

БОЛЕЗНИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

ПРОДУКТИВНЫЙ КАШЕЛЬ

Кашель как один из наиболее частых симптомов заболеваний респираторного тракта; выбор терапии в зависимости от этиологии, патогенеза и характера течения заболевания; протуссивная терапия на первом плане в лечении продуктивного кашля

ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ

Взаимосвязь частоты аллелей и генотипов гена NAT2 с характером течения ХОБЛ; применение медикаментозной терапии, положительно воздействующей на состояние эндотелия сосудов, у пациентов с сочетанием ХОБЛ и сердечно-сосудистой патологии

ИДИОПАТИЧЕСКИЙ ЛЕГОЧНЫЙ ФИБРОЗ

Патогенез заболевания (теория 3-стадийного развития) и роль биомаркеров (уровень сывороточного SP-A, MMP-7, KL-6 и интерлейкина-8) в его диагностике и оценке тяжести



ФЛУИМУЦИЛ® - АНТИБИОТИК ИТ БОЛЬШЕ, ЧЕМ АНТИБИОТИК!

Единственный комбинированный препарат
муколитик и антибиотик



Антибиотик широкого спектра
Тиаμφеникола глицинат - 500 мг

Прямой муколитик
N-ацетилцистеин - 300 мг

Активен в отношении всех
основных возбудителей
инфекций дыхательных путей*

Разжижает слизь, снижает
адгезию бактерий, облегчает
проникновение антибиотика**

- ➔ Создает высокие концентрации препарата в очаге воспаления*
- ➔ Возможности применения в небулайзерной терапии
- ➔ Применяется в ингаляционной терапии при острых бронхитах, синуситах, ларинготрахеитах**

* Дж. Риццато, "Терапевт" 2001, 9. Издательство "Маттиоли", 1985
ООО "Замбон фарма", Москва, Глазовский переулок, Дом 7. Офис 17 | Тел. +7(495)933-38-30, 933-38-32 | Факс +7(495)933-38-31

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ.

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**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 «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва**Кириенко А.И.**, академик РАН, д.м.н., профессор, зав. каф. факультетской хирургии, урологии, 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 «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России**Лещенко 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 по научной работе, ГБУЗ МО МОНИИАГ, Москва**Маркова Т.П.**, д.м.н., профессор, кафедра клинической иммунологии и аллергологии, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва**Минушкин О.Н.**, д.м.н., профессор, зав. каф. гастроэнтерологии, ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва**Олисова О.Ю.**, д.м.н., профессор, зав. каф. кожных болезней, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва**Пирадов М.А.**, академик РАН, д.м.н., профессор, директор, ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва**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), Москва**Чичасова Н.В.**, д.м.н., профессор, кафедра ревматологии ИПО, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва**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 «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва**Анциферов М.Б.**, д.м.н., профессор каф. эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, 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 «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово**Бельская Г.Н.**, д.м.н., профессор, зав. каф. неврологии ФПДПО ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск**Геппе Н.А.**, д.м.н., профессор, зав. каф. детских болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва**Игнатова Г.Л.**, д.м.н., профессор, зав. каф. терапии ФПИ ДПО 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 лекарственных средств Института вирусологии им. Д.И. Ивановского ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии 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 Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова ДЗМ, Москва**Рязанцев С.В.**, д.м.н., профессор, зам. директора по научной и координационной работе ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ уха, горла, носа и речи» Минздрава России**Серов В.Н.**, академик РАН, д.м.н., профессор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва**Фриго Н.В.**, д.м.н., заместитель директора по научной работе ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии» ДЗМ, 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

Правила оформления статей, представляемых к публикации в «РМЖ»

Журнал «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 редколлегией, 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 сообщение 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 <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>. 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 вести 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 повторяя в тексте данные из таблиц или рисунков. На все приводимые рисунки и таблицы должна быть ссылка в тексте статьи. Следует указывать статистическую достоверность различий полученных результатов.

При **обсуждении** результатов выделяются новые и важные аспекты данного исследования, возможность применения полученных результатов, в т.ч. в дальнейших исследованиях, а также их ограничения. Результаты исследования критически сравнивают 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 ставят «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:

Белосус Н.А. Прагматическая реализация коммуникативных стратегий в конфликтном дискурсе [Электронный ресурс]//Мир лингвистики и коммуникации: электрон. научн. журн. 2006. № 4. URL: 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 вариабельности 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 достаточны 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 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

PMЖ

№ 10(1), 2018

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

А.М. Шутая

главный редактор

А.Д. Каприн

шеф-редактор

Ж.Г. Оганезова

медицинский редактор

С.Н. Привалов

редактор-корректор

Т.В. Дека

коммерческий директор

О.В. Филатова

отдел рекламы

Е.А. Соснина

С.А. Борткевича

дизайн

Д.Б. Баранов

В.В. Рочев

отдел распространения

М.В. Казаков

Е.В. Федорова

Е.А. Шиняпина

техническая поддержка**и версия в Интернет**

К.В. Богомазов

Адрес редакции:

105066, Москва, ул. Спартаковская, д. 16, стр. 1

Отпечатано: ООО «Вива-Стар»

Адрес: 107023, Москва,

ул. Электrozаводская, д. 20, стр. 3

Тираж 50 000 экз. Заказ № 245806

Распространяется по подписке (индекс 57972)

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 несетОпубликованные статьи не возвращаются
и являются собственностью редакцииМнение редакции не всегда совпадает
с мнениями авторовПолная или частичная перепечатка материалов без
письменного разрешения редакции
не допускается

Цена свободная

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных
изданий ВАК и включен в РИНЦ**Импакт-фактор РИНЦ 2017 0,738**

▲ – на правах рекламы

Дата выхода в свет

28.09.2018

Содержание

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ


**Идиопатический легочный фиброз:
современный взгляд на патогенез
и роль биомаркеров***И.В. Лещенко, А.Д. Жеребцов* 6**Клинико-диагностическое значение
исследования полиморфизма гена NAT2
при хронической обструктивной
болезни легких***И.А. Кудряшева, Н.Е. Новикова,
Е.А. Полунина* 11**Сравнение вновь выявленных
больных саркоидозом молодого
и старшего возраста***И.Ю. Визель, Е.И. Шмелев,
А.А. Визель, Г.С. Ганибаева* 16**Кашель: в фокусе протуссивная терапия***А.А. Зайцев* 22

СМЕЖНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

**Лекарственное обеспечение
при заболеваниях органов дыхания:
возможности и решения***Е.В. Елисеева, В.А. Невзорова,
Е.С. Манеева, Р.К. Гончарова* 28**Сердечно-сосудистая патология
у больных хронической обструктивной
болезнью легких: как мы лечим?***С.И. Овчаренко* 36

В ПОМОЩЬ ПРАКТИКУЮЩЕМУ ВРАЧУ

**Кашель у детей.
Диагностика и подходы к терапии***Н.Г. Колосова* 40**Высокодозный режим терапии
левофлоксацином в лечении
внебольничных инфекций
нижних дыхательных путей***А.И. Синопальников, А.Г. Романовских,
И.П. Смирнов* 44



Уважаемые коллеги!

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

XXVIII Национального конгресса по болезням органов дыхания

Конгресс состоится в г. Москва
с 16 по 19 октября 2018 г.

Организаторы конгресса Российское респираторное общество
Министерство здравоохранения Российской Федерации
(План научно-практических мероприятий Министерства здравоохранения
Российской Федерации на 2018 год)

Место проведения г. Москва, площадь Европы, 2
гостиница «Рэдиссон Славянская»

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

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, торако-скопия, 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 25.06.2018 г.) **через сайт www.spulmo.ru**
Правила оформления заявки размещены на сайте www.spulmo.ru. Информация по тел. **8 (495) 940-6331**

ТЕЗИСЫ

Тезисы конгресса принимаются бесплатно. Материалы должны быть высланы через сайт www.spulmo.ru не позднее 30 июля 2018 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 2018 г. по e-mail: rgpulmo@mail.ru с пометкой: «Конкурс молодых ученых».

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ ВЗНОС

Регистрационный взнос до 1 августа 2018 г. составляет 6500 рублей, после 1 августа – 7500 рублей.

Лица, оплатившие единый регистрационный взнос, имеют право:

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

ПО ВОПРОСАМ РЕГИСТРАЦИИ

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

БРОНИРОВАНИЕ НОМЕРОВ

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

ВЫСТАВКА

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

Заявки на участие в выставке принимаются до 25 сентября 2018 г. e-mail: exhibition@spulmo.ru
тел.: 8 (495) 730-5649,
8 (910) 465-1906,





Уважаемые читатели и делегаты XXVIII Национального конгресса по болезням органов дыхания!

Номер «РМЖ «Болезни дыхательных путей» выходит в печать во время XXVIII Национального конгресса по болезням органов дыхания, который проходит в настоящее время в Москве. Редакция «РМЖ» поздравляет его участников со столь замечательным научным форумом и желает творческих успехов!

В этом номере «РМЖ» представлены материалы не только о заболеваниях органов дыхания, но и о сочетанных патологиях. Так, в статье С. И. Овчаренко «Сердечно-сосудистая патология у больных хронической обструктивной болезнью легких: как мы лечим?» анализируются особенности течения у пациентов хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и артериальной гипертензии. Внимание читателей привлечет обоснование лекарственной терапии при сочетании сердечно-сосудистых заболеваний и ХОБЛ.

Представляют интерес современные сведения о патогенезе и диагностической и прогностической роли биомаркеров при идиопатическом легочном фиброзе (ИЛФ), которому посвящена статья И. В. Лещенко и А. Д. Жеребцова. Подчеркивается, что диагностическая и прогностическая значимость биомаркеров у больных ИЛФ оценивается только с учетом клинико-anamnestических, рентгенологических и, в ряде случаев, морфологических методов исследования.

Немаловажное значение для практического врача будет иметь статья И. Ю. Визель и соавт., в которой представлено сопоставление клинико-anamnestических, функциональных и диагностических сведений о больных с саркоидозом молодого возраста и больных старшей возрастной группы.

Не вызывает сомнений актуальность публикации А. И. Синопальникова и соавт. в разделе «В помощь практикующему врачу», освещающая место и значение респираторных фторхинолонов в лечении внебольничных инфекций нижних дыхательных путей.

Работы А. А. Зайцева и Н. Г. Колосовой подчеркивают значение кашля как одного из наиболее типичных симптомов и в то же время требующих дифференциально-диагностических подходов в оценке патологии дыхательной системы и назначении лекарственной терапии как у детей, так и у взрослых.

От имени редакции «РМЖ» выражаю искреннюю благодарность авторам публикаций номера «Болезни дыхательных путей».

Главный редактор номера
«РМЖ «Болезни дыхательных путей»,
профессор **Игорь Викторович Лещенко**

Идиопатический легочный фиброз: современный взгляд на патогенез и роль биомаркеров

Профессор И. В. Лещенко^{1,2}, А. Д. Жеребцов¹

¹ ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России, Екатеринбург

² ООО МО «Новая больница», Екатеринбург

РЕЗЮМЕ

Статья посвящена вопросам патогенеза идиопатического легочного фиброза (ИЛФ) и определению роли биомаркеров в диагностике и оценке тяжести заболевания. ИЛФ — особая форма хронической прогрессирующей фиброзирующей интерстициальной пневмонии неизвестной этиологии. Показано, что ИЛФ — заболевание легочного эпителия, которое проявляется такими же симптомами, как фиброз, т. е. является следствием дисфункции его легочного эпителия. Рассматривается теория 3-стадийного развития ИЛФ. С диагностической и дифференциально-диагностической точек зрения при подозрении на ИЛФ важно определить уровень сывороточного SP-A. Диагностическая роль других биомаркеров (оцениваемых в приведенных исследованиях) не установлена. В исследованиях также установлено, что сывороточные биомаркеры SP-A, MMP-7 и KL-6 играют диагностическую и прогностическую роль: в исследованиях показана обратно пропорциональная зависимость между концентрацией биомаркеров MMP-7 и KL-6 и прогнозом 5-летней выживаемости у больных с ИЛФ. Для прогноза ИЛФ имеет значение уровень содержания интерлейкина-8, который коррелирует с тяжестью данного заболевания. Диагностическая и прогностическая значимость биомаркеров у больных ИЛФ может быть установлена только с учетом клинично-anamnestических, рентгенологических и, в ряде случаев, морфологических методов исследования.

Ключевые слова: идиопатический легочный фиброз, патогенез, биомаркеры.

Для цитирования: Лещенко И. В., Жеребцов А. Д. Идиопатический легочный фиброз: современный взгляд на патогенез и роль биомаркеров // РМЖ. 2018. № 10 (1). С. 6–10.

ABSTRACT

Idiopathic pulmonary fibrosis: modern view of pathogenesis and the role of biomarkers

I.V. Leshchenko^{1,2}, A.D. Zherebtsov¹

¹ Ural State Medical University, Yekaterinburg

² Medical Association "Novaya Bolnitsa", Yekaterinburg

The article is devoted to the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) and the role of biomarkers in the diagnosis and assessing of the severity of the disease. IPF is a special form of chronic progressive fibrosing interstitial pneumonia of unknown etiology. It is shown that IPF is a disease of the pulmonary epithelium, which manifests itself as fibrosis, i. e. it is caused by dysfunction of the pulmonary epithelium. The theory of the three-stage development of the IPF is considered. From a diagnostic and differential diagnostic point of view, at suspicion on IPF it is important to determine the level of serum SP-A. The diagnostic role of other biomarkers (evaluated in these studies) is not established. When determining the prognosis, IPF can have the value of IL-8, the level of which correlates with the severity of the disease. Studies have shown that the serum biomarkers SP-A, MMP-7 and KL-6 can play a diagnostic and prognostic role for IPF patients. An inverse relationship was found between the concentration of biomarkers MMP-7 and KL-6 and the prognosis of 5-year survival in patients with IPF. Diagnostic and prognostic significance of biomarkers in IPF patients can be established only taking into account clinico-anamnetic, radiological and, in some cases, morphological methods of investigation.

Key words: idiopathic pulmonary fibrosis, pathogenesis, biomarkers.

For citation: Leshchenko I.V., Zherebtsov A.D. Idiopathic pulmonary fibrosis: modern view of pathogenesis and the role of biomarkers // RMJ. 2018. № 10 (1). P. 6–10.

ВВЕДЕНИЕ

Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) в целом, в т. ч. идиопатический легочный фиброз (ИЛФ), — многогранные по своей природе легочные патологии. Считается, что первое описание интерстициального поражения легких сделал Г.Е. Rindfleisch в 1897 г., назвав заболевание *cirrhosis cystica*, а годом позже Р. von Hansemann в своем наблюдении использовал термин *lymphangitis reticularis* [1]. С более современных позиций первое описание интерстициального поражения легких представили Хамман и Рич, которые своему случаю дали наименование «фульминантный диффузный интерстициальный фиброз легких» (fulminating diffuse interstitial

fibrosis of the lungs), в дальнейшем измененное на «синдром Хаммана — Рича» [2]. Несмотря на то, что в настоящее время это название не применяется, открытие синдрома Хаммана — Рича внесло важный вклад в понимание интерстициальных поражений легких. Во-первых, на основе наблюдений пациентов с данным синдромом был выделен первый гистологический паттерн, ассоциированный с конкретным интерстициальным поражением легких, и, во-вторых, стало понятно, что некоторые пациенты могут отвечать на терапию кортикостероидами, а у других данная группа препаратов вызывает обострение болезни. В 1948 г. Роббинс первым использовал термин «идиопатический легочный фиброз» для описания

пациентов с интерстициальными изменениями на рентгенограммах грудной клетки, которые были похожи на легочный фиброз, но без идентифицированной причины. Одновременно с этим была признана взаимосвязь между фиброзом легких и постинфекционным фиброзом, пневмокониозом, последствиями лучевой терапии, аутоиммунными заболеваниями, такими как ревматоидный артрит или системный склероз.

Согласно современному пониманию ИЛФ определяется как особая форма хронической прогрессирующей фиброзирующей интерстициальной пневмонии неизвестной этиологии, которая возникает преимущественно у людей старшего возраста, поражает только легкие и связана с гистологическим и/или рентгенологическим паттерном обычной интерстициальной пневмонии [3]. Ряд современных исследователей считают, что данное название не отвечает актуальным открытиям в изучении ИЛФ [4]. Накопленные сведения позволяют выделить множество причин развития этого заболевания, что делает термин «идиопатический» уже нецелесообразным.

СОВРЕМЕННЫЕ ВОПРОСЫ ПАТОГЕНЕЗА

Достаточно быстро стало понятно, что в основе ИЛФ лежит разрастание соединительной ткани. Первой концепцией патогенеза ИЛФ была концепция воспаления альвеолярной стенки, ведущего к продукции фиброгенных медиаторов. Однако применение стероидных противовоспалительных препаратов не дало желаемых результатов и приводило только к прогрессированию заболевания. Постепенно концепция повреждения альвеолярного эпителия вылилась в теорию о 3-стадийном развитии ИЛФ (рис. 1) [5].

Стадия I — предрасположенность (предрасположенность). Суть ее заключается в наличии факторов, обуславливающих повышенную чувствительность альвеолярного эпителия к предполагаемым этиологическим агентам. В качестве этих факторов рассматриваются такие вирусы, как вирус Эпштейна —

Барр, цитомегаловирус, вирус гепатита С, *influenza*, а также табачный дым, древесная пыль, домашний скот, экологические факторы, которые приводят к ускоренному делению альвеолоцитов II типа у генетически предрасположенных лиц, опосредуемому эндоплазматическим ретикулумом (ER-стрессом), активации развернутого белкового ответа (UPR), апоптоза, что в итоге приводит к прогрессирующему истощению (укорочению) теломер. На данном этапе приобретает определенное значение состояние сурфактанта, т. к. с ним контактируют повреждающие факторы. Аномалии белков сурфактанта SP-A и SP-D могут определять силу повреждающего фактора указанных выше антигенов [6].

Стадия II — активация. Накопленные факторы воздействия окружающей среды у генетически предрасположенных лиц приводят к патологическим изменениям легочного эпителия (bronхоальвеолярного и альвеолярного): перепрограммированию физиологического старения клеток и высвобождению альвеолярным эпителием профибротических медиаторов, таких как трансформирующий ростовой фактор β (TGF β) и тромбоцитарный фактор роста лиганд α (PDGF α). Эти медиаторы прямо или косвенно через лейкоциты активируют фибробласты, которые начинают вырабатывать патологический межклеточный матрикс (межклеточное вещество) [6, 7].

Стадия III — прогрессирование. Межклеточное вещество способствует дополнительной дифференцировке фибробластов в миофибробласты, которые откладывают еще больше матрикса и дополнительно активируют фибробласты, что приводит к ремоделированию ткани легкого. Ремоделирование легочной ткани изменяет экспрессию ряда веществ межклеточного матрикса, многие из которых способны активировать профибротические сигнальные пути в мезенхимальных клетках. Фибробласты при ИЛФ приобретают деструктивные свойства, что может способствовать хроническому ремоделированию [6, 7].

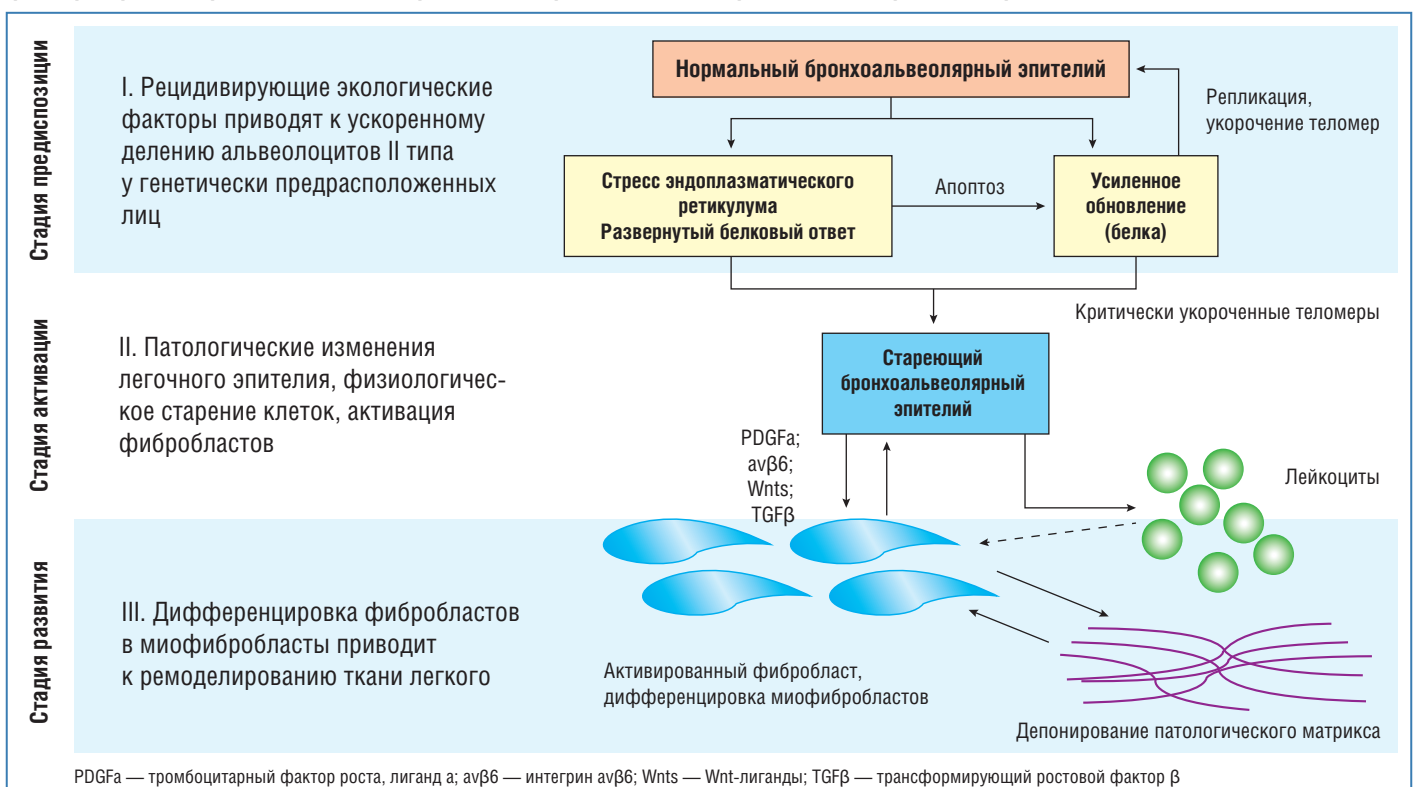


Рис. 1. Схема трех стадий патогенеза ИЛФ [5]

РОЛЬ БИОМАРКЕРОВ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ, ОЦЕНКЕ ПРОГНОЗА ИЛФ

В исследованиях биомаркеры ИЛФ рассматриваются в качестве необходимого инструмента дифференциальной диагностики, прогнозирования развития заболевания и ответа на лечение.

Общепризнанной классификации биомаркеров легочного фиброза на данный момент не существует. Мы разделили все основные биомаркеры на три большие группы, основанные на их значении:

- для диагностики и дифференциальной диагностики ИЛФ;
- определения прогноза ИЛФ;
- оценки эффективности таргетной антифибротической терапии.

БИОМАРКЕРЫ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ИЛФ

Наибольшее количество исследований проведено в области оценки биомаркеров как метода диагностики ИЛФ и его дифференциальной диагностики с другими заболеваниями легких. Первыми и наиболее изученными являются белки сурфактанта. Уровень SP-A в сыворотке больных ИЛФ был значительно выше, чем у пациентов с другими ИЗЛ [8]. Также уровень SP-A был значительно выше у больных ИЛФ, чем у больных саркоидозом легких и пневмонией [8]. Уровень SP-D в сыворотке больных ИЛФ аналогично SP-A также оказался значительно выше, чем у больных пневмонией, саркоидозом легких и пациентов контрольной группы. В отличие от SP-A, не установлено существенной разницы в содержании SP-D у больных ИЛФ и другими ИЗЛ (включая прогрессирующий системный склероз, легочный альвеолярный протеиноз, идиопатическую неспецифическую интерстициальную пневмонию и саркоидоз).

Матриксные металлопротеиназы (ММП). Представляют собой семейство цинк- и кальцийзависимых эндопептидаз. Они играют важную роль во многих нормальных физиологических процессах, таких как эмбриональное развитие, морфогенез, репродукция и ремоделирование ткани, а также в различных патологических процессах: артритах, злокачественном росте и сердечно-сосудистых заболеваниях. Уровень ММП в здоровой легочной ткани ниже, чем в легком при ИЛФ [9]. По специфичности ММП разделяются на коллагеназы (ММП-1, -8 и -13), желатиназы (ММП-2 и -9) и стромелизины (ММП-3 и -10). Желатиназа А (ММП-2) и желатиназа В (ММП-9), по-видимому, участвуют в легочном фиброзе, но их особая роль в этом процессе остается неясной [10]. В то время как ММП-9 скорее высвобождается воспалительными клетками и может быть связана с воспалительным процессом, вызванным ремоделированием тканей, ММП-2 синтезируется структурными клетками, включая фибробласты, эндотелиальные и эпителиальные клетки, и может быть связана с хронически нарушенным ремоделированием тканей, что приводит к аномальному осаждению коллагена [10].

Нормальные легочные фибробласты не экспрессируют ММП-9 *in vitro*, тогда как фибробласты из легких, пораженных ИЛФ, напротив, усиленно ее экспрессируют. По-видимому, этот процесс, по меньшей мере частично, связан с секрецией желатиназ ММП-2 и ММП-9. В этом контексте как ММП-2, так и ММП-9 наблюдались в субэпителиально расположенных миофибробластах, а иногда

и в зонах обнаженной альвеолярной базальной мембраны, что указывает на то, что эти ММП могут играть роль в миграции миофибробластов в альвеолярные пространства. ММП-7 экспрессируется в нормальных и патологически измененных эпителиальных клетках. ММП-7 синтезируется различными опухолями: молочной железы, толстого кишечника, простаты, желудка, верхних дыхательных путей и пищевода, легких и кожи.

Периостин. Сообщалось, что периостин был повышен у пациентов с ИЛФ, но его источники и механизмы действия остаются неясными [11]. Авторы обнаружили, что уровень периостина в сыворотке повышается у пациентов с ИЛФ, что коррелирует со снижением форсированной жизненной емкости легких (FVC) и диффузионной способности легких (DLco) [12]. Установлено, что преимущественно периостин существует в олигомерной форме в сыворотке и мономерный периостин представлен как незначительная его фракция [13]. Диагностическое значение придается именно мономерному периостину, уровень которого значительно повышается при ИЛФ по сравнению с другими заболеваниями, также связанными с уровнем периостина (болезнь Альцгеймера, системная склеродермия и бронхиальная астма).

БИОМАРКЕРЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПРОГНОЗА ИЛФ

На обострение ИЛФ может указывать повышение уровней сурфактантов. В работах отмечалась связь высокого уровня SP-A со значительно более высоким риском смерти больных ИЛФ. Выявлена также аналогичная выраженная связь между высоким уровнем SP-D и повышенным риском смерти [8]. В одном исследовании показано, что мРНК IL-8 и белок IL-8 коррелировали с тяжестью заболевания [12]. Ley et al. рекомендуют использовать в качестве предиктора смерти у пациентов с ИЛФ индекс GAP, включающий пол, возраст и 2 переменные функции легких (FVC и DLco), основанный на простой системе подсчета очков и разработанный в результате исследования 558 больных с ИЛФ [14]. Только индекс GAP, лучевая диагностика и биомаркеры сыворотки крови в комплексе могут повысить точность и чувствительность определения прогноза пациентов с ИЛФ.

В исследовании, проведенном японскими учеными, авторы сравнили диагностическую и прогностическую ценность ряда сывороточных биомаркеров (ММП-7, ССЛ18, KL-6, SP-A и SP-D) в группе ИЛФ и группах сравнения [15]. В таблице 1 представлена характеристика субъектов, участвующих в исследовании [15].

Таблица 1. Характеристика субъектов, участвующих в исследовании

Параметр	ИЛФ	БП	Здоровые лица
Число наблюдений	65	31	101
Возраст, лет	69,3±8,5**	67,8±15,0**	55,9±2,3
Пол, М/Ж	50/15	21/10	76/25
Пачек/лет	37,6±35,4*	21,5±26,7	13,7±21,0
Спирометрия			
VC, %	74,5±21,2**	–	109,5±13,2
FEV1/FVC, %	83,5±17,0	–	80,6±4,9
DLco, %	47,1±15,8	–	–

Примечание: ИЛФ – идиопатический легочный фиброз; БП – бактериальная пневмония; VC – жизненная емкость легких; FEV1/FVC – объем форсированного выдоха в 1-ю секунду / форсированная жизненная емкость; DLco – диффузионная способность легких; * $p < 0,001$; ** $p < 0,0001$

Таблица 2. Различия значений пяти биомаркеров (MMP-7, CCL18, KL-6, SP-A и SP-D) методом анализа кривой ROC у пациентов с ИЛФ (n=65), бактериальной пневмонией (n=31) и здоровых лиц (n=101) [15]

	MMP-7	CCL18	KL-6	SP-A	SP-D
95% доверительный интервал	0,9374–0,9901	0,6275–0,7815	0,9898–1,0020	0,7229–0,8501	0,8866–0,9619
Переходное значение	5,56 нг/мл	38,7 нг/мл	476 ЕД/мл	44 нг/мл	107 нг/мл
Чувствительность	87,7%	66,2%	96,9%	66,2%	84,6%
Специфичность	93,2%	67,4%	98,5%	76,5%	88,6%
Диагностическая точность	91,4%	67%	98%	73,1%	87,3%

Примечание: AUC – площадь под кривой; MMP-7 – матриксная металлопротеиназа-7; CCL18 – CC-хемокиновый лиганд 18; KL-6 – Кребс фон ден Лунген-6; SP-A – сурфактантный протеин-A; SP-D – сурфактантный протеин-D

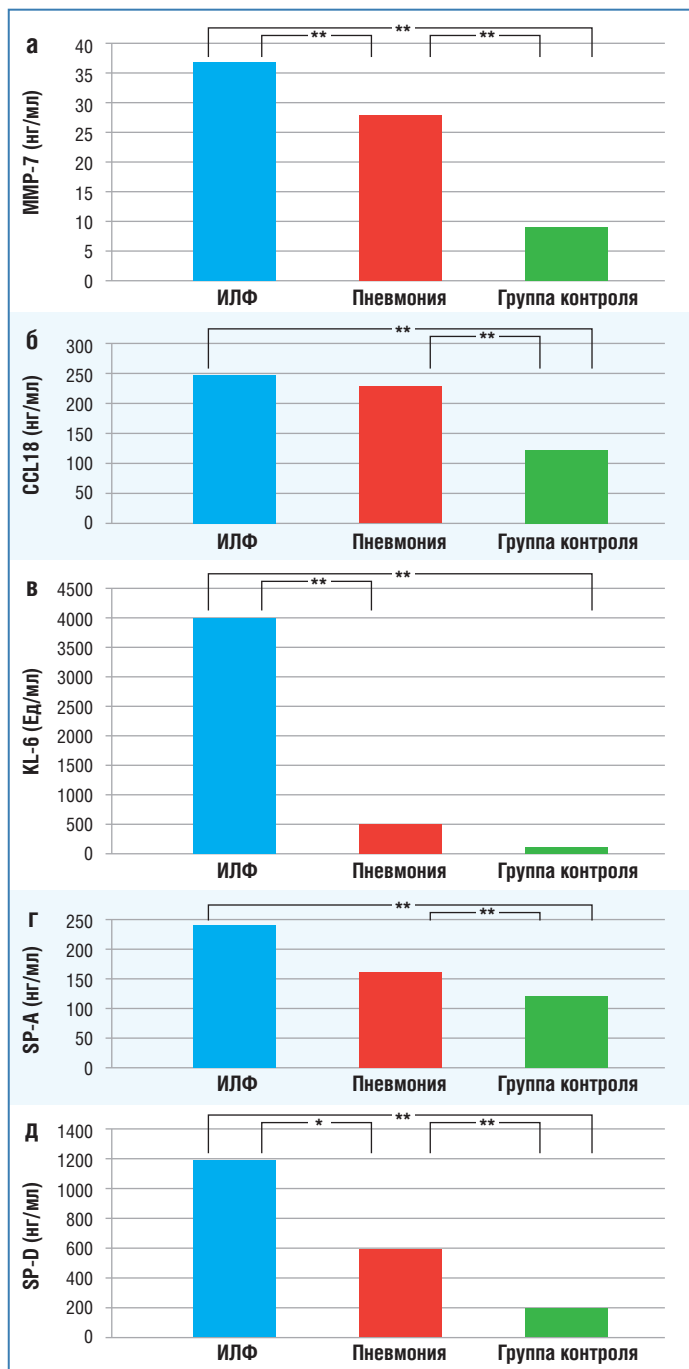


Рис. 2. Уровни биомаркеров (а) MMP-7, (б) CCL18, (в) KL-6, (г) SP-A и (д) SP-D у пациентов с ИЛФ, бактериальной пневмонией и группы контроля. Различия между группами оценивались с использованием теста Бонферрони (* $<0,01$ и ** $<0,001$)

Различия значений пяти биомаркеров (MMP-7, CCL18, KL-6, SP-A и SP-D) методом анализа кривой ROC у пациентов с ИЛФ (n=65), больных с бактериальной пневмонией (n=31) и здоровых лиц (n=101) отражены в таблице 2 [15].

Статистически значимые достоверные различия уровней биомаркеров MMP-7, CCL18, KL-6, SP-A и SP-D у пациентов с ИЛФ, бактериальной пневмонией и группой контроля (здоровые лица) показаны на рисунке 2 [15].

Также определено, какие биомаркеры являются независимыми предикторами прогноза у пациентов с ИЛФ. Многофакторный анализ Кокса чувствительности и специфичности, изученных в рассматриваемом исследовании биомаркеров в группах пациентов с ИЛФ, пневмонией и группе контроля, показал, что уровни биомаркеров MMP-7 и KL-6 являются независимыми предикторами прогноза у пациентов с ИЛФ. Кроме того, у пациентов с ИЛФ с повышенным уровнем MMP-7 и KL-6 были более низкие показатели выживаемости, а комбинация двух маркеров соответствовала наиболее высокому показателю смертности. Полученные результаты свидетельствуют, что и MMP-7, и KL-6 являются перспективными прогностическими маркерами ИЛФ, а комбинация двух маркеров способна улучшить оценку прогноза выживаемости у пациентов с ИЛФ. Кроме того, авторы данного исследования показали, что MMP-7 и KL-6 могут четко дифференцировать пациентов с ИЛФ от пациентов с бактериальной пневмонией и здоровых лиц, что еще раз указывает на их потенциал как диагностических биомаркеров.

Корреляции выживаемости пациентов с ИЛФ, разделенных на 3 группы по соотношению различных биомаркеров и выживаемости, представлены на рисунке 3.

Настоящие результаты подтверждают, что у пациентов с ИЛФ с повышенным уровнем как MMP-7, так и KL-6 были более низкие показатели выживаемости, что свидетельствует о том, что оценка обоих факторов более эффективна при определении подгруппы высокого риска, чем индивидуальные оценки обоих биомаркеров. Предполагается, что MMP-7, семейство цинксодержащих ферментов с протеолитической активностью, и KL-6, высокомолекулярный гликопротеин, классифицированный как муцин MUC1, участвуют в прогрессировании ИЛФ с различными механизмами и требуют дальнейших перспективных исследований [16].

БИОМАРКЕРЫ ДЛЯ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТАРГЕТНОЙ АНТИФИБРОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Увеличение производства MMP-8 и MMP-9 не сопровождается компенсаторным увеличением их основного эндогенного ингибитора, тканевого ингибитора металлопротеи-

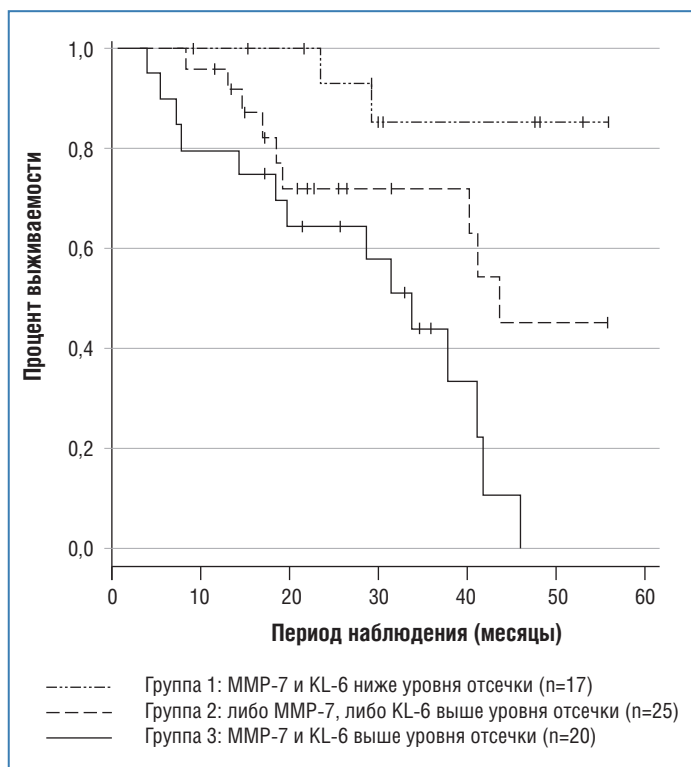


Рис. 3. Анализ Каплана — Мейера для оценки вероятности 5-летней выживаемости среди трех групп, разделенных по уровням KL-6 и MMP-7 в сыворотке. Уровни KL-6 и MMP-7 составляли 1040 Ед/мл и 9,67 нг/мл соответственно. Вероятность 5-летней выживаемости между группами достоверно различалась ($p=0,0004$)

назы-1 (TIMP-1) [17]. Поскольку объединенная активность этих двух ферментов может разрушить фибриллярные волокна и базальные мембраны коллагенов легочного интерстиция, их усиленная активность будет способствовать разрушению матрицы и ремоделированию в развитии фиброза. Анализ MMP-8 и MMP-9 из бронхоальвеолярной лаважной жидкости может обеспечить полезные биохимические маркеры для мониторинга эффективности и нежелательных явлений при лечении больных ИЛФ и саркоидозом легких в будущем.

Интересно проанализировать, может ли мономерный периостин прогнозировать эффективность двух одобренных Международным комитетом по ИЛФ ATS/ERS/JRS/ALAT антифибротических препаратов — пирфенидона и нинтаданиба [18]. Хотя и доказано, что эти препараты эффективны при лечении пациентов с ИЛФ, но до сих пор не найдены соответствующие биомаркеры прогноза эффективности этих лекарственных средств, что позволило бы разработать необходимую тактику ведения больных ИЛФ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, с современных научных позиций патогенез ИЛФ рассматривается как 3-стадийный процесс, в результате которого вследствие дисфункции легочного эпителия (бронхоальвеолярного и альвеолярного) развивается фиброз легких.

Относительно биомаркеров ИЛФ установлено следующее. С диагностической и дифференциально-диагностической точки зрения при подозрении на ИЛФ

необходимо определить уровень сывороточного SP-A. Диагностическая роль других биомаркеров не установлена. При определении прогноза ИЛФ может иметь значение IL-8, уровень которого коррелирует с тяжестью заболевания. Установлена обратная пропорциональная зависимость между концентрацией биомаркеров MMP-7 и KL-6 и прогнозом 5-летней выживаемости у больных с ИЛФ, однако достоверно установить их диагностическую и прогностическую роль еще предстоит. Представляет интерес изучение изменений и соотношения биомаркеров ИЛФ не по отдельности, а в совокупности. Мало серьезных работ в области оценки эффективности лечения по изменению концентрации биомаркеров, и имеющихся данных недостаточно даже для выделения потенциально пригодного биомаркера для таких целей. Еще одним недостатком опубликованных к настоящему времени исследований является их продолжительность. Для оценки прогностической возможности биомаркеров необходимы проспективные исследования. Диагностическая и прогностическая значимость биомаркеров у больных ИЛФ может быть установлена только с учетом клиничко-анамнестических, рентгенологических и, в ряде случаев, морфологических методов исследования.

Литература

- Homolka J. Idiopathic pulmonary fibrosis: a historical review // CMAJ. 1987. Vol. 137. P. 1003–1005.
- Interstitial Lung Diseases / Edit. by Du Bois R. M., Richeldi L. Eur. Respir. Monograph, M: ERS. 2009. 395 p.
- Диагностика и лечение идиопатического легочного фиброза. Федеральные клинические рекомендации [Электронный ресурс]. URL: www.pulmonology.ru. 2016 (дата обращения: 17.08.2018) [Diagnostika i lechenie idiopatsicheskogo legochnogo fibroza. Federal'nye klinicheskie rekomendacii [Jelektronnyj resurs]. URL: www.pulmonology.ru. 2016 (data obrashhenija 17.08.2018) (in Russian)].
- Qiang D., Tracy L., Louise H. et al. New Insights into the Pathogenesis and Treatment of IPF: An Update // Drugs. 2011. Vol. 71 (8). P. 981–1001.
- Paul J.W., Timothy S.B. Time for a change: is idiopathic pulmonary fibrosis still idiopathic and only fibrotic? // Lancet Respir. Med. 2018. Vol. 6. P. 154–160.
- Giacomo S., Bruno I., Mariarosaria C. et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: pathogenesis and management // Respir. Res. 2018. Vol. 19 (1). P. 32. DOI: 10.1186/s12931-018-0730-2.
- Luca R., Harold R.C., Mark G. J. Idiopathic pulmonary fibrosis // Lancet. 2017. Vol. 389 (10082). P. 1941–1952.
- Kai W., Qing J., Jing C. et al. Impact of serum SP-A and SP-D levels on comparison and prognosis of idiopathic pulmonary fibrosis // Medicine. 2017. Vol. 96. P. 23. DOI:10.1097/MD.0000000000007083.
- Bhattacharyya P., Acharya D., Roychowdhury S. Role of matrix metalloproteinases in the pathophysiology of idiopathic pulmonary fibrosis // Lung India. 2007. Vol. 24. P. 61–65.
- Henry M. T., McMahon K., Mackarel A. J. et al. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in sarcoidosis and IPF // Eur. Resp. J. 2002. Vol. 20. P. 1220–1227.
- Shoichiro O., Masaki O., Kiminori F. et al. The usefulness of monomeric periostin as a biomarker for idiopathic pulmonary fibrosis // PLOS ONE. 2017. Vol. 12 (3). P. 1–17.
- Guiot J., Henket M., Corhay J.-L. et al. Sputum biomarkers in IPF: Evidence for raised gene expression and protein level of IGFBP-2, IL-8 and MMP-7 // PLOS ONE. 2017. Vol. 12 (2). P. 1–2.
- Bentley J.B., Naik P.K., Bozyk P.D., Moore B.B. Periostin promotes fibrosis and predicts progression in patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis // AJP Lung Cell/ Mol. Physiol. 2012. Vol. 303. P. 12. DOI: 10.1152/ajplung.00139.2012. Epub 2012 Oct 5.
- Ley B. A multidimensional index and staging system for idiopathic pulmonary fibrosis // Ann. Intern. Med. 2012. Vol. 156 (10). P. 684–691.
- Hamai K., Iwamoto H., Ishikawa N. et al. Comparative Study of Circulating MMP-7, CCL18, KL-6, SP-A, and SP-D as Disease Markers of Idiopathic Pulmonary Fibrosis // Disease Markers. 2016. Vol. 3. P. 1–8. http://dx.doi.org/10.1155/2016/4759040.
- Rui N., Xiaohui L., Yuan Z. et al. Potential biomarkers of idiopathic pulmonary fibrosis discovered in serum by proteomic array analysis // Int. J. Clin. Exp. Pathol. 2016. Vol. 9 (9). P. 8922–8932.
- Lagente V., Manoury B., Nénan S. et al. Role of matrix metalloproteinases in the development of airway inflammation and remodeling // Brazilian J. Med. Biol. Res. 2005. Vol. 38. P. 1521–1530.
- Raghu G., Collard H.R., Egan J.J. et al. ATS/ERS/JRS/ALAT Committee on Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis; evidence-based guidelines for diagnosis and management // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2011. Vol. 183. P. 788–824.

Клинико-диагностическое значение исследования полиморфизма гена NAT2 при хронической обструктивной болезни легких

Д.м.н. И.А. Кудряшева¹, к.м.н. Н.Е. Новикова², к.м.н. Е.А. Полунина¹

¹ ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России

² ЧУЗ «МСЧ», Астрахань

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить взаимосвязь частоты аллелей и генотипов гена NAT2 с характером течения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), частотой рецидивов и обострения заболевания.

Материал и методы: всего было обследовано 120 человек, из них 90 — с ХОБЛ и 30 — соматически здоровых (группа контроля). Произведен анализ частот генотипов и аллелей гена NAT2 в зависимости от стадии заболевания, частоты и продолжительности обострения и формы ХОБЛ. Определение полиморфизма гена NAT2 выполнялось в лаборатории пренатальной диагностики наследственных болезней Института акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта (Санкт-Петербург).

Результаты и обсуждение: выявлено, что у обследуемых пациентов с ХОБЛ чаще всего встречался генотип S/S, реже — генотип F/F, при этом различия между пациентами с ХОБЛ и соматически здоровыми лицами по частоте генотипов (S/S, S/F, F/F) и аллелей (S, F) были статистически незначимы. Выявлены статистически значимые различия при сравнении частот генотипов и аллелей гена NAT2 между пациентами с различной степенью тяжести ХОБЛ и соматически здоровыми лицами. Обнаружено статистически значимое увеличение носителей генотипов S/F, F/F и аллеля S среди пациентов с бронхитической формой ХОБЛ по сравнению с эмфизематозной формой.

Выводы: распределение генотипов и аллелей гена NAT2 у пациентов с ХОБЛ зависит от тяжести заболевания; в результате анализа сочетанных генотипов выявлена ассоциация некоторых полиморфизмов гена NAT2 с развитием и прогрессированием ХОБЛ; частота полиморфных аллелей гена NAT2 и частота рецидивов и характер обострения ХОБЛ взаимосвязаны; носителей генотипов S/F, F/F и аллеля S среди пациентов с бронхитической формой ХОБЛ больше, чем среди пациентов с эмфизематозной формой ХОБЛ.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, ген NAT2, генотипы (S/S, S/F, F/F), аллели (S, F).

Для цитирования: Кудряшева И.А., Новикова Н.Е., Полунина Е.А. Клинико-диагностическое значение исследования полиморфизма гена NAT2 при хронической обструктивной болезни легких // РМЖ. 2018. № 10 (I). С. 11–14.

ABSTRACT

Clinical and diagnostic value of the study of NAT2 gene polymorphism in chronic obstructive pulmonary disease

I.A. Kudryashova¹, N.E. Novikova², E.A. Polunina¹

¹ Astrakhan State Medical University

² Private Clinic "MSCh", Astrakhan

Aim: To study the contribution of NAT2 gene alleles and genotypes frequency to the character of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and the frequency of relapse and exacerbation of the disease.

Patients and Methods: the total of 120 people were examined, including 90 patients with COPD and 30 somatically healthy individuals as a control group. We analyzed the frequencies of genotypes and alleles of the NAT2 gene, depending on the stage of the disease, the frequency and duration of exacerbations and forms of COPD.

Results and Discussion: It was found that the most common genotype among the subjects was S/S genotype, F/F genotype was the least common among patients with COPD, with the differences between patients with COPD and somatically healthy individuals in the frequency of genotypes (S/S, S/F, F/F) and alleles (S, F) being statistically insignificant. Statistically significant differences were found in the comparison of the NAT2 gene and allele frequencies between patients with different degrees of COPD severity and somatically healthy subjects. A statistically significant increase in carriers of the S/F, F/F and S allele genotypes was found in patients with COPD with bronchitis compared to emphysema.

Conclusions: distribution of the NAT2 gene genotypes and alleles in patients with COPD depends on severity of the disease; the analysis of the combined genotypes made it possible to identify the association of some polymorphisms of the NAT2 genes with the development and progression of COPD; the relationship between the frequency of polymorphic alleles of the NAT2 gene with the frequency of relapses and the nature of COPD exacerbation; an increase in the carriers of the S/F, F/F and S allele genes among patients COPD with bronchitis compared with emphysema.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, NAT2 gene, genotypes (S/S, S/F, F/F), alleles (S, F), bronchitis, emphysema.

For citation: Kudryashova I.A., Novikova N.E., Polunina E.A. Clinical and diagnostic value of the study of NAT2 gene polymorphism in chronic obstructive pulmonary disease // RMJ. 2018. № 10 (I). P. 11–14.

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является классическим примером многофакторного заболевания. В развитии ХОБЛ важное значение имеют как внешние средовые факторы (курение, профессиональные и бытовые поллютанты), так и генетические факторы [1–3]. При этом ведущим фактором риска формирования ХОБЛ считается курение, однако доказано, что заболевание развивается только у 15–20% курильщиков.

Многочисленные генетико-эпидемиологические исследования установили важную роль наследственности в детерминации показателей функции внешнего дыхания и накоплении случаев ХОБЛ в семьях [4], а также перспективность изучения генетических маркеров с точки зрения их вклада в развитие и прогрессирование ХОБЛ [5–7]. Установлено, что к основным генетическим факторам, лежащим в основе развития и прогрессирования ХОБЛ, относятся: различные гены детоксикации, гены, ответственные за иммунный статус, и гены межклеточных взаимодействий. Ряд авторов отмечают особую значимость для изучения системы генов ксенобиотиков (генов «внешней среды») в связи с прогрессирующим ухудшением экологической и токсикологической обстановки и увеличивающимся на фоне этого ростом заболевания ХОБЛ. Одним из значимых является ген N-ацетил-трансферазы 2 (NAT2), который кодирует аминокислотную последовательность цитозольного фермента N-ацетил-трансферазы II типа, участвующего во второй фазе метаболизма ксенобиотиков — в их детоксикации посредством ацетилирования. Информация о роли гена NAT2 в патогенезе ХОБЛ в настоящее время находится на стадии накопления [8–10].

Цель исследования: изучить взаимосвязь частоты аллелей и генотипов гена NAT2 с характером течения, частотой рецидивов и обострений ХОБЛ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Всего было обследовано 120 человек, из них 90 — с ХОБЛ и 30 — соматически здоровых лиц в качестве группы контроля. Диагноз ХОБЛ с указанием стадии заболевания выставлялся по рекомендациям «Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких» (GOLD, пересмотр 2014 г.). Характеристика пациентов с ХОБЛ представлена в таблице 1.

Некурящие женщины отмечали наличие такого фактора, как пассивное курение в течение многих лет. Из всех пациентов с ХОБЛ 5 человек отметили в анамнезе длительное воздействие производственных поллютантов (цементная и строительная пыль, газозлектросварочный аэрозоль, стекловолокно). Все пациенты с ХОБЛ получали лечение по стандартным схемам, предусмотренным стандартом GOLD пересмотра 2014 г. Контрольная группа по гендерному составу и возрасту была сопоставима с группой обследуемых пациентов с ХОБЛ.

Определение аллельного полиморфизма гена NAT2 выполнялось в лаборатории пренатальной диагностики наследственных болезней Института акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта (Санкт-Петербург). Полиморфизм гена NAT2 был представлен в виде:

- одного «быстрого» F (немутантного) аллеля;
- трех «медленных аллелей»: S1(C481T), S2(G590A) и S3(G857A).

Таблица 1. Характеристика пациентов с ХОБЛ

Показатель	Число пациентов
Пол:	
мужской, n (%)	64 (71,1)
женский, n (%)	26 (28,9)
Средний возраст пациентов, лет	62,9±1,1
мужчин	62,7±1,3
женщин	60,2±2,2
Средняя длительность заболевания, лет	17,5±0,9
у мужчин	18,8±1,1
у женщин	14,3±1,5
Стадия ХОБЛ, n (ОФВ ₁)	
II	25 (50–80%)
III	37 (30–50%)
IV	28 (<30% в сочетании с хронической дыхательной недостаточностью или правожелудочковой хронической сердечной недостаточностью)
Дыхательная недостаточность при SaO ₂ ниже 95%, n (%):	
I степени	65 (72,2)
II степени	25 (27,8)
Курение, n (%)	79 (87,8)
Средний индекс курения, пачка-лет	32,6±2
у мужчин	37,6±2
у женщин	12,2±2,1
Средний индекс массы тела	25,2±0,4 кг/м ²
Критерии исключения	Острые воспалительные заболевания и хронические воспалительные заболевания в стадии обострения, онкопатология

Примечание. ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду маневра, SaO₂ – насыщение гемоглобина кислородом в артериальной крови.

Статистическая обработка данных проводилась при помощи программы Statistica 12.0, Stat Soft, Inc. (США).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На первом этапе исследования была определена частота встречаемости генотипов и аллелей гена NAT2 у всех обследуемых лиц. Различия между пациентами с ХОБЛ и соматически здоровыми лицами по частоте генотипов (S/S, S/F, F/F) и аллелей (S, F) были статистически незначимы. Чаще всего среди обследуемых лиц встречался генотип S/S, реже — генотип F/F (рис. 1).

Далее мы проанализировали частоту встречаемости генотипов и аллелей гена NAT2 у пациентов с ХОБЛ и соматически здоровых лиц в зависимости от степени тяжести заболевания первых.

Чаще всего как среди пациентов с ХОБЛ, так и среди соматически здоровых лиц встречалось носительство аллеля S (рис. 2).

Различия по частоте распределения аллелей гена NAT2 между пациентами с ХОБЛ в зависимости от стадии заболевания и соматически здоровыми лицами были статистически значимы (p<0,05). У пациентов с ХОБЛ II стадии преобладал генотип S/F, носительство генотипа S/S встречалось редко, а генотип F/F не встретился ни у одного пациента (рис. 3).

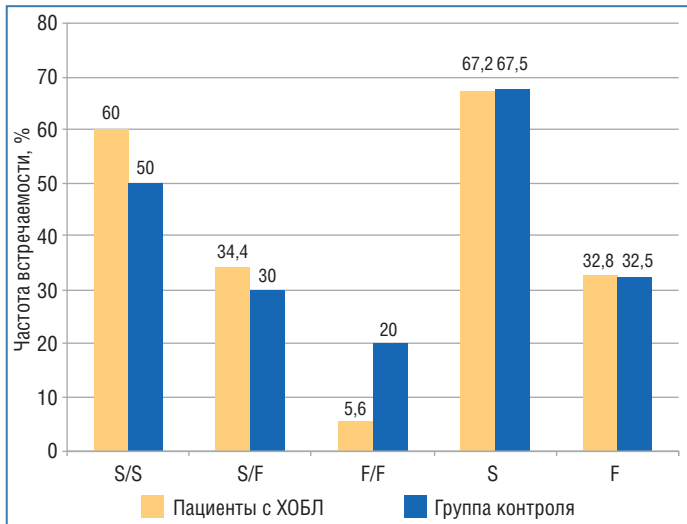


Рис. 1. Частота встречаемости генотипов и аллелей гена NAT2 у всех обследуемых двух групп

Наибольшее количество носителей генотипа S/F было среди пациентов с ХОБЛ II стадии. Различия по частоте распределения генотипов гена NAT2 между пациентами с ХОБЛ в зависимости от стадии заболевания и соматически здоровыми лицами были статистически значимы ($p < 0,05$).

Следующий этап исследования был посвящен выявлению распределения генотипов и аллелей гена NAT2 в зависимости от формы заболевания и частоты обострения. Было выявлено статистически значимое ($p < 0,05$) увеличение носителей генотипов S/F, F/F и аллеля S среди больных ХОБЛ с бронхитической формой заболевания в отличие от пациентов с эмфизематозной формой. Показатель отношения шансов, определяющий риск развития бронхитической формы ХОБЛ, составил:

- у носителей генотипа S/F: 8,65, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,14–67,71 ($\chi^2=4,06$, $df=1$, $p=0,041$);
- у носителей генотипа F/F: 8,09, 95% ДИ 1,11–59,65 ($\chi^2=4,19$, $df=1$, $p=0,038$).

Распределение частот генотипов и аллелей гена NAT2 у больных ХОБЛ с разной частотой обострения заболевания представлено в таблице 2.

Не выявлено статистически значимых различий в распределении генотипов и аллелей у больных ХОБЛ с различной частотой обострения заболевания ($p=0,138$, $\chi^2=6,75$, $df=4$). Отмечена лишь тенденция к увеличению носителей генотипов S/S и выявлению аллеля S среди пациентов с ХОБЛ при частоте обострения 3 раза в год и больше. Статистически значимые различия выявлены при сравнении частот генотипов и аллелей гена ($p < 0,05$).

И на последнем этапе исследования была проанализирована частота генотипов и аллелей гена NAT2 в зависимости от продолжительности обострения заболевания. Для этого пациенты с ХОБЛ были разделены на 2 группы:

- 1-я группа: 25 пациентов с продолжительностью обострения ХОБЛ 7–10 дней;
- 2-я группа: 23 пациента с продолжительностью обострения 15 дней и более.

По результатам сравнительного анализа статистически значимых различий по частоте генотипов и аллелей по гену NAT2 между пациентами с ХОБЛ в зависимости от продолжительности обострений не обнаружено (рис. 4).

Результаты проведенного анализа распределения частоты генотипов и аллелей гена NAT2 у пациентов с ХОБЛ

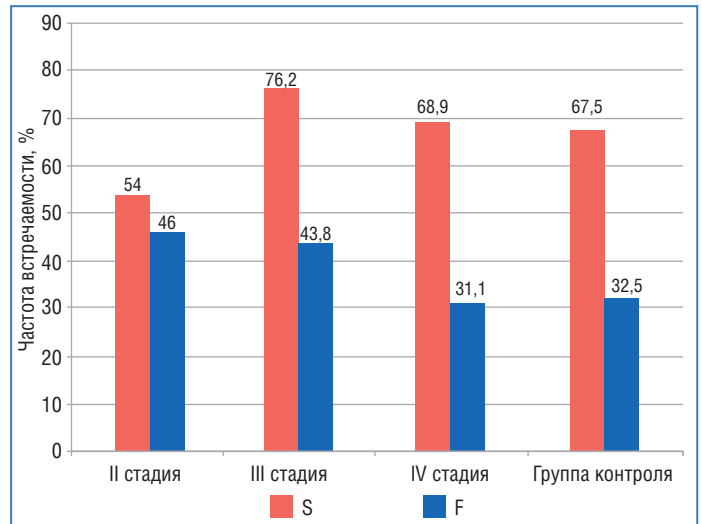


Рис. 2. Частота встречаемости аллелей S и F гена NAT2 у пациентов с ХОБЛ в зависимости от стадии заболевания

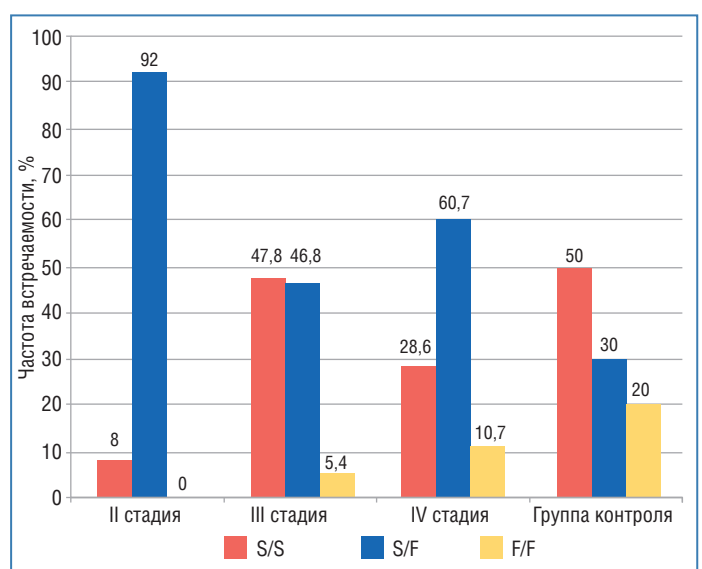


Рис. 3. Частота встречаемости генотипов S/S, S/F и F/F гена NAT2 у пациентов с ХОБЛ в зависимости от стадии заболевания

Таблица 2. Распределение частот генотипов и аллелей гена NAT2 у пациентов с ХОБЛ с разной частотой обострения заболевания

Генотип или аллель	Частота обострений, абс./%			Статистическая значимость
	1 раз в год и реже (n=22)	2 раза в год (n=36)	3 раза в год и больше (n=32)	
S/S	20/90,9	21/58,3	26/81,25	$p_{1,2}=0,052$, $\chi^2=3,79$, $df=1$ $p_{1,3}=0,352$, $\chi^2=0,86$, $df=1$ $p_{2,3}=0,362$, $\chi^2=0,83$, $df=1$
S/F	2/9,1	14/39	4/12,5	
F/F	—	1/2,7	2/6,25	
S	39/93,2	51/77,8	51/72,7	$p_{1,2}=0,055$, $\chi^2=3,67$, $df=1$ $p_{1,3}=0,199$, $\chi^2=1,65$, $df=1$ $p_{2,3}=0,604$, $\chi^2=0,27$, $df=1$
F	6/6,8	18/22,2	12/16,1	

Примечание. $p_{1,2}$ — статистическая достоверность различия между соответствующими показателями пациентов 1-й и 2-й групп; $p_{1,3}$ — статистическая достоверность различия между соответствующими показателями пациентов 1-й и 3-й групп, $p_{2,3}$ — статистическая достоверность различия между соответствующими показателями пациентов 2-й и 3-й групп, n — количество обследованных пациентов.

свидетельствуют об ассоциации носительства определенных генотипов аллелей гена NAT2 с развитием, прогрессированием, продолжительностью обострения и тяжестью заболевания и определяют риск формирования тяжелой степени тяжести и бронхитической формы заболевания.

Выводы

1. Распределение генотипов и аллелей гена NAT2 у пациентов с ХОБЛ зависит от тяжести заболевания.
2. Выявлена ассоциация некоторых полиморфизмов гена NAT2 с развитием и прогрессированием ХОБЛ.
3. Частота полиморфных аллелей гена NAT2 и частота рецидивов и характер обострения ХОБЛ взаимосвязаны.
4. Носителей генотипов S/F, F/F и аллеля S среди пациентов с бронхитической формой ХОБЛ больше, чем среди пациентов с эмфизематозной формой ХОБЛ, к похожему выводу пришли М.К. Kukkonen et al. в 2011 г.
5. Увеличение количества функционально неполноценных ферментов может влиять на процессы метаболизма эндогенных и экзогенных субстратов и, как следствие, способствовать развитию патологического процесса в бронхолегочной системе.

Литература

1. Стародумов Н.И., Прохоренко И.О. Изменение эндотелия у пациентов с ХОБЛ под воздействием факторов внешней и внутренней среды // Морфологические ведомости. 2011. № 2. С. 115–119 [Starodumov N.I., Prokhorenko I.O. Izmenenie endoteliya u patsientov s kHOBL pod vozdeystviem faktorov vneshney i vnutrenney sredy // Morfologicheskie vedomosti. 2011. № 2. S. 115–119 (in Russian)].
2. Якушева Э.В., Уклия Т.А., Полунина О.С. и др. Состояние микрокровотока у больных хронической обструктивной болезнью легких в зависимости от возраста и тяжести заболевания // Астраханский медицинский журнал. 2011. Т. 6. № 1. С. 132–134 [Yakusheva E.V., Ukliya T.A., Polunina O.S. i dr. Sostoyanie mikrokrovotoka u bol'nykh khronicheskoy obstruktivnoy boleznyu legkikh v zavisimosti ot vozrasta i tyazhesti zabolevaniya // Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal. 2011. T. 6. № 1. S. 132–134 (in Russian)].
3. Полунина О.С., Ахминеева А.Х., Воронина Л.П., Севостьянова И.В. Генетические и биохимические параллели при сочетании хронической обструктивной болезни легких и ишемической болезни сердца // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2013. Т. 120. № 5. С. 54–56 [Polunina O.S., Akhmineeva A.Kh., Voronina L.P., Sevost'yanova I.V. Geneticheskie i biokhimicheskie paralleli pri sochetanii khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh i ishemicheskoy bolezni serdtsa // Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk). 2013. T. 120. № 5. S. 54–56 (in Russian)].
4. 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. 2014. 92 с. [Global'naya strategiya diagnostiki, lecheniya i profilaktiki khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh (peresmotr 2014 g.). Per. s angl. pod red. A.S. Belevskogo. M.: Rossiyskoye respiratornoye obshchestvo. 2014. 92 s. (in Russian)].

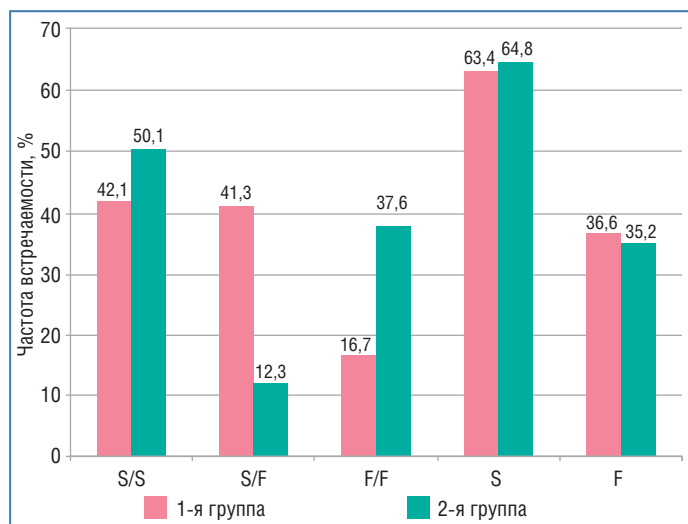
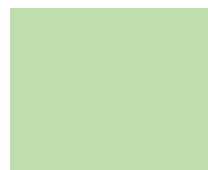


Рис. 4. Частота встречаемости аллелей S и F и генотипов S/S, S/F и F/F гена NAT2 у пациентов с ХОБЛ в зависимости от продолжительности обострений

5. Pérez-Rubio G., Silva-Zolezzi I., Fernández-López J.C. et al. Genetic Variants in IL6R and ADAM19 are Associated with COPD Severity in a Mexican Mestizo Population. COPD. 2016. Vol. 13(5). P. 605–610. DOI: 10.3109/15412555.2016.1161017.
6. Melro H., Gomes J., Moura G., Marques A. Genetic profile and patient-reported outcomes in chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review // PLoS One. 2018. Vol. 13(6). e0198920. DOI: 10.1371/journal.pone.0198920.
7. Li Y., Cho M.H., Zhou X. What do polymorphisms tell us about the mechanisms of COPD? // Clinical Science (London). 2017. Vol. 131(24). P. 2847–2863. DOI: 10.1042/CS20160718.
8. Степанова Н.А., Галимзянов Х.М., Кантемирова Б.И. Полиморфизм гена N-ацетилтрансферазы (NAT-2) у пациентов с туберкулезом органов дыхания // Медицинский альманах. 2016. № 3 (43). С. 118–120 [Stepanova N.A., Galimzyanov Kh.M., Kantemirova B.I. Polimorfizm gena N-atsetiltransferazy (NAT-2) u patsientov s tuberkulezom organov dykhaniya // Meditsinskiy al'manakh. 2016. № 3 (43). S. 118–120 (in Russian)].
9. Каркищенко Н.Н., Петрова Н.В., Слободенюк В.В. Высокоспецифичные видовые праймеры к генам NAT1 и NAT2 для сравнительных исследований у человека и лабораторных животных // Биомедицина. 2014. № 2. С. 4–17 [Karkishchenko N.N., Petrova N.V., Slobodenyuk V.V. Vysokospetsifichnye vidovye praimery k genam NAT1 i NAT2 dlya sravnitel'nykh issledovaniy u cheloveka i laboratornykh zivotnykh // Biomeditsina. 2014. № 2. S. 4–17 (in Russian)].
10. Новикова Н.Е., Кудряшева И.А. Клинико-диагностическое значение исследования перекисного окисления липидов, белков и антиоксидантной защиты при хронической обструктивной болезни легких с различным генотипом гена NAT2 // Кубанский научный медицинский вестник. 2013. № 1 (136). С. 133–135 [Novikova N.E., Kudryasheva I.A. Kliniko-diagnosticheskoye znachenie issledovaniya perekisnogo okisleniya lipidov, belkov i antioksidantnoy zashchity pri khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh s razlichnym genotipom gena NAT2 // Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik. 2013. № 1 (136). S. 133–135 (in Russian)].
11. Kukkonen M.K., Härmäläinen S., Kaleva S. et al. Genetic polymorphisms of xenobiotic-metabolizing enzymes influence the risk of pulmonary emphysema // Pharmacogenet Genomics. 2011. Vol. 21 (12). P. 876–883. DOI: 10.1097/FPC.0b013e32834d597f.



Общероссийская Общественная Организация
«Ассоциация детских аллергологов и иммунологов России»,
117513, г. Москва, улица Островитянова, дом 6,
тел.: (495) 518-31-09, www.adair.ru

**23-24 НОЯБРЯ 2018
МОСКВА**

IV ВСЕРОССИЙСКИЙ СЪЕЗД АДАИР И ПЕДИАТРОВ, РАБОТАЮЩИХ С ДЕТЬМИ, СТРАДАЮЩИМИ АЛЛЕРГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ



Ассоциация детских аллергологов и иммунологов России и ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации» Федерального медико-биологического агентства приглашают:

- педиатров и аллергологов-иммунологов,
- детских дерматологов,
- детских пульмонологов,
- детских оториноларингологов,
- а также всех специалистов,
работающих в смежных областях,

принять участие в работе IV Всероссийского Съезда

**ПОДРОБНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ИЗЛОЖЕНА НА САЙТЕ:
WWW.ADAIR.RU**

Сравнение вновь выявленных больных саркоидозом молодого и старшего возраста

Д.м.н. И.Ю. Визель¹, профессор Е.И. Шмелев², профессор А.А. Визель¹, Г.С. Ганибаева³

¹ ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России

² ФГБНУ «ЦНИИТ», Москва

³ ГАУЗ «РКПД», Казань

РЕЗЮМЕ

Саркоидоз — эпителиоидноклеточный полиорганный гранулематоз неизвестной природы, распространенность которого за последние три десятилетия значительно возросла. Особый подход требуется к пациентам старшего возраста в связи с их полиморбидностью.

Цель исследования: сопоставить больных с гистологически подтвержденным саркоидозом молодого (18–35 лет) и старшего (55–75 лет) возраста в период постановки диагноза (первичного выявления, до начала лечения).

Материал и методы: исследование состояло в ретроспективном анализе базы данных больных, наблюдавшихся у авторов данной публикации в условиях реальной клинической практики. База данных была создана в программе SPSS-18. Статистическая обработка включала в себя проверку вариационных рядов на нормальность распределения, расчет средних, ошибки средней и стандартного отклонения, расчет критерия сопряженности хи-квадрат (χ^2) и отношения шансов.

Было обследовано 1210 больных саркоидозом в период их первичного выявления с 1976 по 2017 г. (817 женщин и 393 мужчины, 67,5% / 32,5%), возраст которых варьировался от 12 до 76 лет, в среднем — $42,36 \pm 0,35$ (12,1) года. Проведено сопоставление 190 больных с гистологически подтвержденным саркоидозом молодого возраста (18–35 лет) и 110 больных старшей возрастной группы (55–75 лет) в период постановки диагноза (первичного выявления, до начала лечения).

Результаты исследования: не было установлено различий по лучевым стадиям саркоидоза, имелась небольшая тенденция к большему числу случаев синдрома Лефгрена у больных старшего возраста. Жалобы были более выраженными и чаще встречались у пациентов старшей группы: слабость — 60% против 45,1% у молодых ($p < 0,01$), кашель — 47,2% против 31,1% ($p < 0,01$), одышка — 40,9% против 24,4% ($p < 0,01$), тогда как частота суставного синдрома, лихорадки, боли и дискомфорта в грудной клетке не различалась. 60,6% молодых больных были выявлены при флюорографическом обследовании (у старших — только 36,4%, $p < 0,001$). Диагностика саркоидоза у молодых почти в 2 раза чаще происходила в противотуберкулезных диспансерах (40,9% против 22,7%, $p < 0,001$), а старших — в онкологических диспансерах (31,8% против 18,1%, $p < 0,01$). Характер лечения больных не различался, но у пациентов старшей возрастной группы чаще развивались нежелательные явления при применении системных глюкокортикостероидов, их эффективность была ниже.

Заключение: исследование показало, что возраст не влиял на частоту встречаемости различных лучевых стадий внутригрудного саркоидоза и на характер проводимой терапии. Вероятность выявления саркоидоза при обращении с жалобами была выше у больных старшего возраста в связи с большей частотой жалоб, нарушений функции внешнего дыхания и внешних проявлений (саркоидоз кожи), они хуже переносили гормональную терапию. Саркоидоз у больных молодого возраста чаще выявлялся при профилактических осмотрах, диагностика чаще осуществлялась в противотуберкулезных учреждениях.

Ключевые слова: саркоидоз, возраст, диагностика, лучевые стадии, коморбидность, лечение, нежелательные реакции.

Для цитирования: Визель И.Ю., Шмелев Е.И., Визель А.А., Ганибаева Г.С. Сравнение вновь выявленных больных саркоидозом молодого и старшего возраста // ПМЖ. 2018. № 10 (1). С. 16–20.

ABSTRACT

Comparison of the young and elderly patients with newly revealed sarcoidosis

I.Yu. Vizel¹, E.I. Shmelev², A.A. Vizel¹, G.S. Ganibaeva³

¹ Kazan State Medical University

² Central Research Institute of Tuberculosis, Moscow

³ Republican Clinical Antituberculosis Dispensary, Kazan

Sarcoidosis is an epitheliocellular polyorganic granulomatosis of unknown nature, the prevalence of which has increased significantly over the past three decades. In all areas of medicine, older patients are a problem, primarily associated with polymorbidity.

Aim: compare patients with histologically confirmed sarcoidosis of a young (18–35 years) and older (55–75 years) age at the time of diagnosis (primary detection, before treatment).

Patients and Methods: the study consisted of a retrospective analysis of the database of patients observed by the authors of this publication in real clinical practice. The database was created in the SPSS-18 program. Statistical processing included the verification of the variation series for the normal distribution, the calculation of the mean, the error of the mean and standard deviation, the calculation of the conjugacy criterion χ^2 , and the odds ratio.

1210 patients with sarcoidosis were examined during the primary detection between 1976 and 2017 (817 women and 393 men, 67.5%/32.5%), the age ranged from 12 to 76 years, an average of 42.36 ± 0.35 (12.1) years. A comparison of 190 patients with histologically confirmed sarcoidosis of a young age (18–35 years old) and 110 patients of the older age group (55–75 years) was made during the diagnosis (primary detection, before treatment).

Results: no differences were found in the radial stages of sarcoidosis, there was a slight tendency towards a greater number of cases of Löfgren's syndrome in older patients. Complaints were more pronounced and were more frequent in patients of the senior group — 60% weakness vs. 45.1% in young patients ($p < 0.01$), cough — 47.2% vs. 31.1% ($p < 0.01$), dyspnea — 40.9% vs. 24.4% ($p < 0.01$), whereas the frequency of articular syndrome, fever, pain and discomfort in the chest did not differ. 60.6% of young patients were detected during fluorographic examination (vs. only 36.4%, $p < 0.001$, in the elderly group). Diagnosis of sarcoidosis in young people was almost 2 times more often in TB dispensaries (40.9% vs 22.7%, $p < 0.001$), in older patients — in oncology dispensaries (31.8% vs. 18.1%, $p < 0, 01$). The treatment of patients did not differ, but in patients of the older age group the use of systemic glucocorticosteroids caused the adverse effects more often, and their effectiveness was lower.

Conclusion: the study showed that the age did not affect the frequency of occurrence of different radial stages of intrathoracic sarcoidosis and the nature of the therapy. The probability of revealing sarcoidosis when handling complaints is higher in older patients due to the greater frequency of complaints, disturbances in the function of external respiration and external manifestations (sarcoidosis of the skin), they have a worse tolerance to the hormone therapy. Sarcoidosis in young patients was more often detected during preventive examinations and their diagnostic pathway often passed through anti-tuberculosis institutions.

Key words: sarcoidosis, age, diagnosis, radiation stages, comorbidity, treatment, adverse effects.

For citation: Vigel I.Yu., Shmelev E.I., Vigel A.A., Ganibaeva G.S. Comparison of the young and elderly patients with newly revealed sarcoidosis //RMJ. 2018. № 10 (I). P. 16–20.

ВВЕДЕНИЕ

Саркоидоз — гранулематозное заболевание неизвестной природы, встречающееся по всему миру и имеющее высокую вариабельность и распространенность. В типичных случаях преобладает поражение легких, хотя могут быть поражены любые органы, течение болезни трудно предсказать. Тяжесть саркоидоза легких варьирует от случайно выявленных бессимптомных изменений на рентгенограмме до хронической прогрессирующей полиорганной болезни, рефрактерной к лечению. Смертность от саркоидоза увеличивается в течение последних трех десятилетий, наиболее частой причиной смерти от саркоидоза в Европе и Северной Америке остается дыхательная недостаточность. Отсутствие этиотропной терапии и дефицит надежных предикторов непредсказуемого развития болезни у отдельных пациентов делают саркоидоз сложным для лечения заболеванием [1]. Поиск закономерностей течения саркоидоза, факторов, меняющих клинические проявления и прогноз заболевания, является актуальной задачей. Одним из них может быть возраст, в котором возник саркоидоз. Особый подход требуется к пациентам старшего возраста в связи с их полиморбидностью.

Так, во Франции описаны случаи первичного выявления саркоидоза в 77 лет [2], в этой стране примерно в 30% случаев саркоидоз впервые выявляли в пожилом возрасте [3]. Французские пульмонологи отмечали, что больные саркоидозом в возрасте более 70 лет имели значительные общие нарушения в состоянии здоровья, у каждого второго были астения, анорексия, потеря веса. Авторы отметили, что в 70,6% случаев в этой возрастной группе пациентов были положительными результаты биопсии слюнных желез [4]. В Испании выявление саркоидоза в возрасте старше 40 лет относили к факторам негативного прогноза и хронизации [5]. В Израиле в целом был

отмечен старший возраст больных в сравнении с данными Всемирной ассоциации по саркоидозу и гранулематозным заболеваниям (WASOG) [6].

Целью данного исследования было сопоставление больных с гистологически подтвержденным саркоидозом молодого (18–35 лет) и старшего (55–75 лет) возраста в период постановки диагноза.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование состояло в ретроспективном анализе базы данных больных, наблюдавшихся у авторов данной публикации в условиях реальной клинической практики. База данных была создана в программе SPSS-18. Статистическая обработка включала в себя проверку вариационных рядов на нормальность распределения, расчет средних, ошибки средней и стандартного отклонения, расчет критерия сопряженности хи-квадрат (χ^2) и отношения шансов.

Было обследовано 1210 больных саркоидозом в период их первичного выявления с 1976 по 2017 г. (817 женщин и 393 мужчины, 67,5%/32,5%), возраст которых варьировался от 12 до 76 лет, в среднем — $42,36 \pm 0,35$ (12,1) года. 77,4% из них были жителями Татарстана, 5,6% — Республики Марий Эл, 2,2% — Чувашии, по 2,1% пришлось на пациентов из Удмуртии и Мордовии, 1,7% — из Ульяновской области, 1,6% — из Башкортостана, по 1,1% — из Самарской и Нижегородской областей, представители других регионов России составляли менее 1% на каждый. Для последующего анализа были отобраны больные с гистологически подтвержденным саркоидозом, выделены 2 группы — молодые (18–35 лет) и старшие (55–75 лет). Проведено сопоставление 190 больных с гистологически подтвержденным саркоидозом молодого возраста (18–35 лет) и 110 больных старшей возрастной группы (55–75 лет) в период постановки диагноза.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Чаще всего (57,1%) больные были выявлены со II лучевой стадией саркоидоза, у 34,8% была I стадия, у 6% — III стадия, у 1,2% — IV стадия, у 0,9% — нулевая и у 1 пациента — саркоидоз плевры. У 55% из них диагноз был подтвержден наличием неказеифицирующихся гранулем в биоптатах. Внелегочные проявления саркоидоза были обнаружены в 24,3% случаев. В 20,2% случаев был выявлен синдром Лефгрена.

Группа молодых пациентов состояла из 193 больных (16%), старшего возраста — из 110 больных (9,1% обследованной популяции). На момент выявления эти группы достоверно различались по полу — среди лиц старшего возраста женщин было в 4 раза больше, чем мужчин, а среди молодых мужчин было больше на 27%, чем женщин. Не было установлено различий по лучевым стадиям саркоидоза, имелась небольшая тенденция к большему числу случаев синдрома Лефгрена у больных старшего возраста (табл. 1). Кроме того, в старшей возрастной группе достоверно реже встречались нейросаркоидоз и курение, чаще — сопутствующие заболевания и повышение индекса массы тела.

60,6% молодых больных были выявлены при флюорографическом обследовании (у старших — только 36,4%, $p < 0,001$). Анализ диагностического процесса показал, что наиболее часто предварительный диагноз «саркоидоз» устанавливали фтизиатры, терапевты, пульмонологи и онкологи. При этом фтизиатры установили диагноз у молодых в 50,5% случаев, а у старших — в 27,3% ($p < 0,001$). Онкологи установили этот

диагноз у 20% лиц старшего возраста, а у молодых — в 10,4% случаев ($p < 0,05$). Роль пульмонологов как первичных диагностов была равной у молодых (11,4%) и у старших (12,7%). Первичная диагностика саркоидоза у молодых почти в 2 раза чаще происходила в противотуберкулезных диспансерах (40,9% против 22,7%, $p < 0,001$), а у старших — в онкологических диспансерах (31,8% против 18,1%, $p < 0,01$).

Лидирующим доклиническим диагнозом был туберкулез, но чаще этот диагноз был предположен у молодых больных саркоидозом (38,9% против 20,9%, $p < 0,001$). Онкопатология была предположена у 14,5% старших и 3,6% молодых ($p < 0,01$). На втором месте среди доклинических диагнозов был саркоидоз, за которым следовали пневмония и острый бронхит. По этим диагностическим гипотезам различий между возрастными группами не было. Лидирующими клиническими диагнозами до биопсии были саркоидоз (73,1% у молодых и 71,8% — у старших), туберкулез (8,3% против 10%) и онкологические заболевания (6,7% против 13,8%). По методу верификации (получению биоптатов) достоверных различий не было, кроме частоты биопсии кожи, которая была выше у старших (9,1% против 2,1%, $p < 0,05$). Структура лучевых стадий у лиц разного возраста различий не имела.

Жалобы были более выраженными и чаще встречались у лиц старшего возраста: слабость — 60% против 45,1% ($p < 0,01$), кашель — 47,2% против 31,1% ($p < 0,01$), одышка — 40,9% против 24,4% ($p < 0,01$), тогда как частота суставного

Таблица 1. Пол, возраст, лучевые стадии и частота синдрома Лефгрена у больных саркоидозом молодого и старшего возраста, n (%)

Параметры	Молодые (18–35 лет), n ₁ = 193	Старшие (55–75 лет), n ₂ = 110	p
Мужчины	108 (56%)	20 (18,2%)	$\chi^2=40,9; df=1; p<0,0001$
Женщины	85 (44%)	90 (81,8%)	
Средний возраст	28,5±0,3 (4,2)	59,3±0,4 (4,1)	< 0,0001
Стадия 0	0	3 (2,7%)	> 0,1
Стадия I	49 (25,4%)	29 (26,4%)	> 0,1
Стадия II	129 (66,8%)	69 (62,7%)	> 0,1
Стадия III	14 (7,3%)	8 (7,3%)	> 0,1
Стадия IV	0	1 (0,9%)	> 0,1
Саркоидоз плевры	1 (0,5%)	0	> 0,1
Синдром Лефгрена	19 (9,8%)	16 (14,5%)	> 0,1
Саркоидоз кожи	7 (3,6%)	15 (13,6%)	< 0,01
Семейный саркоидоз	6 (3,1%)	1 (0,9%)	> 0,1
Саркоидоз периферических ЛУ	20 (10,4%)	14 (12,7%)	> 0,1
Изменения селезенки	20 (10,3%)	15 (13,6%)	> 0,1
Нейросаркоидоз	9 (4,7%)	1 (0,9%)	< 0,05
Вредные факторы	78 (40,4%)	58 (52,7%)	= 0,05
Сопутствующие заболевания	86 (44,6%)	78 (70,9%)	< 0,001
Курение когда-либо	88 (46,5%)	10 (9,1%)	< 0,0001
Реакция Манту отрицательная	143 (86,7%) (n=165)	84 (94,4%) (n=89)	> 0,1
Диаскинтест отрицательный	60 (100%) (n=60)	33 (97,1%) (n=34)	> 0,1
Индекс массы тела (ИМТ), кг/м²			
< 18,5	17 (8,8%)	0	< 0,01
18,50–24,99	105 (54,4%)	29 (26,4%)	< 0,001
25 и выше	71 (36,8%)	81 (73,6%)	< 0,001

синдрома, лихорадки, боли и дискомфорта в грудной клетке не различалась.

Были сопоставлены результаты клинического анализа крови, в них достоверным различием была большая частота повышения $CO_2 > 15$ мм/ч у старших — 55,5% против 34,2% ($p < 0,001$). Средние значения CO_2 также были выше у лиц старшего возраста — $19,36 \pm 1,14$ (11,91) мм/ч против $13,74 \pm 0,75$ мм/ч (10,5) ($p < 0,01$). Кроме того, у молодых чаще уровень гемоглобина был > 150 г/л (24% против 9,4%, $p < 0,001$). Различий в количестве лейкоцитов, параметрах лейкоцитарной формулы, количестве тромбоцитов, кальция крови и активности печеночных трансфераз (АЛТ и АСТ) не было.

Сравнение функциональных данных представлено в таблице 2. Отчетливые различия были в значениях системного артериального давления (АД). Среди молодых больных доля пациентов с артериальной гипертензией составила 4,7%, а среди старших — 40,9% ($p < 0,001$). Параметры, характеризующие функцию дыхания, имели мозаичные различия. Если по значениям форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), объема форсированного выдоха за 1 с маневра (ОФВ₁) и пиковой скорости выдоха (ПСВ) достоверных различий не было, то модифицированный индекс Тиффно был достоверно ниже у старших — $78,39 \pm 0,89$ (9,39) против $83,91 \pm 0,61$ (8,49) ($p < 0,001$), равно как и мгновенные объемные скорости и средняя скорость середины выдоха. У старших в 1,5 раза

чаще была ниже нормы диффузионная способность легких (52,9% против 35,1%).

При анализе медикаментозной терапии на разных этапах (табл. 3) было установлено, что в начале диагностического поиска больным молодого возраста в 2,5 раза чаще были назначены противотуберкулезные препараты (как терапия *ex juvantibus*). Большинство больных на этом этапе лечения не получали, частота применения антибиотиков и системных глюкокортикостероидов (сГКС) между возрастными группами не различалась. Сразу после постановки диагноза «саркоидоз» молодым больным чаще был назначен витамин Е, тогда как частота применения сГКС и пентоксифиллина не различалась.

В период длительного наблюдения за больными саркоидозом их терапевтическое сотрудничество было высоким как у молодых, так и у старших пациентов и превышало 90%. Достоверных различий в назначенной терапии установлено не было, кроме тенденции к более частому назначению сГКС лицам старшего возраста, при тенденции к меньшей их эффективности и большей частоте нежелательных явлений.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенного исследования относились к больным, проживающим преимущественно в Поволжье и центральной части России. По соотношению женщин

Таблица 2. Результаты функциональных исследований у больных саркоидозом молодого и старшего возраста

Параметры	Молодые (18–35 лет), $n_1 = 193$	Старшие (55–75 лет), $n_2 = 110$	p
Систолическое АД, мм рт. ст.	$114,9 \pm 0,78$ (10,96)	$133,59 \pm 2,03$ (21,24)	$< 0,001$
Диастолическое АД, мм рт. ст.	$74,44 \pm 0,59$ (8,19)	$84,79 \pm 1,13$ (11,88)	$< 0,001$
Доля больных с АГ	9 (4,7%)	45 (40,9%)	$< 0,001$
ЧСС/мин	$79,69 \pm 0,74$ (10,24)	$80,79 \pm 1,02$ (10,68)	$> 0,1$
Сатурация, %	$96,89 \pm 0,08$ (1,06)	$96,45 \pm 0,10$ (1,05)	$< 0,01$
SaO ₂ < 95%	4 (2,1%)	5 (4,5%)	$> 0,1$
ФЖЕЛ < 80%	19,2%	22,7%	$> 0,1$
ФЖЕЛ %д	$94,73 \pm 1,26$ (17,46)	$94,29 \pm 1,93$ (20,22)	$> 0,1$
ОФВ ₁ %д	$94,35 \pm 1,30$ (18,09)	$92,29 \pm 2,04$ (21,39)	$> 0,1$
ОФВ₁ / ФЖЕЛ %	$83,91 \pm 0,61$ (8,49)	$78,39 \pm 0,89$ (9,39)	$< 0,001$
ПСВ %д	$99,65 \pm 1,62$ (22,45)	$96,72 \pm 2,46$ (25,89)	$> 0,05$
МОС ₂₅ %д	$96,06 \pm 1,72$ (23,87)	$92,51 \pm 3,01$ (31,57)	$> 0,1$
МОС₅₀ %д	$86,04 \pm 1,93$ (26,78)	$77,49 \pm 3,11$ (32,60)	$< 0,05$
МОС₇₅ %д	$77,93 \pm 2,08$ (28,92)	$64,56 \pm 2,88$ (30,19)	$< 0,001$
СОС₂₅₋₇₅ %д	$90,72 \pm 1,91$ (26,49)	$82,63 \pm 3,43$ (35,98)	$< 0,05$
DLco %д	$85,19 \pm 2,69$ (20,33)	$80,65 \pm 3,02$ (17,59)	$> 0,1$
DLco/Va %д	$98,11 \pm 2,25$ (17,02)	$102,12 \pm 3,14$ (18,28)	$> 0,1$
Частота снижения DLco < 80%д	35,1% (n=57)	52,9% (n=34)	$> 0,1$
DLco < 40%д	1 (1,8%)	1 (2,9%)	$> 0,1$
DLco 40–60%д	4 (7,0%)	3 (8,8%)	$> 0,1$
DLco 60–79%д	15 (26,3%)	14 (41,2%)	$> 0,1$
DLco 80% и выше	37 (64,9%)	16 (47,1%)	$> 0,1$
DLco и ФЖЕЛ < 80%д	9 (15,8%)	6 (17,6%)	$> 0,1$

Примечание: SaO₂ – насыщение гемоглобина кислородом в артериальной крови; МОС₂₅, МОС₅₀, МОС₇₅ – объемная форсированная скорость выдоха в интервале 25, 50 и 75% ФЖЕЛ соответственно; СОС₂₅₋₇₅ – средняя объемная скорость форсированного выдоха, вычисленная в интервале измерения от 25 до 75% ФЖЕЛ; DLco – диффузионная способность газов в легких; DLco/Va – трансфер-коэффициент (отношение DLco к альвеолярному объему во время маневра с задержкой дыхания (Va)).

Таблица 3. Сравнение начальной лечебной тактики у больных саркоидозом молодого и старшего возраста, n (%)

Параметры	Молодые (18–35 лет), n ₁ = 193	Старшие (55–75 лет), n ₂ = 110	p
<i>Наиболее часто назначаемое лечение до установления диагноза «саркоидоз»</i>			
Обследование без лечения	101 (52,3%)	58 (52,7%)	> 0,1
Антибиотики	33 (17,1%)	17 (15,5%)	> 0,1
Противотуберкулезные	31 (16,1%)	7 (6,4%)	< 0,05
Системные ГКС	6 (3,1%)	7 (6,4%)	> 0,1
<i>Наиболее часто назначаемое лечение сразу после установления диагноза «саркоидоз»</i>			
Витамин Е	79 (40,9%)	31 (28,2%)	< 0,05
Пентоксифиллин + вит. Е	50 (25,9%)	29 (26,4%)	> 0,1
Системные ГКС	43 (22,3%)	35 (31,8%)	> 0,1
Наблюдение без лечения	15 (7,8%)	11 (10%)	> 0,1
<i>Лечение больных саркоидозом в период длительного наблюдения</i>			
Комплаентность	92,6%	94,5%	> 0,1
Системные ГКС	65 (33,7%) n = 65	48 (43,6%) n = 48	> 0,05
Всего эффективны ГКС	57 (87,6%)	43 (89,5%)	> 0,1
ГКС эффективны, но рецидив	39 (60,0%)	24 (50%)	> 0,1
Эффективны, безопасны	12 (18,5%)	10 (20,8%)	> 0,1
ГКС неэффективны, без динамики	7 (10,8%)	4 (8,3%)	> 0,1
ГКС эффективны с выраженными НЯ	6 (9,2%)	9 (18,8%)	> 0,1
ГКС эффективны, прогрессирование	1 (1,5%)	0	—
Метотрексат	21 (10,9%)	10 (9,1%)	> 0,1
Пентоксифиллин	91 (47,2%)	51 (46,4%)	> 0,1
Хлорохины	8 (4,1%)	3 (2,7%)	> 0,1
Эфферентная терапия	10 (5,2%)	5 (4,5%)	> 0,1
Нестероидные противовоспалительные средства	18 (9,3%)	14 (12,7%)	> 0,1
Витамин Е	169 (87,6%)	90 (81,8%)	> 0,1

к мужчинам пропорция 4:1 среди лиц старшего возраста была близка к французской популяции больных в возрасте старше 65 лет (5:1). Сходство этих популяций было также в более частом поражении кожи [7]. У лиц старшего возраста клинические проявления саркоидоза имели сходство с опухолевыми заболеваниями, что соотносится с результатами работы, проведенной в Японии. Эти авторы также отметили, что у пожилых людей саркоидоз может возникать при применении биологической терапии, направленной на подавление фактора некроза опухоли-альфа, или при проведении противовирусной терапии [8].

Для больных старшего возраста на этапе выявления были характерны достоверно большая частота жалоб, коморбидность, нарушения функции внешнего дыхания (ФВД). Чаще всего отмечались высокое АД, снижение скоростных показателей выдоха и значений модифицированного индекса Тиффно. Это созвучно ранее опубликованным результатам работ, проведенных в России [9–11].

В нашем исследовании как частота вирусных заболеваний, так и частота противовирусной терапии не имели связи с возрастом (эти факты рассматривались как возможные триггерные факторы). В недавно опубликованном международном исследовании при сопоставлении риска развития переломов костей у лиц старше и моложе 50 лет, получавших сГКС, не было выявлено связи с возраст-

том, но было доказано влияние дозы и длительности стероидной терапии [12]. В нашей работе частота назначенной терапии (включая сГКС, метотрексат, пентоксифиллин) у молодых и старших, как и приверженность этой терапии не различались, хотя серьезные нежелательные явления от гормональной терапии чаще развивались у старших, что было идентично результатам упомянутого ранее французского исследования [7].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование показало, что возраст не влиял на частоту встречаемости различных лучевых стадий внутригрудного саркоидоза и на характер проводимой терапии. Вероятность выявления саркоидоза при обращении с жалобами была выше у больных старшего возраста в связи с большей частотой жалоб, нарушений ФВД и внешних проявлений (саркоидоз кожи), они хуже переносили гормональную терапию. Саркоидоз у больных молодого возраста чаще выявлялся при профилактических осмотрах, и диагностирование больных чаще проходило в противотуберкулезных учреждениях. Риск развития саркоидоза у женщин старшего возраста был в 4 раза выше, чем у мужчин того же возраста.

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

сайт
для практикующих
врачей

всегда на связи



www.rmj.ru



Реклама

Полные тексты статей
и рекомендации для практикующих врачей.

Сохраняйте заинтересовавшие вас материалы
в разделе «Избранное» после регистрации
в личном кабинете!

Кашель: в фокусе протуссивная терапия

Профессор А.А. Зайцев

ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко», Москва

РЕЗЮМЕ

В России ежегодно регистрируется 40 млн случаев респираторных инфекций, при этом можно предположить, что реальное количество переносящих острое респираторное заболевание существенно выше. Значительная часть пациентов обращается за медицинской помощью также именно с жалобами на кашель. В России согласно результатам исследования, проведенного в Рязани, 14,8% респондентов предъявляли жалобы на хронический кашель.

Муколитическая терапия является наиболее безопасной в лечении пациентов с продуктивным кашлем. Наиболее широко применяется в клинической практике ацетилцистеин. Муколитическое действие препарата реализуется в просвете бронхов и основывается на наличии в его молекуле сульфгидрильных SH-групп, которые разрывают дисульфидные связи мукополисахаридов мокроты, делая ее менее вязкой. Помимо этого, ацетилцистеин обладает антиоксидантным действием. Ацетилцистеин имеет формы для перорального, парентерального и ингаляционного применения.

В зависимости от этиологии, патогенеза и характера течения заболевания при каждом виде кашля требуется соответствующая терапия. На первый план в лечении продуктивного кашля выходит протуссивная терапия, включающая современные и безопасные муколитические препараты, ярким представителем которых является ацетилцистеин (ЭСПА-НАЦ®) в удобной лекарственной форме.

Ключевые слова: продуктивный кашель, респираторная инфекция, протуссивная терапия, муколитическая терапия, ацетилцистеин, ЭСПА-НАЦ®.

Для цитирования: Зайцев А.А. Кашель: в фокусе протуссивная терапия // РМЖ. 2018. № 10 (I). С. 22–25.

ABSTRACT

Cough: in the focus of protous therapy

A.A. Zaicev

The main military clinical hospital named after Acad. N.N. Burdenko, Moscow

In Russia, about 40 million cases of respiratory infections are registered every year, and it can be assumed that the actual number of people suffering from acute respiratory illness is much higher, and it is obvious that a significant number of patients seek medical help also with complaints of cough. In Russia, based on the results of a study carried out in Ryazan, 14.8% of respondents complained of a chronic cough.

Mucolytic therapy is the safest in the treatment of patients with productive cough. The most widely spread in clinical practice is acetylcysteine. The mucolytic effect of the drug is realized in the bronchi lumen and is based on the presence of sulfhydryl SH-groups in its molecule, which break the disulfide bonds of mucopolysaccharides of sputum, making it less viscous. In addition, acetylcysteine has an antioxidant effect. Acetylcysteine has oral, parenteral and inhalation forms.

Depending on the etiology, pathogenesis and nature of the course of the disease, each type of cough requires appropriate therapy. In this case, the first stage in the treatment of productive cough comes protous therapy, including more modern and safe mucolytic drugs, a bright and reliable representative among which is acetylcysteine (ESPA-NAC®) in a convenient dosage form.

Key words: productive cough, respiratory infection, protous therapy, mucolytic therapy, acetylcysteine, ESPA-NAC®.

For citation: Zaicev A.A. Cough: in the focus of protous therapy // RMJ. 2018. № 10 (I). P. 22–25.

ВВЕДЕНИЕ

Начиная разговор о наиболее распространенном симптоме заболеваний органов дыхания — кашле, стоит упомянуть, что именно он является одной из наиболее частых причин обращения за медицинской помощью на амбулаторном этапе [1–4]. Наиболее известные работы по эпидемиологии кашля свидетельствуют о том, что острый кашель, сопровождающий течение острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), наблюдается у 45–48 млн больных в Великобритании ежегодно, при этом около 12 млн пациентов обращаются за медицинской помощью именно в связи с жалобами на кашель [1]. В России ежегодно регистрируется порядка 40 млн случаев респираторных инфекций [5], при этом можно предположить, что реальное

количество переносящих острое респираторное заболевание значительно выше [5, 6]. Значительная часть пациентов обращается за медицинской помощью также именно с жалобами на кашель. Известно, что хронический кашель отмечается у 18% жителей США, 16% англичан, 11% шведов, 11,9% итальянцев [3, 4, 7]. В России, согласно результатам исследования, проведенного в Рязани, 14,8% респондентов предъявляли жалобы на хронический кашель [3].

Существует значительное число различных определений кашля. Так, эксперты Британского торакального общества определяют кашель как «форсированный экспираторный маневр, происходящий обычно при закрытых голосовых связках, который сопровождается характерными звуками» [2]. Среди клинических определений стоит выделить следую-

щее: кашель — это рефлекторная, защитно-приспособительная реакция организма, направленная на выведение из дыхательных путей инородных веществ и/или патологически измененного трахеобронхиального секрета [3, 8, 9].

Возникает кашель при раздражении кашлевых рецепторов, расположенных в слизистой оболочке гортани, трахеи, бронхов, плевры, носа, ушей, перикарда, пищевода под влиянием различных факторов (вдыхание аэрополлютантов, табачного дыма, затекание назального секрета, измененная мокрота, воспаление слизистой дыхательных путей и пр.). Кашлевые рецепторы подразделяются на быстро адаптирующиеся (ирритантные), реагирующие на механические, термические, химические раздражители, и С-рецепторы, которые стимулируются медиаторами воспаления (простагландинами, брадикининами, субстанцией P¹ и др.). Возникающий при раздражении рецепторов импульс передается через афферентные волокна блуждающего нерва в кашлевую центр, расположенный в продолговатом мозге. Рефлекторная дуга замыкается эфферентными волокнами блуждающего, диафрагмального и спинальных нервов, идущих к мышцам грудной клетки, диафрагмы и брюшного пресса, сокращение которых приводит к закрытию голосовой щели с последующим ее открытием и выталкиванием с большой скоростью воздуха, что называется кашлем.

Этиология, классификация и особенности ведения кашля

По характеру кашля выделяют непродуктивный, или сухой, кашель и продуктивный (т. е. с выделением/экспекторацией мокроты) [3, 8, 9]. Продуктивный кашель наблюдается при заболеваниях, связанных с воспалительными/инфекционными поражениями дыхательных путей, сопровождающимися гиперпродукцией бронхиальной слизи.

Наиболее важным критерием, позволяющим выделить основные причины кашля, является его длительность. По данному показателю кашель классифицируется на:

- острый (кратковременный) — до 3 нед.;
- подострый (затяжной, постинфекционный) — от 3 до 8 нед.;
- хронический кашель (длительный) — более 8 нед.

Так, острый кашель, как правило, обусловлен ОРВИ верхних и нижних дыхательных путей, наблюдается при пневмонии, обострениях бронхиальной астмы (БА), хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ).

Причинами подострого (постинфекционного) кашля длительностью от 3 до 8 нед. являются гиперреактивность бронхов, развитие трахеобронхиальной дискинезии вследствие перенесенной вирусной или микоплазменной (*Mycoplasma pneumoniae*) и хламидийной (*Chlamydia pneumoniae*) инфекции. Подострый кашель часто носит затяжной характер и невосприимчив к стандартной противокашлевой терапии. Значимой, по данным ряда авторов, и недооцененной в клинической практике причиной подострого кашля у взрослых может также являться течение инфекции, вызванной *Bordetella pertussis* (коклюш).

Длительный (более 8 нед.) продуктивный кашель может наблюдаться при ХОБЛ, бронхоэктатической болезни, новообразованиях дыхательных путей и легких, абсцессе легкого. Непродуктивный хронический кашель нередко наблюдается

у пациентов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта (гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), грыжа пищеводного отверстия диафрагмы), болезнями сердечно-сосудистой системы (застойная сердечная недостаточность). Нередко кашель связан с приемом лекарственных препаратов (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, амиодарон, ингаляционные препараты).

При ведении пациента с **острым кашлем** диагностический алгоритм должен быть направлен на установление диагноза и определение необходимости дальнейшего обследования больного. В подавляющем большинстве случаев жалобы на острый сухой кашель связаны с переносимой больным ОРВИ [3, 4, 9]. В данной ситуации диагноз основывается на совокупности клинических признаков: ринореи, общего недомогания, гипертермии (как правило, наблюдается субфебрильная температура тела), першения, боли в горле, сухого кашля; проведение какого-либо инструментального обследования чаще всего нецелесообразно. Напротив, при остро возникшем кашле, сопровождающемся фебрильной лихорадкой, ознобом, болью в груди, усиливающейся на вдохе / при кашле, тахипноэ, при появлении гнойного характера откашливаемой мокроты, а также при наличии локальной физической симптоматики (укорочение перкуторного звука, бронхиальное дыхание, феномен крепитации, влажных хрипов и др.) следует склониться в пользу клинического диагноза внебольничной пневмонии (ВП) и провести рентгенологическое исследование. Показаниями для обязательного (неотложного) проведения рентгенографии органов грудной клетки также являются жалобы больного на кашель с кровохарканьем, одышку, потерю веса (неопластический процесс) [9].

Хронический кашель является показанием к углубленному обследованию больного с использованием лучевых, лабораторных, инструментальных методов диагностики [3, 4, 9]. В числе обязательных методов при выполнении диагностического алгоритма у больного с длительным кашлем необходимо выделить: тщательно собранный анамнез заболевания (с уточнением профессиональных вредностей, стажа табакокурения, аллергологической составляющей и пр.); рентгенографию органов грудной клетки и придаточных пазух носа; спирометрию (при наличии бронхообструктивных нарушений — выполнение пробы с бронхолитиком). У пациентов с нормальными показателями спирометрии, но при подозрении на кашлевой вариант БА целесообразно выполнение метахолинового бронхопровокационного теста. Проводятся также аллергологическое обследование, фибробронхоскопия (с обязательным микробиологическим, цитологическим исследованием промывных вод бронхов) в случае подозрения на наличие инородного тела, неопластический процесс; компьютерная томография, фиброгастроскопия с целью диагностики ГЭРБ, рентгенография трахеи с функциональными тестами (кашель, глубокий вдох, выдох). В числе лабораторных методов диагностики следует упомянуть общий анализ мокроты, бактериоскопию мокроты на кислотоустойчивые микобактерии (КУМ) не менее 3 раз, посев мокроты на КУМ (не менее 3 образцов), исследование методом ПЦР; исследование общего и специфических IgE, исследование крови на антитела к *Chlamydia pneumoniae* и *M. pneumoniae* (при наличии возможностей — ПЦР-диагностика образца мокроты, жидкости

¹ Субстанция P — нейрпептид, который оказывает стимулирующее действие на секрецию слизи бокаловидными клетками и слизистыми железами, усиливает проницаемость микрососудов, экссудацию плазмы в просвет дыхательных путей, увеличивает выраженность воспалительного отека в слизистой бронхов. Субстанция P усиливает дегрануляцию тучных клеток, что ведет к высвобождению биологически активных веществ, обладающих провоспалительным эффектом.

при бронхоальвеолярном лаваже (БАЛ)), бактериологическое и серологическое (определение антител в сыворотке крови) исследования на *Bordetella pertussis* и *B. paraptussis*.

ФАРМАКОТЕРАПИЯ КАШЛЯ

Рациональная фармакотерапия кашля основывается в первую очередь на установлении диагноза заболевания, анализе особенностей кашля, таких как: характер отхождения мокроты, характер отделяемого бронхиального секрета (слизистый или гнойный, вязкость, количество и пр.); интенсивность кашлевого акта, его длительность; влияние кашля на состояние больного, его сон; наличие обструкции дыхательных путей и пр. [4, 9].

Лечение кашля складывается из двух главных направлений:

- терапии, которая повышает эффективность кашля (protussive);
- терапии, которая контролирует, предупреждает или устраняет кашель (antitussive) [10, 11].

Протуссивная терапия применяется у пациентов с продуктивным кашлем. К средствам, позволяющим управлять кашлем через изменение количества и свойств бронхиального секрета, относятся мукоактивные препараты [3, 4, 9]. Среди них выделяют 3 основные группы:

- мукокинетики — препараты, влияющие на реологические свойства (объем, вязкость, подвижность) золового компонента бронхиального секрета (усиливают мукоцилиарный транспорт);
- муколитики — влияют на реологические свойства (вязкость, эластичность, адгезивность) преимущественно гелевого слоя бронхиального секрета — разрушают полимерные связи;
- мукорегуляторы — лекарственные средства, изменяющие продукцию бронхиального секрета и соотношение основных типов клеток в слизистой бронхов [3, 4, 8, 9].

Кроме того, выделяют препараты, восстанавливающие или поддерживающие функциональную активность цилиарных клеток слизистой бронхов, — стимуляторы мукоцилиарного клиренса (бронхолитики) [8].

Мукокинетики, как правило, являются препаратами растительного происхождения и в рамках серьезных клинических исследований не изучались. Стоит также заметить, что мукокинетики рефлекторного действия (корень солодки, алтея, трава термопсиса) в дозах, достаточных для того, чтобы значимо усилить секрецию, могут вызывать ряд нежелательных явлений: тошноту, рвоту, бронхоспазм. Поэтому в настоящее время мукокинетики в значительной мере вытеснены более эффективными и безопасными муколитическими препаратами [8, 9].

Среди муколитиков и мукорегуляторов принято выделять 2 группы: средства, реализующие свой эффект преимущественно в просвете бронхов, и препараты, нормализующие образование бронхиального секрета (табл. 1).

Основными целями проводимой муколитической терапии являются уменьшение образования мокроты, ее регидратация, разжижение и стимуляция выведения.

Действие ферментных препаратов основано на расщеплении комплекса мукопротеинов или нуклеиновых кислот, что уменьшает вязкость мокроты. Применение ферментных препаратов может сопровождаться аллергическими реакциями, усугублением бронхиальной обструкции, исключение составляет дорназа альфа, исполь-

Таблица 1. Муколитики и мукорегуляторы [8, 9]

Нормализующие внутриклеточное образование бронхиального секрета	Действующие в просвете бронхов	
	на дисульфидные связи мукополисахаридов и гликопротеидов	на пептидные связи молекул белка и нуклеиновые кислоты
Вазициноиды (бромгексин, амброксол) Гвайфенезин ¹ Карбоцистеин ²	Ацетилцистеин Эрдостеин	Протеолитические ферменты (трипсин, химотрипсин, рибонуклеаза, дорназа альфа)
Комбинированные препараты		
Бромгексин + гвайфенезин + сальбутамол Амброксол + натрия глицирризинат + трава тимьяна		

¹ гвайфенезин обладает свойствами муколитика и мукокинетика;

² карбоцистеин обладает свойствами мукорегулятора и муколитика.

зующаяся для разрушения внеклеточной ДНК, содержащейся в вязком бронхиальном секрете больных муковисцидозом [8, 9]. Применение у данной категории больных дорназы альфа позволяет снизить риск развития инфекционных осложнений. Следует отметить, что использование препарата у больных с бронхоэктазами, не обусловленными муковисцидозом, не рекомендуется.

Группу препаратов, нормализующих внутриклеточное образование бронхиального секрета, составляют бромгексин, амброксол и мукорегулятор карбоцистеин. Бромгексин является пролекарством и в организме метаболизируется с образованием активного метаболита — амброксола, который определяет основные эффекты препарата. Бромгексин, амброксол оказывают муколитическое и секретолитическое действие. Отличительной особенностью бромгексина является наличие у него умеренного противокашлевого эффекта. Амброксола гидрохлорид обеспечивает более выраженный муколитический эффект. Препарат стимулирует образование трахеобронхиального секрета пониженной вязкости за счет изменения химизма мукополисахаридов мокроты, улучшает мукоцилиарный транспорт путем стимуляции двигательной активности ресничек мерцательного эпителия [8, 9]. Способность амброксола повышать синтез, секрецию сурфактанта и блокировать его распад значительно выше, чем у бромгексина. Препарат может применяться парентерально, *per os* или ингаляционно.

Карбоцистеин обладает одновременно мукорегулирующим и муколитическим эффектами. Механизм действия препарата связан с активацией сиаловой трансферазы бокаловидных клеток слизистой оболочки бронхов и нормализацией соотношения кислых и нейтральных сиаломуцинов бронхиального секрета (восстановление вязкости и эластичности слизи) [8, 9]. Мукорегуляторное действие заключается в уменьшении в слизистой бронхов избыточного количества бокаловидных клеток и снижении количества вырабатываемой слизи. Применение карбоцистеина сопровождается восстановлением секреции IgA, улучшением мукоцилиарного клиренса за счет восстановления активности реснитчатых клеток и реализуется на всем протяжении респираторного тракта (полость носа, придаточные пазухи носа, верхние и нижние дыхательные пути). Препарат выпускается только в формах для перорального применения (таблетки, капсулы, сироп).

Эрдостеин — муколитический препарат смешанного действия, содержащий 2 сульфгидрильные группы, которые высвобождаются в процессе метаболизма. В ре-

зультате образуются 3 активных метаболита, которые обладают муколитическими и антиоксидантными свойствами. Механизм влияния на мукоцилиарный клиренс опосредуется за счет снижения вязкости мокроты (разрыв дисульфидных мостиков), усиления секреторной функции эпителия дыхательных путей, стимуляции моторной функции, также препарат обладает умеренным противокашлевым эффектом. Благодаря сульфгидрильным группам у эрдостеина присутствует антиоксидантное действие за счет снижения образования активных форм кислорода. Эрдостеин увеличивает концентрацию IgA в слизистой оболочке дыхательных путей. Перспективы применения эрдостеина связаны с возможностью его длительного использования у больных ХОБЛ [12]. Например, в исследовании M. Fioretti et al. в группе больных, принимавших эрдостеин, количество обострений было значительно меньше по сравнению с таковым в группе плацебо — 48,9% и 12,6% соответственно [13]. В исследовании RESTORE [14], в котором больные ХОБЛ принимали эрдостеин (600 мг/сут) или плацебо в течение 12 мес., было показано, что использование препарата приводит к снижению частоты обострений на 19,4%. Эрдостеин также уменьшал продолжительность обострения вне зависимости от его тяжести на 24,6%.

Особо необходимо выделить наиболее широко применяющийся в клинической практике ацетилцистеин. Муколитическое действие препарата реализуется в просвете бронхов и основывается на наличии в его молекуле сульфгидрильных SH-групп, которые разрывают дисульфидные связи мукополисахаридов мокроты, делая ее менее вязкой. Помимо этого, ацетилцистеин обладает антиоксидантным действием. Ацетилцистеин доступен в разнообразных лекарственных формах — как для перорального, так и для парентерального и ингаляционного применения [3, 4, 8, 9]. Удобной лекарственной формой отличается содержащий ацетилцистеин препарат ЭСПА-НАЦ®. Выпускается он в виде порошка для приготовления раствора для приема внутрь с дозировкой 200 мг для взрослых и детей старше 2 лет, принимается по 1 пакетику (200 мг) 2–3 р./сут в зависимости от возраста и диагноза; с дозировкой 600 мг — для взрослых и детей старше 14 лет (старше 6 лет при муковисцидозе), принимается по 1 пакетику 1 р./сут, имеет приятный запах апельсина [15]. Возможность приема ацетилцистеина 1 р./сут способствует наиболее высокой compliance пациентов [16]. Препарат является мощным антиоксидантом, оказывающим как прямое, так и не прямое действие [3, 4, 8, 9, 12]. Ацетилцистеин инактивирует активные метаболиты кислорода за счет наличия свободной тиольной группы, взаимодействующей с группами свободных радикалов и реактивных кислородных метаболитов (прямое антиоксидантное действие). Непрямое антиоксидантное действие препарата связано с увеличением синтеза глутатиона. Сочетание муколитических и антиоксидантных свойств ацетилцистеина позволило успешно использовать его в терапии ХОБЛ [17]. В настоящее время имеется целый ряд доказательств уменьшения частоты эпизодов обострения ХОБЛ на фоне приема ацетилцистеина у больных с частыми обострениями [17, 18]. Так, в РКИ N. Hansen et al. прием больными ацетилцистеина в дозе 600 мг 2 р./сут [19] характеризовался уменьшением числа обострений на 40% по сравнению с таковым на фоне приема плацебо. Метаанализ C. Stey et al. также подтвердил снижение количества обострений ХОБЛ при длительной (до 6 мес.) терапии ацетилцистеином [20].

Существуют данные о положительном влиянии больших доз N-ацетилцистеина непосредственно при обострении ХОБЛ. Так, в исследовании R. Zuin et al. больные с обострением в дополнение к стандартной терапии получали плацебо, ацетилцистеин в дозах 600 мг/сут и 1200 мг/сут. В группах, получающих ацетилцистеин, к 10-му дню были отмечены улучшение ОФВ₁, более выраженный регресс клинических симптомов, кроме этого, выявлено более быстрое по сравнению с плацебо снижение уровней C-реактивного белка и интерлейкина-8 [21].

В исследовании NIACE [22], включившем 120 пациентов со стабильным течением ХОБЛ и длившемся 1 год, больные были рандомизированы на 2 группы: в 1-ю вошли пациенты, получавшие ацетилцистеин 1200 мг/сут, во 2-й больные принимали плацебо. Через 1 год в группе ацетилцистеина было зарегистрировано достоверное улучшение функции мелких дыхательных путей (увеличение объемной форсированной скорости выдоха (FEF) на 25–75%, $p=0,037$), значимое снижение частоты обострений (0,96 в год против 1,71 в год в группе плацебо, $p=0,196$), значимое снижение частоты госпитализаций (0,5 в год против 0,8 в год, $p=0,196$) по сравнению с таковыми у больных, получавших плацебо. В другом исследовании было показано, что ацетилцистеин в дозе 1200 мг/сут уменьшал гиперинфляцию через 12 нед. у пациентов со стабильным течением ХОБЛ по сравнению с плацебо [23]. В многоцентровом исследовании Pantheon [24], включившем 1006 пациентов, частота обострений ХОБЛ на фоне применения ацетилцистеина снизилась в среднем на 22%, при этом лучшие результаты наблюдались у пациентов со среднетяжелым течением ХОБЛ (частота обострений уменьшилась на 39%) и пациентов, не получавших ингаляционные стероиды (снижение частоты обострений на 29%). Поэтому в Глобальной стратегии по диагностике, ведению и профилактике ХОБЛ [25] в настоящее время указано на возможность регулярного приема муколитиков (ацетилцистеин и карбоцистеин) пациентами с ХОБЛ, не получающими ингаляционных кортикостероидов. Такая стратегия, по мнению экспертов, приводит к уменьшению частоты обострений и улучшению качества жизни.

Весьма интересными являются данные о применении ацетилцистеина при ВП. Так, в российском исследовании [26] госпитализированные пациенты с пневмонией дополнительно к стандартной антибактериальной терапии получали ацетилцистеин в дозе 40 мг/кг/сут в/в капельно в течение 7 дней. На фоне лечения ацетилцистеином у курящих пациентов с ВП регресс инфильтративных изменений в легких наблюдался в более ранние сроки по сравнению с таковым у контрольной группы. Кроме того, у курильщиков, переносящих пневмонию, было отмечено уменьшение вероятности развития пневмофиброза в 2,5 раза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в зависимости от этиологии, патогенеза и характера течения заболевания при каждом виде кашля требуется соответствующая терапия. При этом на первый план в лечении продуктивного кашля выходит протуссивная терапия, включающая современные и безопасные муколитические препараты, ярким представителем которых является ацетилцистеин (ЭСПА-НАЦ®) в удобной лекарственной форме.

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

ВСЕРОССИЙСКАЯ НЕИНТЕРВЕНЦИОННАЯ
РЕТРОСПЕКТИВНАЯ
НАБЛЮДАТЕЛЬНАЯ ПРОГРАММА

**ИЗУЧЕНИЯ ПРИМЕНЕНИЯ
РЕНГАЛИНА В АМБУЛАТОРНОМ
ЛЕЧЕНИИ КАШЛЯ (РЕАЛ)**

ЦЕЛЬ

Изучение практики применения Ренгалина в амбулаторных условиях у пациентов с кашлем при острых респираторных инфекциях.



ДИЗАЙН

**РЕТРОСПЕКТИВНАЯ НЕИНТЕРВЕНЦИОННАЯ
НАБЛЮДАТЕЛЬНАЯ ПРОГРАММА**



ВРАЧИ

В программе приняли участие

1 459 амбулаторных врачей, в т.ч. 681 терапевт



ПАЦИЕНТЫ

В программу включены данные в произвольной гендерной и демографической пропорции

34 920 детей и взрослых старше 18 лет**



На каждого участника была заполнена индивидуальная регистрационная карта пациента.

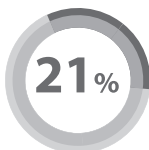
РЕЗУЛЬТАТЫ

РЕАЛЬНО ВЫРАЖЕННЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ РЕЗУЛЬТАТ УЖЕ К 3-МУ ДНЮ ЛЕЧЕНИЯ

У пациентов с кашлем, вызванным ОРВИ, на фоне применения Ренгалина на 3-й день лечения отмечалась положительная динамика:



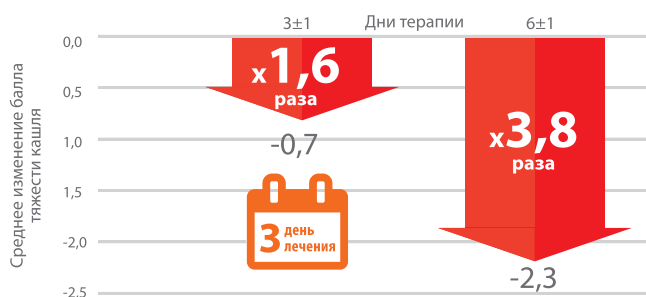
Снижение выраженности аускультативных изменений в легких на 21%



РЕНГАЛИН СПОСОБСТВУЕТ СНИЖЕНИЮ ТЯЖЕСТИ КАШЛЯ УЖЕ К 3-МУ ДНЮ ЛЕЧЕНИЯ

n=289

Среднее изменение балла тяжести кашля от 1-го дня начала терапии*



*Средний балл тяжести кашля в день 1 (день начала лечения) составил 3,0 балла

РЕНГАЛИН СПОСОБСТВУЕТ УСТРАНЕНИЮ ЭКССУДАТИВНОГО КОМПОНЕНТА ВОСПАЛЕНИЯ

65% СУХОЙ КАШЕЛЬ



ОСТАТОЧНЫЙ КАШЕЛЬ/ КУПИРОВАНИЕ



35% СУХОЙ КАШЕЛЬ



ВЛАЖНЫЙ КАШЕЛЬ

65% МИНОВАЛО ФАЗУ ВЛАЖНОГО КАШЛЯ

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ ДЕЙСТВИЕ РЕНГАЛИНА СПОСОБСТВУЕТ УСКОРЕНИЮ НОРМАЛИЗАЦИИ АУСКУЛЬТАТИВНОЙ КАРТИНЫ

n=149

Доля пациентов с нормальной аускультативной картиной (%)



РЕНГАЛИН – РЕАЛЬНОЕ ЛЕЧЕНИЕ КАШЛЯ

ВСЕРОССИЙСКАЯ НЕИНТЕРВЕНЦИОННАЯ
РЕТРОСПЕКТИВНАЯ
НАБЛЮДАТЕЛЬНАЯ ПРОГРАММА

**ИЗУЧЕНИЯ ПРИМЕНЕНИЯ
РЕНГАЛИНА В АМБУЛАТОРНОМ
ЛЕЧЕНИИ КАШЛЯ (РЕАЛ)**

ЦЕЛЬ

Изучение практики применения Ренгалина в амбулаторных условиях у пациентов с кашлем при острых респираторных инфекциях.



ДИЗАЙН

**РЕТРОСПЕКТИВНАЯ НЕИНТЕРВЕНЦИОННАЯ
НАБЛЮДАТЕЛЬНАЯ ПРОГРАММА**



ВРАЧИ

В программе приняли участие

1 459 амбулаторных врачей, в т.ч. 778 педиатров



ПАЦИЕНТЫ

В программу включены данные в произвольной гендерной и демографической пропорции

34 920 детей и взрослых старше 18 лет**



На каждого участника была заполнена индивидуальная регистрационная карта пациента.

РЕЗУЛЬТАТЫ

РЕАЛЬНО ВЫРАЖЕННЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ РЕЗУЛЬТАТ УЖЕ К 3-МУ ДНЮ ЛЕЧЕНИЯ

У детей с кашлем, вызванным ОРВИ, на фоне применения Ренгалина на 3-й день лечения отмечалась положительная динамика:



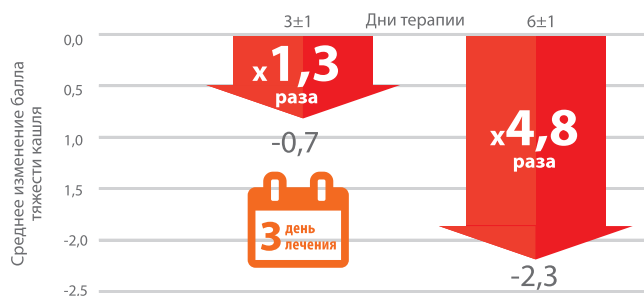
Минимальная тяжесть кашля у 24% детей

Снижение выраженности аускультативных изменений в легких на 25%



РЕНГАЛИН СПОСОБСТВУЕТ СНИЖЕНИЮ ТЯЖЕСТИ КАШЛЯ УЖЕ К 3-МУ ДНЮ ЛЕЧЕНИЯ n=273

Среднее изменение балла тяжести кашля от 1-го дня начала терапии*



*Средний балл тяжести кашля в день 1 (день начала лечения) составил 3,0 балла

РЕНГАЛИН СПОСОБСТВУЕТ УСТРАНЕНИЮ ЭКССУДАТИВНОГО КОМПОНЕНТА ВОСПАЛЕНИЯ

67% СУХОЙ КАШЕЛЬ



ПРОДУКТИВНЫЙ КАШЕЛЬ



31% СУХОЙ КАШЕЛЬ

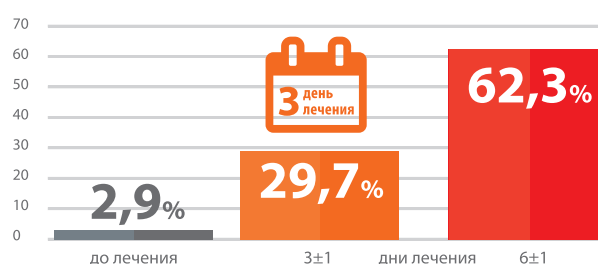


ОСТАТОЧНЫЙ КАШЕЛЬ КУПИРОВАНИЕ

31% МИНОВАЛ ФАЗУ ВЛАЖНОГО КАШЛЯ

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ ДЕЙСТВИЕ РЕНГАЛИНА СПОСОБСТВУЕТ УСКОРЕНИЮ НОРМАЛИЗАЦИИ АУСКУЛЬТАТИВНОЙ КАРТИНЫ n=138

Доля пациентов с нормальной аускультативной картиной (%)



РЕНГАЛИН – РЕАЛЬНОЕ ЛЕЧЕНИЕ КАШЛЯ

Лекарственное обеспечение при заболеваниях органов дыхания: возможности и решения

Профессор Е.В. Елисеева, профессор В.А. Невзорова, к.м.н. Е.С. Манеева, к.м.н. Р.К. Гончарова

ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России, Владивосток

РЕЗЮМЕ

Стабильное лекарственное обеспечение пациентов с социально значимыми заболеваниями в рамках программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, а также в рамках оказания государственной социальной помощи в виде набора социальных услуг является одним из приоритетных направлений для отечественного здравоохранения. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и бронхиальная астма (БА) — ощутимое бремя для современного общества ввиду непрерывно растущей заболеваемости, необходимости непрерывной пожизненной терапии дорогостоящими лекарственными средствами (ЛС) и при этом не самой высокой приверженности пациентов лечению. Одним из путей повышения доступности и эффективности лекарственного обеспечения пациентов с БА и ХОБЛ, а также приверженности терапии является реализация программы импортозамещения. Ключевыми требованиями, предъявляемыми к воспроизведенным препаратам, являются качество, безопасность, хорошая переносимость, наличие оптимальных устройств для ингаляционной доставки, удобство в применении, низкая стоимость. Таким требованиям отвечает отечественный производитель ЛС «Натива». Успешная реализация программы импортозамещения в сфере производства полного цикла отечественных лекарственных препаратов позволит с уверенностью осуществить все ключевые направления лекарственного обеспечения всех нуждающихся пациентов.

Ключевые слова: бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, лекарственное обеспечение, импортозамещение, Натива.

Для цитирования: Елисеева Е.В., Невзорова В.А., Манеева Е.С., Гончарова Р.К. Лекарственное обеспечение при заболеваниях органов дыхания: возможности и решения // РМЖ. 2018. № 10 (1). С. 28–35.

ABSTRACT

Medicine provision in case of diseases of the respiratory system: opportunities and solutions

E.V. Eliseeva, V.A. Nevzorova, E.S. Maneeva, R.K. Goncharova

FGBOU IN TSMU Russian Ministry of Health, Vladivostok

Stable drug provision for patients with socially significant diseases as part of the program of state guarantees of free medical care to citizens, as well as a part of state social assistance in the form of a set of social services, is one of the domestic health care priorities. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma are a significant burden for society due to the continuously increasing disease incidence, the need for continuous lifelong therapy with expensive drugs and, at the same time, not the highest adherence of patients to treatment. One of the ways to increase the availability and effectiveness of drug provision for patients with asthma and COPD, as well as adherence to therapy, is the implementation of the import phase-out program. The key requirements for reproduced drugs are quality, safety, good tolerability, the availability of optimal devices for inhalation delivery, ease of use, low cost. Such requirements are met by the domestic manufacturer of medicines «Nativa». Successful implementation of the import phase-out program in the production of a full cycle of domestic medicines will allow us to confidently implement all key destinations of drug provision for all patients in need.

Key words: bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease, drug supply, import phase-out, Nativa.

For citation: Eliseeva E.V., Nevzorova V.A., Maneeva E.S., Goncharova R.K. Medicine provision in case of diseases of the respiratory system: opportunities and solutions // RMJ. 2018. № 10 (1). P. 28–35.

ВВЕДЕНИЕ

Обеспечение эффективности, безопасности и доступности лекарственных средств (ЛС) является приоритетным для системы здравоохранения [1–3]. Согласно определению ВОЗ, рациональное использование ЛС требует, чтобы «пациенты получали медикаментозное лечение, соответствующее клиническим показаниям, в таких дозах, которые отвечают их индивидуальным потребностям, в течение достаточного периода времени и при наименьших затратах для них и для общества» [3]. Ключевая роль

фармакотерапии обусловлена применением ЛС практически в 100% случаев, как при оказании неотложной медицинской помощи, так и при лечении хронических заболеваний [1, 2]. В системе государственного здравоохранения доступность ЛС неизбежно ассоциируется с доступностью и качеством оказания медицинской помощи в целом. Основная цель социальной политики в Российской Федерации — повышение доступности и качества лекарственного обеспечения для всех слоев населения. Актуальность данного вопроса нашла отражение в Стратегии лекар-

ственного обеспечения населения Российской Федерации на период до 2025 г., где сформулирована необходимость обеспечения потребностей отечественного здравоохранения в необходимых и важнейших лекарственных препаратах для медицинского применения [1–4]. В России лекарственное обеспечение пациентов с данными социально значимыми заболеваниями органов дыхания законодательно регламентировано и осуществляется государственными, региональными и муниципальными органами здравоохранения в соответствии с государственной политикой Российской Федерации, определенной президентом РФ и правительством РФ, включающей в себя приоритетность и стимулирование использования отечественных ЛС [5–7].

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ В НАШЕЙ СТРАНЕ И В МИРЕ: ПРОБЛЕМЫ И ПУТИ ИХ РЕШЕНИЯ

Задача эффективного функционирования государственной системы лекарственной помощи не может быть решена силами одного участника — лечебно-профилактического учреждения, министерства, страховой компании или профессиональной ассоциации. Необходима согласованная работа всех участников сферы обращения ЛС, а именно:

- внедрение образовательных программ для организаторов здравоохранения и практикующих врачей, направленных на дальнейшее совершенствование знаний, умений и навыков в области фармакологии, клинической фармакологии, фармакоэкономики, стандартизации, доказательной медицины;
- гармонизация нормативно-правового поля в сфере регуляции обращения ЛС, порядков и стандартов оказания медицинской помощи на стационарном и амбулаторно-поликлиническом этапах, а также законодательства в области контрактной системы;
- в льготном сегменте — формирование механизмов, способствующих повышению мотивации пациентов к сохранению лекарственной льготы в натуральном виде, отказ от монетизации льготы;
- регулярный пересмотр и обновление перечней лекарственных препаратов, отпускаемых в рамках федеральных и региональных программ льготного лекарственного обеспечения; включение в протоколы, стандарты лечения, льготные перечни высокоэффективных и безопасных препаратов; исключение из льготной номенклатуры лекарственных препаратов, не обладающих доказанной терапевтической эффективностью и очевидно устаревших по своим терапевтическим свойствам;
- принятие управленческих решений при реализации программ лекарственного обеспечения, с использованием также фармакоэкономического обоснования;
- четкое обеспечение преемственности в фармакотерапии пациентов, в т. ч. льготополучателей, на стационарном и амбулаторном этапах;
- наличие эффективно работающей службы клинической фармакологии в лечебно-профилактических учреждениях (ЛПУ) и института главных специалистов регионов, наделенной, наряду с кон-

сультативными функциями, административными полномочиями;

- внедрение медицинских информационных систем;
- развитие отечественного фармацевтического производства как стратегически важного компонента национальной безопасности — обеспечения лекарственной безопасности Российской Федерации [1–4, 8].

Чрезвычайно важным компонентом системы использования ЛС является приоритизация проблем. При формировании заявок необходимо гармонизировать структуру потребления ЛС в соответствии с реальными потребностями регионов в лекарственном обеспечении социально значимых неинфекционных заболеваний, преобладающих в структуре заболеваемости и смертности [2].

Одной из ведущих причин роста показателей инвалидности и смертности (второе место после заболеваний сердечно-сосудистой системы) на территориях с различными экологическими, климатогеографическими и социально-экономическими показателями являются болезни органов дыхания. Среди хронических болезней органов дыхания наиболее распространенными в структуре общей заболеваемости остаются бронхиальная астма (БА), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и профессиональные заболевания легких [9, 10]. Кроме того, ХОБЛ и БА вносят существенный вклад в смертность и снижение продолжительности жизни населения, а также снижают качество жизни и уменьшают количество работоспособного населения страны. Лекарственное обеспечение БА и ХОБЛ — острая и важная медико-социальная проблема, ассоциированная с постоянным ростом затрат на пожизненное регулярное применение ЛС для предупреждения обострений и уменьшения выраженности симптомов заболевания [2, 11, 12]. При этом обострения БА и ХОБЛ влекут за собой значимые затраты органов здравоохранения, связанные с вызовами скорой помощи, госпитализацией пациентов в стационары и оплатой листов нетрудоспособности [13].

Ингаляционный способ доставки ЛС традиционно остается наиболее предпочтительным при лечении БА и ХОБЛ ввиду обеспечения прямой доставки лекарственного вещества в легкие, быстрого наступления топических эффектов в месте реализации патологического процесса, уменьшения системной биодоступности, а следовательно, ассоциированных с последней нежелательных побочных реакций [14–16]. В настоящее время отечественными и зарубежными производителями предложены разнообразные системы ингаляционной доставки β_2 -агонистов, холинолитиков, глюкокортикостероидов, представленные дозирующими герметизированными аэрозольными ингаляторами; дозирующими аэрозольными ингаляторами, активируемыми вдохом; дозированными порошковыми ингаляторами, ингаляторами с «мягкими» аэрозолями и небулайзерами [11, 12, 17].

Согласно результатам метаанализа, если пациент соблюдает рекомендации производителя по технике использования ингалятора, все виды аппаратов будут одинаково эффективными [18, 19]. Основными причинами неэффективности терапии при применении ингаляционных форм ЛС являются либо низкая комплаентность пациента, либо неправильная техника ингаляций, проводимых не в соответствии с инструкцией. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению БА и ХОБЛ, а также рекомендации Глобаль-

ной инициативы по лечению и профилактике БА (GINA) указывают на необходимость при назначении пациенту ингаляционной терапии оценить ингаляционную технику и соблюдение режима дозирования, в т. ч. в домашних условиях, и всякий раз возвращаться к ее оценке при неэффективности назначенной терапии [11, 12, 15–19].

Для отечественного здравоохранения, наряду с вышеперечисленными, актуальной проблемой является обеспечение доступности лекарственных препаратов для пациентов [20]. Достижение нового качественного уровня лекарственного обеспечения населения в условиях сложившихся жестких финансовых ограничений невозможно без совершенствования эффективности использования ресурсов, направляемых на закупку лекарственных препаратов [1, 2]. Особую остроту приобретает вопрос организации бесперебойного лекарственного обеспечения льготной категории пациентов. Так, в 2018 г. норматив финансовых затрат в месяц на одного гражданина, получающего государственную социальную помощь в виде социальной услуги по обеспечению ... по рецептам врача (фельдшера) лекарствами, ... определен постановлением правительства РФ в размере 823 руб. 40 коп., т. е. 9 880 руб. 80 коп. в год [21]. В условиях отказа большинства граждан от льготного лекарственного обеспечения в пользу монетизации (до 95% и более в отдельных субъектах) объем финансовых средств, направляемых на реализацию льготных лекарственных программ, резко сокращается, что нарушает принцип социальной солидарности и страхового возмещения затрат. В результате основными значимыми проблемами, возникающими при получении лекарственной помощи, становятся доступность ЛС и неудовлетворенность пациентов эффективностью лекарственного обеспечения [22]. Таким образом, чрезвычайно актуальной и давно назревшей является необходимость создания российских воспроизведенных препаратов с подтвержденной фармацевтической и терапевтической эквивалентностью референтному ЛС для терапии БА и ХОБЛ [20, 23]. Аналогичные программы инициированы в самых экономически развитых странах мира: Японии и США, не говоря уже о странах ЕС, Южной Америки, Азии и т. д. [24–28]. Эти программы дали экономии бюджетам самых экономически развитых стран в размере десятков миллиардов долларов, с суммарным накопленным эффектом экономии, например, в США за 2003–2012 гг. в 1,2 трлн долл.

По данным независимого аналитического международного агентства IQVIA (ранее — IMS Health) с 2014 г. до 2018 г. (данные за I–II кварталы) в России ежегодно применяется более 31 млн упаковок (без учета теofilлина; анти-IgE) лекарственных препаратов для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей: группа R 03 по АТС-классификации (АТХ код R03 — Препараты для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей) (табл. 1). При этом наблюдается ежегодная нарастающая динамика прироста применения данной группы лекарственных препаратов в натуральном выражении, что лишний раз свидетельствует о приросте пациентов с социально значимыми обструктивными заболеваниями легких, среди которых доминируют БА и ХОБЛ.

При этом, несмотря на все появившиеся новые лекарственные препараты, основу терапии составляют давно известные и широко применяемые комбинированные препараты:

Таблица 1. Применение лекарственных препаратов АТС: R 03 - сальбутамол, 2015–2017 гг., упак., IQVIA

Год	Лекарственные препараты R 03, упак.	Динамика 2015–2017, %
2015	26 867 854	~
2016	28 750 289	7,01%
2017	31 521 714	9,64%

1. Порошки для ингаляций: будесонид + формотерол и флутиказон + салметерол), составляющие 17% в общей структуре всех препаратов R 03.
2. Короткодействующие бронхолитики: аэрозоли и растворы для ингаляций ипратропия бромид + фенотерол, фенотерол и сальбутамол.
3. Длительно действующие бронхолитики: порошок для ингаляций: тиотропия бромид.
4. Ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС): аэрозоли и суспензии/растворы для ингаляций — беклометазон и будесонид.

Но, несмотря на применение лекарственных препаратов с различными действующими веществами всех форм выпуска, по-прежнему наибольшее количество в натуральном выражении составляют короткодействующие бета-агонисты (КДБА): сальбутамол, ипратропия бромид + фенотерол и фенотерол (табл. 2). По итогам 2017 г. их доля в группе всех лекарственных препаратов для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей составляет 63,5%. Данный перекос в терапии БА и ХОБЛ необходимо радикально менять в масштабах страны всему врачебному сообществу на приоритетное применение комбинированных лекарственных препаратов и длительно действующих бронхолитиков в строгом соответствии с клиническими рекомендациями (табл. 2).

Также невозможно не рассмотреть вопрос страновой принадлежности применяемых лекарственных препаратов как в контексте лекарственной безопасности, так и в экономических аспектах (отчисление налогов, рабочие места, покупка и/или трансфер технологий). В данном контексте отрядным событием является прирост 30% применения отечественных лекарственных препаратов в периоде с 2016 по 2017 г. и 94,5% с 2015 по 2017 г. Однако не может не настораживать факт применения в данной фармгруппе для лечения социально значимых заболеваний — БА и ХОБЛ почти 70% лекарственных препаратов иностранного производства.

В настоящее время основными компаниями — производителями лекарственных препаратов для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей являются ведущие иностранные производители (AstraZeneca, Великобритания; Boehringer Ingelheim, Германия; GlaxoSmithKline, Великобритания) и относительно новые в данной терапевтической группе отечественные производители (в первую очередь NATIVA) (табл. 3) (данные исследования независимого аналитического международного агентства IQVIA (ранее — IMSHealth) с 2014 г. до 2018 г.). По итогам 2017 г. применение в России лекарственных препаратов данных производителей (3 иностранных, 1 отечественный) составило 22,1 млн упак. из 31,5 млн упак. всех лекарственных препаратов данной фармгруппы, что в процентном соотношении составляет 70%. Однако при подсчете с корректировкой без самого массово применяемого

Таблица 2. Применение лекарственных препаратов АТС: R 03 – КДБА, 2015–2017 гг., упак. IQVIA

Препараты	2015	2016	2017	Динамика 2015–2017, %
Сальбутамол, ДАИ	8 936 978	9 451 181	9 528 960	6,62
Сальбутамол, раствор	115 561	114 432	138 847	20,15
Сальбутамол, итог	9 052 539	9 565 613	9 667 807	6,80
Фенотерол + ипратропия бромид, ДАИ	3 711 308	4 042 903	4 347 278	17,14
Фенотерол + ипратропия бромид, раствор	3 855 103	4 227 577	4 742 439	23,02
Фенотерол + ипратропия бромид, итог	7 566 411	8 270 480	9 089 717	20,13
Фенотерол, ДАИ	1 522 252	1 279 692	1 236 957	-18,74
Фенотерол, раствор	72 764	66 625	66 598	-8,47
Фенотерол, итог	1 595 016	1 346 317	1 303 555	-18,27
Суммарно ДАИ	14 170 538	14 773 776	15 113 195	6,65
Суммарно растворы	4 043 428	4 408 634	4 947 884	22,37
КДБА, итог	18 213 966	19 182 410	20 061 079	10,14

КДБА — сальбутамола (дозированный аэрозольный ингалятор (ДАИ) и раствор) итоги будут более репрезентативны (табл. 4) (данные исследования независимого аналитического международного агентства IQVIA (ранее — IMSHealth) с 2014 г. до 2018 г.). По итогам 2017 г. в процентном соотношении совокупность лекарственных препаратов 4 производителей будет составлять уже 86,6%.

При проведении исследований, подтверждающих эквивалентность ингаляционных ЛС, применяемых для лечения БА и ХОБЛ, необходимо руководствоваться определенными критериями, изложенными в федеральном законе «Об обращении лекарственных средств» № 61-ФЗ и Государственной фармакопее [28, 29]. Сравнительные данные *in vitro*:

- препараты должны содержать одно и то же действующее вещество, выпускаться в идентичной лекарственной форме, целевая доставляемая доза должна быть сопоставимой;
- различия в кристаллической структуре и/или полиморфной форме не должны влиять на характеристики растворения, функциональные характеристики препарата или поведение частиц аэрозоля. То же относится и к вспомогательным веществам — качественные и/или количественные различия не должны влиять на функциональные характеристики ЛС или изменять профиль его безопасности;

- ингалируемый объем ЛС должен быть сопоставимым ($\pm 15\%$), а изделие для ингаляций — иметь эквивалентную сопротивляемость воздушному потоку [28–30].

Дополнительно, при подтверждении эквивалентности воспроизведенного и референтного препаратов, могут быть выполнены фармакокинетические исследования (сравнение максимальной концентрации (C_{max}), площади под кривой (AUC) и время достижения C_{max} (T_{max})), фармакодинамические (оценка бронходилатации, улучшения проходимости дыхательных путей, бронхопротекции), или клинические исследования (двойные слепые, перекрестные исследования) в целевой группе пациентов [28–30].

При подтверждении идентичной эффективности (установление эквивалентности сравниваемых параметров) и безопасности (исследуемое ЛС не должно быть хуже препарата сравнения в части влияния на клинические, биохимические параметры и частоту нежелательных побочных реакций (НПР)) ЛС признаются эквивалентными.

Применимо к социально значимым заболеваниям — БА и ХОБЛ, отечественными производителями, в частности, компанией «Натива», де-факто единственным отечественным производителем различных лекарственных препаратов данной фармгруппы (АТХ код R03), разработан целый перечень ингаляционных препаратов всех форм выпуска и дозировок, в т.ч. для применения у детей при лечении БА и ХОБЛ с использованием современных

Таблица 3. Производители лекарственных препаратов АТС: R 03 – 2015–2017 гг., упак. IQVIA

Год	AstraZeneca		Boehringer Ingelheim		GlaxoSmithKline		NATIVA	
	упак.	%	упак.	%	упак.	%	упак.	%
2015	3 343 762	12,44	9 849 441	36,66	4 354 614	16,21	736 063	2,74
2016	3 630 963	12,63	9 704 231	33,75	4 436 887	15,43	1 911 355	6,65
2017	3 704 562	11,75	8 732 026	27,70	4 745 209	15,05	4 969 215	15,76

Таблица 4. Производители лекарственных препаратов АТС: R 03 – 2015–2017 гг., упак. IQVIA (исключено: сальбутамол)

Год	AstraZeneca		Boehringer Ingelheim		GlaxoSmithKline		NATIVA	
	упак.	%	упак.	%	упак.	%	упак.	%
2015	3 343 762	18,77	9 849 441	55,29	1 290 529	7,24	727 281	4,08
2016	3 630 963	18,93	9 704 231	50,58	1 383 353	7,21	1 900 503	9,91
2017	3 704 562	16,95	8 732 026	39,96	1 563 176	7,15	4 935 098	22,58

устройств доставки, в полной мере соответствующих нормативным требованиям, предъявляемым к воспроизведенным ЛС.

В исследовании аэродинамических характеристик препарата Беклометазон-аэронатив, аэрозоль для ингаляций дозированный (ООО «Натива» (Россия)), в сравнении с зарубежными аналогами из Ирландии и Италии продемонстрировал сопоставимые результаты по показателям однородности дозирования и респираторной фракции. При оценке аэродинамических характеристик препарата Ипратерол-натив, раствор для ингаляций 0,25 мг/мл + 0,5 мг/мл (ипратропия бромид + фенотерол), и референтного ЛС установлена их полная идентичность по величине респираторной фракции и профилям распределения частиц по размерам [31].

При изучении аэродинамических свойств ингалятора Инхалер CDM, используемого для препаратов Формисонид-натив, Салтиказон-натив, Тиотропиум-натив (ООО «Натива», Россия), и ингаляторов других ведущих производителей все ингаляторы продемонстрировали сопоставимые результаты по показателям однородности дозирования и респираторной фракции в сравнении с референтными [32–42].

В многоцентровом клиническом открытом сравнительном рандомизированном параллельном в двух группах исследовании эффективности и безопасности препарата Тиотропиум-натив, капсулы с порошком для ингаляций 18 мкг (ООО «Натива», Россия), и аналогичного порошка для ингаляций другого производителя у пациентов с ХОБЛ показано, что по показателям изменения объема форсированного выдоха за 1-ю сек маневра ($ОФВ_1$) на протяжении 24 нед. препарат Тиотропиум-натив и референтный препарат (Спирива) оказались сопоставимы. Подтверждено идентичное положительное влияние указанных ЛС на уменьшение выраженности одышки (индекс одышки по шкале MRC); также в обеих группах наблюдалось статистически значимое увеличение показателя пиковой скорости выдоха (ПСВ). В ходе исследования в обеих группах у пациентов снизилось число умеренных и тяжелых обострений, а оценка симптомов с использованием шкалы SGRQ свидетельствовала о повышении качества жизни как в группе референтного, так и в группе воспроизведенного препарата. Таким образом, эффективность и безопасность препарата Тиотропиум-натив и референтного препарата в одинаковой дозировке (капсулы с порошком для ингаляций 18 мкг) оказались идентичными, что свидетельствует об эквивалентности данных ЛС у пациентов с ХОБЛ [23].

В многоцентровом клиническом открытом сравнительном рандомизированном параллельном в двух группах исследовании эффективности и безопасности комбинированного препарата Формисонид-натив (будесонид 320 мкг + формотерол 9 мкг/доза), порошок для ингаляций дозированный (ООО «Натива», Россия), продемонстрировал достаточное совпадение профиля клинической эффективности ($ОФВ_1$, функции жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), ПСВ, опросников по контролю над БА — АСТ и АСQ, опросника по качеству жизни при БА — AQLQ и показателя средней суточной потребности в КДБА), безопасности и переносимости в сравнении с референтным препаратом (Симбикорт® Турбухалер®) у пациентов с неконтролируемой и частично контролируемой персистирующей БА тяжелой и средней степени тяжести [32].

В многоцентровом клиническом открытом сравнительном рандомизированном параллельном в двух группах

исследовании эффективности и безопасности комбинированного препарата Салтиказон-натив (салметерол 50 мкг + флутиказона пропионат 250 мкг/доза), порошок для ингаляций дозированный (ООО «Натива», Россия), продемонстрировал достаточное совпадение профиля клинической эффективности ($ОФВ_1$, ФЖЕЛ, ПСВ, АСТ, АСQ, AQLQ и показатель средней суточной потребности в КДБА), безопасности и переносимости в сравнении с референтным препаратом (Серетид Мультидиск) того же состава у пациентов с неконтролируемой и частично контролируемой персистирующей БА тяжелой и средней степени тяжести [42].

При оценке клинической эффективности и безопасности фиксированных комбинаций Салтиказон®-аэронатив, аэрозоль для ингаляций дозированный, 25 мкг (салметерол) + 125 мкг (флутиказон), в сравнении с референтным препаратом (Серетид) у пациентов с неконтролируемой и частично контролируемой БА, в контрольной группе и в группе сравнения в течение 2-х нед. продемонстрирована сходная динамика изменения $ОФВ_1$, что подтверждает эквивалентную эффективность препаратов. К концу исследования в обеих группах показатели ПСВ, уровня контроля БА, качества жизни оказались идентичными, что свидетельствует об их эквивалентной эффективности [42].

Особое внимание специалисты обращают на выбор устройства для доставки действующих веществ в ингаляционных ЛС. Успех ингаляционной терапии БА и ХОБЛ зависит не только от адекватно подобранной схемы лечения, но и от выбранного способа доставки ЛС в дыхательные пути; обеспечить адекватное дозирование ЛС при ингаляции гораздо сложнее, чем при пероральном приеме. Эксперты согласованно говорят о том, что большинство проблем, ассоциированных с применением ингаляционных ЛС, связано с ошибками, которые допускают от 49 до 74% пациентов в зависимости от типа выбранного устройства (неглубокий выдох перед ингаляцией, недостаточно мощный вдох, проблемы координации вдоха и активации ингалятора, прерывание вдоха и т. д.). Особенно актуальна проблема синхронизации вдоха и активации ингалятора для пожилых пациентов. «Идеальное» ингаляционное устройство должно обеспечивать надежную доставку ЛС, быть простым в использовании, портативным, удобным для применения в любом возрасте и иметь приемлемую стоимость. До настоящего момента ни один производитель не разработал идеального дозирующего устройства [33–35].

В свете вышесказанного особое внимание уделяется порошковым ингаляторам (ПИ), в основу работы которых положен принцип высвобождения ЛС в ответ на инспираторное усилие. Несмотря на значительную, по современным меркам, историю применения (с начала 1970-х гг.), производителями непрерывно ведутся работы по усовершенствованию конструкции ПИ. При этом, несмотря на появление новых многодозовых устройств доставки, до сих пор многие ведущие иностранные производители отдают предпочтение капсульным моделям ПИ, преимуществами которых являются точность дозирования ЛС, компактный размер, простота использования пациентами, защита самого ЛС в форме выпуска (порошок для ингаляций) от влажности, 100% контроль полученной пациентом ингаляционной дозы ЛС (особенно в сочетании с прозрачными эластичными капсулами, в которых и находится порошок для ингаляций), более доступная стоимость лекарственных препаратов с данным типом ингалятора для всех пациентов, такие ПИ и более экономичны для органов здравоохранения [34–36].



Эффективная терапия бронхиальной астмы и ХОБЛ



РУ: ЛП-003744



РУ: ЛП-003359



РУ: ЛП-002166



РУ: ЛП-002051



РУ: ЛП-003125



РУ: ЛП-003400



РУ: ЛП-003681



РУ: ЛП-003487



РУ: ЛП-003180



РУ: Р N002275/02



РУ: Р N000442/02



РУ: ЛП-004222



РУ: ЛП-002943



РУ: ЛП-003139

НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ



Компания «Натива» является исполнителем государственных контрактов Министерства промышленности и торговли Российской Федерации в рамках федеральной целевой программы «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу»
Информация предназначена только для специалистов здравоохранения
Для получения дополнительной информации обращайтесь в ООО «Натива» по адресу: 143402, Московская область, Красногорский район, г. Красногорск, ул. Октябрьская, д. 13, тел.: (495) 608-33-80, (495) 644-37-67, e-mail: info@nativa.pro, www.nativa.pro

Особого внимания заслуживает оригинальный ингалятор — Инхалер CDM® (CDM Haler®), разработанный английским и немецким инженерами в 2006 г. в Германии (рис. 1), получивший немецкий патент в 2006 г. и международный патент в 2007 г. (WO2007/098870 A1). В 2017 г. на устройство получен сертификат соответствия Евросоюза (GMDN Code: 35754, Люксембург, 12/10/2017). В настоящее время ингалятор Инхалер CDM® (CDM Haler®) используется для доставки порошковых ингаляционных препаратов для лечения ХОБЛ и БА в Бразилии, Аргентине, Мексике, Турции, Индии, Египте. Зарегистрирован в странах Европы и США; в Китае в настоящий момент осуществляется процесс регистрации.

В ингаляторе Инхалер CDM, используемом компанией «Натива» для ингаляционной доставки препаратов для терапии БА и ХОБЛ (Формисонид-натив, Тиотропиум-натив, Салтиказон-натив, Формотерол-натив), реализованы все преимущества данного вида устройств. Форма выпуска — порошок в капсулах для ингаляций позволяет исключить вариабельность дозирования, т. е. гарантирует надежный 100% контроль приема ЛС пациентом. При использовании Инхалер CDM пациент осуществляет контроль приема ЛС по алгоритму «вижу-слышу-ощущаю» (рис. 2). Отдельного внимания заслуживают капсулы, содержащие порошок для ингаляций. Прозрачная эластичная неломающаяся капсула обеспечивает возможность пациенту надежно ви-

зуально контролировать полноту приема ЛС и, при необходимости (не полностью ингалированный препарат из-за ослабленного вдоха), осуществить повторный вдох, что исключено в подобных по составу многодозовых ингаляторах. Капсулы изготовлены из неионогенного стабильного химически нейтрального полимера — гипромеллозы (Capsugel, Бельгия), что гарантирует их химическую стабильность, совместимость с любым ЛС, термостойкость до 50 °C и выше, безопасность при проколе (даже при неоднократном), исключает адсорбцию и попадание внутрь капсулы внешних примесей. При ингалировании ЛС пациент слышит, как вращается капсула при правильном вдохе (вибрация и постукивание капсулы по стенкам отсека для капсулы, обеспечиваемые вихревым воздушным потоком от вдоха пациента, проходящим сквозь капсулу под смещенным к основной оси углом, т. к. капсула прокалывается в ингаляторе с двух сторон под смещением к основной оси), и ощущает слабо-сладкий привкус (в порошке для ингаляций мировой практикой является применение лактозы (производство Германии), которая разрешена в т. ч. и для пациентов с сахарным диабетом). Оставшиеся капсулы в блистере доступны для надежного подсчета дозы, таким образом, исключены ошибки с подсчетом оставшихся и/или принятых доз пациентом. Удобный и надежный ингалятор прост и интуитивно понятен в использовании в любом возрасте, что значительно повышает приверженность

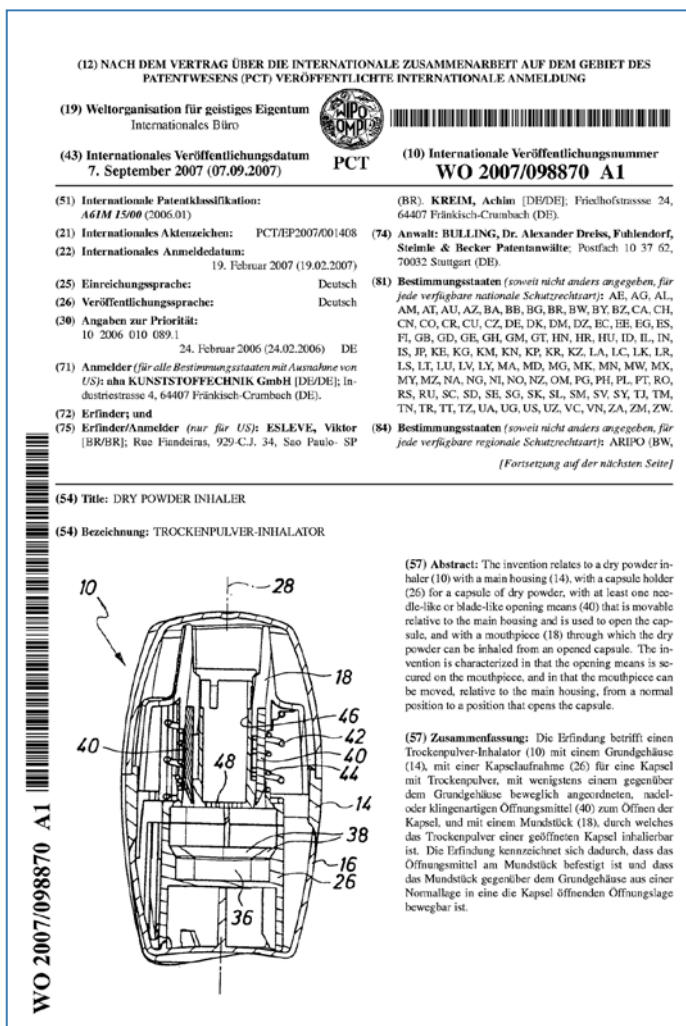


Рис. 1. Международный патент на ингалятор Инхалер CDM® (CDM Haler®)



Рис. 2. Инструкция по применению ингалятора Инхалер CDM® (CDM Haler®)

пациентов проводимому лечению (системный регулярный прием ингаляционных ЛС).

В иностранном многоцентровом клиническом исследовании комбинированных лекарственных препаратов для терапии пациентов с БА ингалятор Инхалер CDM® (CDM-Haler®) в сравнении с ингаляторами ведущих производителей (Мультидиск компании GSK и Аэролайзер компании Novartis) продемонстрировал эквивалентную равномерность дозы и аэродинамического распределения частиц. Результаты показали сопоставимость комбинированных препаратов, однородность дозы и аэродинамическое распределение в начале, середине и конце исследования. Десятичная шкала предпочтений не показала каких-либо различий в приверженности терапии, в т. ч. в количестве ошибок, во всех группах пациентов [23].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Развитие отечественного фармацевтического производства — один из ключевых аспектов повышения доступности лекарственной помощи для пациентов и повышения качества ЛС за счет стимулирования конкуренции, что определено государственной политикой [43, 44]. Приоритетность данного направления как стратегически важного компонента национальной лекарственной безопасности объективно очевидна всем экспертам в сфере обращения ЛС. К преимуществам лекарственных препаратов, выпускаемых отечественными компаниями полного цикла на территории России, относятся отсутствие рисков непоставки ЛС (с учетом вводимых иностранными правительствами санкционных ограничений в отношении самых разных групп потребительских товаров для ввоза в Россию), простой удобный оригинальный ингалятор и более доступная для пациентов и органов здравоохранения стоимость. Это позволяет оказывать лекарственную помощь гораздо большему количеству пациентов с БА и ХОБЛ по программе льготного лекарственного обеспечения или дает возможность покупки самими пациентами необходимого им ЛС в аптеке. Реальное производство и доступ для пациентов отечественных лекарственных препаратов для лечения обструктивных заболеваний легких стал возможен с 2015 г.

В настоящее время де-факто единственным отечественным производителем лекарственных препаратов всех форм выпуска и различных дозировок для терапии обструктивных заболеваний легких является компания «Натива». Компания «Натива» производит для лечения БА и ХОБЛ препараты базисной терапии (комбинированные, иГКС, длительнодействующие β_2 -агонисты, длительно действующие антихолинергические препараты) и терапии для профилактики и купирования бронхообструкции (КДБА и короткодействующие антихолинергические препараты), с доказанной клинической эффективностью и безопасностью, подтвержденной фармацевтической и терапевтической эквивалентностью в рамках многоцентровых клинических исследований с применением референтных иностранных ЛС.

Успешная реализация программы импортозамещения в сфере производства полного цикла отечественных лекарственных препаратов для терапии обструктивных заболеваний легких, дальнейшее совершенствование государственного регулирования цен на ЛС, обеспечение которыми осуществляется в рамках программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, а также в рамках оказания государ-

ственной социальной помощи в виде набора социальных услуг, позволит с уверенностью реализовать все ключевые направления лекарственного обеспечения всех нуждающихся пациентов.

Литература

- Елисеева Е. В., Шмыкова И. И., Гайнуллина Ю. И. и соавт. Служба клинической фармакологии как гарант эффективного и безопасного использования лекарственных средств // Тихоокеанский медицинский журнал. 2008. № 3. С. 92–94 [Eliseeva E.V., Shmykova I. I., Gajnullina Ju. I. i soavt. Sluzhba klinicheskoy farmakologii kak garant jeffektivnogo i bezopasnogo ispol'zovanija lekarstvennyh sredstv // Tihookeanskij medicinskij zhurnal. 2008. № 3. S. 92–94 (in Russian)].
- Манеева Е. С., Елисеева Е. В. Клинико-экономический анализ номенклатуры лекарственных препаратов, предназначенных для льготного обеспечения отдельных категорий граждан // Тихоокеанский медицинский журнал. 2016. № 4. С. 84–86 [Maneeva E.S., Eliseeva E. V. Kliniko-jekonomicheskij analiz nomenklatury lekarstvennyh preparatov, prednaznachennyh dlja l'gotnogo obespechenija otdel'nyh kategorij grazhdan // Tihookeanskij medicinskij zhurnal. 2016. № 4. S. 84–86 (in Russian)].
- WHA60.16 — Progress in the Rational Use of Medicines. 2007 [Электронный ресурс]. URL: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js21451ar/> (дата обращения: 19.09.2018).
- Приказ Минздрава России от 13.02.2013 № 66 «Об утверждении Стратегии лекарственного обеспечения населения Российской Федерации на период до 2025 года и плана ее реализации» [Приказ Минздрава России от 13.02.2013 № 66 «Ob utverzhenii Strategii lekarstvennogo obespechenija naselenija Rossijskoj Federacii na period do 2025 goda i plana ee realizacii» (in Russian)] [Электронный ресурс]. URL: <http://www.mz26.ru/action/leko/Norm-lekobr/> (дата обращения: 19.09.2018).
- Указ президента РФ от 7 мая 2012 г. № 598 «О совершенствовании государственной политики в сфере здравоохранения» [Ukaz prezidenta RF ot 7 maja 2012 g. № 598 «O sovershenstvovanii gosudarstvennoj politiki v sfere zdavoohranenija» (in Russian)] [Электронный ресурс]. URL: <http://government.ru/orders/selection/406/27531/> (дата обращения: 19.09.2018).
- Постановление правительства РФ от 30 ноября 2015 г. № 1289 «Об ограничениях и условиях допуска происходящих из иностранных государств лекарственных препаратов, включенных в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, для целей осуществления закупок для обеспечения государственных и муниципальных нужд» [Postanovlenie pravitel'stva RF ot 30 nojabrja 2015 g. № 1289 «Ob ogranichenijah i uslovijah dopuska proishodjashhix iz inostrannyh gosudarstv lekarstvennyh preparatov, vkljuchennyh v perechen' zhiznenno neobhodimyh i vazhnejshih lekarstvennyh preparatov, dlja celej osushhestvenlenija zakupok dlja obespechenija gosudarstvennyh i municipal'nyh nuzhd» (in Russian)] [Электронный ресурс]. URL: <https://pharmacopoeia.ru/pp-rf-1289-ot-30-11-2015-ob-ogranicheniyah-i-usloviyah-dopuska-proishodyashhix-i-inostrannyh-gosudarstv-lekarstvennyh-preparatov-vklyuchennyh-v-perechen-zhiznenno-neobhodimyh-i-vazhnejshih-lekarstvenn/> (дата обращения: 19.09.2018).
- Распоряжение правительства РФ от 17.11.2008 № 1662-р (ред. от 08.08.2009) «О концепции долгосрочного социально-экономического развития Российской Федерации на период до 2020 года» [Rasporjazhenie pravitel'stva RF ot 17.11.2008 № 1662-r (red. ot 08.08.2009) «O koncepcii dolgosrochnogo social'no-jekonomicheskogo razvitiya Rossijskoj Federacii na period do 2020 goda» (in Russian)] [Электронный ресурс]. URL: http://economy.gov.ru/minrec/activity/sections/fcp/rasp_2008_N1662_red_08.08.2009 (дата обращения: 19.09.2018).
- Государственная программа «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности» на 2013–2020 годы» [Gosudarstvennaja programma «Razvitie farmaceuticheskoj i medicinskoj promyshlennosti na 2013–2020 gody» (in Russian)]. [Электронный ресурс]. URL: http://minpromtorg.gov.ru/common/upload/files/docs/MinProm_02.06.14.pdf (дата обращения: 19.09.2018).
- Кытикова О. Ю., Гвозденко Т. А., Антоноук М. В. Современные аспекты распространенности хронических бронхолегочных заболеваний // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2017. № 64. С. 94–100 [Kytikova O. Ju., Gvozdenko T. A., Antonjuk M. V. Sovremennye aspekty rasprostranennosti hronicheskikh bronholegocnyh zabolevanij // Bjulleten' fiziologii i patologii dyhanija. 2017. № 64. S. 94–100 (in Russian)].
- Pulmonology. National guidelines / by ed. Chuchalin A.G. M.: GEOTAR-Media, 2014. 800 p. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970427712.html> (дата обращения: 19.09.2018).
- Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы. Российское респираторное общество. М., 2016 [Federal'nye klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniju bronhial'noj astmy. Rossijskoe respiratornoe obshhestvo. M., 2016 (in Russian)] [Электронный ресурс]. URL: <http://www.spulmo.ru/download/%D0%90%D1%81%D1%82%D0%BC%D0%B0%20%D0%A0%D0%A0%D0%9E%20%D1%84%D0%B8%D0%BD%D0%B0%D0%BB1.pdf> (дата обращения: 19.09.2018).
- Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. Российское респираторное общество. М., 2016 [Federal'nye klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniju hronicheskoy obstruktivnoj bolezni legkih. Rossijskoe respiratornoe obshhestvo. M., 2016 (in Russian)]. [Электронный ресурс]. URL: <http://journal.pulmonology.ru/pulm/article/download/385/383> (дата обращения: 19.09.2018).

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

Сердечно-сосудистая патология у больных хронической обструктивной болезнью легких: как мы лечим?

Профессор С.И. Овчаренко

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

РЕЗЮМЕ

Сердечно-сосудистая патология у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) представляет собой одно из частых коморбидных состояний в клинике внутренних болезней. Высокая частота обусловлена как генетической предрасположенностью, так и общими факторами риска (курение, пожилой возраст, мужской пол, малоподвижный образ жизни, ожирение и т. п.). Наиболее часто у больных ХОБЛ встречаются артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), включающая инфаркт миокарда и стенокардию, аритмии и сердечную недостаточность (СН). АГ у больных ХОБЛ имеет ряд существенных особенностей, относящихся преимущественно к ночному периоду, что требует усиления гипотензивной терапии в вечерние и ночные часы. Это понимание особенно важно при построении программ лечения АГ у этой категории пациентов. С учетом того, что основу сердечно-сосудистой патологии следует рассматривать как результат дисфункции эндотелия и ее последствий, при лечении таких больных необходимо использовать медикаментозную терапию, включающую лекарственные препараты, положительно воздействующие на состояние эндотелия. При лечении АГ — это индапамид пролонгированного действия.

К настоящему времени уже накопился определенный положительный опыт, в т. ч. и наш личный, использования высокоселективных адrenoблокаторов у больных, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) (ИБС, АГ + ИБС, СН) в сочетании с ХОБЛ, который свидетельствует о безопасности в отношении влияния упомянутых препаратов на дыхательную функцию у этой категории больных. Программа GOLD постулирует положение о том, что лечение ССЗ у больных ХОБЛ должно осуществляться так же, как и без этих заболеваний, а, в свою очередь, лечение ХОБЛ у больных, имеющих сочетанную сердечно-сосудистую патологию, должно проводиться так же, как и у больных ХОБЛ без этой патологии. При лечении этой категории больных нужно использовать такие лекарственные препараты, которые не ухудшают течение каждого из указанных заболеваний, а в ряде случаев — и улучшают. В статье приводится обоснование использования таких медикаментозных препаратов у больных ХОБЛ, имеющих сочетанную сердечно-сосудистую патологию.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, сердечно-сосудистые заболевания, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, медикаментозная терапия сердечно-сосудистой патологии при ХОБЛ.

Для цитирования: Овчаренко С.И. Сердечно-сосудистая патология у больных хронической обструктивной болезнью легких: как мы лечим? // PMЖ. 2018. № 10 (1). С. 36–39.

ABSTRACT

Cardiovascular pathology in patients with chronic obstructive pulmonary disease: how do we treat it?
Ovcharenko S.I.

Sechenov University, Moscow

Cardiovascular pathology in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is one of the most frequent comorbid conditions in the clinic of internal diseases. Its high frequency is caused by both genetic disposition and general risk factors (smoking, old age, male sex, sedentary lifestyle, obesity, etc.). The COPD patients often suffer from arterial hypertension (AH), ischemic heart disease (IHD), including myocardial infarction and angina pectoris, arrhythmias and heart failure (HF). AH in patients with COPD has a number of significant features, referring mainly to the night period, which requires the intensification of antihypertensive therapy in the evening and night hours. This understanding is especially important in the development of treatment programs for hypertension in this category of patients. Taking into account the fact that the basis of cardiovascular pathology should be considered as a result of endothelial dysfunction and its consequences, in the treatment of such patients it is necessary to use drug therapy, including medications that positively influence the state of the endothelium. Indapamide with prolonged action is used for the treatment of hypertension.

To date, we have already accumulated a certain positive experience, including our personal one, of the use of highly selective adreno blockers in patients suffering from cardiovascular diseases (IHD, AH + IHD, HF) in combination with COPD, which indicate their safety in effecting the respiratory function in this category of patients. The GOLD program postulates, that the treatment of cardiovascular disease in COPD patients should be carried out in the same way as without COPD, and, in turn, the

treatment of COPD in patients with a combined cardiovascular pathology should be carried out in the same way as in COPD patients without this pathology. When treating this category of patients, it is necessary to use such medications that do not worsen the course of each of them, and in some cases improve. The article substantiates the use of such medications in patients with COPD who have combined cardiovascular pathology.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, cardiovascular diseases, arterial hypertension, ischemic heart disease, heart failure, drug therapy for cardiovascular disease in COPD.

For citation: Ovcharenko S.I. Cardiovascular pathology in patients with chronic obstructive pulmonary disease: how do we treat it? //RMJ. 2018. № 10 (1). P. 36–39.

ВВЕДЕНИЕ

В современной концепции хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), разработанной экспертами ВОЗ, подчеркивается, что тяжесть течения и прогноз ХОБЛ часто определяются внелегочными проявлениями сопутствующих заболеваний. Эта позиция нашла достойное отражение в новой программе по Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ (GOLD), начиная с 2011 г. [1].

Большинство пациентов с ХОБЛ имеют несколько сопутствующих заболеваний. Пятилетнее наблюдение за больными ХОБЛ показало, что риск смертельного исхода повышается не только пропорционально тяжести бронхиальной обструкции, но и с увеличением числа сопутствующих заболеваний (от 1 до 3) [2]. Наибольшего внимания заслуживает сердечно-сосудистая патология как наиболее часто встречающаяся у больных ХОБЛ [3] и занимающая в структуре общей смертности населения 1-е место [4]. Частое сочетание ХОБЛ и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) обусловлено рядом общих факторов развития этих патологий. К ним относятся: табакокурение, пожилой возраст, мужской пол, гиподинамия, избыточная масса тела, обструктивное апноэ/гипопноэ сна, вторичный гиперальдостеронизм, генетический фактор, а также гипертензивный эффект ряда медикаментозных средств (глюкокортикоидов (ГКС), бета-2 агонистов и др.), применяемых для лечения больных ХОБЛ.

Наиболее часто у больных ХОБЛ встречаются артериальная гипертензия (АГ), нередко приводящая к развитию инсультов, ишемическая болезнь сердца (ИБС), включающая инфаркт миокарда и стенокардию, аритмии, сердечную недостаточность (СН) [5]. S.M. Curkendall et al. показали, что помимо более высокой частоты распространенности сердечно-сосудистой патологии у больных ХОБЛ по сравнению с группой контроля (пациенты без ХОБЛ) больные с ССЗ более чем в 2 раза чаще подлежат госпитализации. Коэффициент риска сердечно-сосудистой смертности у больных с сочетанной бронхолегочной и сердечно-сосудистой патологией составил 2,07 (ДИ: 1,82–2,36), общей смертности — 2,82 (ДИ: 2,61–3,05) [5].

Ведущий фактор развития сердечно-сосудистой патологии при ХОБЛ

На ежегодном конгрессе ERS в 2009 г. исследователи из Великобритании J. Feary и N. Barnes представили результаты компьютерной базы The Health Improvement Network, объединяющей более 5 млн историй болезни:

- пациенты с ХОБЛ в 5 раз чаще имеют диагноз ССЗ;
- в группе 35–45 лет у пациентов с ХОБЛ в 7,6 раза выше шансы развития сопутствующей сердечно-сосудистой патологии;
- у молодых пациентов с ХОБЛ риск развития инфаркта миокарда возрастает в 12 раз [6].

Ведущим фактором, способствующим развитию сердечно-сосудистой патологии, является дисфункция эндотелия, приводящая к повышению сосудистого тонуса, патологической вазоконстрикции на внешние стимулы, увеличению агрегации тромбоцитов, пролиферации и миграции гладкомышечных клеток, экспрессии адгезивных молекул, адгезии моноцитов и т. п. Производным этого являются ускоренное развитие атеросклероза, прогрессирование АГ и склонность к тромбообразованию. В многочисленных проспективных исследованиях [7–9] показана взаимосвязь между дисфункцией эндотелия и развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений у больных ИБС, АГ, периферическим атеросклерозом. Именно поэтому в настоящее время сформулирована концепция об эндотелии как органе-мишени при проведении профилактики и лечения ССЗ.

Особенности течения сердечно-сосудистой патологии при ХОБЛ

Ретроспективный анализ 5 клинических исследований, проведенных на территории РФ в 2005–2010 гг. и включающий 3409 пациентов, показал, что пациенты с АГ и ХОБЛ характеризуются более высокой частотой сердечных сокращений (ЧСС), более частым поражением органов-мишеней, в т. ч. развитием поражения почек, и более высоким риском сердечно-сосудистых осложнений при сопоставлении с больными АГ без ХОБЛ при той же величине артериального давления (АД); АГ у пациентов с ХОБЛ характеризуется более ранней манифестацией и более существенным повышением АД [10].

При изучении особенностей течения АГ у пациентов с ХОБЛ, находившихся на лечении в ФТК им. В.Н. Виноградова, были выявлены следующие ее особенности: нарушение суточного профиля АД с его недостаточным снижением (нон-диппер) и повышением в ночные часы (найт-пикер): суточный индекс систолического АД (САД) составлял $6,2 \pm 8\%$, суточный индекс диастолического АД (ДАД) — $6,6 \pm 7,9\%$. Также были отмечены более значительное повышение ДАД ночью (среднее значение ночью — $80,1 \pm 8,8$ мм рт. ст.) и повышение нагрузки давления ночью: индекс времени подъема АД ночью по САД — $44,3 \pm 35,7\%$, а по ДАД — $45,17 \pm 27,4\%$; повышенная вариабельность АД ночью (средняя вариабель-

ность САД — $13,3 \pm 4,8$ мм рт. ст., а ДАД — $12,4 \pm 3,9$ мм рт. ст.). У пациентов с ХОБЛ существенные изменения в течении АГ относились преимущественно к ночному периоду: нарушение суточного ритма АД с недостаточным его снижением и повышением АД в ночные часы; более значительное повышение ДАД и увеличение индекса времени подъема АД в ночное время суток. У всех пациентов выявлено повышение вариабельности АД [11]. Отсюда следует, что таким больным необходимо усиливать гипотензивную терапию в вечерние и ночные часы. Понимание роли вышеуказанных механизмов развития АГ у больных ХОБЛ важно при построении программ их лечения.

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ ПРИ ХОБЛ

Проблема медикаментозной терапии АГ у больных ХОБЛ весьма актуальна, т. к. ряд препаратов, составляющих основу терапии АГ, при наличии бронхиальной обструкции применяются ограниченно. Активное лекарственное воздействие на одно заболевание во многих случаях связано с угрозой развития ятрогенного воздействия сочетанной патологии. Некоторые препараты, снижающие АД, могут вызывать нежелательные эффекты у больных ХОБЛ: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), бета-адреноблокаторы (БАБ), применяемые по поводу ИБС, могут ухудшать течение ХОБЛ (риск развития кашля, одышки, появление и усиление бронхообструкции), а базисные препараты, назначаемые по поводу ХОБЛ (ГКС, бронходилататоры), через стимуляцию адренорецепторов могут отрицательно влиять на течение сердечно-сосудистой патологии (риск развития аритмий, повышение АД и гиподиагностика имеющейся у больного АГ).

Согласно национальным рекомендациям, в настоящее время для лечения АГ рекомендовано использовать 5 основных классов антигипертензивных препаратов: иАПФ и блокаторы рецепторов АПФ, блокаторы кальциевых каналов, БАБ, диуретики. В качестве дополнительных средств для лечения АГ могут использоваться альфа-блокаторы, агонисты имидазолиновых рецепторов и прямые ингибиторы ренина [12].

Программа GOLD обращает внимание на то, что «лечение АГ у пациентов с ХОБЛ должно проводиться в соответствии со стандартными рекомендациями, поскольку нет данных о том, что АГ следует лечить иначе при наличии ХОБЛ». [1] Как свидетельствует клинический опыт, монотерапия АГ у больных с ХОБЛ недостаточно эффективна. Для лечения таких больных требуется комбинирование нескольких препаратов. При лечении АГ, как правило, используется комбинация из 2–3 и более антигипертензивных препаратов.

ПРИМЕНЕНИЕ ИНДАПАМИДА ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ ПРИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ ПРИ ХОБЛ

Мы в своей практике обязательно используем в качестве одного из сочетанных препаратов при лечении ХОБЛ индапамид пролонгированного действия. Высокая антигипертензивная эффективность и дополнительные плейотропные свойства индапамид пролонгированного действия при отсутствии у него негативного влияния на клинические проявления ХОБЛ, бронхиальную проходимость и уровень калия в сыворотке крови

свидетельствуют о целесообразности его включения в комплексную терапию больных ХОБЛ с АГ. Проведенное З. Н. Нерсесян исследование показало, что применение индапамида пролонгированного действия не только приводит к безопасной коррекции АД, но и оказывает положительное влияние на активность воспаления (С-реактивный белок (СРБ), молекула межклеточной адгезии (sICam-1)) и снижение маркеров эндотелиальной дисфункции (эндотелин-1, sp-селектин) [13]. Такое влияние особенно важно потому, что по мере повышения САД и ухудшения бронхиальной проходимости (снижение показателя объема форсированного выдоха за 1-ю с маневра (ОФВ₁)) возрастает степень нарушения маркеров воспалительного статуса и эндотелиальной дисфункции [14].

ПРИМЕНЕНИЕ СЕЛЕКТИВНЫХ БЕТА-1-БЛОКАТОРОВ ПРИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ ПРИ ХОБЛ

К настоящему времени уже накопился определенный опыт, в т. ч. и наш личный [15, 16], использования высоко-селективных БАБ при бронхообструктивных заболеваниях у больных АГ и ИБС, который свидетельствует об их безопасности в отношении влияния на дыхательную функцию у данной категории пациентов. Селективные бета-1-блокаторы не влияют значимо на краткосрочную функцию легких и на ослабление бета-2-индуцированной бронходилатации.

Так, нами показано, что применение небиволола и метопролола у пациентов с ХОБЛ в сочетании с АГ и/или ИБС при наличии показаний для их назначения со стороны сердечно-сосудистой системы безопасно и вполне оправданно. У пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением ХОБЛ применение вышеуказанных препаратов возможно при условии динамического наблюдения за клиническим состоянием и показателями функции внешнего дыхания (ФВД), а также контроля со стороны врача за соблюдением пациентом адекватного лечения ХОБЛ, профилактики и своевременного лечения обострений [17, 18]. На фоне приема небиволола и метопролола по результатам спирометрии и бодиплетизмографии не происходило ухудшения бронхиальной проходимости, связанной с применением этих препаратов. Нами показано, что небиволол и метопролол обладают хорошей антигипертензивной эффективностью в качестве монотерапии и в составе комплексной антигипертензивной терапии, достоверно снижая САД и ДАД [15, 19].

Исследование The Cooperative Cardiovascular Project (США, 1994) продемонстрировало, что риск смерти у больных ХОБЛ, перенесших инфаркт миокарда, в течение 2-х лет без терапии БАБ составляет 27,8%, а при их применении — 16,8%. Таким образом, применение БАБ суммарно снижает риск смерти на 40%.

В 2002 г. были опубликованы результаты метаанализа 19 плацебо-контролируемых исследований, в которых использовали большую группу БАБ, включающих метопролол, бисопролол и др. Было установлено, что применение этих препаратов не отличается от плацебо по влиянию на вентиляционные показатели при назначении бета-2 агонистов. Американское общество сердечной недостаточности рекомендует прием БАБ всем пациентам с ХОБЛ и СН. Селективные БАБ могут безопасно применяться у данной категории больных [20]. Что касается развития СН, то особые трудности представляет ее ранняя диагностика. Характерные для СН клинические признаки (одышка при нагруз-

ке, снижение толерантности к физической нагрузке, ночной кашель, периферические отеки, расширение яремных вен, аускультативная картина в легких и др.) часто маскируются у больных, имеющих ХОБЛ, и могут даже приписываться другим сопутствующим заболеваниям, присущим пожилым людям. Все это необходимо знать практическим врачам, чтобы вовремя начать лечение СН [21].

У больных ХОБЛ в сочетании с ССЗ весьма актуальной представляется проблема синусовой тахикардии, развитие которой связано с несколькими факторами, в т. ч. с активным применением бета-2-агонистов, являющихся неотъемлемой составной частью базисной терапии больных ХОБЛ. Наиболее часто синусовая тахикардия встречается у лиц пожилого возраста, у которых ИБС, АГ и ХСН сочетаются с бронхиальной обструкцией, в т. ч. и с ХОБЛ. Именно у этой категории больных имеется большое количество причин для развития синусовой тахикардии — независимого предиктора сокращения продолжительности жизни.

На сегодняшний день накоплено достаточное количество убедительных данных о высокой эффективности и безопасности использования в таких ситуациях селективных БАБ. Тем не менее в ряде клинических ситуаций их применение не всегда оказывается успешным, и цель терапии — нормализация ЧСС не достигается. В такой ситуации открывается возможность использовать ингибиторы I_f -рецепторов — например, ивабрадин, который позволяет изолированно контролировать автоматическую активность синусового узла и таким образом приводить к нормализации ЧСС. Наш положительный опыт сочетанного применения ивабрадина и небиволола при недостаточной эффективности последнего в дозе 5 мг/сут для урежения ЧСС позволяет рекомендовать сочетание БАБ с ивабрадином для достижения поставленной цели [22].

ПРИМЕНЕНИЕ БРОНХОДИЛАТОРОВ ПРИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ ПРИ ХОБЛ

С учетом того, что программа GOLD постулирует положение, по которому лечение ХОБЛ у больных, имеющих сочетанную сердечно-сосудистую патологию, должно проводиться так же, как у больных, не имеющих сердечно-сосудистой патологии, в качестве базисной терапии должны использоваться длительно действующие бронходилататоры [1]. Но среди комбинированных бронходилататоров нужно выбрать тот, который может у этой категории больных не ухудшать, а положительно влиять на состояние сердечно-сосудистой системы. Известно, что гиперинфляция и эмфизема у больных ХОБЛ ведут к падению сердечной фракции выброса, но клинически симптомы со стороны сердца могут еще не проявляться [23]. Важно, что в ходе исследования CLAIM было изучено влияние Индакатерола / Гликопиррония бромиды на конечно-диастолические объемы правого и левого желудочков и объем сердечного выброса, измеренные с помощью МРТ, у пациентов с ХОБЛ на 14-й день терапии [24, 25]. Это были мужчины и женщины ≥ 40 лет с установленным диагнозом ХОБЛ, статусом курения ≥ 10 пачки/лет, степенью бронхиальной обструкции GOLD II, III, IV и остаточным объемом $\geq 135\%$. Из 62 рандомизированных пациентов 57 закончили обе фазы активной терапии. На 14-й день в группе Индакатерола / Гликопиррония бромиды достоверно подтверждено улучшение показателей сердечной и легочной функции. Отмечались

увеличение конечного диастолического объема левого желудочка на 10,27 мл (95% CI (CI — уровень (level в%) доверительного интервала (CI)): 6,21–14,333, $p < 0,0001$), конечного диастолического объема правого желудочка — на 9,36 мл (95% CI: 4,65–14,07 мл, $p = 0,0002$), объема сердечного выброса — на 337 мл/мин (95% CI: 0,118–0,555 м, $p = 0,0032$). Легочные показатели существенно изменились: увеличилось пиковое значение ОФВ₁ на 420 мл (95% CI: 360–490 мл, $p < 0,0001$), уменьшился остаточный объем после ингаляции на 750 мл (95% CI: 930–580 мл, $p < 0,0001$). Таким образом, снижение гиперинфляции легких при использовании двойного бронходилататора Индакатерола / Гликопиррония бромиды приводило к значимому улучшению сердечной функции с клинически значимым увеличением конечных диастолических объемов желудочков и сердечного выброса у пациентов с ХОБЛ и гиперинфляцией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, лечение сердечно-сосудистой патологии у пациентов с ХОБЛ должно проводиться по общепринятым стандартам, но необходимо подбирать такие лекарственные препараты (для лечения как ХОБЛ, так и ССЗ), чтобы они не ухудшали течение каждого из них, а, при возможности, улучшали, обладая наибольшей безопасностью.

Литература

1. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ. Пересмотр 2011 г. Пер. с англ. / под ред. А.С. Белевского. М.: Российское респираторное общество, 2012. 80 с. [Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases. Global Strategy for Diagnosis, Management and Prevention for Chronic Obstructive Lung Diseases (Revised 2011). Rossiyskoe Respiratornoye Obschestvo Publ., 2012 (in Russian)].
2. Mannino D. M., Thorn D., Swensen A. et al. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD // Eur. Respir. J. 2008. Vol. 32. P. 962–969.
3. Кароли Н.А., Ребров А.П. Коморбидность у больных ХОБЛ: место кардиоваскулярной патологии // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2009. № 4. С. 9–16 [Karoli N.A., Rebrov A.P. Komorbidnost' u bolnyh HOBL: mesto kardiovaskulyarnoy patologii // Racionalnaya farmakoterapiya v kardiologii. 2009. № 4. S. 9–16 (in Russian)].
4. Agusti A., Edwards E. D., Celli B. et al. Characteristics, stability and outcomes of the 2011 GOLD COPD groups in the ECLIPSE cohort // Eur. Respir. J. 2013. Vol. 42 (3). P. 636–646.
5. Curkendall S. M., Lanes S., de Luise C. et al. Chronic obstructive pulmonary disease severity and cardiovascular outcomes // Eur. J. Epidemiol. 2006. Vol. 21. P. 803–813.
6. Feary, J., Branes N. Abstract, ERS, 19 Annual Congress. 2009 sept. 13. P. 962.
7. Suylen R. I., Smits J. F., Daemen M. J. Pulmonary artery remodeling difference in hypoxia and monocrotaline induced pulmonary hypertension // Am J Respir Crit. Care Med. 2008. Vol. 157. P. 1423–1428.
8. Heitzer T., Schlinz T., Krohn K. et al. Endothelial dysfunction, oxidative stress and risk of cardiovascular events in patients with coronary disease // Circulation 2001. Vol. 104. P. 263–268.
9. Lucher T. F., Noll G. The pathogenesis of cardiovascular disease: role of the endothelium as a target and mediator // Atherosclerosis. 1995. Vol. 118. P. 81–90.
10. Ратова Л. Г., Зыков К. А., Чазова И. Е. Артериальная гипертензия и бронхообструктивная патология — особенности клинической картины // Системные гипертензии. 2012. № 1. С. 54–59 [Ratova L. G., Zykov K. A., Chazova I. E. Arterialnaya hipertoniya b bronhoobstruktivnaya patologiya — osobennosti klinicheskoy kartiny // Sistemnye gipertenzii. 2012. № 1. S. 54–59 (in Russian)].
11. Нерсесян З. Н. Хроническая обструктивная болезнь легких в сочетании с артериальной гипертензией: оценка лечебного эффекта индапамида: дисс. ... к.м.н. М., 2015. [Nerseyan Z. N. Hronicheskaya obstruktivnaya bolezni legkih v sochetanii s arterialnoy gipertoniej: ocenka lechebnogo efekta indapamida. M., 2015 (in Russian)].
12. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (4-й пересмотр) // Системные гипертензии. 2004. № 2. С. 18–23 [Diagnostika i lechenie arterialnoy gipertenzii. Rossijskie rekomendacii (chetvertiy peresmotr) // Sistemnye gipertenzii. 2004. № 2. S. 18–23 (in Russian)].

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

Кашель у детей. Диагностика и подходы к терапии

К.м.н. Н.Г. Колосова

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва

РЕЗЮМЕ

Кашель является одним из самых частых симптомов заболеваний респираторного тракта и представляет собой защитный рефлекс, направленный на очищение дыхательных путей в условиях недостаточного мукоцилиарного клиренса. Оценивая некоторые характеристики кашля, врачи часто могут определить локализацию, а иногда и характер заболевания, которое его вызывает. Кашель может быть по характеру продуктивным и непродуктивным (в зависимости от наличия мокроты), по продолжительности — острым, подострым и хроническим. Причиной острого кашля, как правило, является инфекция верхних и нижних дыхательных путей. Кроме того, кашель может свидетельствовать о таких заболеваниях, как бронхиальная астма, бронхолит, коклюш, пневмония, а также аспирация инородных тел. Подострый кашель может быть обусловлен гиперреактивностью дыхательных путей после перенесенной инфекции, коклюшем, бронхиальной астмой. Эффективность лечения кашля во многом зависит от правильно-го и своевременного диагностирования заболевания. Терапия должна быть направлена на разжижение мокроты, снижение ее адгезивности (вязкости) и увеличение тем самым эффективности кашля. При необходимости назначения еще и антибактериальной терапии препаратом выбора является тиаμφеникола глицинат ацетилцистеинат (ТГА), который используется в виде ингаляций.

Ключевые слова: дети, кашель, респираторные заболевания, муколитическая терапия, антибактериальная терапия, ингаляционная терапия, тиаμφеникола глицинат ацетилцистеинат (ТГА).

Для цитирования: Колосова Н.Г. Кашель у детей. Диагностика и подходы к терапии // РМЖ. 2018. № 10 (I). С. 40–43.

ABSTRACT

Cough in children. Diagnosis and approaches to therapy

N.G. Kolosova

Sechenov University, Moscow

Cough is one of the most frequent symptoms of respiratory tract diseases and is a protective reflex aimed at cleansing the airways in conditions of insufficient mucociliary clearance. In accordance with some characteristics of cough, doctors can often determine the localization, and sometimes even the nature of the disease that causes it. Cough can be productive and not productive by nature (depending on the presence of sputum, cough can be acute, subacute or chronic depending on its duration). The cause of acute cough is usually upper and lower respiratory tract infections, in addition, cough may indicate a disease that the doctor can not miss, such as bronchial asthma, bronchiolitis, whooping cough, pneumonia and aspiration of foreign bodies. Subacute coughing can be caused by hyperreactivity of the airways after an infection, whooping cough, bronchial asthma. The effectiveness of cough treatment largely depends on a correctly and timely diagnosed disease and is aimed at diluting sputum, reducing its adhesiveness (viscosity) and increasing the effectiveness of coughing. If it is necessary to prescribe antibacterial therapy, the drug of choice in this case is tiamphenicol glycinate acetylcysteinate (TGA), which is used in the form of inhalation.

Key words: children, cough, respiratory diseases, mucolytic therapy, antibacterial therapy, inhalation therapy, thiamphenicol glycinate acetylcysteinate (TGA).

For citation: Kolosova N.G. Cough in children. Diagnosis and approaches to therapy // RMJ. 2018. № 10 (I). P. 40–43.

В детском возрасте кашель — второй по частоте симптом после насморка, чаще регистрируется у детей дошкольного возраста: двое из трех детей в возрасте от рождения до 4 лет посещают врача не реже одного раза в год с острыми респираторными инфекциями, и три четверти из них кашляют [1, 2]. Кашель представляет собой защитный рефлекс, направленный на освобождение дыхательных путей от бронхиальной секреции, патологического инородного содержимого, раздражающих веществ, продуктов воспаления [3].

В зависимости от выраженности воспаления кашель может быть продуктивным — с выделением секрета из дыхательных путей, непродуктивным — сухим, без выделения мокроты. Влажный кашель является

специфической особенностью фазы экссудации, помимо заболеваний нижних дыхательных путей он может наблюдаться при заболеваниях верхних дыхательных путей (например, при риносинусите, аденоидите, сопровождающихся стеканием слизи по задней стенке глотки (postnasal drip syndrome)) [4].

По продолжительности кашель может быть острым, подострым, хроническим и рецидивирующим, возникать периодически или быть постоянным, может изменяться в зависимости от положения тела, под воздействием табачного дыма, температуры воздуха [5]. Хронический детский кашель (т. е. кашель у детей в возрасте до 15 лет) определяется как ежедневный кашель, продолжающийся более 8 нед. [6].

ДИАГНОСТИКА ПРИ ДЕТСКОМ КАШЛЕ

В 75% случаев кашель является острым проявлением таких заболеваний, как инфекция верхних дыхательных путей или острый бронхит [7]. Третьей по распространенности причиной кашля является бронхиальная астма (БА); другие потенциально опасные причины встречаются гораздо реже.

На рисунке 1 показано, что в подавляющем большинстве случаев острый кашель у детей вызван острыми вирусными инфекциями (простуда, острый бронхит, круп и грипп). Хотя обычно нет необходимости дифференцировать в этих случаях хронические респираторные и сердечные заболевания, острый кашель может указывать на заболевания, которые врач не должен пропустить, такие как БА, бронхолит, коклюш, пневмония и аспирация инородных тел [3, 7]. Тщательно собранный анамнез обычно дает информацию о таких заболеваниях.

Оценивая некоторые характеристики кашля, врачи часто могут определить локализацию, а иногда и характер заболевания, которое его вызывает. Кашель при фарингите обычно сухой и не особенно сильный. Приступ судорожного сухого кашля с репризами является особенностью коклюша. Кашель при ларингите сопровождается охриплостью голоса. Битональный кашель является редким, но важным признаком стеноза главного бронха и трахеи увеличенными лимфатическими узлами или инородным телом и характеризуется одновременным появлением одного глубокого, хриплого тона и одного высокого тона. Сдержанный кашель с одышкой, болью в плевральной области (ребенок старается подавить кашлевой рефлекс) возникает при плевропневмонии. При продуктивном кашле можно предположить наличие заболеваний нижних дыхательных путей, БА или пневмонии, а также хронических легочных заболеваний, таких как муковисцидоз, бронхоэктазы и др. [3, 4, 8].

Подострый кашель продолжается 3–8 нед. [8]. Он может наблюдаться после специфических инфекций (например, *Mycoplasma pneumoniae*), сопровождается бронхиальной гиперреактивностью, которая способствует поддержанию кашля в течение нескольких недель даже после того, как инфекция разрешилась. Постинфекционная гиперреактивность дыхательных путей, приводящая к подострому кашлю, практически не изучалась [3]. Отсутствуют рандомизированные контролируемые исследования по вопросам профилактики и/или лечения этого состояния. Хотя ингаляционные кортикостероиды или антагонисты лейкотриено-

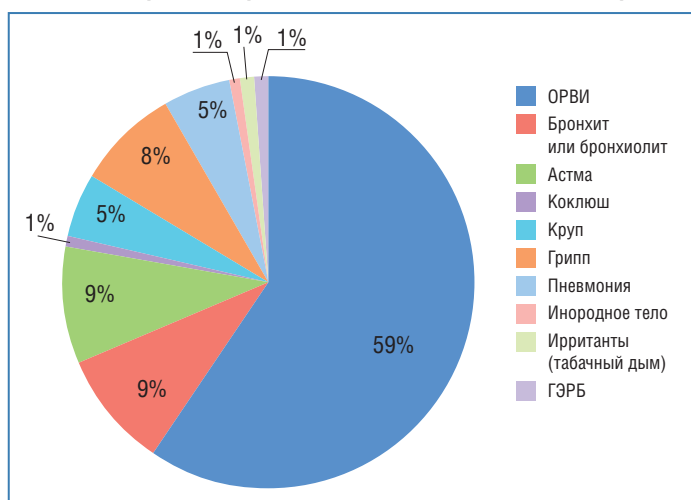


Рис. 1. Распределение причин острого кашля среди детей в практике педиатра [3]

вых рецепторов наиболее часто назначаются при подостром кашле, нет никаких научных доказательств необходимости их применения, основанных на рандомизированных контролируемых исследованиях. Причиной подострого кашля также может быть коклюш, кашель в этом случае сопровождается пароксизмами, нарушающими активность и сон ребенка, несмотря на разрешение инфекции [10].

Неинфекционные причины подострого кашля включают гастроэзофагеальный рефлюкс, аспирацию и БА [3, 10, 12]. Диагноз БА вероятен, когда выявляется кожная гиперчувствительность к сезонным аллергенам или если симптомы возникают после воздействия аллергенов окружающей среды и других триггеров [11]. Субклиническая хроническая сердечная недостаточность также может быть причиной острого и подострого кашля, особенно в периоды перегрузки жидкостью [12].

Отсутствуют надежные показатели для прогнозирования продолжительности кашля (т. е. разрешение в течение 3 нед.), также невозможно предсказать, какой кашель сохранится в подострой или хронической стадии. Эффективная терапия может прервать кашель или сократить его продолжительность, но при проведении неадекватной терапии возможен переход острого кашля в подострый или хронический. Кроме того, рецидивирующие острые эпизоды кашля могут быть проявлением недиагностированного хронического заболевания (например, БА) [7, 12]. Таким образом, необходим стандартный диагностический и терапевтический подход с учетом продолжительности кашля, применяемый педиатром в первичной диагностике.

Для дифференцировки кашля необходимо уточнение анамнеза, наследственности, аллергостатуса ребенка, эффективности предшествующей терапии. У ребенка с подострым и хроническим кашлем в качестве дополнительного обследования, кроме общего анализа крови и рентгенографии грудной клетки, необходимы исследование функции внешнего дыхания (спирография, бронхофонография), мокроты, определение иммунного или аллергологического статуса, КТ органов грудной клетки, обследование пищеварительной системы. Консультация ЛОР-врача необходима для исключения патологии верхних дыхательных путей [5, 8, 10].

ЛЕЧЕНИЕ КАШЛЯ У ДЕТЕЙ

Эффективность лечения кашля во многом зависит от правильного и своевременного диагностирования заболевания. Лекарственная терапия назначается, когда кашель не выполняет свою защитную функцию, т. е. не способствует очищению дыхательных путей, и направлена на разжижение мокроты, снижение ее адгезивности (вязкости) и увеличение тем самым эффективности кашля [9, 13]. Основные группы препаратов, применяемые для терапии кашля: противокашлевые, отхаркивающие и муколитические (табл. 1) [13].

Наиболее часто используемые муколитические препараты разжижают мокроту в результате прямого воздействия активно действующих компонентов на трахеобронхиальный секрет и/или слизистую респираторного тракта. Препараты *бромгексин* и его активный метаболит *амброксол* обладают секретолитическим и секретомоторным действием за счет стимуляции выработки альвеолярного и бронхиального сурфактанта, нейтральных мукополисахаридов (более выражена у амброксола), деполимеризации кислых мукополисахаридов. *Карбоцистеин* обладает му-

Таблица 1. Классификация мукоактивных лекарственных средств

Муколитики	Муко-регуляторы	Мукокинетики	Отхаркивающие
Классические: ацетилцистеин, эрдостеин	карбоцистеин, карбоцистеина лизин	бромгексин, амброксол	секретомоторные средства, гипертонические растворы, гвайфенезин, фитопрепараты
Пептидные: дорназа альфа, другие ферменты		Комбинированные препараты: гвайфенезин + сальбутамол + бромгексин	
Препараты с опосредованным мукоактивным действием			
глюкокортикостероиды, бронхолитики, сурфактант, релиз-активные препараты, гомеопатические препараты, макролиды и др.			

колитическим и мукорегуляторным эффектами, поскольку стимулирует активность сиаловой трансферазы, регенерацию слизистой дыхательных путей и продукцию нормальной физиологической слизи.

Ацетилцистеин является хорошо изученным препаратом и используется в клинической практике уже несколько десятков лет. Оригинальный ацетилцистеин известен в нашей стране и всему мировому терапевтическому сообществу под названием *Флуимуцил*. Он стал основой целого класса препаратов для лечения органов дыхания — муколитиков.

Ацетилцистеин представляет собой N-производное природной аминокислоты цистеин, относится к секретолитическим средствам. Действие препарата в качестве муколитика связано с присутствием сульфгидрильной группы в структуре молекулы, которая расщепляет дисульфидные связи гликопротеидов, значительно снижая вязкость мокроты. Доказано также влияние ацетилцистеина на трахеобронхиальный секрет, которое заключается в нормализации синтеза секрета бокаловидными клетками. В ряде работ показано протекторное действие препарата в отношении клеток цилиарного эпителия [13]. В последние годы спектр показаний к применению ацетилцистеина расширяется, что связано с его антиоксидантным, гепатопротекторным действием. Препарат отличается высокой безопасностью и хорошей переносимостью, что важно в педиатрической практике. При назначении препарата, особенно в педиатрии, важен выбор формы выпуска. Ацетилцистеин (Флуимуцил) представлен разными формами, одна из которых наиболее удобна для дозирования и приема ребенком. Речь идет о Флуимуциле 20 мг/мл в форме раствора для приема внутрь. Отличие его в том, что он не содержит сахар, а в жидкой форме ацетилцистеин легко и быстро всасывается, достигая более быстрого лечебного эффекта.

Назначение муколитиков показано не только при заболеваниях нижних дыхательных путей, но и при болезнях ЛОР-органов, сопровождающихся выделением слизистого и слизисто-гнояного секрета (риниты, синуситы) [14].

Поскольку наиболее частой причиной кашля являются респираторные инфекции, имеющие вирусную природу, назначения системной антибактериальной терапии не требуется [15]. Это положение относится к большинству забо-

леваный верхних отделов респираторного тракта, а также к острым бронхитам и трахеобронхитам. В ряде случаев (вследствие активизации микробной аутофлоры, бактериальной суперинфекции, вирусно-бактериальных бронхитов или, реже, первично бактериальных) необходимо рассмотреть возможность назначения антибактериальной терапии. Присоединение бактериальной инфекции приводит к нарастанию тяжести заболевания и удлинению сроков выздоровления. При этом отмечаются сохранение фебрильной лихорадки до 5 дней от начала заболевания или повторный подъем температуры, появление гнойного секрета в дыхательных путях, интоксикация, а также затяжной характер респираторной инфекции [8, 15].

В современных рекомендациях указано на необходимость рационально подходить к назначению системных антибиотиков при острых неосложненных инфекциях дыхательных путей [16]. В таких случаях альтернативой является применение местных антимикробных средств, например тиамфеникола глицината ацетилцистеината (ТГА) (*Флуимуцил®-антибиотик ИТ*) представляет собой комбинированный препарат, обладающий антибактериальной, муколитической, антиоксидантной и противовоспалительной активностью [17]. Возможность местного применения препарата, в т. ч. ингаляционно, с помощью небулайзера, значительно расширяет возможности его использования при респираторных заболеваниях, в частности в педиатрической практике.

Антибиотик (тиамфеникол), входящий в состав препарата, обладает активностью в отношении большинства бактериальных возбудителей внебольничных инфекций дыхательных путей, в т. ч. атипичных бактерий, не уступая по антимикробной активности и клинической эффективности макролидам [17]. Ингаляционное введение тиамфеникола в сочетании с N-ацетилцистеином создает высокие концентрации в очаге инфекции, что повышает эффективность проводимой терапии.

В настоящее время накоплен значительный опыт топического использования ТГА при различных заболеваниях верхних и нижних дыхательных путей, как острых, так и хронических (риносинусита, среднего отита, тонзиллофарингита и др.) [18]. Имеются клинические данные об использовании препарата у взрослых и детей с острыми бактериальными инфекциями нижних дыхательных путей и мукостазом (трахеобронхит), при хроническом бронхите, хронической обструктивной болезни легких, муковисцидозе [19, 20].

Исследования показали, что лечение риносинуситов с помощью ингаляционного введения препаратов позволяет быстро восстановить адекватное носовое дыхание, а также сократить частоту применения инвазивных методов лечения или отказаться от их использования. Помимо точной доставки лекарственного препарата в место воспаления ингаляционная терапия позволяет добиться увлажнения слизистой оболочки носа и околоносовых пазух, ускорить регенерацию реснитчатого эпителия, улучшить мукоцилиарный клиренс [21]. При лечении острого риносинусита используется доза ТГА 250 мг 2 р./сут, достаточная и для создания депо препарата в пазухе [22]. Прием препарата уменьшает необходимость проведения пункций верхнечелюстных пазух (в т. ч. и повторных), уже к 3-му дню от начала лечения значительно снижается выраженность основных симптомов заболевания. Исследования также продемонстрировали безопасность и низкую частоту побочных эффектов при использовании данного препарата [14, 21].

В 2015–2017 гг. в Университетской детской клинической больнице Первого МГМУ им. И.М. Сеченова было проведено сравнительное исследование по оценке эффективности применения ингаляционного ТГА (Флуимуцил®-антибиотик ИТ) и системной антибактериальной терапии у детей с острым бронхитом [23]. Результаты исследования показали, что топическое применение комбинированного препарата позволяет не только добиться выраженного клинического улучшения, но и снизить частоту использования системной антибактериальной терапии. По эффективности ТГА не уступал макролидам [23]. ТГА назначается в качестве стартовой антибиотикотерапии взамен системных препаратов (или дополнительно к стартовой системной терапии антибиотиками при ее недостаточной эффективности) в дозе 250–500 мг 2 р./сут с интервалом 12 ч. Разовая доза препарата вводится с помощью прибора ингаляционной доставки. Курс лечения составляет 7 дней в зависимости от тяжести заболевания и динамики симптомов [22].

Рекомендуемые дозы препарата Флуимуцил® – антибиотик ИТ:

- ♦ **новорожденные:** расчет 25 мг/кг веса ребенка по 1–2 ингаляции в сутки (например, ребенку весом 6 кг необходимо до 150 мг в сутки, т. е. 1/3 готового раствора);
- ♦ **дети:** 125 мг 1–2 р./сут;
- ♦ **взрослые:** 250 мг 1–2 р./сут

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При затяжном течении респираторной инфекции у детей, сопровождающейся малопродуктивным кашлем, целесообразно ингаляционное введение уникального комплексного соединения — ТГА. Возможность местного применения ТГА, в т. ч. с помощью небулайзера, значительно расширяет сферу его применения при респираторных заболеваниях, в частности в педиатрической практике. Накопленный опыт позволяет рекомендовать широкое назначение Флуимуцила-антибиотика ИТ в качестве более безопасной альтернативы системным антибиотикам при заболеваниях верхних и нижних дыхательных путей, а также в качестве стартового антибиотика при остром бронхите у детей, особенно при необходимости сочетания с муколитической терапией.

Литература

1. Hay A.D., Wilson A.D. The natural history of acute cough in children aged 0 to 4 years in primary care: a systematic review // Br J Gen Pract. 2002. Vol. 52. P. 401–409.
2. Jurca M., Ramette A., Dogaru C.M. et al. Prevalence of cough throughout childhood: A cohort study // PLoS One. 2017. Vol. 12(5). P. e0177485.
3. Worrall G. Acute cough in children // Can Fam Physician. 2011 Mar. Vol. 57(3). P. 315–318.
4. Begic E., Begic Z., Dobraca A., Hasanbegovic E. Productive Cough in Children and Adolescents — View from Primary Health Care System // Med Arch. 2017. Vol. 71(1). P. 66–68.

5. Chang A.B., Oppenheimer J.J., Weinberger M.M. et al. Management of Children With Chronic Wet Cough and Protracted Bacterial Bronchitis: CHEST Guideline and Expert Panel Report // Chest. 2017 Apr. Vol. 151(4). P. 884–890.
6. Chang A.B., Robertson C.F., van Asperen P.P. A multi-centre study on chronic cough in children: burden and etiologies based on a standardized management pathway // Chest. 2012. Vol. 142(4). P. 943–950.
7. Whitburn S., Costelloe C., Montgomery A.A. et al. The frequency distribution of presenting symptoms in children aged six months to six years to primary care // Prim Health Care Res Dev. 2011. Vol. 12. P. 123–134.
8. Геппе Н.А., Снегочская М.Н. Вопросы дифференциальной диагностики и терапии кашля у детей // Consilium Medicum. Педиатрия. 2006. № 2. С. 19–22 [Geppe N.A., Snegotskaya M.N. Voprosy differentsial'noy diagnostiki i terapii kashlya u detey // Consilium Medicum. 2006. T.8. № 2. S. 19–22 (in Russian)].
9. McCallum G.B., Bailey E.J., Morris P.S. Clinical pathways for chronic cough in children // Cochrane Database Syst Rev. 2014. Vol. 9. CD006595.
10. Chang A.B. Pediatric cough: children are not miniature adults // Lung. 2010. Vol. 188(1). P. 33–40.
11. GINA. Pocket guide for asthma management and prevention. A pocket guideline for health professionals. Updated 2016. Global Initiative for Asthma 2016. [Электронный ресурс]. URL: <http://ginasthma.org/wp-content/uploads/2016/05/WMS-GINA-2016-main-Pocket-Guide.pdf>. (дата обращения: 18.07.2017)
12. Weinberger M., Fischer A. Differential diagnosis of chronic cough in children // Allergy Asthma Proc. 2014. Vol. 35(2). P. 95–103.
13. Геппе Н.А., Малахов А.Б., Зайцева О.В. и др. Спорные и нерешенные вопросы в терапии кашля у детей в амбулаторной практике // Consilium Medicum. Педиатрия 2017. № 4. С. 40–45 [Geppe N.A., Malakhov A.B., Zaytseva O.V. i dr. Spornyye i nereshennyye voprosy v terapii kashlya u detey v ambulatornoy praktike // Pediatriya (pril. k zhurn. Consilium Medicum). 2017. № 4. S. 40–45 (in Russian)].
14. Карпова Е.П., Тулупов Д.А. О возможностях небулайзерной терапии в лечении острых риносинуситов у детей // Российская оториноларингология. 2013. № 4 (65). С. 160–163 [Karpova Ye.P., Tulupov D.A. O vozmozhnostyakh nebulayzernoy terapii v lechenii ostrykh rinosinusitov u detey // Rossiyskaya otorinolaringologiya. 2013. № 4 (65). S.160–163 (in Russian)].
15. O'Grady K.F., Grimwood K., Sloots T.P. et al. Upper airway viruses and bacteria and clinical outcomes in children with cough // Pediatr Pulmonol. DOI: 10.1002/ppul.23527 [Epub ahead of print] 26 Jul 2016.
16. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике: российские практические рекомендации. М.: Пре100принт, 2014. 121 с. [Strategiya i taktika ratsional'nogo primeneniya antimikrobykh sredstv v ambulatornoy praktike: rossiyskiye prakticheskiye rekomendatsii. M.:Pre100print, 2014. 121 s. (in Russian)].
17. Справочник по антимикробной терапии. Вып. 3 / под ред. Козлова Р.С., Дехнича А.В. Смоленск: МАКМАХ, 2013. 480 с. [Spravochnik po antimikrobnoy terapii. Vyp. 3 / pod red. Kozlova R.S., Dekhnicha A.V. Smolensk: MAKMAKH, 2013. 480 s. (in Russian)].
18. Раддиг Е.Ю. Антибактериальные препараты при ЛОР-патологии у детей: показания и пути введения в организм // Педиатрия. 2013. № 1(92). С. 111–117 [Radtsig Ye.Yu. Antibakterial'nyye preparaty pri LOR-patologii u detey: pokazaniya i puti vvedeniya v organizm // Pediatriya. 2013. № 1(92). S. 111–117 (in Russian)].
19. Белевский А.С., Княжеская Н.П. Тиафеникола глицинат ацетилцистеинат: некоторые аспекты применения при острых и хронических легочных заболеваниях // Практическая пульмонология. 2017. № 3. С. 122–126 [Belevskij A.S., Knyazheskaya N.P. Tiamfenikola glitsinat atsetiltsisteinat: nekotoryye aspekty primeneniya pri ostrykh i khronicheskikh legochnykh zabolevaniyakh // Prakticheskaya pul'monologiya. 2017. № 3. S. 122–126 (in Russian)].
20. Постников С.С., Грацианская А.Н. Ингаляционная терапия при респираторных инфекциях: Флуимуцил антибиотик ИТ // Практика педиатра. 2016. № 3. С. 56–59 [Postnikov S.S., Gratsianskaya A.N. Ingalyatsionnaya terapiya pri respiratornykh infektsiyakh: Fluimutsil antibiotik IT // Praktika pediatra. 2016. №3. S. 56–59 (in Russian)].
21. Геппе Н.А., Малявина У.С., Дронов И.А., Титова Е.Л. Новая технология в лечении риносинуситов у детей // Доктор.Ру. 2010. № 1. С. 7–10 [Geppe N.A., Malyavina U.S., Dronov I.A., Titova Ye.L. Novaya tekhnologiya v lechenii rinosinusitov u detey // Doktor.Ru. 2010. №1. S. 7–10 (in Russian)].
22. Инструкция по медицинскому применению препарата Флуимуцил-антибиотик ИТ. [Instruktsiya po meditsinskomu primeneniyu preparata Fluimutsil-antibiotik IT (in Russian)]. [Электронный ресурс] URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=cb2ce15f-58e5-4f22-b534-8bfcfd27a0b9&t= (дата обращения: 26.08.2018).
23. Геппе Н.А., Колосова Н.Г., Дронов И.А. Опыт применения тиафеникола глицинат ацетилцистеината при остром бронхите у детей // Пульмонология. 2017. № 27(4). С. 496–501 [Geppe N.A., Kolosova N.G., Dronov I.A. Opyt primeneniya tiamfenikola glitsinat atsetiltsisteinata pri ostrom bronkhite u detey // Pul'monologiya. 2017. T. 27(4). S. 496–501 (in Russian)].

Высокодозный режим терапии левофлоксацином в лечении внебольничных инфекций нижних дыхательных путей

Профессор А.И. Синопальников, к.м.н. А.Г. Романовских, И.П. Смирнов

ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

В настоящее время левофлоксацин является одним из наиболее востребованных антимикробных препаратов. Накоплен огромный опыт практического использования антибиотика, свидетельствующий о его высокой эффективности и безопасности при лечении инфекций различной локализации. Одним из приоритетных показаний для назначения левофлоксацина служат внебольничные инфекции нижних дыхательных путей (ИНДП).

Несмотря на многолетнюю историю, левофлоксацин остается надежным антибиотиком, применяемым для лечения внебольничных ИНДП. К достоинствам левофлоксацина следует отнести высокую активность в отношении респираторных патогенов, доказанную эффективность, хорошую переносимость, удобный режим дозирования (1 р./сут), доступность в лекарственных формах для приема внутрь и парентерального введения. В то же время следует отметить, что будущее препарата, сохранение его антимикробной активности зависят от рационального подхода к назначению антибиотика. Высокодозный режим назначения левофлоксацина (750 мг/сут), позволяющий создавать более высокие концентрации антибиотика, успешно используется при проведении коротких курсов антибактериальной терапии у больных внебольничной пневмонией, а также у пациентов с осложненным обострением хронической обструктивной болезни легких и рассматривается как один из вариантов оптимизации подхода к применению препарата.

Ключевые слова: внебольничные инфекции нижних дыхательных путей, антибактериальная терапия, пневмония, антибиотики, левофлоксацин.

Для цитирования: Синопальников А.И., Романовских А.Г., Смирнов И.П. Высокодозный режим терапии левофлоксацином в лечении внебольничных инфекций нижних дыхательных путей // РМЖ. 2018. № 10 (I). С. 44–48.

ABSTRACT

High-dose regimen of levofloxacin therapy in the treatment of community-acquired infections of the lower respiratory tract
A.I. Sinopalnikov, A.G. Romanovskikh, I.P. Smirnov

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

Currently, levofloxacin is one of the most popular antimicrobial drugs. A huge experience has been accumulated in the practical use of the antibiotic, which indicates its high efficacy and safety in the treatment of infections of various localizations. One of the priority indications for the levofloxacin prescription are community-acquired infections of the lower respiratory tract (LRTI).

Despite its long history, levofloxacin remains a reliable antibiotic used for the treatment of community-based LRTIs. Advantages of levofloxacin include high activity with respect to respiratory pathogens, proven efficacy, good tolerability, convenient dosing regimen (1 p / day), availability in oral dosage forms and parenteral administration. At the same time, it should be noted that the future of the drug, the preservation of its antimicrobial activity depends on a rational approach to prescribing an antibiotic. The high-dose regimen of prescribing levofloxacin (750 mg / day), which allows to create higher antibiotic concentrations, has been successfully used in short courses of antibiotic therapy in patients with community-acquired pneumonia, as well as in patients with complicated exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and is considered as one of the options for optimizing the approach to the use of the drug.

Key words: community-acquired lower respiratory tract infections, antibacterial therapy, pneumonia, antibiotics, levofloxacin.

For citation: Sinopalnikov A.I., Romanovskikh A.G., Smirnov I.P. High-dose regimen of levofloxacin therapy in the treatment of community-acquired infections of the lower respiratory tract // RMJ. 2018. № 10 (I). P. 44–48.

ВВЕДЕНИЕ

С момента появления на фармацевтическом рынке «респираторного» фторхинолона (РФ) левофлоксацина прошло более 20 лет. В настоящее время он является одним из наиболее востребованных антимикробных препаратов (АМП) [1]. Накоплен огромный опыт практического использования антибиотика, свидетельствующий о его высокой эффективности и безопасности при лечении ин-

фекций различной локализации. Одним из приоритетных показаний для назначения левофлоксацина служат внебольничные инфекции нижних дыхательных путей (ИНДП). Большое внимание в настоящее время уделяется возможностям высокодозного режима применения препарата, позволяющего без ущерба для эффективности лечения сократить продолжительность антибактериальной терапии (АБТ), что сопровождается уменьшением частоты

и выраженности нежелательных лекарственных реакций (НЛР), снижением риска селекции лекарственно-устойчивых штаммов микроорганизмов. В представленной статье обсуждается место высокодозного режима назначения левофлоксацина в лечении внебольничной пневмонии (ВП) и инфекционного обострения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ).

ЛЕЧЕНИЕ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ

Согласно данным эпидемиологических исследований, структура возбудителей ВП в последние годы не претерпела существенных изменений. Ключевым внеклеточным патогеном, ответственным за развитие заболевания, остается *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*), существенное этиологическое значение имеет *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*). Среди внутриклеточных патогенов ведущая роль принадлежит *Mycoplasma pneumoniae* (*M. pneumoniae*) и *Chlamydia pneumoniae* (*C. pneumoniae*) (табл. 1).

Результаты мониторинга резистентности микроорганизмов к действию АМП в европейских странах свидетельствуют, что в настоящее время левофлоксацин и другие РФ сохраняют высокую активность в отношении всех потенциальных возбудителей ВП, включая пенициллинорезистентные пневмококки, внутриклеточные и грам-отрицательные микроорганизмы [3]. В Российской Федерации штаммы ключевого респираторного патогена *S. pneumoniae*, включенные в многоцентровые проспективные исследования «ПеГАС I–IV» в 1999–2013 гг., характеризовались высокой чувствительностью ко всем РФ (левофлоксацину, моксифлоксацину, гемифлоксацину) [4, 5]. Вместе с тем в проведенных исследованиях была выявлена устойчивая тенденция к увеличению доли резистентных штаммов пневмококка к β -лактамам и макролидным антибиотикам. Среди штаммов возбудителя, включенных в исследование «ПеГАС IV» в 2010–2013 гг., чувствительные к пенициллину штаммы составили 95,3%, к амоксициллину — 96,3%, к цефтриаксону — 91,9%, эритромицину — лишь 78,8% (рис. 1). Все исследованные штаммы возбудителя были чувствительны к РФ.

Спектр антимикробной активности, доказанные эффективность и безопасность применения, а также такие характеристики, как удобный режим дозирования и наличие различных лекарственных форм позволили РФ занять одно из ведущих мест в терапии ВП. Представляют

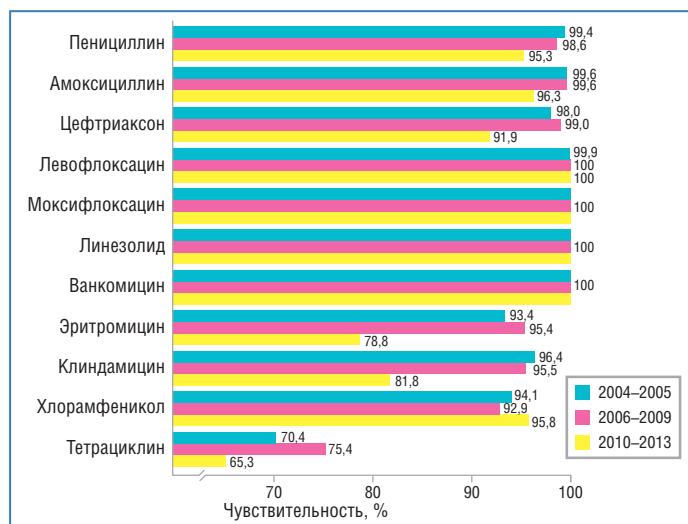


Рис. 1. Динамика чувствительности *S. pneumoniae* в России, % (2004–2013 гг.) [5]

интерес результаты метаанализа 23 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), посвященных оценке эффективности применения антибиотиков при данном заболевании. Согласно данным, полученным в ходе открытых исследований, клиническая эффективность РФ, прежде всего левофлоксацина, превосходит таковую других групп АМП, в т. ч. β -лактамов в комбинации с макролидами. Наиболее демонстративные различия отмечались при тяжелом течении ВП, у больных ВП, требующих госпитализации или парентерального введения антибиотиков [6]. Превосходство монотерапии левофлоксацином над макролидами и амоксициллин/клавуланатом при лечении нетяжелой ВП в амбулаторных условиях, особенно у больных старших возрастных групп, было продемонстрировано в двух постмаркетинговых ретроспективных исследованиях [7, 8]. При изучении эффективности различных стратегий АБТ у госпитализированных больных ВП было показано преимущество высокодозной терапии левофлоксацином (750 мг/сут) перед комбинированной терапией цефтриаксоном и азитромицином во влиянии на продолжительность парентерального введения антибиотика и длительность пребывания в стационаре (рис. 2).

Успешность высокодозной терапии определяется наличием у левофлоксацина зависимой от концентрации антимикробной активности: бактерицидный эффект препарата пропорционален его концентрации в организме. Между максимальной концентрацией в плазме крови (C_{max}) и дозой антибиотика отмечается линейная зависимость. При использовании левофлоксацина в дозе 500 мг C_{max} в зависимости от способа введения достигает 5,2–6,3 мг/л, пероральный прием 750 мг позволяет увеличить C_{max} до 7,1 мг/л, а внутривенное введение этой дозы — до 11,3 мг/л [10–13]. Повышение C_{max} сопровождается увеличением площади под фармакокинетической кривой за 24 ч (ПФК₂₄). Для левофлоксацина, как и для других РФ, отношение ПФК₂₄ к минимальной подавляющей концентрации (МПК) является наиболее важным прогностическим фактором эффективности. Высокие значения ПФК₂₄/МПК ассоциируются с большей вероятностью успешного результата АБТ. Показательны результаты исследования P.D. Lister, свидетельствующие о том, что левофлоксацин в дозе 750 мг/сут обеспечивает эрадикацию штаммов *S. pneumoniae*, МПК антибиотика в отношении которых составляет 2,6 и 3,2 мкг/мл,

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

Амбулаторные пациенты	Госпитализированные пациенты	
	не в ОРИТ ¹	в ОРИТ ¹
<i>S. pneumoniae</i>	<i>S. pneumoniae</i>	<i>S. pneumoniae</i>
<i>M. pneumoniae</i>	<i>M. pneumoniae</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>H. influenzae</i>	<i>C. pneumoniae</i>	<i>Legionella spp.</i>
<i>C. pneumoniae</i>	<i>H. influenzae</i>	<i>Enterobacteriaceae</i>
Респираторные вирусы ²	<i>Legionella spp.</i>	<i>H. influenzae</i>
	Респираторные вирусы ²	

Примечание. ¹ — отделение реанимации и интенсивной терапии,

² — вирусы гриппа А и В, аденовирус, респираторный синцитиальный вирус, вирус парагриппа

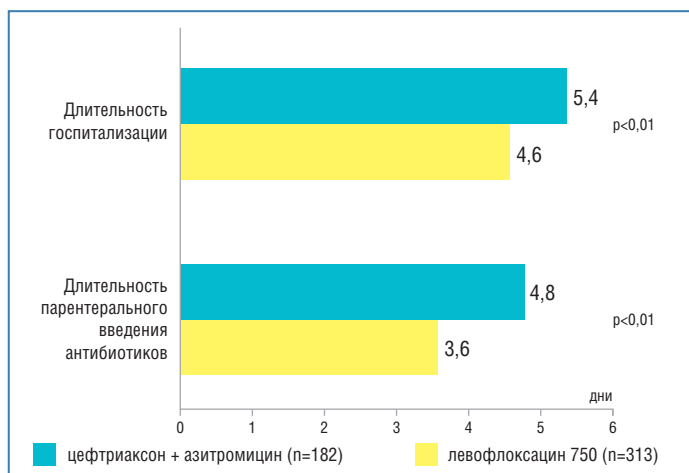


Рис. 2. Зависимость длительности пребывания в стационаре и продолжительности парентерального введения антибиотиков от вида антибиотикотерапии у госпитализированных пациентов с ВП [9]

тогда как при его применении в дозе 500 мг/сут снизить число бактерий до уровня менее 10^4 колониеобразующих единиц/мл не удается [14]. Были получены доказательства достижения более высокой концентрации левофлоксацина в жидкости, выстилающей поверхность альвеолоцитов, при приеме антибиотика 750 мг/сут по сравнению с таковой при его использовании в дозе 500 мг/сут. Спустя 4 ч после приема 500 мг и 750 мг препарата указанная концентрация составила $9,9 \pm 2,7$ мкг/мл и $22,1 \pm 14,9$ мкг/мл соответственно [15]. Возможности высокодозной терапии левофлоксацином успешно реализуются в рамках концепции коротких курсов АБТ у больных ВП, приобретающей в настоящее время все большую популярность. Преимуществами подобного терапевтического подхода, помимо высокой комплаентности пациентов, являются меньшее число НЛР, снижение риска селекции и распространения лекарственно-устойчивых возбудителей, а также его экономическая привлекательность [16]. К настоящему времени опубликованы результаты многочисленных клинических исследований, обосновывающих целесообразность проведения коротких курсов АБТ у больных ВП. Вероятно, самым известным исследованием, посвященным изучению эффективности и безопасности высокодозного режима назначения левофлоксацина при ВП, стало исследование L.M. Dunbar et al. [17]. В ходе исследования проводилась сравнительная оценка стандартной (500 мг/сут в течение 10 дней) и высокодозной (750 мг/сут в течение 5 дней) тера-

пии левофлоксацином у 528 взрослых пациентов с ВП различной степени тяжести. При стратификации по шкале PSI (Pneumonia Severity Index) число пациентов, соответствующих III–IV классам, составило в группах сравнения 39,5% и 45,2% соответственно. Результаты исследования продемонстрировали, что клиническая и микробиологическая эффективность сравниваемых режимов дозирования антибиотика оказались сопоставимыми (табл. 2). При этом в случае высокодозной терапии левофлоксацином отмечалась большая частота нормализации температуры тела на 3-й день лечения. Сравнимая клиническая эффективность двух режимов дозирования препарата была продемонстрирована и при «атипичной» этиологии ВП [18].

Особого внимания заслуживают результаты исследований A.F. Shorr et al., посвященных изучению эффективности высокодозной терапии левофлоксацином у больных с тяжелой ВП, а также у больных пожилого и старческого возраста (≥ 65 лет) [19, 20]. Полученные данные продемонстрировали не только высокую эффективность, но и хорошую безопасность высокодозного режима применения препарата у наиболее сложных групп больных с ВП (табл. 2). Более поздние исследования также подтвердили терапевтическую сопоставимость стандартного (500 мг/сут в течение 10 дней) и высокодозного (750 мг/сут в течение 5 дней) режимов назначения антибиотика у больных ВП [21, 22]. Таким образом, высокодозная терапия левофлоксацином обеспечивает возможность успешного проведения коротких курсов АБТ у больных с ВП, что позволяет без ущерба для эффективности лечения минимизировать риски, связанные с ее проведением, уменьшить экономические затраты, повысить комплаентность пациентов. Кроме того, указанный режим дозирования может быть целесообразен и при ВП, вызванной штаммами микроорганизмов со сниженной чувствительностью к антибиотикам.

Лечение обострения ХОБЛ

Оценивая этиологию обострений ХОБЛ, следует выделять инфекционно-зависимое обострение (до 70–80% случаев с установленной этиологией) и обострение, вызванное неинфекционными причинами [23]. Основными неинфекционными причинами являются: воздействие аэрополлютантов окружающей среды, тромбоэмболия ветвей легочной артерии, декомпенсация сердечной недостаточности, ошибочное назначение седативных или наркотических лекарственных средств, β -адреноблокаторов, низкая комплаентность и др.

Таблица 2. Эффективность различных режимов дозирования левофлоксацина при ВП

Категория пациентов	Количество пациентов	Режим дозирования	Эффективность, %		Авторы
			Клиническая	Бактериологическая	
ВП	256	750 мг 1 р./сут 5 дней	92,4	93,2	L. Dunbar et al. [17]
	272	500 мг 1 р./сут 10 дней	91,1	92,4	
ВП, вызванная атипичными возбудителями	77	750 мг 1 р./сут 5 дней	95,5		L. Dunbar et al. [18]
	57	500 мг 1 р./сут 10 дней	96,5		
ВП тяжелого течения	101	750 мг 1 р./сут 5 дней	90,8	88,9	A. Shorr et al. [19]
	118	500 мг 1 р./сут 10 дней	85,5	87,5	
ВП у лиц пожилого возраста (≥ 65 лет)	80	750 мг 1 р./сут 5 дней	89,0	90,3	A. Shorr et al. [20]
	97	500 мг 1 р./сут 10 дней	91,9	87,5	

Таблица 3. Выбор АМП при обострении ХОБЛ [32]

Тип обострения ХОБЛ	Вероятные возбудители	Антибактериальная терапия	
		Препараты выбора	Альтернативные препараты
Простое (неосложненное) обострение	<i>H. influenzae</i> , <i>S. pneumoniae</i>	Амоксициллин или Цефалоспорины II или Пероральные цефалоспорины III*	Амоксициллин/клавуланат или «респираторные» фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин)
Осложненное обострение (наличие одного из указанных критериев): ♦ Возраст >65 лет ♦ ОФВ ₁ <50% ♦ Наличие тяжелых сопутствующих заболеваний** ♦ Прием системных ГКС в предшествующие 12 мес. ♦ ≥4 обострения за предшествующие 12 мес. ♦ Госпитализация по поводу обострения в предшествующие 12 мес.	<i>H. influenzae</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>Enterobacteriaceae spp.</i>	Амоксициллин/клавуланат или «респираторные» фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин)	
Осложненное обострение с факторами риска <i>P. aeruginosa</i> -инфекции (наличие двух из указанных критериев): ♦ ОФВ ₁ <30% от должных значений ♦ Прием АМП/госпитализация в предшествующие 3 мес. ♦ Прием системных ГКС (преднизолон >10 мг в течение 2 нед.) в предшествующие 3 мес. ♦ Предшествующее выделение <i>P. aeruginosa</i> из мокроты ♦ Наличие бронхоэктазов	<i>P. aeruginosa</i>	Ципрофлоксацин***	β-лактам с антисегментной активностью или аминогликозид

* – при непереносимости β-лактамов – азитромицина или кларитромицина; ** – СД, сердечная недостаточность, хронические заболевания печени и почек, сопровождающиеся органной недостаточностью, злокачественные новообразования; *** – в качестве препарата альтернативы может быть использован левофлоксацин (750 мг 1 р./сут или 500 мг 2 р./сут)

Наиболее вероятными возбудителями инфекционных обострений ХОБЛ являются *H. influenzae* и *S. pneumoniae* [23]. При этом структура возбудителей в значительной степени коррелирует с имеющимися у пациента нарушениями вентиляционной функции легких, оцениваемыми по величине объема форсированного выдоха за 1 сек (ОФВ₁) и другими факторами риска осложненного обострения (табл. 3). В этиологии данного типа обострения ХОБЛ возрастает значение грамотрицательных энтеробактерий, чаще выделяются пенициллинорезистентные *S. pneumoniae* (ПРП), β-лактамазопродуцирующие штаммы *H. influenzae*. Наличие бронхоэктазов, особенно в сочетании с выраженной бронхиальной обструкцией, предшествующий прием глюкокортикостероидов (ГКС) ассоциируются с колонизацией бронхиального дерева *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) (табл. 3). Основные возбудители обострения ХОБЛ сохраняют высокую чувствительность ко всем РФ. Отличительной характеристикой левофлоксацина является активность в отношении *P. aeruginosa*. Данные, полученные при метаанализе 19 РКИ, посвященных оценке результатов применения различных классов АМП при обострении хронического бронхита и ХОБЛ, свидетельствуют, что РФ обладают высокой клинической эффективностью при лечении пациентов данной категории, а их микробиологическая эффективность превосходит таковую макролидных антибиотиков [24]. Недостаточная активность макролидов и одновременно высокая активность РФ, прежде всего левофлоксацина, в отношении штаммов *H. influenzae*, выделенных у пациентов с обострением ХОБЛ, были продемонстрированы и в ходе недавно опубликованного исследования М.М. Pettigrew et al. [25]. Представляют интерес данные 6-месячного открытого рандомизированного исследования, посвященного сравнительной оценке долгосрочной эффективности АБТ у пациентов с обострением ХОБЛ. В ходе исследования часть пациентов

(n=50) для лечения обострения заболевания получала левофлоксацин, другая (n=52) — один из антибиотиков сравнения (кларитромицин, цефуроксим или амоксициллин/клавуланат). Длительность АБТ составила 10 дней. Анализ полученных данных свидетельствует о сопоставимом влиянии АМП на летальность пациентов, частоту обострений заболевания, продолжительность так называемого «безинфекционного» интервала, выраженность бронхиальной обструкции. В то же время необходимость лечения обострений ХОБЛ в условиях стационара оказалась достоверно ниже в группе левофлоксацина, чем в группе сравнения (33,6% и 65,8% соответственно) [26]. Получены данные об успешном применении высокодозного режима назначения левофлоксацина при осложненном обострении заболевания. Микробиологическая и клиническая эффективность при приеме левофлоксацина в дозе 750 мг 1 р./сут в течение 5 дней оказались сопоставимы с таковыми при использовании амоксициллина/клавуланата в дозе 875/125 мг 2 р./сут в течение 10 дней [27]. Результаты исследований, накопленный фактический опыт применения способствовали утверждению левофлоксацина в современных отечественных и международных рекомендациях по лечению пациентов с обострением ХОБЛ [28–31]. В частности, североамериканские эксперты рассматривают левофлоксацин в качестве одного из антибиотиков выбора для лечения осложненного обострения заболевания [30]. При этом часть экспертов отдает предпочтение высокодозному режиму назначения антибиотика (750 мг/сут в течение 5 дней) [31]. В свою очередь на страницах рекомендаций Европейского респираторного общества и Европейского общества клинической микробиологии и инфекционных заболеваний левофлоксацину отведена роль альтернативного препарата, а высокодозный режим рекомендован как один из вариантов АБТ у пациентов с обострением ХОБЛ и факторами риска *P. aeruginosa*-инфекции [29].

Безопасность применения левофлоксацина

Применение фторхинолонов, как и любых других АМП, ассоциируется с возможностью развития НЛР. В то же время следует отметить, что вероятность их возникновения, спектр и выраженность различны при использовании отдельных представителей данной группы антибиотиков. Среди НЛР, ассоциирующихся с приемом фторхинолонов, традиционно упоминаются артро- и тендинопатии, гастроинтестинальные реакции, фотосенсибилизация, влияние на центральную нервную систему, удлинение электрокардиографического интервала QT, гепатотоксичность [33]. Вместе с тем многочисленные исследования, посвященные изучению эффективности и безопасности применения левофлоксацина, и, самое главное, многолетний опыт его успешного клинического использования свидетельствуют о хорошей переносимости препарата [34]. Наиболее частыми НЯ, ассоциирующимися с приемом антибиотика, являются диарея, тошнота, головокружение, головная боль и нарушение сна [35]. Риск возникновения повреждения кожи при приеме левофлоксацина не превышает 0,1%, гепатотоксических реакций (нарушение функции печени, повышение уровня аминотрансфераз) — 1% [36, 37]. Применение препарата характеризует минимальная вероятность аритмогенного эффекта [38]. Профиль безопасности высокодозного режима применения левофлоксацина характеризуют обобщенные результаты ряда клинических исследований препарата у пациентов с ИНДП, в ходе которых суммарно 1141 больной принимал препарат 750 мг/сут в течение 5 дней и 3268 больных — 500 мг/сут в течение 10 дней. Согласно полученным данным, различий в частоте выявленных НЛР установлено не было (рис. 3).

Вместе с тем, отмечая хороший профиль безопасности левофлоксацина, следует обратить внимание на тот факт, что эксперты Департамента по контролю за безопасностью пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (U.S. Food and Drug Administration (FDA)) рекомендуют воздерживаться от назначения фторхинолонов пациентам с обострением хронического бронхита, острым бактериальным синуситом и неосложненными инфекциями мочевыводящих путей [40].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на многолетнюю историю использования, левофлоксацин остается надежным антибиотиком, применяемым для лечения внебольничных ИНДП. К достоинствам левофлоксацина следует отнести высокую активность в отношении респираторных патогенов, доказанную эффективность, хорошую переносимость, удобный режим дозирования (1 р./сут), доступность в лекарственных формах для приема внутрь и парентерального введения. В то же время следует отметить, что будущее препарата, сохранение его антимикробной активности зависят от рационального подхода к назначению антибиотика. Высокодозный режим назначения левофлоксацина (750 мг/сут), позволяющий создавать более высокие концентрации антибиотика, успешно используется при проведении коротких курсов АБТ у больных ВП, а также у пациентов с осложненным обострением ХОБЛ и рассматривается как один из вариантов оптимизации подхода к применению препарата.

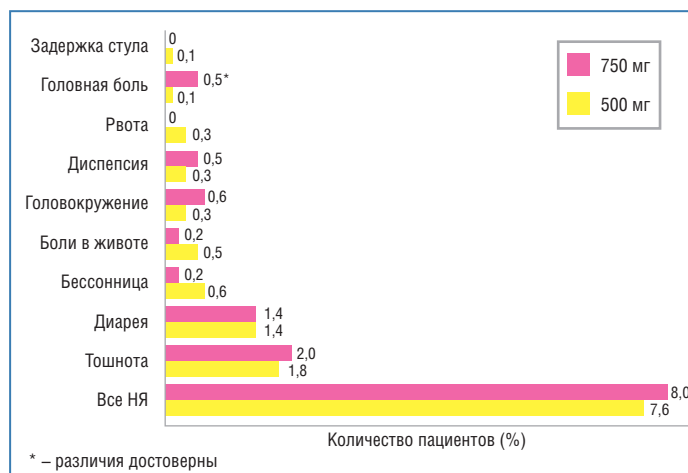


Рис. 3. Частота возникновения НЛР при различных режимах дозирования левофлоксацина у пациентов с ИНДП [39]

Литература

- Andriaenssens N., Coenen S., Versporten A. et al. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient quinolone use in Europe (1997–2009) // J. Antimicrob. Chemother. 2011. Vol. 66 (Suppl. 6). P. 47–56.
- Mendell L.A. Community-acquired pneumonia: an overview // Postgrad. Med. 2015. Vol. 127. P. 607–615.
- Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2016 [Электронный ресурс]. URL: <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2016>. (дата обращения: 19.09.2018).
- Козлов Р.С., Сивая О.В., Кречикова О.И. и соавт. Динамика резистентности Streptococcus pneumoniae к антибиотикам в России за период 1999–2009 гг. (Результаты многоцентрового проспективного исследования «ПеГАС») // Клинический микробиол. и антимикроб. химиотер. 2010. № 12(4). С. 329–341 [Kozlov R.S., Sivaya O.V., Krechikova O.I. i soavt. Dinamika rezistentnosti Streptococcus pneumoniae k antibiotikam v Rossii za period 1999–2009 gg. (Rezultaty mnogocentrovogo prospektivnogo issledovaniya PeGAS) // Klin. mikrobiol. antimikrob. himioter. 2010. № 12(4). S. 329–341 (in Russian)].
- Козлов Р.С., Сухорукова М.В., Сивая О.В. (исследовательская группа «ПеГАС») Чувствительность к антимикробным препаратам клинических штаммов Streptococcus pneumoniae, выделенных в различных регионах РФ в 2010–2013 гг. // Клинический микробиол. антимикроб. химиотер. 2015. № 2 (Приложение 1). С. 31 [Kozlov R.S., Suhorukova M.V., Sivaya O.V. (issledovatel'skaja gruppa PeGAS) Chuvstvitel'nost' k antimikrobnym preparatam klinicheskikh shtammov Streptococcus pneumoniae, vydelennyh v razlichnyh regionah RF v 2010–2013 gg. // Klin. mikrobiol. antimikrob. himioter. 2015. № 2 (Prilozhenie 1). S. 31 (in Russian)].
- Vardakas K.Z., Siempos I.I., Grammatikos A. et al. Respiratory fluoroquinolones for the treatment of community-acquired pneumonia: a meta-analysis of randomized controlled trials // Can. Med. Assoc. J. 2008. Vol. 179. P. 1269–1277.
- Ye X., Sikirica V., Schein J.R. et al. Treatment failure rates and health care utilization and costs among patients with community-acquired pneumonia treated with levofloxacin or macrolides in an outpatient setting: a retrospective claims database analysis // Clin. Ther. 2008. Vol. 30. P. 358–370.
- Hess G., Hill J.W., Raut M.K. et al. Comparative antibiotic failure rates in the treatment of community-acquired pneumonia: results from a claim analysis // Adv. Ther. 2010. Vol. 27. P. 743–755.
- Frei C.R., Jaso T.C., Mortensen E.M. et al. Medical resource utilization among community-acquired pneumonia patients initially treated with levofloxacin 750 mg daily versus ceftriaxone 1000 mg plus azithromycin 500 mg daily: a US-based study // Curr. Med. Res. Opin. 2009. Vol. 25. P. 859–868.
- Holland M., Chien S.C., Corrado M. et al. The pharmacokinetic profile of levofloxacin following once- or twice-daily 500 mg administration // Proceedings of Fifth International Symposium on New Quinolones. 1994 Aug 25–27. Singapore.
- Chow A.T., Fowler C.L., Williams R.R. et al. Safety and pharmacokinetics of multiple 750-milligram doses of intravenous levofloxacin in healthy volunteers // Antimicrob. Agents Chemother. 2001. Vol. 45(7). P. 2122–2125.
- Chien S.C., Wong F.A., Fowler C.L. et al. Double-blind evaluation of the safety and pharmacokinetics of multiple oral once-daily 750-milligram and 1-gram doses of levofloxacin in healthy volunteers // Antimicrob. Agents Chemother. 1998. Vol. 42(4). P. 885–888.
- Odenholt I., Cars O. Pharmacodynamics of moxifloxacin and levofloxacin against Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae and Escherichia coli: simulation of human plasma concentrations after intravenous dosage in an in vitro model // JAC. 2006. Vol. 58. P. 960–965.

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



СВЕЖИЙ ПОДХОД

сайт для практикующих
врачей

www.RMJ.ru

Полные тексты статей по заболеваниям дыхательной системы в разделе «Пульмонология».

Сохраняйте заинтересовавшие вас материалы в разделе «Избранное» после регистрации в личном кабинете!

Фармацевтическая компания «Эспарма ГмБХ» традиции высокого немецкого качества



ЭСПА-НАЦ® 200 мг и 600 мг

Для лечения кашля

Отхаркивающее
муколитическое средство

- Тройное действие:
муколитическое
антиоксидантное
противовоспалительное
- Детям с 2х лет¹
- Всего 1 пакетик в день²

esparma®

Инновации для качества жизни

ЭВКАБАЛ® Сироп для лечения кашля

ЭВКАБАЛ® БАЛЬЗАМ С Средство для наружного применения и ингаляций³

Отхаркивающие
средства растительного
происхождения с
противовоспалительным
действием



¹ дозировка 200 мг

² дозировка 600 мг

³ для паровых ингаляций

