов. Основные результаты представлены в таблице 3.

Анализ динамики обострений и госпитализаций пациентов с ХОБЛ после начала терапии показал, что во всех 3-х группах отмечается статистически достоверное снижение числа обращений с обострениями и (особенно) госпитализаций, связанных с ними. В группе В – на 57% и 71%, в группе С – на 42% и 65%, в группе D – на 40% и 64% соответственно. Результаты представлены в таблице 4.

За 6 мес. наблюдения за пациентами, принимающими комбинацию гликопиррония бромид/индакатерол 50/110 мкг, не было зарегистрировано ухудшения показателей со стороны сердечно-сосудистой системы. Количество случаев нарушений ритма не увеличилось (табл. 5),

**Таблица 3. Динамика показателей оценочного индекса BODE**

Исходно			Через 6 мес.		
Группа В	Группа С	Группа D	Группа В	Группа С	Группа D
4,17 (3,51; 4,83)	3,56 (3,12; 4,01)	3,57 (3,02; 4,13)	2,49* (1,87; 3,12)	1,99* (1,74; 2,24)	2,49* (2,02; 2,96)

\* $p < 0,05$  – внутригрупповые различия

**Таблица 4. Динамика обострений и госпитализаций**

Группа	Число пациентов	Количество обострений ХОБЛ в год		Количество госпитализаций в год	
		исходно	через 6 мес.	исходно	через 6 мес.
В	16	7	4*	7	2*
С	16	42	18*	42	15*
D	17	49	20*	49	17*

\* $p < 0,05$  – внутригрупповые различия

**Таблица 5. Динамика нарушений ритма и интервала QT**

Группа	Число пациентов	Без нарушений ритма, %		ЖЭС (число случаев)		НЖЭС (число случаев)		QT, мс	
		исходно	через 6 мес.	исходно	через 6 мес.	исходно	через 6 мес.	исходно	через 6 мес.
В	16	4	4	4	3	8	8	399,12±12,48	401,82±11,44
С	16	4	4	3	3	9	9	401,46±10,72	404,51±10,94
D	17	5	5	3	2	9	8	398,74±11,85	401,74±12,15

**Таблица 6. Динамика теста на приверженность терапии**

Группа	Число пациентов	Количество баллов	
		исходно	через 6 мес.
В	16	2,4	3,5
С	16	2,3	3,4
D	17	2,3	3,6

интервал QT не имел статистически значимой тенденции к увеличению и не превышал нормальных показателей.

Одним из главных препятствий в достижении положительного результата от проводимой терапии у пульмонологических больных бывает недостаточная комплаентность при применении дозированных ингаляторов. Это связано с несколькими факторами, прежде всего с конструкцией самого ингалятора, степенью удобства его применения, а также общей приверженностью пациента лечению. Вариантов оценки приверженности больных лечебным процедурам достаточно много, но важно пользоваться для достижения приемлемых и воспроизводимых результатов валидными инструментами. Одним из таких является опросник Мориски – Грина, который достаточно прост и содержит всего 4 вопроса. В таблице 6 представлены результаты тестирования пациентов в начале исследования и через 6 мес. применения двойной бронходилатационной терапии препаратом гликопиррония бромид/индакатерол 50/110 мкг. Как видно из представленных данных, во всех группах отмечается положительная динамика приверженности лечению. Особенно это прослеживается у пациентов группы D. Можно отметить, что с улучшением общего самочувствия и уменьшением одышки также повышается стремление пациента следовать рекомендациям врача.

Немаловажную роль в достижении положительных результатов играет и конструкция ингалятора. Бризхалер достаточно прост в использовании, не требует координации вдоха с ингаляцией препарата. Кроме того, пациентам, получавшим до этого гликопирроний или индакатерол в качестве монотерапии, нет необходимости перестраиваться с других типов ингаляторов.

### Клинический случай

**Пациентка С., 56 лет**, медработник. Выкуривает по 3–4 сигареты в день в течение 30 лет. Страдает бронхоэктазами с раннего возраста, часто болела респираторными инфекциями. В связи с появлением обструкции 4 года назад был назначен Серетид ДАИ по 250/25 мкг 2 ингаляции 2 р./день. За последний год на фоне лечения Серетидом отметила повышение гнойности мокроты, которое отмечает каждые 2 мес. Была госпитализирована в стационар 4 мес. назад с рентгенологически подтвержденной пневмонией. Проведен курс антибиотикотерапии, выписана с улучшением. Показатели ОФВ<sub>1</sub> – 59% от нормы, форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) – 72% от нормы, ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ – 68% ΔОФВ<sub>1</sub>=6% после ингаляции салбутамола. Одышка по mMRC – 3 балла. Аксиальная компьютерная томография: множественные бронхоэктазы, признаки панлобулярной эмфиземы. Обратилась в центр в мае 2016 г. в связи с ухудшением состояния. Общий анализ крови: гемоглобин 154 г/л, эритроциты  $4,83 \times 10^6$ , лейкоциты  $9,4 \times 10^9$ , эозинофилы 1%, СОЭ 42 мм/ч, СРБ 12 мг/л. Отменен салметерол/флутиказон пропионат. Назначен гликопиррония бромид/индакатерол 1 ингаляция утром каждый день, N-ацетилцистеин 600 мг 1 р./день. Проведена вакцинация Превенаром 13. Через месяц после начала лечения состояние улучшилось, количество и гнойность мокроты уменьшились. В течение 4-х месяцев обострение наблюдалось 1 раз из-за резкого переохлаждения, не сопровождавшееся высокой температурой, но с увеличением гноя в мокроте. Был назначен амоксициллин/клавуланат, что привело к положительному эффекту через 3 дня. Антибиотики принимала 7 дней. Посетила врача в октябре 2016 г. и в мае 2017 г., за это время показатели вентиляционной функции легких остались прежними, но одышки и обострений не было.

**Выводы:**

1. Применение двойной бронходилатационной терапии комбинированным препаратом гликопиррония бромид/индакатерол 50/110 мкг эффективно с точки зрения улучшения клинико-функциональных показателей респираторной системы и прогноза пациентов с ХОБЛ.

2. Использование гликопиррония бромида/индакатерола 50/110 мкг безопасно с точки зрения влияния на сердечно-сосудистую систему.

3. Ингаляционное устройство Бризхалер удобно для пациентов и способствует повышению приверженности терапии ХОБЛ даже у пациентов с тяжелым течением заболевания (группа D).

**Литература**

1. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (GOLD): Updated 2017. 123p. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (GOLD): Updated 2017. 123 p.
2. Куценко М.А.  $\beta_2$ -Агонисты ультрадлительного действия и их роль в терапии хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы // Consilium Medicum. 2016. № 3. С. 47–53 [Kucenko M.A.  $\beta_2$ -Agonisty ul'tradlitel'nogo dejstvija i ih rol' v terapii hronicheskoj obstruktivnoj bolezni legkih i bronhial'noj astmy // Consilium Medicum. 2016. № 3. С. 47–53 (in Russian)].

v terapii hronicheskoj obstruktivnoj bolezni legkih i bronhial'noj astmy // Consilium Medicum. 2016. № 3. С. 47–53 (in Russian)].

3. Guyatt G.H., Townsend M., Pugsley S.O. et al. Bronchodilators in chronic airflow limitation. Effects on airway function, exercise capacity, and quality of life // Am Rev Respir Dis. 1987. Vol. 135 (5). P. 1069–1074.

4. Авдеев С.Н., Трушенко Н.В. Двойная бронходилатация – новая парадигма длительной терапии хронической обструктивной болезни легких // Практическая пульмонология. 2015. № 3. С. 24–32 [Avdeev S.N., Trushenko N.V. Dvojnaja bronhodilatacija – novaja paradigma dlitel'noj terapii hronicheskoj obstruktivnoj bolezni legkih // Praktičeskaja pul'monologija. 2015. № 3. С. 24–32 (in Russian)].

5. Cazzola M., Molimard M. // Pulm. Pharmacol. Ther. 2010. Vol. 23. №4. P.257.

6. Айсанов З.Р., Авдеев С.Н., Архипов В.В. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких: алгоритм принятия клинических решений // Пульмонология. 2017. № 27(1). С. 13–20. doi: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-13-20 [Ajsanov Z.R., Avdeev S.N., Arhipov V.V. i dr. Nacional'nye kliničeskie rekomendacii po diagnostike i lečeniju hronicheskoj obstruktivnoj bolezni legkih: algoritm prinjatija kliničeskikh reshenij // Pul'monologija. 2017. №27(1). С.13–20. doi:10.18093/0869-0189-2017-27-1-13-20 (in Russian)].

7. Государственный реестр лекарственных средств. <http://grls.rosminzdrav.ru> Интернет-ресурс [Gosudarstvennyj reestr lekarstvennyh sredstv. <http://grls.rosminzdrav.ru> Internet-resurs (in Russian)].

8. Куценко М.А. Комбинированный бронхолитик длительного действия вилантерол / умеклидиния бромид для лечения ХОБЛ // РМЖ. 2015. № 18. С. 1109–1115 [Kucenko M.A. Kombinirovannyj bronholitik dlitel'nogo dejstvija vilanterol / umeklidinija bromid dlja lečenija HOBL // RMZh. 2015. № 18. С. 1109–1115 (in Russian)].

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

# Моделирование изменения показателя объема форсированного выдоха за 1-ю секунду у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

К.ф.н. О.В. Жукова, к.м.н. Т.М. Коньшикина

ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава России

**РЕЗЮМЕ**

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – заболевание, характеризующееся нарушением вентиляционной функции по обструктивному типу, частично обратимому, которое обычно прогрессирует и связано с повышенным хроническим воспалительным ответом легких на действие патогенных частиц или газов. Основным методом диагностики и документирования изменений легочной функции при ХОБЛ является спирометрия. На показателях спирометрии построена классификация ХОБЛ по степени выраженности обструктивных нарушений вентиляции.

Целью данной работы явилось прогнозирование изменения показателя ОФВ<sub>1</sub> у пациентов с ХОБЛ как следствие изменения степени тяжести заболевания на временном горизонте в 10 лет.

**Материал и методы:** для моделирования послужили данные, полученные в исследовании ECLIPSE (Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints), об изменении ОФВ<sub>1</sub> у пациентов, страдающих ХОБЛ в течение года. Прогнозирование проводилось с использованием программного обеспечения MO Excel. В исследование были включены 1000 пациентов. Они распределялись по годам в зависимости от изменения значения ОФВ<sub>1</sub>. Результаты моделирования отражены в диаграммах, на которых ось абсцисс соответствует количеству пациентов с определенным уровнем ОФВ<sub>1</sub>, а ось ординат – значению ОФВ<sub>1</sub>.

**Результаты:** в ходе исследования были смоделированы изменения ОФВ<sub>1</sub> и определены среднее значение, значения верхней границы и нижней границы для всех степеней тяжести ХОБЛ.

**Заключение:** в результате моделирования получаем, что через 5–6 лет у пациентов, страдающих ХОБЛ, наблюдается ухудшение состояния. У пациентов с верхней границей значений ОФВ<sub>1</sub> каждой из степеней тяжести данный показатель стремится к средней границе, у пациентов со средней границей показатель стремится к нижней границе. У пациентов, имеющих нижние границы значения ОФВ<sub>1</sub>, через 5–6 лет ХОБЛ переходит в более тяжелую степень.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, объем форсированного выдоха за первую секунду, изменение ОФВ<sub>1</sub>, спирометрия, степень тяжести заболевания, моделирование, прогнозирование, временной горизонт.

**Для цитирования:** Жукова О. В., Коньшикина Т. М. Моделирование изменения показателя объема форсированного выдоха за 1-ю секунду у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких // РМЖ. 2017. № 18. С. 1272–1274.

ABSTRACT

**Modeling the change of the forced expiratory volume 1-second in patients with chronic obstructive pulmonary disease**  
 Zhukova O.V., Konyshkina T.M.

*Nizhny Novgorod State Medical Academy*

*Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is a disease characterized by impaired ventilatory function by an obstructive type, partially reversible, which usually progresses and is associated with an increased chronic inflammatory response of the lungs to the action of pathogenic particles or gases. The main method of diagnosis and documentation of pulmonary function changes in COPD is spirometry. The classification of COPD is based on the spirometry indices according to the severity of obstructive ventilation disorders.*

**The aim of this work was to predict the change in FEV1 in patients with COPD as a consequence of a change in the degree of severity of the disease during 10 years period.**

**Patients and methods:** data from the ECLIPSE study (Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints), about the change in FEV1 in patients suffering from COPD during the year, served as a model. Forecasting was carried out using the software MO Excel. The study included 1000 patients. They were distributed over the years, depending on the change in the value of FEV1. The results are shown in the diagrams on which the abscissa corresponds to the number of patients with a certain level of FEV1, and the ordinate axis to the value of FEV1.

**Results:** in the course of the study, the changes in FEV1 were modeled and the mean, upper and lower boundary values for all COPD severity degrees were determined.

**Conclusion:** as a result of the simulation, we find that in 5-6 years, patients suffering from COPD experience deterioration. In patients with the upper limit of FEV1 values of each degree of severity, this indicator tends to the middle border, in patients with an average border, the indicator tends to the lower border. Patients with the lower limits of the value of FEV1, after 5-6 years pass into a more severe degree of COPD.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, forced expiratory volume in the first second, change in FEV1, spirometry, disease severity, modeling, prediction, time horizon.

**For citation:** Zhukova O.V., Konyshkina T.M. Modeling the change of the forced expiratory volume 1-second in patients with chronic obstructive pulmonary disease // RMJ. 2017. № 18. P. 1272–1274.

**Х**роническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – заболевание, характеризующееся нарушением вентиляционной функции по обструктивному типу, частично обратимому, которое обычно прогрессирует и связано с повышенным хроническим воспалительным ответом легких на действие патогенных частиц или газов.

Распространенность ХОБЛ, по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), составляет 9,3 на 1000 населения среди мужчин и 7,3 на 1000 населения среди женщин старше 40 лет [1, 2].

Одно из Глобальных исследований (проект BOLD (Burden of Obstructive Lung Disease)) обеспечило уникальную возможность оценить распространенность ХОБЛ с помощью стандартизованных вопросников и легочных функциональных тестов в популяциях взрослых людей старше 40 лет как в развитых, так и в развивающихся странах [3]. Распространенность ХОБЛ II стадии и выше (GOLD 2008), по данным исследования BOLD, среди лиц старше 40 лет составила 10,1±4,8%; в т. ч. для мужчин 11,8±7,9% и для женщин 8,5±5,8%. ХОБЛ относится к частым заболева-

ниям, и распространенность ее прямо зависит от возраста. Результаты отдельных исследований свидетельствуют о высокой (около 14,5%), сопоставимой с мировой, распространенности ХОБЛ в России.

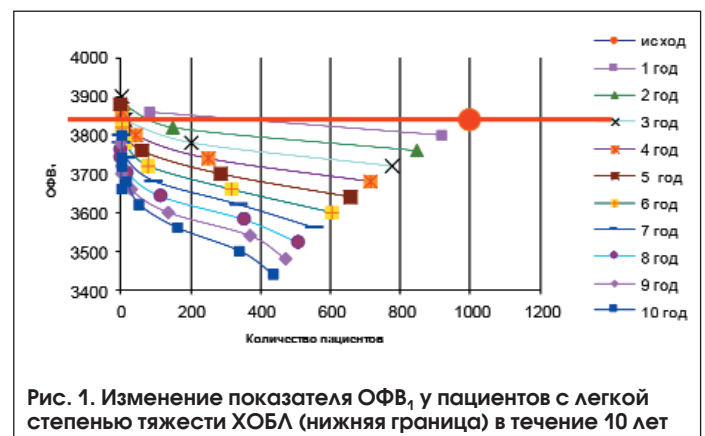
По данным ВОЗ, в настоящее время ХОБЛ является 4-й лидирующей причиной смерти в мире. ХОБЛ – нозология, уникальная с точки зрения общественного восприятия: при том что она во многих странах мира вышла на 3-е место по смертности, как пациенты, так и врачи, к сожалению, не проявляют необходимой настороженности относительно этой патологии [4]. Ежегодно от ХОБЛ умирают около 2,75 млн человек, что составляет 4,8% всех причин смерти. В Европе летальность от ХОБЛ значительно варьирует: от 0,20 на 100 000 населения в Греции, Швеции, Исландии и Норвегии, до 80 на 100 000 в Украине и Румынии [5].

Главный фактор риска ХОБЛ в 80–90% случаев – курение. У курильщиков максимальные показатели смертности от ХОБЛ, у них быстрее развиваются необратимые обструктивные изменения функции дыхания, нарастают одышка и другие проявления болезни. Многие исследова-

**Таблица 1. Значения ОФВ<sub>1</sub> у пациентов с ХОБЛ**

Параметр	Степень тяжести ХОБЛ			
	легкая	средняя	тяжелая	очень тяжелая
Процент от должного значения ОФВ <sub>1</sub>	>80%	50–80%	30–50%	10–30%
Значение ОФВ <sub>1</sub> , мл	>3840	2400–3840	1440–2400	480–1440
Среднее значение ОФВ <sub>1</sub> , мл	3840	3120	1920	960

*Примечание. В норме ОФВ<sub>1</sub> составляет 4800 мл*



тели рассматривают курение как главный фактор риска развития ХОБЛ [6]. Считается, что, если человек выкуривает больше 20 сигарет ежедневно в течение 20 лет, вероятность развития ХОБЛ у него очень высока [7].

Основным методом диагностики и документирования изменений легочной функции при ХОБЛ является спирометрия. На показателях спирометрии построена классификация ХОБЛ по степени выраженности обструктивных нарушений вентиляции. Она позволяет исключить другие заболевания со сходными симптомами. Спирометрия является предпочтительным начальным исследованием для выявления обструкции дыхательных путей и оценки ее тяжести. Значения объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ( $ОФВ_1$ ) остаются актуальными, т. к. отражают степень (от легкой до крайне тяжелой) ограничения скорости воздушного потока и их используют в комплексной оценке тяжести больных ХОБЛ.

**Цель данной работы** – прогнозирование изменения показателя  $ОФВ_1$  у пациентов с ХОБЛ как следствия изменения степени тяжести заболевания на временном горизонте 10 лет.

### Материал и методы

Материалами для моделирования послужили данные об изменении  $ОФВ_1$  у пациентов, страдающих ХОБЛ в течение года, полученные в исследовании ECLIPSE (Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints) [8]. Прогнозирование проводилось с использованием программного обеспечения MO Excel. В исследовании были включены 1000 пациентов, имевших на момент включения легкую, среднюю, тяжелую и очень тяжелую степень тяжести заболевания. Они распределялись по годам в зависимости от изменения значения  $ОФВ_1$ . Результаты моделирования отражены в диаграммах, на которых ось абсцисс соответствует количеству пациентов с определенным уровнем  $ОФВ_1$ , а ось ординат – значению  $ОФВ_1$  (мл).

### Результаты исследования

В ходе исследования были смоделированы изменения  $ОФВ_1$  и определены среднее значение, значения верхней границы и нижней границы для всех степеней тяжести ХОБЛ (табл. 1).

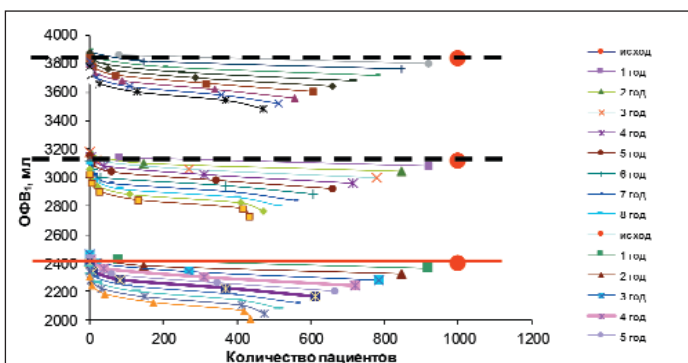


Рис. 2. Изменение показателя  $ОФВ_1$  у пациентов со средней степенью тяжести ХОБЛ (высшая, нижняя граница и среднее значение) в течение 10 лет

Согласно данным исследования ECLIPSE, темпы снижения  $ОФВ_1$  у больных ХОБЛ составили 40 мл/год у 38% пациентов, 21–40 мл/год у 31%, до 20 мл/год у 23%. Увеличение  $ОФВ_1$  наблюдалось лишь у 8% пациентов [8]. Нами установлено, что у 92% пациентов, страдающих ХОБЛ, наблюдалось снижение  $ОФВ_1$  в среднем на 39,8 мл/год, у 8% пациентов – увеличение  $ОФВ_1$  в среднем на 20 мл/год.

Таким образом, при прогнозировании изменения показателя  $ОФВ_1$  у пациентов с легкой степенью тяжести ХОБЛ (используя нижнюю границу значения  $ОФВ_1$  – 3840 мл) в течение 10 лет получаем снижение  $ОФВ_1$  у значительного числа пациентов (рис. 1). После 4-го цикла модели, что соответствует 4-му году прогнозирования, у всех пациентов с ХОБЛ значения  $ОФВ_1$  меньше исходного – 3840 мл, что означает переход легкой степени заболевания в среднюю степень тяжести.

Моделирование изменения  $ОФВ_1$  у всех пациентов со средней степенью ХОБЛ в течение 10 лет показало, что у пациентов с нижней границей  $ОФВ_1$  для средней степени тяжести заболевание переходит в тяжелую степень через 5 лет. При среднем уровне и высшей границе значения  $ОФВ_1$  для средней степени ХОБЛ пациенты в течение 10 лет остаются в границах средней степени по показателю  $ОФВ_1$  при постоянном его снижении у большинства пациентов (рис. 2).

### Заключение

Таким образом, в результате моделирования установлено, что через 5–6 лет у пациентов, страдающих ХОБЛ, наблюдается ухудшение состояния. У пациентов с верхней границей значений  $ОФВ_1$  каждой степени тяжести данный показатель стремится к средней границе, у пациентов со средней границей показатель стремится к нижней границе. У пациентов с нижней границей показателя  $ОФВ_1$  через 5–6 лет ХОБЛ переходит в более тяжелую степень.

### Литература

1. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2013. Available from: <http://www.goldcopd.org/>
2. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2014 г.) / Пер. с англ. под ред. А.С. Белевского. М.: Российское респираторное общество, 2015. 92 с. [Global'naja strategija diagnostiki, lechenija i profilaktiki hronicheskoj obstruktivnoj bolezni legkih (peresmotr 2014 g.) / Per. s angl. pod red. A.S. Belevskogo. M.: Rossijskoe respiratornoe obshhestvo, 2015. 92 s. (in Russian)].
3. Vanfleteren L.E., Franssen F.M., Wesseling G., Wouters E.F. The prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in Maastricht, the Netherlands // *Respir Med.* 2012. Vol. 106(6). P. 871–874.
4. World Health Organization 2014. Reprinted 2014. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data Global status report on noncommunicable diseases.
5. Lodenkemper R., Gibson G.J., Sibille et al. European Lung White Book. The first comprehensive survey on respiratory health in Europe. 2003. P. 34–43.
6. Sherrill D.L., Lebowitz M.D., Knudson R.J., Burrows B. Longitudinal methods for describing the relationship between pulmonary function, respiratory symptoms and smoking in elderly subjects: the Tucson Study // *Eur Respir J.* 1993. 6. P. 342–348.
7. Hardy C.C. Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in older patients // *Drugs Aging.* 2003. 20(3). P. 209–228.
8. Hurst J.R., Vestbo J., Anzueto A. et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease // *N Engl J Med.* 2010. Vol. 363(12). P. 1128–38.

# Бронхолитическая терапия в реальной клинической практике: сравнение оригинального иностранного и отечественного воспроизведенного препаратов

Профессор А.А. Визель<sup>1</sup>, к.м.н. С.О. Ермолова<sup>2</sup>, к.м.н. Н.Г. Бердникова<sup>3</sup>,  
О.Ю. Михопарова<sup>4</sup>, И.Н. Салахова<sup>1</sup>, А.Р. Вафина<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России

<sup>2</sup>ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», Санкт-Петербург

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «ПМГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва

<sup>4</sup>ФКУЗ Клинический госпиталь «Медико-санитарная часть МВД России по Республике Татарстан», Казань

## РЕЗЮМЕ

Обструктивные заболевания легких определены приказом Министерства здравоохранения РФ и постановлением Правительства РФ как социально значимые. Производство собственных российских лекарственных препаратов – оригинальных и генерических – вопрос национальной безопасности и гарантия лекарственного обеспечения граждан своей страны.

**Цель работы:** сравнение влияния оригинального и воспроизведенных отечественных бронхолитиков короткого действия на объём форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>) при проведении проб в реальной клинической практике у пациентов с обструктивными заболеваниями легких.

**Материал и методы:** было обследовано 238 пациентов (160 мужчин и 78 женщин, 67,2% и 32,8% соответственно), средний возраст составил 60,5±0,96 (от 20 до 87 лет, медиана 65 лет, стандартное отклонение ±14,8 года). Пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) – 92, бронхиальной астмой (БА) – 104, сочетанием ХОБЛ/БА – 42 (38,7%, 43,7%, 17,6% соответственно).

Пациентам проведены ингаляции растворов бронхолитиков посредством небулайзера: 38 пациентам Сальбутамол-натив, 126 – Ипратерол-натив, 74 – Беродуал раствор (16%, 52,9% и 31,1% соответственно). Результаты собраны и обработаны с помощью программы SPSS-18.

**Результаты:** при оценке у всех пациентов все три препарата приводили к достоверному приросту ОФВ<sub>1</sub>. Средние значения во всех подгруппах соответствовали положительной пробе с бронхолитиком (более 12% и 200 мл или более). При сочетании ХОБЛ/БА средние величины прироста ОФВ<sub>1</sub> соответствовали положительной пробе с бронхолитиком только для Беродуала раствора и Ипратерола-натив. При выравнивании пациентов по полу, возрасту и степени бронхиальной обструкции было установлено, что при ХОБЛ и БА бронхолитический эффект Ипратерола-натив не имел достоверных отличий по приросту ОФВ<sub>1</sub> у пациентов с ХОБЛ в сравнении с Беродуалом раствором, но был даже более устойчивым, чем у Беродуала раствора. И только у Ипратерола-натив прирост ОФВ<sub>1</sub> был статистически достоверным во всех подгруппах пациентов.

**Заключение:** проведенное нами многоцентровое исследование подтвердило клиническую эквивалентность оригинального иностранного и воспроизведенного отечественного препаратов при проведении пробы с бронхолитиком в реальной медицинской практике у пациентов с обструктивными заболеваниями легких.

**Ключевые слова:** фенотерол/ипратропий, сальбутамол, бронхолитики, ХОБЛ, бронхиальная астма, импортозамещение.

**Для цитирования:** Визель А.А., Ермолова С.О., Бердникова Н.Г. и др. Бронхолитическая терапия в реальной клинической практике: сравнение оригинального иностранного и отечественного воспроизведенного препаратов // РМЖ. 2017. № 18. С. 1275–1280.

## ABSTRACT

Bronchodilator therapy in the «real-life» clinical practice: comparison of original foreign and russian generic drugs

Vizel A.A.<sup>1</sup>, Ermolova S.O.<sup>2</sup>, Berdnikova N.G.<sup>3</sup>, Mikhoparova O.Yu.<sup>4</sup>, Salakhova I.N.<sup>1</sup>, Vafina A.R.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Phthisiopulmonology of Kazan State Medical University

<sup>2</sup>Department of pulmonology of the Leningrad Regional Clinical Hospital (St. Petersburg)

<sup>3</sup>Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases of the First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov

<sup>4</sup>Clinical Hospital of «Medical and Sanitary Unit of the Ministry of Internal Affairs of the Russian Federation for the Republic of Tatarstan» (Kazan)

Obstructive lung diseases are defined by the order of the Russian Ministry of Health and the Government of the Russian Federation as socially significant. The availability of original and generic medicinal products in the country is a matter of national security and a guarantee of medicinal provision for the citizens of the country.

**The aim of the work** was to compare the effect of the original and generic short-acting domestic bronchodilators on the volume of forced expiratory flow (FEV<sub>1</sub>) in the «real-life» clinical practice sampling in patients with obstructive pulmonary disease.

**Patients and methods:** A total of 238 patients were examined (160 men and 78 women, 67.2% and 32.8%) whose mean age was 60.5±0.96 (20 to 87 years, median 65 years, standard deviation±14.8 years). There were 92 patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), 104 – with bronchial asthma (BA), 42 (38.7%, 43.7%, 17.6%, respectively) – with a combination of COPD / BA.

The following inhalations solutions bronchodilators were performed by nebulizer: 38 patients received Salbutamol-native, 126 -Ipratropol-native, 74-Berodual solution (16%, 52.9% and 31.1%, respectively). The results were collected and processed in SPSS-18.

**Results:** In evaluating all the patients all three drugs led to a significant increase in FEV<sub>1</sub>. Mean values in all subgroups corresponded to a positive sample with bronchodilator (more than 12% and 200 ml or more). In the combination of COPD /BA, the mean values of the FEV<sub>1</sub> increase corresponded to a positive sample with a bronchodilator only after Berodual's solution and Ipratropol-native. When patients were leveled by sex, age and degree of bronchial obstruction, it was found that in COPD and bronchial asthma, the broncholytic effect of Ipratropol-native did not differ significantly in the increase in FEV<sub>1</sub> in patients with COPD compared Berodual's solution, but was even more stable than in Berodual's solution. And only in Ipratropol-native, the increase in FEV<sub>1</sub> was statistically significant in all subgroups of patients.

**The conclusion:** Our multicenter study confirmed the clinical equivalence of the original foreign and generic domestic drugs when performing a test with a bronchodilator in the «real-life» medical practice in patients with obstructive pulmonary disease.

**Key words:** fenoterol / ipratropium, salbutamol, bronchodilators, COPD, bronchial asthma, import substitution.

**For citation:** Vizel A.A. Ermolova S.O., Berdnikova N.G. et al. Bronchodilator therapy in the «real-life» clinical practice: comparison of original foreign and russian generic drugs //RMJ. 2017. № 18. P. 1275–1280.

### Актуальность

Заболевания органов дыхания, приводящие к нарушению проходимости дыхательных путей, среди которых большую часть составляют хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и бронхиальная астма (БА), представляют собой серьезную проблему практического здравоохранения и медицинской науки. По мнению ведущих российских медицинских экспертов, официальные данные о распространенности этих болезней в 7–9 раз ниже показателей, полученных в основных эпидемиологических исследованиях. В России заболеваемость ХОБЛ и БА не снижается, а смертность от ХОБЛ растет [1]. Обструктивные заболевания легких – ХОБЛ и БА, определены приказом Министерства здравоохранения РФ и постановлением Правительства РФ, как социально значимые. Лечение пациентов с данной группой заболеваний осуществляется в регионах на базе государственных амбулаторных и стационарных ЛПУ с использованием средств федерального и региональных бюджетов. Пациенты обеспечиваются лекарственными средствами в рамках льготного лекарственного обеспечения и стационарной помощи при обострении заболевания.

Вопрос о применении для терапии обструктивных заболеваний легких оригинальных препаратов и препаратов, воспроизведенных после истечения срока лицензии, актуален по целому ряду причин. С одной стороны, воспроизведенные препараты доступнее в цене оригинальных, а с другой стороны, наличие собственных лекарственных препаратов – оригинальных и генерических, – является вопросом национальной безопасности и гарантией лекарственного обеспечения граждан своей страны. Государственная позиция Российской Федерации по данному вопросу четко определена и регламентирована в Стратегии лекарственного обеспечения населения, утвержденной Президентом Российской Федерации [2, 3]. Однако отмечено, что процесс импортозамещения в России идет неоправданно медленными темпами [4], в т.ч. в аспекте отечественного фармацевтического производства, т.к. около 70% ежегодных затрат на лекарственные средства приходится на препараты иностранного производства. Важным вопросом является качество воспроизведенных лекарственных препаратов. Допущенные Минздравом РФ к обороту и применению лекарственные препараты изучены в клинических исследованиях, проведенных на пациентах, специально отобранных по строгим критериям включения/исключения. Оценка эффекта изучаемого лекарственного препарата у пациентов в реальной клинической

практике делает характеристику более полной и качественно достоверной. Эти положения легли в основу идеи открытого исследования: сравнения оригинального иностранного и воспроизведенных отечественных лекарственных препаратов в условиях существующего практического здравоохранения на базе государственных лечебных учреждений.

Бронхолитики короткого действия применяются при ХОБЛ и БА более 50 лет. Данные лекарственные препараты составляют основу лечения ХОБЛ и БА в период обострения. В 2012 г. комбинация фенотерол/ипратропий вошла в стандарт оказания помощи пациентам с обострением ХОБЛ [5], в 2014 г. – в Федеральные клинические рекомендации в разделе по лечению обострений ХОБЛ (уровень доказательности В, 2++) [6]. Эта фиксированная комбинация бронхолитиков короткого действия также одобрена для небулизации в периоды обострения БА федеральными клиническими рекомендациями по бронхиальной астме [7] и последней редакцией глобальной инициативы GINA [8]. Значимость длительной терапии комбинацией бронхолитиков была ранее показана в наблюдательном исследовании пациентов с ХОБЛ в течение 7 лет и более [9]. Комбинация фенотерол/ипратропий была рекомендована к применению и финским национальным руководством по ХОБЛ в качестве стартовой терапии и при обострениях [10]. Эти данные литературы позволили считать перспективным выбор именно сочетания фенотерол/ипратропия бромид.

**Цель работы:** сравнение оригинального и воспроизведенных бронхолитиков короткого действия на объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>) при проведении проб в реальной клинической практике.

### Материал и методы

Исследование было наблюдательным, неинтервенционным, многоцентровым – проводилось в лечебных учреждениях Казани, Санкт-Петербурга и Москвы. В анализ были включены результаты проб с бронхолитиками у пациентов в возрасте старше 18 лет с ХОБЛ, БА и их сочетания – ХОБЛ/БА.

В исследование включено 238 пациентов (160 мужчин и 78 женщин, 67,2% и 32,8% соответственно), средний возраст составил 60,5±0,96 (от 20 до 87 лет, медиана 65 лет, стандартное отклонение ±14,8 года). Пациентов с ХОБЛ было 92, с БА – 104, пациентов с сочетанием ХОБЛ/БА – 42 (38,7%, 43,7%, 17,6% соответственно). 38 пациентам проведены ингаляции посредством небулайзера Сальбутамол-натив, 126 –

Ипратерол-натив, 74 – Беродуал раствор (16%, 52,9% и 31,1% соответственно).

Пробы проводились с оригинальным иностранным препаратом фенотерол/ипратропия бромид – Беродуал раствор (Boehringer Ingelheim, Германия), отечественным воспроизведенным лекарственным препаратом – комбинацией фенотерол/ипратропия бромид – Ипратерол-натив (ООО «Натива», Россия) и отечественным монопрепаратом адrenomиметиком – Сальбутамол-натив (ООО «Натива», Россия). Во всех случаях использовались идентичные терапевтические дозы – 20 капель фенотерола/ипратропия бромида (0,25+0,50 мг/мл) или 2,5 мл раствора сальбутамола (1 мг/мл). Ингаляции проводились с помощью идентичных компрессорных небулайзеров. Запись спирограмм осуществлялась в утренние часы натощак и спустя 30 мин после применения препаратов. Рассчитывался ОФВ<sub>1</sub> в литрах и в процентах от должных значений. Результаты были собраны в единую базу в среде Windows 10 с использованием прикладной программы SPSS-18, предназначенной для статистической обработки медико-биологических наблюдений [11].

### Результаты

Всем пациентам был измерен ОФВ<sub>1</sub> в исходном состоянии и через 30 мин после применения каждого из бронхолитиков. Исходные параметры пациентов отражены в таб-

**Таблица 1. Исходная характеристика пациентов с ХОБЛ, БА и ХОБЛ/БА**

Показатель	Получавшие Сальбутамол-натив (n <sub>1</sub> =38)	Получавшие Ипратерол-натив (n <sub>2</sub> =126)	Получавшие Беродуал раствор (n <sub>3</sub> =74)
<b>ХОБЛ</b>			
Мужчины, %	80%	89,5%	56%*
Средний возраст, лет	68,3±3,1	64,3±1,4	65,5±1,9
Курение, пачко-лет	54,7 ±10,7	40,6±2,7*	49,7±6,5
ОФВ <sub>1</sub> , % от должного	46,3±6,7	41,7±2,2	40,6±3,4
<b>БА</b>			
Мужчины, %	60%	46%	43,6%
Средний возраст, лет	69,8±4,3	54,8±2,1	49,8±2,7*
Курение, пачко-лет	5,31±5,3	10,3±3,5	14,1±4,0
ОФВ <sub>1</sub> , % от должного	81,8±6,3	65,6±2,7	40,6±3,4*
<b>ХОБЛ/БА</b>			
Мужчины, %	92,3%	94,7%	80,0%
Средний возраст, лет	69,4±2,3	61,4±2,8	63,3±5,6
Курение, пачко-лет	46,9±6,5	44,8±7,2	35,6±5,7*
ОФВ <sub>1</sub> , % от должного	46,7±4,5	49,9±3,8	51,5±5,3

\* Показатель имеет достоверное отличие от соответствующего хотя бы из одной сравниваемых групп

**Таблица 2. Динамика ОФВ<sub>1</sub> на фоне лечения исследуемыми бронхолитиками**

Препараты	ОФВ <sub>1</sub> исходный	ОФВ <sub>1</sub> после бронхолитика	Динамика
Сальбутамол-натив n=38	1,28±0,12 л	1,59±0,14 л	306±54 мл*
Ипратерол-натив n=126	1,41±0,06 л	1,64±0,07 л	232± 27 мл*
Беродуал раствор n=74	1,39±0,08 л	1,73±0,12 л	343±67 мл*

\* p<0,001

лице 1 в соответствии с препаратами, которые были им назначены. Была отмечена неоднородность подгрупп по ряду показателей.

По оценке всех показателей в целом, все три препарата приводили к достоверному приросту ОФВ<sub>1</sub> (табл. 2). Средние значения во всех подгруппах соответствовали положительной пробе с бронхолитиком (более 12% и более 200 мл).

При анализе эффекта каждого из препаратов было отмечено, что наибольший ответ на каждый препарат был у пациентов с БА, за которыми следовали пациенты с ХОБЛ/БА и с ХОБЛ (табл. 3).

При сопоставлении прироста ОФВ<sub>1</sub> по нозологиям было установлено, что при ХОБЛ наибольший ответ был получен на сальбутамол (Сальбутамол-натив), наименьший – на Беродуал раствор. Средний прирост ОФВ<sub>1</sub> после всех трех препаратов не превышал 200 мл. При БА рас-

**Таблица 3. Динамика ОФВ<sub>1</sub> после разных бронхолитиков среди пациентов с ХОБЛ, БА и ХОБЛ/БА (M±m)**

Нозология	ОФВ <sub>1</sub> исходный	ОФВ <sub>1</sub> после бронхолитика	Динамика	p
<b>Сальбутамол-натив (n=38)</b>				
ХОБЛ	1,16±0,16 л	1,33±0,18 л	169±67 мл	<0,05
БА	1,50±0,25 л	2,00±0,28 л	501±94 мл	<0,001
ХОБЛ/БА	1,12±0,11 л	1,30±0,14 л	187±79 мл	<0,05
<b>Ипратерол-натив (n=126)</b>				
ХОБЛ	1,20±0,07 л	1,35±0,08 л	149±27 мл	<0,001
БА	1,67±0,10 л	1,98±0,11 л	309±46 мл	<0,001
ХОБЛ/БА	1,37±0,19 л	1,99±0,22 л	288±95 мл	<0,01
<b>Беродуал раствор (n=74)</b>				
ХОБЛ	0,99±0,09 л	1,10±0,11 л	108±59 мл	>0,05
БА	1,62±0,12 л	2,09±0,99 л	477±98 мл	<0,001
ХОБЛ/БА	1,49±0,23 л	1,89±0,43 л	404±26 мл	> 0,1

**Таблица 4. Динамика ОФВ<sub>1</sub> среди пациентов с ХОБЛ, БА и ХОБЛ/БА на фоне лечения исследуемыми бронхолитиками (M±m)**

Препарат	ОФВ <sub>1</sub> исходный	ОФВ <sub>1</sub> после лечения	Динамика	p
<b>ХОБЛ (n=92)</b>				
Сальбутамол-натив	1,16±0,16 л	1,33±0,18 л	169±67 мл	<0,05
Ипратерол-натив	1,20±0,07 л	1,35±0,08 л	149±27 мл	<0,001
Беродуал раствор	0,99±0,09 л	1,10±0,11 л	108±59 мл	>0,05
<b>БА (n=104)</b>				
Сальбутамол-натив	1,50±0,25 л	2,00±0,28 л	501±94 мл	<0,001
Ипратерол-натив	1,67±0,10 л	1,98±0,11 л	309±46 мл	<0,001
Беродуал раствор	1,62±0,12 л	2,09±0,99 л	477±98 мл	<0,001
<b>ХОБЛ/БА (n=42)</b>				
Сальбутамол-натив	1,12±0,11 л	1,30±0,14 л	187±79 мл	<0,05
Ипратерол-натив	1,37±0,19 л	1,99±0,22 л	288±95 мл	<0,01
Беродуал раствор	1,49±0,23 л	1,89±0,43 л	404±26 мл	> 0,1

пределение по приросту ОФВ<sub>1</sub> было — Сальбутамол-натив, Беродуал раствор, Ипратерол-натив, и во всех трех подгруппах средний прирост ОФВ<sub>1</sub> был более 200 мл. При сочетании ХОБЛ/БА - Беродуал раствор, Ипратерол-натив, Сальбутамол-натив (табл. 4).

Данный этап анализа показал, что все три препарата оказывали бронхолитическое действие, но в ряде случаев сила действия Беродуала раствора оказывалась недостаточной. Возможно, это могло быть связано с разной степенью исходной бронхиальной обструкции. При сравнении пациентов была отмечена их неоднородность как по исходным данным в целом (см. табл. 1), так и в выделенных подгруппах. В связи с этим было проведено выравнивание пациентов и анализ случаев «копия-пара».

#### Подгруппа ХОБЛ «копия-пара»

Для сравнения влияния Ипратерола-натив и Беродуала раствора на пациентов с ХОБЛ был проведен отбор 32 пациентов по принципу «копия-пара» по полу, возрасту ( $\pm 5$  лет) и ОФВ<sub>1</sub> (% от должного  $\pm 5\%$ ). Получилось 2 группы по 16 пациентов (по 12 мужчин и 4 женщины), со средним возрастом  $65,6 \pm 2,3$  и  $66,9 \pm 2,2$  года, ОФВ<sub>1</sub> (% от должного)  $38,9 \pm 2,9\%$  и  $39,3 \pm 3,3\%$ , стажем курения  $43,6 \pm 5,3$  и  $48,2 \pm 7,6$  пачко-лет соответственно.

Средний прирост ОФВ<sub>1</sub> после небулизации Ипратерола-натив составил 98 мл (ДИ 95% от 4 до 192 мл). После Беродуала раствора средняя динамика ОФВ<sub>1</sub> составила 146 мл (ДИ 95% от -33 мл до +337 мл) (табл. 5).

Было установлено, что при ХОБЛ бронхолитический эффект Ипратерола-натив несколько уступал по приросту ОФВ<sub>1</sub> у пациентов с ХОБЛ, но был более устойчивым, чем у Беродуала раствора. Большой разброс динамики ОФВ<sub>1</sub> сделал изменения показателя после ингаляции Беродуала раствора не достоверными (уровень тенденции).

#### Подгруппа БА «копия-пара»

Для сравнения клинического влияния Ипратерола-натив и Беродуала раствора у пациентов с БА был проведен отбор 42 пациентов по принципу «копия-пара» по по-

**Таблица 5. Динамика ОФВ<sub>1</sub> у пациентов с ХОБЛ среди выровненных подгрупп пациентов (M $\pm$ m, n = 32)**

Бронхолитик	ОФВ <sub>1</sub> исходный	ОФВ <sub>1</sub> после лечения	Динамика	p
Ипратерол-натив	1,11 $\pm$ 0,10 л	1,21 $\pm$ 0,09 л	98 $\pm$ 43 мл	<0,05
Беродуал раствор	1,01 $\pm$ 0,12 л	1,16 $\pm$ 0,15 л	146 $\pm$ 89 мл	>0,05
p	>0,1	>0,1	>0,1	

**Таблица 6. Динамика ОФВ<sub>1</sub> у пациентов с БА среди выровненных подгрупп пациентов (M $\pm$ m, n=42)**

Бронхолитик	ОФВ <sub>1</sub> исходный	ОФВ <sub>1</sub> после лечения	Динамика	P
Ипратерол-натив	1,92 $\pm$ 0,18 л	2,27 $\pm$ 0,18 л	353 $\pm$ 72 мл	<0,001
Беродуал раствор	1,71 $\pm$ 0,16 л	2,12 $\pm$ 0,19 л	413 $\pm$ 119 мл	<0,001
P	>0,1	>0,1	>0,1	

лу, возрасту ( $\pm 5$  лет) и ОФВ<sub>1</sub> (% от должного  $\pm 5\%$ ). Получилось 2 группы по 21 пациенту (по 10 мужчин и 11 женщин) со средним возрастом  $51,3 \pm 3,6$  и  $50,0 \pm 3,1$  года, ОФВ<sub>1</sub> (% от должного)  $72,3 \pm 3,7\%$  и  $72,6 \pm 3,7\%$ , стажем курения  $11,7 \pm 3,4$  и  $8,1 \pm 5,1$  пачко-лет соответственно.

Средний прирост ОФВ<sub>1</sub> после небулизации Ипратерола-натив составил 353 мл (ДИ 95% от 201 до 505 мл). После Беродуала раствора средняя динамика составила 413 мл (ДИ 95% от 163 мл до 663 мл) (табл. 6).

Было установлено, что при БА бронхолитический эффект Ипратерола-натив не имел статистически значимого отличия по приросту ОФВ<sub>1</sub>, но был более устойчивым, чем у Беродуала раствора, что клинически значимо. Эффект обоих препаратов статистически достоверный.

#### Заключение

Результаты проведенного исследования показали высокую бронхолитическую активность всех трех изученных растворов бронхолитиков короткого действия. Наибольший эффект был получен у пациентов с БА и наименьший – у пациентов с ХОБЛ. Ранее препараты Ипратерол-натив (ООО «Натива», Россия) и Беродуал раствор (Boehringer Ingelheim, Германия) в виде растворов для небулизации в ходе сравнительных аэродинамических испытаний показали полную идентичность по величине респираторной фракции и профилю распределения частиц по размерам [12].

Проведенное нами исследование подтвердило клиническую эквивалентность оригинального иностранного препарата Беродуал раствор (Boehringer Ingelheim, Германия) и первого (и единственного) воспроизведенного отечественного препарата Ипратерол-натив (ООО «Натива», Россия) при проведении пробы с бронхолитиком в реальной клинической практике.

По мнению некоторых итальянских экспертов, оригинальные и воспроизведенные препараты эквивалентны с клинической точки зрения, но многие из них имеют разные средства доставки. В этой ситуации ключевым моментом перехода с оригинального препарата на воспроизведенный является обучение пациента применению нового устройства [13]. В данном исследовании мы использовали эквивалентные растворы для небулизации и поэтому модифицирующий фактор доставки лекарственного препарата был полностью исключен.

В настоящее время влияние бюджета здравоохранения на лечение пациентов возрастает во многих странах мира. И в то же время у многих оригинальных иностранных ингаляционных препаратов закончилась или истекает патентная защита. Это неизбежно ведет к разработке и росту доступности воспроизведенных ингаляционных лекарственных средств, производимых в разных странах, в т.ч. и в России [13]. В Российской Федерации этот процесс усилен двумя объективными факторами, выраженными законодательно: 1) постановлением Правительства Российской Федерации от 30 ноября 2015 г. № 1289 «Об ограничениях и условиях допуска производящих из иностранных государств лекарственных препаратов, включенных в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, для целей осуществления закупок для обеспечения государственных и муниципальных нужд», 2) Федеральным законом от 19 декабря 2016 г. № 422-ФЗ «О нормативе финансовых затрат в месяц на одного гражданина, получающего





Эффективные терапевтические решения для лечения хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы



РУ: ЛП-003125



РУ: ЛП-003744



РУ: ЛП-003180



РУ: ЛП-002051



РУ: ЛП-003359



РУ: ЛП-002166



РУ: ЛП-003139



РУ: ЛП-003400



РУ: ЛП-003487



РУ: ЛП-003681



РУ: ЛП-002943



РУ: Р N002275/02



РУ: Р N000442/02

государственную социальную помощь в виде социальной услуги по обеспечению лекарственными препаратами, медицинскими изделиями, а также специализированными продуктами лечебного питания для детей-инвалидов, на 2017 год». За последний год норматив затрат увеличился с 758 рублей до 807,2 рубля в месяц. Хотя эта сумма по-прежнему недостаточна для полного покрытия затрат на лекарственное обеспечение пациентов с ХОБЛ и БА с учетом существующих цен на иностранные лекарственные препараты, и именно поэтому требуется максимально рациональный подход к оптимальному расходованию имеющихся финансовых средств у региональных органов здравоохранения и ТФОМС, а также и у самих пациентов. Применение отечественного лекарственного препарата фенотерол/ипратропия бромид, раствор для ингаляций – Ипратерол-натив (ООО «Нагива», Россия) объективно экономически более выгодно на 13–25% по сравнению с иностранным лекарственным препаратом фенотерол/ипратропия бромид, раствор для ингаляций – Беродуал раствор (Boehringer Ingelheim, Германия) [14, 15].

### Литература

1. Хабриев Р.У., Аринина Е.Е., Рашид М.А. Эпидемиологическое бремя хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы в РФ // Современная организация лекарственного обеспечения. 2015. №14. С. 19–31 [Habriev R.U., Arinina E.E., Rashid M.A. Jepidemiologicheskoe bremja hronicheskoy obstruktivnoj bolezni ljogkih i bronhial'noj astmy v RF // Sovremennaja organizacija lekarstvennogo obespechenija. 2015. №14. S. 19–31 (in Russian)].
2. Указ Президента Российской Федерации от 7 мая 2012 г. № 598 [Ukaz Prezidenta Rossijskoj Federacii ot 7 maja 2012 g. № 598 (in Russian)].
3. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 13 февраля 2013 г. №66 [Priказ Ministerstva zdravooxranenija RF ot 13 fevralja 2013 g. №66 (in Russian)].
4. Мазин П.В. Фармакоэкономика и доказательная медицина: контуры евразийской альтернативы // Вятский медицинский вестник. 2016. №3(51). С. 57–62 [Mazin P.V. Farmakoeconomika i dokazatel'naja medicina: kontury evrazijskoj al'ternativy // Vjatskij medicinskij vestnik. 2016. №3(51). S. 57–62 (in Russian)].

5. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 20 декабря 2012 г. №1214н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при обострении хронической обструктивной болезни легких» [Priказ Ministerstva zdravooxranenija Rossijskoj Federacii ot 20 dekabnja 2012 g. № 1214n «Ob utverzhenii standarta pervichnoj mediko-sanitarnoj pomoshhi pri obostrenii hronicheskoy obstruktivnoj bolezni legkih» (in Russian)].
6. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. Российское респираторное общество: Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких // Пульмонология. 2014. №3. С. 16–36 [Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Ajsanov Z.R. i dr. Rossijskoe respiratornoe obshhestvo: Federal'nye klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniju hronicheskoy obstruktivnoj bolezni legkih // Pul'monologija. 2014. №3. S. 16–36 (in Russian)].
7. Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Белевский А.С. и др. Российское респираторное общество. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы, 2016. Интернет-ресурс: www.spulmo.ru [Chuchalin A.G., Ajsanov Z.R., Belevskij A.S., i dr. Rossijskoe respiratornoe obshhestvo. Federal'nye klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniju bronhial'noj astmy, 2016. Internet-resurs: www.spulmo.ru (in Russian)].
8. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma (GINA). Updated 2017. <http://www.ginasthma.org>
9. Шмельёв Е.И., Визель И.Ю., Визель А.А. Изменение параметров спирометрии форсированного выдоха у больных ХОБЛ (результаты длительного наблюдения) // Туберкулез и болезни легких. 2010. №8. С. 50–56 [Shmel'jov E.I., Vizeľ I.Ju., Vizeľ A.A. Izmenenie parametrov spirometrii forsirovannogo vydoha u bol'nyh HOBL (rezul'taty dlitel'nogo nabljudenija) // Tuberkuloz i bolezni ljogkih. 2010. №8. S. 50–56 (in Russian)].
10. Kankaanranta H., Harju T., Kilpelinen M. et al. Diagnosis and pharmacotherapy of stable chronic obstructive pulmonary disease: the finnish guidelines // Basic Clin. Pharmacol. Toxicol. 2015. Vol. 116(4). P. 291–307.
11. Наследов А.Д. SPSS 15: профессиональный статистический анализ данных. СПб.: Питер. 2008. 416 с. [Nasledov A.D. SPSS 15: professional'nyj statisticheskij analiz dan-nyh. SPb.: Piter. 2008. 416 s. (in Russian)].
12. Зырянов С.К., Галева Ж.А., Белоусов Ю.Б. Качественные генерики для лечения бронхообструктивных заболеваний: свет в конце туннеля есть! // Лечащий врач. 2014. №11. С. 3–6 [Zyrjanov S.K., Galeeva Zh.A., Belousov Ju.B. Kachestvennye generiki dlja lechenija bronhoobstruktivnyh zabolevanij: svet v konce tonnelja est'! // Lechashij vrach. 2014. №11. S. 3–6 (in Russian)].
13. Lavorini F., Ninane V., Haughey J. et al. Switching from branded to generic inhaled medications: potential impact on asthma and COPD // Expert Opin. Drug Deliv. 2013. Vol. 10(12). P. 1597–1602.
14. Государственный реестр предельных отпускных цен производителей: <http://grls.rosminzdrav.ru> (дата обращения 01.07.2017). Интернет-ресурс [Gosudarstvennyj reestr predel'nyh otpusknyh cen proizvoditelej: <http://grls.rosminzdrav.ru> (data obrashhenija 01.07.2017). Internet-resurs (in Russian)].
15. Интернет-ресурс: «Московские аптеки». [aptekamos.ru](http://aptekamos.ru) (дата обращения 01.07.2017) [Internet-resurs: «Moskovskie apteki». [aptekamos.ru](http://aptekamos.ru) (data obrashhenija 01.07.2017) (in Russian)].

## Особенности течения внебольничной пневмонии на фоне гриппа А(Н1N1)рdт09

К.М.н. И.В. Сергеева, профессор И.В. Демко

ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России

### РЕЗЮМЕ

*Грипп А(Н1N1)рdт09, кроме высокой контагиозности, отличается от сезонного гриппа повышенным развитием осложненных форм.*

*Цель:* изучить особенности течения внебольничных пневмоний на фоне гриппа А(Н1N1)рdт09.

**Материал и методы:** приведены особенности течения внебольничных пневмоний на фоне гриппа А(Н1N1)рdт09 в период с 2009 по 2016 г. у 169 больных в возрасте от 18 до 85 лет. Диагноз внебольничной пневмонии верифицировался на основании клинико-эпидемиологических данных в момент поступления в стационар, рентгенологических и лабораторных методов диагностики. Критериями тяжести течения являлись: степень дыхательной недостаточности, выраженность интоксикационного синдрома, объем воспалительной инфильтрации, наличие осложнений, декомпенсация сопутствующих заболеваний. У 96 (56,8%) больных регистрировалась тяжелая внебольничная пневмония, у 73 больных (43,2%) – нетяжелая внебольничная пневмония.

**Результаты:** течение внебольничных пневмоний на фоне гриппа А(Н1N1)рdт09 у обследованных нами больных характеризовалось острым началом, проявлялось выраженным интоксикационным синдромом и поражением дыхательных путей, степень проявления которого зависела от тяжести заболевания. В 56,8% случаях пневмонии протекали с тяжелым течением, преимущественно у молодых людей 18–29 лет, имеющих тягостный преморбидный фон с преобладанием метаболического синдрома, что и определило ведущую роль в развитии тяжелого течения пневмонии на фоне гриппа А(Н1N1)рdт09. По данным рентгенологического обследования у больных с тяжелыми пневмониями чаще диагностировались двусторонние пневмонии (64,6%) с тотальным и долевым поражением, в группе больных с нетяжелым течением пневмонии преобладали односторонние пневмонии (83,5%) с преимущественной локализацией в правом легком (68,5%). Особенностью гематологических параметров при

тяжелом течении пневмонии был незначительный лейкоцитоз с тромбоцитопенией, которые нарастали по мере более позднего поступления в стационар. В биохимических параметрах при тяжелой пневмонии отмечалось повышение С-реактивного белка (СРБ), креатинина, аспартатаминотрансферазы (АсТ), креатинфосфокиназы (КФК), снижение общего белка, что расценивается как проявление полиорганной недостаточности на фоне эндогенной интоксикации.

**Заключение:** внебольничные пневмонии на фоне гриппа А(Н1N1)рdm09 протекают в тяжелой форме, в основе которой лежит синдром выраженного системного воспалительного ответа.

**Ключевые слова:** грипп А(Н1N1)рdm09, внебольничная пневмония, больные, тяжесть течения, преморбидный фон, лабораторные методы диагностики.

**Для цитирования:** Сергеева И.В., Демко И.В. Особенности течения внебольничной пневмонии на фоне гриппа А(Н1N1)рdm09 // РМЖ. 2017. № 18. С. 1280–1285.

## ABSTRACT

Features of the course of community-acquired pneumonia on a background of influenza A(H1N1)рdm09

Sergeeva I.V., Demko I.V.

Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky

Influenza A(H1N1)рdm09, in addition to high contagiousness, differs from seasonal influenza by the increased development of complicated forms.

**Aim:** to study the features of the course of community-acquired pneumonia on a background of influenza A(H1N1)рdm09.

**Patients and methods:** 169 patients aged 18 to 85 years were examined between 2009 and 2016. The diagnosis of community-acquired pneumonia was verified on the basis of clinical and epidemiological data at the time of admission to the hospital, X-ray and laboratory diagnostic methods. Criteria for the severity were: the degree of respiratory failure, the severity of the intoxication syndrome, the volume of inflammatory infiltration, the presence of complications, the decompensation of comorbidities. Severe community-acquired pneumonia was registered in 96 (56.8%) patients, in 73 patients (43.2%) - community-acquired pneumonia of moderate severity.

**Results:** the course of community-acquired pneumonia on a background of influenza A(H1N1)рdm09 in the patients examined by us was characterized by an acute onset, manifested by severe intoxication syndrome and respiratory tract disease, the degree of manifestation of which depended on the severity of the disease. In 56.8% of cases, severe course of pneumonia was registered, mainly in young people aged 18-29 years with a burdened premorbid background with a predominance of metabolic syndrome, which determined its leading role in the development of severe pneumonia on a background of influenza A(H1N1)рdm09. According to the X-ray examination in patients with severe pneumonia, bilateral pneumonia with total and fractional lesion was more often diagnosed (64.6%), unilateral pneumonia prevailed in the group of patients with moderate pneumonia (83.5%) with predominant localization in the right lung (68, 5%). A feature of hematological parameters in severe pneumonia was a slight leukocytosis with thrombocytopenia, which increased depending on the day of admission. In the biochemical parameters of severe pneumonia, there was an increase in C-reactive protein (CRP), creatinine, aspartate aminotransferase (AST), creatine phosphokinase (CPK), total protein reduction, which is regarded as a manifestation of multiple organ on the background of endogenous intoxication.

**Conclusion:** community-acquired pneumonia against the background of influenza A(H1N1)рdm09 occurs in severe form, which is based on the syndrome of a pronounced systemic inflammatory response.

**Key words:** influenza A(H1N1)рdm09, community-acquired pneumonia, patients, severity of the course, premorbid background, laboratory diagnostic methods.

**For citation:** Sergeeva I.V., Demko I.V. Features of the course of community-acquired pneumonia on a background of influenza A(H1N1)рdm09 // RMJ. 2017. № 18. P. 1280–1285.

## Введение

Эпидемия гриппа в 2009 г., вызванная новым вирусом гриппа А(Н1N1)рdm09, отличалась от предыдущих эпидемий ранним началом (октябрь месяц), значительной интенсификацией и продолжительностью эпидемического процесса. Тип гриппа А(Н1N1)рdm09 был обнаружен у 40,7% больных [1, 2]. Изменения в структурном белке гемагглютинина вируса гриппа А(Н1N1)рdm09 и отсутствие у населения иммунитета к этому типу вируса гриппа А способствовали пандемическому распространению инфекции [3]. Грипп А(Н1N1)рdm09, кроме высокой контагиозности, отличается от сезонного гриппа повышенным развитием осложненных форм, среди которых преобладают внебольничная пневмония и острая дыхательная недостаточность [4–6].

Пандемический вирус гриппа А(Н1N1)рdm09 отличается по своей патогенности от сезонного способностью инфицировать нижние дыхательные пути и вызывать быстро прогрессирующую пневмонию, особенно у лиц молодого возраста [7–9]. Учитывая эти особенности, в диагностике поражения легочной ткани при гриппе применяют лучевые методы исследования [10, 11].

## Материал и методы

В исследование были включены 169 больных в возрасте от 18 до 85 лет с верифицированным гриппом А(Н1N1)рdm09, течение которого осложнилось пневмонией, перенесших заболевание в 2009–2016 гг. Обследование и лечение проводились на базе инфекционного и пульмонологических отделений больницы скорой медицинской помощи и краевой клинической больницы г. Красноярска. Диагноз внебольничной вирусно-бактериальной пневмонии верифицировался на основании клинико-эпидемиологических, рентгенологических и лабораторных данных. Верификация диагноза гриппа проводилась с учетом типичной клинической симптоматики в начале заболевания, эпидемиологических данных, а именно имевшегося контакта с больным гриппом, выраженности интоксикационного синдрома, катарального синдрома, наличия осложнений, характерных изменений в гемограмме. Лабораторная диагностика гриппа проводилась молекулярно-биологическим методом полимеразной цепной реакции.

В ходе обследования согласно тяжести течения заболевания были образованы 2 группы больных: 1-я группа – 96 (56,8%) больных с тяжелыми внебольничными пневмониями-

ми на фоне гриппа А(Н1N1)pdm09, среди них 67 (70%) мужчин и 29 (30%) женщин; 2-я группа – 73 (43,2%) больных с внебольничной пневмонией средней степени тяжести на фоне гриппа А(Н1N1)pdm09, среди них 45 (61,6%) мужчин и 28 (38,4%) женщин.

### Результаты исследования

Результаты настоящего исследования показали, что наибольшее количество заболевших внебольничной пневмонией на фоне гриппа А(Н1N1)pdm09 как среди мужчин, так и среди женщин отмечалось в возрастной группе от 18 до 44 лет – 123 (72,8%) человека.

При сборе анамнеза жизни подавляющее большинство пациентов 1-й группы отмечали частые ОРВИ (более 4-х раз за год), хронические тонзиллиты с обострением (более 2-х раз за год) – 89 (92,7%) человек; на перенесенные ранее пневмонии указали 23 (24%) пациента 1-й группы и 11 (15%) – 2-й группы. У 128 (75,7%) человек был выявлен отягощенный преморбидный фон (табл. 1).

Наиболее часто встречались: метаболический синдром, бронхолегочная патология, сердечно-сосудистая патология. Значимого влияния преморбидного фона на тяжесть течения внебольничной пневмонии не выявлено, за исключением ожирения. Следует отметить, что ожирение регистрировалось у 61 (63,5%) пациента с тяжелым течением пневмонии и у 13,7% пациентов с пневмонией средней степени ( $p < 0,05$ ).

При анализе длительности заболевания обращает на себя внимание позднее поступление в стационар. Так, независимо от тяжести течения пневмонии пациенты были госпитализированы в срок  $5,6 \pm 2,3$  дня. Длительность пребывания в стационаре пациентов с тяжелым течением пневмонии в 1,5 раза превышала таковую у пациентов с нетяжелой пневмонией ( $23,7 \pm 7,3$  дня против  $14,0 \pm 4,6$  дня;  $p < 0,05$ ).

Основные клинические проявления при госпитализации в стационар представлены в таблице 2.

Длительность лихорадки у больных 1-й группы (тяжелое течение пневмонии) составляла  $6,07 \pm 0,41$  сут, а у пациентов 2-й группы (нетяжелое течение пневмонии) –

**Таблица 1. Особенности преморбидного фона у больных с внебольничными пневмониями на фоне гриппа А(Н1N1)pdm09**

Параметр	Тяжелая пневмония (n=96)	Нетяжелая пневмония (n=73)	Статистическая значимость, p
Метаболический синдром: • избыточная масса тела (ИМТ 25–29,9 кг/м <sup>2</sup> ); • ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м <sup>2</sup> ); • сахарный диабет 2-го типа	15 (15,6%) 61 (63,5%) 9 (9,3%)	8 (11%) 10 (13,7%) 4 (5,5%)	>0,05 <0,05 >0,05
Сердечно-сосудистая патология: • гипертоническая болезнь; • ишемическая болезнь сердца	38 (39,6%) 21 (21,8%)	24 (32,8%) 16 (21,9%)	>0,05 >0,05
Бронхолегочная патология: • бронхиальная астма; • хроническая обструктивная болезнь легких	5 (5,2%) 13 (13,5%)	2 (2,8%) 10 (13,6%)	>0,05 >0,05

Примечание. Различия по исследуемым показателям рассчитаны с использованием критерия  $\chi^2$  Пирсона

**Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов с внебольничными пневмониями на фоне гриппа А(Н1N1)pdm09 при поступлении в стационар**

Признак	Тяжелая пневмония (n=96)	Нетяжелая пневмония (n=73)	Статистическая значимость, p
Температура тела 37,0–37,9 °С	8 (8,3%)	22 (30,2%)	<0,05
Температура тела 38,0–38,9 °С	36 (37,5%)	25 (34,2%)	>0,05
Температура тела 39,0–41,0 °С	52 (54,2%)	26 (35,6%)	<0,05
Озноб	68 (70,8%)	31 (42,5%)	<0,05
Кашель непродуктивный	14 (14,6%)	21 (28,8%)	<0,05
Кашель продуктивный	82 (85,4%)	52 (71,2%)	<0,05
Мокрота слизистая	21 (22%)	35 (48%)	<0,05
Мокрота слизисто-гнойная	38 (39,6%)	14 (19%)	<0,05
Мокрота гнойная	15 (15,6%)	3 (4,2%)	<0,05
Кровохарканье	8 (8,2%)	–	<0,05
Одышка при нагрузке	64 (66,7%)	36 (49,3%)	<0,05
Одышка в покое	17 (17,7%)	5 (6,9%)	<0,05
Боль в грудной клетке при дыхании	62 (64,6%)	35 (48%)	<0,05
Цианоз	27 (28%)	–	<0,05
Укорочение перкуторного звука	63 (65,6%)	28 (38,3%)	<0,05
<b>Аускультативная картина</b>			
Ослабление везикулярного дыхания	25 (26,1%)	43 (59%)	<0,05
Жесткое дыхание	71 (73,9%)	30 (41%)	<0,05
Хрипы сухие	22 (23%)	38 (52%)	<0,05
Хрипы влажные	56 (58,3%)	31 (42,5%)	<0,05
Крепитация	18 (18,7%)	4 (5,5%)	<0,05

Примечание. Различия по исследуемым показателям рассчитаны с использованием критерия  $\chi^2$  Пирсона

3,63±0,36 сут ( $p<0,05$ ). Симптомы интоксикации (общая слабость, головокружение, головная боль) встречались в обеих группах. Однако озноб достоверно чаще выявлялся при тяжелом течении вирусно-бактериальной пневмонии (70,8%;  $p<0,05$ ). Жалобы на кашель предъявляли все обследуемые пациенты. Непродуктивный кашель регистрировался в группе нетяжелой пневмонии у 61 (83,6%) пациента, продуктивный кашель – у 52 (54%) больных с тяжелой пневмонией.

При наличии продуктивного кашля у пациентов обеих групп преобладало выделение мокроты слизистого и слизисто-гнойного характера. Однако количество пациентов со слизистой мокротой достоверно больше было в группе с нетяжелым течением вирусно-бактериальной пневмонии – 35 (48%) человек, чем в группе с тяжелым течением – 21 (22%) человек ( $p<0,05$ ). Слизисто-гнойная и гнойная мокрота достоверно чаще выявлялась у пациентов с тяжелым течением: 38 (39,6%) и 15 (15,6%) пациентов против 14 (19%) и 3 (4,2%) соответственно ( $p<0,05$ ). Кровохарканье наблюдалось только у больных с тяжелой пневмонией – 8 (8,2%) человек.

Особенностью перкуссии и аускультации пациентов с тяжелым течением пневмонии в сравнении с группой нетяжелых пневмоний явилось более часто определяемое укорочение перкуторного звука (65,6% против 38,3%;  $p<0,05$ ), жесткое дыхание (73,9% против 41%;  $p<0,05$ ) и крепитация (18,7% против 5,5%;  $p<0,05$ ).

Всем больным при поступлении в стационар для уточнения этиологии пневмонии выполнялось микроскопическое и бактериологическое исследование мокроты (табл. 3).

У пациентов с тяжелым течением вирусно-бактериальной пневмонии отмечалось повышение содержания в мокроте сегментоядерных лейкоцитов в сравнении с группой нетяжелых пневмоний (31,3±5,4 против 17,5±3,0 соответственно;  $p<0,05$ ), тогда как превышения пороговых значений альвеолярных макрофагов в зависимости от тяжести течения пневмонии не выявлено.

При бактериологическом исследовании мокроты этиологически значимый возбудитель был идентифицирован у 112 (66,3%) пациентов (табл. 4).

В 33,7% случаев этиологию пневмонии установить не удалось. При бактериоскопии мокроты микрофлора была

**Таблица 3. Микроскопическое исследование мокроты у больных с внебольничными пневмониями на фоне гриппа А(H1N1)pdm09 (M±s)**

Показатель	Значение в норме	Тяжелая пневмония (n=96)	Нетяжелая пневмония (n=73)	Статистическая значимость, p
Лейкоциты в поле зрения	0–25	31,3±5,4	17,5±3,0	<0,05
Альвеолярные макрофаги в поле зрения	2–5	11,5±2,2	8,4±0,7	>0,05

Примечание. Различия по исследуемым показателям рассчитаны с использованием критерия Стьюдента

**Таблица 4. Этиологическая структура вирусно-бактериальной пневмонии в зависимости от тяжести течения**

Показатель	Тяжелая пневмония (n=96)	Нетяжелая пневмония (n=73)	Статистическая значимость, p
Этиология не установлена	23 (24%)	33 (45,2%)	<0,05
<i>Идентифицированный возбудитель</i>			
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	31 (32,4%)	23 (31,5%)	>0,05
<i>Staphylococcus aureus</i>	15 (15,5%)	7 (9,7%)	>0,05
<i>Streptococcus pyogenes</i>	8 (8,3%)	5 (6,8%)	>0,05
Смешанная этиология ( <i>Streptococcus pneumoniae</i> + <i>Staphylococcus aureus</i> )	19 (19,8%)	5 (6,8%)	<0,05

Примечание. Различия по исследуемым показателям рассчитаны с использованием критерия  $\chi^2$  Пирсона

**Таблица 5. Рентгенологическая локализация и характеристика инфильтрации легочной ткани у больных с вирусно-бактериальной пневмонией, ассоциированной с вирусом гриппа А(H1N1)pdm09**

Показатель инфильтрации	Тяжелая пневмония (n=96)	Нетяжелая пневмония (n=73)	Статистическая значимость, p	
Одностороннее поражение	Левое легкое	18 (18,7%)	31 (42,5%)	<0,05
	Правое легкое	16 (16,7%)	42 (57,5%)	<0,05
Объем инфильтрации легочной ткани	Сегментарная	6 (6,3%)	8 (11%)	>0,05
	Полисегментарная	7 (7,3%)	49 (67%)	<0,05
	Долевая	21 (21,8%)	12 (16,5%)	>0,05
	Всего	34 (35,4%)	69 (94,5%)	<0,05
	Двустороннее поражение	Сегментарная	0	4 (5,5%)
Двустороннее поражение	Полисегментарная	29 (30,2%)	0	<0,05
	Долевая	33 (34,4%)	0	<0,05
	Всего	62 (64,6%)	4 (5,5%)	<0,05

Примечание. Различия по исследуемым показателям рассчитаны с использованием критерия  $\chi^2$  Пирсона

обнаружена чаще у пациентов с тяжелым течением пневмонии (76% случаев), чем у пациентов с нетяжелым течением пневмонии – у 54,8% ( $p < 0,05$ ). При этом концентрация возбудителя была от  $10^6$  до  $10^8$  КОЕ/мл. Этиологически значимым возбудителем у пациентов в обеих группах был *Streptococcus pneumoniae* (32,4% и 31,5% пациентов соответственно). Вторым по частоте регистрировался *Staphylococcus aureus* (15,5% и 9,7% соответственно), реже определялся *Streptococcus pyogenes* (8,3% и 6,8% соответственно). Ассоциация микроорганизмов (*Streptococcus pneumoniae* + *Staphylococcus aureus*) выявлялась чаще у пациентов с тяжелым течением пневмонии (19,8% против 6,8% во 2-й группе;  $p < 0,05$ ).

Следует отметить, что проведенный нами бактериологический анализ подтвердил доминирующую роль *Streptococcus pneumoniae* в развитии внебольничной пневмонии. Кроме того, по результатам нашего исследования выявлено увеличение роли ассоциации микроорганизмов (*Streptococcus pneumoniae* + *Staphylococcus aureus*) в развитии тяжелого течения пневмонии.

По данным рентгенологического обследования выявлены различия в локализации и характере поражения легочной ткани в обследуемых группах (табл. 5).

У пациентов 1-й группы диагностировались двусторонние пневмонии – 62 (64,6%) пациентов. Объем инфильтрации легочной ткани в этой группе характеризовался преобладанием долевой пневмонии – 56,2% случаев ( $p < 0,05$ ).

У пациентов 2-й группы с нетяжелым течением пневмонии достоверно чаще выявлялись односторонние пневмонии – 94,5% случаев ( $p < 0,05$ ). Поражение правого легкого выявлено у 42 (57,5%) пациентов, левого легкого – у 31 (42,5%) пациента. Следует отметить, что во 2-й группе с нетяжелым течением заболевания преобладали полисегментарные пневмонии – 49 (67%) пациентов.

Длительность разрешения инфильтрации в группе тяжелых пневмоний составила  $18,0 \pm 0,65$  дня, что было достоверно больше, чем в группе нетяжелых пневмоний ( $13,5 \pm 0,58$  дня) ( $p < 0,05$ ).

Односторонняя пневмония с долевым поражением регистрировалась у пациентов молодого возраста и среди пациентов пожилого и старческого возраста (22,8% и 30% случаев соответственно). Двустороннее доленое поражение легочной ткани чаще выявлялось у пациентов среднего возраста – 56,3% случаев, а полисегментарное двустороннее поражение преимущественно диагностировалось у молодых людей и пациентов старше 60 лет (33% и 30% случаев соответственно).

Односторонняя пневмония с долевым поражением регистрировалась у пациентов молодого возраста и у пациентов пожилого и старческого возраста (22,8% и 30% случаев соответственно). Двустороннее доленое поражение легочной ткани чаще выявлялось у пациентов среднего возраста – 56,3% случаев, а полисегментарное двустороннее поражение преимущественно диагностировалось у молодых людей и пациентов старше 60 лет (33% и 30% случаев соответственно).

На момент выписки при рентгенологическом обследовании полное разрешение инфильтрации наблюдалось у 51 (30,2%) пациента; усиление и деформация легочного рисунка отмечены у 86 (51%) пациентов; у 32 (18,8%) пациентов, преимущественно в возрасте старше 45 лет, диагностирован пневмосклероз (постпневмонические изменения). Следует отметить, что диффузный пневмосклероз диагностировался после перенесенной тяжелой вирусно-бактериальной пневмонии – 10 (5,8%) случаев, а локальный пневмосклероз выявлен после перенесенной нетяжелой пневмонии – 22 (13%) случаев.

Общим изменением клиничко-лабораторных показателей для всех больных при поступлении, вне зависимости от тяжести течения заболевания, явился палочкоядерный сдвиг формулы (табл. 6). При тяжелом течении вирусно-бактериальной пневмонии было выявлено повышение СОЭ и незначительное повышение лейкоцитов в сравнении с нетяжелым течением ( $p < 0,05$ ). Анализ изменений клинических показателей крови в группе тяжелой пневмонии выявил выраженную лимфопению ( $14,38 \pm 0,91\%$ ) в сравнении с группой нетяжелой пневмонии ( $p < 0,05$ ).

При поступлении у больных с тяжелым течением пневмонии были выявлены различные изменения в гемограмме: лейкоцитоз отмечался у 59,4%, а лейкопения у 40,6% пациентов. Кроме того, следует отметить, что количество больных с лейкоцитозом нарастает при более поздней госпитализации (6-й день и более), а лейкопения диагностирована у пациентов, которые поступали в первые дни болезни. Тромбоцитоз регистрировался в 31,2% случаев, а тромбоцитопения – в 68,8%, значительно чаще тромбоцитопения выявлялась у пациентов, поступающих в более поздние сроки от начала заболевания. Преобладание лейкоцитоза и тромбоцитопении у пациентов с тяжелым течением пневмонии при позднем поступлении в стационар (более 6 дней от начала заболевания) связано с присоединением бактериальной флоры.

**Таблица 6. Показатели клинического анализа крови у пациентов с вирусно-бактериальной пневмонией, ассоциированной с вирусом гриппа А(H1N1)pdm09 (Me; Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>)**

Показатель	Значение в норме	Тяжелая пневмония (n=96)	Нетяжелая пневмония (n=73)	Статистическая значимость, p
Лейкоциты, $10^9$ /л	4,0–8,0	10,2 (4,9; 12,4)	8,6 (6,3; 10,0)	<0,05
Эритроциты, $10^{12}$ /л	3,8–5,0	4,3 (3,8; 4,9)	4,5 (3,9; 4,7)	>0,05
Гемоглобин, г/л	120–160	143,72 (122; 150)	143,03 (129; 147)	>0,05
Тромбоциты, $10^9$ /л	180–320	198,9 (149; 251)	214 (163; 268)	>0,05
СОЭ, мм/час	1–15	35,4 (17; 55)	23,7 (11; 39)	<0,05
Лимфоциты, %	19–37	14,38 (10,6; 18,4)	21,89 (16,2; 28)	<0,05
палочкоядерные %	1–6	10,79 (7; 16)	11,24 (7; 15,2)	>0,05
сегментоядерные, %	47–67	65,99 (41; 78)	56,46 (35; 65)	<0,05
Эозинофилы, %	0,5–5	0,46 (0,3; 0,6)	0,70 (0,5; 1,0)	<0,05
Моноциты, %	3–11	8,34 (5; 11)	9,70 (6; 10,8)	>0,05

Примечание. Различия по исследуемым показателям рассчитаны с использованием критерия Манна–Уитни

В отличие от тяжелой пневмонии, при нетяжелой пневмонии отмечался нормоцитоз у 23,3% пациентов, а лейкоцитоз преобладал в 57,5% случаев, лейкопения выявлена у 19,2% пациентов. Показатели тромбоцитов в 80,8% случаев были в пределах нормы.

Динамика гематологических показателей у пациентов с тяжелой пневмонией выявила тенденцию к снижению содержания лейкоцитов в периферической крови на 3-й день пребывания в стационаре с нормализацией к 10-му дню. Кроме того, к 3-му дню госпитализации отмечалось повышение нейтрофилов, тромбоцитов и СОЭ, что скорее всего связано с разгаром заболевания, а вот к 6-му дню эти показатели снижались с последующей нормализацией к 14-му дню. Данные изменения отражают течение воспалительного процесса при тяжелой вирусно-бактериальной пневмонии.

Изменения в гемограмме у больных с нетяжелым течением пневмонии, в отличие от больных с тяжелым течением, характеризовались нормализацией показателей в периферической крови к 6-му дню пребывания в стационаре на фоне проводимой терапии.

У пациентов 1-й и 2-й групп наблюдалось повышение содержания СРБ в периферической крови ( $12,8 \pm 2,03$  г/л и  $10,3 \pm 1,16$  г/л соответственно). В динамике заболевания содержание СРБ имело тенденцию к снижению с нормализацией к 10-му дню госпитализации, статистических отличий между группами не было. При тяжелых пневмониях показатель АсТ в периферической крови превышал референсные значения в среднем в 2 раза. Во 2-й группе показатели АсТ регистрировались в пределах нормы. Показатели аланинаминотрансферазы (АлТ) у обследуемых пациентов находились в нормальных пределах.

У пациентов 1-й группы отмечалось повышение коэффициента де Ритиса (отношение АсТ к АлТ) –  $2,5 \pm 0,42$ , что было выше нормального значения ( $1,3 \pm 0,4$ ) в 1,9 раза. Кроме того, у пациентов с тяжелой пневмонией отмечалось повышение показателей КФК ( $222,3 [157; 271]$  МЕ/л), особенно в первые 3 дня с момента госпитализации, которые в период реконвалесценции достигли уровня нормы. Значительное повышение КФК, а также АсТ и коэффициента де Ритиса, вероятнее всего, может свидетельствовать о повреждении мышечной ткани при тяжелом течении внебольничной пневмонии на фоне гриппа А(Н1N1)pdm09, что подтверждается клиническими наблюдениями – именно в группе с тяжелым течением наиболее часто регистрировались изменения в миокарде с нарушением процессов реполяризации, по данным ЭКГ, а в 7,3% случаев диагностирован инфекционно-токсический миокардит. При тяжелой пневмонии отмечалось снижение общего белка ( $61,3 [56; 64]$  г/л) в разгар заболевания, в период реконвалесценции показатели были в пределах референсных значений.

Таким образом, выявленные изменения биохимических показателей крови у пациентов с тяжелым течением вирусно-бактериальной пневмонии можно расценить как проявление полиорганной недостаточности на фоне эндогенной интоксикации.

У пациентов с нетяжелым течением вирусно-бактериальной пневмонии биохимические показатели крови были в пределах нормы, за исключением СРБ.

Итак, течение внебольничных пневмоний, ассоциированных с вирусом гриппа А(Н1N1)pdm09, у обследованных нами пациентов характеризовалось острым началом и проявлялось выраженным интоксикационным синдромом

и поражением дыхательных путей, степень проявления которых зависела от тяжести заболевания. В 73% случаях тяжелое течение пневмонии диагностировалось у молодых людей, имеющих отягощенный преморбидный фон с преобладанием ожирения и избыточной массы тела (79,1%), что повышало вероятность развития тяжелой внебольничной пневмонии на фоне гриппа А(Н1N1)pdm09 в 3 раза. По данным рентгенологического обследования выявлено, что у пациентов с тяжелыми пневмониями чаще всего диагностировались двусторонние пневмонии (64,6%) с полисегментарным и долевым поражением, в группе пациентов с нетяжелым течением пневмонии, напротив, преобладали односторонние пневмонии (94,5%) с преимущественной локализацией в правом легком (57,5%). Особенностью гематологических параметров у больных с тяжелым течением пневмонии стало выявление лейкопении у пациентов, поступивших в первые 3 дня от начала заболевания, и незначительного лейкоцитоза с тромбоцитопенией при госпитализации позднее 6-го дня от начала заболевания.

Изменения биохимических показателей сыворотки крови в группе пациентов с тяжелым течением пневмонии показали повышение маркеров клеточного повреждения (креатинин, АсТ, КФК), снижения общего белка и повышенные СРБ, что расценивается как проявление полиорганной недостаточности на фоне эндогенной интоксикации. Таким образом, совокупность вышеперечисленных факторов обусловила тяжелое течение внебольничной пневмонии на фоне гриппа А(Н1N1)pdm09 с увеличением периода разрешения инфильтрации ( $18 \pm 0,65$  дня) и длительностью госпитализации до  $23,7 \pm 7,3$  дня.

### Литература

1. Грипп: эпидемиология, диагностика, лечение, профилактика / под ред. акад. РАМН проф. О.И. Киселева, д-ра мед. наук Л.М. Цыбаловой, акад. РАМН проф. В.И. Покровского. М.: Медицинское информационное агентство; 2012. 496 с. [Gripp: jepidemiologija, diagnostika, lechenie, profilaktika / pod red. akad. RAMN prof. O.I. Kiseleva, d-ra med. nauk L.M. Cybalovoj, akad. RAMN prof. V.I. Pokrovskogo. M.: Medicinskoe informacionnoe agentstvo; 2012. 496 s. (in Russian)].
2. Малый В.П., Андрейчин М.А. Грипп и другие ОРВИ. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2012. 320 с. [Mal'j V.P., Andrejchin M.A. Gripp i drugie ORVI. M.: GjeOTAR-Media; 2012. 320 s. (in Russian)].
3. Liu Y. Altered receptor specificity and cell tropism of D222G hemagglutinin mutants isolated from fatal cases of pandemic A (H1N1) 2009 influenza virus. *Journal of Virology*. 2010. №84. P.12069–12074.
4. Гладков С.А., Григорьева И.В., Эсауленко В.А. и др. Клинико-морфологические сопоставления в случаях летальных исходов при гриппе в 2009–2011 гг. *Журнал инфектологии*. 2011. №3(1). С.55–61 [Gladkov S.A., Grigor'eva I.V., Jesaulenko V.A. i dr. Kliniko-morfologicheskie sopostavlenija v sluchajah letal'nyh ishodov pri grippe v 2009–2011 gg. *Zhurnal infektologii*. 2011. №3(1). S.55–61 (in Russian)].
5. Чучалин А.Г., Черняев А.Л., Зайрат'янц О.В. и др. Патологическая анатомия легких при гриппе А(Н1N1), по данным аутопсий. *Пульмонология*. 2010. №1. С.5–11 [Chuchalin A.G., Chernjaev A.L., Zajrat'janc O.V. i dr. Patologicheskaja anatomija legkih pri grippe A(N1N1), po dannym autopsij. *Pul'monologija*. 2010. №1. S. 5–11 (in Russian)].
6. Kuiken T., Taubenberger J. Pathology of human influenza revisited. *Vaccine*. 2008. №22. P.2659–2666.
7. Хамитов Р.Ф., Пальмова Л.Ю., Сулбаева К.Р. Тяжелые пневмонии в клинической практике. *Казанский медицинский журнал*. 2016. №97(6). С.994–999 [Hamitov R.F., Pal'mova L.Ju., Sulbaeva K.R. Tjazhelye pnevmonii v klinicheskoj praktike. *Kazanskij medicinskij zhurnal*. 2016. №97(6). S.994–999 (in Russian)].
8. Говорин А.В., Серебрякова О.М., Филев А.П., Романова Е.Н. Клинические особенности внебольничной пневмонии у больных гриппом А/Н1N1. *Пульмонология*. 2010. №5. С.27–29 [Govorin A.V., Serebrjakova O.M., Filev A.P., Romanova E.N. Klinicheskie osobennosti vnebol'nichnoj pnevmonii u bol'nyh gripptom A/N1N1. *Pul'monologija*. 2010. №5. S.27–29 (in Russian)].
9. Колосов В.П. Внебольничная пневмония (клиническое течение, прогнозирование исходов): Монография. Благовещенск; 2012. 124 с. [Kolosov V.P. Vnebol'nichnaja pnevmonija (klinicheskoe techenie, prognozirovanie ishodov): Monografija. Blagoveshensk; 2012. 124 s. (in Russian)].
10. Лешенко И.В., Кривоногов А.В. Особенности течения пневмонии при пандемическом гриппе А/Н1N1/09. *Пульмонология*. 2011. №6. С.62–68 [Leshenko I.V., Krivonogov A.V. Osobennosti techenija pnevmonii pri pandemicheskom grippe A/H1N1/09. *Pul'monologija*. 2011. №6. S.62–68 (in Russian)].
11. Cunha BA. Swine influenza (H1N1) pneumonia: clinical considerations. *Clinical Infectious Diseases*. 2010. №24. P.203–228.

**82%** ОРВИ\*, ВКЛЮЧАЯ  
ОСТРЫЙ БРОНХИТ

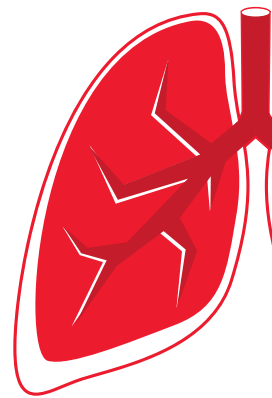
**10%** БРОНХИАЛЬНАЯ  
АСТМА

**4%** ХРОНИЧЕСКИЙ  
БРОНХИТ И ХОБЛ\*

ЧАСТОТА  
ОСНОВНЫХ  
ПРИЧИН КАШЛЯ  
В АМБУЛАТОРНОЙ  
ПРАКТИКЕ

**2%** СРЕДОВЫЕ  
ФАКТОРЫ

**2%** РЕДКИЕ ТЯЖЕЛЫЕ  
ЗАБОЛЕВАНИЯ



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

# РЕНГАЛИН

## Лечение кашля

### РАСТВОР

ВНУТРЬ. ВНЕ ПРИЕМА ПИЩИ

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

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



### ТАБЛЕТКИ

ВНУТРЬ. ВНЕ ПРИЕМА ПИЩИ

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

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

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



## ПРЕИМУЩЕСТВА РЕНГАЛИНА

ПРИ ВЫБОРЕ ПРЕПАРАТА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ КАШЛЯ

### 1 КОМПЛЕКСНЫЙ ПРЕПАРАТ<sup>2-4</sup>

Облегчает проявления острого фарингита, ларингита и бронхита

Основные фармакологические эффекты:

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

### 2 БЫСТРОЕ КУПИРОВАНИЕ ТЯЖЕСТИ КАШЛЯ<sup>1</sup>

Результаты лечения наблюдаются уже к третьему дню терапии

### 3 БЛАГОПРИЯТНЫЙ ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ

Обладает минимальным риском побочных реакций, характерных для противокашлевых препаратов центрального действия, хорошо переносится и сочетается с лекарственными средствами различных классов<sup>3</sup>

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕКЛАМА

\*Примечание. ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ОРВИ – острые респираторные вирусные инфекции.  
1. Акопов А.Л. Антибиотики и химиотерапия. 2013 г. Том 60; №1-2, С. 19-26  
2. ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, 2013  
3. Гелпе Н.А. Антибиотики и химиотерапия 2014 г. Том 59; №7-8, С. 16-24  
4. Инструкция по медицинскому применению препаратов







# РЕНГАЛИН

## Лечение кашля



### Инновационный препарат для лечения кашля

(с 3 лет)

Лечение сухого, влажного и остаточного  
кашля на всех стадиях инфекционно –  
воспалительного процесса

Комплексное противокашлевое,  
противовоспалительное и  
бронхолитическое действие

Регуляция рефлекторных и  
воспалительных механизмов  
развития кашля



<sup>1</sup>Геппе Н.А. и соавт.. Антибиотики и Химиотерапия, 2014, Т59, №7-8, с. 16-24

РЕКЛАМА: Информация для специалистов здравоохранения. ЛСР - 006927/10. ЛП - 002790  
ООО «НПФ «Материа Медика Холдинг» Россия, 127473, Москва,  
3-й Самотечный пер., д.9. Тел./факс: +7 (495) 684-43-33  
www.materiamedica.ru

materia medica

# Клиническая результативность новых лекарственных препаратов в схемах лечения туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя

К.м.н. Е.И. Кильдюшева<sup>1</sup>, к.м.н. Е.А. Егоров<sup>1</sup>, к.м.н. С.Н. Скорняков<sup>1</sup>, профессор И.Д. Медвинский<sup>1</sup>, д.м.н. Г.Е. Залетаева<sup>1</sup>, В.А. Подгаева<sup>2</sup>, д.м.н. Т.К. Луговкина<sup>2</sup>, д.м.н. В.В. Охтыркина<sup>2</sup>, М.А. Кравченко<sup>1</sup>, к.б.н. О.В. Фадина<sup>1</sup>, С.В. Щипунов<sup>1</sup>, А.С. Гущин<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России, Екатеринбург

<sup>2</sup>ГБУЗ «Челябинский областной клинический противотуберкулезный диспансер»

<sup>3</sup>АО «Фармасинтез», Иркутск

## РЕЗЮМЕ

На фоне стабилизации заболеваемости туберкулезом в России в последнее десятилетие на первый план вышла проблема лекарственно-устойчивого туберкулеза, особенно с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) и широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) возбудителя.

**Цель исследования:** оценка клинических результатов включения новых комбинированных лекарственных форм и монопрепаратов с противотуберкулезной активностью в схемы лечения туберкулеза органов дыхания с МЛУ и ШЛУ возбудителя.

**Материал и методы:** проанализированы клинические результаты дополнительного включения в индивидуализированные режимы противотуберкулезной терапии (ПТТ) следующих препаратов: натрия парааминосалицилат (ПАСК) + изониазид (Изопаск), гидроксиметилхиноксалиндиоксид + изониазид (Хиксозид), тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат (Перхлозон®), Бедаквилин.

**Результаты и обсуждение:** комбинированная ПТТ с дополнительным включением Изопаска оценена как более безопасная в сравнении с ПАСК ( $p < 0,005$ ). Лечение Перхлозоном в сочетании с 4-м режимом противотуберкулезной терапии обеспечило достижение целевого клинического и бактериологического результата уже в первые 90 дней химиотерапии. Однако число случаев развития сочетанных (2-х и более) нежелательных явлений у пациентов при лечении Перхлозоном оказалось достоверно выше в сравнении с контрольной группой (30 и 5,5% соответственно,  $p < 0,05$ ). При этом нежелательные явления носили обратимый характер, купировались на фоне приема Перхлозона или его отмены. Использование Бедаквилина в индивидуализированном 5-м режиме ПТТ позволило повысить прекращение бактериовыделения у больных с ШЛУ возбудителя с 36,6 до 59,8% ( $p < 0,05$ ). Удлинение интервала QT у 1,8% пациентов явилось причиной отмены Бедаквилина. Ингаляционное применение комбинированного препарата Хиксозид дополнительно к 4-му или 5-му режимам противотуберкулезной терапии обеспечило хорошую клиническую результативность при туберкулезном поражении бронхов и неспецифических эндобронхитах у больных туберкулезом органов дыхания. Полная регрессия эндобронхита на момент окончания курса ингаляций Хиксозидом наступила у 62,5% пациентов, в контрольной группе – только у 27,3% ( $p < 0,05$ ).

**Ключевые слова:** лечение туберкулеза легких, множественная лекарственная устойчивость, широкая лекарственная устойчивость, безопасность лекарственной помощи.

**Для цитирования:** Кильдюшева Е.И., Егоров Е.А., Скорняков С.Н. и др. Клиническая результативность новых лекарственных препаратов в схемах лечения туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя // PMЖ. 2017. № 18. С. 1288–1295.

## ABSTRACT

Clinical effectiveness of new drugs in the treatment of pulmonary tuberculosis with multi-drug-resistant and extensively-drug-resistant pathogen

Kildyusheva E.I.<sup>1</sup>, Egorov E.A.<sup>1</sup>, Skornyakov S.N.<sup>1</sup>, Medvinsky I.D.<sup>1</sup>, Zaletaeva G.E.<sup>1</sup>, Podgaeva V.A.<sup>2</sup>, Lugovkina T.K.<sup>2</sup>, Okhtyarkina V.V.<sup>2</sup>, Kravchenko M.A.<sup>1</sup>, Fadina O.V.<sup>1</sup>, Schipunov S.V.<sup>1</sup>, Guschin A.C.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Ural Research Institute for Phthisiopulmonology

<sup>2</sup>Chelyabinsk Regional Clinical Antituberculosis Dispensary

<sup>3</sup>«Pharmasyntes», Irkutsk

In the last decade, the problem of drug-resistant tuberculosis, especially with multiple drug resistance (MDR) and extensively drug-resistant (XDR) pathogen has come to the first place in Russia after stabilization of the tuberculosis incidence rate.

**Aim of the study:** assessing clinical results of the inclusion of new combined dosage forms and monopreparations with anti-tuberculosis activity in the treatment of tuberculosis of respiratory organs with MDR and XDR of the pathogen.

**Patients and methods:** the article analyzes the clinical results of additional inclusion of the following drugs into the individualized tubercular regimens (TRs): sodium para-aminosalicylate + isoniazid (Isopask), hydroxymethylquinoline dioxide + isoniazid (Hixozide), thioureidoiminomethylpyridinium perchlorate (Perchlozon®), Bedaquiline.

**Results and discussion:** Combined TR with additional inclusion of Isopask is evaluated as safer in comparison with PASK ( $p < 0.005$ ). Treatment with Perchlozon in combination with the 4th tubercular regimen ensured the achievement of a targeted clinical and bacteriological result in the first 90 days of chemotherapy. However, the number of cases of concomitant (two or more) adverse events in patients treated with Perchlozon® was significantly higher in comparison with the patients in the control group (30% and 5.5%, respectively,  $p < 0.05$ ). At the same time, undesirable phenomena were reversible in character, and stopped after continuation of using Perchlozon® or its cancellation. The use of Bedaquiline in the individualized 5th tubercular regimen made it possible to increase the cessation of bacterial excretion in patients with XDR from 36.6 to 59.8% ( $p < 0.05$ ). The prolongation of the QT interval in 1.8% of patients was the reason for Bedaquiline's abolition. Inhalation of the combined drug Hixozide in addition to the 4th or 5th tubercular regimens provided good clinical efficacy for bronchial tuberculosis and nonspecific endobronchitis in patients with respiratory tuberculosis. The complete decrement of endobronchitis was observed in 62,5% of treated patients and in 27,3% - among the control group ( $p < 0,05$ ).

**Key words:** treatment of pulmonary tuberculosis, multiple drug resistance, extensively- drug resistance, drug safety.

**For citation:** Kildyusheva E.I., Egorov E.A., Skornjakov S.N. et al. Clinical effectiveness of new drugs in the treatment of pulmonary tuberculosis with multi-drug-resistant and extensively-drug-resistant pathogen //RMJ. 2017. № 18. P. 1288–1295.

**Прозрачность исследования.** Авторы не получали грантов, вознаграждений или спонсорской помощи при подготовке данной статьи. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и других взаимоотношениях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна работы и написании рукописи. Окончательная версия рукописи одобрена всеми авторами.

### Актуальность

На фоне стабилизации заболеваемости туберкулезом в России в последнее десятилетие происходит изменение структуры лекарственной чувствительности микобактерии туберкулеза (МБТ). На первый план вышла проблема лекарственно-устойчивого туберкулеза, особенно с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) и широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) возбудителя. Так, в 2013 г. в Российской Федерации среди впервые выявленных бациллярных больных туберкулезом органов дыхания доля пациентов, выделяющих МБТ с МЛУ к противотуберкулезным препаратам (ПТП), составила 17,3%, а среди всех больных туберкулезом различной локализации с бактериовыделением – 40,0% [1]. В 2015 г. отмечено увеличение доли впервые выявленных больных с МЛУ-туберкулезом до 23,0%, а среди всех больных туберкулезом с бактериовыделением – до 47,5%. В Уральском Федеральном округе эти цифры составили 24,1 и 50,2% соответственно [2]. Доля пациентов с выделением МБТ с ШЛУ возбудителя среди всех случаев бактериовыделения в России составляет в настоящее время более 10% [1].

Лечение больных туберкулезом с МЛУ/ШЛУ возбудителя проводится в России в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя, утвержденными приказом Минздрава России от 29.12.2014 № 951 [3, 4].

При лечении этой категории больных у врача существенно ограничены возможности формирования эффективных режимов химиотерапии. Это связано не только с плохой переносимостью противотуберкулезных препаратов, наличием сопутствующей патологии, но и с лекарственной устойчивостью к имеющимся в распоряжении клинической практики ПТП [5, 6]. В связи с этим изучение клинической результативности и эффективности новых лекарственных препаратов для лечения туберкулеза имеет большое практическое значение [7].

**Цель исследования:** оценка клинической результативности и безопасности включения в схемы противотуберкулезной химиотерапии новых комбинаций ПТП при лечении легочного туберкулеза с МЛУ/ШЛУ возбудителя.

### Материал и методы

Исследования проводились на базе клиники ФГБУ «УНИИФ» Минздрава России с 2012 по 2016 г. Были проанализированы клинические результаты дополнительного включения в индивидуализированные режимы противотуберкулезной терапии (ПТТ) следующих препаратов:

1. Натрия парааминосалицилата (ПАСК) 1145 мг + изониазида (Изопакс) 33,3 мг – таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой.
2. Тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората (Перхлорон®) по 200 мг и 400 мг – таблетки, покрытые пленочной оболочкой.
3. Бедаквилина фумарат – таблетки по 100 мг.
4. Гидроксиметилхиноксалиндиоксида 100 мг + изониазида 250 мг (Хиксозид) – лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения и ингаляций.

При мониторинге безопасности оценку тяжести нежелательных явлений (НЯ) на фоне лечения ПТП выполняли по пятибалльной шкале «Критерии оценки нежелательных явлений, версия 4.03» – Common terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE v.4.03) [8].

1. Для оценки клинической результативности дополнительного включения в схемы лечения препарата **Изопакс** были сформированы 2 группы пациентов с деструктивными формами туберкулеза. Группы были однородны по возрасту, полу, характеру и тяжести туберкулезного процесса. Основную часть составили пациенты с инфильтративным – 36 человек (60%) и фиброзно-кавернозным туберкулезом – 18 человек (30%). Были включены отдельные случаи с казеозной пневмонией и диссеминированным туберкулезом легких. Рандомизация пациентов для включения в исследование выполнялась путем автоматической генерации с использованием генератора случайных чисел.

Всего в исследовании для оценки клинической результативности дополнительного включения к индивидуализированному 4-му режиму ПТТ препарата **Изопакс** участвовали 60 пациентов: 39 (65%) мужчин, 21 (35%) женщин. Средний возраст составил 34 года. В основной группе при исследовании **Изопакса** 31 пациент в течение 2-х месяцев дополнительно получал **Изопакс** внутрь после приема пищи, запивая водой (150 мл). Доза **Изопакса** рассчитывалась в зависимости от массы тела больного. При массе те-

ла 30 кг назначалось 4 таблетки, 40 кг – 6 таблеток, 50 кг – 8 таблеток, 60 кг – 10 таблеток 2 р./сут. Более 10 таблеток не назначалось. Группа сравнения состояла из 29 пациентов, которые в течение 2-х месяцев получали дополнительно к 4-му режиму ПТТ ПАСК: таблетки по 1000 мг, покрытые кишечнорастворимой оболочкой. При массе тела 30 кг назначалось 4 таблетки, 40 кг – 6 таблеток, 50 кг – 8 таблеток, 60 кг – 10 таблеток 2 р./сут. Более 10 таблеток не назначалось.

Критериями включения пациентов в исследование были: отсутствие ВИЧ; возраст от 18 до 60 лет; наличие бактериовыделения с МЛУ возбудителя туберкулеза при сохранении чувствительности МБТ к ПАСК. Критерии невключения в исследование: наличие сопутствующих заболеваний в фазе декомпенсации, гиперчувствительность к ПАСК или изониазиду. Клинический результат оценивали по прекращению бактериовыделения, закрытию полостей распада, а также частоте и тяжести НЯ на фоне химиотерапии ПТП. Промежуточной точкой для оценки результата был срок 2 мес. приема Изопаска. Конечной точкой для оценки результата был выбран срок 6 мес. интенсивного этапа химиотерапии.

**2. Тиоуреидоиминометилпирдиния перхлорат (Перхлозон®)** – новый препарат, выраженно ингибирующий жизнеспособность МБТ, устойчивых к существующим противотуберкулезным препаратам [2]. Оценка клинической результативности препарата в комплексной терапии деструктивного МЛУ туберкулеза легких была выполнена в открытом проспективном рандомизированном контролируемом исследовании с 38 ВИЧ-отрицательными пациентами. Мужчин было 27 (71,1%), женщин – 11 (28,9%). Средний возраст составил 32,5 года. Все пациенты были бактериовыделителями с МЛУ МБТ. Инфильтративный туберкулез имел место у 28 (73,7%) пациентов, фиброзно-кавернозный туберкулез – у 10 (26,3%). Среди всех пациентов преобладали больные с распространенными формами деструктивного туберкулеза с множественными деструкциями с одно- и двусторонним обсеменением. В исследовании были включены ВИЧ-отрицательные пациенты в возрасте от 18 до 65 лет с МЛУ возбудителя туберкулеза. К критериям невключения в исследование были отнесены сопутствующие заболевания в фазе декомпенсации, гиперчувствительность к компонентам, входящим в состав исследуемого препарата. Пациенты, отвечавшие критериям включения, были рандомизированы по принципу случайных чисел. Все пациенты, разделенные на 3 группы, были на индивидуализированном 4-й режиме ПТТ. В 2-х основных группах пациенты дополнительно получали на протяжении 3-х мес. Перхлозон® в разных дозировках: I группа в дозе 9,5 мг/кг (9 пациентов) и II группа – в дозе 12,5 мг/кг (11 пациентов) 1 р./сут после еды. Третья группа (группа сравнения) включала 18 пациентов, получавших индивидуализированную 5-компонентную ПТТ без Перхлозона.

Промежуточной точкой для оценки клинической результативности был срок окончания приема Перхлозона – 3 мес. Конечной точкой для оценки клинической результативности во всех 3-х группах был определен момент окончания интенсивной фазы лечения – 6 мес.

3. Для оценки клинической результативности дополнительно включенного в схему 5-го режима ПТТ **Бедаквилина** проводилось 6-месячное проспективное нерандомизированное многоцентровое исследование 222 ВИЧ-отрица-

тельных пациентов с деструктивным туберкулезом, обусловленным штаммами МБТ с ШЛУ, в возрасте от 24 до 52 лет. Мужчин было 63 (28,4%), женщин – 159 (71,6%). Впервые выявленных пациентов было 28 (12,6%), прошедших неэффективный курс лечения – 194 (87,4%). Давность заболевания туберкулезом до года отмечена у 28 (12,6%), 1–3 года – у 151 (68%), более 3-х лет – у 43 (19,4%) пациентов. Все пациенты на момент включения в исследование были бактериовыделителями с ШЛУ МБТ, подтвержденной методом посева, у 131 (59%) бактериовыделение было определено также бактериоскопически. Полости распада в легочной ткани имелись у всех пациентов, двустороннее поражение – у 145 (65,6%). Основную группу составили 112 пациентов, контрольную группу – 110 пациентов. Группы были идентичны по полу, возрасту, формам туберкулеза, характеру лекарственной устойчивости возбудителя. Курс химиотерапии в основной группе включал 4 препарата первого и второго ряда с сохраненной чувствительностью возбудителя, в качестве 5-го препарата был выбран линезолид, который применялся в дозе 600 мг при весе 33–70 кг и в дозе 1200 мг при весе более 70 кг. Дополнительно, 6-м препаратом в схему химиотерапии был включен Бедаквилин. В первые 2 нед. пациенты получали 400 мг Бедаквилина 1 р./сут во время еды, в дальнейшие 22 нед. – по 200 мг 3 р./нед. ЭКГ и подсчет QT проводились до начала лечения и ежемесячно. Пациенты контрольной группы получали 6-компонентную схему химиотерапии только из препаратов первого и второго ряда. Конечной точкой для оценки клинической результативности в обеих группах был определен срок 6 мес. – момент окончания интенсивной фазы лечения по критерию прекращения бактериовыделения, подтвержденного результатами посева мокроты, закрытия полостей распада, регрессии рентгенологических изменений.

4. Исследование по оценке клинической результативности включения в схемы ПТТ комбинированного препарата **гидрокси метилхиноксалиндиоксид + изониазид (Хиксозид)** было выполнено как открытое нерандомизированное. Препарат в виде ингаляций был включен дополнительно в химиотерапию туберкулеза легких с МЛУ/ШЛУ возбудителя, осложненного специфическим и неспецифическим поражением бронхиального дерева. В исследовании участвовали 46 ВИЧ-отрицательных пациентов: 25 (54,3%) мужчин, 21 женщина (45,7%). Их средний возраст составил 38,5 года. Все пациенты были бактериовыделителями с МЛУ/ШЛУ МБТ при наличии инфильтративных и фиброзно-кавернозных изменений в легких и активных специфических или неспецифических изменений бронхов, выявленных при фибробронхоскопии (ФБС). Критериями невключения в исследование были сопутствующие заболевания в фазе функциональной декомпенсации, наличие гиперчувствительности к изониазиду и диоксидину. Группы (основная и группа сравнения) были идентичны по полу, возрасту, формам туберкулеза, характеру лекарственной устойчивости возбудителя, сопутствующим заболеваниям. Основная группа состояла из 24 пациентов, которые получали Хиксозид (гидрокси метилхиноксалиндиоксид 100 мг + изониазид 250 мг) в ингаляционной форме, 1 ингаляция в день, общее количество доз – 21, на фоне 5-компонентной ПТТ из препаратов первого и второго ряда. Группа сравнения состояла из 22 пациентов, получавших 5-компонентную ПТТ из препаратов первого и второго ряда, исключая Хиксозид в ингаляциях. Промежуточной точкой контроля служила дата окон-

чания курса ингаляционной терапии Хиксозидом. Конечной точкой для оценки клинической результативности был выбран срок 6 мес. – окончание интенсивного этапа базовой противотуберкулезной химиотерапии.

Оценка клинической результативности ингаляционно-применения Хиксозидом при лечении специфического и неспецифического поражения бронхов проводилась по динамике результатов эндоскопического, гистологического (материал щипцовой биопсии) и цитологического (материал браш-биопсии) исследований, а также по клинкорентгенологическим и бактериологическим критериям в 2-х контрольных точках:

- 1) после окончания 21-дневной ингаляционной терапии Хиксозидом;
- 2) после окончания 6 мес. базовой противотуберкулезной химиотерапии.

При ФБС до начала исследования были установлены следующие изменения в бронхах: неспецифический эндобронхит с I-II степенью воспаления был выявлен у 11 (45,8%) пациентов в группе с Хиксозидом и у 10 (45,6%) пациентов группы сравнения; специфический эндобронхит с I-II степенью воспаления – у 12 (50%) и 12 (54,4%) пациентов соответственно; III степень специфического бронхита выявлена у 1 пациента из группы с Хиксозидом. Специфический характер поражения бронхов был подтвержден гистологически у 8 (33,3%) пациентов группы с Хиксозидом и 6 (27,2%) пациентов группы сравнения в виде продуктивного туберкулеза стенки бронха в активной фазе. Кроме того, у 5 (20,8%) пациентов группы с Хиксозидом и 6 (27,2%) пациентов группы сравнения были обнаружены в цитогамме эпителиоидно-клеточные гранулемы, казеозный некроз, лимфоцитарная инфильтрация, макрофаги. Клинические симптомы в виде кашля, одышки при физи-

ческой нагрузке имели место у 21 (87,5%) пациента основной группы и 19 (86,4%) пациентов группы сравнения.

После окончания курса ингаляций Хиксозидом (через 21 день лечения) была проведена оценка изменений эндоскопической картины бронхов и динамики бактериовыделения в основной группе. Общая клиническая результативность в обеих группах оценивалась по критериям прекращения бактериовыделения и закрытия полости распада через 6 мес. – на момент окончания базовой противотуберкулезной химиотерапии.

Статистическая обработка материала выполнялась с использованием программного обеспечения Statistica 9.

### Результаты исследования

#### Изопаск

НЯ в группе с Изопаском составили 32,2%, в группе с ПАСК – 62,1% ( $t=2,4285$ ,  $p<0,005$ ). НЯ у пациентов обеих групп наблюдения, связанные с приемом препаратов Изопаск/ПАСК, проявлялись в виде гастроинтестинальных нарушений: тошноты, снижения аппетита, рвоты и диареи, а также эндокринных (гипотиреоз, развившийся в группе наблюдения с ПАСК). Все НЯ были I степени тяжести по СТСАЕ. У ряда пациентов обеих групп с хроническим гепатитом С отмечены клинически незначимые повышения показателей АЛТ, АСТ, которые нормализовались без отмены ПТП на фоне гепатопротекторной терапии.

Частота устранимых и неустраимых НЯ на фоне дополнительного приема Изопаска представлена в таблице 1.

НЯ, потребовавшие отмены ПТП, в группе с Изопаском составили 6,4%, а в группе с ПАСК – 27,5% ( $t=2,2483$ ,  $p<0,005$ ).

Оценка клинической результативности в промежуточной точке наблюдения (через 2 мес.). Исчезновение симптомов

**Таблица 1. Частота устранимых и неустраимых НЯ в группах наблюдения**

Характеристика НЯ	Группа с Изопаском (n=31)				Группа с ПАСК (n=29)			
	Устранимые НЯ		Неустраимые НЯ		Устранимые НЯ		Неустраимые НЯ	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
НЯ, вызванные Изопаском	3	9,7	1	3,2	–	–	–	–
НЯ, вызванные ПАСК	–	–	–	–	5	17,2	1	3,4
НЯ, вызванные другими ПТП	5	16,1	1	3,2	5	17,2	7	24,1
Всего	8	25,8	2	6,4*	10	34,4	8	27,5*

\*  $p<0,005$

**Таблица 2. Характеристика НЯ в группах исследования с применением Перхлозона**

Характеристика НЯ	Группа I (n=9)			Группа II (n=11)			Группа III (n=18)		
	Количество НЯ		ПТП, вызвавший НЯ	Количество НЯ		ПТП, вызвавший НЯ	Количество НЯ		ПТП, вызвавший НЯ
	n	%		n	%		n	%	
Гастроинтестинальные	5	55,6	Перхлозон®	6	54,5	Перхлозон®	8	44,4	Протионамид
Поражения кожи	2	22,2	Перхлозон®	2	18,2	Перхлозон®	–	–	–
Аллергические	–	–	–	1	9,1	Капреомицин	2	11,1	Капреомицин
Гепатотоксические	–	–	–	1	9,1	Перхлозон®	1	5,6	Пиразинамид
Эндокринные	–	–	–	1	9,1	Перхлозон®	–	–	–
Нефротоксические	–	–	–	1	9,1	Капреомицин	1	5,6	Капреомицин
Психические	1	11,1	Перхлозон®	–	–	–	–	–	–
Нейротоксические	–	–	–	2	18,2	Циклосерин	–	–	–
Артралгии	1	11,1	Пиразинамид	–	–	–	2	11,1	Пиразинамид
Всего	9	100	–	14	127	–	14	77,8	–

интоксикации отмечено у 16 (57,1%) пациентов группы с Изопаском и у 12 (42,8%) пациентов группы с ПАСК. В группе с Изопаском прекращение бактериовыделения, подтвержденное методом бактериоскопии, к 2-му месяцу лечения наступило у 17 (73,9%) пациентов, в группе с ПАСК – у 13 (50%). Прекращение бактериовыделения, подтвержденное методом посева, в группе с Изопаском имело место у 20 (71,4%) пациентов, в группе с ПАСК – у 16 (57,1%).

Регрессия инфильтрации, очагов обсеменения наблюдалась у 27 (96,4%) пациентов группы с Изопаском, в группе с ПАСК – у 21 (75%) пациента ( $t=2,4022$ ,  $p<0,05$ ). Закрытие полости распада в группе с Изопаском достигнуто у 5 (17,9%) пациентов, уменьшение полостей распада у 23 (82,1%). Закрытия полости распада в группе с ПАСК не отмечено, уменьшение полостей распада произошло у 21 (75%) пациента.

Клинические результаты в конечной точке наблюдения. Завершили 6-месячную интенсивную фазу терапии 26 пациентов из группы с Изопаском и 27 пациентов из группы с ПАСК. Прекращение бактериовыделения, подтвержденное всеми методами, наблюдалось у 22 (84,6%) пациентов группы с Изопаском и у 18 (66,6%) – группы с ПАСК ( $t=1,6037$ ,  $p>0,05$ ). Закрытие полостей распада произошло у 16 (61,5%) и 11 (40,7%) пациентов соответственно ( $t=1,5917$ ,  $p>0,05$ ).

#### Перхлозон®

Закончили курс продолжительностью 3 мес. 29 из 38 пациентов. Причиной прекращения терапии Перхлозоном явились НЯ, которые возникали в первые 2 мес. исследования. НЯ носили обратимый характер. Характеристика НЯ в группах исследования представлена в таблице 2.

Гастроинтестинальные НЯ преобладали в I и II группах: тошнота, рвота, снижение аппетита, изменение вкуса пищи наблюдались у 11 (55%) пациентов. Отмечались НЯ I степени тяжести, они не требовали отмены препарата, проходили самостоятельно или на фоне симптоматической терапии. Снижение дозы Перхлозона потребовалось у одного пациента II группы с 12,5 мг/кг до 9,5 мг/кг. В III (контрольной) группе гастроинтестинальные нарушения I степени тяжести составили 44,4% (8 пациентов). Значимых различий между НЯ в 2-х группах не выявлено.

Кожные поражения в виде транзиторной сыпи, сопровождавшиеся лихорадкой II степени тяжести, имели место у 4-х (20%) пациентов I и II групп. В контрольной группе подобные реакции не наблюдались ( $t=2,2361$ ,  $p<0,05$ ). Потребовались отмена Перхлозона и досрочное завершение исследования у 3-х больных. Кожные поражения регрессировали на фоне десенсибилизирующих средств. У 1 больного II группы (на дозе Перхлозона 12,5 мг/кг) возникла необходимость в коротком курсе преднизолона.

Эндокринные нарушения наблюдались у 1 пациента II группы (на дозе Перхлозона 12,5 мг/кг) в виде подострого тиреоидита III степени тяжести, развившегося к 8-й неделе приема Перхлозона, проявлявшегося лихорадкой в течение 7 дней, увеличением щитовидной железы II степени на фоне эутиреоза. Данное наблюдение было расценено как серьезное НЯ, и Перхлозон® был отменен. На фоне терапии преднизолоном 30 мг/сут (60 дней со снижением дозы преднизолона через 30 дней) НЯ разрешилось без последствий. В контрольной группе эндокринных нарушений не выявлено.

Гепатотоксические НЯ проявились в виде токсического гепатита II степени тяжести у одного пациента II группы:

снижена доза Перхлозона с 12,5 мг/кг до 9,5 мг/кг, проведена дезинтоксикационная и гепатопротекторная терапия. Клинические и биохимические показатели после 3-х недель терапии нормализовались.

Психические нарушения II степени тяжести со зрительными галлюцинациями через 1 нед. приема Перхлозона развились у 1 пациентки и потребовали полной отмены Перхлозона.

Немногочисленные НЯ и другие ПТП соответствовали I степени тяжести. Сочетание 2-х и более НЯ имело место у 6 (30%) пациентов I и II групп и у 1 (5,5%) пациента контрольной группы ( $t=2,1175$ ,  $p<0,05$ ). Сочетались нарушения со стороны ЖКТ, печени, эндокринной системы и кожи.

Закончили курс продолжительностью 6 мес. 29 из 38 пациентов. Девять пациентов прекратили курс лечения по причине: нарушения протокола – 1 пациент; НЯ – 5 пациентов I и II групп; у 3-х пациентов группы сравнения выявлено нарушение протокола.

Клиническую результативность в промежуточной точке наблюдения оценивали после 3-х месяцев терапии Перхлозоном: локальные признаки туберкулеза и симптомы интоксикации в I и II группах с использованием Перхлозона исчезли у 11 из 14 (78,6%) пациентов, в III (контрольной) группе – у 5 из 15 (33,3%) пациентов. Различия результатов в группах статистически достоверны ( $t=2,7578$ ,  $p<0,01$ ). Прекращение бактериовыделения, подтвержденное методом микроскопии, наступило у 12 из 14 (85,7%) пациентов I и II групп, в III группе – у 5 из 15 (33,3%) пациентов ( $t=3,4138$ ,  $p<0,001$ ). Прекращение бактериовыделения, подтвержденное методом посева, наступило у 11 из 14 (78,6%) пациентов I и II групп, в III группе – у 4 из 15 (26,7%) пациентов ( $t=3,2784$ ,  $p<0,01$ ). Закрытие полостей распада наступило у 5 из 14 (35,7%) пациентов I и II групп, в III группе полости распада сохранялись и к 90-му дню терапии.

В конечной точке оценки клинической результативности – после 6 мес. интенсивной фазы химиотерапии прекращение бактериовыделения, подтвержденное методом микроскопии, наступило у 13 из 14 (92,9%) пациентов I и II групп, в III группе – у 9 из 15 (60%) пациентов ( $t=2,2861$ ,  $p<0,05$ ). Прекращение бактериовыделения, подтвержденное методом посева, наступило у 12 из 14 (85,7%) пациентов I и II групп, в III группе – у 9 из 15 (60%) пациентов. Закрытие полостей распада наступило у 10 из 14 (71,4%) пациентов I и II групп, в III группе – у 8 из 15 (53,3%) пациентов ( $t=5,2712$ ,  $p<0,001$ ).

#### Бедаквилин

Полностью 24-недельный курс завершили 110 (98,2%) человек основной группы и 107 (97,2%) – контрольной группы ( $t=0,3448$ ,  $p>0,05$ ). Причиной прекращения терапии у 2-х пациентов основной группы послужили НЯ III степени. Отмечалось удлинение интервала QT до 520 мс к 2-му месяцу терапии, связанное с приемом Бедаквилина, расцененное как серьезная угроза жизни, Бедаквилин был отменен. Через 2 нед. после отмены препарата интервал QT нормализовался. У 3-х пациентов группы сравнения причиной прекращения терапии явилось нарушение протокола.

Другие НЯ I и II степени выраженности (слабой и умеренной степени по STCAE) были отмечены у 64 (57,4%) пациентов основной группы и у 69 (62,7%) – контрольной группы ( $p>0,05$ ). Среди НЯ преобладали гастроинтестинальные – 44,4%, нейротоксические – 23,8%, гепатотоксические –

# АМИЗОЛИД

ЛИНЕЗОЛИД

Таблетки  
200, 300, 400, 600мг  
Инфузионный раствор  
100, 200, 300мл



## ПРЕИМУЩЕСТВА:

### Таблетки (200, 300, 400, 600 мг.)

- ✓ **Удобство в применении:** 200, 300, 400 мг - дополнительные дозировки, позволяющие обеспечить точный подбор препарата пациентам.
- ✓ **Экономическая выгода** - для лечебного учреждения при работе с дополнительными дозировками, которые позволяют обеспечить точный подбор препарата пациентам и нивелировать перерасход препарата.
- ✓ **Удобство в применении для детской практики,** благодаря наличию минимальной дозировки.

### Инфузионный раствор (100, 200, 300 мл.)

- ✓ **Удобство в применении** - дополнительные дозировки позволяющие обеспечить точный подбор препарата пациентам.
- ✓ **Экономическая выгода** - для лечебного учреждения при работе с дополнительными дозировками, которые позволяют обеспечить точный подбор препарата пациентам и нивелировать перерасход препарата.
- ✓ **Удобство в применении для детской практики,** благодаря наличию минимальной дозировки.
- ✓ **Предложение по стоимости:** за комбинацию в 100 мл +200 мл при эксклюзивном предложении от АО «Фармасинтез» экономически более выгодно предложения за 300 мл от «других производителей».
- ✓ **Форма выпуска:** 200 мл (400мг) является самой выгодной при рекомендуемом режиме дозирования для детей младше 12 лет, т.к. разовая доза при среднем весе ребенка в 40 кг составляет 200 мл (400мг), в рамках рекомендованной дозы по инструкции - 10 мг/кг в/в каждые 8 ч.



123100, г. Москва, Пресненская наб., д. 12,  
Башня Федерация (Запад), 42 этаж,  
тел. (495) 750-54-37, 942-38-34  
e-mail: moscow@pharmasyntez.com

664007, г. Иркутск, ул. Красногвардейская, д. 23, оф. 3  
для писем: 664040, Иркутск а/я 17  
тел. (3952) 55-03-55, 55-03-20, факс: (3952) 55-03-25  
e-mail: info@pharmasyntez.com

19,0%, артралгические – 7,9%, аллергические – 4,8%. Все они были слабой или умеренной степени выраженности по СТСАЕ и не связаны с исследуемым препаратом.

Бактериовыделение, подтвержденное методом посева, прекратилось в основной группе у 59,8%, в контрольной – у 36,6% пациентов ( $t=1,9733$ ,  $p<0,05$ ), закрытие полости деструкции отмечено соответственно у 23,9% и 15,4% ( $t=1,1184$ ,  $p>0,05$ ), прогрессирование процесса – у 15,2% и 28,2% ( $t=1,9883$ ,  $p<0,05$ ).

### Хиксозид

Оценка клинической результативности в промежуточной точке наблюдения. Курс лечения с ингаляциями Хиксозида закончили все 24 пациента. НЯ I степени по СТСАЕ на фоне ингаляций Хиксозида в виде сухого кашля отмечены у 4-х (16,6%) пациентов, лечение не потребовалось. Признаков субклинической токсичности Хиксозида при контрольных лабораторных исследованиях (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимические анализы) не выявлено. Исчезновение кашля после курса ингаляций Хиксозида отмечено у 7 (33,3%) из 21 пациента, снижение интенсивности кашля – у 14 (66,7%) пациентов. В группе сравнения (без ингаляций Хиксозида) исчезновение клинических симптомов не наблюдалось в промежуточной точке наблюдения, а снижение интенсивности кашля отмечено у 5 (22,7%) пациентов. Изменения эндоскопической картины у больных туберкулезом легких до и после лечения Хиксозидом представлены в таблице 3. Регрессия неспецифического эндобронхита I–II степени после ингаляций Хиксозида при выполнении ФБС после завершения ингаляций наступила у всех 11 пациентов (100%).

Специфический эндобронхит I–II степени во всех случаях осложнился воспалительным стенозом бронха. У 8 из 12 пациентов после ингаляций Хиксозида сохранилась I степень специфического эндобронхита со стенозом I степени. У 4-х пациентов отмечена полная регрессия специфического эндобронхита. У 1 пациента со специфическим эндобронхитом III степени и стенозом III степени наступила частичная регрессия инфильтрации, отека и стеноза до II степени. В группе сравнения у 16 пациентов, не получавших ингаляции Хиксозида, изменений эндоскопической картины при контрольной ФБС в промежуточной точке контроля не выявлено. Полная регрессия эндобронхита (специфического и неспецифического) в группе с Хиксозидом наступила у 15 (62,5%) пациентов, в группе сравнения – у 6 (27,3%) пациентов ( $t=2,5681$ ,  $p<0,05$ ).

Прекращение бактериовыделения, подтвержденное методом люминесцентной микроскопии, наступило у 18 (75%) пациентов основной группы уже на момент окончания ингаляций Хиксозида (на 21-й день), в контрольной группе – у 5 (22,7%).

Результаты лечения по критерию прекращения бактериовыделения и закрытия полости распада через 6 мес. интенсивной фазы (в конечной точке контроля) следующие: прекращение бактериовыделения, подтвержденное методом бактериоскопии и посева, в группе с Хиксозидом составило 83,3% (20 пациентов из 24), закрытие полости распада – 75% (18 пациентов из 20). В группе сравнения после 6 мес. ПТТ прекращение бактериовыделения, подтвержденное методами бактериоскопии и посева, составило 77,3% (17 пациентов из 22), закрытие полости распада – 68,2% (15 пациентов из 20). Статистически значимых различий между показателями в группах не выявлено.

### Обсуждение

Трудности в формировании эффективных режимов химиотерапии при туберкулезе с МЛУ/ШЛУ возбудителя делают необходимым изучение эффективности и безопасности новых лекарственных препаратов лечения туберкулеза. Проведенное нами исследование клинической результативности включения новых лекарственных препаратов в схемы лечения туберкулеза с МЛУ/ШЛУ продемонстрировало возможность дополнить существующие схемы химиотерапии. Комбинированный препарат Изопакс целесообразно использовать при токсической непереносимости ПАСК. Наиболее рационально дополнительное включение Перхлозона в ситуации, когда формирование базового режима из 6 противотуберкулезных препаратов оказывается невозможным. Включение в 5-й режим Бедаквилина подтвердило его эффективность и безопасность. Использование ингаляций комбинированного препарата Хиксозид обеспечило полную регрессию неспецифического и в ряде случаев специфического эндобронхита. Преобладала слабая или умеренная степень выраженности НЯ при приеме исследуемых препаратов, III степень наблюдалась в единичных случаях (табл. 4).

**Таблица 4. Степень выраженности НЯ при приеме новых лекарственных препаратов в группах наблюдения (по СТСАЕ v.4.03)**

Новые лекарственные препараты	Степень выраженности НЯ			
	I n / (%)	II n / (%)	III n / (%)	IV n / (%)
Изопакс (n=31)	4 / 12,9	–	–	–
Перхлозон® (n=20)	11 / 55	6 / 30	1 / 5	–
Бедаквилин (n=112)	–	–	2 / 1,8	–
Хиксозид (n=24)	4 / 16,6	–	–	–

**Таблица 3. Изменения эндоскопической картины у больных туберкулезом легких до и после лечения Хиксозидом на фоне противотуберкулезной терапии**

Эндоскопическая картина	Группа с Хиксозидом (n=24)				Контрольная группа (n=22)			
	До лечения Хиксозидом		После лечения Хиксозидом		До лечения ПТТ		Через 1 мес. лечения ПТТ	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Неспецифический эндобронхит I–II степени воспаления	11	45,8*	0	0*	10	45,6	5	22,7
Специфический эндобронхит I–II степени воспаления	12	50	8	33,3	12	54,4	11	50
Специфический эндобронхит III степени воспаления	1	4,2	1	4,2	–	–	–	–
Всего	24	100	9	37,5	22	100	16	72,7

\*  $p<0,05$



**Выводы:**

1. Дополнительное применение при стандартном 4-м режиме ПТТ Изопасака более безопасно, чем применение ПАСК. НЯ в группе пациентов, получавших дополнительно Изопасака, были зарегистрированы в 32,2% случаев, в группе с применением ПАСК – в 62,1% ( $p < 0,005$ ). Доля НЯ, потребовавших отмены ПТП, в группе с Изопасаком – 6,4%, в группе с ПАСК – 27,5% ( $p < 0,005$ ).

2. Лечение Перхлорозом на фоне 4-го режима ПТТ обеспечило достижение целевого клинического и бактериологического результата уже в первые 90 дней лечения. Однако уровень сочетанных (2-х и более) НЯ у пациентов при лечении Перхлорозом был достоверно выше по сравнению с таковым в контрольной группе – 30% и 5,5% соответственно ( $p < 0,05$ ).

3. Включение Бедаквилина в комплексную терапию туберкулеза с ШЛУ возбудителя на фоне 4-х ПТП первого и второго ряда, к которым сохранена чувствительность МБТ, и линезолида позволяет добиться прекращения бактериовыделения, подтвержденного методом посева, в основной группе у 59,8% пациентов, в группе сравнения – у 36,6% ( $p < 0,05$ ).

4. Ингаляционное применение комбинированного препарата Хиксозидом дополнительно к 4-му или 5-му режимам ПТТ эффективно и безопасно при туберкулезном поражении бронхов и неспецифических эндобронхитах у больных туберкулезом органов дыхания. Полная регрессия эндобронхита на момент окончания курса (21 день) ингаляций Хиксозидом наступила у 62,5% пациентов, в контрольной группе – у 27,3% ( $p < 0,05$ ).

**Литература**

1. Приказ Минздрава России от 29.12.2014 № 951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания» [Prikaz Minzdrava Rossii ot 29.12.2014 № 951 «Ob utverzhenii metodicheskikh rekomendacij po sovershenstvovaniyu diagnostiki i lecheniya tuberkuleza organov dyhaniya»] (in Russian).
2. Шилова М.В. Туберкулез в России в 2012–2013 году, монография. М. 2014. 244 с. [Shilova M.V. Tuberkulez v Rossii v 2012–2013 godu, monografiya. M. 2014. 244 s. (in Russian)].
3. Подгаева В.А. Эпидемическая ситуация по туберкулезу и деятельность противотуберкулезной службы на Урале в 2015 году (статистические материалы) / под ред. Скорнякова С.Н. Екатеринбург. ФГБУ УНИИФ. 2016. 405 с. [Podgaeva V.A. Jepidemičeskaja situacija po tuberkulezu i dejatel'nost' protivotuberkuleznoj sluzhby na Urale v 2015 godu (Statističeskie materialy) / pod redakciej Skornjakova S.N. Ekaterinburg. FGBU UNIF. 2016. 405 s. (in Russian)].
4. Васильева И.А., Багдасарян Т.Р., Баласанянц Г.С. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. М., 2015. [Vasil'eva I.A., Bagdasaryan T.R., Balasanyanc G.S. i dr. Federal'nye klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniyu tuberkuleza organov dyhaniya s mnozhestvennoj i širokoj lekarstvennoj ustojčivost'ju vozбудitelya. M., 2015 (in Russian)].
5. Борисов С.Е., Литвинова Н.В., Иванушкина Т.Н. и др. Лекарственная устойчивость возбудителя и результаты интенсивной фазы лечения больных туберкулезом органов дыхания // МедАльянс. 2013. №1. С.74–78 [Borisov S.E., Litvinova N.V., Ivanushkina T.N. i dr. Lekarstvennaja ustojčivost' vozбудitelya i rezul'taty intensivnoj fazy lechenija bol'nyh tuberkulezom organov dyhaniya // MedAl'jans. 2013. №1. S.74–78 (in Russian)].
6. Кильдюшева Е.И., Кравченко М.А. Особенности течения туберкулеза у больных с ШЛУ // Туберкулез и болезни легких. 2011. №4. С.188–189 [Kildyusheva E.I., Kravchenko M.A. Osobennosti techeniya tuberkuleza u bolnih s ShLU // Tuberkulez i bolezni legkih. 2011. №4. S.188–189 (in Russian)].
7. Павлова М.В., Виноградова Т.И., Яблонский П.К. История развития и результаты клинических исследований нового противотуберкулезного препарата тиоуреидоиминотилпиридиния (перхлорозон) // Здоровье нации. 2015. №1. С.2–4 [Pavlova M.V., Vinogradova T.I., Jablonskij P.K. Istorija razvitiya i rezul'taty kliničeskikh issledovanij novogo protivotuberkuleznogo preparata tioureidoiminotilpiridiniya (perhlorozon) // Zdorov'e nacii. 2015. №1. S.2–4 (in Russian)].
8. Common terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 4.0. Published: May 28, 2009 (v4.03:June 14, 2010). U.S. Department of Health and Human Services. National Institutes of Health. National Cancer Institute.

Реклама

**ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ НЕДЕЛЯ**

**XI Съезд Общероссийской общественной организации «Всероссийское научно-практическое общество эпидемиологов, микробиологов и паразитологов» (ВНПОЭМП)**  
**«Обеспечение эпидемиологического благополучия: вызовы и решения»**

Съезд включен в план основных организационных мероприятий Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека на 2017 год (приказ №120 от 06.03.2017). В рамках Съезда пройдет **III Национальный конгресс бактериологов.**

Место проведения конгресса: **Москва, здание Мэрии г. Москвы (ул. Новый Арбат, 36).**  
 Проезд: до ст. метро «Арбатская», «Смоленская», «Краснопресненская».

**ТЕХНИЧЕСКИЙ ОРГАНИЗАТОР:**

ООО «Экспо пресс», т/ф.: +7 (495) 617-36-43/44;  
 Моб.: +7 (962) 935-70-50 Львов Михаил Геннадьевич  
 E-mail: [lvov.m.g@inbox.ru](mailto:lvov.m.g@inbox.ru); [vk.com/expodata](https://vk.com/expodata)

**ПО ВОПРОСАМ ФОРМИРОВАНИЯ ПРОГРАММЫ:**

+7 (499) 973-27-17- Демина Юлия Викторовна,  
 +7 (926) 876-19-46 - Михайлов Михаил Иванович,  
 E-mail: [demina\\_jv@gse.ru](mailto:demina_jv@gse.ru); [michmich2@yandex.ru](mailto:michmich2@yandex.ru)

Дополнительная информация и регистрация на сайте: [www.expodata.info](http://www.expodata.info)



**16-17  
ноября  
2017**

# Предварительные результаты влияния клапанной бронхоблокации на функцию внешнего дыхания у больных туберкулезом легких с сопутствующими хроническими неспецифическими заболеваниями легких

Е.П. Мышкова, к.м.н. С.В. Склюев

ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулеза» Минздрава России

## РЕЗЮМЕ

В статье приведены результаты ретроспективного анализа результатов лечения больных инфильтративным туберкулезом легких в фазе спада с сопутствующими хроническими неспецифическими заболеваниями легких.

**Цель исследования:** оценить влияние клапанной бронхоблокации на функцию внешнего дыхания у больных инфильтративным деструктивным туберкулезом легких с сопутствующими хроническими неспецифическими заболеваниями легких.

**Материал и методы:** В открытое сравнительное ретроспективное исследование включены 102 пациента. У 49-и пациентов в лечении использовали установку эндобронхиального клапана (основная группа), а 53 пациента получали стандартную противотуберкулезную полихимиотерапию и составили группу сравнения. Определяли показатели функции внешнего дыхания (ФВД) в три критические точки в течение госпитализации и в отдаленном периоде.

**Результаты:** установка эндобронхиального клапана привела к незначительному снижению уровня жизненной емкости легких (ЖЕЛ) и объема форсированного выдоха. После удаления клапана эти показатели ФВД восстановились до исходного уровня. Стандартная полихимиотерапия пациентов в группе сравнения способствовала снижению показателей ЖЕЛ на 6% ниже исходного уровня, при этом уровень бронхиальной проходимости сохранился. При заключительном измерении в основной группе выросла доля больных с нормальными объемными показателями ФВД с одновременным снижением доли пациентов с умеренно и значительно сниженными показателями. В группе сравнения выросла доля больных с умеренно и значительно сниженными объемными показателями. Также в основной группе произошло увеличение доли пациентов с нормальными показателями бронхиальной проходимости, а в группе сравнения доля больных с нормальными показателями осталась на прежнем уровне.

**Заключение:** использование эндобронхиального клапана приводит к незначительному (снижение менее 10% по отношению к исходным показателям) и обратимому нарушению как объемных, так и показателей бронхиальной проходимости функции внешнего дыхания. При длительном лечении пациентов с инфильтративным туберкулезом легких происходит достоверное необратимое снижение показателей функции внешнего дыхания.

**Ключевые слова:** эндобронхиальный клапан, спирометрия, осложнения.

**Для цитирования:** Мышкова Е.П., Склюев С.В. Предварительные результаты влияния клапанной бронхоблокации на функцию внешнего дыхания у больных туберкулезом легких с сопутствующими хроническими неспецифическими заболеваниями легких // РМЖ. 2017. № 18. С. 1296–1299.

## ABSTRACT

Preliminary results of the effect of bronchial valve blocking on the respiratory function in patients with pulmonary tuberculosis with concomitant chronic nonspecific lung diseases

Myshkova E.P., Sklyuev S.V.

Novosibirsk Scientific Research Institute of Tuberculosis

The article presents a retrospective analysis of the results of treatment of patients with infiltrative pulmonary tuberculosis in the phase of decay with concomitant chronic nonspecific lung diseases.

**The aim of the study** was to evaluate the effect of bronchial valve blocking on the respiratory function in patients with infiltrative destructive pulmonary tuberculosis with concomitant chronic nonspecific lung diseases.

**Patients and methods:** 102 patients were included in an open comparative retrospective study. In 49 patients (main group), the endobronchial valve was used in the treatment, and 53 patients (comparison group) received standard antituberculous polychemotherapy. The parameters of the respiratory function (RF) were determined at three critical points during hospitalization and in the long-term period.

**Results:** the installation of an endobronchial valve led to a slight decrease in the level of vital lungs capacity (VLC) and the forced expiration volume. After removal of the valve, these RF values came to the initial level. Standard polychemotherapy of patients in the comparison group contributed to a 6% decrease in the VLC values below the baseline, while the level of bronchial patency was preserved. At the final measurement in the main group, the proportion of patients with normal volumetric RF values increased with a simultaneous decrease in the proportion of patients with moderate and significantly reduced rates. Also in the main group there was an increase in the proportion of patients with normal indices of bronchial patency, and in the comparison group the proportion of patients with normal indices remained at the same level.

**Conclusion:** the use of the endobronchial valve results in a non-significant (less than 10% decrease in relation to the initial indices) and reversible disruption of both volume and bronchial patency of respiratory function. There is a significant irreversible decrease in the parameters of the respiratory function during the long treatment of patients with infiltrative pulmonary tuberculosis.

**Key words:** pulmonary tuberculosis, bronchial valve blocking, endobronchial valve, spirometry, complications.

**For citation:** Myshkova E.P., Sklyuev S.V. Preliminary results of the effect of bronchial valve blocking on the respiratory function in patients with pulmonary tuberculosis with concomitant chronic nonspecific lung diseases // RMJ. 2017. № 18. P. 1296–1299.

## Введение

Заболелаемость туберкулезом органов дыхания и внелегочной локализации в ряде регионов Российской Федерации остается недопустимо высокой [1–3], а результаты лечения не всегда удовлетворительны [1]. В последнее время в стране неуклонно растет число больных, у которых наблюдаются микобактерии туберкулеза (МБТ) с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ), что обостряет актуальность проблемы эффективного лечения данного заболевания [4].

В научной литературе широко освещаются клинические исследования по применению эндобронхиального клапана в лечении туберкулеза легких (ТЛ), которые показывают эффективность лечения таких больных [5–7]. По данным авторов, эффективность методики селективного уменьшения объема легкого при деструктивном ТЛ с помощью клапанного бронхоблокатора составляет 67,7–90,5% [8], что обуславливает ее широкое применение.

В структуре сопутствующих неспецифических заболеваний у больных ТЛ с МЛУ возбудителя растет доля хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Неадекватная терапия сопутствующих ТЛ заболеваний ведет к их декомпенсации, что резко снижает эффективность консервативных мероприятий. Одна из основных причин этого заключается в том, что хронические неспецифические заболевания легких препятствуют созданию адекватных концентраций химиопрепаратов в очагах туберкулезного поражения [9, 10].

Внедрение метода клапанной бронхоблокации во фтизиатрическую практику дает новый материал по его изучению и убеждает в необходимости расширения показаний к использованию у больных с сочетанной патологией.

**Цель исследования:** оценить влияние клапанной бронхоблокации на функцию внешнего дыхания у больных инфильтративным деструктивным ТЛ с сопутствующими хроническими неспецифическими заболеваниями легких.

## Материал и методы

В открытое сравнительное ретроспективное исследование включены 102 пациента, находившихся на лечении в Новосибирском НИИ туберкулеза с января 2008 г. по декабрь 2010 г. Критерии включения в исследование: диагноз «инфильтративный ТЛ в фазе распада и обсеменения» с длительностью заболевания более 5 мес., наличие сопутствующих хронических неспецифических заболеваний легких.

В основную группу включили 49 пациентов, у которых на фоне стандартной противотуберкулезной полихимиотерапии дополнительно применяли метод клапанной бронхоблокации. Длительность окклюзии эндобронхиальным клапаном составила  $201,6 \pm 14,77$  дня, максимальный срок – 450 дней.

Группу сравнения составили 53 пациента, получавшие только стандартное противотуберкулезное лечение.

Сопутствующие заболевания включали: ХОБЛ – у 20% больных, хронический бронхит – у 60%, бронхиальную астму – у 15%, бронхоэктазии – у 5%. Статистически значимых различий между группами по этому показателю не выявлено.

По характеру патологического процесса, лабораторным данным, тяжести заболевания, характеру прове-

денного базисного лечения, спектру сопутствующих заболеваний пациенты основной группы и группы сравнения были сопоставимы между собой и соответствовали контингенту больных инфильтративным деструктивным ТЛ.

При анализе результатов лечения изучена степень влияния эндобронхиального клапана на функцию внешнего дыхания (ФВД). Исследование ФВД у больных обеих групп проводилось трехкратно:

- 1) при поступлении на стационарное лечение;
- 2) через 1 мес. после установки эндобронхиального клапана в основной группе и на 8-м месяце лечения в группе сравнения;
- 3) через 1 мес. после удаления эндобронхиального клапана в основной группе и на 14-м месяце лечения в группе сравнения.

Изучали объемные показатели ФВД: жизненную емкость легких (ЖЕЛ), форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>) и показатели бронхиальной проходимости: ОФВ<sub>1</sub>, тест Тиффно, пиковые скорости выдоха. Основным объемным показателем является ЖЕЛ, а основным показателем бронхиальной проходимости – ОФВ<sub>1</sub>.

При оценке частоты нарушений ФВД в динамике были использованы обобщенные результаты объемных показателей: ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub> и показателей бронхиальной проходимости: ОФВ<sub>1</sub>, тест Тиффно, пиковые скорости выдоха. Использовали следующие границы нормы и градации выраженности изменений показателей:

- норма: ЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub>, ФЖЕЛ, тест Тиффно – не менее 80% должной величины;
- умеренное снижение: показатели ЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub>, ФЖЕЛ, тест Тиффно – 79,9–60,0% должной величины;
- значительное снижение: показатели ЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub>, ФЖЕЛ – 59,9–30,0% должной величины (для теста Тиффно – 59,9–40,0%).

Для показателей пиковых скоростей выдоха установлены следующие границы:

- норма: >60% должной величины;
- умеренное снижение: 59,9–40,0% должной величины;
- значительное снижение: 39,9–20,0% должной величины.

Статистическую обработку результатов исследования проводили по стандартным методикам с использованием программного обеспечения Statistica 6.0 и SPSS 18.0. Определяли среднюю арифметическую, стандартное отклонение, стандартную ошибку средней. Статистическую значимость различий (p) определяли с помощью  $\chi^2$  Пирсона, точного теста Фишера (ТТФ), U-критерия Манна – Уитни, парного теста Вилкоксона. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

При первом измерении средние показания ЖЕЛ в основной группе составляли  $91,47 \pm 1,6\%$  должной величины, в группе сравнения этот показатель существенно не отличался ( $93,34 \pm 1,3\%$  должной величины;  $p = 0,49$ ). После установки эндобронхиального клапана в основной группе произошло снижение показателей ЖЕЛ на 2,0% ( $p = 0,46$ ), в группе сравнения на 8-м месяце лечения наблюдалось снижение показателя на 2,2% ( $p = 0,08$ ). Существенных различий в показателях ФВД, измеренных второй раз, не было ( $p = 0,56$ ). Третье измерение ФВД показало, что после

удаления эндобронхиального клапана показатель ЖЕЛ составил  $92,6 \pm 1,6\%$  должной величины, что на 3,0% выше, чем во время второго измерения – сразу после установки эндобронхиального клапана ( $p=0,008$ ).

При третьем измерении ФВД в группе сравнения через 14 мес. противотуберкулезной полихимиотерапии показатель ЖЕЛ составил  $87,1 \pm 1,7\%$  должной величины, что на 4% ниже, чем на 8-м месяце лечения ( $p=0,06$ ). На этом этапе показатели ЖЕЛ в основной группе были на 5,0% выше таковых в группе сравнения, и эти различия статистически значимы ( $p=0,01$ ). При сравнении показателей, полученных при первом и третьем измерениях, оказалось, что в основной группе показатель ЖЕЛ возрос на 1,1% ( $p=0,5$ ); в группе сравнения – снизился на 6,0% от исходного уровня ( $p=0,003$ ).

Уровень ОФВ<sub>1</sub> – основной показатель, используемый для оценки бронхиальной проходимости. При первом измерении этот показатель в основной группе составил  $85,7 \pm 1,6\%$  должной величины, в группе сравнения –  $87,4 \pm 1,8\%$ . По этому показателю наблюдаемые группы сопоставимы между собой ( $p=0,13$ ). При втором измерении отмечено снижение уровня ОФВ<sub>1</sub> в основной группе на 2,5% ( $p=0,4$ ), в группе сравнения – на 0,4% ( $p=0,5$ ). Обнаружено, что ОФВ<sub>1</sub> в основной группе на 3,8% ниже, чем в группе сравнения, различия статистически незначимы ( $p=0,17$ ). Оценивая бронхиальную проходимость при третьем измерении, выявили, что уровень ОФВ<sub>1</sub> в основной группе стал выше на 2,9% в сравнении с уровнем после установки клапана ( $p=0,01$ ), а в группе сравнения – на 1,2% выше (0,17) по сравнению с результатами второго измерения. Уровень ОФВ<sub>1</sub> в группе сравнения оказался на 2,1% выше, чем в основной группе ( $p=0,24$ ). Сравнение полученных результатов с первичными данными показало, что в основной группе уровень ОФВ<sub>1</sub> увеличился на 0,4% ( $p=0,44$ ), а в группе сравнения – на 0,6% ( $p=0,39$ ).

Таким образом, лечение больных методом клапанной бронхоблокации приводит к незначительному снижению уровня ЖЕЛ и ОФВ<sub>1</sub>, и после удаления эндобронхиального клапана – к восстановлению этих показателей до исходного уровня. В группе сравнения в результате стандартного лечения отмечено снижение показателей ЖЕЛ на 6% ниже исходного уровня при сохранении уровня бронхиальной проходимости.

При первом измерении у большинства больных обеих групп объемные показатели находились в пределах нормы, в основной группе – у 41 (83,7%) пациента, в группе сравнения – у 45 (84,9%) (табл. 1). Значительное снижение этих показателей наблюдалось только у одного (2,0%) больного основной группы. Показатели бронхиальной проходимости у большинства больных обеих групп были также в пределах нормы, в основной группе – у 32 (65,3%) больных и в группе сравнения – у 38 (71,7%). Значительное снижение данных показателей наблюдалось у одного (2,0%) больного основной группы и у 4-х (7,5%) – группы сравнения ( $p=0,21$ ).

Во время второго измерения (табл. 2) в основной группе и в группе сравнения отмечалось уменьшение числа больных с объемными показателями в пределах нормальных значений: до 37 (75,5%) в основной группе и до 40 (75,5%) в группе сравнения.

При этом отмечалось увеличение доли больных с умеренно сниженными объемными показателями: 11 (22,4%) – в основной группе и 13 (24,5%) – в группе сравнения ( $p=0,8$ ).

При оценке показателей бронхиальной проходимости в этот период установлено, что в основной группе уменьшилось число больных с нормальными показателями до 26 (53,1%) за счет увеличения доли больных с умеренно сниженными показателями до 19 (38,8%) и значительно сниженными показателями до 4-х (8,2%). В группе сравнения увеличилась доля больных с нормальными показателями – до 39 (73,6%),

**Таблица 1. Частота нарушений ФВД, выявленных при первом измерении**

Показатели ФВД		Группа больных				p
		основная (n=49)		сравнения (n=53)		
		Абс.	%	Абс.	%	
Объемные показатели ФВД (ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ <sub>1</sub> )	Норма	41	83,7	45	84,9	0,86**
	Умеренно снижено	7	14,3	8	15,1	0,57*
	Значительно снижено	1	2,0	0	0	0,48*
Показатели бронхиальной проходимости (ОФВ <sub>1</sub> , тест Тиффно, пиковые скорости выдоха)	Норма	32	65,3	38	71,7	0,49**
	Умеренно снижено	16	32,7	11	20,8	0,17**
	Значительно снижено	1	2,0	4	7,5	0,21*

\* ТТФ, \*\*  $\chi^2$  Пирсона

**Таблица 2. Частота нарушений ФВД, выявленных при втором измерении**

Показатели ФВД		Группа больных				p
		основная (n=49)		сравнения (n=53)		
		Абс.	%	Абс.	%	
Объемные показатели ФВД (ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ <sub>1</sub> )	Норма	37	75,5	40	75,5	0,9**
	Умеренно снижено	11	22,4	13	24,5	0,8**
	Значительно снижено	1	2,0	0	0	0,48*
Показатели бронхиальной проходимости (ОФВ <sub>1</sub> , тест Тиффно, пиковые скорости выдоха)	Норма	26	53,1	39	73,6	0,03**
	Умеренно снижено	19	38,8	11	20,8	0,05**
	Значительно снижено	4	8,2	3	5,7	0,45*

\* ТТФ, \*\*  $\chi^2$  Пирсона

Таблица 3. Частота нарушений ФВД, выявленных при третьем измерении

Показатели ФВД		Группа больных				p
		основная (n=49)		сравнения (n=53)		
		Абс.	%	Абс.	%	
Объемные показатели ФВД (ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ <sub>1</sub> )	Норма	42	85,7	34	64,2	0,01**
	Умеренно снижено	5	10,2	17	32,1	0,006*
	Значительно снижено	2	4,1	2	3,8	0,7*
Показатели бронхиальной проходимости (ОФВ <sub>1</sub> , тест Тиффно, пиковые скорости выдоха)	Норма	34	69,4	40	75,5	0,5**
	Умеренно снижено	12	24,5	8	15,1	0,23**
	Значительно снижено	3	6,1	5	9,4	0,4*

\* ТТФ, \*\*  $\chi^2$  Пирсона

в то же время уменьшилось число больных со значительным снижением показателей до 3-х (5,7%) ( $p=0,45$ ).

Сведения о частоте нарушений ФВД, выявленных при третьем измерении в обеих группах, приведены в таблице 3.

В основной группе отмечено увеличение доли больных с объемными показателями в пределах нормы до 42 (85,7%), в группе сравнения, наоборот, количество таких пациентов уменьшилось до 34 (64,2%). Число больных с умеренным снижением объемных показателей уменьшилось до 5 (10,2%), в группе сравнения их число увеличилось до 17 (32,1%) ( $p=0,006$ ). При оценке бронхиальной проходимости выявлено увеличение доли больных с показателями в пределах нормы до 34 (69,4%) в основной группе и до 40 (75,5%) в группе сравнения. Отмечается снижение доли пациентов с умеренными нарушениями бронхиальной проходимости до 12 (24,5%) в основной группе и до 8 (15,1%) в группе сравнения ( $p=0,23$ ).

Таким образом, при первом измерении группы наблюдаемых больных были сопоставимы между собой по степени выраженности нарушений ФВД. После установки эндобронхиального клапана в основной группе и на фоне стандартного лечения в группе сравнения во время второго измерения в группе сравнения отмечено уменьшение доли больных с нормальными показателями и нарастание доли пациентов с умеренным снижением объемных показателей в обеих сравниваемых группах. При оценке бронхиальной проходимости в этот период обнаружено значимое снижение доли больных с нормальными показателями и увеличение доли пациентов с умеренными нарушениями в основной группе. В группе сравнения в этот период значительных изменений не произошло. По результатам третьего измерения в основной группе выросла доля больных с нормальными объемными показателями с одновременным снижением доли пациентов с умеренно и значительно сниженными показателями. В группе сравнения выросла доля больных с умеренно и значительно сниженными объемными показателями. Также в основной группе произошло увеличение доли пациентов с нормальными показателями бронхиальной проходимости, а в группе сравнения доля больных с нормальными показателями осталась на прежнем уровне. Это можно объяснить тем, что при длительном лечении больных ТЛ вследствие распространенности воспалительного процесса происходит нарушение вентиляционной способности пораженной части легкого. Использование метода клапанной бронхоблокации приводит к выключению из акта дыхания пораженного участка легкого и включению компенсаторных механизмов участков легкого без признаков туберкулезного поражения.

### Выводы:

1. Применение клапанной бронхоблокации у больных инфильтративным ТЛ в фазе распада и обсеменения с длительностью заболевания более 5 мес., при наличии сопутствующих хронических неспецифических заболеваний легких вызвало несущественное и обратимое нарушение функции внешнего дыхания как во время лечения, так и в отдаленном периоде.

2. При длительной противотуберкулезной полихимиотерапии пациентов с инфильтративным деструктивным ТЛ происходит достоверное необратимое снижение показателей функции внешнего дыхания.

### Литература

- Кульчавеня Е.В., Краснов В.А., Мордык А.В. Альманах внелегочного туберкулеза. Новосибирск: Сибпринт, 2015. 247 с.: илл. ISBN 978-5-94301-579-3 [Kulchavenya E.V., Krasnov V.A., Mordyk A.V. Al'manah vnelegochnogo tuberkuleza. Novosibirsk: Sibprint, 2015. 247 s.: ill. ISBN 978-5-94301-579-3 (in Russian)].
- Kulchavenya E. Extrapulmonary Tuberculosis: are statistical reports accurate? Therapeutic Advances in Infectious Disease. 2014. Vol. 2(2). S.61–70. doi: 10.1177/2049936114528173.
- Кульчавеня Е.В., Хомяков В.Т. Туберкулез внелегочной локализации в Западной Сибири // Туберкулез и болезни легких. 2003. Т. 80. №4. С. 13–15 [Kulchavenya E.V., Khomyakov V.T. Tuberkulez vnelegochnoy lokalizatsii v Zapadnoy Sibiri // Tuberkulez i bolezni legkih. 2003. T. 80. №4. S. 13–15 (in Russian)].
- Филиппова О.П., Ревякина О.В., Алексеева Т.В. Оценка эффективности лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в Сибирском и Дальневосточном федеральном округе // Туберкулез и болезни легких. 2015. №9. С. 6–12 [Filippova O.P., Revyakina O.V., Alekseeva T.V. Ocenka ehffektivnosti lecheniya bol'nyh tuberkulezom s mnozhestvennoy lekarstvennoy ustojchivost'yu vuzbuditelya v Sibirskom i Dal'nevostochnom federal'nom okrugah // Tuberkulez i bolezni legkih. 2015. №9. S. 6–12 (in Russian)].
- Скляев С.В., Петренко Т.И. Эффективность установки эндобронхиального клапана при комплексной терапии больных с неэффективно леченным деструктивным инфильтративным туберкулезом легких // Туберкулез и болезни легких. 2013. №7. С. 11–15 [Sklyuev S.V., Petrenko T.I. Ehffektivnost' ustanovki ehndobronhial'nogo klapanapri kompleksnoy terapii bol'nyh s neehffektivno lechenym destruktivnym infiltrativnym tuberkulezom legkih // Tuberkulez i bolezni legkih. 2013. №7. S. 11–15 (in Russian)].
- Петрова Я.К., Краснов Д.В., Скляев С.В. и др. Применение метода клапанной бронхоблокации в комплексном лечении деструктивного туберкулеза легких у больных с ВИЧ-инфекцией // Туберкулез и болезни легких. 2015. №5. С. 142 [Petrova Ya.K., Krasnov D.V., Sklyuev S.V. i dr. Primenenie metoda klapannoj bronhoblokatsii v kompleksnom lechenii destruktivnogo tuberkuleza legkih u bol'nyh s VICH-infekciej // Tuberkulez i bolezni legkih. 2015. №5. S.142 (in Russian)].
- Краснов Д.В., Скворцов Д.А., Краснов В.А. и др. Хирургическое лечение больных распространенным фиброзно-кавернозным туберкулезом легких с применением остеопластической торакопластики из мини-доступа // Туберкулез и болезни легких. 2015. №6. С. 82–83 [Krasnov D.V., Skvortsov D.A., Krasnov V.A. i dr. Hirurgicheskoe lechenie bol'nyh rasprostranennym fibrozno-kavernozyym tuberkulezom legkih s primeneniem osteoplasticheskoy torakoplastiki iz mini-dostupa // Tuberkulez i bolezni legkih. 2015. №6. S. 82–83 (in Russian)].
- Levin A., Sklyuev, S., Felker I. et al. Endobronchial valve treatment of destructive multidrug-resistant tuberculosis // The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. 1 November 2016. Vol. 20. №11. P. 1539–1545(7).
- Сборник научных статей по проблеме туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ), Партнеры во имя здоровья, Гарвардская Медицинская школа. Томск, 2006. Вып. 3. С. 46–47 [Sbornik nauchnykh statej po probleme tuberkuleza s mnozhestvennoy lekarstvennoy ustojchivost'yu (MLU-TB), Partnery vo imya zdorov'ya, Garvardskaya Medicinskaya shkola. Tomsk, 2006. Vyp. 3. S. 46–47 (in Russian)].
- Фтизиатрия: Национальное руководство / под ред. М.И. Перельмана. М., 2007 [Ftiziatriya: Nacional'noe rukovodstvo / pod red. M.I. Perel'mana. M., 2007 (in Russian)].

Уважаемые коллеги!

Межрегиональная общественная организация  
«Российское респираторное общество»  
приглашает Вас принять участие в работе

## XXVII Национального Конгресса по болезням органов дыхания

Конгресс состоится в г. Санкт-Петербург  
с 17 по 20 октября 2017 г.

**Организаторы конгресса** Российское респираторное общество  
Министерство здравоохранения Российской Федерации  
(План научно-практических мероприятий Министерства здравоохранения  
Российской Федерации на 2017 год)

**Место проведения** г. Санкт-Петербург, ВО, ул. Кораблестроителей, д. 14  
гостиница «Park Inn by Radisson Прибалтийская»

К участию в работе Конгресса приглашаются врачи пульмонологи, фтизиатры, онкологи, педиатры, врачи функциональной диагностики, рентгенологи, организаторы здравоохранения, терапевты, врачи общей практики, торакальные хирурги, преподаватели, ординаторы, аспиранты, интерны, студенты.

### Президент конгресса – профессор Федосеев Глеб Борисович

**НАУЧНАЯ ПРОГРАММА КОНГРЕССА:** Пути совершенствования оказания пульмонологической помощи взрослым и детям от первичного звена до высокотехнологичной медицинской помощи • Эпидемиология заболеваний органов дыхания • Инновации в диагностике, лечении и профилактике заболеваний органов дыхания • Преимущество оказания пульмонологической помощи между педиатрами и врачами взрослой сети • Порядок и стандарты оказания медицинской помощи пациентам с заболеваниями органов дыхания • Клинические рекомендации – ХОБЛ, бронхиальная астма, саркоидоз, тяжелая внебольничная пневмония у взрослых • Орфанные заболевания • Интервенционная пульмонология: бронхоскопия, торакоскопия, криотерапия • Профессиональные заболевания легких • Иммунологические аспекты при инфекционных заболеваниях органов дыхания • Легочная гипертензия • Функциональные методы диагностики: кардиореспираторные нагрузочные тесты • Морфология для клиницистов • Рак легких: современные рекомендации по диагностике и лечению • Медицина сна • Образовательные программы в пульмонологии • Формирование здорового образа жизни у граждан Российской Федерации в вопросах респираторного здоровья.

**Заявки на участие в научной программе необходимо оформить** (не позднее 25.06.2017 г.) **через сайт [www.spulmo.ru](http://www.spulmo.ru)**  
Правила оформления заявки размещены на сайте [www.spulmo.ru](http://www.spulmo.ru). Информация по тел. **8 (495) 940-6331**

### ТЕЗИСЫ

Тезисы конгресса принимаются бесплатно. Материалы должны быть высланы через сайт [www.spulmo.ru](http://www.spulmo.ru) не позднее 30 июля 2017 г. (правила оформления на сайте).

### КОНКУРС МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ

В конкурсе могут принять участие аспиранты, врачи и научные сотрудники в возрасте до 35 лет. Для участия в конкурсе необходимо подать Заявку на участие объемом не более 2 страниц текста, состоящую из резюме с указанием работ и информации об авторе (фамилия, дата рождения, должность, организация, город, страна, номер телефона и адрес электронной почты для связи с автором). Заявку необходимо прислать до 1 октября 2017 г. по e-mail: [rropulmo@mail.ru](mailto:rropulmo@mail.ru) с пометкой: «Конкурс молодых ученых».

### РЕГИСТРАЦИОННЫЙ ВЗНОС

Регистрационный взнос до 1 августа 2017 г. составляет 6500 рублей, после 1 августа – 7500 рублей.

**Лица, оплатившие единый регистрационный взнос, имеют право:**

- На участие в мероприятиях XXVII Национального конгресса по болезням органов дыхания;
- На годовую подписку на журналы «Пульмонология», «Атмосфера», «Астма и Аллергия»;
- На получение монографий, подготавливаемых ежегодно ведущими экспертами в области респираторной медицины;
- На еженедельную рассылку ЕРО всем членам РРО;
- ЕРО предоставит всем членам РРО электронный доступ к журналу European Respiratory Review, Breath и к монографиям;

### ПО ВОПРОСАМ РЕГИСТРАЦИИ

e-mail: [registration@spulmo.ru](mailto:registration@spulmo.ru)  
тел.: 8 (843) 526-5332, 526-5427,  
8 (917) 269-6753

### БРОНИРОВАНИЕ НОМЕРОВ

e-mail: [services@spulmo.ru](mailto:services@spulmo.ru)  
тел.: 8 (843) 526-5332, 526-5427,  
8 (917) 269-6753

### ВЫСТАВКА

В рамках работы Конгресса состоится выставка лекарственных препаратов, медицинского оборудования, новых технологий, информационно-издательских групп.

Заявки на участие в выставке принимаются до 25 сентября 2017 г.  
e-mail: [exhibition@spulmo.ru](mailto:exhibition@spulmo.ru)  
тел.: 8 (495) 730-5649,  
8 (910) 465-1906

# Влияние комбинированной базисной терапии в программах льготного лекарственного обеспечения на течение бронхиальной астмы

Профессор И.В. Лещенко

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург

## РЕЗЮМЕ

Бронхиальная астма (БА) – актуальная проблема здравоохранения. Лечение БА основывается на контроле заболевания. Изменение структуры базисной терапии является одной из причин обострений БА и увеличения материальных расходов на лечение. Перспективным и в то же время наиболее изученным подходом к лечению персистирующей БА служит применение фиксированных комбинаций ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) и длительно действующих  $\beta_2$ -агонистов (ДДБА). Комбинация будесонид/формотерол Турбухалер® рекомендована как для базисной терапии, так и для купирования симптомов астмы. Такой режим приема известен как SMART-режим (Symbicort Maintenance And Reliever Therapy) или режим единого ингалятора. Применение данного режима способствует эффективному решению задач в достижении контроля БА: а) обеспечение текущего контроля или купирование симптомов; б) снижение рисков обострения. Улучшение контроля БА позволит снизить стероидную нагрузку, сократить число госпитализаций и вызовов скорой медицинской помощи больными БА.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, льготное лекарственное обеспечение, комбинированная базисная терапия, комбинация иГКС/ДДБА, эффективность, Турбухалер®, Симбикорт®.

**Для цитирования:** Лещенко И.В. Влияние комбинированной базисной терапии в программах льготного лекарственного обеспечения на течение бронхиальной астмы // РМЖ. 2017. № 18. С. 1301–1306.

## ABSTRACT

The effect of the combined basic therapy in the medicine assistance scheme on the course of bronchial asthma  
Leshchenko I.V.

Ural State Medical University, Yekaterinburg

Bronchial asthma (BA) is an urgent public health problem. Treatment of asthma is based on the level of disease control. The change in the structure of basic therapy is one of the causes of exacerbations of asthma and an increase in material costs. One of the most promising and, at the same time, the most well-studied approaches to the treatment of persistent asthma is the use of fixed combinations of inhaled glucocorticosteroids (IGCC) and long-acting  $\beta_2$ -agonists (DDBA). The combination of budesonide / formoterol Turbuhaler® is recommended for both basic therapy and for relief of asthma symptoms. This dosage regimen is known as SMART (Symbicort Maintenance And Reliever Therapy) or single inhaler regimen. The use of this regimen contributes to the effective resolution of problems in achieving asthma control: a) providing ongoing monitoring or relief of symptoms and b) reducing the risks of exacerbation of the disease. Improving the control of asthma will reduce the steroid load, reduce the number of hospitalizations and calls for emergency medical care for patients with asthma.

**Key words:** bronchial asthma, medicine assistance scheme, combined basic therapy, combination of IGKS / DDBA, efficacy, Turbuhaler®, Symbicort®

**For citation:** Leshchenko I.V. The effect of the combined basic therapy in the medicine assistance scheme on the course of bronchial asthma // RMJ. 2017. № 18. P. 1301–1306.

Бронхиальная астма (БА) является актуальной проблемой здравоохранения как в нашей стране, так и во всем мире. Современные подходы к ведению пациентов с БА призваны учитывать не только модификацию факторов окружающей среды, коморбидные состояния, но и адекватную фармакотерапию с учетом вариабельности течения заболевания.

В соответствии с предыдущими (Global initiative of asthma – GINA 2006–2016) и новейшими рекомендациями (GINA 2017) лечение БА должно основываться, прежде всего, на контроле заболевания, а не на степени его тяжести [1]. Тяжесть БА служит ориентиром для врача при определении объема базисной терапии (ступени терапии) у больных с разным уровнем контроля. Одним из перспективных и в то же время наиболее изученных подходов к лечению персистирующей БА является применение фик-

сированных комбинаций ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) и длительно действующих  $\beta_2$ -агонистов (ДДБА). В течение многих лет в соответствии с международными согласительными документами «Глобальная стратегия лечения и профилактика бронхиальной астмы» фиксированные комбинации иГКС/ДДБА являются препаратами первой линии в качестве базисной терапии для больных БА, начиная со средней тяжести. Назначение базисной терапии, в частности фиксированной комбинации иГКС/ДДБА, в соответствии с уровнем контроля БА способствует сокращению случаев обострения астмы, числа обращений к врачу и госпитализаций, уменьшению потребности в экстренной помощи, т. е. сокращению прямых расходов на астму. Хотя комбинированная базисная терапия иГКС/ДДБА и обеспечивает более высокий уровень контроля над заболеванием, больные, получающие такое

лечение, не могут быть полностью защищены от обострений БА. Установлено, что на терапию обострений приходится наиболее значительная доля расходов по лечению БА (в Российской Федерации – до 47% общих затрат [2]).

Возможно ли сокращение прямых расходов за счет уменьшения расходов на госпитализацию по поводу обострения БА и на скорую медицинскую помощь (СМП)?

Отвечая на этот вопрос, мы приводим сравнительные данные о комбинированной базисной терапии 2014 и 2016 г.г. как наиболее эффективной лекарственной терапии для больных БА в Свердловской области по программам «Обеспечение необходимыми лекарственными препаратами» (ОНЛП) и «Региональное льготное обеспечение» (РЛО) (рис. 1 и 2 (данные Министерства здравоохранения Свердловской области)).

Приведенные данные свидетельствуют об изменении структуры лекарственных средств (ЛС) в Свердловской области для комбинированной базисной терапии БА за счет сокращения потребления формотерола/будесонида Турбухалер® (Симбикорт®) по программам ОНЛП и РЛО на 31,0 и 37,5% соответственно. В контексте обсуждаемой проблемы следует отметить, что комбинированные ЛС для базисной терапии БА включены в программы льготного лекарственного обеспечения на территории Свердловской области с 2010 г. Именно с этого времени отмечалось ежегодное снижение числа госпитализируемых больных по поводу обострения БА. Анализ случаев госпитализации

больных БА показал, что за последние 2 года (2015–2016) число госпитализаций в Свердловской области увеличилось как среди всех больных БА, так и среди взрослых пациентов (рис. 3).

В 2016 г. по сравнению с 2014 г. число госпитализаций по поводу БА возросло на 9,2%, а по сравнению с 2015 г. среди взрослых – на 12,2% (на 549 больных). Увеличение числа пролеченных больных по поводу обострения БА привело к росту расходов на стационарное лечение в 2016 г. по сравнению с 2015 г. на 10 970 667 руб. (из расчета стоимости лечения одного больного БА в стационаре 2-го уровня 19 983 руб.).

Анализ частоты вызовов СМП за 2 года показал, что их число по поводу обострений БА увеличилось на 3,4% (на 143 вызова) (рис. 4).

Конечно, увеличение числа госпитализаций и вызовов СМП по поводу обострений БА связано не только с ограничением отпуска оригинального комбинированного препарата формотерол/будесонид в ингаляторе Турбухалер®. Тем не менее нельзя не учитывать значение фиксированной комбинации будесонид/формотерол Турбухалер® в профилактике обострений БА. Данная комбинация иГКС/ДДБА рекомендована как для базисной терапии, так и для купирования симптомов астмы. Такой режим приема известен как SMART-режим (Symbicort Maintenance And Reliever Therapy) или режим единого ингалятора. В этих случаях пациент использует комбинацию пре-

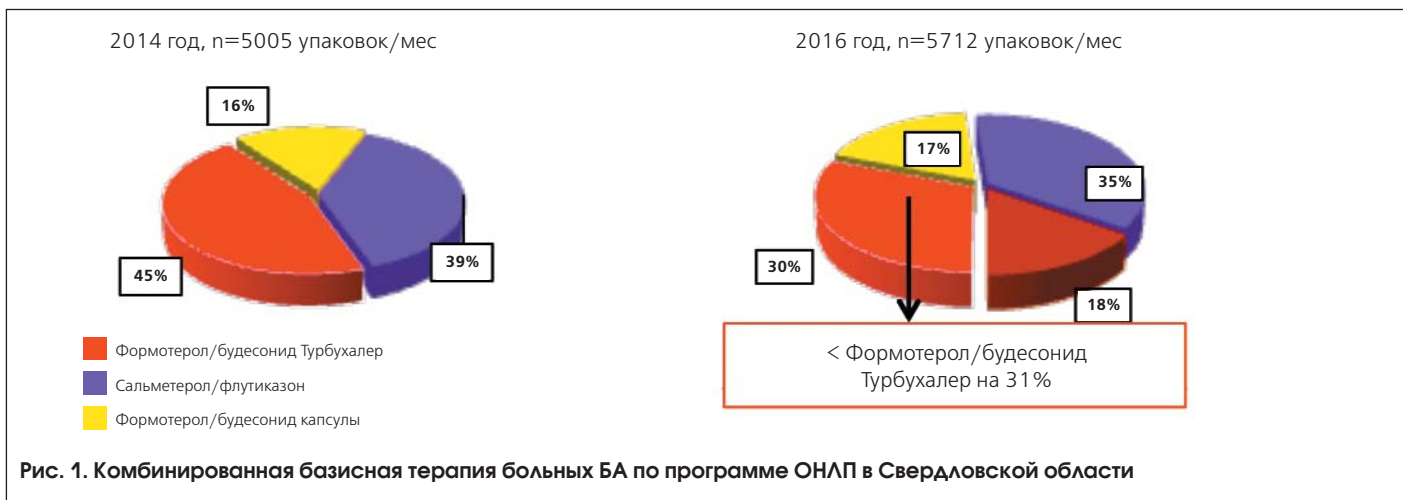


Рис. 1. Комбинированная базисная терапия больных БА по программе ОНЛП в Свердловской области

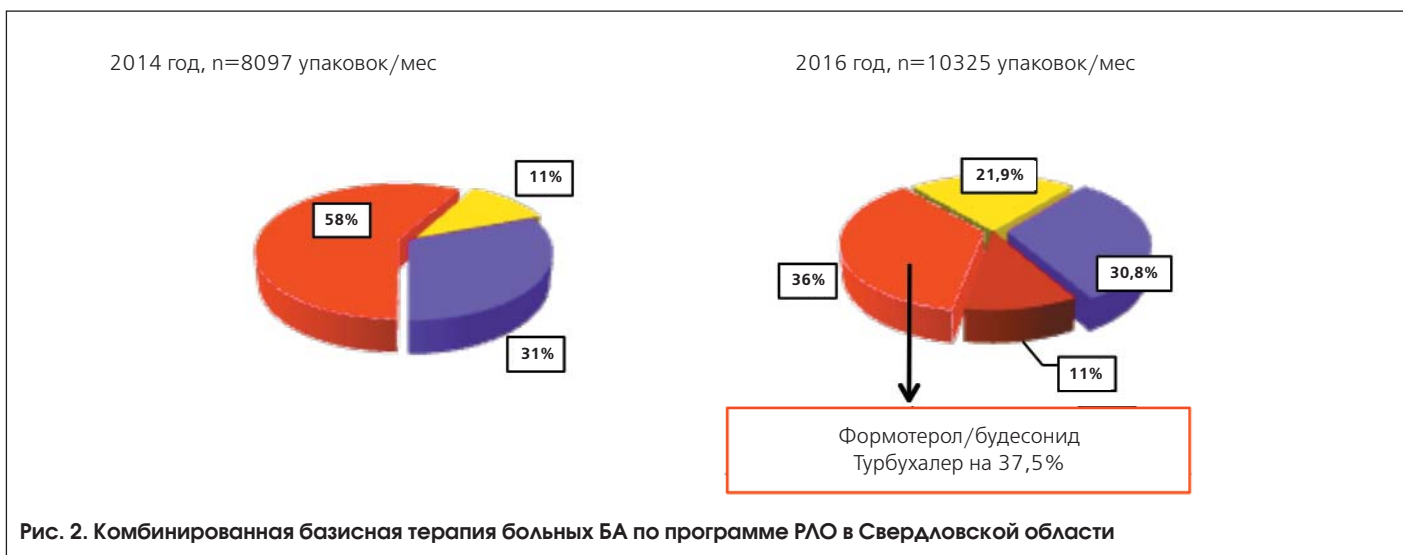


Рис. 2. Комбинированная базисная терапия больных БА по программе РЛО в Свердловской области



паратов в одном ингаляторе и для регулярной базисной терапии БА, и для снятия приступов удушья, что позволяет с высокой степенью эффективности предупредить развитие обострений заболевания. В настоящее время хорошо известно, что режим терапии единым ингалятором рекомендован экспертами Global Initiative for Asthma (GINA 2017) в качестве предпочтительного варианта лечения у пациентов со среднетяжелой и тяжелой БА III–V степени для лучшего достижения контроля астмы [1].

Регулярное и длительное применение режима SMART – будесонида/формотерола Турбухалер® в качестве поддерживающей терапии и для купирования приступов способствует эффективному решению обеих задач в достижении контроля БА: а) обеспечение текущего контроля или купирование симптомов; б) снижение будущих рисков обострения [1].

*Назовем факторы, влияющие на контроль БА [3]:*

- правильность и своевременность постановки диагноза;
- наличие сопутствующих заболеваний (аллергический ринит, синусит, ожирение, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, дисфункция голосовых связок, хроническая обструктивная болезнь легких и др.), ухудшающих течение заболевания;

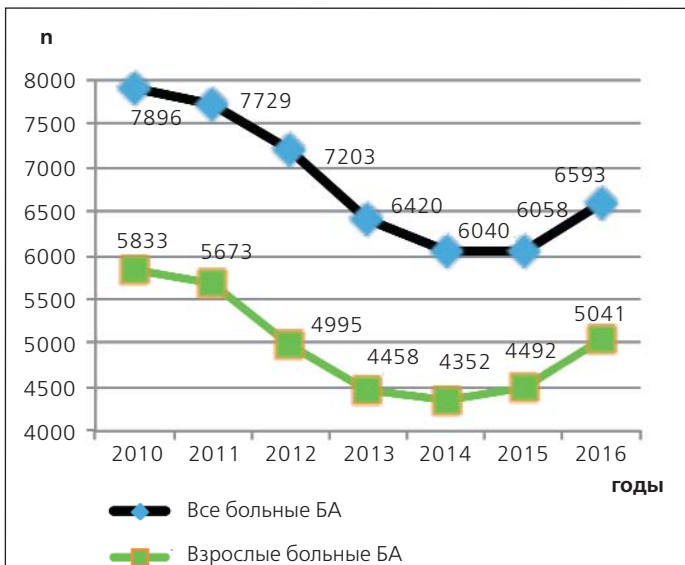


Рис. 3. Число госпитализированных больных (n) с бронхиальной астмой в Свердловской области

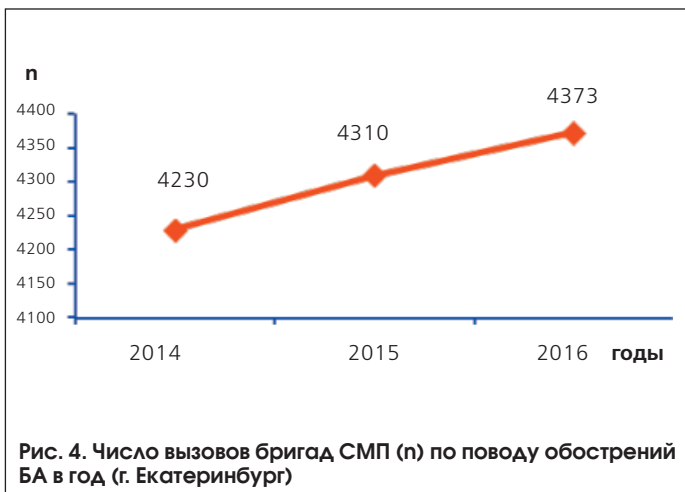


Рис. 4. Число вызовов бригад СМП (n) по поводу обострений БА в год (г. Екатеринбург)

- курение (>30% больных БА – курильщики);
- нарушение правильной техники ингаляции, отмечаемое у 80% больных;
- приверженность лечению. Большинство пациентов ориентированы на препараты, обладающие быстрым и очевидным для пациента действием. Невозможность, а иногда и нежелание больного следовать рекомендуемому лечению имеют несколько причин: боязнь побочных эффектов фармакотерапии, неудобство применения препарата, высокая стоимость лечения, отсутствие знаний в отношении заболевания и его лечения, недоверие врачу. Если врач правильно информирует пациента о заболевании и объясняет технику ингаляции, дает письменный план действий, то пациент будет более привержен терапии и будет лучше контролировать заболевание;
- правильность назначения лекарственных препаратов и их доз;
- триггеры обострений (респираторные инфекции, аллергены, нестероидные противовоспалительные препараты и др.).

Факторов, влияющих на контроль заболевания, достаточно много, и учесть их все в полной мере сложно, вместе с тем наиболее полное следование требованиям терапии, в т. ч. внедрение в лечебную практику режима SMART, способствует достижению желаемого результата. SMART предусматривает возможность быстрого изменения суточной дозы ИГКС в ответ на появление симптомов астмы, заменяя короткодействующие бронхолитики, оказывающие только симптоматический эффект.

Согласованные рекомендации по применению режима единого ингалятора препарата будесонид/формотерол (SMART) в базисной терапии пациентов с БА были приняты советом экспертов – пульмонологов и аллергологов, специалистов, авторитетных в данной области [4]. Разработка согласительных рекомендаций основана на ретроспективном анализе данных крупных международных рандомизированных клинических исследований (14 835 пациентов) и систематических обзоров Кокрановской библиотеки (2009–2013). Согласованное мнение экспертов учитывало также результаты исследований реальной клинической практики (22 632 пациента).

Показания и режим дозирования фиксированной комбинации будесонид/формотерол (SMART) для пациентов со среднетяжелой и тяжелой БА, соответствующих 3–5-й степени терапии, представлены в таблице 1.

В помощь практикующему врачу представляем алгоритм перевода больных БА на режим SMART (табл. 2).

#### Применение режима SMART у лиц старшего возраста, курящих и больных с выраженной бронхиальной обструкцией

По данным открытого рандомизированного сравнительного исследования EuroSmart (8424 пациента), у пациентов со среднетяжелой и тяжелой БА использование комбинации будесонид/формотерол Турбухалер® в режиме базисной терапии и для купирования симптомов (SMART) одинаково эффективно снижает частоту обострений, в т. ч. у пациентов старше 65 лет и курящих [6]:

- не выявлены статистически значимые различия по частоте тяжелых обострений в группе пожилых пациентов в сравнении с пациентами моложе 65 лет [7, 8].

**Таблица 1. Показания и режим дозирования фиксированной комбинации будесонид/формотерол Турбухалер® (SMART) для пациентов со среднетяжелой и тяжелой БА на 3–5-й ступени терапии**

Ступень терапии БА	Показания для назначения фиксированной комбинации будесонид/формотерол Турбухалер® в режиме поддерживающей терапии и для купирования симптомов (SMART)	Режим дозирования
Ступень 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Недостижение контроля заболевания на фоне проводимой монотерапии иГКС в низких дозах (перевод на режим SMART) [3].</li> <li>• Достижение контроля заболевания на фоне терапии иГКС и ДДБА (перевод на режим SMART для снижения риска обострений, уменьшения дозы иГКС и улучшения приверженности терапии) [5].</li> <li>• Наличие факторов риска обострения БА [3]:               <ul style="list-style-type: none"> <li>• симптомы неконтролируемой БА;</li> <li>• ≥1 обострения БА за последние 12 мес.;</li> <li>• плохая приверженность базисной терапии;</li> <li>• чрезмерное, частое использование короткодействующих β<sub>2</sub>-агонистов (≥1 ингалятора в месяц);</li> <li>• постоянный контакт с триггерами, который невозможно преодолеть: курение, причинно-значимые аллергены и др.;</li> <li>• озонофилия мокроты или крови.</li> </ul> </li> </ul> <p>Если у пациента есть показания для комбинированной терапии иГКС/ДДБА, возможно назначение SMART в виде стартовой терапии</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Будесонид/формотерол 80/4,5 мкг 2 р./сут (дополнительно до 10 ингаляций в сутки по потребности). Будесонид/формотерол 160 мкг/4,5 мкг 2 р./сут (дополнительно до 10 ингаляций в сутки по потребности).</li> </ul> <p><i>Step down:</i> Будесонид/формотерол 80–160 мкг/4,5 мкг до 1 р./сут + продолжить по потребности.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Для предупреждения вирус-индуцированных и/или сезонных обострений БА возможно увеличение дозы будесонида/формотерола в качестве базисной терапии в 2 раза на период ОРВИ* (10–14 дней) и/или сезона цветения (3–6–12 нед.) с последующим снижением до обычной контролирующей дозы</li> </ul>
Ступень 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ≥1 обострения за предшествующий год.</li> <li>• Неконтролируемая БА при использовании пациентами низких доз иГКС/ДДБА или альтернативных препаратов базисной терапии БА, соответствующих 3-й ступени терапии: монотерапия иГКС в средней и высокой дозе, иГКС в низкой дозе + антилейкотриеновые препараты (или теофиллин)</li> </ul>	<p>Будесонид/формотерол 160 мкг/4,5 мкг (2 дозы в течение 2 сут). Дополнительно до 8 ингаляций в сутки. Предпочтительно для больных с ПСВ** &lt;80% от должной величины и у курящих больных.</p> <p><i>Step down:</i> Будесонид/формотерол 160 мкг/4,5 мкг 1–2 инг.: 1–2 р./сут + по потребности. Для предупреждения вирус-индуцированных и/или сезонных обострений БА возможно увеличение дозы Симбикорта в качестве базисной терапии в 2 раза на период ОРВИ (10–14 дней) и/или сезона цветения (3–6–12 нед.) с последующим снижением до обычной контролирующей дозы</p>
Ступень 5	Показания ограничены, но так же, как и базисная терапия 4-й ступени при тяжелой недостаточно контролируемой БА, лечение носит индивидуальный характер и определяется решением специалиста (аллерголога-иммунолога, пульмонолога) или врачебного консилиума	Аналогичная тактика. Оценка терапии через 1 мес.

Примечания: \* ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция; \*\* ПСВ – пиковая скорость выдоха

**Таблица 2. Алгоритм перевода больных БА на режим SMART**

Характеристика БА	Терапия базисная иГКС/ДДБА+КДБД* по потребности (сальбутамол или Беродуал не более 1 ингалятора в 2 мес.)	Режим SMART
Средней тяжести персистирующая БА (ступень 3)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Формотерол+будесонид 4,5 мкг/160 мкг/доза – 1 вдох 2 р./сут или</li> <li>• Сальметерол+флутиказон 25 мкг/125мкг/доза – 1–2 вдоха 2 р./сут или 25 мкг/250 мкг/доза – 1 вдох 2 р./сут или</li> <li>• Беклометазон 250 мкг – 1 вдох 2 р./сут и Формотерол 4,5 мкг/или 9,0 мкг/или 12 мкг</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Формотерол+будесонид 4,5 мкг/ 80 мкг/доза – 1 вдох 2 р./сут и по потребности максимально до 10 ингаляций в сутки в течение 3–8 дней*.</li> <li>• Формотерол+будесонид 4,5мкг/160 мкг/доза – 1 вдох 2 р./сут и по потребности максимально до 10 ингаляций в сутки в течение 3–8 дней*</li> </ul>
Тяжелая персистирующая БА (ступень 4)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Формотерол+будесонид 4,5 мкг/160 мкг/доза 2 вдоха 2 р./сут (максимально 4 вдоха в сутки, т. е. 36 мкг/1280 мкг до 6 мес.) или</li> <li>• Сальметерол+флутиказон 25 мкг/250 мкг/доза – 1–2 вдоха 2 р./сут (максимально 4 дозы в сутки, т. е. 100 мкг/1000 мкг до 6 мес.) или</li> <li>• Беклометазон 250 мкг – 2–4 вдоха 2 р./сут (максимально 4 вдоха в сутки т. е. 2000 мкг/сут до 6 мес.) в сочетании с</li> <li>• Формотеролом 9,0 мкг или 12 мкг (максимально 4 вдоха в сутки, т.е. 36 мкг или 48 мкг/сут до 6 мес.). Необходим ежемесячный контроль интервала QT на ЭКГ и ежеквартальный контроль уровня гликемии</li> </ul>	<p>Формотерол+будесонид 4,5/160 мкг/доза – 2 вдоха 2 р./сут и по потребности до 8 ингаляций в сутки в течение 3–8 дней*</p> <p>* При возникновении симптомов астмы необходимо назначение 1–2 дополнительных ингаляций. При дальнейшем нарастании симптомов в течение нескольких минут назначается еще 1 дополнительная ингаляция, но не более 6 ингаляций для купирования 1 приступа. Возможно применение не более 12 ингаляций в сутки в течение не более 3-х дней. При отсутствии эффекта – срочное обращение за медицинской помощью.</p> <p><b>Внимание!</b> Пациентам, нуждающимся в 8 ингаляциях и более в сутки в течение 8 и более дней, рекомендовано срочно обратиться за медицинской помощью для пересмотра схемы лечения</p>

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



## Жизнь становится лучше, если правильные вещи вместе



- Снижает частоту обострений БА<sup>1,2</sup>
- Быстро облегчает симптомы<sup>3</sup>
- Действует на воспаление при каждой ингаляции<sup>4,5</sup>
- Обеспечивает достижение контроля БА<sup>1,2</sup>

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

Регистрационный номер: П N013167/01. Торговое название: Симбикорт® Турбухалер®. Лекарственная форма: порошок для ингаляций дозированных. Показания к применению: бронхиальная астма, в качестве поддерживающей терапии и для купирования приступов (недостаточно контролируемая приемом ингаляционных ГКС и бета2-адреностимуляторов короткого действия в качестве терапии по требованию, или адекватно контролируемая ингаляционными ГКС и бета2-адреностимуляторами длительного действия). ХОБЛ (Симптоматическая терапия у пациентов с тяжелой хронической обструктивной болезнью легких (ОФВ<sub>1</sub> < 50% от предполагаемого расчетного уровня) и с повторяющимися обострениями в анамнезе, которые имеют выраженные симптомы заболевания, несмотря на терапию бронходилататорами длительного действия). Противопоказания: повышенная чувствительность к будесониду, формотеролу или ингалируемой лактозе, детский возраст до 6-ти лет, непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция. С осторожностью: туберкулез легких (активная или неактивная форма), грибковые, вирусные или бактериальные инфекции органов дыхания, тиреотоксикоз, феохромоцитоз, сахарный диабет, неконтролируемая гипокалиемия, идиопатический гипертрофический субартериальный стеноз, тяжелая артериальная гипертензия, аневризма любой локализации или другие тяжелые сердечно-сосудистые заболевания (ишемическая болезнь сердца, тахикардия или сердечная недостаточность тяжелой степени), удлинение интервала QT (прием формотерола может вызвать удлинение QT-интервала). Способ применения и дозы: Бронхиальная астма. Симбикорт Турбухалер не предназначен для первоначального лечения бронхиальной астмы интермиттирующего и легкого персистирующего течения. Подбор дозы препаратов, входящих в состав Симбикорта, происходит индивидуально и в зависимости от степени тяжести заболевания. А. Симбикорт Турбухалер в качестве поддерживающей терапии. Пациенту необходимо постоянно иметь при себе отдельный ингалятор с бета2-адреностимулятором короткого действия для купирования приступов. Взрослые (18 лет и старше): Симбикорт Турбухалер 80/4,5 мкг/доза и 160/4,5 мкг/доза: 1–2 ингаляции два раза в день. При необходимости возможно увеличение дозы до 4-х ингаляций два раза в день. Подростки (12–17 лет): Симбикорт Турбухалер 80/4,5 мкг/доза и 160/4,5 мкг/доза: 1–2 ингаляции два раза в день. Дети старше 6 лет: Симбикорт Турбухалер 80/4,5 мкг/доза: 1–2 ингаляции два раза в день. После достижения оптимального контроля над симптомами бронхиальной астмы при приеме препарата два раза в день, рекомендуется титровать дозу до минимальной эффективной, вплоть до приема препарата один раз в день в тех случаях, когда, по мнению врача, пациенту требуется поддерживающая терапия в комбинации с бронходилататором длительного действия. В. Симбикорт Турбухалер в качестве поддерживающей терапии и для купирования приступов. Взрослые (18 лет и старше): Симбикорт Турбухалер 80/4,5 мкг/доза и 160/4,5 мкг/доза: рекомендуемая доза для поддерживающей терапии 2 ингаляции в сутки, принимаются по 1 ингаляции утром и вечером, или 2 ингаляции однократно только утром или только вечером. Для некоторых пациентов может быть назначена поддерживающая доза препарата Симбикорт Турбухалер 160/4,5 мкг/доза 2 ингаляции два раза в сутки. При возникновении симптомов необходимо назначение 1 дополнительной ингаляции. При дальнейшем нарастании симптомов в течение нескольких минут назначается еще 1 дополнительная ингаляция, но не более 6 ингаляций для купирования 1 приступа. Обычно не требуется назначения более 8 ингаляций в сутки, однако можно увеличить число ингаляций до 12 в сутки на непродолжительное время. Пациентам, получающим более 8 ингаляций в сутки, рекомендуется обратиться за медицинской помощью для пересмотра терапии. Дети и подростки до 18 лет: Симбикорт Турбухалер в качестве поддерживающей терапии и для купирования приступов не рекомендуется детям и подросткам. ХОБЛ. Взрослые: 2 ингаляции Симбикорт Турбухалер 160/4,5 мкг/доза два раза в день. Особые группы пациентов: нет необходимости в специальном подборе дозы препарата для пациентов пожилого возраста. Нет данных о приеме Симбикорта пациентами с почечной или печеночной недостаточностью. Так как будесонид и формотерол главным образом выводятся при участии печеночного метаболизма, то у пациентов с тяжелым циррозом печени можно ожидать замедление скорости выведения препарата. Дети до 6 лет: Симбикорт Турбухалер не рекомендован детям до 6 лет. Побочное действие: на фоне совместного назначения двух препаратов не было отмечено увеличения частоты возникновения побочных реакций. Наиболее частыми побочными реакциями, связанными с приемом препарата, являются такие фармакологически ожидаемые для б2-адреномиметиков нежелательные явления, как тремор и учащенное сердцебиение; симптомы обычно имеют умеренную степень выраженности и проходят через несколько дней после начала лечения. Форма выпуска: порошок для ингаляций дозированных 80/4,5 мкг/доза и 160/4,5 мкг/доза, содержащий 60 доз и 120 доз препарата, состоящий из дозирующего устройства, резервуара для хранения порошка, резервуара для десиканта, мундштука и навинчивающейся крышки. Каждый ингалятор помещается в картонную пачку с инструкцией по применению. Перед назначением препарата ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению. Информация предназначена для специалистов здравоохранения.

БА – бронхиальная астма.

\* SMART – Симбикорт® Турбухалер® в режиме единого ингалятора для поддерживающей терапии и купирования приступов БА.<sup>6</sup>

1. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы, Global Initiative for Asthma (GINA) 2015. Электронный ресурс 17.01.2016г. Available from: <http://www.ginasthma.org/> 2. Авдеев С.Н. и соавт. Практическая пульмонология 2016, №1, с.2-15. 3. Balanag V. H. et al. Pulm. Pharmacol. Ther. 2006; 19(2): 139-147. 4. Hozawa S et al. Pulm Pharmacol Ther. 2016 Apr; 37: 15-23. 5. Gibson P et al. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163: 32-6. 6. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Симбикорт® Турбухалер® 80/4,5 мкг/доза, 160/4,5 мкг/доза (порошок для ингаляций дозированных) с учетом изменений №1, 2, 3, 4. Регистрационное удостоверение П N013167/01 от 28.09.2011 г. (переоформлено 26.11.2015)

Дополнительная информация предоставляется по требованию.

ООО «АстраЗенка Фармасьютикалз»

Адрес: 125284, Москва, ул. Беговая, д. 3, стр. 1  
Тел.: +7 (495) 799 56 99, факс: +7 (495) 799 56 98

SYM\_1010 838 011\_03/10/2016

Реклама

AstraZeneca

**Таблица 3. Преимущества режима SMART на ступенях 3–5 по GINA (7–10)**

Степень терапии БА	Симптомы БА	Обострения БА	Нагрузка ИГКС
Степень 3	Улучшение контроля на 18–30%	Снижение числа обострений на 45%	Снижение ГКС-нагрузки* на 28%
Степень 4	Улучшение контроля на 7%	Снижение числа обострений на 43%	Снижение ГКС-нагрузки* на 25%
Степень 5	Сходное с высокими дозами ИГКС/ДДБА влияние на контроль	Снижение числа обострений на 24%	Снижение ГКС-нагрузки* на 38%

\* Среднесуточные дозы ИГКС в пересчете на беклометазон дипропионат-эквивалент

Возраст пациентов не влияет на выбор дозы будесонида/формотерола Турбухалер® в режиме SMART [8];

- между группами некурящих и курящих пациентов отсутствовали статистически значимые различия по сроку первого обострения ( $p=0,3347$  и  $p=0,6360$  соответственно), а также различия по расчетной частоте обострений в течение года (для курящих пациентов  $p=0,0789$ , некурящих –  $p=0,2767$ ) [9, 10]. Одинаковая эффективность у курящих и некурящих может быть связана с тем, что формотерол эффективно предотвращает фосфорилирование ГКС-рецепторов [11] и снижает число нейтрофилов в дыхательных путях [12];
- у пациентов с выраженной обструкцией (постбронхидилатационная ПСВ <80%) предпочтение следует отдавать удвоенной дозе будесонида/формотерола Турбухалер® в режиме базисной терапии и для купирования симптомов [6].

Преимущества режима SMART на ступенях 3–5 по GINA отражены в таблице 3.

Применение фиксированной комбинации будесонид/формотерол в режиме SMART упрощает лечение для пациента и приводит:

- к уменьшению числа необходимых для терапии ингаляторов – применение одного ингалятора для поддерживающей терапии и для купирования симптомов [13];
- повышению приверженности лечению у пациентов, получающих препараты для длительного контроля 1 р./сут по сравнению с 2-кратным режимом терапии [14].

В рамках сотрудничества между лечащим врачом и пациентом необходима информированность пациента о заболевании и терапии, а именно понимание необходимости регулярной поддерживающей терапии БА, знание возможных побочных эффектов [15].

**Что необходимо предпринять в случае ухудшения симптомов БА?** Составить письменный план действий для пациента, включающий перечень лекарственных препаратов для терапии БА и рекомендаций – когда и как необходимо увеличить дозировку препаратов неотложной помощи и препаратов, контролирующих заболевание, когда и как получить медицинскую помощь, если выраженность симптомов не меняется в ответ на лечение.

### Литература

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma (GINA) 2017. The GINA reports are available on [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)
2. Аксентьева М.В., Курбачева О.М. Оценка затрат на лекарственное обеспечение больных бронхиальной астмой при различных схемах поддерживающей терапии // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2009. № 4. С. 22–26 [Aksenteva M.V., Kurbacheva O.M. Ocenka zatrat na lekarstvennoe obespechenie bolnih bronhialnoi asthmoi pri razlichnih shemah poddergivayshei terapii // Atmosfera. Pulmonologiya i allergologiya. 2009. № 4. S. 22–26 (in Russian)].
3. Reddel H.K., Taylor D.R., Bateman E.D. et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2009. Vol. 1. № 180(1). P. 59–99.
4. Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С. и др. Согласованные рекомендации по применению режима единого ингалятора фиксированной комбинации будесонид/формотерол (SMART) в терапии пациентов с бронхиальной астмой // Практическая пульмонология 2016. № 1. С. 2–15 [Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Belevski A.S. i dr. Soglasovannie rekomendacii po primeneniyu redgima edinogo ingyalyatora fiksirovannoi kombinacii budesonid/formoterol (SMART) v terapii pacientov s bronhialnoi asthmoi // Prakticheskaya pulmonologiya 2016. № 1. S. 2–15 (in Russian)].
5. Wark P.A.B., Gibson P.G. Asthma exacerbations 3: Pathogenesis // Thorax 2006. Vol. 61. P. 909–1015.
6. Aubier M., Buhl R., Ekstr m T. et al. Comparison of two twice-daily doses of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy // Eur. Respir. J. 2010. Vol. 36(3). P. 524–530.
7. Aubier M., Buhl R., Haughney J. Comparison of two twice-daily doses of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy // Eur. Respir. J. 2010. Vol. 36 (3). P. 524–530.
8. Haughney J., Aubier M., J rgensen L. et al. Comparing asthma treatment in elderly versus younger patients. // Respir. Med. 2011. Vol. 105(6). P. 838–845.
9. Van Schayck C.P. Is the prevalence of asthma declining? Systematic review of epidemiological studies // Eur. Respir. J. 2010. Vol. 65 (2). P. 152–167.
10. Van Schayck O.C., Haughney J., Aubier M. et al. Do asthmatic smokers benefit as much as non-smokers on budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy? Results of an open label study // Respir Med. 2012. Vol. 106(2). P. 189–196.
11. Mercado N., To Y., Kobayashi Y. et al. p38 mitogen-activated protein kinase- inhibition by long-acting  $\beta_2$  adrenergic agonists reversed steroid insensitivity in severe asthma // Mol. Pharmacol. 2011. Vol. 80(6). P. 1128–1135.
12. Maneechotesuwan K., Essilfie-Quaye S., Meah S. et al. Formoterol attenuates neutrophilic airway inflammation in asthma // Chest. 2005. Vol. 28(4). P. 1936–1942.
13. Sovani M.P., Whale C.I., Osborne J. et al. Poor adherence with inhaled corticosteroids for asthma: can using a single inhaler containing budesonide and formoterol help? // Brit. J. Gen. Pract. 2008. Vol. 58(546). P. 37–43.
14. Dasgupta R., Guest J.F. Factors affecting UK primary-care costs of managing patients with asthma over 5 years // Pharmacoeconomics. 2003. Vol. 21(5). P. 357–369.
15. Horne R., Weinman J. Self-regulation and self-management in asthma: exploring the role of illness perceptions and treatment beliefs in explaining non-adherence to preventer medication // Psychology & Health. 2002. Vol. 17(1). P. 17–32.

# Право граждан на лекарственное обеспечение при оказании медицинской помощи в условиях стационара

Профессор О.Ю. Александрова

ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», Москва

## РЕЗЮМЕ

В статье конкретизируются положения программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на основе стандартов медицинской помощи, клинических рекомендаций, перечней лекарственных препаратов. Государство гарантирует бесплатное обеспечение граждан при оказании медицинской помощи в стационарных условиях лекарственными препаратами из Перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов. Однако ряд подзаконных нормативных правовых актов закрепляют требование соблюдать стандарты медицинской помощи и клинические рекомендации. Нормативные акты Федерального фонда обязательного медицинского страхования регламентируют проведение экспертизы качества медицинской помощи, в т. ч. соблюдение стандартов медицинской помощи и клинических рекомендаций. Федеральные нормативные правовые акты также регламентируют проведение государственного и ведомственного контроля качества и безопасности медицинской деятельности. Согласно данным нормативным правовым актам соблюдение медицинскими организациями стандартов медицинской помощи является обязательным требованием. Но при соблюдении положений всех федеральных нормативных правовых актов врач имеет право назначать пациенту любые лекарственные препараты исходя из задач лечебного процесса и состояния здоровья пациента.

**Ключевые слова:** стандарты медицинской помощи, клинические рекомендации, лекарственные препараты.

**Для цитирования:** Александрова О.Ю. Право граждан на лекарственное обеспечение при оказании медицинской помощи в условиях стационара // РМЖ. 2017. № 18. С. 1307–1311.

## ABSTRACT

The right of citizens for the medicines in the provision of medical care in stationary conditions

Alexandrova O.Yu.

Moscow Regional Research and Clinical Institute named after M.F. Vladimirskiy

The article considers the statements of the program of the state guarantees for the provision of free medical care to the citizens on the basis of medical assistance standards, clinical recommendations, lists of medicines. The state guarantees free drug provision of the citizens in medical settings with medicines from the Vital and Essential Drugs List. However, a number of by-laws regulate the requirement to comply with the standards of medical care and clinical recommendations. Normative acts of the Federal Compulsory Medical Insurance Fund regulate the examination of the medical care quality, including compliance with standards of medical care and clinical recommendations. Federal laws also regulate the carrying out expert examination of state and departmental medical quality and safety control. According to these legal acts, compliance by medical organizations with the standards of medical care is a mandatory requirement. But if the provisions of all federal regulatory legal acts are observed, the physician has the right to prescribe to the patient any medications based on the tasks of the medical process and the patient's state of health.

**Key words:** standards of medical care, clinical recommendations, medicines.

**For citation:** Alexandrova O.Yu. The right of citizens for the medicines in the provision of medical care in stationary conditions // RMJ. 2017. № 18. P. 1307–1311.

## Актуальность

Врач пульмонологического отделения стационара имеет возможность лечить больного лекарственными препаратами (ЛП), имеющимися в отделении. Данные ЛП входят в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП), но не входят в стандарт медицинской помощи (СМП) больному с данным заболеванием. Клинические рекомендации рекомендуют иные ЛП. Имеет ли право врач назначить ЛП, входящие в СМП или клинические рекомендации? Чтобы ответить на этот вопрос, рассмотрим требования нормативных правовых

актов, регулирующих порядок оказания медицинской помощи.

В ч. 2 ст. 80 Федерального закона от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (далее – Федеральный закон «Об основах охраны здоровья») [1] сказано:

«При оказании в рамках программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи первичной медико-санитарной помощи в условиях дневного стационара и в неотложной форме, специализированной медицинской помощи, в том числе высоко-

технологичной, скорой медицинской помощи, в том числе скорой специализированной, паллиативной медицинской помощи в стационарных условиях осуществляется обеспечение граждан лекарственными препаратами для медицинского применения, включенными в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов...».

То есть на безвозмездной основе для лечения граждан предоставляются ЛП из перечня ЖНВЛП при оказании медицинской помощи:

- в стационарах;
- в дневных стационарах;
- при оказании скорой медицинской помощи;
- при оказании первичной медико-санитарной помощи

(только в условиях дневного стационара и в неотложной форме).

При оказании первичной медико-санитарной помощи в амбулаторных условиях ЛП гражданам не гарантируются, т. е. на безвозмездной основе не предоставляются.

Исключение составляют отдельные категории граждан, которым предоставляются меры социальной поддержки, в т. ч. обеспечение ЛП для лечения в амбулаторных условиях, из средств федерального бюджета (так называемые «федеральные льготники») или из средств региональных бюджетов («региональные льготники»), но не средств обязательного медицинского страхования (ОМС).

Система ОМС никогда не финансирует использование ЛП для лечения больных в амбулаторных условиях, т. е. **использовать средства ОМС на обеспечение больных ЛП при лечении в амбулаторных условиях невозможно.**

При оказании медицинской помощи в стационарных условиях и в условиях дневного стационара будут использованы ЛП, которые имеются в медицинской организации и которые закуплены медицинской организацией на средства ОМС, предназначенные на оплату медицинской помощи в стационаре по полному тарифу, включая ЛП. Прежде всего, имеются в виду ЛП, включенные в перечень ЖНВЛП.

Перечень ЖНВЛП в последней редакции утвержден распоряжением Правительства РФ от 28 декабря 2016 г. № 2885-р «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2017 год» [2] и содержит международные непатентованные названия ЛП. ЛП из Перечня ЖНВЛП гарантируются гражданам в соответствии с ч. 2 ст. 80 Федерального закона «Об основах охраны здоровья». Таким образом, государственной гарантией бесплатного лекарственного обеспечения медицинской помощи является Перечень ЖНВЛП.

Медицинская организация обязана при наличии показаний назначить и предоставить ЛП пациенту, находящемуся на стационарном лечении, а система ОМС обязана оказанную медицинскую организацией медицинскую помощь оплатить.

Существует еще одна разновидность документов, содержащих перечни ЛП, – это СМП.

Часть 1 ст. 37 Федерального закона «Об основах охраны здоровья» определяет: «Медицинская помощь организуется и оказывается в соответствии с порядками оказания медицинской помощи, обязательными для исполнения на территории Российской Федерации всеми медицинскими организациями, а также на основе стандартов медицинской помощи». Из этой формулировки следует, что обязательными для исполнения являются только порядки ока-

зания медицинской помощи, а СМП не являются строго обязательными.

В соответствии с п. 2 ст. 79 «Обязанности медицинских организаций» Федерального закона «Об основах охраны здоровья» медицинская организация обязана: «организовывать и осуществлять медицинскую деятельность в соответствии с законодательными и иными нормативными правовыми актами Российской Федерации, в том числе порядками оказания медицинской помощи, и **на основе стандартов медицинской помощи...**». То есть дублируется норма ст. 37: «...на основе стандартов медицинской помощи».

Таким образом, с точки зрения законодательства СМП на сегодняшний день не являются строго обязательными. При этом СМП утверждаются приказами Минздрава России, т. е. официально являются подзаконными нормативными правовыми актами (НПА) федерального уровня. Судебная практика показывает, что нарушение норм федерального НПА (приказа Минздрава России при осуществлении медицинской деятельности) трактуется судами как противоправное поведение, и, следовательно, нарушения данных НПА может приводить к юридической ответственности медицинских организаций.

В НПА, регулирующих организацию и финансирование медицинской помощи, неоднократно используется понятие стандарта медицинской помощи. Во всех действующих НПА речь идет исключительно о СМП, разработанных и утвержденных на федеральном уровне. Никакие региональные стандарты (медико-экономические и пр.) в НПА федерального уровня не упоминаются.

Несмотря на отсутствие жесткой обязательности исполнения СМП в законе, **подзаконные** НПА федерального уровня формируют идеологию обязательности их исполнения.

В ч. 3. Положения о государственном контроле качества и безопасности медицинской деятельности (утв. постановлением Правительства РФ от 12 ноября 2012 г. № 1152) сказано [3]:

«Государственный контроль осуществляется путем:

в) проведения проверок **применения** осуществляющими медицинскую деятельность организациями и индивидуальными предпринимателями порядков оказания медицинской помощи и **стандартов медицинской помощи...**».

В утвержденном приказом Минздрава России от 23 января 2015 г. № 12н Административном регламенте Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения по исполнению государственной функции по осуществлению государственного контроля качества и безопасности медицинской деятельности путем проведения проверок применения осуществляющими медицинскую деятельность организациями и индивидуальными предпринимателями порядков оказания медицинской помощи и стандартов медицинской помощи предметом государственного контроля (надзора) является «применение осуществляющими медицинскую деятельность организациями и индивидуальными предпринимателями порядков оказания медицинской помощи и **стандартов медицинской помощи** (далее – обязательные требования)».

В НПА, регулирующих деятельность субъектов и участников ОМС, также используется понятие стандарта медицинской помощи. Приказом Федерального фонда обязательного медицинского страхования (ФФОМС) «Об утверждении Порядка организации и проведения контроля

объемов, сроков, качества и условий предоставления медицинской помощи по обязательному медицинскому страхованию» от 1 декабря 2010 г. № 230 (с изм., внесенными Приказом ФФОМС от 21 июля 2015 г. № 130) невыполнение, несвоевременное или ненадлежащее выполнение необходимых или выполнение непоказанных, неоправданных с клинической точки зрения пациенту диагностических и (или) лечебных мероприятий, оперативных вмешательств в соответствии со стандартами медицинской помощи является дефектом медицинской помощи.

**Таким образом, несмотря на отсутствие в законе требования жесткой обязательности исполнения СМП, подзаконные НПА федерального уровня формируют идеологию обязательности их исполнения, в т. ч. при проведении проверок медицинских организаций различными проверяющими инстанциями. Медицинские организации в таких условиях ориентированы на соблюдение СМП.**

Следовательно, **медицинские организации максимально стараются предоставить пациенту ЛП, входящие в СМП.** При этом ЛП, входящие в Перечень ЖНВЛП, не совпадают с ЛП, входящими в СМП.

В законе употребляется еще одно понятие – «по жизненным показаниям». В ч. 5 ст. 37 Федерального закона «Об основах охраны здоровья» говорится: «Назначение и применение лекарственных препаратов, медицинских изделий и специализированных продуктов лечебного питания, не входящих в соответствующий стандарт медицинской помощи, допускается в случае наличия медицинских показаний (индивидуальной непереносимости, по жизненным показаниям) по решению врачебной комиссии».

В ч. 3. ст. 80 Федерального закона «Об основах охраны здоровья» сказано:

«При оказании медицинской помощи в рамках программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи и территориальных программ государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи не подлежат оплате за счет личных средств граждан:

2) назначение и применение по медицинским показаниям лекарственных препаратов, **не входящих** в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, – в случаях их замены из-за индивидуальной непереносимости, **по жизненным показаниям...**».

Понятие «по жизненным показаниям» употребляется и в подзаконных НПА.

В п. 4.7 приказа Минздравсоцразвития России от 5 мая 2012 г. № 502 «Об утверждении порядка создания и деятельности врачебной комиссии медицинской организации» (п. 4.7 введен приказом Минздрава России от 2 декабря 2013 г. № 886н) указано, что врачебная комиссия осуществляет:

«принятие решения о назначении лекарственных препаратов при наличии медицинских показаний (индивидуальная непереносимость, **по жизненным показаниям**):

- не входящих в соответствующий стандарт медицинской помощи;

- по торговым наименованиям».

В приказе Минздрава России от 20 декабря 2012 г. № 1175 «Об утверждении порядка назначения и выписывания лекарственных препаратов, а также форм рецептурных бланков, порядка оформления этих бланков, их учета

и хранения» в п. 3 Приложения 1 «Порядок назначения и выписывания лекарственных препаратов» сказано:

«Назначение и выписывание лекарственных препаратов осуществляется в соответствии со стандартами медицинской помощи.

Назначение лекарственных препаратов, не входящих в соответствующий стандарт медицинской помощи, допускается в случае наличия медицинских показаний (индивидуальной непереносимости, **по жизненным показаниям**) по решению врачебной комиссии...».

Но, несмотря на то что понятие «по жизненным показаниям» употребляется в законе и в подзаконных НПА, определения данному понятию ни в законе, ни в подзаконных НПА нет.

В ст. 32 «Медицинская помощь» Федерального закона «Об основах охраны здоровья» дана классификация медицинской помощи по форме оказания:

«Формами оказания медицинской помощи являются:

1) экстренная – медицинская помощь, оказываемая при внезапных острых заболеваниях, состояниях, обострении хронических заболеваний, представляющих угрозу жизни пациента;

2) неотложная – медицинская помощь, оказываемая при внезапных острых заболеваниях, состояниях, обострении хронических заболеваний без явных признаков угрозы жизни пациента;

3) плановая – медицинская помощь, которая оказывается при проведении профилактических мероприятий, при заболеваниях и состояниях, не сопровождающихся угрозой жизни пациента, не требующих экстренной и неотложной медицинской помощи, и отсрочка оказания которой на определенное время не повлечет за собой ухудшение состояния пациента, угрозу его жизни и здоровью».

Плановая медицинская помощь отличается от экстренной и неотложной, исходя из вышеуказанных определений тем, что ее оказание может быть отсрочено на неопределенный срок без вреда жизни и здоровью пациента. Экстренная и неотложная медицинская помощь относится к так называемым срочным медицинским вмешательствам. В Методических рекомендациях «Скорая медицинская помощь в системе ОМС. Этап становления, перспективы развития» (письмо Минздрава России № 14-0/10/2-2564 и ФФОМС № 7155/30 от 26 сентября 2012 г.) говорится: «Срочным является медицинское вмешательство, требующее соблюдения определенных требований к срокам начала его проведения, исчисляемым с момента обращения пациента, нуждающегося в медицинской помощи в экстренной или неотложной форме, в медицинскую организацию».

В п. 2 ст. 11 «Недопустимость отказа в оказании медицинской помощи» Федерального закона «Об основах охраны здоровья» указывается: «Медицинская помощь в экстренной форме оказывается медицинской организацией и медицинским работником гражданину безотлагательно и бесплатно. Отказ в ее оказании не допускается...».

К обязанностям медицинских организаций (включая медицинские организации частной системы здравоохранения) в соответствии с п. 1 ст. 79 Федерального закона «Об основах охраны здоровья» относится обязанность «обеспечивать гражданам оказание экстренной медицинской помощи».

Главным критерием экстренной медицинской помощи, как следует из определения, данного в ст. 32 Федерального закона «Об основах охраны здоровья», является нали-

чие угрожающих жизни состояний. Угрожающие жизни состояния перечислены в приказе Минздравсоцразвития России от 24 апреля 2008 г. № 194н «Об утверждении Медицинских критериев определения степени тяжести вреда, причиненного здоровью человека».

Квалифицирующим признаком угрожающего жизни состояния является то, что угрожающие жизни состояния не могут быть компенсированы организмом самостоятельно и обычно заканчиваются смертью. Именно при этих состояниях медицинские организации в соответствии со ст. 11 и 79 Федерального закона «Об основах охраны здоровья» обязаны оказывать медицинскую помощь (независимо от того, являются ли нуждающиеся в такой помощи гражданами РФ или нет, застрахованными в системе ОМС или нет).

На оказание неотложной медицинской помощи («без явных признаков угрозы жизни пациента») обязанности медицинских организаций не распространяются. Однако медицинская организация *de facto* не может не оказать медицинскую помощь не только экстренную, при явных признаках угрозы жизни, но и при состояниях **без явных признаков угрозы жизни, когда неоказание медицинской помощи может привести к угрожающему жизни состоянию**.

Напомним, что неоказание помощи больному без уважительных причин лицом, обязанным ее оказывать в соответствии с законом или со специальным правилом, если это повлекло по неосторожности смерть больного либо причинение тяжкого или средней тяжести вреда его здоровью, является преступлением (ст. 124 УК РФ). И неважно, как данная медицинская помощь квалифицировалась – как экстренная или неотложная. Важен результат – смерть больного или тяжкий либо средней тяжести вред, причиненный виновно.

В связи с вышеизложенным при отсутствии в НПА определения понятия «по жизненным показаниям» можно ориентироваться на закрепленные в законе дефиниции. На наш взгляд, понятие медицинской помощи по жизненным показаниям не должно ограничиваться понятием экстренной медицинской помощи (т. е. наличием явных признаков угрозы жизни, перечисленных в приказе Минздравсоцразвития России 194н). По жизненным показаниям оказывается и медицинская помощь, когда в момент ее оказания нет явных признаков угрозы жизни, но когда **неоказание медицинской помощи может привести к угрожающему жизни состоянию**. То есть отсрочка медицинского вмешательства **на неопределенный срок невозможна** в связи с тем, что данное состояние (заболевание) не может быть компенсировано организмом самостоятельно и обычно заканчивается смертью.

Естественно, существует очень большое число таких заболеваний и состояний. Поименовать их все, скорее всего, невозможно. Мало того, одно и то же заболевание может компенсироваться организмом довольно длительное время, а затем начать быстро прогрессировать и закончиться смертью. Или прогрессирование заболевания может быть связано вообще не с самим заболеванием, а с ослаблением организма сопутствующими заболеваниями.

Таким образом, понятие «по жизненным показаниям» используется в каждойдневной медицинской практике, особенно в медицинских организациях, в которых оказывается медицинская помощь больным с тяжелыми прогрессирующими заболеваниями.

Возникает вопрос, а кто определяет состояние здоровья пациента, когда медицинская помощь должна быть оказана по жизненным показаниям и соответственно пациент должен быть обеспечен ЛП при оказании медицинской помощи? Ответ НПА, регулирующих медицинскую деятельность, однозначен: врачебная комиссия медицинской организации.

Именно врачебной комиссией медицинской организации назначаются ЛП по жизненным показаниям, не входящие в СМП (ч. 5 ст. 37 Федерального закона «Об основах охраны здоровья»; п. 3 приказа Минздрава России от 20 декабря 2012 г. № 1175н «Об утверждении порядка назначения и выписывания лекарственных препаратов, а также форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения») [4].

Именно по решению врачебной комиссии пациентам при оказании медицинской помощи в стационарных условиях назначаются ЛП, не включенные в Перечень ЖНВЛП, в случае их замены по жизненным показаниям (п. 27 приказа Минздрава России от 20 декабря 2012 г. № 1175н «Об утверждении порядка назначения и выписывания лекарственных препаратов, а также форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения»). Медицинская организация, в которой работает врачебная комиссия, несет юридическую ответственность за назначение (неназначение) ЛП по жизненным показаниям.

Таким образом, создается механизм гарантий предоставления пациенту ЛП, необходимых по жизненным показаниям. Кроме того, необходимо понимать роль лечащего врача в наступлении гражданско-правовой ответственности медицинской организации. В соответствии со ст. 1068 ГК РФ юридическое лицо признается виновным, если доказана вина его работника.

В соответствии с ч. 2 ст. 73 «Обязанности медицинских работников и фармацевтических работников» Федерального закона «Об основах охраны здоровья» **медицинские работники обязаны** «оказывать медицинскую помощь в соответствии со своей квалификацией, должностными инструкциями, служебными и должностными обязанностями...». **Указание на обязанность медицинских работников исполнять СМП или назначать ЛП исключительно из Перечня ЖНВЛП в тексте закона отсутствует**. Врач должен лечить больного наиболее эффективными способами и средствами. Последствия действий врача лежат не только на нем самом, но и на медицинской организации, в которой он работает.

Существует еще одна разновидность документов, которые поименованы в законе и содержат указания на ЛП. Речь идет о разработанных профессиональным медицинским сообществом **клинических рекомендациях (протоколах лечения)** различных заболеваний.

В ч. 2 ст. 76 «Профессиональные некоммерческие организации, создаваемые медицинскими работниками и фармацевтическими работниками» Федерального закона «Об основах охраны здоровья» сказано:

«Профессиональные некоммерческие организации могут в установленном законодательством Российской Федерации порядке принимать участие в разработке норм и правил в сфере охраны здоровья, в решении вопросов, связанных с нарушением этих норм и правил, порядков оказания медицинской помощи и стандартов медицинской



Таблица 1. Основания для назначения лекарственных препаратов

Основание для назначения ЛП	ЛП из перечня ЖНВЛП	ЛП по жизненным показаниям, не входящие в ЖНВЛП	ЛП из СМП	ЛП из КР	Любые ЛП, зарегистрированные на территории РФ, наиболее эффективные для лечения пациента, с точки зрения врача
Врач обязан назначить ЛП					+
Защита медицинской организации от проверяющих органов	+		+	+	
Государственные гарантии бесплатности лекарственной помощи	+	+			

помощи, программ подготовки и повышения квалификации медицинских работников и фармацевтических работников, принимать участие в аттестации медицинских работников и фармацевтических работников для получения ими квалификационных категорий»;

«Медицинские профессиональные некоммерческие организации разрабатывают и утверждают **клинические рекомендации (протоколы лечения)** по вопросам оказания медицинской помощи...».

Клинические рекомендации (протоколы лечения) (далее – КР), в отличие от СМП, должны содержать алгоритмическую составляющую медицинской помощи при определенных заболеваниях. КР должны содержать описание лечебно-диагностического процесса в определенной клинической ситуации в зависимости от ее развития. Возможно включение в КР дополнительных по отношению к СМП лечебно-диагностических мероприятий и ЛП в определенных клинических ситуациях.

Необходимо понимать, что КР могут быть основой для экспертной оценки правильности медицинской помощи с точки зрения наиболее эффективных, максимально возможных на современном этапе, и в то же время уже принятых профессиональным медицинским сообществом методов диагностики и лечения. Однако КР не являются государственной гарантией бесплатности медицинской помощи.

При этом в 2015 г. был принят ряд НПА, по сути, обязывающих относиться к КР как документам, регламентирующим деятельность медицинских организаций.

Приказом ФФОМС от 21 июля 2015 г. № 130 внесены изменения в приказ ФФОМС от 1 декабря 2010 г. № 230 «Об утверждении Порядка организации и проведения контроля объемов, сроков, качества и условий предоставления медицинской помощи по обязательному медицинскому страхованию»:

«ч. 13. п. 67 дополнить новыми абзацами следующего содержания:

”Дефекты медицинской помощи и/или нарушения при оказании медицинской помощи:

невыполнение, несвоевременное или ненадлежащее выполнение необходимых или выполнение непоказанных, неоправданных с клинической точки зрения пациенту диагностических и (или) лечебных мероприятий, оперативных вмешательств в соответствии с порядками оказания

медицинской помощи, стандартами медицинской помощи и (или) **клиническими рекомендациями (протоколами лечения)**».

Таким образом, невыполнение требований КР становится дефектом медицинской помощи в системе ОМС.

Приказ Минздрава России от 10 мая 2017 г. № 203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи» [5] отнес к критериям оценки качества при оказании медицинской помощи как в амбулаторных условиях, так и в условиях дневного стационара и стационара:

- установление клинического диагноза на основании данных анамнеза, осмотра, данных лабораторных, инструментальных и иных методов исследования, результатов консультаций врачей-специалистов, предусмотренных **стандартами медицинской помощи, а также клинических рекомендаций (протоколов лечения) по вопросам оказания медицинской помощи;**

- проведение коррекции плана обследования и плана лечения с учетом клинического диагноза, состояния пациента, особенностей течения заболевания, наличия сопутствующих заболеваний, осложнений заболевания и результатов проводимого лечения на основе **стандартов медицинской помощи и клинических рекомендаций.**

Вышеизложенные заключения обобщены в таблице 1.

### Литература

1. Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» [Federal'nyj zakon ot 21 noyabrya 2011 g. № 323-FZ «Ob osnovah ohrany zdorov'ja grazhdan v Rossijskoj Federacii» (in Russian)].
2. Распоряжение Правительства РФ от 28 декабря 2016 г. № 2885-р «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2017 год» [Rasporjazhenie Pravitel'stva RF ot 28 dekabrya 2016 g. № 2885-r «Ob utverzhdenii perechnja zhiznennno neobhodimyh i vazhnejshih lekarstvennyh preparatov dlja medicinskogo primeneniya na 2017 god» (in Russian)].
3. Постановление Правительства РФ от 12 ноября 2012 г. № 1152 «Об утверждении Положения о государственном контроле качества и безопасности медицинской деятельности» [Postanovlenie Pravitel'stva RF ot 12 nojabrya 2012 № 1152 «Ob utverzhdenii Polozhenija o gosudarstvennom kontrole kachestva i bezopasnosti medicinskoj dejatel'nosti» (in Russian)].
4. Приказ Минздрава России от 20 декабря 2012 г. № 1175н «Об утверждении порядка назначения и выписывания лекарственных препаратов, а также форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения» [Prikaz Minzdrava Rossii ot 20 dekabrya 2012 g. № 1175n «Ob utverzhdenii porjadka naznachenija i vypisyvanija lekarstvennyh preparatov, a takzhe form recepturnyh blankov na lekarstvennye preparaty, porjadka oformlenija ukazannyh blankov, ih ucheta i hranenija» (in Russian)].
5. Приказ Минздрава России от 10 мая 2017 г. № 203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи» [Prikaz Minzdrava Rossii ot 10 maja 2017 g. № 203n «Ob utverzhdenii kriteriev ocenki kachestva medicinskoj pomoshhi» (in Russian)].

# Современные подходы к терапии кашля во врачебной практике

Профессор О.И. Пикуза, к.м.н. А.М. Закирова

ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России

## РЕЗЮМЕ

Статья посвящена терапии кашля как одной из частых причин обращения за медицинской помощью. Авторы рассматривают причины и механизм возникновения кашля. Недооценка характера кашля в силу неверной интерпретации нередко приводит к позднему старту рациональной терапии и повышает риск развития бактериальных осложнений. Знание механизмов формирования различных вариантов кашля позволяет сделать оптимальный выбор терапии. Алгоритм рациональной противокашлевой терапии включает сбор анамнеза, диагностику и назначение лечения. Тщательный сбор анамнеза необходим для более точной оценки характера кашля (продуктивность, интенсивность, время появления и продолжительность в течение суток, влияние на качество жизни) и определения причины его возникновения. В целях постановки правильного диагноза оцениваются результаты физикальных и лабораторно-инструментальных исследований. Затем врач дифференцированно подбирает противокашлевые средства с учетом их фармакологической характеристики. В статье подробно рассматриваются группы препаратов, влияющих на кашель, с учетом их механизма действия. Особое внимание уделяется многокомпонентному фитопрепарату Эвкабал® с широким спектром лечебного действия, эффективность и безопасность которого доказаны в клинических исследованиях.

**Ключевые слова:** кашель, причины, механизм, лечение кашля, фитотерапия, Эвкабал®.

**Для цитирования:** Пикуза О.И., Закирова А.М. Современные подходы к терапии кашля во врачебной практике // РМЖ. 2017. № 18. С. 1312–1316.

## ABSTRACT

Modern approaches to cough therapy in medical practice

Pikuza O.I., Zakirova A.M.

Kazan State Medical University

The article is devoted to the therapy of cough which is one of the frequent reasons for seeking medical help. The authors show the causes and mechanism of coughing. Underestimation of the cough nature due to its misinterpretation often leads to a late start of rational therapy and increases the risk of developing bacterial complications. Features of the mechanisms for the formation of various options for coughing provide an optimal choice of adequate therapy. The algorithm of rational antitussive therapy includes several stages. At the initial stage, it is needed to carefully collect the history for a more accurate assessment of the nature of the cough (productivity, intensity, time and duration of its occurrence during the day, impact on quality of life) and determine the cause of its occurrence. At the second stage for the correct diagnosis it is necessary to analyze the results of the conducted physical and laboratory-instrumental methods of studies. The final stage is the differential selection of antitussive drugs, taking into account their pharmacological characteristics. The article examines in detail the groups of drugs that affect cough, taking into account their mechanism of action. Particular attention is paid to the multicomponent phytopreparation (Eucabal®) with a wide range of therapeutic effects, the effectiveness and safety of which have been proven in clinical studies.

**Key words:** cough, causes, mechanism, cough treatment, phytotherapy, Eucabal®.

**For citation:** Pikuza O.I., Zakirova A.M. Modern approaches to cough therapy in medical practice // RMJ. 2017. № 18. P. 1312–1316.

В структуре острой инфекционной патологии наибольший удельный вес занимают респираторные заболевания [1, 2]. Одним из самых распространенных симптомов в практике врача при данной патологии является кашель [3, 4]. Как известно, кашель представляет собой уникальный защитный механизм, который обеспечивает элиминацию секрета и патологических агентов из дыхательных путей (ДП), иными словами, препятствует нарушению проходимости бронхов [5].

В реализации кашлевого рефлекса участвуют 5 отделов разных систем организма: 1) кашлевые рецепторы (гортань, трахея, бронхи, плевра, слуховой проход, нос, придаточные пазухи носа, глотка, перикард, диафрагма, желудок); 2) афферентные нервы; 3) кашлевой центр в продолговатом мозге; 4) эфферентные нервы; 5) дыхательные мышцы. Таким образом, кашель следует расценивать как патологический симптом, свидетельствующий о заболевании организма. В основе своей кашель имеет защитную

функцию. В связи с этим терапия кашляющих больных должна быть строго дифференцированной.

У детей раннего детского и дошкольного возраста в связи с повышением вязкости и адгезии бронхиального секрета, а также с недостаточной активностью мерцательного эпителия бронхов и незрелостью сократительного аппарата бронхиол кашель имеет некоторые особенности. Так, при воздействии патогенных агентов происходит повышение вязкости и адгезивности слизи, плотно покрывающей слизистую ДП и защищающей ее от раздражающего воздействия, что определяет защитную функцию кашля [5]. Однако при прогрессировании воспалительного процесса нарушается целостность слизистой оболочки, избыточно продуцируется вязкая слизь, что в итоге приводит к нарушению дренажной функции и мукоцилиарного клиренса бронхов (рис. 1).

В итоге движение секрета по бронхиальному дереву значительно замедляется и сопровождается формированием слизистых пробок и развитием синдрома бронхиаль-

ной обструкции. Все это негативно отражается на функциональных ресурсах мукозальной защиты и может явиться причиной транспорта бактериальных возбудителей в нижние отделы ДП.

**Клиническая картина и диагностика**

С учетом сказанного при непродуктивном кашле тактика педиатра должна быть сконцентрирована на разжижении и элиминации слизи из ДП, восстановлении функции мукоцилиарного клиренса для адекватной воздухопроводимости.

В случае продуктивного кашля с обильной жидкой мокротой изменяются физико-химические свойства секрета, внутриклеточное его образование, что клинически проявляется нередко рвотой на высоте кашля в разгар заболевания, с возможной аспирацией мокроты, особенно у недоношенных детей и при наличии неврологической симптоматики [6]. Характеристика продуктивности кашля при различных заболеваниях представлена в таблице 1.

Как видно из таблицы, клинические проявления кашля могут быть различны. Так, кашель сильный, частый, мучительный нередко сопровождается беспокойством, болью, нарушением сна, снижением аппетита. Вместе с тем кашель может быть менее интенсивным, но длительным.

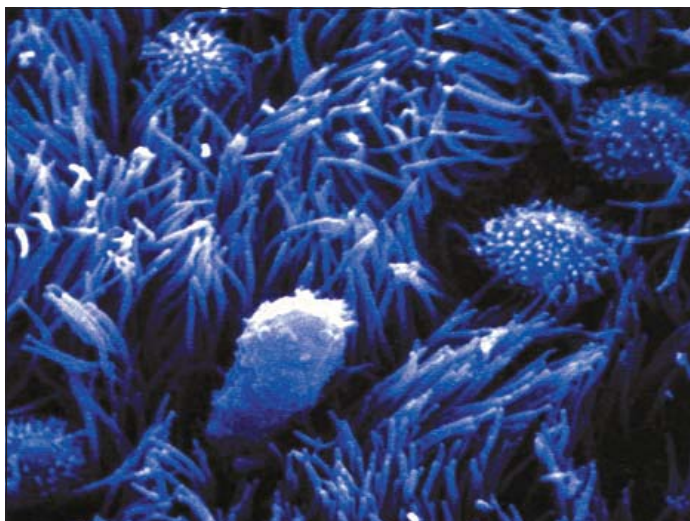


Рис. 1. Фотография электронной микроскопии нарушенного мукоцилиарного клиренса бронхов (вклинивание ресничек мерцательного эпителия респираторного тракта за счет вязкой мокроты)

**Таблица 1. Характеристика продуктивности кашля при различных заболеваниях**

Кашель сухой	Кашель влажный
Начальная фаза острого ларингита, бронхита, пневмонии.	Хронические бронхолегочные воспалительные процессы.
Предприступный и приступный периоды бронхиальной астмы.	Острый простой и обструктивный бронхиты.
Катаральный период коклюша.	Пневмония (период разгара).
Инородное тело.	Приступный и постприступный (после улучшения бронхиальной проходимости) периоды бронхиальной астмы.
Диссеминированные формы туберкулеза.	Спастический период коклюша.
Сдавление дыхательных путей увеличенными лимфоузлами, опухолью.	Муковисцидоз.
Плеврит	Абсцесс легкого.
	Туберкулез легких.
	Пороки развития трахеи и бронхов.
	Паразитарные поражения легких

**подходят для лечения сухого и влажного кашля**

**НАСТОЯЩЕЕ НЕМЕЦКОЕ КАЧЕСТВО**

**Эвкабал®**

**внутри** **наружно**

# Эвкабал — ЧТОБЫ КАШЕЛЬ ПРОПАЛ!

Эвкабал сироп и Эвкабал Бальзам С — дуэт немецких препаратов от кашля на растительной основе для детей и взрослых.

Комплексный подход к лечению кашля. Используйте Эвкабал сироп **внутри** и Эвкабал Бальзам С **наружно**.

Эвкабал сироп. РУ: П № 003014/01 от 26.07.2010  
 Эвкабал Бальзам С. РУ: П № 016297/01 от 07.06.2010

**Реклама**

Представительство «Эспарма ГмбХ» в России:  
 115114, г. Москва, ул. Летниковская, д.16, оф. 306.  
 Тел.: +7 (499) 579-33-70; факс: +7 (499) 579-33-71.  
 www.esparma.ru



ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

Таким образом, знание механизмов формирования различных вариантов кашля позволяет сделать оптимальный выбор терапии.

Алгоритм рациональной противокашлевой терапии включает сбор анамнеза, диагностику и назначение лече-

**Таблица 2. Первый диагностический этап. Анамнестические данные, необходимые для определения возможной причины кашля**

Фактор	Анамнез больного
Наследственность	Наличие в семье аллергических заболеваний позволяет заподозрить возможный аллергический характер кашля
Аллергоанамнез	Причиной сохранения длительного кашля может быть наличие аллергенов в окружении ребенка
Хронические заболевания носоглотки, бронхолегочные заболевания в семье	
Гастроэнтерологические заболевания	Эзофагиты, гастриты, дуодениты, гастроэзофагеальный рефлюкс
Туберкулез в анамнезе	
Наличие в семье других детей, посещающих детские учреждения	Может приводить к более частым респираторным заболеваниям
Курение родителей и, возможно, самого ребенка	Способствует развитию кашля, особенно в утренние часы
Эффект от проводимой терапии	Необходимо выяснить, какие препараты и как долго назначались для лечения кашля

ния. На начальном этапе необходим тщательный сбор анамнеза для более точной оценки характера кашля (продуктивность, интенсивность, время появления и продолжительность в течение суток, влияние на качество жизни) и определения причины его возникновения. В таблице 2 представлены анамнестические данные, на основании которых определяются причины кашля.

На первом этапе обследования больного, ведущей жалобой которого является кашель, врач должен найти ответы на следующие вопросы. Почему возник кашель, какова его причина? Как давно возник кашель, какова его продолжительность? Связан ли кашель с бронхолегочной патологией или обусловлен экстрапульмональными причинами? Каковы ведущие патогенетические механизмы кашля и сопутствующих симптомов?

Необходимо помнить, что определенную настроенность у врача должен вызывать кашель: впервые возникший и непрекращающийся; подострый и хронический; ночной; неконтролируемый; с дистанционными хрипами; с примесью крови; с мокротой зеленого цвета; развившийся на фоне острой респираторной вирусной инфекции и продолжающийся более 3-х недель – кашель с такими характеристиками служит показанием к углубленному обследованию.

На втором этапе для правильной постановки диагноза необходим анализ проведенных физикальных и лабораторно-инструментальных исследований (табл. 3).

По показаниям проводят бронхографию, скintiграфию, ангиопульмонографию, компьютерную томографию, морфологическое исследование и др. Объем обследо-

**Таблица 3. Второй диагностический этап. Физикальное и лабораторно-инструментальное исследование**

Вид обследования	Характеристика исследования
Аллергологическое обследование	Уровень общего иммуноглобулина (Ig) E, специфические IgE, кожные скарификационные пробы или прик-тесты. Другие иммунологические обследования проводятся после консультации иммунолога
Обследование на наличие хламидийной, микоплазменной, цитомегаловирусной, герпетической и пневмоцистной инфекции	Чаще проводят серологические тесты (исследование специфических иммуноглобулинов классов M и G – обязательно, IgA – желательны). При отсутствии IgM и наличии диагностических титров IgG необходимо повторить исследование через 2–3 нед. (парные сыворотки). Бактериологические, вирусологические методы обследования и ПЦР-диагностика являются высокоинформативными только при заборе материала при проведении бронхоскопии. Исследование мазков характеризует преимущественно флору верхних дыхательных путей
Комплексное обследование на наличие гельминтозов	Чаще – токсокароза, аскаридоза
Бронхоскопия	
Бактериологическое, ПЦР- и цитологическое исследование мокроты, полученной при бронхоскопии	
Эзофагогастродуоденоскопия	

**Таблица 4. Классификация лекарственных средств, влияющих на кашель, в зависимости от механизма действия**

Препараты	Механизм действия	Виды	
		Центрального действия	
Противокашлевые	Угнетение кашлевого рефлекса	Наркотические	Ненаркотические
		Периферического действия	
		Комбинированные	
Муколитические	Разжижающие мокроту	С противокашлевым и отхаркивающим эффектом	С противокашлевым, бронхолитическим и противомикробным эффектом
		Муколитики	
		Муколитики-мукокинетики	
Отхаркивающие	Удаление мокроты из респираторного тракта	Муколитики-мукорегуляторы	
		Рефлекторного действия	Резорбтивного действия
Лекарственные препараты, влияющие на кашель, с комбинированным механизмом действия			

ния, безусловно, определяется индивидуально в каждом конкретном случае.

Завершающим этапом является дифференцированный подбор противокашлевых средств с учетом их фармакологической характеристики [7, 8].

### Лечение

В настоящее время существует большое количество классификаций лекарственных средств, влияющих на кашель [5, 9]. В фармакологических руководствах и справочниках наиболее часто представлены классификации, в основу которых положен механизм действия препаратов (табл. 4).

Исходя из сказанного мы сочли необходимым сконцентрировать внимание врачей на муколитических и отхаркивающих лекарственных средствах. Фармакологический эффект муколитических препаратов основан на разжижении мокроты в результате прямого воздействия активных компонентов на трахеобронхиальный секрет и слизистые респираторного тракта. Все отхаркивающие препараты способствуют удалению мокроты из респираторного тракта, уменьшают кашель и объективно улучшают состояние пациента. В зависимости от механизма действия их можно подразделить на две группы: 1) рефлекторного действия; 2) резорбтивного действия [10, 11].

К рефлекторной группе относятся препараты, усиливающие активность мерцательного эпителия и перистальтику бронхиол за счет стимуляции гастропульмонального рефлекса. Это способствует продвижению мокроты из нижних отделов ДП в верхние и ее выделению из респираторного тракта. При этом возможна некоторая стимуляция секреции бронхиальных желез. Отхаркивающие лекарственные средства содержат в своем составе алкалоиды или сапонины, которые и стимулируют гастропульмональный рефлекс [12].

Учитывая появление в арсенале врачей общей практики новых отхаркивающих препаратов, целесообразна оценка их безопасности и клинической эффективности по сравнению с теми лекарственными средствами, которые давно используются и зарекомендовали себя самым положительным образом. Этим требованиям отвечает комбинированный препарат растительного происхождения Эвкабал®, который выпускается в двух формах: сиропа и бальзама. Сироп содержит 15 г/100 мл жидкого экстракта тимьяна и

3 г/100 мл жидкого экстракта подорожника. Эфирные масла, флавоноиды, фитонциды и фенолы (тимол и карвакрол) тимьяна и муцины подорожника обеспечивают бактерицидное и бактериостатическое действие в отношении ряда бактерий, способствующих уменьшению катаральных проявлений на слизистой ДП, что в итоге обеспечивает противовоспалительный эффект. Данный препарат обеспечивает секретомоторный и отхаркивающий эффекты за счет усиления эвакуации слизи мерцательным эпителием. Также он проявляет секретолитическое и умеренное спазмолитическое действие. Эвкабал® имеет высокую доказательную базу, основанную на широком спектре клинических исследований [13, 14]. Он показан при кашле, возникающем при заболеваниях верхних и нижних ДП. Способ применения препарата показан в таблице 5.

Относительными противопоказаниями к назначению препарата являются доказанный сахарный диабет, а также измененная аллергическая реактивность по отношению к компонентам препарата.

Эвкабал® Бальзам С содержит в своем составе 10 г/100 мл эвкалиптового масла и 3 г/100 мл масла хвой сосны. Эвкалиптовое масло и сосновое хвойное масло оказывают секретолитический эффект (разжижение бронхиального секрета), отхаркивающий (усиление эвакуации слизи мерцательным эпителием), противовоспалительный (уменьшение выраженности катаральных явлений в ДП), а также спазмолитический и антимикробный эффекты. Хвойное масло активизирует кровообращение в ДП [15].

Обе формы растительного препарата могут назначаться совместно, потенцируя лечебное действие друг друга.

### Заключение

Кашель наиболее частый и, в подавляющем большинстве случаев, обязательный симптом при различных заболеваниях органов дыхания. Подробная клиническая характеристика симптома кашля в комплексе с анамнезом, физикальными данными и результатами дополнительных обследований значительно облегчает диагностический поиск.

Выбор конкретных противокашлевых или отхаркивающих лекарственных средств и продолжительность их применения должны быть строго дифференцированными и зависеть от клинических и патогенетических особенностей

Таблица 5. Схема применения препарата Эвкабал®

Эвкабал® сироп*			
Возраст	Рекомендуемые дозы		
Дети от 1 года до 5 лет	По 1 чайной ложке 2 р./сут		
Дети от 5 до 12 лет	По 1 столовой ложке 2 р./сут		
Взрослые и дети старше 12 лет	По 1–2 столовые ложки 3–5 р./сут		
Эвкабал® Бальзам С			
Возраст	Ванны**	Растирания	Ингаляции***
Для грудных детей от 2 мес.	1 полоску эмульсии длиной 8–10 см на 20 л воды с температурой 36–37 °С	1 полоску эмульсии длиной 2–3 см нанести на кожу груди и межлопаточную область и хорошо растереть	–
Для детей младшего возраста и до 11 лет	2 полоски эмульсии длиной 10 см на 40 л воды, купают детей около 10 мин	1 полоску эмульсии длиной 3–4 см 2–3 р./день наносить на кожу груди и межлопаточную область и хорошо растереть	1 полоску эмульсии около 4 см длиной на 1–2 л горячей воды, перемешать, дышать паром под полотенцем 2–3 р./день
Для взрослых и детей старше 12 лет	–	1 полоску эмульсии длиной около 3–5 см 2–3 р./день наносить на кожу груди и межлопаточную область и хорошо растереть	1 полоску эмульсии 4–6 см длиной на 1–2 л горячей воды, перемешать, дышать паром под полотенцем 2–3 р./день

\* Сироп рекомендуется применять в неразбавленном виде после еды. Курс лечения при легких формах 2 нед. Препарат следует применять весь период клинических проявлений и еще 2–3 дня после исчезновения симптомов заболевания. \*\* После ванны не следует принимать душ и растираться полотенцем. Ванны повторяют до полного исчезновения симптомов заболевания 3–4 р./нед. \*\*\* Ингаляции показаны детям от 5 лет.

заболевания, фармакологических характеристик самих препаратов, а также индивидуальных особенностей каждого пациента. Рациональный выбор и своевременное включение отхаркивающих и противокашлевых препаратов в комплексную терапию заболеваний органов дыхания, сопровождающихся кашлем, значительно повышают эффективность базисного лечения.

Несмотря на многообразие лекарственных средств, купирующих кашель, поиск новых, эффективных и безопасных препаратов остается весьма актуальным. Что касается препаратов Эвкабал® и Эвкабал® Бальзам С, то они характеризуются уникальным подбором комбинаций лекарственных растений. Благодаря многокомпонентному составу они оказывают лечебные эффекты, доказанные в клинических исследованиях.

### Литература

1. Pratter M.R. Chronic upper airway cough syndrome secondary to rhinosinus diseases (previously referred to as postnasal drip syndrome): ACCP evidence-based clinical practice guidelines // Chest. 2006. Vol. 129 (1 Suppl.). P. 63–71.
2. Машкова Т.А., Мальцев А.Б. Селективная профилактика риновирусов у детей при острой респираторной вирусной инфекции // Вопросы педиатрии. 2012. № 2. С. 106–108 [Mashkova T.A., Mal'cev A.B. Selektivnaja profilaktika rinovirusov u detej pri ostroj respiratornoj virusnoj infekcii // Voprosy pediatrii. 2012. № 2. S. 106–108 (in Russian)].
3. Промышлова Е.А., Селимзянова Л.Р., Вишнева Е.А. Препараты растительного происхождения при кашле у детей // Педиатрическая фармакология. 2013. Т. 10. № 1. С. 74–77 [Promyslova E.A., Selimzjanova L.R., Vishneva E.A. Preparaty rastitel'nogo proishozhdenija pri kashle u detej // Peditricheskaja farmakologija. 2013. T. 10. № 1. S. 74–77 (in Russian)].
4. Давыдова И.В. Фитотерапия кашля в раннем детском возрасте // Педиатрическая фармакология. 2012. Т. 9(2). С. 107–109 [Davydova I.V. Fitoterapija kashlja v ranнем детском возрасте // Peditricheskaja farmakologija. 2012. T. 9(2). S. 107–109 (in Russian)].
5. Самсыгина Г.А. К вопросу о кашле и его лечении в детском возрасте // Журнал международной медицины. Педиатрия. Неонатология. 2014. № 6(11). С. 27–30

- [Samsygina G.A. K voprosu o kashle i ego lechenii v detskom vozraste // Zhurnal mezhdunarodnoj mediciny. Pediatrija. Neonatologija. 2014. № 6(11). S. 27–30 (in Russian)].
6. Федеральное руководство для врачей по использованию лекарственных средств (формулярная система). Вып. XI. М., 2010. 944 с. [Federal'noe rukovodstvo dlja vrachej po ispol'zovaniju lekarstvennyh sredstv (formuljarnaja sistema). Вып. XI. М., 2010. 944 с. (in Russian)].
7. Волков К.С., Нисевич Л.Л., Намазова-Баранова Л.С. и др. Кашель у детей: особенности диагностики и подходы к терапии // Вопросы современной педиатрии. 2013. № 89(2). С. 86–90 [Volkov K.S. Nisevich L.L., Namazova-Baranova L.S. i dr. Kашель u detej: osobennosti diagnostiki i podhody k terapii // Voprosy sovremennoj pediatrii. 2013. № 89(2). S. 86–90 (in Russian)].
8. Вишнева Е.А., Торшхоева Р.М., Алексеева А.А., Волков К.С. Врачебная тактика при кашле у ребенка // Педиатрическая фармакология. 2011. № 8(3). С. 95–97 [Vishneva E.A., Torshhoeva R.M., Alekseeva A.A., Volkov K.S. Vrachebnaja taktika pri kashle u rebenka // Peditricheskaja farmakologija. 2011. № 8(3). S. 95–97 (in Russian)].
9. Петрова С.И., Панютина Я.В. Кашель у детей // Вопросы практической педиатрии. 2006. Т. 1. № 1. С. 94–98 [Petrova S.I., Panjutina Ja.V. Kашель u detej // Voprosy prakticheskoj pediatrii. 2006. T. 1. № 1. S. 94–98 (in Russian)].
10. Черников В.В. Применение препаратов растительного происхождения для лечения кашля у детей // Педиатрическая фармакология. 2012. Т. 9(6). С. 100–104 [Chernikov V.V. Primenenie preparatov rastitel'nogo proishozhdenija dlja lechenija kashlja u detej // Peditricheskaja farmakologija. 2012. T. 9 (6). S. 100–104 (in Russian)].
11. Симонова О.И. Особенности применения муколитиков прямого типа действия в практике педиатра // Вопросы современной педиатрии. 2011. Т. 10(1). С. 153–159 [Simonova O.I. Osobennosti primeneniya mukolitikov prjamoogo tipa dejstvija v praktike pediatra // Voprosy sovremennoj pediatrii. 2011. T. 10(1). S. 153–159 (in Russian)].
12. Овчинников А.Ю., Солдатский Ю.Л., Митюк А.М. Новый взгляд на лечение кашля у детей // Педиатрическая фармакология. 2013. Т. 10. № 5. С. 18–22 [Ovchinnikov A.Ju., Soldatskij Ju.L., Mitjuk A.M. Novyj vzgljad na lechenie kashlja u detej // Peditricheskaja farmakologija. 2013. T. 10. № 5. S. 18–22 (in Russian)].
13. Сорока Н.Д. Растительные спекторанты в комплексном лечении заболеваний дыхательных путей у детей // iDoctor. 2014. № 3 [Soroka N.D. Rastitel'nye jekspektoranty v kompleksnom lechenii zabolevanij dyhatel'nyh putej u detej // iDoctor. 2014. № 3 (in Russian)].
14. Котлуков В.К., Казакова Т.В. и др. Терапия кашля у детей при острых респираторных инфекциях с применением растительных экстрактов // Медицинский совет. 2015. № 14. С. 45–47 [Kotlukov V.K., Kazakova T.V. i dr. Terapija kashlja u detej pri ostryh respiratornyh infekcijah s primeneniem rastitel'nyh jekstraktov // Medicinskij совет. 2015. № 14. S. 45–47 (in Russian)].
15. Эвкабал сироп от кашля и Эвкабал Бальзам С. <http://2.med.org/index.php>. Интернет-ресурс [Jevkabal sirop ot kashlja i Jevkabal Bal'zam S. <http://2.med.org/index.php>. Internet-resurs (in Russian)].

Реклама



## НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ, ПОСВЯЩЕННАЯ МЕЖДУНАРОДНОМУ ДНЮ ПНЕВМОНИИ «ПНЕВМОНИЯ - СЕГОДНЯ И ЗАВТРА» ТЕМАТИЧЕСКАЯ ВЫСТАВОЧНАЯ ЭКСПОЗИЦИЯ

17 НОЯБРЯ  
2017 ГОДА

Здание Правительства  
Москвы  
(ул. Новый Арбат, 36)

### Уважаемые коллеги!

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

#### Конференция проводится под патронатом:

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

#### Цель конференции:

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

#### Основные вопросы:

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

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

#### Информационно-выставочное агентство «ИнфоМедФарм Диалог»

127055, Москва, ул. Суцеская, д. 25, к. 1  
Тел./факс: 8 (495) 797-62-92, 8 (499) 750-07-27, 8 (499) 750-07-47  
Сайт: [www.imfd.ru](http://www.imfd.ru)



# Особенности использования небулайзеров в терапии хронических заболеваний легких

К.м.н. Н.П. Княжеская

ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

## РЕЗЮМЕ

Неправильная техника ингаляций – частая проблема, приводящая к плохой доставке лекарства в дыхательные пути, снижающая контроль над болезнью и увеличивающая частоту обострений. В настоящее время в лечении заболеваний легких широко применяются небулайзеры, которые обеспечивают подачу лекарственных препаратов даже в тех ситуациях, когда ингаляционные системы не могут справиться с этой задачей. Примерами таких ситуаций могут быть обострение бронхиальной астмы (БА) или хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), возраст пациентов (дети или пожилые), а также особые формы препаратов, созданные именно для данного способа применения. К преимуществам небулайзерной терапии следует отнести отсутствие необходимости координации дыхания и поступления лекарства (у пациентов с плохой ингаляционной техникой, пожилых, маленьких детей, пациентов в тяжелом состоянии и т. д.); отсутствие газа-пропеллента; возможность непрерывной подачи лекарств и использования больших доз препарата. Лекарство быстро попадает в целевую группу дыхательных путей даже через суженные бронхи.

**Ключевые слова:** небулайзеры, ингаляционная терапия, ультразвуковые небулайзеры, струйные небулайзеры, виртуальные клапаны, меш-небулайзеры.

**Для цитирования:** Княжеская Н.П. Особенности использования небулайзеров в терапии хронических заболеваний легких // РМЖ. 2017. № 18. С. 1317–1320.

## ABSTRACT

Features of the use of nebulizers in the therapy of chronic lung diseases

Knazheskaya N.P.

Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow

Incorrect inhalation technique is a common problem, resulting in a poor delivery of the drug to the respiratory tract, reducing control of the disease and increasing the frequency of exacerbations. At present, nebulizers are widely used in the treatment of lung diseases, which provide medication even in situations where inhalation systems can not cope with this task. An example of such a situation may be an exacerbation of bronchial asthma (BA) or chronic obstructive pulmonary disease (COPD), the age of the patients (children or the elderly), and the forms of drugs created specifically for this method of use. The advantages of nebulizer therapy include the lack of the need for coordination of breathing and drug intake (patients with poor inhalation techniques, elderly, young children, patients in serious condition, etc.); absence of propellant gas; the possibility of continuous supply of drugs and the use of large doses of the drug. The medicine quickly enters the target group of the airways, even through the narrowed bronchi.

**Key words:** nebulizers, inhalation therapy, ultrasonic nebulizers, jet nebulizers, virtual valves, mesh-nebulizers.

**For citation:** Knazheskaya N.P. Features of the use of nebulizers in the therapy of chronic lung diseases // RMJ. 2017. № 18. P. 1317–1320.

## История вопроса

С древнейших времен заболевания органов дыхания пытались лечить с помощью ингаляций. Для этого использовались специально приготовленные отвары лекарственных растений. Этот вид терапии известен еще с древних времен: первое ее описание приведено в текстах Аюрvedы более 4 тыс. лет назад. В трудах Гиппократa также можно найти упоминания об ингаляциях ароматными дымами от сжигания различных растений. Присутствие эфирных масел в их составе приводило к облегчению дыхания и отделению мокроты. При острых респираторных заболеваниях до сих пор у населения популярны тепловлажные ингаляции, для чего используют как специальные паровые ингаляторы, так и домашние подручные средства. Эффективность и лечебные свойства подобных ингаляций при лечении заболеваний легких представляются весьма сомнительными, но сам принцип доставки препаратов непосредственно к пораженному органу является наиболее ценным и логичным. Поэтому в современной медицинской практике чаще применяют искусственные аэрозоли, которые

получают посредством создания дисперсионных смесей с жидкой или твердой фазой. Аэрозоли (от греч. *aero* – воздух и лат. *solucio* – раствор) – дисперсные системы, состоящие из газовой среды, в которой взвешены твердые или жидкие частицы. Преимуществами ингаляционной терапии являются: создание высокой концентрации лекарственного препарата в легких, отсутствие биотрансформации лекарственного препарата (связывания с белками крови, модификации в печени и др.) до начала его действия, снижение выраженности системного действия лекарства, уменьшение общей дозы препарата [1–3].

В настоящее время об ингаляционной технике известно достаточно много, в т. ч. размеры частиц лекарственных препаратов, необходимые для получения желаемого эффекта. И так, более крупные частицы осаждаются (и, соответственно, воздействуют) в ротоглотке, менее крупные – в глотке, гортани и трахее, частицы определенного, очень малого размера (от 1 до 5 мкм) – в бронхах, очень мелкие – в альвеолах (от 0,5 до 1 мкм), а частицы менее 0,5 мкм остаются взвешенными в воздухе, не осаждаются в органах дыхания и сво-

бодно выходят при выдохе. Поэтому для успешной терапии бронхолегочных заболеваний необходимы специальные устройства, позволяющие добиться необходимого размера частиц лекарственного аэрозоля. Одним из весьма удачных способов доставки препаратов в бронхи является небулайзерная терапия. Эффективность и безопасность ее применения научно обоснованы, а в ряде случаев использование небулайзеров является единственным способом доставки препарата к патологическому очагу. Термин «небулайзер» (от лат. *nebula* – туман, облачко) впервые был употреблен в 1874 г. для обозначения «инструмента, превращающего жидкое вещество в аэрозоль для медицинских целей». В 1859 г. в Париже был создан один из первых портативных «аэрозольных аппаратов». Первые небулайзеры использовали в качестве источника энергии струю пара и применялись для ингаляции паров смол и антисептиков у больных туберкулезом. Современные небулайзеры мало чем напоминают эти старинные устройства, однако они в полной мере соответствуют старому определению – служат для продукции аэрозоля из жидкого лекарственного препарата [4–7].

### Особенности небулайзерной терапии

Широкое применение такой терапии привело к созданию Европейским респираторным обществом Руководства по использованию небулайзеров (2001 г.), целью которого является обеспечение максимальной эффективности и безопасности данного вида лечения в клинической практике [8]. К объективным критериям, требующим назначения ингаляций при помощи небулайзеров, относят: снижение инспираторной жизненной емкости менее 10,5 мл/кг веса (например, менее 730 мл у больного массой 70 кг); инспираторный поток больного менее 30 л/мин; неспособность задержки дыхания более 4 с; кроме того, использование небулайзеров показано больным с двигательными расстройствами, нарушением уровня сознания [8, 9]. Небулайзер является также единственно возможным средством доставки аэрозольных препаратов у детей до 3 лет [10].

**Показаниями** для небулайзерной терапии являются: невозможность доставки лекарственного препарата в дыхательные пути никаким другим видом ингаляторов, необходимость использовать большие дозы препаратов (например, при тяжелой бронхиальной обструкции) или доставлять препарат в альвеолы (например, препараты сурфактанта при остром респираторном дистресс-синдроме), а также предпочтение пациента. К преимуществам небулайзерной терапии следует отнести отсутствие необходимости координации дыхания и поступления лекарства (у пациентов с плохой ингаляционной техникой, пожилых, маленьких детей, пациентов в тяжелом состоянии и т. д.); отсутствие газа-пропеллента; возможность непрерывной подачи лекарства и использования больших доз препарата. Лекарство быстро попадает в целевую группу дыхательных путей даже через суженные бронхи. Кроме того, небулайзеры являются единственным способом доставки некоторых лекарств. Так, например, для антибиотиков и муколитиков (отхаркивающих препаратов) дозированных ингаляторов просто не существует [11–13].

### Основные принципы работы небулайзеров

В зависимости от вида энергии, превращающей жидкость в аэрозоль, выделяют 3 основных типа небулайзеров: струйные – использующие струю газа (воздух или кислород); ультразвуковые, использующие энергию колебаний пьезокристалла, и мембранные (вибрационно-сет-

чатые), использующие технологию вибрирующего сита (*vibrating mesh technology (V.M.T.)*), как у небулайзера MicroAir U22 (OMRON Healthcare, Япония). В русскоязычной литературе они обычно называются электронно-сетчатыми или меш-небулайзерами. Мембранным небулайзерам удалось преодолеть недостатки струйных и ультразвуковых. Они бесшумны, компактны и не разрушают высокомолекулярные вещества.

**Ультразвуковые небулайзеры** для продукции аэрозоля используют энергию высокочастотных колебаний пьезокристалла. Сигнал высокой частоты (1–4 MHz) деформирует кристалл, и вибрация от него передается на поверхность раствора препарата, где происходит формирование «стоячих» волн [14]. При достаточной частоте ультразвукового сигнала на перекрестье этих волн происходит образование «микрфонтана», т. е. образование и высвобождение аэрозоля. Частицы аэрозоля сталкиваются с «заслонкой», более крупные возвращаются обратно в раствор, а более мелкие – ингалируются. К достоинствам ультразвуковых ингаляторов относятся скорость образования аэрозоля и бесшумность. Однако их применение ограничено рядом существенных недостатков: неэффективностью производства аэрозоля из суспензий и вязких растворов; большим остаточным объемом; повышением температуры лекарственного раствора во время небулизации и возможностью разрушения структуры самого лекарственного препарата [10]. Современным представителем этого класса является ультразвуковой небулайзер OMRON U17. Принцип работы этого прибора состоит в передаче энергии ультразвуковых колебаний воде, находящейся в камере, через вибратор, расположенный на дне этой же камеры. Через воду, налитую в камеру, ультразвуковые колебания передаются медицинскому раствору, находящемуся в специальном резервуаре. Под действием ультразвуковых колебаний медицинский раствор выплескивается из резервуара (подобно воде в фонтане) и превращается в мелкодисперсный аэрозоль. Воздушный поток, создаваемый вентилятором, выносит распыленные частицы медицинского раствора за пределы резервуара. На большом удобном жидкокристаллическом экране небулайзера OMRON U17 отображаются: скорость воздушного потока (11 уровней), скорость распыления (10 уровней), время ингаляции и таймер обратного отсчета (на 30 мин). На дисплее также выводятся сообщения об ошибках, низком уровне воды в резервуаре, установке или отсутствии крышки вентилятора и резервуара.

**Струйные небулайзеры.** Принцип работы струйного (компрессорного) небулайзера основан на эффекте Бернулли. Воздух или кислород (рабочий газ) входит в камеру небулайзера через узкое отверстие (которое носит название Вентури). На выходе из этого отверстия давление падает, скорость газа значительно возрастает, что приводит к засасыванию в эту область пониженного давления жидкости через узкие каналы из резервуара камеры. При встрече жидкости с воздушным потоком под действием газовой струи она разбивается на мелкие частицы, размеры которых варьируют от 15 до 500  $\mu\text{m}$  – это так называемый «первичный» аэрозоль. В дальнейшем эти частицы сталкиваются с «заслонкой», в результате чего образуется «вторичный» аэрозоль – ультрамелкие частицы размером от 0,5 до 10  $\mu\text{m}$ , который далее ингалируется, а большая доля частиц «первичного» аэрозоля (около 99,5%) осаждается на внутренних стенках камеры небулайзера и вновь вовлекается в процесс образования аэрозоля [15]. В последнее десятилетие данный вид небулайзеров выпускается с при-



менением технологии виртуальных клапанов (например, небулайзеры OMRON C28, C29, C24Kids, Япония), что упростило конструкцию и уход за небулайзерной камерой, а также снизило ее стоимость. В основе технологии виртуальных клапанов (virtual valve technology (V.V.T.)) лежит уникальное строение небулайзерной камеры и загубника со специальными отверстиями, которые во время ингаляции работают как клапаны. В соответствии с фазами вдоха и выдоха создаются направленные потоки воздуха и, как следствие, управляемый процесс ингаляции. Таким образом, создается оптимальный воздушный поток. Универсальность использования, широкий спектр лекарственных препаратов, простота и легкость подготовки и проведения ингаляции, исключение вероятности утери или деформации клапанов, экономичность, минимальные потери лекарства во время ингаляции, малый остаточный объем лекарства после ингаляции делают этот тип небулайзеров наиболее востребованным. Эти небулайзеры очень удобны для всех категорий пациентов, особенно для детей, ослабленных и пожилых людей.

Заслуживает отдельного внимания компрессорный небулайзер OMRON C300 – это современный медицинский прибор, разработанный в сотрудничестве с пульмонологами в целях повышения эффективности лечения астмы, хронического бронхита, а также респираторных заболеваний аллергической и другой этиологии. Его отличительные особенности: три режима распыления аэрозоля с простым переключением и изменением размера частиц делают возможным воздействие ингаляции на широкую область, включая нос и горло.

Небулайзер OMRON C300 оснащен инновационной небулайзерной камерой «три в одном» с 3 положениями, позволяющими проводить лечение верхних, средних и нижних дыхательных путей при помощи одного прибора. При изменении режима работы с 1-го по 3-й изменяется размер аэрозольных частиц, и лекарство может направляться в определенную область дыхательных путей. Эта уникальная особенность регулирования размера частиц при помощи поворота крышки небулайзерной камеры позволяет осуществлять целенаправленную доставку аэрозоля в нужный отдел дыхательных путей. Все предыдущие модели небулайзеров OMRON (имея средний аэродинамический размер частиц 3 мкм) осуществляли доставку аэрозоля преимущественно в нижние дыхательные пути (что, безусловно, актуально для лечения астмы, ХОБЛ, обструктивного бронхита). Один небулайзер OMRON C300 возможно использовать и при сочетанной патологии (например, астма и аллергический ринит), а также при ЛОР-заболеваниях. Данный прибор также поможет облегчить симптомы острых респираторных заболеваний.

Рекомендации Centre for Diseases Control and Prevention (CDC) предусматривают определенную процедуру обработки медицинских инструментов, в т. ч. и небулайзеров. Она должна включать 4 последовательных этапа: мытье, полоскание, дезинфекцию и сушку [16].

**Мембранные небулайзеры (mesh-небулайзеры).** Это поколение небулайзеров является сравнительно новым и имеет принципиально особое устройство работы: используется вибрирующая мембрана (или пластина) с множественными микроскопическими отверстиями (сито, сетка), через которую пропускается жидкая лекарственная субстанция, что приводит к генерации аэрозоля [16, 17]. В этих устройствах частицы «первичного» аэрозоля соответствуют размерам респираторных частиц

(чуть больше диаметра отверстий), поэтому не требуется использование заслонки. Эта технология предполагает использование небольших объемов наполнения и достижение более высоких значений легочной депозиции по сравнению с обычными струйными или ультразвуковыми небулайзерами. В отличие от традиционных ультразвуковых систем в мембранных небулайзерах энергия колебаний пьезокристалла направлена не на раствор или суспензию, а на вибрирующий элемент, поэтому не происходит согревания и разрушения структуры самого лекарственного вещества. Благодаря этому мембранные небулайзеры могут быть использованы для ингаляции протеинов, глюкокортикостероидов, антибиотиков, так называемых «вязких растворов». Различают 2 типа мембранных небулайзеров: использующие «пассивную» вибрацию мембраны и «активную» [17]. В активных устройствах происходит непосредственная вибрация пластины с микроотверстиями, а в пассивных колебания от пьезоэлектрического кристалла передаются при помощи рожка. В обоих случаях происходят как бы продавливание микрокапель во время каждого колебания через сетку с несколькими тысячами микроотверстий диаметром около 3 мкм и формирование аэрозольного облака.

В небулайзерах, использующих «активную» вибрацию мембраны, сама мембрана подвергается вибрации от пьезоэлектрического кристалла. Поры в мембране имеют коническую форму, при этом самая широкая часть пор находится в контакте с лекарственным препаратом. В небулайзерах данного типа деформация мембраны в сторону жидкого лекарственного вещества приводит к «насыщению» жидкости в поры мембраны. Деформация мембраны в другую сторону приводит к выбрасыванию частиц аэрозоля в сторону дыхательных путей пациента [18].

В устройствах, в основе действия которых лежит «пассивная» вибрация мембраны, вибрации трансдьюсера (рожка) воздействуют на жидкое лекарственное вещество и проталкивают его через сито, которое колеблется с частотой рожка. В отличие от традиционных струйных или ультразвуковых небулайзеров аэрозоль, который образуется при прохождении жидкого лекарственного вещества через мембрану-сито, не подвергается обратной рециркуляции и может быть сразу доставлен в дыхательные пути больного. Принцип «пассивной» вибрации мембраны используется, например, в небулайзере OMRON U22 [19]. Важным преимуществом этого небулайзера является возможность использовать прибор под любым углом – даже в лежачем положении, что крайне удобно для детей и больных людей, которые могут получить помощь даже во время сна. В широко цитируемом исследовании *in vitro* Y. Yoshiyama et al. показали, что мембранный небулайзер OMRON U22 способен эффективно производить аэрозоль из суспензии будесонида, при этом выход аэрозоля составляет 70% от дозы препарата [20, 21].

### Препараты для небулайзерной терапии

Рабочая группа Европейского респираторного общества (ERS) по использованию небулайзеров выделяет три главные причины назначения ингаляционной терапии при помощи небулайзера [5, 8, 22]:

- необходимость применять большие дозы препаратов, в т. ч. бронхолитиков;
- необходимость ингалировать препарат, который не может быть назначен другим образом (например, дорназа альфа, некоторые антибиотики);

– неумение или невозможность пациента пользоваться другими ингаляционными устройствами или наличие острых ситуаций, когда сложно добиться кооперации с пациентом.

Следует помнить, что для ингаляций с помощью небулайзеров используются определенные формы лекарственных препаратов, специально предназначенные для этого вида терапии. Широкое применение в небулайзерной терапии при заболеваниях легких нашли следующие препараты [23–28]:

- **Бронхолитики:**
  - $\beta_2$ -агонисты (сальбутамол, фенотерол);
  - М-холинолитики (ипратропия бромид);
  - комбинации  $\beta_2$ -агонистов и М-холинолитиков (фенотерол / ипратропия бромид, сальбутамол / ипратропия бромид).
- **Препараты, изменяющие свойства мокроты, – муколитики и секретолитики:** амброксол для ингаляций, ацетилцистеин для ингаляций [29], дорназа альфа – для лечения пациентов с муковисцидозом.
- **Антибиотики** (тобрамицин, колестиметат натрия).
- **Комбинация муколитика и антибиотика** (тиамфеникол глицинат ацетилцистеинат).
- **Ингалиционные глюкокортикостероиды** (суспензия будесонида, беклометазон суспензия).
- **Кромоны для небулайзерной терапии** (кромогликат натрия).

В настоящее время небулайзерная доставка препаратов рекомендована для ВИЧ-инфицированных пациентов [30] и пациентов с легочной гипертензией [31].

Наиболее частой ошибкой является назначение ингаляций препаратов, не имеющих местного (топического) действия, например, эуфиллина. Нередко можно услышать, что даже в условиях физиотерапевтических отделений больниц и поликлиник назначаются ингаляции эуфиллина. Это, безусловно, вызывает удивление, поскольку уже в первых фармакологических справочниках Машковского указано, что эуфиллин не предназначен для ингаляционного применения.

Зачастую пациентам назначают растворы системных гормонов (преднизолон, гидрокортизон, дексаметазон) для ингаляций через небулайзер, а иногда даже растворяют таблетки. Следует помнить, что системные препараты, независимо от способа введения, обладают именно системным, а не топическим действием, поэтому назначение их в ингаляционной форме бессмысленно и небезопасно.

Через небулайзер категорически нельзя применять масляные растворы, т. к. при попадании частиц масла в легкие существует риск развития так называемых масляных пневмоний, которые не подвергаются обратному развитию. Различные масла используются для лечения заболеваний верхних дыхательных путей, и для их ингаляций применяются специальные тепловлажные ингаляторы. Также не следует забывать, что ингаляции отваров трав, настои, настойки не предназначены для лечения бронхолегочных заболеваний.

### Заключение

Для успешной терапии бронхолегочных заболеваний необходимы специальные устройства, позволяющие добиться необходимого размера частиц лекарственного аэрозоля. С этой задачей справляются популярные на сегодняшний день как среди врачей, так и среди пациентов устройства – небулайзеры. Эффективность и безопасность

их применения научно обоснованы, а в ряде случаев использование небулайзеров является единственным способом доставки препарата к патологическому очагу. На современном рынке устройств для ингаляций представлены три вида небулайзеров: струйные, ультразвуковые и мембранные. Достоинством представителем своего класса устройств для ингаляционной терапии является продукция фирмы OMRON (Япония), производящей небулайзеры всех трех видов и позволяющей подобрать наиболее удобный и эффективный способ доставки аэрозоля при различных бронхолегочных заболеваниях у пациентов.

### Литература

1. БМЭ. М., 1959. Т. 11. С. 389–398 [ВМ]е. М., 1959. Т. 11. С. 389–398 (in Russian).
2. Куценко М.А., Чучалин А.Г. Небулайзеры и ингаляционная терапия в пульмонологической практике // PMJ. 2013. № 29. С. 1440–1445 [Kucenko M.A., Chuchalin A.G. Nebulazery i ingaljacionnaja terapija v pul'monologicheskoj praktike // RMZh. 2013. № 29. S. 1440–1445 (in Russian)].
3. Авдеев С.Н. Устройства доставки ингаляционных препаратов, используемые при терапии заболеваний дыхательных путей // PMJ. 2002. Т. 10. № 5. С. 255–261 [Avdeev S.N. Ustrojstva dostavki ingaljacionnyh preparatov, ispol'zuemye pri terapii zabolevanij dyhatel'nyh putej // RMZh. 2002. T. 10. № 5. S. 255–261 (in Russian)].
4. Tashkin D.P. Dosing strategies for aerosol delivery to the airways // Respir Care. 1991. Vol. 36. P. 977–988.
5. Laube B.L., Janssens H.M., de Jongh F.H. et al. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies // Eur Respir J. 2011. Vol. 37. P. 1308–1331.
6. O'Callaghan C., Barry P.W. The science of nebulised drug delivery // Thorax. 1997. Vol. 52 (Suppl 2). P. 31–44.
7. Denyer J. The Adaptive Aerosol Delivery (AAD) Technology: Past, Present and Future // J Aerosol Med. 2010. Vol. 32. P. 1–10.
8. Boe J., Dennis J.H., O'Driscoll B.R. et al. European Respiratory Society Guidelines on the use of nebulizers // Eur Respir J. 2001. Vol. 18. P. 228–242.
9. O'Donohue A. and the National Association for Medical Direction of Respiratory Care (NAMDRC) Consensus Group // Chest. 1996. Vol. 109. P. 14–20.
10. Авдеев С.Н. Современные возможности небулайзерной терапии: принципы работы и новые технические решения // PMJ. 2013. № 19. С. 945 [Avdeev S.N. Sovremennye vozmozhnosti nebulajzernoj terapii: principy raboty i novye tehnickeskie reshenija // RMZh. 2013. №19. S. 945 (in Russian)].
11. Колосова Н.Г., Геппе Н.А. Терапия небулайзерами в педиатрической практике // PMJ. 2011. № 8. С. 514–518 [Kolosova N.G., Geppe N.A. Terapija nebulajzerami v pediatricheskoj praktike // RMZh. 2011. № 8. S. 514–518 (in Russian)].
12. O'Donohue A. and the National Association for Medical Direction of Respiratory Care (NAMDRC) Consensus Group // Chest. 1996. Vol. 109. P. 14–20.
13. Чучалин А.Г., Князевская Н.Л., Потапова М.О. Место небулайзеров в ингаляционной терапии хронических обструктивных заболеваний легких // PMJ. 2006. № 14 (7). С. 521–526 [Chuchalin A.G., Knjazheskaja N.L., Potapova M.O. Mesto nebulajzerov v ingaljacionnoj terapii hronicheskix obstruktivnyh zabolevanij legkih // RMZh. 2006. № 14 (7). S. 521–526 (in Russian)].
14. Swarbrick J., Boylan J.C. Ultrasonic nebulisers. In: Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. New York: Marcel Dekker. 1997. P. 339–351.
15. Nikander K. Drug delivery systems // J Aerosol Med. 1994. Vol. 7 (Suppl 1). P. 19–24.
16. Rutala W.A., Weber D.J. Disinfection and sterilization in health care facilities: what clinicians need to know? // Clin Infect Dis. 2004. Vol. 39. P. 702–709.
17. Dhand R. Nebulizers that use a vibrating mesh or plate with multiple apertures to generate aerosol // Respir Care. 2002. Vol. 47. P. 1406–1418.
18. Vecellio L. The mesh nebulizer: a recent technical innovation for aerosol delivery // Breathe. 2006. Vol. 2. P. 253–260.
19. Newman S., Gee-Turner A. The OMRON MicroAir vibrating mesh technology nebuliser, a 21st century approach to inhalation therapy // J Appl Therap Research. 2005. Vol. 5. P. 429–433.
20. Авдеев С.Н. Небулайзерная терапия суспензией Пульмикорта: место в лечении заболеваний дыхательных путей. Методическое пособие для врачей. М., 2008 [Avdeev S.N. Nebulajzernaja terapija suspenzijej Pul'mikorta: mesto v lechenii zabolevanij dyhatel'nyh putej. Metodicheskoe posobie dlja vrachej. M., 2008 (in Russian)].
21. Yoshiyama Y., Yazaki T., Arai M. et al. The nebulization of budesonide suspensions by a newly designed mesh nebulizer. In: Dalby R.N., Byron P.R., Peart J. and Farr S.F., eds. Respiratory drug delivery VIII. Raleigh: Davis Horwood, 2002. P. 487–489.
22. Laube B.L., Janssens H.M., De Jongh F.H.C. et al. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies ERS/ISAM TASK FORCE REPORT // Eur Respir J. 2011. Vol. 37. P. 1308–1331.
23. Douglas J.C., Rafferty P., Fergusson R.J. et al. Nebulised salbutamol without oxygen in acute severe asthma: how effective and how safe? // Thorax. 1985. Vol. 40. P. 180–183.
24. Reyckler G., Dupont C., Dubus J.C. pour le GAT (Groupe A rosolth rapie de la SPLF) et le GRAM (Groupe A rosols et Mucoviscidose de la Soci t Fran aise de la Mucoviscidose). Hygi ne du mat riel de n bulisation: enjeux, difficult s et propositions d'am lioration // Rev Mal Respir. 2007. Vol. 24. P. 1351–1361.
25. Webb A.K., Dodd M.E. Nebulised antibiotics for adults with cystic fibrosis // Thorax. 1997. Vol. 52 (Suppl 2). P. 69–71.
26. Cochrane M.G., Bala M.V., Downs K.E. et al. Inhaled corticosteroids for asthma therapy. Patient compliance, devices, and inhalation technique // Chest. 2000. Vol. 117. P. 542–550.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

# OMRON

Здоровье в каждый Дом



## НОВЫЙ НЕБУЛАЙЗЕР С300 COMPLETE – 3 РЕЖИМА ИНГАЛЯЦИИ



БЫСТРЫЙ ЛЕЧЕБНЫЙ ЭФФЕКТ  
ОТ ВЕРХНИХ ДО НИЖНИХ  
ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

### CS

СиЭс МЕДИКА

Эксклюзивный дистрибьютор  
медицинской техники OMRON в России

[www.csmedica.ru](http://www.csmedica.ru)  
Бесплатная горячая линия по России  
8-800-555-00-80



OMRON NE-C300 Complete (NE-C300-RU)  
Регистрационное удостоверение РФ № 2016/5573 от 12.02.2016  
Росздравнадзор

# Резолюция совета экспертов «Место противовоспалительной терапии при ХОБЛ в реальной клинической практике» от 8 апреля 2017 г., Новосибирск

Профессор И.В. Лещенко<sup>1</sup>, профессор Л.М. Куделя<sup>2</sup>, профессор Г.Л. Игнатова<sup>3</sup>,  
профессор В.А. Невзорова<sup>4</sup>, профессор Л.А. Шпагина<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск

<sup>4</sup>ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Владивосток

## РЕЗЮМЕ

В настоящее время хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) представляет глобальную проблему, что связано с широкой распространенностью заболевания и высокой смертностью. Основной причиной смерти пациентов с ХОБЛ является прогрессирование основного заболевания. В 2016–2017 гг. проведено несколько крупных авторитетных мероприятий, на которых обсуждались терапевтические возможности лечения больных ХОБЛ, с учетом фенотипов, необходимости предотвращения обострений, а также особенностей ингаляционной терапии.

Несмотря на приоритетное значение в лечении больных ХОБЛ ингаляционных длительно действующих бронходилататоров, целью авторов было привлечь внимание читателя к терапии фиксированными комбинациями ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС)/длительно действующих  $\beta_2$ -агонистов (ДДБА), подчеркивая приоритет экстрамелкодисперсной ингаляционной формы аэрозоля при ХОБЛ, и комбинациями ИГКС/ДДБА в сочетании с длительно действующими антихолинергетиками (ДДАХ). Приводится разбор рекомендаций и клинических наблюдений по лечению данной нозологии, а также исследований, направленных на изучение эффективности и безопасности тройной комбинации ИГКС/ДДБА/ДДАХ по сравнению с эффективностью и безопасностью других вариантов регулярной терапии ХОБЛ.

**Ключевые слова:** ХОБЛ, ингаляционная терапия, рекомендации, ингаляционные глюкокортикостероиды, длительно действующие  $\beta_2$ -агонисты, экстрамелкодисперсные аэрозоли.

**Для цитирования:** Лещенко И.В., Куделя Л.М., Игнатова Г.Л. и др. Резолюция совета экспертов «Место противовоспалительной терапии при ХОБЛ в реальной клинической практике» от 8 апреля 2017 г., Новосибирск // PMЖ. 2017. № 18. С. 1322–1324.

## ABSTRACT

Resolution of the Board of Experts «Place of anti-inflammatory therapy in COPD in real clinical practice» dated April 8th, 2017, Novosibirsk

Leshchenko I.V.<sup>1</sup>, Kudelya L.M.<sup>2</sup>, Ignatova G.L.<sup>3</sup>, Nevzorova V.A.<sup>4</sup>, Shpagina L.A.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia

<sup>2</sup>Novosibirsk State Medical University, Russia

<sup>3</sup>South-Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

<sup>4</sup>Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

Currently, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) represents a global problem, which is associated with the prevalence of the disease and high mortality. The main cause of the death of patients with COPD is the progression of the disease. In 2016–2017 years there were a number of major authoritative meetings, where the therapeutic options of the treatment of patients with COPD were discussed, taking into account the phenotypes, the need of prevention of exacerbations, as well as the features of inhalation therapy. Despite the fact that the inhaled long-acting bronchodilators take the first place in the treatment of COPD patients, the aim of the authors was to draw the reader's attention to the therapy with fixed combinations of inhaled glucocorticosteroids (ICS)/long-acting  $\beta_2$ -agonists (LABA), emphasizing the priority of the extra-fine particles aerosols in COPD, and a combination of ICS/LABA together with long-acting anticholinergics (LAMA). Recommendations and clinical observations of the treatment of this nosology are given, as well as results of comparative studies of efficacy and safety of the triple combination ICS/LABA/LAMA versus other COPD therapies presented.

**Key words:** COPD, inhalation therapy, recommendations, inhaled glucocorticosteroids, long-acting  $\beta_2$ -agonists, extra-fine-particles aerosols.

**For citation:** Leshchenko I.V., Kudelya L.M., Ignatova G.L. et al. Resolution of the Board of Experts «Place of anti-inflammatory therapy in COPD in real clinical practice» dated April 8th, 2017, Novosibirsk // RMJ. 2017. № 18. P. 1322–1324.

**Прозрачность исследования.** Авторы не получали грантов, вознаграждений или спонсорской помощи при подготовке данной статьи. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и других взаимоотношениях.** Авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна работы и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи одобрена всеми авторами.

**В** 2017 г. опубликован очередной пересмотр «Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ», содержащий значительные изменения, как в стратификации пациентов, так и в схеме выбора терапии [1].

В настоящее время ХОБЛ является глобальной проблемой, что связано с широкой распространенностью и высокой смертностью.

В опубликованном поперечном популяционном эпидемиологическом исследовании, проведенном в 12 регионах России (в рамках программы GARD) и включавшем 7164 человека (средний возраст 43,4 года), распространенность ХОБЛ среди лиц с респираторными симптомами составила 21,8%, а в общей популяции – 15,3%.

По данным ВОЗ, сегодня ХОБЛ является 3-й лидирующей причиной смерти в мире, ежегодно от ХОБЛ умирают около 2,8 млн человек, что составляет 4,8% всех причин смертности. Около 10–15% всех случаев ХОБЛ составляет профессиональная ХОБЛ, что усиливает социальную значимость заболевания [2].

Основной причиной смерти пациентов с ХОБЛ является прогрессирование основного заболевания. Около 50–80% больных ХОБЛ умирают от респираторных причин, связанных с прогрессирующей дыхательной недостаточностью, пневмонией, либо от тяжелой сердечно-сосудистой патологии или злокачественных новообразований.

В 2016–2017 гг. проведено несколько крупных авторитетных мероприятий, на которых обсуждались терапевтические возможности лечения больных ХОБЛ, с учетом фенотипов, необходимости предотвращения обострений, а также особенностей ингаляционной терапии.

## Лечение

В настоящее время основными препаратами, используемыми в терапии ХОБЛ, являются длительно действующие антихолинергетики (ДДАХ) и длительно действующие  $\beta_2$ -агонисты (ДДБА), недавно появившиеся фиксированные комбинации ДДБА/ДДАХ, фиксированные комбинации ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС)/ДДБА и иГКС/ДДБА в сочетании с ДДАХ [1, 3].

Хотя значение воспаления исключено из определения новой редакции GOLD-2017, патофизиология заболевания

по-прежнему соответствует воспалительной модели развития ХОБЛ, в которой большая роль отводится воспалению малых дыхательных путей [1, 3]. Особенность воспалительного процесса при ХОБЛ заключается преимущественно в поражении малых дыхательных путей, приводящем к их ремоделированию, паренхиматозной деструкции и обструкции [4]. Выраженность воспаления, определяемая уровнем содержания биомаркеров воспаления (нейтрофилов, макрофагов, CD-4, CD-8-клеток), и окклюзия мелких бронхов коррелируют со снижением объема форсированного выдоха за 1-ю секунду [5, 6]. В этой связи применение экстрамелкодисперсной ингаляционной формы аэрозоля иГКС/ДДБА, а также сочетания иГКС/ДДБА с ДДАХ у больных ХОБЛ становится особенно актуальным.

Сравнительный анализ опубликованных данных, представленный на ежегодном конгрессе Американского торакального общества в Сан-Франциско 18 мая 2016 г., показал, что использование у пациентов с ХОБЛ экстрамелкодисперсных фиксированных комбинаций, содержащих иГКС, закономерно приводит к значимому снижению частоты обострений, улучшению клинических проявлений и качества жизни пациентов по сравнению с эффектами применения ДДБА (в среднем на 25–30%) [7]. Это подтверждает важность использования иГКС-содержащих комбинаций в профилактике обострений ХОБЛ и дополнительные преимущества экстрамелкодисперсных препаратов, обеспечивающих лучшую доставку действующих веществ в дистальные отделы респираторного тракта.

Исследование FLAME продемонстрировало преимущества конкретной фиксированной комбинации ДДБА/ДДАХ [8] перед конкретной фиксированной комбинацией иГКС/ДДБА в отношении снижения числа обострений. Стоит отметить, что данное исследование имело ограничения, т. к. у подавляющего большинства пациентов отмечались редкие обострения в анамнезе и только 20% имели 2 и более обострений за предшествующий год. При проведении дополнительного анализа частоты обострений у пациентов, имевших более одного обострения в анамнезе, комбинация ДДБА/ДДАХ превосходства по сравнению с комбинацией иГКС/ДДБА не показала.

До настоящего времени нет доказательств, что замена ДДБА/ДДАХ на иГКС/ДДБА предотвратит обострения. Если

Реклама



**Chiesi**

1. De Backer W., Bevelander A., Poli G. et al. Lung deposition of BDP/formoterol HFA pMDI in healthy volunteers, asthmatic, and COPD patients // J Aerosol Med Pulm Drug Deliv. 2010; 23 (3): 137-42. 2. Raggiaro et al. Expert Rev. Respir. Med. 2008; 2:161-166. 3. Адаева С.Н., Алсанов З.Р., Архипов В.Ф., Беловский А.С., Гелле И.А., Илюшкин М.А., Князевская Н.П., Менашва И.М., Овчаренко С.И., Степанов И.Э., Фасалов Р.С., Шамалов Е.И. Согласованные рекомендации по обоснованию выбора терапии бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких с учетом фенотипа заболевания и роли мальдихатель-нхлутей II Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2013; №2. С. 20-30. 4. Terzano C., Cremonesi G., Girbino G. et al. 1-year prospective real life monitoring of asthma control and quality of life in Italy // Respir Res. 2012; 13:112.

**ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ**

# Фостер®

## Достигает

всех отделов  
бронхиального дерева<sup>1</sup>

## Лечит

ХОБЛ и бронхиальную астму  
более эффективно даже  
у сложных категорий пациентов<sup>2, 3</sup>

## Превосходит

другие фиксированные  
комбинации ИГКС и ДДБА<sup>2, 4</sup>



**Состав:**  
Беклометазона дипропионат — 100 мкг,  
формотерола фумарат — 6 мкг



комбинация иГКС/ДДБА не дает эффекта в снижении симптомов и обострений, требуется добавление ДДАХ [1, 3].

В настоящее время проводится ряд клинических исследований фиксированной комбинации иГКС/ДДБА/ДДАХ, направленных на изучение эффективности и безопасности тройной комбинации по сравнению с другими вариантами регулярной терапии ХОБЛ. Имеются доказательства преимуществ тройной терапии по сравнению с терапией иГКС/ДДБА. Проводятся исследования по сравнению эффектов комбинации иГКС/ДДБА/ДДАХ и комбинации ДДБА/ДДАХ относительно предотвращения обострений ХОБЛ.

Что касается риска развития пневмоний, связанных с применением иГКС, Европейское медицинское агентство указывает, что снижение частоты обострений ХОБЛ превышает риск увеличения частоты пневмоний, ассоциированных с применением иГКС, а повышение риска возникновения пневмоний не приводит к повышению риска смерти у пациентов [9, 10].

Таким образом, клинические исследования и реальная клиническая практика показывают, что у целого ряда пациентов фиксированная комбинация иГКС/ДДБА или тройная комбинация иГКС/ДДБА/ДДАХ обеспечивают значительные преимущества перед другими схемами лечения.

Пациенты этой категории имеют следующие показания:

- 2 и более обострений в год или 1 обострение, потребовавшее госпитализации на фоне проводимой терапии ДДАХ или ДДБА/ДДАХ;

- бронхиальная астма, манифестирующая в возрасте до 40 лет, в анамнезе [11];

- эозинофилия мокроты или крови вне обострения (по данному биомаркеру нет консенсуса) [1]. По мнению экспертов GOLD 2017, требуется проведение проспективных исследований для оценки эозинофилии в качестве предиктора ответа на терапию иГКС, чтобы определить пороговые значения и их ценность в клинической практике. До сих пор механизм, усиливающий ответ на терапию иГКС у пациентов с ХОБЛ и эозинофилией крови, остается неясным [1].

Как показывает клиническая практика, если терапия комбинацией иГКС/ДДБА приносит пациенту явную пользу (улучшение легочной функции, облегчение симптомов или уменьшение частоты обострений), то ее отмена нецелесообразна. При этом, если у больного ХОБЛ достигнут клинический эффект (отсутствие обострений и выраженных симптомов) на фоне высокой суточной дозы иГКС, то в дальнейшем, через 3 мес., целесообразно постепенное снижение суточной дозы иГКС с высокой до средней или низкой в сочетании с ДДБА или на фоне тройной терапии иГКС/ДДБА/ДДАХ.

Для снижения риска возникновения пневмоний и улучшения эффективности терапии целесообразно использовать экстрамелкодисперсные иГКС, содержащие комбинации, которые оказывают противовоспалительное действие непосредственно в малых дыхательных путях.

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

## Иммунологические и биохимические механизмы восприимчивости туберкулеза при сахарном диабете

Профессор Р.Ю. Абдуллаев<sup>1</sup>, профессор О.Г. Комиссарова<sup>1,2</sup>, А.М. Михайловский<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Москва

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России

### РЕЗЮМЕ

Проблеме туберкулеза у больных сахарным диабетом (СД) в последние годы уделяется все большее внимание. Повышенный интерес обусловлен, с одной стороны, ростом числа больных туберкулезом со множественной лекарственной устойчивостью возбудителя, а с другой – неуклонным увеличением распространенности СД. Объективная реальность обуславливает актуальность проблемы сочетанной патологии, а также необходимость правильного понимания механизмов развития туберкулезного процесса у этой категории больных.

В обзоре освещены данные литературы об иммунологических и биохимических механизмах восприимчивости организма к туберкулезу при СД. Анализ результатов многочисленных исследований позволяет заключить, что наличие СД ассоциируется с отсроченным иммунным ответом при инфицировании *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ). Гипергликемия вызывает нарушение функции макрофагов, лимфоцитов и нейтрофилов. В частности, снижается хемотаксическая и фагоцитарная функция макрофагов, блокируется экспрессия сигналов от инфицированных макрофагов, снижается скорость миграции лимфоцитов и нейтрофилов, а также уровень цитокинов, связанных с врожденным и приобретенным иммунитетом. Комбинация всех этих процессов на протяжении первых 2-х недель после заражения создает условия для быстрого размножения МБТ и тем самым повышает риск развития туберкулеза.

**Ключевые слова:** туберкулез, сахарный диабет, восприимчивость, макрофаги, нейтрофилы, лимфоциты, активированные формы кислорода.

**Для цитирования:** Абдуллаев Р.Ю., Комиссарова О.Г., Михайловский А.М. Иммунологические и биохимические механизмы восприимчивости туберкулеза при сахарном диабете // РМЖ. 2017. № 18. С. 1324–1327.

## ABSTRACT

## Immunological and biochemical mechanisms of tuberculosis susceptibility in diabetes mellitus

Abdullaev R.Yu.<sup>1</sup>, Komissarova O.G.<sup>1,2</sup>, Mikhailovsky A.M.<sup>3</sup><sup>1</sup> Central Research Institute of Tuberculosis, Moscow<sup>2</sup> Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow.<sup>3</sup> Orenburg State Medical University

The problem of tuberculosis in patients with diabetes mellitus (DM) has been receiving increasing attention in recent years. The growing interest is due, on the one hand, to an increase in the number of patients with multidrug-resistant tuberculosis, and on the other, a steady increase in the prevalence of diabetes. Objective reality determines the urgency of the problem of the combined pathology, as well as the need for a proper understanding of the mechanisms of development of the tuberculous process in this category of patients.

The review covers literature data on the immunological and biochemical mechanisms of susceptibility to tuberculosis in diabetes mellitus. Analysis of the results of numerous studies suggests that the presence of diabetes is associated with a delayed immune response when infected with *Mycobacterium tuberculosis* (MTB). Hyperglycemia causes a disturbance in the function of macrophages, lymphocytes and neutrophils. In particular, the chemotactic and phagocytic function of macrophages decreases, the expression of signals from infected macrophages is blocked, the rate of migration of lymphocytes and neutrophils decreases, as well as the level of cytokines associated with congenital and acquired immunity. The combination of all these processes during the first 2 weeks after infection creates conditions for rapid multiplication of the MTB and thereby increases the risk of tuberculosis.

**Key words:** tuberculosis, diabetes mellitus, susceptibility, macrophages, neutrophils, lymphocytes, reactive oxygen intermediates.

**For citation:** Abdullaev R.Yu., Komissarova O.G., Mikhailovsky A.M. Immunological and biochemical mechanisms of tuberculosis susceptibility in diabetes mellitus // *RMJ*. 2017. № 18. P. 1324–1327.

В настоящее время туберкулез остается глобальной проблемой современной медицины. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в мире остается напряженной. По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2015 г. 10,4 млн человек заболели туберкулезом и 1,4 млн умерли от этой болезни [1]. Наиболее сложная эпидемиологическая ситуация по туберкулезу складывается в развивающихся странах, на которые приходится 99% смертельных исходов и 95% новых случаев туберкулеза [1]. Напряженность эпидемиологической ситуации по туберкулезу усугубляется неуклонным ростом числа больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ). В 2015 г. в мире насчитывалось 580 тыс. больных туберкулезом с МЛУ *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ). При этом среди впервые выявленных больных с МЛУ МБТ выявлялись в 3,3%, а среди ранее леченных пациентов – в 20% случаев. Более половины больных с МЛУ по туберкулезу находятся в Индии, Китае и Российской Федерации (РФ).

У 9,7% больных с МЛУ по туберкулезу были идентифицированы МБТ с МЛУ к противотуберкулезным препаратам [1].

Последние годы в РФ отмечается улучшение ситуации по туберкулезу: заболеваемость в 2015 г. по сравнению с 2008 г. снизилась в 1,47 раза (с 85,1 до 57,7 на 100 тыс. населения). Показатель смертности уменьшился в 2 раза (с 18,4 в 2008 г. до 9,2 в 2015 г.) [2]. Несмотря на это, ситуация по туберкулезу в РФ в целом продолжает оставаться напряженной. Обусловлено это, с одной стороны, ростом распространенности МЛУ по туберкулезу, а с другой – увеличением числа пациентов с туберкулезом и сопутствующими заболеваниями (ВИЧ-инфекция и сахарный диабет). Если в 2009–2013 гг. имела место стабилизация показателя заболеваемости туберкулезом на уровне 4,0–4,1, то в 2014 г. этот показатель составил 4,6, а в 2015 г. – 5,2 на 100 тыс. населения. Кроме того, отмечается рост доли больных, выделяющих МБТ с МЛУ, среди бактериовыделителей – от 13,0 в 2009 г. до 23,0 в 2015 г. (в 1,77 раза) [2].

Сложность эпидемиологической ситуации по туберкулезу обусловлена также значительным ростом числа больных с со-

путствующим сахарным диабетом (СД). По темпам распространения СД опережает все неинфекционные заболевания. По данным Международной диабетической федерации (МДФ), в 2015 г. в мире насчитывалось около 415 млн больных СД (215,2 млн мужчин, 199,5 млн женщин) [3]. В настоящее время каждый 11-й человек на земле болен СД. По прогнозам МДФ, в 2040 г. болеть СД будет каждый 10-й и число больных достигнет 642 млн человек (328,4 млн мужчин, 313,3 млн женщин) [3]. Высокая заболеваемость туберкулезом отмечается в странах с низким и средним уровнем дохода, где регистрируется 80% случаев СД.

Последние годы в РФ отмечается неуклонный рост заболеваемости СД. По числу больных СД РФ занимает 5-е место в мире [4]. Если в 2000 г., по данным Госрегистра, в РФ было зарегистрировано 2,043 млн пациентов с СД, то в 2015 г. эта цифра составила более 4,3 млн (рост в 2,1 раза). В 2015 г. в РФ число больных СД составило 4 300 563 (СД 1-го типа – 227 530, СД 2-го типа – 3 988 718, другие типы – 54 435) [5].

Значимость проблемы СД для фтизиатров обусловлена тем, что наряду с другими факторами СД является фактором риска развития туберкулеза [6–12]. По данным литературы, у больных СД туберкулез выявляется в 3–14 раз чаще, чем у остального населения [6, 13–15].

В основе повышенной чувствительности больных СД к туберкулезу лежат нарушения процессов, связанных с врожденным и адаптивным иммунным ответом на присутствие в организме МБТ [16–19].

В литературе имеется определенный объем информации, посвященный изучению нарушений функции иммунных клеток (моноцитов/макрофагов, лимфоцитов и нейтрофилов) при гипергликемии. Моноциты/макрофаги играют ключевую роль в защите от туберкулезной инфекции. Имеются данные о том, что при СД нарушаются процессы распознавания, захвата и поглощения МБТ моноцитами/макрофагами. Так, D. Gomez et al. [20] установили, что у больных СД по сравнению со здоровыми скорость захвата и поглощения МБТ моноцитами/макрофагами значительно ниже. Эти нарушения особенно выражены у пациентов с плохим гликемическим контролем.

Ряд авторов наблюдали снижение бактерицидной функции альвеолярных макрофагов при туберкулезе, сочетанном с СД. Так, I. Sugawara et al. [21] установили, что при гипергликемии альвеолярные макрофаги крыс производят меньше оксида азота (NO) после инкубации МБТ по сравнению с альвеолярными макрофагами крыс без гликемии. С.Н. Wang et al. [22] показали, что альвеолярные макрофаги, взятые от пациентов с туберкулезом, сочетанным с СД, в ответ на форбол-12-миристинат-13-ацетат производят меньше активированных форм кислорода (в частности,  $H_2O_2$ ), чем клетки пациентов без гликемии.

По данным Т.Ф. Смуровой и С.И. Ковалевой [14], липемия и кетоз, которые наблюдаются у больных СД, нарушают фагоцитарную функцию макрофагов. При повышении концентрации триглицеридов в крови часть их задерживается в мезенхимальных элементах легкого и захватывается альвеолярными макрофагами. При недостаточности липолитической активности в альвеолярных макрофагах накапливается большое количество липидов, что приводит к нарушению фагоцитарной активности клеток.

Моноциты/макрофаги играют ключевую роль в регуляции адаптивного иммунного ответа. Имеется ряд экспериментальных и клинических работ, где повышенную восприимчивость к туберкулезу при СД связывают с задержкой иммунной реакции на присутствие инфицированных микобактериями альвеолярных макрофагов. Так, T. Vallerskog et al. [23] в эксперименте установили, что у мышей без гипергликемии через 2 нед. после аэрозольного заражения в тканях легких, вокруг инфицированных МБТ альвеолярных макрофагов скапливались миелоидные клетки. У мышей с гипергликемией в аналогичных условиях вокруг инфицированных МБТ альвеолярных макрофагов наблюдалось лишь небольшое количество миелоидных клеток. По мнению авторов, причиной медленной миграции лейкоцитов при СД являются нарушение (задержка) экспрессии сигналов от МБТ-инфицированных макрофагов и поздняя миграция IFN- $\gamma$ -продуцирующих Т-клеток [23].

G.W. Martens et al. [24] в эксперименте на мышах изучали влияние гипергликемии на восприимчивость туберкулеза. Мышей линии C57BL/6 для создания гипергликемии обрабатывали стрептозоцином и затем заражали МБТ штамма Erdman. Контрольную группу составили мыши без гликемии. Было установлено, что через 8 и 16 нед. после заражения у мышей с гипергликемией наблюдается более высокая бактериальная нагрузка с большим объемом воспалительных процессов в легких по сравнению с мышами без гипергликемии. При этом абсолютные количества CD4+ и CD8+ Т-клеток, макрофагов и нейтрофилов, а также уровни IFN- $\gamma$ , интерлейкина (IL)1 и фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) в легочной ткани через 16 нед. после заражения были выше у мышей с гипергликемией. По экспрессии индуцибельной синтазы оксида азота различий между группами не выявлено [24]. Как видно из приведенных данных, несмотря на избыток всех основных типов иммунокомпетентных клеток и цитокинов, которые обычно ассоциируются с успешной защитой от туберкулеза, специфический процесс протекал тяжелее. Поэтому авторы в другом эксперименте проводили отслеживание иммунного ответа начиная с 7-го дня после заражения и установили, что наиболее низкие уровни IFN- $\gamma$  в легких у мышей с гипергликемией наблюдаются в первые 2 нед. после заражения МБТ, и именно в этот период обнаруживается значительное повышение бактериальной нагрузки в легких

[24]. Эта разница в ранней продукции IFN- $\gamma$  между животными с гипергликемией и без нее нивелировалась к 4-й неделе после заражения. В более поздние сроки после заражения в легких у мышей с гипергликемией число иммунокомпетентных клеток было больше и выявлялись более высокие уровни цитокинов [24].

S. Yamashiro et al. [25] установили, что число колониеобразующих единиц МБТ в легочной ткани мышей с гипергликемией (обработанных стрептозоцином) через 14 дней после внутривенного заражения МБТ штамма H37Rv значительно выросло. При этом уровень IFN- $\gamma$  в гомогенате легочной ткани у животных с гипергликемией был значительно меньше. Через 35 дней после заражения число колониеобразующих единиц МБТ было в 3 раза больше по сравнению с предыдущим сроком. К этому сроку наблюдался рост уровня IFN- $\gamma$ . В группе животных с гипергликемией, которых начиная со 2-го дня после заражения лечили инсулином, бактериальная нагрузка через 35 дней была значительно ниже по сравнению с таковой у животных, не получивших инсулина [25].

В литературе описан ряд клинических исследований, посвященных изучению нарушений врожденного и приобретенного иммунного ответа. Так, по данным Д.А. Адамбекова [26], иммуносупрессия у больных СД проявляется повышением уровня CD8-клеток (Т-супрессоров) и соответственно более низким соотношением CD4/CD8 (Тх/Тс), повышением содержания В-лимфоцитов и снижением уровня иммуноглобулина А. R. Al-Attayah et al. [27] установили, что у больных туберкулезом легких в адаптивном ответе происходит сдвиг в сторону Т-хелперов 2 (Th2). Для адекватного ответа при инфицировании МБТ предпочтителен сдвиг в сторону Т-хелперов 1, которые вырабатывают ИНФ- $\gamma$  и IL-2, стимулируют пролиферацию цитотоксических Т-лимфоцитов и активируют макрофаги [27]. V.I. Restrepo et al. [28] выявили, что при СД нарушается регуляция синтеза цитокинов, связанных с врожденным (IL-1 $\beta$ , IL-6, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-8) и приобретенным (ИЛ-10, ИЛ-2, ИНФ- $\gamma$ ) иммунным ответом, особенно у пациентов с повышенным уровнем гликированного гемоглобина.

По данным N.P. Kumar [29], у больных туберкулезом и СД повышаются уровни цитокинов IFN- $\gamma$ , IL-2, IL-5 и IL-17A по сравнению с пациентами без диабета. Q. Zhang et al. [30] установили, что больные туберкулезом, сочетанным с СД, имели более высокий процент NK-клеток в периферической крови и бронхоальвеолярном лаваже по сравнению с пациентами с туберкулезом без СД.

Имеются немногочисленные работы, посвященные изучению роли нейтрофилов при СД. Установлено, что гипергликемия способствует повышению адгезии [31], снижению хемотаксиса [32], дефекту фагоцитоза [17, 33], а также снижению бактерицидной активности нейтрофилов [34, 35]. По данным ряда авторов, гликозилированный коллаген препятствует миграции нейтрофилов [36, 37]. Эти данные позволяют заключить, что при гипергликемии из-за развития определенных барьеров наблюдается отсроченная воспалительная реакция.

В настоящее время в качестве одного из факторов, способствующих повышенной восприимчивости к туберкулезу у больных СД, рассматривается эпигенетическое перепрограммирование, приводящее к посттрансляционной модификации хроматина и изменению экспрессии генов. По данным F. Miao et al. [38, 39], Т-клетки периферической крови, полученные от больных СД 1-го и 2-го типа, имеют



ярко выраженный профиль диметилирования гистона H3-лизина-9-хроматина. По материалам ряда авторов, при СД происходит опосредованное активированными формами кислорода (АФК) повреждение ДНК моноцитов периферической крови, одним из последствий которого является ускорение теломера, что способствует ускорению их старения [40, 41].

В литературе накопился определенный объем информации о биохимических механизмах, участвующих в регуляции иммунных реакций и играющих важную роль в восприимчивости туберкулеза при СД. При гипергликемии нарушается физиологический механизм утилизации глюкозы и соответственно включаются альтернативные пути ее окисления, в процессе которых вырабатывается избыток АФК, первым и главным из которых является супероксиданион ( $O_2^-$ ) [40, 42, 43]. Будучи мощными окислителями, АФК способны изменять структуру белков и нуклеиновых кислот, а также инициировать перекисное окисление мембранных липидов [44]. Под влиянием АФК увеличивается содержание полиолов и гексозаминов, повышается активность протеинкиназы С, растет уровень конечных продуктов гликирования и усиленно экспрессируются их рецепторы [18]. Полиолы, потребляя НАДФН (Никотинамидадениндинуклеотид, восстановленная форма), снижают уровень одного из важных компонентов глутатион-редокс-системы – восстановленного глутатиона. В результате снижается скорость процессов нейтрализации АФК и увеличивается окислительный стресс [45]. Гексозамин способствует гиперпродукции уридиндифосфат-N-ацетилглюкозамина, который может вызывать изменение функции ядерных и цитоплазматических белков, включая факторы транскрипции [46]. Метилглиоксал (конечный продукт гликирования) способствует апоптозу макрофагов, инфицированных МБТ [47]. Под влиянием АФК ингибируется активность глицеральдегидфосфатдегидрогеназы, что приводит к повышению внутриклеточного уровня триозофосфата, который является предшественником диацилглицерина (активатора протеинкиназы С). В результате происходит патологическое повышение активности  $\beta$ - и  $\delta$ -изоформ протеинкиназы С [48]. Установлено, что АФК стимулируют экспрессию не только рецепторов конечных продуктов гликирования, но и белков, участвующих во внутриклеточных процессах дифференцировки [49]. Все эти процессы в конечном итоге могут привести к нарушению иммунного ответа и повышению восприимчивости больных СД к туберкулезу.

Среди различных механизмов, лежащих в основе повышенной восприимчивости к туберкулезу, также рассматривается дефицит витамина D. Относительный риск развития туберкулеза при дефиците витамина D равняется 2,9 (95% ДИ: 1,3–6,5). *In vitro* установлено, что фагоцитоз МБТ моноцитами и макрофагами в значительной степени зависит от концентрации этого витамина [50].

### Заключение

Результаты приведенных многочисленных исследований позволяют заключить, что наличие СД ассоциируется с отсроченным иммунным ответом при инфицировании МБТ. Гипергликемия вызывает нарушение функции макрофагов, лимфоцитов и нейтрофилов. В частности, снижается хемотаксическая и фагоцитарная функция макрофагов, блокируется экспрессия сигналов от инфицированных макрофагов, снижается скорость миграции лимфоцитов и

нейтрофилов, а также уровень цитокинов, связанных с врожденным и приобретенным иммунитетом. Комбинация всех этих процессов на протяжении первых 2-х недель после заражения создает условия для чрезмерного размножения МБТ и тем самым повышает риск развития туберкулеза.

### Литература

1. WHO/HTM/TB/2015.22 Global Tuberculosis report 2015. [Electronic resource] // 1. WHO [Official website]. URL: [http://www.who.int/tb/publications/global\\_report/en](http://www.who.int/tb/publications/global_report/en) (accessed: 07.02.2017).
2. Нецаева О.Б. Предварительные результаты эпидемиологических показателей по туберкулезу за 2015 год [Электронный ресурс] // ФГБУ ЦНИИОИЗ Минздрава России [Официальный сайт]. URL: <http://www.mednet.ru/ru/czentr-monitoringa-tuberkuleza.html> (дата обращения: 07.02.2017) [Nechaeva O.B. Predvaritel'nye rezultaty jepidemiologicheskikh pokazatelej po tuberkulezu za 2015 god. [Jelektronnyj resurs] // FGBU CNIIOIZ Minzdrava Rossii [Ofic. saj]. URL: <http://www.mednet.ru/ru/czentr-monitoringa-tuberkuleza.html> (data obrashhenija: 07.02.2017) (in Russian)].
3. IDF Diabetes Atlas. Seventh Edition revision 2015 [Electronic resource] // IDF [Official website]. URL: <http://www.idf.org/diabetesatlas>. (accessed: 07.02.2017).
4. Дедов И.И., Шестакова М.В. Алгоритм специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом // Сах. диабет. 2015. №1S. С. 1–112 [Dedov I.I., Shestakova M.V. Algoritm specializirovannoj medicinskoj pomoshhi bol'nym saharnym diabetom // Sah. diabet. 2015. №1S. S. 1–112 (in Russian)].
5. Госреестр СД. Данные 2000 2015 [Электронный ресурс] // URL: <http://diaregistry.ru> (дата обращения: 07.02.2017) [Gosregistr SD. Dannye 2000 2015 [Jelektronnyj resurs] // URL: <http://diaregistry.ru> (data obrashhenija: 07.02.2017) (in Russian)].
6. Комиссарова О.Г. Туберкулез легких у больных сахарным диабетом // Туберкулез и болезни легких. 2012. №11. С. 3–7 [Komissarova O.G. Tuberkulez legkih u bol'nyh saharnym diabetom // Tuberkulez i bolezni legkih. 2012. №11. S. 3–7 (in Russian)].
7. Adeyobi T., Weigl B., Greb H. et al. New screening technologies for type 2 diabetes mellitus appropriate for use in tuberculosis patients // PHA. 2013. Vol. 3 (Suppl.1). P.10–17.
8. Dobler C.C., Flack J.R., Marks G.B. Risk of tuberculosis among people with diabetes mellitus: an Australian nationwide cohort study // BMJ Open. 2012. Vol. 2. P. e000666.
9. Dooley K.E., Chaisson R.E. Tuberculosis and diabetes mellitus: convergence of two epidemics // Lancet Infect. Dis. 2009. Vol. 9(12). P. 737–746.
10. Goldhaber-Fiebert J.D., Jeon C.Y., Cohen T., Murray M.B. Diabetes mellitus and tuberculosis in countries with high tuberculosis burdens: individual risks and social determinants // International J. Epidemiol. 2011. Vol.40. P.417–428
11. Lee A.Y., Chung S.S. Contributions of polyol pathway to oxidative stress in diabetic cataract // FASEB J. 1999. Vol.13. P.23–30.
12. Stevenson C.R., Critchley J.A., Forouhi N.G. et al. Diabetes and the risk of tuberculosis: a neglected threat to public health? // Chronic Illn. 2007. Vol. 3. P.228–245.
13. Карачунский М.А., Гергерт В.Я., Яковлева О.Б. Особенности клеточного иммунитета при туберкулезе легких у больных сахарным диабетом // Probl. tub. 1997. №6. С.59–60 [Karachunskij M.A., Gergert V.Ya., Yakovleva O.B. Osobennosti kletochnogo immuniteta pri tuberkuleze legkih u bol'nyh saharnym diabetom // Probl. tub. 1997. №6. S.59–60 (in Russian)].
14. Смурова Т.Ф., Ковалева С.И. Туберкулез и сахарный диабет. М.: Медкнига. 2007. 317 с. [Smurova T.F., Kovaleva S.I. Tuberkulez i saharnyj diabet. M.: Medkniga. 2007. 317 s. (in Russian)].
15. Van Crevel R., Beiger M., Ottenhoff T.H. et al. Possible mechanisms underlying increased susceptibility of diabetes patients to TB // Int. J. Tuberc. Lung Dis. 2014. Vol. 18(11). P. S5.
16. Geerlings S.C., Hopelman A.I. Immune dysfunction in patients with diabetes mellitus (DM). // FEMS Immunol. Med. Microbiol. 1999. Vol.26. P.259–265.
17. Marthofer W., Stein M., Schleinkofer L., Federlin K. Evidence of ex vivo and in vitro impaired neutrophil oxidative burst and phagocytic capacity in type 1 diabetes mellitus // Diabetes Res. Clin. Pract. 1993. Vol.19. P.183–188.
18. Martinez N., Kornfeld H. Diabetes and immunity to tuberculosis // Eur. J. Immunol. 2014. Vol.44(3). P.617–626. doi:10.1002/eji.201344301.
19. Tsukaguchi K., Yoneda T., Yoshikawa M. Case study of interleukin-1 beta, tumor necrosis factor alpha and interleukin-6 production by peripheral blood monocytes in patients with diabetes mellitus complicated by pulmonary tuberculosis // Kekkaku. 1992. Vol.67. P.755–760.
20. Gomez D., Twhirwa M., Schlesinger L., Restrepo B. Reduced Mycobacterium tuberculosis association with monocytes from diabetes patients that have poor glucose control // tuberculosis. 2013. Vol.93. P.192–197.
21. Sugawara I., Mizuno S. Higher susceptibility of type 1 diabetic rats to Mycobacterium tuberculosis infection // Tohoku. J. Exp. Med. 2008. Vol.216. P.363–370.
22. Wang C.H., Yu C.T., Lin H.C. et al. Hypodense alveolar macrophages in patients with diabetes mellitus and active pulmonary tuberculosis // Tuberc. Lung Dis. 1999. Vol.79. P.235–242.
23. Vallerskog T., Martens G., Kornfeld H. Diabetic mice display adaptive immune response to Mycobacterium tuberculosis // J. Immunol. 2010. Vol.184. P.6275–6282.
24. Martens G.W., Arian M. C., Lee J. et al. Tuberculosis Susceptibility of Diabetic Mice // Am. J. Respir. Cell Molecul. Biol. 2007. Vol.37. P.518–524.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

# Правила оформления статей, представляемых к публикации в РМЖ

**Ж**урнал «РМЖ» принимает к печати оригинальные статьи и обзоры по всем направлениям клинической медицины, которые ранее не были опубликованы либо приняты для публикации в других печатных и/или электронных изданиях. Все материалы, поступившие в редакцию и соответствующие требованиям настоящих правил, подвергаются рецензированию. Статьи, одобренные рецензентами и редколлекгией, печатаются на безвозмездной основе для авторов. На коммерческой основе в журнале помещаются информационные и/или рекламные материалы отечественных и зарубежных рекламодателей.

Последовательность оформления статьи следующая: титульный лист, резюме, текст, библиографический список, таблицы, иллюстрации, подписи к иллюстрациям.

**Титульный лист** должен содержать:

1. Название статьи. В названии не допускается использование сокращений, аббревиатур, а также торговых (коммерческих) названий препаратов и медицинской аппаратуры.

2. Фамилии и инициалы авторов, их ученая степень, звание и основная должность.

3. Полное название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнялась работа, а также полный почтовый адрес учреждения.

4. Фамилия, имя, отчество и полная контактная информация автора, ответственного за связь с редакцией.

Далее информация, описанная в п. 1–4, дублируется на английском языке. В английских названиях учреждений не следует указывать их полный государственный статус, опустив термины: федеральное учреждение, государственное, бюджетное, образовательное, лечебное, профилактическое, коммерческое и пр.).

5. Источники финансирования в форме предоставления грантов, оборудования, лекарственных препаратов или всего перечисленного, а также сообщения о возможном конфликте интересов.

**Резюме** должно содержать не менее 250 слов для оригинальных статей и не менее 150 слов для обзоров и быть структурированным, т. е. повторять заголовки рубрик статьи: цель, методы, результаты, заключение.

Резюме к обзору литературы не структурируется.

Ниже помещаются ключевые слова (около 10), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. Акцент должен быть сделан на новые и важные аспекты исследования или наблюдений.

Резюме и ключевые слова полностью дублируются на английском языке. Переводу следует уделять особое внимание, поскольку именно по нему у зарубежных коллег создается общее мнение об уровне работы. Рекомендуется пользоваться услугами профессиональных переводчиков.

**Текстовая часть статьи** должна быть максимально простой и ясной, без длинных исторических введений, необоснованных повторов, неологизмов и научного жаргона. Для обозначения лекарственных средств нужно использовать международные непатентованные наименования; уточнить наименование лекарства можно на сайте [www.legmed.ru](http://www.legmed.ru). При изложении материала рекомендуется придерживаться следующей схемы: а) введение и цель; б) материал и методы исследования; в) результаты; г) обсуждение; д) выводы/заключение; ж) литература. Для более четкой подачи информации в больших по объему статьях необходимо ввести разделы и подзаголовки внутри каждого раздела.

Все части рукописи должны быть напечатаны через 1,5 интервала, шрифт – Times New Roman, размер шрифта – 12, объем оригинальной статьи – до 10 страниц, обзора литературы – до 15 страниц.

Во **введении** следует кратко обозначить состояние проблемы, актуальность исследования, сформулировать цель работы и обосновать необходимость проведения исследования или наблюдения.

При описании **материала и методов** исследования следует изложить, каким образом был осуществлен набор пациентов (в т. ч. в контрольные группы), указать их возраст, пол и другие характеристики, влияющие на результат, описать методы, аппаратуру (в скобках указать ее производителя и страну или город), а также все процедуры в деталях. Торговое наименование лекарственного препарата и фирму-производителя можно привести в этом разделе в скобках после его международного непатентованного наименования.

Необходимо изложить **результаты** исследования в тексте, таблицах и на рисунках в логической последовательности, не повторять в тексте данные из таблиц или рисунков. На все приводимые рисунки и таблицы должна быть ссылка в тексте статьи. Следует указывать статистическую достоверность различных полученных результатов.

При **обсуждении** результатов выделяют новые и важные аспекты данного исследования, возможность применения полученных результатов, в т. ч. в дальнейших исследованиях, а также их ограничения. Результаты исследования критически сравниваются с другими исследованиями в данной области.

**Заключение и/или выводы** работы нужно связать с целями исследования, при этом следует избегать необоснованных заявлений, не подтвержденных фактами.

**Список литературы** необходимо размещать в конце текстовой части рукописи и оформлять согласно ГОСТ Р 7.0.5.-2008. Источники в списке литературы необходимо указывать строго в порядке цитирования и нумеровать в строгом соответствии с их нумерацией в тексте статьи. Ссылку в тексте рукописи, таблицах и рисунках на литературный источник приводят в виде номера в квадратных скобках (например, [5]). Русскоязычные источники должны приводиться не только на языке

оригинала (русском), но и быть транслитерированы. Англоязычные источники публикуются на языке оригинала.

В список литературы следует включать статьи, преимущественно опубликованные в последние 10–15 лет в реферируемых журналах, а также монографии и патенты. Рекомендуется избегать цитирования авторефератов диссертаций, методических руководств, работ из сборников трудов и тезисов конференций.

**Статью из журнала следует оформлять по образцу:**

Фамилия, инициалы автора. Название статьи // Название журнала. 2001. Т. 5, № 7. С. 11–23.

Authors Name. Article Title // Journal Title. 2007. Vol. 5(7). P. 21–54.

Если статья написана коллективом авторов (более 4 человек), ее следует помещать в списке литературы по фамилии первого автора, при этом указывают еще двух авторов, а далее ставить «и др.» (et al.). Если авторов всего 4, то перечисляют все фамилии.

Ссылку на **книгу** следует оформлять следующим образом: имя автора (имена авторов), название работы, место издания, издательство, год издания, количество страниц.

Для коллективных монографий и сборников добавляется имя редактора (имена редакторов). Монографию, написанную коллективом авторов (более 4 человек), помещают в списке по заглавию книги. Через косую черту после заглавия указывают фамилии трех авторов, а дальше ставят «и др.».

Если описывается фрагмент более крупного документа и имеется указание на конкретный выпуск, том, часть и т. п., то они следуют после года издания. В конце описания – диапазон страниц.

**Вид документа** (дис., материалы конф., энцикл., сб. ст., избр. тр. и т. п.) помещается после названия, отделяясь двоеточием. Пробела перед двоеточием нет. Одно слово не сокращается («справочник», но «справ. пособие»; «учебник», но «учеб. для вузов»).

**Электронные публикации**, которым международной организацией International DOI Foundation (<http://www.doi.org>) присвоен цифровой идентификатор объекта (Digital Object Identifier, или doi), описываются аналогично печатным изданиям, с указанием doi без точки после него. В этом случае URL не приводится, поскольку doi позволяет однозначно идентифицировать объект в базах данных, в отличие от сетевого адреса, который может измениться.

**Например:**

D'Addato A.V. Secular trends in twinning rates // J Biosocial Sci. 2007. Vol. 39 (1). P. 147–151. doi:10.1017/s0021932006001337.

Если такого цифрового идентификатора нет, то следует указывать обозначение материалов для электронных ресурсов [Электронный ресурс].

Электронный адрес и дату обращения к документу в сети Интернет приводят всегда.

**Например:**

Белосу Н.А. Прагматическая реализация коммуникативных стратегий в кон- фликтном дискурсе [Электронный ресурс] // Мир лингвистики и коммуникации: Электрон. научн. журн. 2006. № 4. URL: [http://www.tverlingua.by.ru/archive/005/5\\_3\\_1.htm](http://www.tverlingua.by.ru/archive/005/5_3_1.htm) (дата обращения: 15.12.2007).

**Таблицы** должны быть наглядными, компактными и содержать статистически обработанные материалы. Для создания таблиц следует использовать стандартные средства MS Word или Excel. Каждую таблицу нужно набирать через 1,5 интервала на отдельной странице и нумеровать последовательно в порядке первого ее упоминания в тексте. Каждая таблица должна иметь короткое название, а каждый столбец в ней – короткий заголовок (можно использовать аббревиатуры, расшифрованные в сносках). Все разъяснения следует помещать в примечаниях (сносках), а не в названии таблицы. Указать, какие статистические параметры использовались для представления вариативности данных, например, стандартное отклонение или средняя ошибка средней арифметической. В качестве рекомендуемой альтернативы таблицам с большим числом данных следует применять графики. Название таблицы и приведенные сноски должны быть достаточными для понимания представленной в таблице информации без чтения текста статьи.

**Рисунки** должны быть представлены и в тексте, и самостоятельными файлами и удовлетворять следующим требованиям: расширение файла \*.tif, \*.jpg, \*.png, \*.gif; разрешение – не менее 300 dpi (пиксели на дюйм); рисунок должен быть обрезан по краям изображения; ширина рисунка – от 70 до 140 мм, высота – не более 200 мм.

**Диаграммы и графики** должны быть редактируемыми, черно-белыми или цветными. В гистограммах допустимо чередовать сплошную заливку и узор (штриховка, ромбики и т. п.), в графиках – использовать хорошо различимые маркеры и пунктиры. Все цифровые данные и подписи должны быть хорошо различимыми. Каждый рисунок следует сопровождать краткой подписочной подписью, которая вместе с приведенными на рисунке обозначениями должна быть достаточной для того, чтобы понять представленную на рисунке информацию без чтения текста статьи.

Автор должен сохранить копии всех материалов и документов, представленных в редакцию.

Статьи, оформленные не по правилам, не рассматриваются.

Материалы для публикации в электронном виде следует направлять на адрес: [postmaster@doctormedia.ru](mailto:postmaster@doctormedia.ru)



# свежий подход

сайт для практикующих  
врачей

[www.RMJ.ru](http://www.RMJ.ru)

Полные тексты статей заболеваниям органов дыхания  
в разделе «Пульмонология».

Сохраняйте заинтересовавшие вас материалы  
в разделе «Избранное» после регистрации  
в личном кабинете!

О ЧЕМ  
ВАШ  
ПАЦИЕНТ

# УЛЬТИБРО® БРИЗХАЛЕР®

## УНИВЕРСАЛЬНЫЙ ДОКАЗАННЫЙ ПОДХОД

### В ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С ХОБЛ

### С ОБОСТРЕНИЯМИ ИЛИ БЕЗ<sup>1-4</sup>



125%

1 год

+16 дней



Эффективно снижает одышку<sup>1</sup>

Обеспечивает стойкий бронходилатационный эффект<sup>2</sup>

Увеличивает повседневную активность<sup>2</sup>

Снижает частоту обострений<sup>3</sup>

Высокий профиль безопасности<sup>3, 4</sup>

ИЗВЕСТНЫЕ  
В КЛИНИЧЕСКОЙ  
ПРАКТИКЕ  
МОНОКОМПОНЕНТЫ<sup>5</sup>

ПЕРЕД НАЧАЛОМ ПРИМЕНЕНИЯ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ, КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ, УЛЬТИБРО® БРИЗХАЛЕР®, Гиперчувствительность к компонентам препарата, включая ингаляторы, 50 мг + 110 мкг. Регистрационный номер: ЛП-003386.

**ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.** Длительная поддерживающая терапия нарушенной бронхиальной проходимости у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, облегчающая симптомы и снижающая количество обострений. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к гипоксиронии бромид, индакатеролу или любым другим компонентам, входящим в состав препарата; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены); непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (препарат содержит лактозу). Не рекомендуется одновременное применение с лекарственными препаратами, содержащими другие бета-2-адреномиметики длительного действия или М-холинблокаторы длительного действия. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.** Рекомендуемая доза препарата Ультибро® Бризхалер® составляет 110 мг + 30 мкг (содержимое 1 капсулы) 1 раз в сутки. **Применение у пациентов с нарушением функции почек.** Не требуется коррекция дозы при применении препарата у пациентов с нарушениями функции почек легкой или средней степени. У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени или терминальной стадией ХБП, требующей проведения гемодиализа, препарат Ультибро® Бризхалер® следует применять только в случае, если предполагаемая польза превышает потенциальный риск. **Применение у пациентов с нарушением функции печени.** Не требуется коррекция дозы при применении препарата у пациентов с нарушениями функции печени легкой и средней степени тяжести. Применение препарата у пациентов с нарушениями функции печени тяжелой степени не изучено. **Применение у пациентов старше 75 лет.** Не требуется коррекция дозы препарата у пациентов в возрасте ≥75 лет. **Способ применения.** Ингаляцию препарата проводят ежедневно 1 раз в сутки в одно и то же время. В случае пропусков дозы не необходимо принимать как можно раньше. Следует проинформировать пациента о необходимости применения более 1 дозы препарата в сутки. Перед началом применения препарата пациента следует обучить правильной технике использования устройства для ингаляции. При отсутствии улучшения функции дыхания следует удостовериться, правильно ли пациент применяет препарат. Препарат следует вдыхать, а не глотать. **ПРЕДОСТРОЖНОСТИ.** Препарат Ультибро® Бризхалер® не следует применять одновременно с другими длительно действующими агонистами бета-адренорецепторов или длительно действующими блокаторами М-холинорецепторов. • Бронхиальная астма: не следует применять препарат при бронхиальной астме, поскольку длительно действующие агонисты бета-2-адренорецепторов при их применении для лечения данного заболевания могут повышать риск развития серьезных неблагоприятных явлений, включая случаи смерти, связанные с бронхиальной астмой. • Препар

ат не предназначен для неотложной терапии: не следует применять в качестве средства неотложной терапии. • Гиперчувствительность: в случае развития реакции гиперчувствительности препарат следует немедленно отменить и назначить альтернативную терапию. • Парадоксальный бронхоспазм: как и в случае с любой другой ингаляционной терапией, применение препарата может приводить к развитию парадоксального бронхоспазма, который может представлять угрозу для жизни. В случае развития парадоксального бронхоспазма препарат следует немедленно отменить и назначить альтернативную терапию. • Антихолинергические эффекты, обусловленные гипоксиронием: следует применять с осторожностью у пациентов с закрытоугольной глаукомой и задержкой мочи. • Сердечно-сосудистые и системные эффекты бета-2-адреномиметиков: подобно другим бета-2-адреномиметикам, препарат может оказывать клинически значимое влияние на сердечно-сосудистую систему у некоторых пациентов, проявляющееся повышением частоты сердечных сокращений, повышением артериального давления и/или клинической симптоматикой, изменениями на ЭКГ. • Следует соблюдать осторожность у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ишемической болезнью сердца, острым инфарктом миокарда, нарушениями ритма сердца, артериальной гипертензией); у пациентов с судорожными расстройствами или тиреотоксикозом; у пациентов с повышенной реактивностью на применение бета-2-адреномиметиков. • Пациенты с тяжелым нарушением функции почек: у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени или терминальной стадией, требующей проведения гемодиализа, препарат Ультибро® Бризхалер® следует применять только в случае, если ожидаемая польза превышает потенциальный риск. • Гипокалиемия при применении бета-2-адреномиметиков: бета-2-адреномиметики могут вызывать значимую гипокалиемию у некоторых пациентов, способную приводить к неблагоприятным сердечно-сосудистым эффектам. У пациентов с тяжелой ХОБЛ гипокалиемия может потенцироваться гипоксией и одновременным лечением препаратами, которые могут увеличивать склонность к развитию нарушенного ритма сердца. • Гипергликемия при применении бета-2-адреномиметиков: в клинических исследованиях у пациентов, получавших препарат Ультибро® Бризхалер®, чаще возникло клинически значимое изменение концентрации глюкозы в крови (4,9% по сравнению с плацебо (2,7%). Препарат не изучался у пациентов с неконтролируемым сахарным диабетом. • Пациенты с сохраненным репродуктивным потенциалом: отдельные рекомендации для пациентов с сохраненным репродуктивным потенциалом отсутствуют. • Беременность и период грудного вскармливания: препарат следует применять во время беременности, только если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода; применение препарата в период грудного вскармливания возможно, только если предполагаемая польза для матери превышает возможный риск для ребенка. • Внимание на фертильность: исследование репродуктивной токсичности и другие исследования у животных не дают оснований

полагать, что препарат может влиять на фертильность у мужчин или женщин. • Влияние на родовую деятельность: индакатерол может замедлять процесс родов вследствие релаксирующего действия на гладкую мускулатуру матки. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ.** • Специальных исследований взаимодействия препарата Ультибро® Бризхалер® с другими лекарственными препаратами не проводили. Информация по потенциальным взаимодействиям препарата Ультибро® Бризхалер® основана на данных по возможному взаимодействию каждого из его компонентов. • Препарат Ультибро® Бризхалер® не рекомендуется применять одновременно с бета-адреноблокаторами (включая глазные капли) при отсутствии веских причин для их одновременного применения. • Следует соблюдать осторожность при применении препарата Ультибро® Бризхалер® у пациентов, получающих ингибиторы моноаминоксидазы, трициклические антидепрессанты или другие препараты, способные удлинять интервал QT. Препараты с известной способностью вызывать удлинение интервала QT на ЭКГ могут повышать риск развития желудочковых аритмий. • Одновременное применение препарата с симпатомиметиками может привести к потенцированию нежелательных явлений. • Одновременное лечение пролонгированными метилксантинами, глюкокортикостероидами или некалийсберегающими диуретиками может усилить возможный гипокалиемический эффект бета-2-адреномиметиков. • Ингибирование ключевых факторов киназы индакатерола, СУР3А4 и Р-гликопротеина не влияло на его безопасность при применении в терапевтических дозах. • Одновременное применение с другими ингаляционными препаратами, содержащими антихолинергические средства, не изучено, в связи с чем не рекомендовано. • Не ожидается клинически значимых лекарственных взаимодействий при одновременном применении гипоксиронии с циметидином или другими ингибиторами переноса органических катионов. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Побочные реакции при применении препарата. • Частые (≥ 1%, < 10%) и потенциально серьезные: гипергликемия и сахарный диабет, гиперчувствительность. • Нечастые (≥ 0,1, < 1%) и потенциально серьезные: глаукома, ишемическая болезнь сердца, мерцательная аритмия, тахикардия. • Очень частые (≥ 10%): инфекция верхних дыхательных путей. • Частые (≥ 1%, < 10%): насморк/ринит, инфекция мочевыводящих путей, синусит, ринит, головокружение, головная боль, кашель, боль в ротоглотке, першение в гортани, диспепсия, кариез зубов, обструкция мочевого пузыря, задержка мочи, миграла, боль в грудной клетке. • Нечастые (≥ 0,1%, < 1%): бессонница, глаукома, ишемическая болезнь сердца, мерцательная аритмия, тахикардия, ощущение сердцебиения, носовое кровотечение, парадоксальный бронхоспазм, сухость слизистой оболочки полости рта, гастроэнтрит, кожный зуд/сыпь, скелетно-мышечная боль, мышечный спазм, боль в конечностях, миалгия, периферические отеки, усталость. • Редкие (≥ 0,01%, < 0,1%): парестезия. • Частота неизвестна: ангионевротический отек, дисфония.

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

NOVARTIS

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

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



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