

# CONSILIUM MEDICUM [ ПУЛЬМОНОЛОГИЯ/ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ ]

ОСНОВАННАЯ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ МЕДИЦИНА ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ



Об эволюции подходов к ведению пациентов с интерстициальными заболеваниями легких

---

Терапия бронхиальной астмы: возможности антилейкотриеновых препаратов

---

Сложный пациент: сочетание хронической обструктивной болезни легких и хронической сердечной недостаточности – проблемы, особенности диагностики и лечения

---

Снижение риска обострения хронической обструктивной болезни легких: вакцинация против гриппа и пневмококковой инфекции

---

Хроническая спонтанная крапивница: как помочь пациенту?

---

Рациональная противомикробная химиотерапия респираторных инфекций: значимость, проблемы, ошибки и решения

---

О роли иммунотерапии в лечении заболеваний респираторного тракта

---

Актуальные проблемы клинической оториноларингологии

---



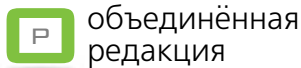
Журнал зарегистрирован в Государственном комитете Российской Федерации по печати.  
Рег. номер: ПИ № ФС77-43299  
Общий тираж 55 тыс. экз.

Авторы, присылающие статьи для публикаций, должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским договором.  
Информация на сайте [www.hmpmp.ru](http://www.hmpmp.ru).

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции журнала.

Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции.  
Все права защищены. 2014 г.

Научное производственно-практическое издание. Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение данного производственно-практического издания допускается без размещения знака информационной продукции.



объединённая редакция

Телефон/факс: +7 (499) 500-38-83  
E-mail: [or@hmpmp.ru](mailto:or@hmpmp.ru)

**Медицинский директор:**

Б.А. Филимонов

**Исполнительный директор:**

Э.А. Батова

**Научные редакторы:**

А.В. Шухова (руководитель отдела),

М.Б. Капелович, Е.В. Наумова,

Д.А. Катаев

**Арт-директор:**

Э.А. Шадзевский



MEDIAMEDICA

«МедиаМедика»

Адрес: 115054, Москва,  
Жуков проезд, стр. 19

Почтовый адрес: 127055, Москва, а/я 37

Телефон/факс: +7(495) 926-2983

E-mail: [media@con-med.ru](mailto:media@con-med.ru)

Электронная версия: [www.con-med.ru](http://www.con-med.ru)

**Директор:**

Т.Л. Скоробогат  
[tatiana@con-med.ru](mailto:tatiana@con-med.ru)

**Менеджер по работе с ключевыми**

**клиентами:**

Н.А. Зуева  
[nelly@con-med.ru](mailto:nelly@con-med.ru)

**Директор по рекламе:**

Н.М. Сурова

**Менеджеры по рекламе:**

Т.А. Романовская, С.Ю. Шульгина,  
Ю.В. Соболева, Е.Д. Кандина, А.С. Баринаова

**Менеджер по работе с подписчиками:**

Телефон: +7 (495) 926-2983 (доб. 125)

E-mail: [subscribe@con-med.ru](mailto:subscribe@con-med.ru)

**Аллергология  
и иммунология**

Н.И. Ильина  
Е.С. Феденко  
Р.М. Хайтов

**Ангиология**

В.Ю. Богачев  
И.А. Золотухин  
В.М. Кошкин  
А.В. Покровский  
Ю.М. Стойко

**Анестезиология  
и интенсивная терапия**

А.В. Бутров  
Б.Р. Гельфанд  
И.В. Молчанов  
В.А. Руднов  
А.И. Салтанов  
Л.Е. Цыпин  
Е.М. Шифман

**Внутренние болезни**

О.М. Драпкина  
Л.Б. Лазебник  
А.Л. Сыркин

**Гастроэнтерология  
и гепатология**

Ю.В. Васильев  
В.Т. Ивашкин  
А.В. Калинин  
И.В. Маев  
О.Н. Минушкин  
М.Ю. Надинская  
А.И. Парфенов  
С.Д. Подымова  
П.Л. Щербаков

**Гематология**

А.Г. Румянцев

**Герiatrics**

Л.И. Дворецкий  
Ю.В. Конев

**Гинекология**

А.Д. Макацария  
В.Н. Прилепская  
В.Н. Серов  
В.П. Сметник

**Дерматология  
и венерология**

В.И. Кисина  
Н.Г. Кочергин  
Ю.К. Скрипкин  
С.М. Федоров  
А.А. Халдин

**Инфекции  
и антимикробная  
терапия**

Н.В. Белобородова  
В.Б. Белобородов  
И.И. Деревянко  
С.В. Сидоренко  
С.В. Яковлев

**Кардиология**

Ю.Н. Беленков  
Ю.А. Бунин  
М.А. Гуревич  
А.И. Мартынов  
О.Д. Остроумова  
Б.А. Сидоренко  
С.Н. Терещенко  
И.Е. Чазова  
Е.В. Шляхто

**Клиническая  
фармакология**

Ю.Б. Белоусов  
А.Л. Верткин  
Т.Е. Морозова  
Е.А. Ушкалова  
Е.В. Ших

**Неврология  
и нейрохирургия**

А.Н. Бойко  
О.В. Воробьева  
Е.И. Гусев  
И.В. Дамулин  
Т.Л. Демина  
П.Р. Камчатнов  
В.В. Крылов  
О.С. Левин  
Л.Б. Лихтерман  
В.И. Скворцова  
З.А. Суслина  
А.И. Федин  
Н.Н. Яхно

**Неотложная помощь**

Б.М. Блохин

**Нефрология**

Л.В. Козловская  
Н.А. Мухин

**Онкология**

А.М. Гарин  
И.В. Поддубная

**Оториноларингология**

М.Р. Богомильский  
С.Я. Косяков  
А.И. Крюков  
А.С. Лопатин  
А.Ю. Овчинников

**Педиатрия  
и детская хирургия**

А.А. Баранов  
Н.Н. Ваганов  
Н.А. Тепле  
О.В. Зайцева  
И.Н. Захарова  
Ю.Ф. Исаков  
Н.А. Коровина  
В.А. Ревякина  
Г.А. Самсыгина  
В.К. Таточенко  
В.Ф. Учайкин

**Профессиональные  
болезни**

С.А. Бабанов  
В.В. Косарев

**Психиатрия  
и наркология**

Ю.А. Александровский  
Н.Н. Иванец  
А.Б. Смулевич

**Пульмонология**

С.Н. Авдеев  
А.С. Белевский  
А.А. Визель  
М.М. Илькович  
Н.П. Княжеская  
В.Е. Ноников  
С.И. Овчаренко  
А.И. Синопальников  
А.Г. Чучалин

**Ревматология**

Н.В. Бунчук  
Е.Л. Насонов  
Н.А. Шостак

**Стоматология  
и челюстно-лицевая  
хирургия**

И.М. Макеева  
Е.А. Скатова

**Урология**

Ю.Г. Аляев  
Л.М. Горилловский  
К.И. Забиров  
О.Б. Лоран  
Д.Ю. Пушкарь  
М.Ф. Трапезникова

**Фтизиатрия**

С.Е. Борисов  
В.Ю. Мишин  
Е.И. Шмелев

**Хирургия**

М.Д. Дибиров  
А.И. Кириенко  
В.П. Кочуков  
В.С. Савельев

**Эндокринология**

А.А. Александров  
А.С. Аметов  
И.И. Дедов  
И.Ю. Демидова  
Г.А. Мельниченко  
Е.А. Трошина  
В.В. Фадеев  
М.В. Шестакова

# Содержание

## БРОНХООБСТРУКТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

<b>Эволюция подходов ведения пациентов с интерстициальными заболеваниями легких</b> В.А.Капустина, С.И.Овчаренко	5
<b>Роль антилейкотриеновых препаратов в терапии бронхиальной астмы</b> Л.А.Горячкина, А.Ю.Насунова	9
<b>Современные подходы к лечению хронической сердечной недостаточности у больных хронической обструктивной болезнью легких</b> Н.А.Кароли, А.П.Ребров	13
<b>Профессиональная хроническая обструктивная болезнь легких</b> В.В.Косарев, С.А.Бабанов	22

## ФАРМАКОЭКОНОМИКА

<b>Вакцинация конъюгированной пневмококковой вакциной пациентов с хронической бронхолегочной патологией: клиническая и экономическая эффективность</b> Г.Л.Игнатова, Е.В.Блинова, О.В.Родионова	27
--	----

## ОБМЕН ОПЫТОМ

<b>Опыт применения терапии аутосывороткой у пациентов с хронической спонтанной крапивницей</b> М.Ю.Воронова, О.С.Дробик, М.А.Ануфриева	32
<b>Оценка состояния респираторного здоровья врачей</b> Г.Л.Игнатова, И.А.Захарова, О.В.Родионова	34

## РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

<b>Роль и место современных макролидов при лечении бактериальных инфекций</b> Резолюция экспертного совета	37
<b>Иммунотерапия хронических заболеваний легких</b> Н.П.Княжеская	42
<b>Современные подходы в лечении острых риносинуситов: взвешенный подход к назначению антибиотиков</b> С.Я.Косяков, А.Г.Атанесян, К.С.Цаголова	45
<b>Азитромицин в лечении инфекций дыхательных путей</b> Н.А.Кароли, Е.Е.Архангельская, А.П.Ребров	48

## АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИИ

<b>Современные методы исследования обонятельного анализатора. Динамика функции обоняния у пациентов с полипозным риносинуситом</b> А.С.Лопатин	55
<b>Острый тонзиллофарингит: современный взгляд на лечение</b> А.Г.Атанесян, К.С.Цаголова, С.Я.Косяков	59
<b>Формирование полипозного синусита: значимость эозинофильного воспаления</b> А.Б.Туровский, Г.П.Бондарева, О.В.Семкина	63

## КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<b>Применение препарата Таваник (левофлоксацин) в реальной клинической практике в России у пациентов с инфекционным обострением ХОБЛ (исследование TAUREL)</b> С.В.Яковлев	68
<b>Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование PANTHEON: применение N-ацетилцистеина в дозе 600 мг 2 раза в день для предупреждения обострений хронической обструктивной болезни легких</b> J-P.Zheng, F-Q.Wen, C-X.Bai и соавт.	74

# Эволюция подходов ведения пациентов с интерстициальными заболеваниями легких

В.А.Капустина, С.И.Овчаренко  
ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России

**В** группу интерстициальных заболеваний легких (ИЗЛ), характеризующихся диффузным поражением дистальных отделов легочной паренхимы и интерстиция (отсюда происходит иное название – диффузные паренхиматозные заболевания легких), официально входят более 200 заболеваний, зачастую клинически схожих, но различающихся не только патоморфологически, но и прогностически.

Классификация ИЗЛ, действовавшая с 2002 г. [1], была основана на учете особенностей клинической картины, рентгенологических и патоморфологических признаков заболеваний. Согласно прежней классификации среди всех ИЗЛ выделялись следующие заболевания: болезни известной этиологии, гранулематозные и другие ИЗЛ; отдельным разделом представлены идиопатические интерстициальные пневмонии (ИИП).

За прошедшее десятилетие каждый год публиковались новые данные и обзоры относительно ведения и лечения больных с ИЗЛ [2–4], в связи с чем назрела необходимость проведения пересмотра существующей классификации [5].

В сентябре 2012 г. был представлен новый пересмотр классификации ИЗЛ, в основу которого положены клинические особенности ИЗЛ. Основные понятия и нозологические единицы остались прежними. В новой классификации ИИП, входящие в состав ИЗЛ, предложено подразделять на «большие» или частые, редкие и неклассифицируемые ИИП. В свою очередь в группе «больших» ИИП выделены хронические фиброзирующие, острые/подострые фиброзирующие ИИП и связанные с курением ИИП. Идиопатический легочный фиброз (ИЛФ), входящий в группу ИИП, полностью заместил термин «идиопатический фиброзирующий альвеолит», широко использовавшийся ранее. Новый пересмотр классификации подробно был представлен в №3 журнала «Consilium Medicum» в 2013 г. [6].

Авторы новой классификации акцентируют внимание на том, что пациенты с предполагаемым диагнозом поражения легочного интерстиция должны направляться в специализированные учреждения для верификации диагноза, что требует мультидисциплинарного подхода и совместных усилий клинициста, спе-

циалиста функциональной диагностики, рентгенолога (имидж-диагноста) и морфолога.

Благодаря появлению компьютерной томографии (КТ) высокого разрешения и ее внедрению в широкую клиническую практику в некоторых ситуациях можно избежать проведения морфологических исследований легочной ткани. Так, при наличии убедительных критериев ИЛФ со стороны клинической и рентгенологической картины проведение хирургической биопсии легких становится необязательным, даже несмотря на то что последние данные свидетельствуют обо все более высокой безопасности проведения хирургической биопсии легких в ходе видеоторакоскопии. Кроме того, отмечается и снижение частоты использования бронхоальвеолярного лаважа для верификации ИЗЛ.

В случае проведения биопсии легких и гистологического исследования легочной ткани для верификации диагноза ИЗЛ лечащий врач после получения от морфолога заключения как можно быстрее должен пересмотреть возможные причины, приведшие к развитию ИЗЛ. Отмечено большее соответствие гистологического исследования в исследуемых биоптатах легочной ткани с изменениями, выявляемыми при КТ органов грудной клетки. По последним данным, круг неклассифицируемых ИЗЛ сузился: составляет не более 25%. Для сравнения: еще 10 лет назад ИЗЛ неизвестной этиологии занимали более 50% всех ИЗЛ.

## Типы течения и цели лечения

Принимая во внимание тот факт, что у практических врачей за ответом на вопрос «Что это за заболевание?» стоит вопрос «Что делать с пациентом и как его лечить?», авторы новой классификации постарались представить ее и с практической точки зрения. Так, опираясь на накопленный мировой опыт ведения пациентов с ИЗЛ, были выработаны 5 типов клинического течения заболевания, 5 разных целей лечения в соответствии с течением болезни и 5 стратегий дальнейшего мониторинга, которые можно доступно изложить пациентам и врачам смежных специальностей (табл. 1).

Течение заболевания бывает разным и колеблется от обратимого спонтанно до прогрессирующего и необра-

Таблица 1. Принципы мониторинга ИЗЛ в зависимости от клинического течения

Клиническое течение	Цель лечения	Стратегия мониторинга
• обратимое и «самоограничивающееся» заболевание (например, респираторный бронхит, ассоциированный с ИЗЛ)	• устранить предполагаемый этиологический фактор	• короткое наблюдение в течение 3–6 мес для подтверждения регрессирования заболевания
• обратимое заболевание с риском прогрессирования (например, некоторые неспецифические интерстициальные пневмонии, десквамативная интерстициальная пневмония, криптогенная организирующаяся пневмония)	• подобрать эффективную терапию и продолжить ее	• короткое наблюдение для подтверждения ответа на лечение и рентгенологического улучшения, далее длительное наблюдение
• стабильное с небольшими изменениями (фиброзный вариант неспецифической интерстициальной пневмонии)	• стабилизировать состояние	• длительное наблюдение для оценки течения заболевания
• прогрессирующее, необратимое, с тенденцией к стабилизации (например, фиброзный вариант неспецифической интерстициальной пневмонии)	• предотвратить прогрессирование	• длительное наблюдение для оценки течения заболевания
• прогрессирующее, необратимое, несмотря на лечение (например, идиопатический легочный фиброз, фиброзный вариант неспецифической интерстициальной пневмонии)	• замедлить прогрессирование	• длительное наблюдение для оценки течения заболевания и принятия решения о необходимости трансплантации легких или паллиативных мероприятий

**Таблица 2. Спектр лекарственных препаратов, применяемых при ИЛФ**

Известные препараты	Новые препараты
Глюкокортикостероиды (преднизолон)	–
Иммунодепрессанты (азатиоприн, циклофосфамид)	Иммунодепрессанты: (сиролимус, микофенолата мофетил, этанерцепт)
Антиоксидантные (N-ацетилцистеин)	–
Антифиброзные (Д-пеницилламин, колхицин, интерферон-γ-1b)	Антифиброзные (пирфенидон)
–	Антагонист эндотелиновых рецепторов (бозентан)
–	Внутриклеточный ингибитор тирозинкиназы (нинтеданиб)

тимого, несмотря на лечение. От течения заболевания будут зависеть и цели лечения, колеблющиеся от попыток устранения этиологического фактора до подбора терапии с попытками замедления скорости прогрессирования. И наконец, стратегия мониторинга заболевания, зависящая от течения заболевания и целей лечения, может составлять период от короткого наблюдения до активного долгосрочного вмешательства и решения вопроса о проведении трансплантации легких. Этот подход предлагает удобный способ систематизировать пациентов с ИИП для тех, кто имеет еще недостаточно опыта ведения пациентов с диффузными заболеваниями легких, а также предоставляет возможность динамического наблюдения за пациентами с ИЗЛ.

Наиболее часто встречающийся и одновременно с этим наиболее тяжело протекающий ИЗЛ – ИЛФ – форма хронической прогрессирующей фиброзирующей интерстициальной пневмонии неизвестной причины, встречающаяся у взрослых, ассоциированная с гистологической и/или рентгенологической картиной обычной интерстициальной пневмонии, характеризующаяся неблагоприятным прогнозом и высоким уровнем летальности [3].

Точная статистика распространенности ИЛФ в России неизвестна. В США ИЛФ страдают 132–200 тыс. человек, а ежегодно диагностируются еще 50 тыс. новых случаев [7]. По прогнозам специалистов число лиц с вновь диагностированным ИЛФ будет увеличиваться с каждым годом, что, вероятно, является следствием увеличения продолжительности жизни, улучшения понимания и диагностики заболевания [8].

Из факторов риска развития ИЛФ известны такие, как курение, длительное воздействие промышленных и других аэрополлютантов, частые вирусные или бактериальные инфекции органов дыхания, прием некоторых лекарств (ряда антибактериальных, антиаритмических, противосудорожных и химиотерапевтических препаратов), сопутствующая гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ). Описана и генетическая предрасположенность к развитию ИЛФ: семейные случаи заболевания занимают порядка 10–15% всех ИЛФ. Это заболевание второй половины жизни, средний возраст пациентов на момент постановки диагноза составляет в среднем 63 года. Мужчины страдают ИЛФ чаще женщин. Выживаемость пациентов после постановки диагноза составляет в среднем от 2,5 до 3,5 года [9]. В течение 5 лет после постановки диагноза умирают в среднем 70% больных.

### Проблемы и решения

Чтобы разобраться в вопросе ведения и лечения пациентов с ИЛФ, необходимо обратиться к мировым

данным и результатам последних исследований. В табл. 2 представлен спектр лекарственных препаратов, которые когда-либо исследовались и использовались для лечения пациентов с ИЛФ.

К сожалению, следует признать, что в настоящее время практически нет эффективных лекарственных препаратов, способных улучшить выживаемость и качество жизни пациентов с ИЛФ. В США Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (Food and Drug Administration – FDA) официально не одобрен ни один препарат для лечения пациентов с ИЛФ. В Европе, Канаде и Азии их список существует, но спектр разрешенных к применению препаратов ограничен. Разработаны разные подходы к лечению, способные продлить жизнь пациентам с ИЛФ и повысить качество их жизни. К ним относится длительная кислородотерапия, легочная реабилитация и, наконец, трансплантация легких.

### Глюкокортикостероиды и цитостатики

Среди наиболее изученных лекарственных подходов широкое применение нашло назначение противовоспалительных препаратов, к которым относятся глюкокортикостероиды (ГКС) и цитостатики. Основой такого подхода служит положение о том, что прогрессирующий фиброз, лежащий в основе ИЛФ, является следствием хронического прогрессирующего воспаления, а назначение противовоспалительных препаратов способно предотвратить фиброзные изменения легочной ткани. Однако, согласно статистическим данным, лишь около 20% пациентов с ИЛФ попадают в категорию «ответчиков» на терапию ГКС. Среди них в основном женщины, лица более молодого возраста (до 50 лет), пациенты с изменениями легочной ткани по типу «матового стекла» по данным КТ грудной клетки, а также лица с высоким содержанием лимфоцитов (более 25%) в жидкости бронхоальвеолярного лаважа.

### Антиоксиданты

Другим подходом к терапии ИЛФ служит применение антиоксидантной терапии, так как при повреждении легочной ткани и запуске процессов фиброобразования большую роль играет дисбаланс в системе оксиданты/антиоксиданты, чаще всего – дефицит эндогенного антиоксиданта глутатиона. A.Cantin и соавт. показали, что низкий уровень глутатиона способствует чрезмерной пролиферации фибробластов, что является ключевым событием в накоплении экстрацеллюлярного матрикса при ИЛФ [10]. Более того, глутатион регулирует активность одного из самых мощных фиброгенных цитокинов – трансформирующего фактора роста β (ТФР-β) [11].

Одним из лекарственных препаратов, способных восполнить эндогенный пул глутатиона, является N-ацетилцистеин. Наиболее известным исследованием по его применению у больных ИЛФ служит рандомизированное контролируемое исследование (РКИ) IFIGENIA (Idiopathic Pulmonary Fibrosis International Group Exploring N-Acetylcysteine I Annual) [12], в котором проводилось изучение эффективности и безопасности высоких дозировок N-ацетилцистеина (1800 мг/сут) по сравнению с плацебо в течение 52 нед. На фоне терапии N-ацетилцистеином отмечено достоверное замедление ухудшения жизненной емкости легких – ЖЕЛ (0,18 л, 9%;  $p=0,02$ ) и диффузионной способности легких – DLCO (0,75 ммоль/мин/кПа, 24%;  $p=0,003$ ). Однако летальность в течение 1 года между группами больных достоверно не различалась: 9% в группе N-ацетилцистеина и 11% в группе сравнения. Авторы полагают, что хотя значимого эффекта на улучшение выживаемости получено не было (вероятно, из-за недостаточного числа участников и относительно небольшого периода наблюдения), препарат

способен в незначительной степени замедлять прогрессирование заболевания.

### Комбинации

Наиболее популярным режимом противовоспалительной и антиоксидантной терапии до последнего времени являлась тройная комбинация, включающая преднизолон, азатиоприн и N-ацетилцистеин. Изучению этой комбинации по влиянию на выживаемость пациентов и возможность замедления прогрессирования ИЛФ было посвящено исследование PANTHER (Prednisone, Azathioprine, and N-acetylcysteine: A Study That Evaluates Response in IPF), результаты которого были представлены в мае 2012 г. [13]. В течение 60 нед проводилось сравнение тройной терапии с лечением только N-ацетилцистеином и плацебо у 238 пациентов с ИЛФ. Но уже в октябре 2011 г. исследование было приостановлено в связи с более высокими показателями смертности (11% vs 1%), госпитализации (29% vs 8%) и серьезных нежелательных явлений (31% vs 9%) в группе пациентов, получавших тройную комбинацию, в связи с чем тройная комбинация больше не может рекомендоваться для лечения больных ИЛФ.

### Антифиброзная терапия

Учитывая активную роль процессов фиброобразования в патогенезе ИЛФ, много внимания уделяется также изучению антифиброзной терапии, целью которой служат снижение депонирования коллагена в легочной ткани и ускорение его распада. К числу антифиброзных препаратов относятся D-пеницилламин, колхицин, интерферон- $\gamma$ -1b и пирфенидон.

D-пеницилламин был одним из первых препаратов этой группы. Его действие связано с подавлением синтеза коллагена, нормализацией соотношения между его растворимыми и нерастворимыми фракциями, что препятствует процессам фиброобразования в легочной ткани. Среди ИЗЛ наибольшее значение он имеет при лечении интерстициальных пневмоний, развившихся на фоне диффузных заболеваний соединительной ткани. В связи с серьезными побочными эффектами, которые по тяжести течения могут конкурировать с основным заболеванием, в настоящее время в качестве монотерапии D-пеницилламин употребляется редко, и при добавлении препарата к преднизолону преимуществ в лечении пациентов с ИЛФ выявлено не было.

К другим антифиброзным препаратам, на которые возлагали большие надежды, относятся колхицин, механизмами действия которого служат уменьшение продукции макрофагами фибронектина, инсулиноподобного фактора роста, снижение перехода проколлагена в коллаген, подавление миграции и пролиферации фибробластов. Ранее было показано, что добавление колхицина к преднизолону приводило к более медленному ухудшению функциональных показателей у пациентов с ИЛФ, однако применение комбинации не останавливало прогрессирование заболевания и к тому же имело большое количество побочных эффектов. Среди них встречались тошнота, рвота, диарея, нейро- и миопатия, лейкопения и тромбоцитопения. Аналогичные причины не позволили широко внедрить в практику препараты интерферона- $\gamma$ -1b.

В настоящее время наиболее перспективным антифиброзным препаратом является пирфенидон. Основными механизмами работы пирфенидона служит блокада митогенных эффектов профибротических цитокинов, подавление эффектов ТРФ- $\beta$ , снижение синтеза экстрацеллюлярного матрикса и в итоге – замедление пролиферации фибробластов.

В 2011 г. P.Noble и соавт. опубликовали результаты 2 РКИ – CAPACITY 1 и CAPACITY 2, проведенных в 110 медицинских центрах Европы, США и Австралии [14]. В исследованиях проводилось сравнение разных доз

пирфенидона, принимаемого 3 раза в день, по сравнению с плацебо у пациентов с ИЛФ (n=779) в течение 72 нед. Первичной конечной точкой служило изменение ЖЕЛ.

В исследование CAPACITY 1 вошли 344 пациента, которые в соотношении 1:1 были рандомизированы на группу лечения (пирфенидон 2403 мг/сут) и группу сравнения. В исследование CAPACITY 2 были набраны 435 пациентов с ИЛФ, которые в соотношении 2:2:1 были рандомизированы на группы активного лечения (пирфенидон 2403 мг/сут или 1197 мг/сут) и плацебо соответственно. Исследование завершили порядка 97% пациентов, которые через 72 нед лечения продолжали принимать изучаемый препарат и не были направлены на операцию трансплантации легких.

При изучении динамики форсированной ЖЕЛ (ФЖЕЛ) у исследуемых больных было отмечено закономерное ее снижение на протяжении периода исследования, но по сравнению с плацебо пирфенидон в дозе 2403 мг/сут показал менее выраженные темпы ее падения (межгрупповое различие составило 22,8%;  $p=0,005$ ). Замедление темпов прогрессирования падения ФЖЕЛ на фоне приема пирфенидона было отмечено как в процентном отношении к должной величине, так и в абсолютных значениях. Положительные изменения коснулись и функциональных резервов пациентов с ИЛФ. Через 72 нед лечения у всех пациентов было отмечено закономерное прогрессирование функциональных нарушений в виде снижения пройденной дистанции в тесте с 6-минутной ходьбой, однако у пациентов, принимавших пирфенидон в дозе 2403 мг/сут, это снижение было почти на 1/3 меньше, чем на фоне приема плацебо ( $p=0,0009$ ). К концу лечения пациентов с более выраженным прогрессированием заболевания, определяемым по снижению ФЖЕЛ свыше 10%, было существенно меньше среди принимавших пирфенидон, чем в группе плацебо (21% vs 31%;  $p=0,003$ ). Общая смертность и число смертей, связанных с ИЛФ, было несколько меньше среди пациентов, находившихся на активном лечении пирфенидоном, чем в группе сравнения. В целом при проведении метаанализа 2 исследований CAPACITY был сделан вывод о возможности снижения прогрессирования заболевания на фоне приема пирфенидона на 30%, что дает обнадеживающие результаты для пациентов и стало причиной для одобрения пирфенидона профильным комитетом Европы для лечения пациентов с ИЛФ.

Пирфенидон зарегистрирован как Esbriet® в Европе и Канаде; как Pirespa® в Японии и Южной Корее. Принимается препарат по 1 капсуле 3 раза в день, наращивая дозировку каждую неделю до 3 капсул 3 раза в день. Пожалуй, самой большой проблемой, сдерживающей широкое применение пирфенидона среди больных ИЛФ, является цена препарата, составляющая порядка 20 тыс. рублей на 1 мес лечения.

### Разработки

Продолжается активный поиск альтернативных препаратов для терапии ИЛФ. Ряд новых лекарственных средств, потенциально обладающих противовоспалительными и антифиброзными эффектами, представлен в табл. 2.

Продолжаются РКИ по изучению статинов, этанерцепта (антагониста фактора некроза опухоли  $\alpha$  – цитокина с митогенным эффектом на фибробласты и синтез коллагена), бозентана, амбризентана и мацитентана (ингибиторов рецепторов эндотелина), однако пока не достигнуты первичные конечные точки и не получены доказательства снижения прогрессирования болезни. Иммуносупрессанты – сиролимус, используемый после операции трансплантации и в лечении пациентов с лимфангиолейомиоматозом, и микофенолата мофетил, близкий к азатиоприну, – продолжают ис-

следоваться, однако в настоящее время не получено убедительных доказательств эффективности исследуемых веществ. Начавшееся активное применение антикоагулянтов, в частности, варфарина, в последующем было прекращено в связи с ростом серьезных нежелательных явлений.

И наконец, среди новых препаратов ингибитор тирозинкиназы нинтеданиб подает наибольшие надежды. Механизм его действия связан с воздействием на 3 типа рецепторов – рецепторы фактора роста фибробластов (FGFR), тромбоцитов (PDGFR) и эндотелия сосудов (VEGFR), принимающих участие в ангиогенезе, миграции, дифференцировке и пролиферации фибробластов, что в целом может вести к замедлению прогрессирования заболевания.

Очень важно отметить, что в последние годы благодаря фундаментальным исследованиям концепция патогенеза ИЛФ несколько изменилась. В настоящее время основой развития заболевания считают уже не как таковое воспаление, а усиление процессов фиброобразования при помощи ряда медиаторов и цитокинов, что роднит патогенез ИЛФ с патогенезом онкологических заболеваний. Отчасти это и послужило изменению термина «идиопатический фиброзирующий альвеолит» на ИЛФ, а также попыткам внедрения противовоспалительных препаратов в лечение пациентов с ИЛФ.

В настоящее время проводится ряд исследований нинтеданиба в лечении пациентов со злокачественными новообразованиями легких, яичников и, конечно, пациентов с ИЛФ. В РКИ TOMORROW, представленном L.Richeldi и соавт. в 2011 г. [15], были даны результаты применения нинтеданиба или молекулы BIBF1120 в разной дозировке в сравнении с плацебо у пациентов с ИЛФ, с оценкой основных функциональных показателей и выживаемости больных. Вторая фаза исследования продемонстрировала приемлемую эффективность и безопасность нового ингибитора тирозинкиназы в лечении пациентов с ИЛФ. Так, применение максимальной дозы препарата (150 мг 2 раза в сутки) сопровождалось уменьшением уровня ежегодного падения ФЖЕЛ наряду с улучшением ряда других показателей: уменьшением количества обострений ИЛФ и связанным с этим улучшением качества жизни больных, оцененном при помощи опросника SGRQ – St. George's Respiratory Questionnaire. Также отмечен и дозозависимый эффект: количество обострений ИЛФ было наименьшим в группе пациентов, получавших максимальную дозировку нинтеданиба, и наибольшим в группе плацебо (2,4 vs 15,7 на 100 пациенто-лет;  $p=0,02$ ). Среди побочных эффектов чаще всего встречались гастроинтестинальные, тяжесть их была небольшой или умеренной.

Помимо описанного исследования TOMORROW продолжают еще 2 исследования IMPULSIS по применению нинтеданиба в дозировке 300 мг/сут у пациентов с ИЛФ. Первичной конечной точкой выбран уровень ежегодного снижения ФЖЕЛ. Исследования начаты в 2011 г. и их результаты будут представлены в 2014 г.

В Европе нинтеданиб зарегистрирован как Vargatef® и предназначен для лечения рака легкого. Цена препарата ниже, чем пирфенидона, стоимость упаковки нинтеданиба 200 мг составляет порядка 40 тыс. рублей.

### Прогноз

Несмотря на обнадеживающие результаты всех исследований, ИЛФ по-прежнему остается хроническим прогрессирующим заболеванием, со средней медианой выживаемости от 2 до 5 лет. Характер течения заболевания предсказать сложно. Существуют как медленно прогрессирующие варианты, так и молниеносно протекающие. Чаще всего к более быстрому ухудшению и летальному исходу приводят именно обострения заболевания.



### Причины обострений

Среди причин обострений ИЛФ выделяют вирусные или бактериальные инфекции, хирургические манипуляции на легких, бронхоальвеолярный лаваж и проведение искусственной вентилизации легких. С учетом возможных причин в лечении обострений ИЛФ по показаниям используются кислородотерапия в случае гипоксемии, курсы ГКС, подключается легочная реабилитация, и при неэффективности всех методов пациент попадает в лист ожидания на трансплантацию легких.

В последние годы большое значение в развитии ИЛФ и его обострений придается ГЭРБ и микроаспирациям. Распространенность проксимального и дистального гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР), оцененного при помощи пищевой рН-метрии, составляет 67–88% и 30–71% соответственно. В 2011 г. опубликованы результаты исследования J.Lee и соавт. по изучению влияния приема антисекреторных препаратов для лечения ГЭР на выживаемость пациентов с ИЛФ [16]. В исследование были включены 204 пациента с ИЛФ. Симптом ГЭР были выявлены у 34% пациентов, ГЭР в анамнезе имелся у 45% пациентов. К моменту установления диагноза ИЛФ примерно 1/2 пациентов принимали препараты для лечения ГЭР (86 человек – ингибиторы протонной помпы, 12 – H<sub>2</sub>-гистаминоблокаторы), 11 пациентам в связи с ГЭР была проведена операция фундопликации по Ниссену. Независимым предиктором более высокой выживаемости наряду с более высокими показателями ФЖЕЛ и DLCO оказался и прием лекарств по поводу ГЭР, что подтверждает гипотезу о роли ГЭР и хронических микроаспираций в патофизиологии ИЛФ.

В июле 2013 г. J.Lee и соавт. опубликовали метаанализ результатов 3 РКИ по применению антисекреторных препаратов при ИЛФ [17]. Из 242 пациентов, определенных в группы плацебо во всех 3 исследованиях, 124 (51%) получали антисекреторные препараты (ингибиторы протонной помпы и H<sub>2</sub>-блокаторы) на момент включения в исследование. С учетом первоначальных демографических и функциональных показателей у больных, исходно получавших антисекреторные препараты, отмечено менее выраженное падение ФЖЕЛ через 30 нед наблюдения, чем среди не принимавших эту группу лекарственных средств (-60 мл vs -120 мл;  $p=0,05$ ), что подтверждает патогенетическую связь ГЭР и ИЛФ и требует более детального изучения необходимости включения антисекреторных препаратов в схему лечения пациентов с ИЛФ.

### Рекомендации

Принимая во внимание все многообразие лекарственных препаратов и сложность выбора возможных фармакологических путей лечения пациентов с ИЛФ, многие европейские страны выпустили свои согласительные рекомендации в отношении ведения этой категории пациентов. На рисунке приводим упрощен-



ную схему тактики ведения пациентов с ИЛФ в Испании, представленную на XXII ежегодном Конгрессе Европейского респираторного общества.

Согласно приведенной схеме первоначальная оценка состояния пациента с ИЛФ обязательно включает исследование спирометрии и бодиплетизмографии. В случае выявления легких и среднетяжелых функциональных нарушений (ФЖЕЛ > 50%, DLCO > 35%) пациенту назначают пирфенидон. При его непереносимости и развитии побочных эффектов возможно применение высоких доз N-ацетилцистеина. Каждые 3 мес в течение года производится динамическая оценка состояния больного. В случае стабилизации состояния (падение ФЖЕЛ < 10% и DLCO < 15% в течение года) лечение пирфенидоном продолжают. При прогрессировании вентиляционных нарушений (падение ФЖЕЛ > 10% и DLCO > 15% в течение года) к его приему добавляют N-ацетилцистеин либо при возможности включают пациента в клинические исследования, проводя оценку состояния каждые 3 мес. При исходно тяжелых вентиляционных нарушениях (ФЖЕЛ < 50%, DLCO < 35%) встает вопрос об антиоксидантной терапии и трансплантации легких. Схожие согласительные рекомендации были одобрены в Дании, Ирландии, Германии, Швеции, Австрии и Великобритании.

В скором времени и в нашей реальной клинической практике могут появиться доступные методы и схемы лечения больных ИЛФ.

#### Литература

1. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 277–304.
2. Travis WD, Humminghake G, King TE et al. Idiopathic Nonspecific Interstitial Pneumonia: Report of an American Thoracic Society Project. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 1338–47.

3. Raghu G, Collard HR, Egan JJ et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 788–824.
4. Авдеев С.Н., Чикина С.Ю., Капустина В.А. и др. Диффузные паренхиматозные заболевания легких: что нового мы узнали в 2011 году? *Рос. мед. журн.* 2012; 6: 265–71.
5. Bouros D. Idiopathic interstitial pneumonias: Classification revision. *Pneumon* 2010; 23 (4): 359–62.
6. Капустина В.А., Овчаренко С.И. Эволюция классификации интерстициальных заболеваний легких. Что нового дает пересмотр классификации 2012 г. (по результатам XXII конгресса Европейского респираторного общества). *Cons. Med.* 2013; 3 (15): 33–5.
7. Raghu G, Weycker D, Edelsberg J et al. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 810–6.
8. Olson AL, Swigris JJ, Lezotte DC et al. Mortality from pulmonary fibrosis increased in the United States from 1992–2003. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 277–84.
9. Ley B, Collard HR, King TE. Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 431–40.
10. Cantin AM, North SL, Fells GA et al. Oxidant-mediated epithelial cell injury in idiopathic pulmonary fibrosis. *J Clin Invest* 1987; 79: 1665–73.
11. Liu RM, Liu Y, Forman HJ et al. Glutathione regulates transforming growth factor-beta-stimulated collagen production in fibroblasts. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2004; 286: L121–8.
12. Demedts M, Bebr J, Buhl R et al. High-Dose Acetylcysteine in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2229–42.
13. The IPF clinical research network. *N Engl J Med* 2012; 366: 1968–77.
14. Noble PW et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet* 2011; 377: 1760–9.
15. Richeldi L, Costabel U, Selman M et al. Efficacy of a Tyrosine Kinase Inhibitor in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med* 2011; 365: 1079–87.
16. Lee JS, Ryu JH, Elicker BM et al. Gastroesophageal reflux therapy is associated with longer survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 1390–4.
17. Lee JS, Collard HR, Anstrom KJ et al. Anti-acid treatment and disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis: an analysis of data from three randomised controlled trials. *Lancet Respir Med* 2013; 1: 369–76.

## Роль антилейкотриеновых препаратов в терапии бронхиальной астмы

Л.А.Горячкина, А.Ю.Насунова  
ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России, Москва

### Из истории

Еще в древние времена целители обращали особое внимание на заболевание, основными симптомами которого являются приступы затрудненного дыхания/удушья, кашель, чувство стеснения, заложенности в груди, периодические эпизоды свистящего дыхания.

Позднее, в IV в. до н. э., введен и описан термин «астма», что в переводе с греческого означает «удушье». Именно с этого времени начинают системное изучение этого недуга, а также поиск причин его возникновения и методов лечения. Например, в качестве терапии Гиппократ предлагал вдыхать дым, который дает при сжигании трава эфедры. Этот метод стал прообразом ингаляционной терапии, т.е. вдыхания лекарственных средств с лечебной целью. В первом столетии н. э. греческий врач Аретей предлагает 1-ю классификацию астмы. Он различал 2 формы: при 1-й форме приступы удушья провоцируются холодным и влажным воздухом; при 2-й – физической нагрузкой. При этом Аретей отметил, что женщины чаще болеют бронхиаль-

ной астмой (БА), а мужчины чаще умирают от нее, дети же имеют самые лучшие перспективы для выздоровления.

Во втором столетии н. э. Гален изучает механизмы возникновения БА и причины, вызывающие приступы удушья. В XVII в. известный медик ван Гельмонт, страдающий от астмы, связал это заболевание с дымом и раздражающими веществами. Английский врач Томас Сиденхем считал причиной БА «засоренность» бронхов, а американский врач Эберли в 1830 г. отметил важную роль наследственности в возникновении БА. В 1900 г. БА связали с сенной лихорадкой. В XX в. были сделаны разные открытия в области патогенеза и подходов к терапии БА. Однако, несмотря на многочисленные исследования в этой области, на сегодняшний момент перед врачами стоит еще много вопросов.

### Актуальность проблемы

Патогенез и причины возникновения БА все же до конца не изучены, между тем заболеваемость БА растет во всем мире. По последним эпидемиологическим дан-

ным, БА является одним из самых распространенных хронических заболеваний, особенно среди детей, подростков и молодых людей, и вызывает беспокойство специалистов и ученых в области здравоохранения разных стран. Распространенность БА в мире колеблется от 4 до 10%, при этом среди взрослых этот показатель составляет от 2,2 до 5–7%, а среди детей достигает 10%. Болезнь поражает людей всех возрастных групп в независимости от расовой и этнической принадлежности [1–3]. Высокий процент распространенности заболевания среди детей по сравнению с предыдущими годами, возможно, связан с большей осведомленностью педиатров о данной патологии, что в конечном итоге приводит к своевременной постановке диагноза БА. К тому же стоит отметить, что лечение БА является весьма дорогостоящим. Так в России средняя стоимость лечения одного больного БА в год, по данным А.Г.Чучалина (2001 г.), составила 255 372 рубля (прямые затраты) + 159 338 рублей (непрямые затраты). В Европе (P.Godard и соавт., 2002) прямые затраты на лечение одного больного составляют от 263 евро в год при легком течении до 2782 евро в год при тяжелом течении БА. По оценкам Всемирной организации здравоохранения, ежегодно БА обуславливает потерю 15 млн так называемого DALY (Disability Adjusted Life Year – «года жизни, измененного или потерянного в связи с нетрудоспособностью»), что составляет 1% от общего всемирного ущерба от болезней [2–4]. Таким образом, БА является медицинской, социальной и экономической проблемой не только для пациента, но и для общества в целом.

### Факторы риска

Среди факторов риска развития и обострения заболевания выделяют внешние и внутренние. К внутренним факторам относят наследственную предрасположенность к атопии и бронхиальной гиперреактивности, ожирение, пол. Среди внешних факторов выделяют проживание в экологически неблагоприятных промышленных районах, насыщенность воздуха аэроаллергенами (например, большая частота распространенности БА в регионах с влажным и теплым климатом, нежели в высокогорных районах), инфекции дыхательных путей и сроки контакта с возбудителями в первые годы жизни, производственные сенсибилизации, курение табака, как активное так и пассивное, внутрижильные условия, что увеличивает риск возникновения заболевания у генетически предрасположенных лиц [5, 6].

### Определение

Согласно рекомендациям Глобальной стратегии лечения и профилактики БА (GINA – The Global Initiative for Asthma, пересмотр 2011 г.) современное определение БА выглядит следующим образом: БА – это хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, в котором принимают участие многие клетки и клеточные элементы. Хроническое воспаление обуславливает развитие бронхиальной гиперреактивности, которая приводит к повторяющимся эпизодам свистящих хрипов, одышки, чувства заложенности в груди и кашля, особенно по ночам или ранним утром. Эти эпизоды обычно связаны с распространенной, но изменяющейся по своей выраженности обструкции дыхательных путей в легких, которая часто бывает обратимой либо спонтанно, либо под действием лечения.

### Воспаление

Аллергическое воспаление в дыхательных путях характеризуется активацией тучных клеток, увеличением числа и активацией эозинофилов, повышением количества Т-лимфоцитов, которые выделяют медиаторы, вызывающие симптомы астмы. Структурные

клетки дыхательных путей также продуцируют медиаторы воспаления и поддерживают персистенцию воспаления в дыхательных путях. Идентифицировано свыше 100 разных медиаторов, опосредующих воспаление при астме (хемокины, цистеиниловые лейкотриены – ЛТ, цитокины, гистамин, оксид азота, простагландин D<sub>2</sub>). Под действием медиаторов потенцируется воспаление, снижается бронхиальная проходимость, возникает бронхиальная гиперреактивность дыхательных путей. В результате – гладкая мускулатура дыхательных путей способна сокращаться под влиянием специфических и неспецифических раздражителей с клиническими проявлениями в виде периодически повторяющихся эпизодов свистящего дыхания, одышки, чувства стеснения, заложенности в грудной клетке, кашля, особенно в ночные или предутренние часы. Возникновению гиперреактивности дыхательных путей способствуют и невральные механизмы. Вследствие отека, инфильтрации клетками воспаления, гиперпродукции слизи, сокращения дыхательной мускулатуры, десквамации эпителия возникают острые эпизоды снижения бронхиальной проходимости. Обструкция дыхательных путей вариабельна и часто обратима. Кроме того, наблюдаются структурные изменения, которые приводят к процессу ремоделирования. Ремоделирование включает увеличение количества гладкомышечных волокон, гиперемии с усилением васкуляризации в субэпителиальных тканях, утолщение базальных мембран и субэпителиальные депозиты разных структурных белков. Структурные изменения коррелируют с тяжестью заболевания и могут стать причиной снижения обратимости обструкции бронхов [6, 7].

### Классификация

Современная классификация БА, предложенная GINA, основана на оценке степени контроля БА на текущий момент. БА находится под контролем, если у больного отсутствуют ночные и дневные симптомы, нет выраженных обострений, нет необходимости или снижена потребность в быстродействующих симптоматических средствах ( $\beta_2$ -агонистах), сохраняется нормальная жизненная активность, в том числе и физическая, показатели функции внешнего дыхания близки к нормальным величинам [8, 9].

### Контроль симптомов

В настоящее время выделяют 3 уровня контроля симптомов БА (контролируемая, частично контролируемая и неконтролируемая), что отражает ступенчатый подход к терапии БА. Так, если контроль не достигнут через 1–3 мес, необходимо рассмотреть возможность повышения дозы базисного препарата или объема терапии после анализа правильности техники ингаляций, комплаентности, контроля окружающей среды, лечения по поводу сопутствующего ринита и, возможно, диагностики. В тех случаях, когда контроль был достигнут как минимум на 3 мес, следует рассмотреть возможность снижения дозы базисного препарата [2].

### Противовоспалительная терапия

В качестве противовоспалительной базисной терапии широко используются ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) в разных дозах, что обеспечивает длительный контроль заболевания. ИГКС являются препаратами выбора для лечения среднетяжелой и тяжелой астмы, а также показаны всем больным с персистирующими симптомами, независимо от степени тяжести, так как при любой форме астмы в слизистой дыхательных путей присутствуют все элементы хронического воспаления [10]. ИГКС обладают выраженным местным противовоспалительным действием, способ-



ствуют уменьшению отека слизистой оболочки и гиперреактивности бронхов и как следствие – улучшают показатели функции внешнего дыхания. Обязательное при проведении комплексной противовоспалительной терапии, направленной на достижения контроля БА, необходимо учитывать возраст пациента, спектр симптомов, ответ на лечение, провоцирующие заболевание факторы, а также выраженность и тип воспаления в дыхательных путях.

### Фенотипирование

В связи с этим одним из относительно новых подходов к данному заболеванию является фенотипирование БА: генетическое, биологическое, клиническое. Концепция фенотипирования рассматривает БА в качестве неоднородного заболевания как по клиническим проявлениям, так и по ответу на терапию [9]. Так, например, в педиатрической практике, в 2008 г. экспертами Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии (EAACI – European Academy of Allergy and Clinical Immunology) и Американской академии аллергологии, астмы и иммунологии (AAAAI – American Academy of Allergy, Asthma and Immunology) было предложено выделить 4 фенотипа БА у детей старше 2 лет (PRACTALL initiative – Practical Allergology initiative): аллергениндуцированную, вирусиндуцированную астму, астму физического напряжения и «неопределенную» астму. А в 2010 г. эксперты GINA согласились с наличием определенной когорты больных, для которых ступенчатый подход недостаточно оптимален, и выделили 2 основных фенотипа БА – с эозинофильным воспалением (при котором ИГКС эффективны) и нейтрофильным воспалением (при котором ИГКС менее эффективны) [11]. Соответственно, разные фенотипы БА требуют индивидуального подхода к лечению конкретного пациента с учетом всех факторов, формирующих заболевание. Еще до недавнего времени лечение БА заключалось только в назначении ИГКС и  $\beta_2$ -агонистов короткого действия с минимальным применением таких препаратов, как кромоны и теофиллины. На современном этапе для лечения БА используются разные варианты комбинированной терапии, в том числе и антилейкотриеновые препараты, так как они избирательно способны влиять на механизм связывания ЛТ с рецепторами, который является частью аллергического воспаления при БА.

### Роль лейкотриенов

Роль ЛТ в патогенезе БА заключается в усилении секреции слизи, подавлении ее клиренса, увеличении выработки катионных белков, повреждающих эпителиальные клетки. ЛТ усиливают приток эозинофилов, повышают проницаемость кровеносных сосудов. Они приводят к сокращению гладких мышц бронхов, способствуют миграции клеток, участвующих в развитии воспалительного процесса (активированные Т-клетки, тучные клетки, эозинофилы). В легких ЛТ (ЛТС<sub>4</sub>, ЛТD<sub>4</sub> и ЛТЕ<sub>4</sub>; Cys-ЛТs) образуются за счет окислительного метаболизма арахидоновой кислоты с участием фермента 5-липоксигеназы [12]. ЛТ могут быть классифицированы в зависимости от их химической структуры и биологической активности:

а) цистеинил-ЛТ, а именно: ЛТС<sub>4</sub>, ЛТD<sub>4</sub> и ЛТЕ<sub>4</sub>, содержащие разные аминокислотные остатки;

б) ЛТВ<sub>4</sub> – дигидроксикислота. Цистеинил-ЛТ опосредуют многие реакции, воздействуя на клетки дыхательных путей. В частности, ЛТС<sub>4</sub> и В<sub>4</sub> воздействуют на клетки гладкой мускулатуры и эндотелиальные клетки и тем самым увеличивают секрецию слизи и плазматическую экссудацию, а ЛТВ<sub>4</sub> является активным хемокинетическим и хемотаксильным агентом и основным фактором активации и хемотаксиса лейкоцитов в аллергических реакциях немедленного типа [13, 14].

В некоторых исследованиях были описаны случаи обнаружения ЛТЕ<sub>4</sub> в моче больных БА, и его увеличение связывали с воздействием антигена на atopических астматиков или с приемом аспирина аспириночувствительными пациентами [14, 15]. Ингаляция ЛТС<sub>4</sub>, D<sub>4</sub> и E<sub>4</sub>, как и вдыхание гистамина, приводят к бронхоспазму. Однако при этом концентрация ЛТ может быть в 1000 раз меньшей, чем концентрация гистамина; ЛТ воздействуют преимущественно на крупные бронхи. В дополнение к проявлениям острой фазы воспаления дыхательных путей Cys-ЛТ играют определенную роль в процессе ремоделирования дыхательных путей, ведущих к прогрессирующему снижению функции легких, и наблюдаются у некоторых больных БА.

Однако БА – не единственное патологическое состояние, в котором задействован синтез ЛТ. ЛТ обнаруживаются в бронхиальных лаважах пациентов с эссенциальной легочной гипертензией, острым респираторным дистресс-синдромом и системной красной волчанкой, а также у пациентов с муковисцидозом [15].

### Рецепторы

Установлено, что ЛТ связываются с рецепторами, локализованными на плазматических мембранах клеток. Выделено 3 основных типа рецепторов ЛТ:

- 1) рецептор ЛТ<sub>1</sub> к ЛТС/D/E<sub>4</sub>. Этот рецептор опосредует бронхоконстрикторный эффект ЛТ;
- 2) рецептор ЛТ<sub>2</sub> к ЛТС/D/E<sub>4</sub>; ему принадлежит важная роль в контроле над сосудистой проницаемостью;
- 3) рецептор ЛТВ<sub>4</sub> опосредует хемотаксический эффект ЛТ.

### Антилейкотриеновые субстанции

Представления о ЛТ как о медиаторах воспаления, позволили разработать концепцию создания класса лекарственных препаратов, получивших название «антилейкотриеновые субстанции». Основным представителем этой группы лекарственных средств является препарат монтелукаст. Он обладает пероральной активностью и с высокой степенью сродства и избирательностью связывается с Cys-ЛТ<sub>1</sub>-рецепторами и препятствует взаимодействию с ними цистеиниловых ЛТ. Клиническая эффективность монтелукаста доказана более чем в 50 контролируемых исследованиях, включающих в общей сложности более 25 тыс. пациентов. Результаты этих исследований доказали высокую клиническую эффективность, безопасность и хорошую переносимость монтелукаста как у взрослых, так и у детей [16–18]. Особое практическое значение антилейкотриеновые препараты имеют при БА физического усилия, аспириновой БА, а также в тех случаях, когда у пациента с астмой одновременно наблюдается аллергический ринит. Кроме того, монтелукаст необходимо назначать при отсутствии возможности применения ИГКС, например, у пациентов со стероидофобией или невозможностью обучения технике ингаляции. Недавно в Российской Федерации зарегистрирован монтелукаст под торговым названием Синглон® (Гедеон Рихтер, Венгрия) [19]. Препарат выпускается в жевательных таблетках по 4 и 5 мг; таблетках по 10 мг, 14 и 28 таблеток в упаковке. Назначается 1 раз в сутки. Суточная доза зависит от возраста пациента: по 4 мг – в 2–4 года, 5 мг – в 5–14 лет, 10 мг – взрослым и детям старше 15 лет.

### Показания к применению:

- в качестве дополнительной терапии для лечения персистирующей БА легкой и средней степени тяжести у пациентов, у которых заболевание не контролируется приемом ИГКС; используемые при необходимости  $\beta_2$ -агонисты кратковременного действия не обеспечивают должного клинического эффекта;
- как альтернативная терапия низким дозам ИГКС для пациентов с персистирующей БА легкой степе-

ни тяжести без выраженных приступов в предшествующий период, требующих перорального приема глюкокортикостероидов;

- для пациентов, не способных применять ИГКС.

### Эффективность

Изучена клиническая эффективность препарата Синглон® (монтелукаст натрия) при лечении 250 больных детей с острым обструктивным бронхитом (ООБ) и БА в остром периоде. Основную группу составили 115 больных детей, которым был назначен Синглон®. В контрольную группу включены 135 маленьких пациентов, которые получали стандартную консервативную терапию  $\beta_2$ -агонистами. В результате применения препарата Синглон® клинико-функциональный эффект достигался уже в течение первых 6–8 ч, тогда как в контрольной группе подобный эффект происходил через 12 ч и более. В 87% случаев при ООБ терапия препаратом Синглон® сократила количество используемых медикаментов, при БА – в 67% случаев. При этом общая эффективность препарата Синглон® доказана данными физикальных изменений, лабораторных и спирографических показателей и составила при ООБ и БА в среднем от 62 до 83% соответственно. Следует особо отметить переносимость препарата маленькими пациентами и практически отсутствие побочных явлений (общее количество побочных эффектов в исследовании составило менее 2%), удобную форму применения, что позволяет рекомендовать препарат Синглон® в составе комплексной терапии в лечении и профилактике ООБ и БА у больных детей.

### Выводы

Подводя итоги, можно сказать, что применение препарата Синглон® 1 раз в сутки эффективно, безопасно и способствует улучшению общего состояния, уменьшению бронхообструктивного синдрома, купированию физикальных изменений, нормализации лабораторных показателей. Именно поэтому Синглон® должен быть в арсенале каждого врача.

### Литература

1. Беляева Л.М. *Атопический дерматит и аллергический ринит у детей и подростков*. Минск: В.И.З.А. ГРУПП, 2006.
2. *From the Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma (GINA), 2011 [Electronic resource].* <http://www.ginasthma.org>
3. Чучалин А.Г. *Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы*. М.: Атмосфера, 2007; с. 104.
4. Горячкина Л.А., Дробик О.С., Битеева Д.В., Фомина Д.С. *Антагонисты лейкотриеновых рецепторов в лечении бронхиальной астмы*. Вестн. семейной медицины. 2010; 5–6: 6–10.
5. Жерносек В.Ф., Дюбкова Т.П. *Аллергические заболевания у детей. Руководство для врачей*. Минск: Новое знание, 2003.
6. Жерносек В.Ф. *Новые подходы к пониманию бронхиальной астмы согласно рекомендациям международного консенсуса по детской астме*. Семейный доктор. 2012; 1: 51–6.
7. Papadopoulos NG, Arakawa H, Carlsen K-H et al. *International consensus on (ICON) pediatric asthma*. Allergy 2012; 67: 976–97.
8. Битеева Д.В., Дробик О.С., Горячкина Л.А. *Цели лечения бронхиальной астмы и современные подходы к их достижению. Эффективная фармакотерапия*. 2012; 1: 26–8.
9. Beasley R. *The Global Burden of Asthma Report. Global Initiative for Asthma (GINA) 2007*.
10. Lazarus SC, Chincilli VM, Rollings NJ et al. *Smoking affects response to inhaled corticosteroids or leukotriene receptor antagonists in asthma*. Am J Respir Crit Care Med 2007; 175 (8): 783–90.
11. *PRACTALL consensus report: Diagnosis and treatment of asthma in childhood*. Allergy 2008; 63: 5–34.
12. Holgate ST, Peters-Golden M, Panettieri RA, Henderson WR. *Roles of cysteinyl leukotrienes in airway inflammation, smooth muscle function, and remodeling*. J Allergy Clin Immunol 2003; 111 (Suppl. 1): S18–S34.
13. Мачарадзе Д.Ш., Шанидзе М.А., Джиншариани И.Р. и др. *Распространенность аллергических заболеваний у детей по данным литературы и ISAAC. Астма: официальный орган ассоциации «Интерастма – СНГ»*. 2005; 6 (1/2): 11–7.
14. McGill V, Vadyal DK, Verghese A. *Efficacy and safety of montelukast add-on therapy in allergic rhinitis*. Methods Find Exp Clin Pharmacol 2010; 32 (9): 669–74.
15. Беляева Л.М., Микутьчик Н.В., Войтова Е.В., Панулина Н.И. *Местно антилейкотриеновых препаратов в лечении детей с бронхиальной астмой*. Медицинские новости. 2013; 5: 28–34.
16. Bisgaard H et al. *Study of montelukast for the treatment of respiratory symptoms of post-respiratory syncytial virus bronchiolitis in children*. Am J Respir Crit Care Med 2008; 178 (8): 854–60.
17. Bisgaard H et al. *Montelukast reduces viral-induced asthma exacerbations: The PREVIA Study*. Eur Respir J 2004; 24: 212s.
18. Bisgaard H et al. *Efficacy of montelukast in patients aged 2 to 5 years with mild asthma*. Eur Respir J 2004; 24 (Suppl. 48): 2350.
19. Ульрих В., Балахандра Дасс С. *Обзор современных данных о результатах применения монтелукаста при монотерапии легкой астмы у детей*. М., 2010.

## Современные подходы к лечению хронической сердечной недостаточности у больных хронической обструктивной болезнью легких

Н.А.Кароли, А.П.Ребров

ГБОУ ВПО Саратовский государственный медицинский университет им. В.И.Разумовского Минздрава России

Патологии сердечно-сосудистой и респираторной систем по-прежнему остаются ведущими причинами смертности во всем мире, а их сочетание является одним из распространенных в клинической практике и предопределяет неблагоприятный прогноз. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и хроническая сердечная недостаточность (ХСН) являются двумя часто встречающимися в клинической практике заболеваниями: 14 млн американцев страдают ХОБЛ и 5 млн – ХСН [1, 2]. ХОБЛ – болезнь 2-й половины жизни, развивается в большинстве случаев после 40 лет, и, как правило, к этому времени по-

является сопутствующая патология. По данным разных авторов, в 62% наблюдений среди больных ХОБЛ старших возрастных групп выявлена ХСН. Распространенность ХСН в популяции составляет не менее 1,8–2%, а среди лиц старше 65 лет частота встречаемости возрастает до 6–10%, при этом декомпенсация становится самой частой причиной госпитализации больных пожилого возраста. ХОБЛ – одно из наиболее частых коморбидных состояний у больных ХСН, с которыми в то же время связаны проблемы с поздней диагностикой ХСН и терапевтической некомплаентностью, прежде всего с отсутствием приема  $\beta$ -адреноблокаторов ( $\beta$ -АБ) [3].

В России ХОБЛ является одной из важных после артериальной гипертензии – АГ (88% случаев) и ишемической болезни сердца – ИБС (59%), причин развития ХСН (13%) [4]. Таким образом, ХОБЛ в сочетании с ХСН составляют опасный дуэт, требующий особого внимания.

Сочетание ХОБЛ и ХСН представляет определенные трудности для диагностики и лечения. Эти заболевания имеют общие факторы риска, схожие черты клинической картины и общность некоторых звеньев патогенеза. В настоящее время проблему взаимосвязи ХОБЛ и кардиоваскулярной патологии можно обсуждать как с позиции простого сочетания разных нозологических форм, так и с точки зрения создания при ХОБЛ условий, способствующих формированию АГ, ИБС, ХСН. Развитие при ХОБЛ условий для формирования кардиоваскулярной патологии свидетельствует не просто о сочетании разных форм патологии, а о существовании сердечно-респираторного континуума, в котором ХОБЛ является не просто свидетелем, а непосредственным участником формирования АГ, ИБС, ХСН. В основе их развития лежит комплекс патогенетических механизмов, которые действуют непосредственно на органы-мишени или опосредованно через развитие повреждения сосудистой стенки и эндотелиальной дисфункции. К таким факторам относят гипоксемию в покое или при физической нагрузке, курение, оксидативный стресс, системное воспаление низкой градации [5].

Трудности медикаментозной терапии заключаются во взаимоисключающих подходах в лечении ХОБЛ с сопутствующей кардиоваскулярной патологией. Целью лечения являются контроль над течением, профилактика прогрессирования заболевания, снижение смертности, повышение толерантности к физическим нагрузкам, улучшение качества жизни (КЖ). Специалисты, как правило, уделяют внимание одной патологии при игнорировании сопутствующей, что отражается на самочувствии больного, клиническом исходе и прогнозе заболевания.

В настоящем обзоре суммированы данные об особенностях терапии ХСН у пациентов с ХОБЛ.

Современные международные многоцентровые исследования по изучению эффективности отдельных классов «кардиальных» препаратов и их комбинаций проводятся преимущественно у пациентов без сопутствующих заболеваний (в том числе ХОБЛ). В связи с этим при рассмотрении вопроса об особенностях терапии ХСН у больных ХОБЛ необходимо отметить недостаток, а порой и отсутствие данных рандомизированных клинических исследований по применению отдельных препаратов и их комбинаций в лечении этой категории пациентов.

Если обратиться к существующим рекомендациям по ведению и лечению пациентов с ХОБЛ, то в них сказано, что «лечение сердечной недостаточности (СН) у пациентов с ХОБЛ должно проводиться в соответствии со стандартными рекомендациями, поскольку нет данных о том, что СН следует лечить иначе при наличии ХОБЛ» [6, 7]. Таким образом, обсуждая подходы к лечению ХСН у больных ХОБЛ, необходимо ориентироваться на Национальные рекомендации Общества специалистов по сердечной недостаточности (ОССН), Российского кардиологического общества (РКО) и Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ) по диагностике и лечению ХСН [4].

Согласно этим рекомендациям можно сформулировать 6 очевидных задач при лечении ХСН:

- предотвращение развития симптомной ХСН (для I стадии);
- устранение симптомов ХСН (для II–III),
- замедление прогрессирования болезни путем защиты сердца и других органов-мишеней – мозг, почки, сосуды (для I–III);

- улучшение КЖ (для II–III);
- уменьшение количества госпитализаций и расходов (для I–III);
- улучшение прогноза (для I–III).

Для решения поставленных задач используют медикаментозные и немедикаментозные методы лечения. В этом обзоре мы обсудим лишь медикаментозные методы лечения ХСН.

Основная доказательная база по эффективности медикаментозной терапии связана с лечением пациентов с ХСН и низкой (менее 40%) фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ). Для пациентов с ХСН и нормальной (сохранной) систолической функцией сердца (ФВ ЛЖ более 40%) доказательных данных значительно меньше. В связи с этим современные Национальные рекомендации по лечению ХСН подразделены отдельно на две соответствующие части [4]. Согласно этим рекомендациям все лекарственные средства для лечения ХСН у больных со сниженной ФВ ЛЖ делятся на 2 основные группы:

- препараты, доказавшие способность к снижению смертности и заболеваемости при ХСН;
- препараты, не доказавшие влияния на прогноз при ХСН, улучшающие симптоматику в определенных клинических ситуациях.

В свою очередь, препараты, доказавшие способность к снижению смертности и заболеваемости при ХСН, делятся на 2 группы:

- препараты, применяемые у всех больных;
- препараты, применяемые в определенных клинических ситуациях.

К препаратам, применяемым у всех больных, относятся ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента – ИАПФ (IA), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) при непереносимости и развитии нежелательных явлений при назначении ИАПФ (IIA A), β-АБ (IA), ивабрадин (IIA C) при непереносимости β-АБ и синусовом ритме с частотой сердечных сокращений (ЧСС) более 70 уд/мин, антагонисты минералокортикоидных рецепторов – АМКР (IA). На сегодня именно сочетание 3 нейрогормональных модуляторов (ИАПФ + β-АБ + АМКР) – обязательная схема лечения больных с тяжелой ХСН.

### Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

ИАПФ показаны всем больным с ХСН независимо от стадии заболевания. Т.Cohn (1998 г.) назвал ИАПФ «золотым стандартом» терапии ХСН. В 1995 г. в классическом метаанализе, включавшем более 7100 больных, была продемонстрирована способность ИАПФ к снижению риска смерти больных ХСН на 23% [4]. Эти результаты неоднократно подтверждены в ряде исследований и метаанализов, показавших, что положительные эффекты ИАПФ не зависят от возраста больных, сохраняются при любой степени тяжести ХСН (I–IV функциональный класс – ФК). Этот класс лекарств, безусловно, относится к препаратам I-й линии в лечении ХСН. Это связано с тем, что, по данным проведенных исследований, ИАПФ обладают важными положительными эффектами, к которым относятся: эффективное снижение артериального давления – АД, уменьшение гипертрофии миокарда, нефропротективное действие, улучшение диастолической функции миокарда, переносимости физических нагрузок, положительное влияние на функцию эндотелия, уменьшение оксидативного стресса и др. Применение ИАПФ достоверно снижает риск развития повторного инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения. Указанные эффекты позволяют использовать ИАПФ при систолической дисфункции ЛЖ, АГ, остром инфаркте миокарда для гемодинамической разгрузки, вторичной профилактике сердечно-сосуди-

стных катастроф. У больных ХОБЛ с легочной гипертензией использование ИАПФ приводит к уменьшению гипертрофии миокарда обоих желудочков, но давление в малом круге кровообращения снижается незначительно [8].

В настоящее время можно выделить несколько основных положений по применению ИАПФ в лечении ХСН [4]:

- ИАПФ показаны всем больным ХСН и сниженной ФВ ЛЖ;
- ИАПФ улучшают клиническую симптоматику, КЖ, замедляют прогрессирование болезни, снижают заболеваемость и улучшают прогноз больных ХСН, а также предотвращают наступление клинически выраженной декомпенсации, т.е. позволяют решить все 6 задач при достижении цели, что означает успешное лечение ХСН;
- эти препараты эффективны от самых начальных стадий ХСН, включая бессимптомную дисфункцию ЛЖ, до самых поздних стадий декомпенсации;
- чем раньше начинается лечение, тем больше шансов на успех и продление жизни пациентов;
- неназначение ИАПФ не может считаться оправданным и ведет к сознательному повышению риска смерти декомпенсированных больных.

В России зарегистрировано 11 ИАПФ, которые имеют в качестве показания ХСН: беназеприл, зофеноприл, каптоприл, квинаприл, лизиноприл, периндоприл, спираприл, рамиприл, фозиноприл, цилазаприл, эналаприл. Считается, что существует определенный класс-эффект при использовании ИАПФ в лечении ХСН. Также мы понимаем, что степень доказанности эффективности разных препаратов при лечении ХСН весьма разнообразна [4]. Максимальную степень доказанности в лечении ХСН всех стадий имеют 2 препарата – эналаприл и каптоприл (уровень рекомендации I, степень доказанности A). Исходя из существующей доказательной базы, именно этим препаратам следует отдавать предпочтение в терапии ХСН. Имеются соответствующие исследования, показавшие эффективность в лечении и профилактике ХСН фозиноприла, периндоприла и лизиноприла (уровень рекомендаций I, степень доказанности B). Таким образом, в первую очередь 5 ИАПФ (каптоприл, эналаприл, лизиноприл, периндоприл и фозиноприл) могут быть рекомендованы для профилактики и лечения ХСН, хотя это не исключает возможности применения и других представителей этого класса. Для профилактики ХСН у пациентов с хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой системы (в частности, ИБС) возможно использование 3 ИАПФ – периндоприла, рамиприла и трандолаприла (класс рекомендаций I, степень доказанности A). Причем степень доказанности профилактики ХСН при ИБС максимальна для периндоприла [4].

Имеются данные, что прием ИАПФ ассоциируется со снижением смертности пожилых пациентов с ХОБЛ, госпитализированных по поводу обострения [9, 10]. Также появляются доказательства того, что ИАПФ могут оказывать благоприятное воздействие на функцию скелетных мышц и сердечно-сосудистую заболеваемость у больных ХОБЛ [11]. Существуют данные о том, что повышение активности ренин-ангиотензиновой системы может вносить вклад в патогенез и прогрессирование ХОБЛ. Назначение ИАПФ больным ХОБЛ оправдывается не только их гипотензивным эффектом, но и способностью указанных препаратов снижать давление в легочной артерии у этой категории пациентов.

Из побочных эффектов этой группы препаратов у пациентов с сочетанной кардиореспираторной патологией наибольшее внимание вызывает возможность развития сухого кашля. Способность ИАПФ тормозить активность кининазы II, повышая уровень брадикини-

на крови, обуславливает появление кашля у 5–25% больных [12]. Кашель обычно описывается как сухой, раздражающий, стойкий, редко продуктивный. Кашель очень мучительный и, как правило, требует отмены препарата. Кашель является дозозависимым симптомом. Обычно кашель появляется вскоре после назначения препарата, однако может развиваться и через месяцы и даже годы приема. В то же время не показано увеличение вероятности развития кашля у пациентов с респираторными заболеваниями по сравнению с больными без них. Этот кашель не связан с бронхоспазмом, но способен спровоцировать приступ бронхиальной астмы. В его купировании эффективны ингаляции кромогликата натрия или комбинация с препаратом из группы дигидропиридиновых антагонистов кальция. Замена ИАПФ другим препаратом этой же группы (например, квинаприла на фозиноприл) устраняет кашель в единичных случаях. У пациентов может быть и аллергия на сульфгидрильную группу некоторых ИАПФ (каптоприл, зофеноприл).

Сложность заключается также в диагностике причин развития кашля у пациентов с респираторными заболеваниями, которые получают ИАПФ. Например, появление брадикининового кашля может ошибочно трактоваться как обострение ХОБЛ и приводить к неоправданному изменению лечебной тактики – усилению противовоспалительной и бронходилатирующей терапии. В связи с этим очень важно мониторировать симптомы заболевания и оценивать появление кашля в совокупности с другими клиническими симптомами (например, нарастание одышки, усиление бронхообструкции аускультативно и при исследовании функции внешнего дыхания) для своевременного решения вопроса о наличии у пациента обострения ХОБЛ и ИАПФ-индуцированного кашля.

Назначение всех ИАПФ начинается с маленьких доз, при их постепенном (не чаще 1 раза в 2–3 дня, а при системной гипотонии еще реже – не чаще 1 раза в неделю) титровании до оптимальных (средних терапевтических) доз. При отсутствии клинических противопоказаний (и снижения АД) необходимо пытаться увеличивать дозу до рекомендованной (терапевтической) дозы. ИАПФ можно назначать больным ХСН при уровне систолического АД выше 85 мм рт. ст. При исходно низком систолическом АД (85–100 мм рт. ст.) эффективность ИАПФ сохраняется, поэтому их всегда и обязательно следует назначать, снижая стартовую дозу в 2 раза (для всех ИАПФ) [4].

При развитии серьезных нежелательных явлений и/или отсутствии эффекта от применения ИАПФ можно попробовать терапию БРА.

### Блокаторы рецепторов ангиотензина II

При необходимости блокады ренин-ангиотензиновой системы применение БРА может быть лучшей альтернативой, потому что в отличие от ИАПФ препараты этой группы лишены основных побочных действий ИАПФ, например, кашля. В то же время существуют данные литературы о том, что не все препараты этой группы полностью лишены ИАПФ-связанных побочных эффектов. Так, указывается на способность лозартана вызывать бронхоконстрикцию за счет ингибирования эндогенного оксида азота в дыхательных путях и развития кашля у 25% пациентов [13].

В современных Национальных рекомендациях по лечению СН отражена эффективность только 3 БРА – кандесартана, валсартана и лозартана, которые могут применяться для лечения ХСН при непереносимости ИАПФ. Титрование доз БРА проводится по тем же принципам, что и ИАПФ [4].

В одном из исследований, проведенных в Германии, БРА хорошо переносились больными с III и IV стадией ХОБЛ, хотя они не улучшали силы дыхательной муску-

латуры или переносимость физической нагрузки [14]. Анализ канадской базы данных показал, что БРА способны улучшать как сердечно-сосудистые, так и респираторные исходы, особенно в сочетании со статинами [10].

Таким образом, основываясь на ограниченном количестве доступных данных, препараты группы БРА безопасны при лечении ХСН у пациентов с ХОБЛ.

### **β-Адреноблокаторы**

Более 60 лет изучаются β-АБ. Сегодня уже установлены их антиангинальные, кардиопротективные, антигипертензивные, антиаритмические свойства. Препараты этой группы могут использоваться в качестве антигипертензивных средств как в виде монотерапии, так и в комбинации с диуретиками, дигидропиридиновыми антагонистами кальция, ИАПФ. Эта группа препаратов является препаратами выбора при наличии стенокардии, перенесенного инфаркта миокарда, при тахикардии, СН. Выделены препараты, для которых показана способность предотвращать преждевременную клиническую смерть при разных ситуациях (например, бисопролол, небиволол, карведилол, метопролола сукцинат) [8].

В настоящее время преобладающей теорией является нейрогуморальная теория патогенеза ХСН, согласно которой активация нейрогормонов ведет к прогрессированию СН. Одним из таких нейрогормонов является норадреналин, который обеспечивает хроническую гиперактивацию симпатико-адреналовой системы (САС) у больных с декомпенсацией и определяет высокую смертность этих пациентов. Активность САС прогрессивно нарастает параллельно увеличению тяжести ХСН, причем, начиная со II стадии болезни или со II ФК, преобладающими становятся негативные дезадаптивные свойства катехоламинов. В связи с этим применение β-АБ становится наиболее целесообразным и эффективным у пациентов с клинически выраженной ХСН II–IV ФК [4]. Доказано, что гиперактивация САС способствует достоверному увеличению как риска внезапной смерти, так и смерти от прогрессирования декомпенсации. Основные цели применения β-АБ в лечении больных ХСН – это улучшение прогноза и снижение смертности. В настоящее время доказано, что β-АБ оказывают блокирующее действие и на некоторые другие нейрогормональные системы, ответственные за прогрессирование ХСН, – ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), эндотелиновую систему и систему цитокинов. Таким образом, β-АБ в лечении ХСН – это не только средства, блокирующие влияние катехоламинов на β-адренергические рецепторы (хотя это очень важно), но и комплексные нейрогормональные модуляторы, оптимально дополняющие эффекты ИАПФ. Негативные последствия гиперактивации САС максимально проявляются в результате чрезмерной стимуляции β<sub>1</sub>-рецепторов, поэтому использование β<sub>1</sub>-селективных β-АБ в лечении больных ХСН вполне обосновано и эффективно. Хотя имеются предположения, что использование β-АБ с дополнительными свойствами, например, β<sub>1</sub>-, β<sub>2</sub>-, α<sub>1</sub>-АБ карведилола или высокоселективного β-АБ небиволола, одновременно увеличивающего синтез оксида азота в эндотелиальных клетках, может быть более эффективным за счет дополнительных вазодилатирующих свойств (степень доказанности С). К настоящему времени завершено более 30 плацебо-контролируемых исследований, включающих более 20 тыс. больных ХСН, в них доказана способность β-АБ снижать смертность больных на 29%.

К положительным свойствам β-АБ при ХСН относится способность [4]:

- уменьшать дисфункцию и смерть кардиомиоцитов как путем некроза, так и апоптоза;

- уменьшать число гибернирующих кардиомиоцитов;
- при длительном применении за счет увеличения зон сокращающегося миокарда улучшать показатели гемодинамики;
- повышать плотность и аффинность β-адренорецепторов, которые резко снижены у больных ХСН;
- уменьшать гипертрофию миокарда;
- снижать ЧСС, что является «зеркалом» успешного применения β-АБ у больных ХСН. Уменьшение ЧСС минимум на 15% от исходной величины характеризует правильное лечение β-АБ больных ХСН;
- уменьшать степень ишемии миокарда в покое и при физической активности;
- несколько уменьшить частоту желудочковых аритмий;
- оказывать антифибрилляторное действие, что снижает риск внезапной смерти.

Таким образом, наряду с улучшением прогноза β-АБ уменьшают степень ремоделирования сердца, т.е. оказывают кардиопротекторное действие, позволяющее замедлять прогрессирование декомпенсации и число госпитализаций.

Безопасность β-АБ у больных ХОБЛ длительное время вызывала большие опасения. Несколько сообщений о развитии острого бронхоспазма при приеме β-АБ привели к исключению пациентов с коморбидной кардиореспираторной патологией из крупных исследований по изучению эффективности препаратов этой группы. Традиционно считается, что β-АБ противопоказаны при ХОБЛ из-за их бронхоконстрикторных свойств и «конкуренции» с β<sub>2</sub>-агонистами [15, 16]. Этим объясняется тот факт, что многие врачи избегают назначения β-АБ у пациентов с ХОБЛ [16–19]. Анализ частоты и причин смертельных исходов в исследовании VALLANT (14 700 больных, валсартан в сравнении с каптоприлом после острого инфаркта миокарда) показал, что при практически одинаковых показателях ФВ ЛЖ (34 и 35%) пациенты с ХОБЛ в сравнении с больными без ХОБЛ характеризовались более высокими показателями летальности от любых причин, сердечно-сосудистой смертности, внезапной смерти. При этом частота приема β-АБ в группе больных ХОБЛ была существенно ниже (51%) в сравнении с группой пациентов без ХОБЛ (72%) [20].

При назначении β-АБ происходит блокада не только β<sub>1</sub>-адренорецепторов, которая обуславливает антигипертензивный и кардиопротективный эффекты этих препаратов, но и β<sub>2</sub>-адренорецепторов, что приводит к спазму средних и мелких бронхов. Ухудшение вентиляции легких клинически проявляется усилением одышки и учащением дыхания. Дозу препарата, способную вызвать бронхоспазм, а также его тяжесть предсказать практически невозможно. Ряд авторов отмечают различия в «краткосрочных» и «долгосрочных» эффектах β-АБ [16]. Так, в начале приема отмечена возможность β-АБ повышать гиперреактивность дыхательных путей, что нивелируется при их длительном приеме.

В то же время селективные β<sub>1</sub>-АБ, например, атенолол и метопролол, которые имеют в 20 раз более высокое сродство к β<sub>1</sub>-рецепторам, чем к β<sub>2</sub>-рецепторам, с меньшей вероятностью способны вызвать бронхоспазм. Результаты метаанализа свидетельствуют, что у пациентов с ХОБЛ однократный прием или длительная терапия β-АБ не оказывают существенного влияния на объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>), ответ на прием β<sub>2</sub>-агонистов, использование ингаляторов или респираторные симптомы [21].

В настоящее время имеются веские доказательства того, что использование β-АБ снижает смертность у больных ХОБЛ с перенесенным инфарктом [16, 19, 22, 23]. Существуют также доказательства того, что исполь-



зование  $\beta$ -АБ у больных ХОБЛ может уменьшить риск обострений и улучшить выживаемость [7, 24]. Так, в одном из исследований с участием 2230 больных ХОБЛ было показано, что регулярный прием  $\beta$ -АБ снижает количество обострений ХОБЛ и риск летальных исходов на 27 и 30% соответственно. В другом крупном ретроспективном когортном исследовании (5977 пациентов) показано, что  $\beta$ -АБ на 22% снижают общую летальность.

В то же время в одном из недавних исследований было показано, что  $\beta$ -АБ снижают выживаемость у кислородозависимых пациентов с ХОБЛ [25]. Аналогичные данные были получены в другом более раннем рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, в котором было показано, что кардиоселективные  $\beta$ -АБ ухудшают бронхообструкцию у пациентов с ХОБЛ [26]. Также имеется информация о том, что некоторые  $\beta$ -АБ теряют свою кардиоселективность при применении в высоких дозах. При длительных (более 7 лет) наблюдениях установлено, что прием кардиоселективного  $\beta$ -АБ атенолола вызывал выраженное снижение ОФВ<sub>1</sub> на 200 мл в год у лиц, страдающих ХОБЛ и ИБС [8].

Бисопролол, метопролола сукцинат замедленного выведения, карведилол и небиволол достоверно уменьшают риск как внезапной смерти, так и смерти от прогрессирования ХСН, снижают частоту госпитализаций и риск смерти больных ХСН. Другие  $\beta$ -АБ, включая атенолол и метопролола тартрат короткого действия, не показали способности улучшать прогноз больных ХСН. Применение атенолола и метопролола тартрата для лечения больных ХСН нецелесообразно (класс рекомендаций III, степень доказанности А) [4]. Среди кардиоселективных  $\beta$ -АБ бисопролол имеет наименьшее влияние на легочную функцию у пациентов с ХОБЛ [27]. Исследования показали, что применение бисопролола при сочетании ХСН и ХОБЛ способствовало снижению ОФВ<sub>1</sub>, но без негативного влияния на симптомы и КЖ [28], а применение селективного  $\beta_1$ -АБ при сочетании ХСН и ХОБЛ действительно предпочтительнее, чем назначение неселективного  $\beta$ -АБ [29, 30].

Опыт последних лет показывает, что комбинированные неселективные  $\beta$ - и  $\alpha$ -АБ карведилол и лабеталол хорошо переносятся пациентами с ХОБЛ, которые не имеют обратной обструкции дыхательных путей. У больных ХОБЛ блокада  $\alpha$ -рецепторов может способствовать легкой бронходилатации, что компенсирует бронхоспазм, вызванный действием неселективного  $\beta$ -АБ [30–32].

Влияние карведилола на функцию легких сравнивали с селективными  $\beta$ -АБ метопрололом и бисопрололом у 35 пациентов с ХОБЛ и СН. ОФВ<sub>1</sub> была наименьшей на карведилоле и наилучшей на бисопрололе: карведилол 1,85 (95% доверительный интервал – ДИ 1,67–2,03); метопролол 1,93 (95% ДИ 1,73–2,14); бисопролол 2,0 (95% ДИ 1,79–2,22). Однако результаты теста с 6-минутной ходьбой у пациентов на терапии разными препаратами не отличались [29]. В других работах при применении карведилола или лабеталола не было отмечено значимых изменений ОФВ<sub>1</sub>. В 2 ретроспективных исследованиях была показана хорошая переносимость карведилола у более 80% пациентов с коморбидной патологией [23].

Все имеющиеся данные по комбинированным неселективным  $\beta$ - и  $\alpha$ -АБ основаны на наблюдательных или небольших клинических исследованиях. Также карведилол можно рассматривать в качестве возможного препарата при лечении пациентов с ХОБЛ с сопутствующей СН [16].

В лечении пожилых больных ХСН (старше 70 лет) доказан эффект небиволола, обладающего и высоким профилем безопасности. Небиволол представляет III поколение  $\beta$ -АБ с высокой  $\beta_1$ -селективностью и сосудорас-

ширяющими свойствами. Небиволол также является эффективным препаратом у пациентов с ХОБЛ и ХСН. Респираторные эффекты небиволола были широко исследованы на животных моделях, у здоровых добровольцев и в клинических испытаниях у пациентов с ХОБЛ и астмой. В отличие от других  $\beta$ -АБ небиволол, который вызывает эндогенную продукцию оксида азота и влияет на окислительный каскад, оказался клинически хорошо переносимым у пациентов с респираторными заболеваниями. Ретроспективный анализ показывает, что другие  $\beta$ -АБ, рекомендованные для лечения ХСН, – бисопролол и метопролола сукцинат замедленного выведения также снижают риск госпитализаций и улучшают прогноз больных ХСН старше 65 лет.

У всех больных ХСН с ФВ менее 40%, не имеющих противопоказаний к назначению  $\beta$ -АБ, должны применяться  $\beta$ -АБ [4]. Тем не менее при обычных клинических ситуациях  $\beta$ -АБ должны использоваться только вместе с ИАПФ и у больных, у которых достигнута стабилизация состояния. Важно помнить, что  $\beta$ -АБ не относятся к числу средств «скорой помощи» и не могут выводить больных из состояния декомпенсации и гипергидратации. В подавляющем большинстве случаев терапия начинается с применения ИАПФ с возможно более быстрым добавлением  $\beta$ -АБ. Начинать лечение  $\beta$ -АБ следует с малых доз с медленным наращиванием дозы. В редких клинических ситуациях (преобладание выраженной тахикардии при невысоком АД, когда одновременное назначение ИАПФ и  $\beta$ -АБ затруднено) можно начать терапию с  $\beta_1$ -селективного  $\beta$ -АБ бисопролола с последующим присоединением ИАПФ. Наиболее оправдан такой порядок лечения при исходно низкой ФВ менее 28% (класс рекомендаций IВ, степень доказанности В) [4]. Незначительное ухудшение респираторных симптомов или падение ОФВ<sub>1</sub> в начале терапии ХОБЛ не должно вести к их отмене. Необходимо динамическое наблюдение за пациентами и в случае персистирования или нарастания симптомов – отмена  $\beta$ -АБ [16].

Конечная цель в любом случае – это максимально быстрый перевод больных ХСН на комбинацию ИАПФ +  $\beta$ -АБ или  $\beta$ -АБ + ИАПФ. Лечение  $\beta$ -АБ при ХСН должно начинаться осторожно, с 1/8 терапевтической стартовой дозы. Чтобы не вызвать ухудшения течения ХОБЛ, назначать  $\beta$ -АБ следует при стабилизации ХОБЛ с минимальных доз под контролем ОФВ<sub>1</sub> и самочувствия больного. Дозы увеличиваются медленно (не чаще 1 раза в 2 нед, а при сомнительной переносимости и чрезмерном снижении АД – 1 раз в месяц) до достижения оптимальной, указанной как терапевтическая, дозы. Как и в случае с ИАПФ, необходимо помнить, что у каждого больного своя оптимальная дозировка  $\beta$ -АБ, которая определяется снижением ЧСС до уровня менее 70 уд/мин. Только снижение ЧСС, а не доза  $\beta$ -АБ и не исходная ЧСС определяет эффективность лечения. На каждые 5 ударов уменьшения ЧСС достигается 18% снижения риска смерти больных ХСН [4].

Таким образом, несмотря на несколько противоречивые данные, селективные  $\beta_1$ -АБ, по-видимому, являются относительно безопасными для использования у больных ХСН при стабильной ХОБЛ. Назначение  $\beta$ -АБ должно быть оправдано возможностью получить большую пользу (тяжелая АГ, сопутствующая стенокардия, перенесенный инфаркт миокарда) по сравнению с риском побочных эффектов. В то же время в целях безопасности необходимо начинать прием  $\beta$ -АБ в небольшой дозе и тщательно следить за побочными эффектами при увеличении дозы. У пациентов необходимо тщательно мониторировать возможное появление новых симптомов (например, одышки, снижения толерантности к физической нагрузке, кашель) или изменения в приеме препаратов (например, повышение необходимости в ингаляциях  $\beta$ -агонистов). Наиболее

безопасным  $\beta$ -АБ для применения у больных с бронхообструкцией принято считать бисопролол.

В настоящее время не исследована безопасность начала терапии  $\beta$ -АБ у пациентов в период обострения ХОБЛ, в связи с чем препараты не должны назначаться в период обострения ХОБЛ. Хотя уже имеются исследования, в которых  $\beta$ -АБ показали свою безопасность даже у больных, госпитализированных в стационар по поводу обострения ХОБЛ, причем назначение этих препаратов примерно на 60% снижало риск гибели пациентов в условиях стационара [29]. Средством выбора в такой ситуации является использование высокоселективных  $\beta_1$ -АБ бисопролола или небиволола (степень доказанности В) [4, 16].

Таким образом, терапия селективными  $\beta_1$ -АБ оказывает существенное влияние на выживаемость пациентов с ХСН, а наличие ХОБЛ является самой важной причиной, по которой эта категория пациентов не получает лечение в полном объеме. Тем не менее терапия селективными  $\beta_1$ -АБ считается безопасной у пациентов с ХСН и ХОБЛ. Польза от назначения селективных  $\beta_1$ -АБ при ХСН перевешивает какой-либо потенциальный риск, связанный с лечением, даже у пациентов с тяжелой ХОБЛ. Кардиоселективные  $\beta_1$ -АБ, такие как метопролол, бисопролол или небиволол, могут быть использованы при ХОБЛ и ХСН. Неселективные  $\beta$ -АБ, такие как пропранолол, могут вызвать бронхоспазм и не должны быть использованы у пациентов с ХОБЛ.  $\beta$ -АБ с внутренней симпатомиметической активностью вызывают меньшее снижение легочных функциональных тестов, чем пропранолол, но их не сравнивали с кардиоселективными  $\beta$ -АБ у пациентов с ХОБЛ.

Достаточно важным представляется вопрос сочетания  $\beta$ -АБ (основа лечения ХСН) и  $\beta_2$ -агонистов (основа лечения ХОБЛ) у пациентов с коморбидной патологией. Ряд данных свидетельствует о наличии неблагоприятных кардиоваскулярных эффектов  $\beta_2$ -агонистов [16, 23]. Имеются указания о снижении «кардиопротективного» действия  $\beta$ -АБ у пациентов с одновременным приемом  $\beta$ -агонистов, а также об уменьшении побочных эффектов  $\beta_2$ -агонистов при сочетанном приеме  $\beta$ -АБ [23]. В этой ситуации становится оправданным применение сочетанной терапии 2 группами препаратов у больных ХСН с сопутствующей стабильной ХОБЛ, которые не имеют обратимой обструкции дыхательных путей (селективные и неселективные  $\beta$ -АБ) и имеют обратимую обструкцию (селективные  $\beta$ -АБ).

### Ивабрадин

Эпидемиологические исследования продемонстрировали тесную ассоциацию между повышением ЧСС и общей и кардиоваскулярной смертностью, особенно у пациентов со стабильной ИБС. Ивабрадин – селективный блокатор f-каналов (If-токов) в клетках синусового узла, урежающий ЧСС без других гемодинамических эффектов [4, 7, 33]. При истинной непереносимости  $\beta$ -АБ именно ивабрадин является препаратом выбора при ХСН с ФВ ЛЖ менее 40% и с ЧСС более 70 уд/мин, продемонстрировавшим положительное влияние на заболеваемость и смертность в указанной группе больных ХСН. В исследовании SHIFT комбинация ивабрадина с  $\beta$ -АБ (90% пациентов) исследовалась у 6588 пациентов (11% имели ХОБЛ) с выраженной ХСН ишемической и неишемической этиологии при синусовом ритме с ЧСС более 70 уд/мин по влиянию на комбинированную точку – риск сердечно-сосудистой смертности и госпитализаций в связи с обострением ХСН (более 700 больных в Российской Федерации). Основными причинами назначения  $\beta$ -АБ или недостижения оптимальной ЧСС явились низкое АД и обострение ХОБЛ. Результаты исследования продемонстрировали достоверное снижение риска сердечно-сосудистой смертности и госпитализаций из-за обострения ХСН на 18%. Риск смерти из-

за ХСН и риск госпитализаций в связи с обострением декомпенсации снижались достоверно на 26% каждый соответственно. Важным дополнительным преимуществом ивабрадина явилось снижение на 25% риска любых госпитализаций (включая повторные госпитализации), что делает лечение больных ХСН блокатором If-каналов экономически выгодным.

Многоцентровое обсервационное исследование RYTHMOS продемонстрировало склонность к тахикардии пациентов с ХОБЛ и ИБС. Таким образом, ивабрадин должен применяться у больных ХСН II–IV с ФВ ЛЖ менее 40% для снижения риска суммы смертей и госпитализаций из-за ХСН с синусовым ритмом, ЧСС более 70 уд/мин при непереносимости  $\beta$ -АБ, а также у больных с сохраненной ФВ.

### Антагонисты минералокортикоидных рецепторов

Исследования 1990-х годов и начала XXI в. доказали, что негативная роль гиперальдостеронизма при ХСН связана не только с задержкой жидкости и электролитным дисбалансом, но и с развитием фиброза миокарда, прогрессирующим ухудшением функции сердца, риском жизнеугрожающих аритмий и провоцированием коронарной недостаточности. Учитывая невозможность эффективной блокады синтеза альдостерона с помощью комбинации ИАПФ с  $\beta$ -АБ, была сделана попытка длительного применения малых доз антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМКР) в продолжительном лечении ХСН в качестве 3-го нейрогормонального модулятора. При наличии повышенного уровня креатинина сыворотки (более 130 мкмоль/л), почечной недостаточности в анамнезе, снижении скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин, гиперкалиемии (причем даже умеренной – более 5,2 ммоль/л) сочетание антагонистов рецепторов альдостерона с ИАПФ требует тщательного клинического и лабораторного контроля.

При декомпенсации ХСН спиронолактон используется в высоких дозах (100–300 мг или 4–12 таблеток, назначаемых однократно утром или в 2 приема – утром и в обед) на период 1–3 нед до достижения компенсации. После этого доза спиронолактона должна быть уменьшена. После достижения состояния компенсации применение высоких доз спиронолактона прекращается и рассматривается вопрос о длительном назначении невысоких доз препарата в качестве дополнительного нейрогормонального модулятора.

В последние рекомендации по лечению ХСН включен новый высокоселективный АМКР эплеренон, не оказывающий влияния на андрогеновые и прогестероновые рецепторы и не вызывающий гинекомастии, нарушений менструального цикла и реже провоцирующий ухудшение функции почек и гиперкалиемии по сравнению со спиронолактоном.

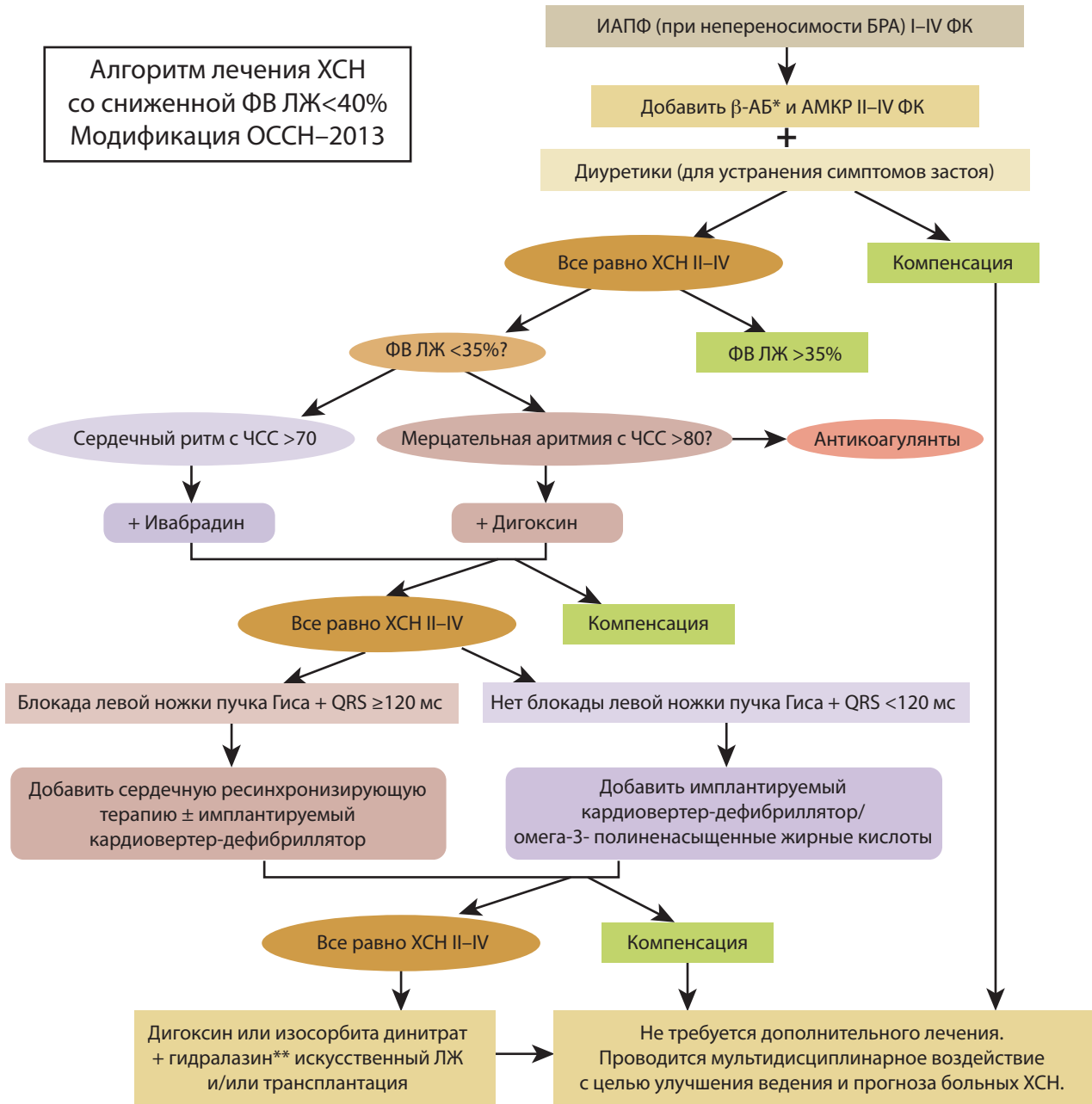
В настоящее время отсутствуют специфические противопоказания к применению этих препаратов у пациентов с ХОБЛ. Однако ряд авторов отмечают положительные «респираторные» эффекты этих препаратов, возможно, за счет наличия некоторых ангиотензин II-блокирующих свойств [7].

### Диуретические средства

Диуретики показаны всем больным ХСН, имеющим признаки задержки жидкости. Задержка жидкости в организме и формирование отеочного синдрома являются типичным и наиболее известным проявлением ХСН, начиная со II ФК. Дегидратационная терапия представляет одну из важнейших составляющих успешного лечения больных ХСН. При правильном применении эти средства позволяют уменьшить количество госпитализаций, что соответствует достижению 2 из 6 основных целей при лечении ХСН. Большинство диуретиков (кроме торасемида) не замедляют прогрес-

Алгоритм лечения СН [4].

Алгоритм лечения ХСН со сниженной ФВ ЛЖ <40% Модификация ОССН-2013



\*При непереносимости β-АБ и синусовом ритме с ЧСС>70 = Ивабрадин (Ila-C);  
 \*\*эффективно у негроидной расы.

сирования ХСН и не улучшают прогноза больных. Их влияние на КЖ при неправильном назначении (ударные дозы 1 раз в несколько дней) может быть даже негативным.

Алгоритм назначения диуретиков (в зависимости от тяжести ХСН) представляется следующим [4]:

- I ФК – не лечить мочегонными (0 препаратов);
- II ФК (без клинических признаков застоя) – малые дозы торасемида – 2,5–5 мг (1 препарат);
- II ФК (с признаками застоя) – петлевые (тиазидные) диуретики + спиронолактон 100–150 мг (2 препарата);
- III ФК (поддерживающее лечение) – петлевые диуретики (лучше торасемид) ежедневно в дозах, достаточных для поддержания сбалансированного диуреза, + АМКР (25–50 мг/сут) + ингибиторы карбоангидразы (ИКАГ) – ацетазоламид по 0,25 мг 3 раза в сутки в течение 3–4 дней 1 раз в 2 нед (3 препарата);

- III ФК (декомпенсация) – петлевые диуретики (лучше торасемид) + тиазидные + спиронолактон в дозах 100–300 мг/сут + ИКАГ (4 препарата);
- IV ФК – петлевые диуретики (торасемид однократно или фуросемид 2 раза в сутки или внутривенно капельно в высоких дозах) + тиазидные + АМКР + ИКАГ (ацетазоламид по 0,25 мг 3 раза в сутки в течение 3–4 дней 1 раз в 2 нед) + при необходимости механическое удаление жидкости (5 препаратов).

Лечение необходимо начинать с малых доз (особенно у больных, не получавших ранее мочегонных препаратов), в последующем подбирая дозу по принципу quantum satis. Дегидратационная терапия при ХСН имеет 2 фазы: активную (в период гипергидратации и застоя) и поддерживающую (после достижения компенсации). В активной фазе превышение количества выделенной мочи над количеством принятой жидкости должно составлять 1–2 л/с при снижении массы тела ежедневно приблизительно по 1 кг. Никакая стремительная дегид-

ратация не может быть оправданной и лишь приводит к чрезмерной гиперактивности нейрогормонов и «рикошетной» задержке жидкости в организме.

В поддерживающей фазе диурез должен быть сбалансированным и масса тела стабильной при регулярном (ежедневном) назначении мочегонных. Применение и петлевых и тиазидных диуретиков всегда должно сочетаться с блокаторами РААС (ИАПФ, БРА, АМКР) и калийсберегающими препаратами (АМКР, реже – триамтерен). Важным моментом является тот факт, что после обильного диуреза активность РААС существенно повышается, и в ответ на применение ИАПФ (или БРА) можно ожидать серьезного снижения АД, поэтому за исключением экстренных случаев декомпенсации терапию правильнее начинать с ИАПФ (или БРА) с последующим добавлением мочегонных.

Диуретики разделяются на группы соответственно локализации действия в нефроне [4]. На проксимальные каналцы действуют слабейшие из мочегонных – ИКАГ (ацетазоламид). На кортикальную часть восходящего колена петли Генле и начальную часть дистальных каналцев – тиазидные и тиазидоподобные диуретики (гипотиазид, индапамид, хлорталидон). На все восходящее колено петли Генле – самые мощные петлевые диуретики (фуросемид, этакриновая кислота, буметанид, торасемид). На дистальные каналцы – конкурентные (спиронолактон) и неконкурентные (триамтерен) антагонисты альдостерона, относящиеся к группе калийсберегающих мочегонных.

Лидером в лечении отечного синдрома на протяжении более 50 лет является фуросемид. Препарат применяется как в виде внутривенных инъекций (особенно при обострениях ХСН), так и в виде таблеток для длительного поддерживающего лечения пациентов со II–IV ФК ХСН. Дозы фуросемида: стартовая обычно 20–40 мг, максимальная до 500–600 мг, хотя имеются сведения об использовании доз до 1800 мг/сут.

Торасемид – самый эффективный и безопасный петлевой диуретик с оптимальным фармакокинетическим профилем. Стартовая доза препарата 2,5–5 мг, которая при необходимости может быть увеличена до 100–200 мг/сут. Торасемид – типичный петлевой диуретик, блокирующий реабсорбцию натрия и воды в восходящей части петли Генле. В отличие от фуросемида торасемид не оказывает влияния на проксимальные каналцы и поэтому вызывает меньшую потерю фосфатов и бикарбонатов, а также калия с мочой. Благодаря длительному натрий- и диуретическому действию торасемида можно назначать 1 раз в сутки, что важно при его использовании для лечения ХСН. Длительный плавный диурез (14–18 ч) позволяет пациенту быть мобильным, что увеличивает приверженность лечению. Принципиальное отличие торасемида от других петлевых диуретиков заключается именно в том, что он оказывает антиальдостероновое действие. В многочисленных исследованиях показаны антиальдостероновые эффекты торасемида, сопровождающиеся достоверным уменьшением фиброза миокарда и параллельным улучшением диастолических свойств миокарда. Применение торасемида позволяет преодолевать основные недостатки диуретической терапии: усиливается не только собственно мочегонное действие, но и блокируются побочные эффекты (электролитные нарушения и активация РААС).

При назначении петлевых диуретиков необходимо помнить, что они могут увеличивать гематокрит, а также приводить к гемодинамическим нарушениям у пациентов с декомпенсацией ХСН по правожелудочковому типу. Еще одно негативное свойство петлевых диуретиков у больных ХОБЛ связано с влиянием на продукцию мокроты. При совместном назначении диуретики увеличивают риск нежелательных эффектов  $\beta_2$ -агонистов [34]. В связи с этим пациентам с ХОБЛ и хроническим респираторным ацидозом или получаю-

щим кортикостероиды и/или  $\beta$ -агонисты, вынужденным принимать некалийсберегающие петлевые диуретики, должен проводиться тщательный мониторинг уровня электролитов и рассматриваться вопрос о заместительной терапии калием.

Тиазидные диуретики (гипотиазид) нарушают реабсорбцию натрия в кортикальном сегменте восходящей части петли Генле и в начальной части дистальных каналцев. Они повышают диурез и натрийурез на 30–50%, эффективны при уровне фильтрации более 30–50 мл/мин, поэтому при почечной недостаточности их применение бесполезно. Тиазидные диуретики не имеют негативного влияния на функцию дыхательных путей и могут быть эффективно использованы у пациентов с ХОБЛ. Тем не менее при использовании препаратов этой группы у пациентов с сочетанной патологией имеется вероятность развития тяжелой гипокалиемии. Этот негативный эффект связан с сочетанным применением ингаляционных  $\beta_2$ -агонистов в качестве бронходилатирующей терапии и/или пероральных кортикостероидов при обострениях пациентами с ХОБЛ. Как известно, препараты 1-й группы влияют на транспорт калия внутрь клетки, а препараты 2-й группы могут немного увеличивать экскрецию калия с мочой. У пациентов с ХОБЛ и хронической гиперкапнией есть еще одна потенциальная проблема с использованием тиазидных диуретиков – метаболический алкалоз, индуцированный тиазидными диуретиками, который может подавлять вентиляционные усилия, потенциально ухудшая степень гипоксемии и гиперкапнии. При тщательном мониторинге электролитов, гиперкапнии и уровне кислорода использование тиазидных диуретиков, вероятно, безопасно. Гипокалиемия является дозозависимым эффектом тиазидных диуретиков.

Гидрохлоротиазид (гипотиазид) – основной представитель класса тиазидных диуретиков, применяется, как правило, у больных с умеренной ХСН (II ФК). Стартовая доза препарата 25 мг, максимальная – 200 мг, поскольку при ее превышении диуретический эффект увеличивается минимально, а риск типичных побочных явлений существенно возрастает. Следует помнить, что гипотиазид при всех своих положительных эффектах является препаратом, требующим аккуратного и правильного применения во избежание серьезных нежелательных явлений, и для достижения оптимального эффекта на протяжении суток требует двукратного применения.

Индапамид по профилю безопасности существенно превосходит гипотиазид, однако данных по его применению в лечении ХСН в настоящее время недостаточно.

## Руководство и рекомендации

Обобщенное схематическое руководство по стратегии выбора лечебной тактики согласно Национальным рекомендациям ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН представлено на рисунке.

Согласно этим рекомендациям при I ФК можно ограничиться назначением только блокатора РААС. Начиная со II ФК, целесообразно применение тройной нейрогормональной блокады (блокатор РААС +  $\beta$ -АБ + АМКР). При синусовом ритме с ЧСС более 70 уд/мин и непереносимости  $\beta$ -АБ вместо них может использоваться ивабрадин. Из АМКР применение спиронолактона должно быть ограничено ХСН III–IV ФК и периодами обострения декомпенсации. Применение эплеренона показано пациентам II–IV ФК и является оптимальным при длительном лечении больных. При отсутствии задержки жидкости в организме можно ограничиться назначением 3 нейрогормональных модуляторов (ИАПФ +  $\beta$ -АБ + АМКР) пациентам с ХСН II–IV ФК. При наличии застойных явлений к терапии должны быть присоединены диуретические средства,

наиболее эффективным и безопасным из которых является торасемид. При более выраженной задержке жидкости возможно сочетание петлевых (торасемид) тиазидных диуретиков и ИКАФ.

### Диагностические аспекты

В этой статье не обсуждаются вопросы сложности диагностики ХСН у больных ХОБЛ из-за сходных субъективных и объективных симптомов. В то же время необходимо отметить некоторые аспекты диагностики в плане обсуждения терапевтических подходов к ведению пациентов с ХОБЛ и ХСН. В настоящее время отсутствуют руководства по ведению пациентов с сочетанной патологией (ХОБЛ и ХСН), также появляются отдельные рекомендации по ведению этой категории пациентов [7, 16]. В последние годы важными принципами диагностики ХСН является использование инструментальных (эхокардиографических – ЭхоКГ) и лабораторных (BNP – натрийуретический пептид, вырабатываемый желудочками сердца в ответ на развитие сердечной недостаточности; NT-proBNP – анализ, отражающий количество BNP в сыворотке крови, наиболее удобный для иммунохимического анализа) маркеров. Роль последних особенно актуальна у больных с сочетанной патологией при недостаточной информативности ЭхоКГ в связи с измененными легкими. В ходе многочисленных исследований были определены так называемые «пороговые значения» для натрийуретических гормонов. У больных с различным началом симптомов используют разные пороговые значения. При остром начале симптомов или резком их нарастании для исключения СН уровень BNP должен быть менее 100 пг/мл, а его N-концевого предшественника (NT-proBNP) – менее 300 пг/мл [4]. В то же время уровень BNP более 500 пг/мл у пациента с известной ХОБЛ, обращающегося по поводу прогрессирующей одышки, свидетельствует о наличии у него левожелудочковой недостаточности вне зависимости от того, была ли она диагностирована ранее. Этот уровень BNP не позволяет дифференцировать респираторный или кардиальный генез одышки как причины клинического ухудшения состояния больного, однако свидетельствует о том, что терапия СН должна быть начата или изменена в дополнение к лечению ХОБЛ [16]. Уровень BNP 100–500 пг/мл может свидетельствовать о правожелудочковой СН (что также характерно для пациентов с ХОБЛ), умеренной левожелудочковой СН или их сочетании, в связи с чем также рекомендуется начать терапию ИАПФ, β-АБ и, возможно, петлевыми диуретиками.

В связи с тем, что 20–25% амбулаторных пациентов с ХСН имеют уровень BNP менее 100 пг/мл, при постепенном начале симптомов, для исключения СН уровень BNP должен быть менее 35 пг/мл, а NT-proBNP – менее 125 пг/мл. Чувствительность и специфичность тестов на BNP и NT-proBNP при постепенном начале симптомов ниже, чем при остром начале СН.

Больные ХОБЛ с ФВ ЛЖ 40% и менее должны получать всю необходимую для лечения ХСН терапию, включая β-АБ. Пациенты с ХОБЛ с нормальной ФВ ЛЖ и нормальной массой ЛЖ или наполнением ЛЖ не требуют назначения терапии ХСН. Диагноз СН с сохраненной ФВ особенно трудно установить у пациентов с ХОБЛ. Диагноз СН с сохраненной ФВ может обсуждаться у пациентов с ХОБЛ и ФВ ЛЖ более 40% и аномальной массой ЛЖ, или при расширенном левом предсердии по данным ЭхоКГ, или нарушении наполнения ЛЖ по данным радионуклеидной вентрикулографии. В этом случае терапия ИАПФ и петлевыми диуретиками может проводиться в условиях постоянного мониторинга. Стандартные ЭхоКГ-показатели диастолической дисфункции ЛЖ не позволяют надежно установить наличие СН с сохраненной ФВ, однако точ-

ность диагностики можно повысить при сочетанном использовании доплерэхокардиографии и методов тканевой визуализации миокарда, которые предоставляют доказательство нарушенной релаксации миокарда, повышения давления наполнения ЛЖ и т.д. [16].

### Заключение

Таким образом, ХОБЛ – важный фактор риска развития сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности среди населения в целом. ХСН остается нередко недодиагностированной, несмотря на ее высокую распространенность у больных ХОБЛ. Повышенные уровни ВПР плазмы должны насторожить в отношении наличия у пациента ХСН. Лечение ХСН у больных ХОБЛ проводится по основным принципам лечения СН с учетом профиля возможных побочных эффектов у пациентов с сочетанной кардиореспираторной патологией.

#### Литература

1. Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2000; 343: 269–80.
2. Jessup M, Brozena S. Medical progress: heart failure. *N Engl J Med* 2003; 348: 2007–18.
3. Eged M, Shaw S, Mobammad P et al. Under-use of beta-blockers in patients with ischaemic heart disease and concomitant chronic obstructive pulmonary disease. *QJM* 2005; 98: 493–97.
4. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (4-й пересмотр). Сердечная недостаточность. 2013; 81: 1–94.
5. Кароли НА, Ребров АП. Хроническая обструктивная болезнь легких и кардиоваскулярная патология. *Клиницист*. 2007; 1: 13–9.
6. Белевский АС. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2011 г.). Пер. с англ. М.: Российское респираторное общество, 2012.
7. Ruiten FH. Diagnosis and management of heart failure in COPD. *Eur Respir Monogr* 2013; 59: 50–63.
8. Бова АА, Латичкий ДВ. Современные подходы к диагностике и лечению ишемической болезни сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Медицинские новости*. 2007; 9: 7–14.
9. Mortensen EM, Copeland LA, Pugh MJV et al. Impact of statins and ACE inhibitors on mortality after COPD exacerbations. *Respir Res* 2009; 10: 45.
10. Mancini GB, Etminan M, Zhang B et al. Reduction of morbidity and mortality by statins, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47 (12): 2554–60.
11. Sbrkrisbna D, Astin R, Kemp PR, Hopkinson NS. Renin-angiotensin system blockade: a novel therapeutic approach in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Sci* 2012; 123 (8): 487–98.
12. Israilli ZH, Hall WD. Cough and angioneurotic edema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy. A review of the literature and pathophysiology. *Ann Intern Med* 1992; 117 (3): 234–42.
13. Cazzola M, Noschese P, D'Amato G et al. The Pharmacological Treatment of Uncomplicated Arterial Hypertension in Patients with Airway Dysfunction. *Chest* 2002; 121 (1): 230–41.
14. Andreas S, Herrmann-Lingen C, Raupach T et al. Angiotensin II blockers in obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Eur Respir J* 2006; 27 (5): 972–79.
15. Ling Y, Saleem W, Shee CD. Concomitant use of beta-blockers and beta-2-agonists. *Eur Respir J* 2008; 31 (4): 905–6.
16. Le Jemtel TH, Padeletti M, Jelic S. Diagnostic and therapeutic challenges in patients with coexistent chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49 (2): 171–80.
17. Eged M, Shaw S, Mobammad B et al. Under-use of beta-blockers in patients with ischaemic heart disease and concomitant chronic obstructive pulmonary disease. *QJM* 2005; 98 (7): 493–7.
18. Gottlieb SS, McCarter RJ, Vogel RA. Effect of beta-blockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339 (8): 489–97.
19. Albouaini K, Andron M, Alabmar A, Eged M. Beta-blockers use in patients with chronic obstructive pulmonary disease and concomitant cardiovascular conditions. *Int J Chron Obstruct Pulm Dis* 2007; 2: 535–40.
20. Hawkins NM, Huang Z, Pieper KS et al. Chronic obstructive pulmonary disease is an independent predictor of death but not atherosclerotic events in patients with myocardial infarction: analysis of the Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial (VALIANT). *Eur J Heart Failure* 2009; 11: 292–8.
21. Salpeter S, Ormiston T, Salpeter E. Cardioselective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 4: CD003566.
22. Van Gestel YR, Hoeks SE, Sin DD et al. Impact of cardioselective beta-blockers on mortality in patients with chronic obstructive pulmonary

disease and atherosclerosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178 (7): 695–700.

23. Hawkins NM, Petrie MC, Macdonald MR et al. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease the quandary of Beta-blockers and Beta-agonists. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 2127–38.

24. Elminan et al. Beta-blocker use and COPD mortality: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulmonary Medicine* 2012; 12: 48.

25. Ekström MP, Hermansson A, Ström KE. Effects of cardiovascular drugs on mortality in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187 (7): 715–20.

26. Dorow P, Thalhofer S, Bethge H et al. Long-term treatment of angina pectoris with bisoprolol or atenolol in patients with chronic obstructive bronchitis: a randomized, double-blind crossover study. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 16 (Suppl. 5): S36–S44.

27. Dorow P, Bethge H, Tönnemann U. Effects of single oral doses of bisoprolol and atenolol on airway function in nonasthmatic chronic obstructive lung disease and angina pectoris. *Eur J Clin Pharmacol* 1986; 31 (2): 143–7.

28. Hawkins NM, MacDonald MR, Petrie MC et al. Bisoprolol in patients with heart failure and moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Eur J Heart Fail* 2009; 11: 684–90.

29. Jabbour A, Macdonald PS, Keogh AM et al. Differences between beta-blockers in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: a randomized crossover trial. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 1780–7.

30. Dransfield MT, Rowe SM, Johnson JE et al. Beta-blocker use and the risk of death in hospitalized patients with acute exacerbations of COPD. *Chest* 2008; 133: 301–5.

31. Sirak TE, Jelic S, Le Jemtel TH. Therapeutic update: non-selective beta- and alpha-adrenergic blockade in patients with coexistent chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44 (3): 497–502.

32. Koilyar E, Keogh AM, Macdonald PS et al. Tolerability of carvedilol in patients with heart failure and concomitant chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *J Heart Lung Transplant* 2002; 21 (12): 1290–5.

33. Andrikopoulos G, Pastromas S, Kartalis A et al. Inadequate Heart Rate Control Is Associated with Worse Quality of Life in Patients with Coronary Artery Disease and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. The RHYTHMOS Study. *Hellenic J Cardiol* 2012; 53: 118–26.

34. Архипов В.В. Хроническая обструктивная болезнь легких и хроническая сердечная недостаточность: особенность совместной терапии. *Пульмонология*. 2010; 6: 120–6.

## Профессиональная хроническая обструктивная болезнь легких

В.В.Косарев, С.А.Бабанов

ГБОУ ВПО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России

О возможности развития обструктивных заболеваний легких, связанных с воздействием вредных производственных факторов, известно уже на протяжении нескольких столетий, так как с развитием промышленности уже в XVI в. стали появляться специальные работы, посвященные профессиональным заболеваниям легких. Так, в 1556 г. Агрикола, немецкий врач и металлург, в работе «О горном деле и металлургии» описал тяжелые профессиональные заболевания горняков. Позже вышла книга врача и химика эпохи Возрождения Парацельса (1493–1544 гг.) «О горной чахотке и других горных болезнях», в которой дана клиническая картина заболевания горняков, сопровождавшегося лихорадкой, одышкой, кашлем, похудением. Парацельс обратил внимание на непродолжительность жизни горняков в результате тяжелых условий труда и частых заболеваний. Раннюю смерть Парацельса многие историки связывают с его работой на горно-металлургических предприятиях в Тироле. В XVII в. Мартин Пана опубликовал работу о болезнях горнорабочих и плавильщиков металла.

На повышенную заболеваемость обструктивными заболеваниями легких у рабочих текстильных фабрик московского промышленного региона обращали внимание российские санитарные врачи Е.Н.Дементьев, Ф.Ф.Эрисман [2].

Большинство авторов до начала XX в. хронический бронхит рассматривали как проявление пневмофиброза, а не как самостоятельное заболевание. Так, до середины XX в., когда признавалось только единственно возможная форма пневмокозиоза – силикоз, возникла необходимость нозологически оценить бронхолегочную патологию у лиц от воздействия других видов пыли, кроме силикогенной. Сторонник точки зрения на «пневмокозиоз, как только на силикоз», Н.А.Вигдорчик [3] полагал, что бронхолегочная патология, приписываемая «мифическим» пневмокозиозам от воздействия других видов пыли, представляет бронхопневмонию: «...если нечему сопутствовать, т.е. нет кварцевой пыли, эти явления являются единственными, и сопутствующая им клиническая картина приобретает характер са-

мостоятельной нозологической формы, хронической бронхопневмонии». Изменения бронхов при самом силикозе в виде гиперемии слизистой бронхов, ее утолщения, увеличения количества секрета и его вязкости, учащения и усиления кашля трактовались автором с позиций компенсаторности как реакция для увеличения зоны контакта запыленного воздуха со слизистой оболочкой и удаления пыли [3].

В классификацию пневмокозиозов 1958 г. хронический пылевой бронхит был уже включен как одна из его клинических форм наряду с бронхоэктазами и эмфиземой легких [4, 5].

Позднее развитие пылевых бронхитов несиликогенной природы получило и гигиеническое обоснование в работах Б.Т.Величковского и Б.А.Кацнельсона [6]. Оно сводилось к дисперстности пыли – крупные пылевые частицы, оседающие в дыхательных путях, рассматривались авторами в качестве этиологического фактора пылевого несиликогенного бронхита. Авторы полагали, что концентрация пыли и степень ее дисперсии играют в развитии пылевого непневмокозиотического бронхита большую роль, чем содержание в ней двуокиси кремния. Иными словами силикозогенность и бронхопатогенность объяснялись ими разными, независимыми друг от друга физическими и химическими свойствами пыли, кремнезема. Вполне понятно, что такая точка зрения исключала бронхит из признаков силикоза.

В СССР в список профессиональных болезней пылевой бронхит внесен в 1970 г. В 1972 г. вышла в свет первая монография М.В.Евгеновой и соавт., посвященная пылевому бронхиту [7]. Считается, что пылевые бронхиты возникают при вдыхании преимущественно умеренно агрессивных смешанных пылей. Возможны случаи развития этого заболевания у лиц, имеющих контакт с разными, в том числе так называемыми фиброгенными (содержащими диоксид кремния) видами пылей. Диагноз «хронический бронхит» основывается на таких клинических критериях, как наличие кашля и выделение мокроты не менее чем в течение 3 мес на протяжении 2 лет при исключении других заболева-

ний верхних дыхательных путей и легких. При этом хронический бронхит рассматривается как периодически обостряющийся воспалительный процесс, характеризующийся поражением бронхиального дерева диффузного характера [8, 9].

Потенциально опасными производствами для развития хронического пылевого бронхита считаются: литейное производство, горнорудная, машиностроительная, строительная промышленность, сельское хозяйство и др. Потенциально опасные профессии: шахтеры, угольщики, металлурги, производители цемента, работники ткацких фабрик, зернотоков, элеваторов и др. Хронический пылевой бронхит был диагностирован среди шахтеров, машиностроителей, рабочих зернового производства: мукомолов, зернодробильщиков, работников элеваторов, каменотесов, золотодобытчиков, работающих в горнодобывающей и горнорудной промышленности. Бронхитогенными факторами являются разные виды минеральной и органической пыли, с образованием которой связаны многие производственные процессы в разных отраслях промышленности и сельском хозяйстве [8–10].

### Пыль

Воздействие промышленной пыли может усугубляться другими неблагоприятными производственными факторами: микроклиматом, тяжелым физическим трудом; неблагоприятными факторами внешней среды (гелеометеофакторы), возрастом, курением, потенцирующим действием промышленных аэрозолей, инфекциями, заболеваниями верхних дыхательных путей, генетической предрасположенностью, в том числе дефицитом  $\alpha_1$ -антитрипсина, низким социально-экономическим статусом.

Пылевым частицам разного кристаллического строения и химических свойств присущи разные типы взаимодействия с поверхностью фагоцитов, иначе говоря, разная степень цитотоксичности [8]. Однако ее степень – далеко не единственная характеристика ее патологических качеств. Еще одним важным свойством является мера агрессивности пыли. Высокая агрессивность определяется либо высокой цитотоксичностью пыли, либо высокой ее концентрацией. Низкоагрессивные пыли, напротив, характеризуются либо низкой цитотоксичностью, либо низкой концентрацией [8]. Таким образом, высокоцитотоксичные пыли в низкой концентрации могут обладать малофиброгенными свойствами и вызывать хронический пылевой бронхит [10].

Степень цитотоксичности пыли определяет характер экзогенного выброса активных форм кислорода фагоцитами: при контакте лейкоцита с высокоцитотоксичными пылевыми частицами избыточное образование активных форм кислорода наблюдается сразу, а при фагоцитозе низкоцитотоксичной пыли этот процесс развивается только в терминальном периоде жизни гипертрофированного кониофага. Эти два пути обуславливают разные механизмы удаления осевших в органах дыхания высокоцитотоксичных и низкоцитотоксичных пылевых частиц и неодинаковую локализацию вызываемых ими патологических изменений. Так, низкоцитотоксичные пыли (угольная и др.) удаляются главным образом внутри кониофагов по мукоцилиарному эскалатору респираторного тракта. Это обстоятельство приводит к развитию преимущественно хронического пылевого бронхита – бронхита выведения [10].

Фиброгенные свойства низкоцитотоксичных пылей обуславливаются не только взаимодействием их с макрофагами, но и химической активностью компонентов, вызывающих повреждение бронхолегочных структур с последующим развитием диффузного склероза. Поражение бронхов и развитие патологического процесса в них может вызывать любая минеральная

пыль, а характер выявляемых при этом бронхологических и гистологических поражений не зависит от вида вызвавшей их пыли. Кроме того, перибронхиальный склероз при бронхите является следствием поражения бронхов, а не дальнейшим развитием интерстициального процесса [10, 11].

В.В.Косарев [12] в работе «Пылевая легкая, или пылевая болезнь легких» высказал предположение, что при воздействии малофиброгенных пылей в интерстициальной ткани легких и бронхов развивается единый патологический процесс, соответствующий понятию «пылевая болезнь легких» как самостоятельной нозологической единицы, отличной от пневмокониоза. Последний развивается только от воздействия высокофиброгенных пылей.

Многообразием состава и характера действия промышленных аэрозолей объяснялась возможность развития разных форм профессиональной бронхолегочной патологии, которая отличается по патогенезу и клиническим проявлениям [13]. Согласно представлениям отечественных профпатологов и «Списку профессиональных заболеваний», утвержденному приказом №90 Министерства здравоохранения и медицинской промышленности Российской Федерации «О порядке проведения предварительных и периодических медицинских осмотров работников и медицинских регламентах допуска к профессии» (действовал до 1 января 2012 г.) считалось, что хронический пылевой бронхит неоднороден и может быть представлен разными формами – от простого фиброгенного до токсико-пылевого, аллергического, когда основной причиной его возникновения являются токсичные соединения и гаптены, находящиеся в производственной пыли [15].

### Классификация профессионального бронхита [16]:

1) по этиологии в зависимости от состава и характера действующего промышленного аэрозоля:

- профессиональный пылевой бронхит от воздействия условно инертной пыли, не обладающей токсическим и раздражающим действием;
- профессиональный токсико-пылевой бронхит от воздействия пыли, токсических, раздражающих и алергизирующих веществ;

2) по патоморфологическим и эндоскопическим признакам:

- катаральный;
- катарально-атрофический;
- катарально-склерозирующий;

3) по клинико-функциональным данным:

- необструктивный;
- обструктивный;
- астматический;
- эмфизематозный бронхит с трахеобронхиальной дискинезией.

В общетерапевтической и пульмонологической практике на протяжении XIX–XX вв. происходил поиск наиболее клинико-патогенетически оправданного термина, довольно точно отражающего этиопатогенез при обструктивных заболеваниях легких – в разный период использовались термины от «хронической неспецифической легочной чахотки», «хронической пневмонии» и «хронического бронхита» до «хронической интерстициальной пневмонии», хронических обструктивных болезней легких (ХОБЛ).

В сентябре 2000 г. на очередном конгрессе Европейского респираторного общества был обнародован проект документа под названием GOLD (GLOBAL Initiative for chronic Obstructive Lung Disease) – результат деятельности экспертов Всемирной организации здравоохранения по проблеме ХОБЛ, неоднократно пересматриваемый в следующие годы.

**Таблица 1. Профессиональные обструктивные заболевания легких, связанные с воздействием пылевых и химических аэрозолей (выдержка из приказа № 417н Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 27.04.2012 «Об утверждении перечня профессиональных заболеваний»)**

Пункты приказа	Перечень заболеваний, связанных с воздействием вредных и/или опасных производственных факторов	Код заболевания по МКБ-10	Наименование вредного и/или опасного производственного фактора	Код внешней причины по МКБ-10
1	Заболевания (острые отравления, их последствия, хронические интоксикации, связанные с воздействием производственных химических факторов)			
1.16.2.	Хроническая интоксикация ирритантами (проявления – хронический конъюнктивит, хронический ринит, хронический фарингит, хронический ларингит, хронический токсико-пылевой необструктивный бронхит, ХОБЛ, бронхиальная астма, токсический пневмосклероз, рубцовый кератит – помутнение роговицы, ирритантный токсической дерматит)	T65.8	Химические вещества, обладающие раздражающим действием (ирританты)	Y96
1.25.2	Хроническая интоксикация оловом и его соединениями (проявления – повторные литейные лихорадки, хронический бронхит, ХОБЛ, пневмокониоз, токсическое поражение печени)	T56.6	Олово и его соединения	Y96
1.26.2	Хроническая интоксикация растворимыми соединениями бериллия (проявления – хронический токсический бронхит, ХОБЛ, токсический пневмосклероз, бериллиоз)	T56.7	Бериллий и его соединения	Y96
1.29.2	Хроническая интоксикация никелем и его соединениями (проявления – хронический бронхит, ХОБЛ, пневмосклероз, эрозии, перфорации носовой перегородки)	T56.8	Никель и его соединения	Y96
1.30.2.	Хроническая интоксикация кобальтом и его соединениями (проявления – хронический бронхит, ХОБЛ, пневмосклероз)	T56.8	Кобальт и его соединения	Y96
1.37.2	Хроническая интоксикация окислами азота (проявления – токсический пневмосклероз, хронический токсический бронхит, ХОБЛ, келоидные рубцы кожи)	T59.0	Окислы азота	Y96
1.39.2	Хроническая интоксикация газообразным хлором (проявления – хронический конъюнктивит, хронический кератит, хронический ринит, хронический фарингит, хронический необструктивный бронхит, ХОБЛ, бронхиальная астма, токсический пневмосклероз)	T59.4	Газообразный хлор	Y96
1.40.2	Хроническая интоксикация фтором и его соединениями (проявления – хронический эрозивный ринит, с перфорацией носовой перегородки, остеопатия длинных трубчатых костей позвоночника (флюороз скелета, I, II и III стадии, пневмосклероз, хронический токсический бронхит, ХОБЛ, хронический токсический альвеолит)	T59.5	Фтор и его соединения	Y96
1.48.2	Хроническая интоксикация отравляющими веществами кожно-нарывного действия (проявления – хронический обструктивный бронхит, токсический пневмосклероз, рубцовый кератит – помутнение роговицы, хронический дерматит)	T65.8.	Отравляющие вещества кожно-нарывного действия (иприт, люизит, иприт-люизитные смеси)	Y96
1.53	Последствия острых отравлений, связанных с воздействием веществ, указанных в пунктах 1.1–1.51 (проявления – хронический токсический ларингит, хронический токсический назофарингит, хронический токсический трахеит, хронический токсический бронхит, ХОБЛ, токсическая энцефалопатия, токсическое органическое астеническое расстройство, токсическая миелополиневропатия, токсическая полиневропатия, токсический гастроэнтероколит, хронический токсический панкреатит, токсический гепатит, анемия, токсическая нефропатия, токсическая кардиомиопатия)	T65.8	Химические вещества, указанные в пунктах 1.1–1.51 (этанол, другие спирты, нефтепродукты, в том числе бензин, керосин, бензол, гомологи бензола)	Y96
1.61	Профессиональный бронхит и профессиональная ХОБЛ, связанные с воздействием химических веществ			
1.61.1.	Острый токсический бронхит	J68.0	Химические вещества, обладающие токсическим действием, за исключением веществ, указанных в пунктах 1.1–1.51	Y96
	Хронический токсический необструктивный бронхит	J68.8		
1.61.2	Хронический пылевой необструктивный бронхит	J41.0		
1.61.3	Хронический токсико-пылевой необструктивный бронхит	J68.4		
1.61.4	ХОБЛ	J44.8		

Примечание. МКБ-10 – Международная классификация болезней 10-го пересмотра.

ХОБЛ в настоящее время определяется (GOLD, 2011 г. как «...заболевание, характеризующееся частично не- обратимым ограничением воздушного потока». Ограничение воздушного потока, как правило, носит



Таблица 2. Классификация профессиональных заболеваний бронхиального дерева

Классификационные критерии	Профессиональные болезни бронхиального дерева	
Клинико-функциональные	Хронический необструктивный (простой) профессиональный бронхит (J41.0)	ХОБЛ профессиональной этиологии (J44.8)
Этиологические	Промышленные аэрозоли разного состава: 1) условно инертные, не содержащие токсичных веществ раздражающего действия 2) содержащие токсичные вещества раздражающего действия	
Степень тяжести, вентиляционные нарушения, функциональная характеристика	1) легко выраженный (течение стабильное)  2) умеренно выраженный (течение нестабильное), вентиляционные нарушения не наблюдаются (при отсутствии осложнений, приводящих к развитию нарушений вентиляционной функции легких)	I стадия (легкая степень тяжести): объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ <sub>1</sub> )/форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) <0,7; ОФВ <sub>1</sub> >80% от должных величин  II стадия (среднетяжелая): ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ <0,7; ОФВ <sub>1</sub> =50–80%  III стадия (тяжелая): ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ <0,7; ОФВ <sub>1</sub> =30–50%  IV стадия (крайне тяжелая): ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ <0,7; ОФВ <sub>1</sub> <30% или <50%, при наличии признаков дыхательной и/или легочно-сердечной недостаточности
Фаза процесса	Обострение, ремиссия	Обострение, ремиссия
Осложнения	1) хроническая дыхательная недостаточность	1) острая или хроническая дыхательная недостаточность 2) легочная гипертензия 3) хроническое легочное сердце 4) застойная сердечная недостаточность 5) вторичная полицитемия 6) пневмония 7) спонтанный пневмоторакс 8) пневмомедиастинум 9) бронхиальная астма, при контакте с токсическими веществами сенсибилизирующего и раздражающего действия либо у лиц с наличием преморбидной гиперреактивности бронхов

неуклонно прогрессирующий характер и вызвано аномальной воспалительной реакцией легочной ткани на раздражение разными патогенными частицами и газами» [18].

В период 2000–2012 гг. параллельно существовали термины «хронический пылевой бронхит», «хронический токсический бронхит», «профессиональный бронхит» в профпатологической практике и термин ХОБЛ в общетерапевтической и пульмонологической практике. При этом воздействие профессиональных аэрополлютантов пылевой и химической этиологии рассматривалось в общетерапевтической и пульмонологической практике как один из ведущих факторов риска развития ХОБЛ наряду с табакокурением, переохлаждением, наследственными факторами.

Многие авторы высказывали мнение о необходимости включения в приказ №90 Министерства здравоохранения и медицинской промышленности от 14.03.1996 «О порядке проведения предварительных и периодических медицинских осмотров работников и медицинских регламентах допуска к профессии» диагноза «хроническая обструктивная болезнь легких» от воздействия пылевых и/или химических аэрозолей» (ХОБЛ профессионального генеза) и о замене им диагнозов «хронический пылевой бронхит», «хронический бронхит токсико-химической этиологии» [19, 20].

В настоящее время существование ХОБЛ профессиональной этиологии признано мировым научным сообществом. Еще в 2002 г. в список профессиональных заболеваний стран-членов Международной организации труда (МОТ) был включен пункт «Хронические обструктивные заболевания легких» [21]. Последнее об-

новление списка профессиональных заболеваний МОТ, проведенное 25 марта 2010 г. на 307-й сессии Административного совета МОТ, касалось в том числе, формулировки ХОБЛ профессиональной этиологии. Раздел 2.1. «Респираторные заболевания» был дополнен подразделом, в котором впервые перечислены этиологические факторы профессиональной ХОБЛ: «хронические обструктивные заболевания легких, связанные с трудовой деятельностью и вызванные вдыханием угольной пыли, пыли каменоломен, древесной пыли, пыли от зерновых и сельскохозяйственных работ, пыли животного происхождения, текстильной, бумажной и других видов пыли, образующихся при трудовой деятельности». Также диагноз ХОБЛ был включен в отечественный перечень профессиональных заболеваний, который в настоящее время после прекращения действия приказа №90 Министерства здравоохранения и медицинской промышленности РФ регламентируется приказом №417н Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 27.04.2012 «Об утверждении перечня профессиональных заболеваний» (табл. 1).

В настоящее время общепринятым в клинической практике специалистов по медицине труда является деление профессиональной патологии бронхиального дерева на две нозологические формы: профессиональный бронхит (occupational – bronchitis) и ХОБЛ профессиональной этиологии (occupational COPD) [22, 23]. Это представляется логичным и обоснованным вследствие принципиальных различий в течении и исходах заболеваний: если больные хроническим необструктивным бронхитом представляют

категорию практически никогда не утрачивающих профессиональной пригодности пациентов, то ХОБЛ является болезнью с фатальным исходом. Существенными являются также различия в тактике ведения таких больных: хронический необструктивный бронхит в фазе ремиссии либо не требует медикаментозной поддержки, либо вмешательство врача ограничивается назначением муколитической терапии в отличие от профессиональной ХОБЛ, при которой больной нуждается в постоянном лечении бронходилататорами, не гарантирующем ему полного купирования клинических симптомов и замедления прогрессирования болезни (табл. 2).

Основной принцип классификации – клинико-функциональный критерий, на основе которого профессиональные болезни бронхиального дерева подразделяются на две самостоятельные независимые нозологические формы: хронический профессиональный необструктивный (простой) бронхит и ХОБЛ профессиональной этиологии.

### Патогенез

В патогенезе профессиональной ХОБЛ важнейшую роль играют угнетение клеточного и гуморального иммунитета – локальное разрушение иммуноглобулинов, снижение уровня интерферона, лизоцима, лактоферрина, угнетение фагоцитарной активности нейтрофилов и альвеолярных макрофагов, активная продукция гистамина и других провоспалительных медиаторов, окислительный стресс, нарушение мукоцилиарного клиренса. В норме мукоцилиарный клиренс обеспечивается работой реснитчатого эпителия. Сигаретный дым, дефицит  $\alpha_1$ -антитрипсина, токсины микроорганизмов вызывают разрушение и уменьшение количества реснитчатых клеток, снижение активности ресничек. В ответ на это происходит гиперпродукция слизи бокаловидными клетками и железами подслизистого слоя, что оказывает негативное влияние. Меняется реология бронхиальной слизи: увеличивается ее вязкость и адгезивность, снижается эластичность, что также способствует ухудшению мукоцилиарного клиренса, мукостазу, а значит, развитию микробной колонизации, нарушению бронхиальной проходимости, нарастанию дыхательной недостаточности [15, 16, 26].

Застой бронхиального содержимого приводит к нарушению вентиляционно-респираторной функции легких, а неизбежное инфицирование – к развитию эндобронхиального или бронхолегочного воспаления. Кроме того, вязкий секрет помимо угнетения цилиарной активности может вызвать бронхиальную обструкцию вследствие скопления слизи в дыхательных путях. В тяжелых случаях вентиляционные нарушения сопровождаются развитием ателектазов. Трахеобронхиальная слизь в нормальных условиях обладает бактерицидным эффектом, так как содержит иммуноглобулины и неспецифические факторы защиты (лизоцим, трансферрин, опсонины и др.). Воспаление органов дыхания, как правило, сопровождается компенсаторным увеличением слизиобразования. Изменяется и состав трахеобронхиального секрета: уменьшается со-

держание воды и повышается концентрация муцинов (нейтральных и кислых гликопротеинов), что приводит к увеличению вязкости мокроты. Отмечено, что чем выше вязкость слизи, тем ниже скорость ее продвижения по респираторному тракту. Увеличение вязкости бронхиального секрета способствует повышенной адгезии (прилипанию) патогенных микроорганизмов на слизистых респираторного тракта, что создает благоприятные условия для их размножения. Изменение состава слизи сопровождается и снижением бактерицидных свойств бронхиального секрета за счет уменьшения в нем концентрации секреторного иммуноглобулина А. В свою очередь, инфекционные агенты и их токсины оказывают неблагоприятное воздействие на слизистые дыхательных путей. Следовательно, нарушение дренажной функции бронхиального дерева может привести не только к вентиляционным нарушениям, но и к снижению местной иммунологической защиты дыхательных путей с высоким риском развития затяжного течения воспалительного процесса и способствовать его хронизации [18].

### Медико-социальная экспертиза

При подтверждении профессионального генеза ХОБЛ больной направляется на медико-социальную экспертизу. Бюро медико-социальной экспертизы признает больного нетрудоспособным в своей профессии, определяется степень утраты общей трудоспособности (при наличии медицинских оснований – группа инвалидности), нуждаемость в реабилитационных мероприятиях (реабилитационное, санаторно-курортное лечение), обеспечении лекарственными средствами для лечения профессиональной ХОБЛ и ее осложнений, обеспечение средствами доставки (небулайзер) и контроля эффективности лекарственных средств (пикфлоуметр); при необходимости кислородотерапии – обеспечение кислородным концентратором, нуждаемости в профессиональном переобучении. При этом все соответствующие расходы покрывает Фонд социального страхования.

### Программы реабилитации

Реабилитационные мероприятия назначают при профессиональной ХОБЛ любой степени тяжести. Врач определяет индивидуальную программу реабилитации для каждого больного. Физическая реабилитация является важной частью ведения пациентов с профессиональной ХОБЛ, значительно улучшающей результаты проводимого лечения. В зависимости от тяжести, фазы болезни и степени компенсации дыхательной и сердечно-сосудистой систем программа включает коррекцию массы тела, физические тренировки, обучение пациентов, психосоциальную поддержку, физиотерапевтические процедуры, санаторно-курортное лечение. Прогноз в отношении выздоровления неблагоприятен.

*Список литературы находится в редакции.*



# Вакцинация конъюгированной пневмококковой вакциной пациентов с хронической бронхолегочной патологией: клиническая и экономическая эффективность

Г.Л.Игнатова, Е.В.Блинова, О.В.Родионова

ГБОУ ВПО Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Челябинск

## Актуальность

В настоящее время хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и бронхиальная астма (БА) занимают ведущие позиции по распространенности среди неспецифических хронических заболеваний легких [1].

ХОБЛ является серьезной проблемой здравоохранения, чаще встречается у лиц старше 40 лет. Распространенность этой патологии варьирует от 4 до 20%. По оценке Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2000 г. в мире насчитывалось примерно 210 млн больных ХОБЛ, из них около 65 млн имели тяжелое и средней тяжести течение болезни [1]. По частоте летальных исходов это заболевание занимает 4-е место в мире [2]. В ближайшее десятилетие прогнозируется увеличение заболеваемости и смертности от него. По прогнозам экспертов к 2030 г. ХОБЛ займет 3-е место среди причин смерти. В ближайшие годы прогнозируется рост ХОБЛ и в России [3].

Как показывают исследования, среди пациентов с внебольничной пневмонией, которые госпитализируются в связи с тяжестью заболевания, 25,7% составляют больные ХОБЛ [4]. Смертность в 30-дневный срок наступает примерно у 9,6% пациентов. У 1/3 больных с инвазивной пневмонией сопутствующим диагнозом была ХОБЛ [5]. Медицинские мероприятия по лечению ХОБЛ, а также непрямые расходы в связи с болезненностью составляют значительный экономический и социальный ущерб для общества и населения [6].

Развитие обострений является характерной чертой ХОБЛ. Частота обострений прогрессивно увеличивается с нарастанием тяжести заболевания. Основной причиной обращения больных за медицинской помощью является обострение заболевания, которое требует не только назначения дополнительной терапии, но и достаточно часто госпитализации [7]. Обычно, в течение года больной ХОБЛ переносит от 1 до 4 обострений и более. Каждое обострение ускоряет темпы снижения функции легких, увеличивает необратимые изменения легочной ткани. Нередко именно тяжелые обострения являются причиной смерти больных ХОБЛ, поскольку приводят к острой дыхательной недостаточности [8].

Медико-социальное значение обострений ХОБЛ определяет высокая летальность у этой категории пациентов. Так, госпитальная летальность колеблется от 4 до 10%, достигая 24% у пациентов отделений интенсивной терапии и реанимации. Еще более пессимистично оценивается долговременный прогноз у больных, госпитализированных по поводу тяжелого обострения ХОБЛ, летальность среди которых в ближайший год приближается к 40% [9].

Главной причиной обострения являются бактериальные инфекции. Отдельные бактериальные патогены обнаруживаются в мокроте у 50% пациентов с обострением этого заболевания [10]. Полученные в по-

следнее время данные не только определяют бронхолегочную инфекцию при обострении ХОБЛ, но и свидетельствуют о взаимосвязи тяжести обострения заболевания и характера выделенной микробной флоры. Так, по данным ряда авторов [8], среди пациентов с обострением ХОБЛ и показателями объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>) более 50% от должных величин основным этиологическим фактором является *Streptococcus pneumoniae* и *Saphylococcus aureus*, причем в этиологии осложненного обострения ХОБЛ возрастает значение пенициллинрезистентных *S. pneumoniae*. Во время обострений уровень колонизации нижних дыхательных путей возрастает в 20 раз, ОФВ<sub>1</sub> значительно снижается, что приводит к назначению более высоких доз глюкокортикостероидов и антибиотиков [11].

Иммунологические исследования свидетельствуют о том, что при ХОБЛ имеют место иммуносупрессивные состояния, которые являются неблагоприятным фоном для течения хронического воспалительного процесса и могут способствовать частым обострениям заболевания [12]. В связи с этим специфические методы профилактики, направленные на предотвращение будущих обострений бактериальной этиологии, должны внедряться как можно быстрее. Большие перспективы в этом направлении связывают с вакцинацией.

В GOLD – The Genetics of Learning Disability (Revised, 2013) – указана необходимость снижения риска разных неблагоприятных воздействий, которые могут привести к обострению ХОБЛ. Рекомендована вакцинация против гриппа и пневмококковой инфекции всем пациентам с ХОБЛ. В настоящее время для иммунизации взрослых зарегистрировано два типа пневмококковых вакцин: полисахаридная 23-валентная пневмококковая вакцина (ППВ23) и 13-валентная конъюгированная пневмококковая вакцина (ПКВ13).

Метаанализ оценивающий эффективность ППВ23 исследований и анализ результатов рандомизированных контролируемых исследований, проведенные в 2007 г. ВОЗ, показали, что ППВ23 обладает хорошей эффективностью в отношении инвазивных пневмококковых заболеваний и пневмоний у здоровых взрослых лиц молодого возраста. В то же время ППВ23 менее эффективна в отношении инвазивных пневмококковых инфекций у пожилых людей с нормальным иммунным статусом. Эта вакцина неэффективна у иммунокомпроментированных пациентов любого возраста и пациентов из групп высокого риска, взрослых и детей с сопутствующими заболеваниями, которые увеличивают частоту пневмококковых инфекций [13, 14].

ПКВ13 за счет наличия в составе белка-носителя, химически соединенного с полисахаридами пневмококка с образованием конъюгата (гликопротеида, характеризующегося высокой иммуногенностью), уже продемонстрировала эффективность у детей первых 5 лет жизни в разных странах мира. Одним из основных преимуществ

**Таблица 1. Показатели клинической симптоматики до и после вакцинации**

Группа	Число пациентов (n)	Степень одышки, баллы		Количество мокроты, мл		Достоверность различий, p	Интенсивность кашля, баллы	
		до вакцинации	после вакцинации	до вакцинации	после вакцинации		до вакцинации	после вакцинации
1-я	31	2,76±0,62	1,57±0,51	31,67±15,75	15,95±12,41	$p_{5-6}<0,05$	6,62±2,8	4,14±2,15
2-я	10	1,27±0,46	1,27±0,65	118,18±37,2	16,36±11,63	$p_{5-6}<0,05$	9±0,89	5±1,94
3-я	26	2±0,91	0,96±0,66	6,9±3,5	10,38±3,96	-	4,61±2,22	4,88±1,97

**Таблица 2. Динамика частоты обострений, госпитализаций и пневмоний до и после вакцинации**

Группа	Число пациентов (n)	Количество обострений, в год		Достоверность различий, p	Количество госпитализаций, в год		Достоверность различий, p	Количество пневмоний, в год	
		до вакцинации	после вакцинации		до вакцинации	после вакцинации		до вакцинации	после вакцинации
1-я	31	62	13	-	36	4	-	6	0
2-я	10	33	8	-	16	2	$p_{6-7}<0,01$	3	0
3-я	26	49	21	$p_{3-4}<0,05$	22	10	-	12	4

щества ПКВ13 являются способность формировать иммунную память и возможность ревакцинации без риска потери напряженности иммунного ответа [15].

Иммуногенность и безопасность ПКВ13 оценены в результате клинических исследований с участием более 6 тыс. человек в возрасте 50 лет и старше, также учтен опыт применения вакцины у детей первых 5 лет жизни, что послужило основанием для расширения возрастных показаний ПКВ13 [15].

Исследования (004 США; 005 США, Швеция) показали достоверно более высокий уровень среднегеометрических титров опсонизирующих серотип-специфических антител после вакцинации ПКВ13 по сравнению с ППВ23 у лиц в возрасте 50 лет и старше [16].

Согласно проведенным эпидемиологическим исследованиям в состав ПКВ13 входят серотипы, которые значимы на территории Российской Федерации и к которым растет антибиотикорезистентность [17].

**Материалы и методы**

На кафедре терапии, фтизиопульмонологии и профпатологии Уральской государственной медицинской академии дополнительного образования в Челябинске в 2004 г. была изучена эффективность ППВ23 (Пневмо 23) у 243 пациентов с хроническим простым бронхитом (ХПБ) и ХОБЛ I и II стадий, работающих на крупном промышленном предприятии. Частота и длительность обострений через 12 мес уменьшилась в 3,6 раза. При наблюдении за пациентами в дальнейшем отмечалось снижение эффективности через 1,5 года с 3,6 до 2,5 раза. В последующие годы эффективность вакцинации была еще менее выражена [18].

В связи с этим требовалась повторная вакцинация пневмококковой вакциной, что и было произведено у этих пациентов через 5 лет. Оказалось, что эффективность повторной вакцинации снизилась по сравнению с первой, это подтверждают общеизвестные данные о действии обычных полисахаридных вакцин: синдром гипореспонсивности, который проявлялся у пациентов в виде отсутствия значительного снижения количества обострений, как это было при первой вакцинации.

С появлением новых рекомендаций ВОЗ, Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency), Управления по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (Food and Drug Administration), Российского междисциплинарного совета экспертов от 8 декабря 2012 г. по вакцинации пациентов против пневмококковой инфекции «вне зависимости от вакцинального анамнеза, если вакцинация против пневмококковой инфекции необходима, ПКВ13 должна вводиться первой» [19]. В городском пульмонологическом центре Челябинска с ноября 2012 г. стала проводиться активная иммунизация 13-

валентной конъюгированной пневмококковой вакциной Превенар 13 (ПКВ13) пациентов с хроническими заболеваниями легких и сердечной недостаточностью. К январю 2014 г. вакцинированы 115 пациентов. У всех больных вакцинация проводилась в стадию ремиссии.

Проведены оценка безопасности ПКВ13 у всех пациентов и оценка эффективности вакцинации 71 больного.

По результатам исследования в пакете прикладных программ Microsoft Office Exell 2007 была сформирована база данных, на основе которой с помощью пакета прикладных программ Statistica 6,0 производился статистический анализ. Для всех количественных данных определяли среднее арифметическое значение (M), ошибку средней арифметической (m). Проверку гипотезы о статистической достоверности двух выборок проводили с помощью критерия Манна – Уитни и точного критерия Фишера.

**Результаты исследования**

Относительно эпидемиологического благополучия климатоэкологические условия двух анализируемых периодов: год до вакцинации пациентов (2012 г.) и год после вакцинации (2013 г.) не отличались. Базовая терапия пациентов была одинаковой и подобрана в оба периода согласно тяжести и рекомендациям Российского респираторного общества

В исследовании эффективности ПКВ13 пациенты распределены на 3 группы:

- 1-я – с ХОБЛ (n=31), средний возраст 63,3 года;
- 2-я – с бронхоэктатической болезнью – БЭБ (n=10), средний возраст 55,6 года;
- 3-я – с ХОБЛ и БА (n=26), средний возраст 60,9 года.

С сердечной недостаточностью были 4 пациента, в статистический анализ они не входили, но также показали хорошую эффективность вакцины, а именно: снижение тяжести и длительности обострений. Пациенты с ХОБЛ в 1-й группе имели снижение ОФВ<sub>1</sub> менее 50%, т.е. относились к тяжелой и крайне тяжелой степени заболевания.

Все 115 пациентов перенесли вакцинацию хорошо, что свидетельствует о безопасности вакцины, у 3 пациентов наблюдалась местная реакция.

Эффективность вакцинации 13-валентной конъюгированной пневмококковой вакциной оценена через год после вакцинации по параметрам:

- степень одышки (баллы);
- количество мокроты (мл);
- интенсивность кашля (баллы);
- изменение параметров функции внешнего дыхания (ФВД);
- частота обострений заболеваний и развития пневмоний.

Рис. 1. Частота обострений в год.

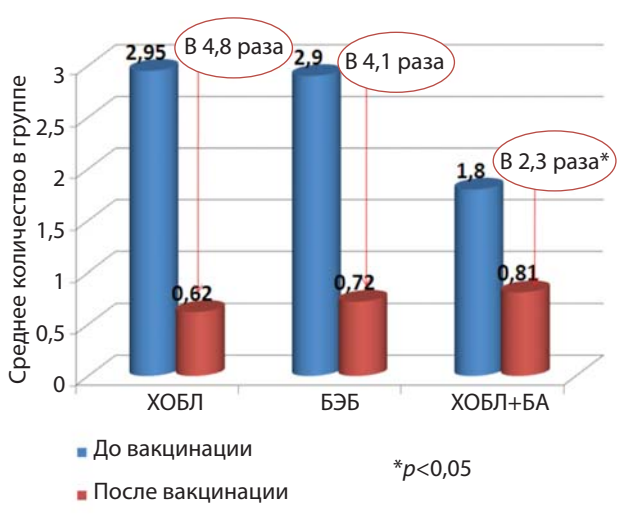
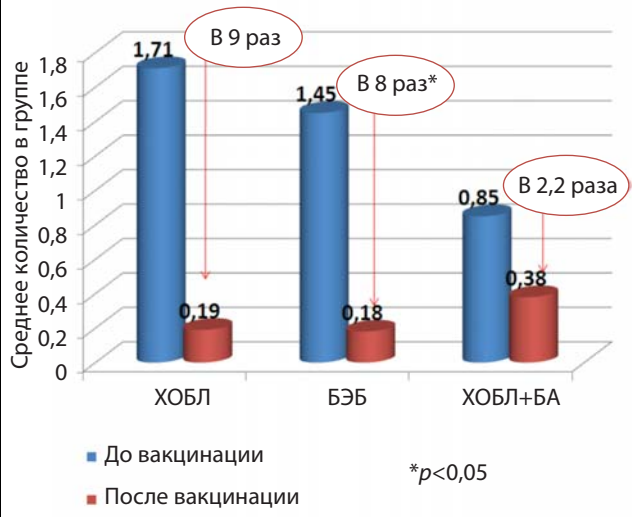


Рис. 2. Частота госпитализаций в год.



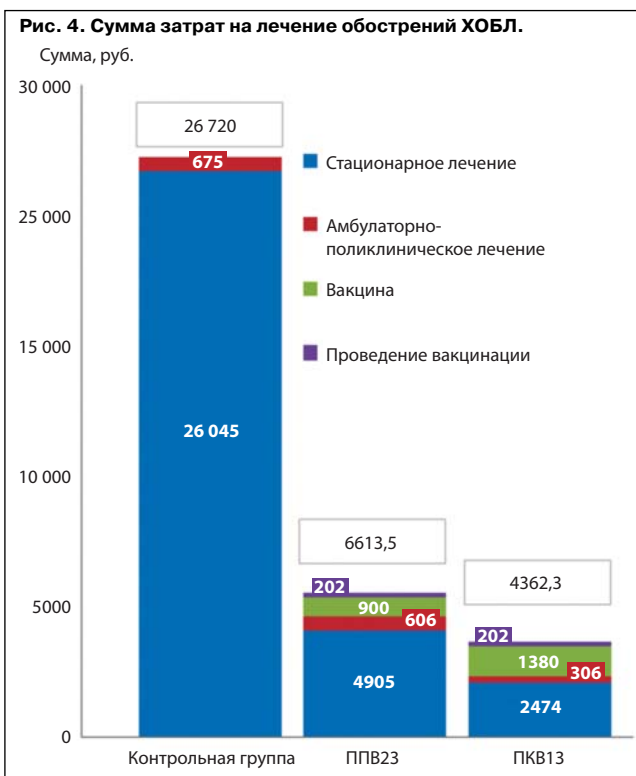
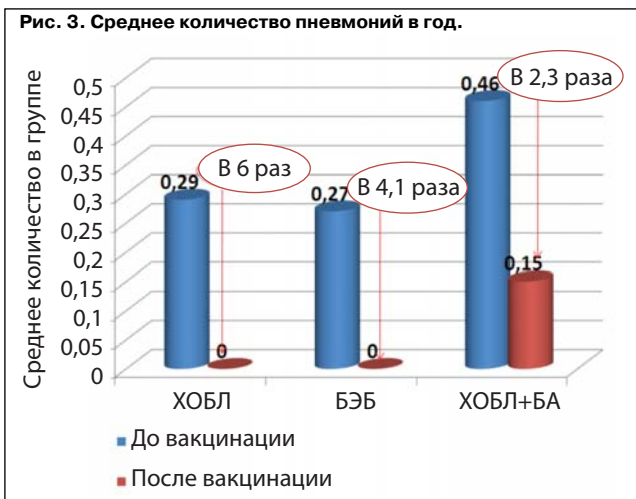
Клиническая симптоматика до вакцинации была представлена следующими симптомами: кашель, который после вакцинации имел тенденцию к уменьшению во всех группах, выделение слизистой мокроты небольшими порциями преимущественно в утренние часы с достоверным уменьшением в 1-й и во 2-й группах пациентов после вакцинации (табл. 1).

Особенно эффективной оказалась вакцинация ПКВ13 в отношении частоты и тяжести обострений, а также количества пневмоний и госпитализаций (табл. 2).

Полученные данные указывают на хорошую эффективность ПКВ13 во всех группах: так количество обострений после вакцинации уменьшилось в 1-й группе в 4,8 раза; во 2-й группе – в 4,1 раза; в 3-й группе – в

2,3 раза (рис. 1); количество госпитализаций уменьшилось в 9, 8 и 2,2 раза (рис. 2); количество пневмоний уменьшилось в 6 раз в 1-й группе; в 4,1 раза – во 2-й и в 2,3 раза – в 3-й (рис. 3) соответственно.

ФВД была проведена всем больным до и после вакцинации через год. Во всех группах отмечалась тенденция к увеличению всех показателей (ОФВ<sub>1</sub>, ФЖЕЛ и соотношения ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ). В 1-й группе (пациенты с ХОБЛ) ОФВ<sub>1</sub> до вакцинации составляла 44,97±17,39, после вакцинации – 49,49±19,5; ФЖЕЛ – 66,87±18,08 и 75,98±23,51 и ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ – 52,68±14,43 и 53,11±18,01 соответственно. Отсутствие достоверных различий возможно связано с малым количеством наблюдений в каждой группе.



**Экономическая оценка применения пневмококковых вакцин**

На основании полученных нами данных о количестве обострений и госпитализаций была проведена экономическая оценка затрат, которые несет региональная система здравоохранения Челябинской области на фоне обострений ХОБЛ. Также нами была оценена возможная экономия бюджетных средств на фоне вакцинации больных препаратами ПКВ13 и ППВ23. Так, согласно полученным нами данным (2013 г.), среднее количество обострений ХОБЛ составляет 2,95 эпизодов в год, при этом 1,71 (57,96%) эпизодов сопровождается госпитализацией с диагнозом ХОБЛ и 0,29 (9,83%) эпизодов – госпитализацией по причине заболевания пневмонией, средняя длительность 1 эпизода госпитализации составляет 14,4 дня. Согласно тарифам территориального отделения обязательного медицинского страхования Челябинской области стоимость 1 дня стационарного лечения в пульмонологическом отделении составляет 904,34 руб., а стоимость 1 эпизода амбулаторного обращения к врачу-пульмонологу, включающего в среднем 2,7 визита, составляет 710,59 руб. Таким образом, на основании представлен-

ных данных средняя стоимость лечения каждого больного ХОБЛ в Челябинской области составляет 26 720,05 руб. в год, включая 13 002,5 руб. за каждый эпизод стационарного лечения (2 эпизода в год) и 675,06 руб. – стоимость амбулаторно-поликлинического лечения с учетом 0,95 эпизода в год (рис. 4).

Согласно статистическим данным, число зарегистрированных больных ХОБЛ в Челябинске составляет около 9200 пациентов, таким образом, ежегодные издержки региональной системы здравоохранения на борьбу с обострениями данной нозологии в Челябинске достигают 245,82 млн руб. ежегодно.

В свою очередь, согласно полученным нами данным, проведение вакцинации препаратом ПКВ13 позволяет сократить частоту обострений до 0,62 случая на 1 пациента в год, при этом количество госпитализаций составило лишь 0,19 эпизода на 1 пациента, а количество обращений к врачам амбулаторно-поликлинического звена – 0,43 эпизода. Как видно из представленных данных, проведение вакцинации больных ХОБЛ позволило не только снизить количество обострений заболевания, но и сократить их долю, требующую госпитализации пациентов с 67,8 до 30,65% случаев (в 2,21 раза). Таким образом, сумма затрат на вакцинацию и лечение обострений из расчета на 1 пациента составит 4362,3 руб., включая 2474,3 руб. – стационарное лечение и 305,55 руб. – амбулаторные обращения к врачу. При этом структура затрат на борьбу с обострениями ХОБЛ будет дополнительно включать издержки на проведение вакцинации больных – стоимость 1 дозы ПКВ13 составит 1380,42 руб. и 202,42 руб. – разовое обращение к врачу-пульмонологу для проведения вакцинации (см. рис 4). Таким образом, сумма затрат на лечение и вакцинацию 9200 пациентов с ХОБЛ в Челябинске составит 40,13 млн руб. в год, сократившись на 205,7 (83,67%) млн руб.

Аналогичным образом была оценена возможная экономия ресурсов системы здравоохранения на фоне вакцинации ППВ23. Так, согласно полученным нами данным (2005 г.), применение лекарственного средства ППВ23 позволило снизить частоту обострений ХОБЛ в течение 1-го года после вакцинации в 2,4 раза – с 2,95 до 1,23 эпизода в год, при этом доля госпитализаций по аналогии с ПКВ13 сократится в 2,21 раза, составив 0,38 эпизода в год. Проведенный нами анализ стоимости вакцинации и лечения обострений ХОБЛ продемонстрировал, что в этом случае сумма затрат на лечение и вакцинацию 1 больного составит 6613,5 руб., включая 4905 руб. и 606 руб. – стоимость стационарного и амбулаторно-поликлинического лечения соответственно; 900 руб. – стоимость 1 дозы ППВ23; 202,42 руб. – проведение вакцинации (см. рис. 4), а применение ППВ23 для вакцинации 9200 больных в Челябинске позволит сократить необходимый объем бюджета до 60,84 млн руб.

**Выводы**

Таким образом, вакцинация ПКВ13 пациентов всех групп приводит к снижению частоты и длительности обострений основных заболеваний, уменьшению частоты развития пневмоний. У вакцинированных пациентов с ХОБЛ не было зафиксировано характерного для этой группы больных падения ОФВ<sub>1</sub>, а напротив имело место его повышение на протяжении года. Использование ПКВ13 для вакцинации населения в возрасте от 50 лет и старше позволит максимально снизить заболеваемость тяжелыми инвазивными пневмококковыми инфекциями, пневмонией и таким образом сократить расходы системы здравоохранения, а также увеличить продолжительность и качество жизни пациентов с хроническими неспецифическими заболеваниями легких. Так, вакцинация больных ХОБЛ ПКВ13 в Челябинске позволит сократить необходимый объем

бюджета на борьбу с обострениями данной нозологии на 205 млн руб. и на 20,71 млн руб. относительно вакцинации с применением ППВ23.

#### Литература

1. Верткин АЛ, Аринина ЕН, Журавлева ОВ. Лечение, профилактика и вакцинопрофилактика хронической обструктивной болезни легких. *Лечащий врач* 2006; 9: 72–5.
2. Вишнякова ЛА. Роль пневмококка и пневмококковой инфекции в этиологии и патогенезе острых и хронических заболеваний дыхательной системы. *Пульмонология*. 1993; 2: 17–20.
3. Дворецкий ЛИ. Инфекция и хроническая обструктивная болезнь легких. *Sops. Med.* 2001; 12.
4. Игнатова ГЛ, Степанищева ЛА, Федосова НС. Опыт применения «Пневмо 23» у пациентов с ХОБЛ, работающих на машиностроительном предприятии. *Пульмонология*. 2007; 2: 56–63.
5. Маркелова ЕВ, Костинов МП. Иммунный ответ при вакцинации «Пневмо 23» разных возрастных групп. *Медицинская иммунология*. 2005; 7 (2): 259–61.
6. Сидоренко СВ, Савинова ТА. Популяционная структура пневмококков со сниженной чувствительностью к пенициллину и перспективы антипневмококковой вакцинации для сдерживания распространения антибактериальной резистентности. *Антибиотики и химиотерапия*. 2011; 56 (5–6): 11–8.
7. Чучалин АГ. Современные подходы к вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции у взрослых и групп риска: резолюция Междисциплинарного совета экспертов. *Пульмонология*. 2012; 6: 139–42.
8. Чучалин АГ, Синопальников АИ, Козлов РС и др. *Инфекционное обострение ХОБЛ: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Пособие для врачей*. М., 2005.
9. Bewick T, Sheppard C, Greenwood S et al. Serotype prevalence in adults hospitalised with pneumococcal non-invasive community-acquired pneumonia. *Thorax* 2012; 67 (6): 540–5.
10. Bouza E, Pintado V, Rivera S et al; Spanish Pneumococcal Infection Study Network (G03/103). Nosocomial bloodstream infections caused by *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11 (11): 919–24.
11. Garbajosa DS, Thurston SJ, Patel AR et al. Changes in prevalence and load of airway bacteria using quantitative PCR in stable and exacerbated COPD. *Thorax* 2012; 67 (12): 1075–80.
12. *Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (updated 2013)*.
13. Inghammar M, Engstrom G, Kallmeyer G et al. Invasive pneumococcal disease in patients with an underlying pulmonary disorder. *Clin Microbiol Infect* 2013; p. 1–7.
14. Paradiso P. Pneumococcal Conjugate Vaccine for Adults: A New Paradigm. *Vaccines* CID 2012; 55: 259–64.
15. PCV 13 EPAR: CHMP variation assessment report 2011; 12.
16. Seneff MG, Wagner DP, Wagner RP et al. Hospital and 1-year survival of patients admitted to intensive care units with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA* 1995; 274: 1852.
17. World Health Organization. *Global surveillance, prevention, and control of chronic respiratory diseases: a comprehensive approach*. Accessed September 3, 2012.
18. World Health Organization. *Global burden of COPD*. Accessed August 13, 2012.
19. World Health Organization. *Position paper on pneumococcal vaccines*. *Weekly Epidemiol Rec* 2012; 14 (6): 129–44.

# Опыт применения терапии аутосывороткой у пациентов с хронической спонтанной крапивницей

М.Ю.Воронова<sup>1</sup>, О.С.Дробик<sup>2</sup>, М.А.Ануфриева<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ Городская клиническая больница №52 Департамента здравоохранения г. Москвы;

<sup>2</sup>ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России, Москва

**Х**роническая крапивница (ХК) является одним из самых дорогостоящих заболеваний и представляет большую проблему для системы здравоохранения в целом, а также пациентов и их семей. Медико-социальное значение обусловлено широкой распространенностью, достигающей в популяции 0,1–1% [1], возникновением заболевания преимущественно у лиц трудоспособного возраста [2], неопределенным прогнозом и выраженным снижением качества жизни пациентов [3]. В среднем ХК имеет продолжительность от 1 до 5 лет, однако около 14% пациентов страдают и в течение более длительного времени [4]. Выраженный зуд, нарушение сна и косметические проблемы, длительное упорное течение заболевания приводят к утрате трудоспособности и снижению качества жизни больных.

## Классификация

Единой общепринятой классификации не существует. Предлагают выделять основные группы клинических состояний, сопровождающихся появлением уртикарной сыпи, объединенные сходными патогенетическими механизмами:

- спонтанная крапивница;
- физическая крапивница;
- контактная крапивница;
- изолированный ангиоотек;
- уртикарный васкулит;
- редкие аутовоспалительные синдромы.

Нужно учитывать, что у одного и того же пациента могут сосуществовать два и более вида крапивницы, например, обычная (спонтанная) и дермографическая [5]. Предпринимаются попытки фенотипирования разных видов ХК, в частности предлагается разделять ХК на аутоиммунную, аутореактивную и ХК с нарушением функции базофилов [6].

## Этиология

Этиология хронической спонтанной крапивницы (ХСК) не до конца ясна. Имеет место масса разных и порой противоречивых сведений по механизму возникновения этого заболевания. По данным литературы, в 30–50% случаев ХСК приобретает аутоиммунный характер течения. Понятие «хроническая аутоиммунная крапивница» (ХАК) получает все большее признание, определены диагностические критерии для данной группы крапивниц. Существует гипотеза, что причиной активации тучных клеток при ХАК являются функциональные аутоантитела к высокоаффинным рецепторам иммуноглобулина (Ig) E или к IgE-антителам, связанным с рецептором. Основным свойством аутоантител при ХАК является их способность вызывать дегрануляцию базофилов периферической крови и тучных клеток кожи [7]. Причина же формирования аутоантител до сих пор остается дискуссионным вопросом. Многие авторы считают аутоиммунную крапивницу синдромным заболеванием, в структуру которого, кроме крапивницы, входят другие аутоиммунные

заболевания. Известно, например, сочетание крапивницы с такими аутоиммунными заболеваниями, как системная красная волчанка, дерматомиозит, склеродермия [8]. Однако в последних исследованиях чаще всего с ХК ассоциируют аутоиммунный тиреодит. Роль патологии щитовидной железы в патогенезе ХАК подтверждается данными о более высокой частоте встречаемости аутоиммунного тиреодита у больных с обсуждаемой нозологией. Также подтверждением этой связи служит обнаружение высоких уровней антител к тиреоидной пероксидазе и антител к тиреоглобулину большинства пациентов с ХК [8, 9]. Однако тем не менее существуют единичные исследования, которые ставят под сомнение связь ХАК с аутоиммунным тиреодитом. Для подтверждения наличия функциональных аутоантител и установления диагноза ХАК требуется проведение теста высвобождения гистамина из базофилов периферической крови здоровых доноров под действием сыворотки пациентов с крапивницей. К сожалению, методика данного теста сложная, продолжительная, труднопроизводимая и не адаптирована для широкой клинической практики.

## Аутореактивность

Одной из наиболее активно обсуждаемых в настоящее время проблем становится выявление механизмов аутореактивности при ХСК. Скрининговым методом определения данного типа крапивницы является проведение у пациентов с ХСК кожного теста с аутологичной сывороткой (ASST) [10]. Положительный результат кожного теста с аутосывороткой указывает на феномен активации тучных клеток кожи под воздействием функциональных аутоантител, находящихся в сыворотке пациентов с ХК, и позволяет выставить диагноз «аутореактивная крапивница». Специфичность теста как маркера анти-Fc RI- $\alpha$  или анти-IgE-антител, находящихся в сыворотке крови пациентов с крапивницей, невысока. Вопрос механизмов кожной аутореактивности у остальных пациентов остается открытым [6]. Было замечено, что больные с аутореактивным типом крапивницы имеют более тяжелое и упорное течение заболевания. Как правило, эти пациенты остаются рефрактерными к традиционным методам терапии. У данной категории пациентов, как и у пациентов с ХАК, применяются самые разнообразные методы терапии, включающие в себя иммунодепрессивные, цитостатические препараты, плазмаферез, введение внутривенного Ig, омализумаб [11]. Однако использование этих методов ограничено в широкой клинической практике в связи с их побочными эффектами или высокой стоимостью терапии, также не все из перечисленных методов лицензированы к применению на территории Российской Федерации у пациентов с ХК.

## Возможности терапии

В связи со сказанным вызывают интерес появившиеся сообщения об успешном лечении больных с аутореактивным типом крапивницы методом аутогемотера-



пии, ASST. Метод аутогемотерапии состоит в следующем: у пациента производится забор венозной крови и затем вводится внутримышечно, по определенной схеме. Лечение аутосывороткой проводится по аналогичной схеме, однако после забора крови происходит отделение плазмы путем центрифугирования, и пациенту внутримышечно вводится именно плазма, по определенной схеме.

Метод аутогемотерапии давно используется в аллергологии в качестве терапии разных заболеваний, в том числе атопического дерматита, бронхиальной астмы и т.д.

Предпринимались попытки аутогемотерапии ХК. Так, в 2006 г. P.Staubach и соавт. провели двойное слепое плацебо-контролируемое исследование по использованию аутогемотерапии у пациентов с ХК, которое показало, что использование данного метода может быть эффективным у пациентов с положительным результатом кожного теста с ASST. В исследовании участвовали 56 пациентов, из них 35, получавшие аутогемотерапию с еженедельными инъекциями в течение 8 нед, имели положительный результат ASST. В исследовании использовались параллельные группы, в которых больные получали аутогемотерапию или плацебо. После использования данной терапии именно у ASST-положительных пациентов сократилось количество применяемых лекарственных препаратов, наблюдалось улучшение течения заболевания, однако при сравнении группы, проходившей лечение аутогемотерапией, и группы плацебо значительной статистической разницы получено не было. В связи с чем предложили применять этот метод именно в группе пациентов с положительным кожным тестом с ASST. В приводимом исследовании было высказано предположение о возможной эффективности этого метода за счет выработки толерантности к гистамин-рилизинг-фактору [12].

Далее, в 2008 г., A.Vajaj и A.Saraswat провели исследование на 2 группах пациентов, страдающих ХК, с использованием инъекции ASST в течение 8 нед с частотой 1 раз в неделю и последующим 3-недельным наблюдением по окончании курса терапии. В приведенном исследовании пациенты были разделены на 2 группы:

- 1-я состояла из 62 пациентов с положительным ASST;
- 2-я – из 13 пациентов с отрицательным тестом.

В 1-й группе полной ремиссии достигли 35% пациентов и 24% отметили значительное улучшение течения заболевания, однако и во 2-й группе пациенты ответили на терапию, где показатели составили по 23%. В своих выводах исследователи указывают на большую эффективность метода у пациентов из группы с положительным тестом. Однако, учитывая значительное различие в числе пациентов в 2 исследуемых группах, о статистически значимых предпочтениях судить не представляется возможным. Обе группы пациентов в обсуждаемом исследовании положительно ответили на проводимую терапию, о неблагоприятных эффектах терапии не сообщалось [13].

В 2011 г. E.Kocaturk, S.Aktas провели двойное слепое плацебо-контролируемое исследование по использованию ASST у пациентов с ХК, где участвовали больные как с положительным тестом с аутосывороткой, так и с отрицательным: все пациенты разделены на 3 группы лечения:

- аутогемотерапия;
- терапия аутосывороткой;
- плацебо.

В исследовании участвовали 88 пациентов, из них 56 показали положительный результат в пробе с ASST, рандомизация проходила путем случайной выборки. Всем пациентам проводились еженедельные инъекции крови, сыворотки или плацебо в течение 10 нед соглас-

но рандомизационным группам. В этом исследовании не было продемонстрировано преимуществ терапии аутосывороткой перед аутогемотерапией, однако же результат сопоставим в группе лечения плацебо. В начале исследования лучше на терапию ответили пациенты с положительным тестом, причем в группе аутогемотерапии. Однако по результатам исследования и пациенты с плацебо также ответили на терапию [14].

Практически все исследования в этой области указывают на эффективность и безопасность методов аутогемотерапии и лечения при помощи ASST у пациентов с положительным ASST, однако убедительных, статистически значимых результатов, доказывающих эффективность, не продемонстрировано, особенно в группах сравнения в плацебо. Причина эффективности метода требует дальнейшего изучения.

### Собственное исследование

На кафедре клинической аллергологии ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России в 2013 г. было проведено открытое рандомизированное клиническое исследование: применение терапии аутосывороткой у пациентов с ХСК.

### Материалы и методы

В исследование включены 22 пациента, из них 19 женщин и 3 мужчин. В исследовании участвовали только пациенты от 18 до 55 лет (средний возраст  $\pm 37$  лет). Продолжительность крапивницы у пациентов более 6 нед, с течением средней степени тяжести (по данным визуальной аналоговой шкалы – ВАШ – исходно  $8,7 \pm 1,0$  балла; по дневнику тяжести симптомов  $6,4 \pm 1,7$  балла). Результат теста с ASST был положительным у всех пациентов. Предыдущая терапия высокими дозами антигистаминных лекарственных средств (АГЛС), антилейкотриеновыми препаратами и  $H_2$ -гистаминоблокаторами оказалась низкоэффективной и не позволила достичь ремиссии, в предшествующий период лечения все пациенты получали короткими курсами (3–7 дней) терапию системными глюкокортикостероидами. На момент вступления в исследование системные глюкокортикостероиды не использовались в течение не менее 2 нед. Никто из пациентов не получал ранее терапию омализумабом или циклоспорином. У 15 пациентов обнаружено повышение уровня С-реактивного белка (среднее значение  $\pm 18$  мг/л); у 6 выявлено наличие антител к тиреотропному гормону; все пациенты с диагностированным аутоиммунным тиреоидитом – женщины.

В течение 8 нед пациенты получали терапию аутосывороткой в объеме 2,5 мл по схеме: трехкратно в первые 2 нед, затем 2 раза в течение 2 нед, 4 нед однократно в неделю. Все пациенты в качестве базисной терапии получали только АГЛС в высоких дозах (цетиризин 40 мг или фексофенадин 720 мг). Оценка эффекта проводилась с использованием ВАШ и дневника самонаблюдения во время всего периода лечения и затем в течение 3 мес после окончания лечения. Через месяц после окончания терапии проводилась оценка уровня С-реактивного белка как неспецифического маркера воспаления. В начале и по окончании исследования проводились общеклиническое обследование с учетом общего анализа крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и скорости оседания эритроцитов, общий анализ мочи, биохимический анализ крови с учетом показателей билирубина, трансаминаз, креатинина, мочевины, уровня белка, электрокардиография.

### Результаты

Терапию закончили 20 пациентов, 2 выбыли в связи с отзывом информированного согласия. У 1 пациента отсутствовал эффект от терапии. У 8 пациентов достигнута полная ремиссия заболевания, у 11 – значи-

тельный регресс симптомов (по ВАШ 1,5±0,7 балла; по тяжести симптомов 2,0±1,0 балла). Все пациенты с диагностированным аутоиммунным тиреоидитом ответили на терапию, однако не достигли полной ремиссии. У 15 пациентов зафиксировано снижение уровня С-реактивного белка до ±4,2 мг/л. Осложнений терапии зафиксировано не было.

### Выводы

Использование терапии аутоывороткой является доступным и безопасным методом лечения пациентов с ХК, что подтверждается как регрессией клинических симптомов, так и снижением уровня неспецифических маркеров воспаления.

Однако точный механизм эффективности приво-димо метода остается предметом дальнейшего изучения, в связи с чем мы не можем рекомендовать этот метод как терапию выбора при ХК. Вместе с тем метод безопасен и доступен в проведении в поликлинической практике и имеет низкую стоимость, что может позволить дополнить фактором для его использования в практической медицине.

### Литература

1. Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C et al. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA2LEN task force report. *Allergy* 2011; 66: 317–30.
2. Kulibnanan K, Jiamton S, Thumpimukvatana N, Pinkaew S. Chronic idiopathic urticaria: prevalence and clinical course. *Dermatology* 2007; 34 (5): 294–301.

3. O'Donnell BF, Lawlor F, Simpson J et al. The impact of chronic urticaria on quality of life. *Br J Dermatol* 1997; 136: 197–201.
4. Toubi E, Kessel A, Avshovich N et al. Clinical and laboratory parameters in predicting chronic urticaria duration: a prospective study of 139 patients. *Allergy* 2004; 59 (8): 869–73.
5. Горячкина ЛА, Ненашева НМ, Борзова ЕЮ, Крапивница. Лечащий врач. *Дерматовенерология*. 2009; 3.
6. Борзова ЕЮ. Биомаркеры локального и системного воспаления при хронической крапивнице. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2012; с. 44.
7. Maurer M, Altrichter S, Bieber T, Biedermann T. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic urticaria who exhibit IgE against thyroperoxidase. *Allergy Clin Immunol* 2011; 128 (1): 202–9.
8. Fraser K, Robertson L. Chronic Urticaria and Autoimmunity. *Skin Therapy Letter* 2013; 18 (7).
9. Yadav S, Kanwar AJ, Parsad D, Minz RW. Chronic Idiopathic Urticaria and Thyroid Autoimmunity: Perplexing Association. *Indian J Dermatol* 2013; 58 (4): 325.
10. Konstantinou GN, Asero R, Maurer M et al. EAACI/GA2LEN task force consensus report: the autologous serum skin test in Urticaria. *Allergy* 2009; 64: 1256–68.
11. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C et al. EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy* 2009; 64.
12. Staubach P, Ommen K, Vonend A et al. Autologous whole blood injections to patients with chronic urticaria and a positive autologous serum skin test: a placebo-controlled trial. *Dermatology* 2006; 212: 150–9.
13. Bajaj AK, Saraswat A, Upadhyay A et al. Autologous serum therapy in chronic urticaria: old wine in a new bottle. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2008; 74: 109–13.
14. Kocaturk E, Aktas S, Turkog Z et al. Autologous whole blood and autologous serum injections are equally effective as placebo injections in reducing disease activity in patients with chronic spontaneous urticaria: a placebo controlled, randomized, single-blind study. *J Dermatol treatment* 2011; 1–7.

## Оценка состояния респираторного здоровья врачей

Г.Л.Игнатова, И.А.Захарова, О.В.Родионова

ГБОУ ВПО Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России

### Введение

Профилактическая направленность – один из основных принципов охраны здоровья граждан России [1]. Однако важнейшими факторами формирования здоровья населения, определяющего социальное и экономическое развитие общества, являются состояние здравоохранения и здоровье его работников [2]. Здоровье практического врача неоднократно привлекало внимание исследователей [3]. При этом существующие крупные исследования в основном посвящены изучению распространенности среди медицинского персонала сердечно-сосудистой патологии [4]. Однако медико-социальную значимость болезней органов дыхания сложно переоценить, в первую очередь из-за негативных тенденций в их развитии [5].

Целью исследования является изучение распространенности заболеваний легких среди лиц с высшим медицинским образованием Челябинской области.

### Материалы и методы

В соответствии с целью работы с сентября по ноябрь 2013 г. было проведено комплексное одномоментное клиничко-функциональное обследование врачей терапевтического профиля, проживающих на территории Челябинской области. В течение 3 мес респонденты методом случайного отбора приглашались в пульмо-

нологический центр, где проводился запланированный объем исследования. Обследование включало выполнение анкеты, где содержались сведения о месте работы, специальности, также вносились сведения о факторах риска: отягощенный семейный анамнез, перенесенные заболевания, профессиональные вредности. Для изучения истории курения и степени никотиновой зависимости респондентам предлагалось заполнить разделы анкеты о стаже курения, количестве выкуриваемых сигарет в сутки, а также ответить на вопросы теста Фагерстрема. Тест Фагерстрема оценивали по следующей шкале:

- 0–2 балла – очень слабая зависимость;
- 3–4 балла – слабая;
- 5 баллов – средняя;
- 6–7 баллов – высокая;
- 8–10 баллов – очень высокая.

Показатель пачко-лет рассчитывали по формуле: количество выкуриваемых в день сигарет × количество лет курения/20 (количество сигарет в пачке).

Из функциональных тестов проводилась спирометрия на аппарате MicroLab (Англия). Оценка параметров объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>), форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и отношения ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ проводили после теста с бронхолитиком (ДАИ Сальбутамол 400 мкг).

### Частота установленных нозологий среди обследованных респондентов

	Хронический бронхит		Бронхиальная астма		ХОБЛ	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Респонденты (n=257)	12	4,7	19	7,3	4	1,6

Лицам с выявленными отклонениями на спирометрии проведена консультация пульмонолога. Статистический анализ производился с использованием программы Statistica 10. Статистическая значимость оценивалась по точному критерию Фишера, t-критерию Стьюдента, Манна–Уитни и по критерию Пирсона. Статистически значимое различие считалось при  $p < 0,05$ .

### Результаты

Всего обследованы 257 человек (41 мужчина и 356 женщин) в возрасте от 24 до 73 лет. Средний возраст респондентов составил  $44,07 \pm 12,8$  года. Индекс массы тела в целом среди исследуемых лиц был несколько повышен –  $25,54 \pm 4,3$  кг/м<sup>2</sup>. У 4 человек была установлена 3-я группа инвалидности, из них у 1 женщины – по бронхиальной астме, у остальных – по другим нозологиям.

При анализе факторов риска развития хронической бронхолегочной патологии 59 (22,9%) человек отметили наличие частых простудных заболеваний (более трех в течение календарного года), 10 (3,9%) респондентов перенесли пневмонию в текущем году. Также при анкетировании у обследуемых выяснились сведения о наследственной предрасположенности к бронхолегочным заболеваниям. Выявлено, что 144 (56,1%) человека не имели отягощенного наследственного анамнеза. Среди оставшихся респондентов – 133 (43,9%) человека – разные заболевания у кровных родственников распределились следующим образом: почти 1/2 (48,7%) врачей отметили наличие аллергической патологии, 47,7% – онкологических заболеваний, 10,1% – бронхиальной астмы.

Кроме этого, все респонденты были опрошены на предмет атопической настроенности как фактора риска возникновения и провоцирования симптомов в дальнейшем, в первую очередь, бронхиальной астмы. У 140 (54,5%) врачей никаких сопутствующих аллергических заболеваний выявлено не было, а 117 (45,5%) лиц отметили наличие атопической патологии. Из их числа на аллергию к пищевым аллергенам указали 29,9%, к растительным агентам – 32,5%, в равных пропорциях – 45,6% – распределилась частота сенсibilизации к эпидермальным аллергенам и медикаментозным препаратам (рис. 1).

Одним из важнейших факторов риска заболеваний легких является курение. При анкетировании выявлено, что процент курящих врачей составляет 7,1, это значительно меньше, чем в общей популяции (по данным авторов – от 40 до 60%), 10 (3,9%) человек отметили, что являются экс-курильщиками. Индекс пачко-лет среди курильщиков составил  $16,8 \pm 3,4$ , а тест Фагерстрема показал  $5,4 \pm 1,2$  балла, что соответствует средней степени никотиновой зависимости.

Кроме анамнестических данных, врачам было предложено ответить на вопросы об имеющихся заболеваниях легочной системы на момент скрининга. Тридцать пять (13,6%) человек ответили, что имеют установленные диагнозы, связанные с патологией дыхательной системы (см. таблицу). Из них самой частой нозологией является бронхиальная астма – 19 человек (7,3% от всех обследованных респондентов), 12 (4,7%) лиц страдают хроническим бронхитом, а у 4 (1,6%) пациентов диагностирована хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). В целом выявленная заболе-

Рис. 1. Частота встречаемости сенсibilизации к разным типам аллергенов.

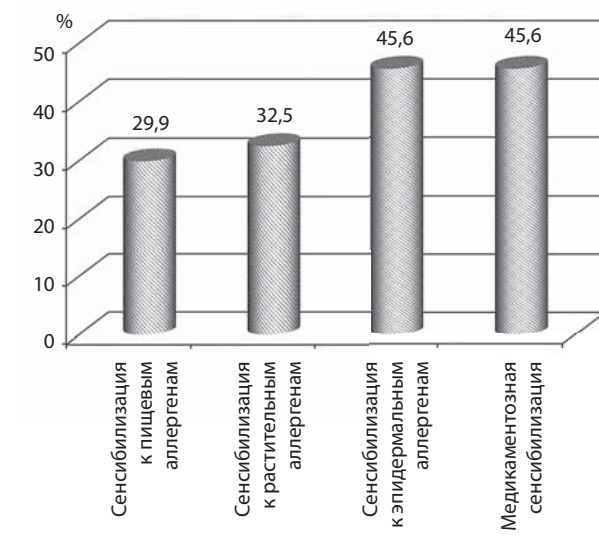


Рис. 2. Частота встречаемости коморбидных нозологий.

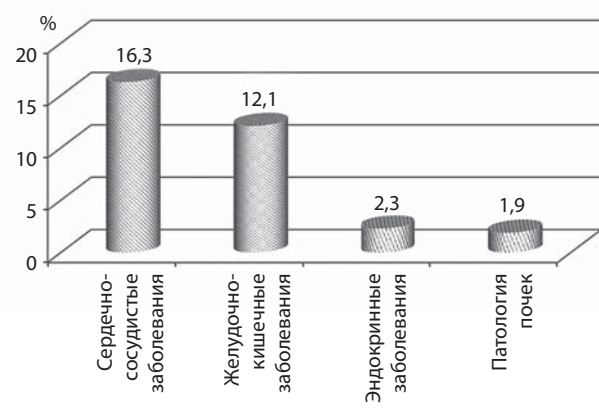
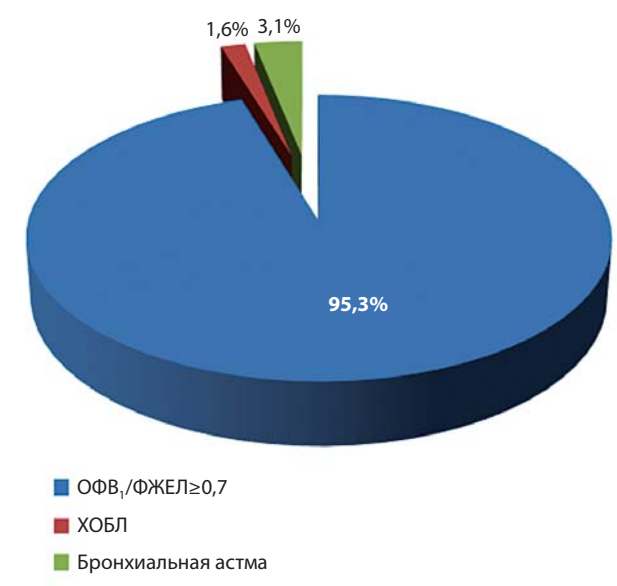


Рис. 3. Частота впервые выявленных легочных нозологий.



ваемость среди врачей значительно ниже, чем в общей популяции, согласно статистическим данным, что, возможно, в первую очередь связано с меньшим числом курильщиков среди обследованных лиц.

Наряду с заболеваниями легких один из разделов анкеты – пункт о наличии заболеваний других органов и систем. Выявлено, что 107 врачей имеют хронические

заболевания, не связанные с бронхолегочной патологией (рис. 2).

Процентное соотношение нозологических единиц распределилось следующим образом: на 1-м месте оказались заболевания сердечно-сосудистой системы, включающие ишемическую болезнь сердца, гипертоническую болезнь, артериальную гипертензию, врожденные и приобретенные аномалии развития сердца и сосудов – 16,3%; на 2-м – 12,1% – патология желудочно-кишечного тракта (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, хронические гастрит и дуоденит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь); значительно меньший удельный вес занимает эндокринная патология: сахарный диабет и нарушения со стороны щитовидной железы – 2,3% и патология почек – хронические пиелонефриты, аномалии развития почек – 1,9%.

Всем обследованным была проведена спирография с функциональными пробами. Полученные результаты представлены на рис. 3.

При анализе основных показателей, характеризующих наличие бронхиальной обструкции, у 12 (4,7%) человек выявлено снижение показателя ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ менее 0,7, средний уровень составил 0,63±0,1 (респонденты с ранее установленным диагнозом «бронхиальная астма» и/или ХОБЛ из анализа исключались). Среди лиц со впервые выявленными изменениями на спирограмме оказались 4 мужчин и 8 женщин. При дальнейшем обследовании и осмотре пульмонолога всем мужчинам был впервые установлен диагноз – ХОБЛ

(у 1 пациента I стадии – ОФВ<sub>1</sub> 90,2%, а у 3 врачей – II стадии – ОФВ<sub>1</sub> 73,2±6,3%). Все мужчины являлись активными курильщиками. Женщинам также впервые был установлен диагноз «бронхиальная астма», ОФВ<sub>1</sub> составил 83,6±9,2%, в анамнезе у них отмечались респираторные жалобы, но пациентки ранее не обследовались и адекватного лечения не получали.

### Выводы

Таким образом, среди врачей значительно меньше распространены факторы риска бронхолегочной патологии и заболевания легких; при профилактическом обследовании выявляются недиагностированные ранее нозологии, что, возможно, связано с поздним обращением к узким специалистам и самолечением.

### Литература

1. Дехнич С.Н., Узненко Н.М., Филимонова О.Л. и др. Сравнительная характеристика качества жизни врачей центров здоровья и руководителей лечебно-профилактических учреждений. *Казан. мед. журн.* 2011; 92 (4): 593–6.
2. Бердяева И.А. Оценка состояния здоровья врачей Амурской области. *Бюл. физиологии и патологии дыхания.* 2012; 43: 99–106.
3. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ* 2004; 328 (7455): 1519.
4. Шальнова С.А., Оганов Р.Г., Деев А.Д., Кукушкин С.К. Здоровье российских врачей. Клинико-эпидемиологический анализ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2008; 7 (6): 28–32.
5. Зыков К.А., Соколов Е.И. Место фиксированной комбинации фенотерола и ипратропия в терапии хронических обструктивных заболеваний легких. *Cons. Med.* 2010; 3: 3–7.

<b>КОНКУРС</b>	
<b>ДЛЯ ЗАМЕЩЕНИЯ ДОЛЖНОСТЕЙ НАУЧНЫХ СОТРУДНИКОВ ГБУЗ «МОСКОВСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИИ ИМ. Л.И. СВЕРЖЕВСКОГО» ДЕПАРТАМЕНТА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ</b>	
<b>ОТДЕЛ РЕКОНСТРУКТИВНОЙ ХИРУРГИИ ПОЛЫХ ОРГАНОВ ШЕИ</b>	
Старший научный сотрудник, канд. мед. наук	0,5 ставки
Научный сотрудник	1,0 ставка
Младший научный сотрудник	0,5 ставки
<b>ОТДЕЛ ЛОР-ПАТОЛОГИИ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА</b>	
Старший научный сотрудник, канд. мед. наук	1,0 ставка
Младший научный сотрудник, без степени	1,0 ставка
Младший научный сотрудник, канд. мед. наук	0,25 ставки
<b>ОТДЕЛ МИКРОХИРУРГИИ УША</b>	
Руководитель отдела, д-р мед. наук	1,0 ставка
Научный сотрудник	1,0 ставка
<b>ОТДЕЛ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ</b>	
Научный сотрудник	1,0 ставка
<b>ОРГАНИЗАЦИОННО-МЕТОДИЧЕСКИЙ ОТДЕЛ</b>	
Научный сотрудник	0,5 ставки
<p><b>К участию в конкурсе приглашаются специалисты, проживающие в г. Москве и Московской области.</b>  <b>Срок конкурса</b> – 1 месяц со дня опубликования.  <b>Обращаться по адресу:</b> 117152, г. Москва, Загородное шоссе, д. 18А, стр. 2.  <b>Отдел кадров, телефон:</b> 8 (495) 633-93-46.</p>	
<b>Заместитель директора по научной работе:</b> Н.Л. Кунельская	

# Роль и место современных макролидов при лечении бактериальных инфекций

## Резолюция экспертного совета

Состав экспертного совета:

Р.С.Козлов – д-р мед. наук, проф., дир. НИИ антимикробной химиотерапии ГБОУ ВПО Смоленская государственная медицинская академия Минздрава России.

Т.И.Гарашенко – д-р мед. наук, проф. каф. оториноларингологии ФУВ ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России, Москва.

Н.А.Геппе – д-р мед. наук, проф., зав. каф. детских болезней ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России.

М.А.Гомберг – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. отд. клин. дерматовенерологии и косметологии ГБУЗ Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы.

В.Н.Зиминая – д-р мед. наук, доц. каф. туберкулеза медицинского факультета ФГБОУ ВПО Российский университет дружбы народов, зам. гл. врача по медицинской части ГКУЗ Московский научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения г. Москвы.

Е.П.Карпова – д-р мед. наук, проф., зав. каф. детской оториноларингологии ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России, Москва.

Т.Л.Лапина – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России.

А.Ю.Овчинников – д-р мед. наук, проф., зав. каф. оториноларингологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова Минздрава России.

С.В.Рязанцев – д-р мед. наук, проф., гл. оториноларинголог Северо-Западного федерального округа, зам. дир. по научно-координационной работе с регионами ФГБУ Санкт-Петербургский НИИ уха, горла, носа и речи Минздрава России.

В.М.Свиштушкин – д-р мед. наук, проф., гл. оториноларинголог Центрального федерального округа, зав. каф. болезней уха, горла и носа ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России.

А.И.Синопальников – д-р мед. наук, проф., зав. каф. пульмонологии ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России, Москва.

В настоящее время антимикробная терапия инфекционных заболеваний существенно осложняется резистентностью возбудителей к антибактериальным препаратам. Сложившаяся ситуация имеет большое социально-экономическое значение и рассматривается как угроза национальной безопасности. При неэффективности стартовой антибиотикотерапии клиницисты вынуждены использовать антибактериальные препараты 2 и 3-го ряда, которые часто характеризуются более высокой стоимостью, нередко худшим профилем безопасности и не всегда доступны. В связи с этим с каждым годом все более и более актуальным становится рациональное использование имеющихся антибактериальных препаратов с учетом спектра их активности и профиля антибиотикорезистентности основных патогенов. Любые мифы о снижении эффективности и безопасности классических антибактериальных препаратов могут нанести непоправимый вред практическому здравоохранению, поскольку политика рациональной антибактериальной терапии затрагивает практически все области современной медицины, включая терапию, пульмонологию, фтизиатрию, педиатрию, оториноларингологию, гастроэнтерологию, гинекологию, микробиологию, клиническую фармакологию и пр.

12 февраля 2014 г. под эгидой Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ) состоялось заседание экспертного совета для обсуждения текущей ситуации с антибиотикорезистентностью и перспектив использования антибактериальных препаратов в лечении инфекций дыхательных путей и ЛОР-органов, инфекции *Helicobacter pylori*, микобактериозов и инфекций органов малого таза.

Для применения в амбулаторной практике у врачей были и остаются 3 основных класса антимикробных препаратов – β-лактамы, макролиды и фторхинолоны. К сожалению, за последнее десятилетие перечисленные группы антибиотиков не пополнились новыми препаратами. Однако большинство широко используе-

мых представителей каждой из указанных групп сохраняют свою активность в отношении большинства патогенов, вызывающих инфекции во внебольничных условиях.

Макролидные антибиотики были открыты еще в 1952 г. и до сих пор не утрачивают своего значения в терапии разных инфекционных заболеваний. Это обусловлено в первую очередь их сохраняющейся высокой эффективностью при лечении распространенных бактериальных внебольничных инфекций. А с другой стороны, макролиды являются одной из самых безопасных групп антимикробных препаратов [1].

В лечении респираторных инфекций наибольшее значение среди группы макролидов принадлежит азитромицину и кларитромицину. Эти препараты активно используются в клинической практике с начала 1990-х годов, однако они по сей день сохраняют свою высокую эффективность. Кроме того, за время использования этих лекарственных средств были изучены их дополнительные свойства (например, определенная противовоспалительная активность и пр.). Безопасность и эффективность азитромицина и кларитромицина подтверждены многочисленными клиническими исследованиями и многолетним опытом использования этой группы препаратов в клинической практике.

### Спектр активности

Спектр активности макролидов определяет выбор этих препаратов для лечения инфекций дыхательных путей, ЛОР-органов, инфекции *H. pylori*, инфекций, передаваемых половым путем, воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ) и нетуберкулезных микобактериозов. Макролиды активны в отношении грамположительных кокков, таких как *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* (кроме MRSA – *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus*). Макролиды действуют на моракселлы, легионеллы, хламидии, микоплазмы и уреаплазмы. Клинически значимой активностью в от-

ношении *Haemophilus influenzae* обладают только азитромицин и кларитромицин [1].

Наряду со спектром активности не менее важным является учет резистентности основных возбудителей к макролидам в конкретном регионе.

### Резистентность

Общезвестной проблемой является рост устойчивости пневмококков к пенициллину и макролидам. Так в США от 28 до 35% штаммов пневмококка являются резистентными к макролидам [2–5], а наибольшая распространенность штаммов пневмококка, резистентных к макролидам, характерна для азиатского региона [6]. В России состояние резистентности основных респираторных патогенов в 1999–2009 гг. было изучено в ходе многоцентровых проспективных исследований ПеГАС I, II и III (многоцентровое исследование резистентности Пневмококков, Гемофил и Группы А Стрептококков). Согласно данным, полученным в ходе исследования ПеГАС III (2006–2009 гг.), частота выделения пневмококков, нечувствительных к пенициллину, в нашей стране не превышает 11%. Также остается невысокой резистентность *S. pneumoniae* к макролидам: частота выявления штаммов, нечувствительных к кларитромицину и азитромицину, составляет 7,3%, к спирамицину – 6,3%. Кроме того, о преимущественной циркуляции природно чувствительной популяции *S. pneumoniae* в России свидетельствуют низкие значения минимальной подавляющей концентрации 50 (0,015 мг/л) [7].

### Эффективность

#### Инфекции верхних дыхательных путей и ЛОР-органов

Азитромицин и кларитромицин активны в отношении большинства актуальных возбудителей, вызывающих бактериальный тонзиллофарингит, острый средний отит и риносинусит. В многочисленных сравнительных исследованиях азитромицин и кларитромицин показали высокую клиническую и бактериологическую эффективность, сопоставимую с амоксициллином/клавуланатом, цефалоспоридами и фторхинолонами [8–18].

#### Инфекции нижних дыхательных путей

Эффективность азитромицина и кларитромицина при лечении инфекционного обострения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и при внебольничной пневмонии (ВП) продемонстрирована в большом количестве клинических исследований, однако наиболее объективную картину представляют результаты метаанализов на очень больших выборках пациентов.

Метаанализ, основанный на результатах 19 рандомизированных клинических исследований с общей выборкой 7405 пациентов, был посвящен сравнению эффективности и безопасности макролидов (азитромицин, кларитромицин, диритромицин), фторхинолонов (левофлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин) и амоксициллина/клавуланата при лечении больных с обострением хронического бронхита – ХБ/ХОБЛ, требовавшим проведения антибактериальной терапии. По данным этого метаанализа, клиническая эффективность исследуемых препаратов практически не различалась, и они могут считаться эквивалентными для лечения пациентов с обострением ХБ/ХОБЛ, требующим проведения антибактериальной терапии [19].

В метаанализе эффективности лечения 3994 пациентов с ВП азитромицин (1609 пациентов) был сопоставим по клинической эффективности с амоксициллином/клавуланатом (268), левофлоксацином (1406) и моксифлоксацином (657) [20].

В исследованиях по лечению ВП в амбулаторных условиях кларитромицин в дозе 500 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней был столь же эффективен, как и моксифлоксацин [21], а эффективность кларитромицина с замедленным высвобождением (2 таблетки по 500 мг 1 раз в сутки в течение 7 дней) была сопоставима с таковой левофлоксацина [22].

Азитромицин и кларитромицин доказали свою эффективность и при лечении госпитализированных пациентов с ВП. Проведенные сравнительные исследования доказали равноценную эффективность комбинированного режима антибактериальной терапии (цефтриаксон + азитромицин или цефтриаксон + кларитромицин) и монотерапии респираторным фторхинолоном у госпитализированных больных с ВП [23–25].

При лечении ВП одним из важнейших моментов является то, что раннее назначение комбинации β-лактамов и макролидов позволяет уменьшить летальность у пациентов с тяжелой ВП [26–29].

### Нетуберкулезные микобактериозы

Кларитромицин и азитромицин доказали свою эффективность в профилактике и лечении разных форм нетуберкулезных микобактериозов, в том числе инфекции, вызванной *Mycobacterium avium complex* (МАС-инфекция) [30–34]. Для лечения нетуберкулезных микобактериозов азитромицин и кларитромицин рекомендуется назначать в комбинации с другими препаратами, например с этамбутолом. Согласно современным рекомендациям при лечении диссеминированной формы МАС-инфекции необходимо использовать комбинированную терапию не менее чем двумя препаратами [35].

С целью профилактики МАС-инфекции у ВИЧ-инфицированных пациентов с количеством CD4-лимфоцитов менее 50 клеток в 1 мкл рекомендовано применение кларитромицина и азитромицина в монотерапии [35].

### Инфекция *H. pylori*

В настоящее время роль *H. pylori* в возникновении заболеваний органов пищеварения бесспорно доказана. За прошедшие 30 лет после открытия *H. pylori* этот возбудитель был признан одним из главных этиологических факторов хронического гастрита и язвенной болезни, а по данным Международного агентства по изучению рака, *H. pylori* рассматривается в качестве канцерогена 1-й группы. На фоне широкого применения эрадикационной терапии удалось снизить заболеваемость язвенной болезнью и хроническим гастритом. Кроме того, эрадикационная терапия инфекции *H. pylori* может рассматриваться как многообещающая стратегия по уменьшению заболеваемости раком желудка [36].

В Маастрихтском соглашении IV пересмотра значительное место уделено выбору и оптимизации режимов эрадикационной терапии. При этом экспертами рекомендовано учитывать резистентность *H. pylori* к кларитромицину в конкретном регионе, а пороговый уровень резистентности предложено считать равным 15–20% [36].

В России, по данным разных исследований, резистентность к кларитромицину не превышает 10% [37–40], что позволяет в качестве 1-й линии использовать для эрадикации *H. pylori* схему тройной терапии (ингибитор протонной помпы + кларитромицин + амоксициллин или метронидазол).

Даже при высоком уровне резистентности *H. pylori* к кларитромицину возможно использование последовательной (sequential) или одновременной (concomitant) схем эрадикации [36]. С учетом этих данных кларитромицин был включен в рекомендации по лечению инфекции *H. pylori* Российской гастроэнтерологической

ассоциации и стандарты лечения язвенной болезни, опубликованные в 2012 г. [41].

### **Воспалительные заболевания органов малого таза**

ВЗОМТ занимают 1-е место в структуре гинекологической заболеваемости, составляя 60,4–65%. У каждой 4-й женщины, перенесшей ВЗОМТ, впоследствии встречаются такие осложнения, как бесплодие, внематочная беременность, хронические тазовые боли и др. Доля трубного бесплодия среди всех других видов бесплодия варьирует от 10 до 40%. Хламидийная инфекция является лидирующей предотвращаемой причиной трубного бесплодия. Антибактериальные препараты или их комбинации, назначаемые для лечения ВЗОМТ, должны быть активны против большинства потенциальных возбудителей и прежде всего *Chlamydia trachomatis* и *Neisseria gonorrhoeae*. Кроме того, в последние годы все больше подчеркивается роль *Mycoplasma genitalium* в этиологии ВЗОМТ. Считается, что эта инфекция может быть ответственна в 13–14% за развитие ВЗОМТ. Поскольку в мире проведены рандомизированные контролируемые исследования, в результате которых доказана 97–100% микробиологическая и клиническая эффективность азитромицина в отношении хламидийной инфекции, российские и зарубежные руководства рекомендуют этот препарат в дозе 1 г внутрь однократно наряду с доксициклином в качестве препаратов выбора. В терапии беременных пациенток с данной патологией азитромицин является наиболее оптимальным с точки зрения безопасности и эффективности лечения. Европейским руководством IU-*STI/WHO* (International Union against Sexually Transmitted Infections/World Health Organization) по ведению пациенток с ВЗОМТ 2012 г. в качестве альтернативной лечебной схемы при ВЗОМТ впервые было предложено использовать комбинацию цефтриаксона 500 мг внутримышечно однократно с назначением азитромицина в дозе 1 г 2 раза с интервалом в неделю. В 2013 г. схемы лечения цефтриаксона и азитромицина включены в рекомендации по лечению ВЗОМТ Российским обществом акушеров-гинекологов.

### **Безопасность**

В целом широко используемые в амбулаторной практике современные антимикробные препараты обладают очень хорошим профилем безопасности (за исключением, хлорамфеникола). Макролидные антибиотики являются одной из самых безопасных групп антимикробных препаратов и хорошо переносятся пациентами [1]. При применении макролидов не отмечено случаев гемато- и нефротоксичности, развития хондро- и артропатий, токсического влияния на центральную нервную систему, фотосенсибилизации, а ряд нежелательных лекарственных реакций (НЛР), свойственных другим классам антимикробных препаратов, в частности анафилактические реакции, тяжелые токсико-аллергические синдромы и антибиотикоассоциированная диарея, встречаются крайне редко. НЛР при приеме макролидов в подавляющем большинстве случаев представляют изменения функции разных органов и систем, являются обратимыми и купируются после завершения лечения макролидами [42]. Благоприятный профиль безопасности позволяет назначать макролиды для терапии различных инфекций у амбулаторных и стационарных пациентов, включая детей, беременных, пациентов пожилого возраста и лиц с сопутствующей патологией.

По сравнению с эритромицином, для которого характерны выраженные нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта у значительного числа пациентов, «новые макролиды» (такие как азитромицин и кларитромицин) характеризуются существенно луч-

шей переносимостью. Аллергические реакции при применении макролидов отмечаются очень редко и обычно проявляются в виде крапивницы и макулопапулезных экзантем. Описаны единичные случаи развития анафилаксии при использовании эритромицина. Данные о перекрестной аллергии сразу к нескольким макролидам отсутствуют. Риск НЛР, связанных с лекарственным поражением печени (ЛПП), является одним из наиболее важных критериев безопасности лекарственных средств. Истинная частота ЛПП неизвестна, однако по результатам исследований частота данной НЛР может составлять до 14 случаев на 100 тыс. населения в год. При этом антибактериальные препараты являются одной из наиболее частых причин развития ЛПП. Гепатотоксический потенциал макролидов невысок, проявляется преимущественно развитием холестатического гепатита и расценивается в пределах 3,6 случая на 100 тыс. пациентов. Считается, что риск гепатотоксического действия вследствие образования реактивных метаболитов и лекарственных взаимодействий наиболее высок для эритромицина. Что касается других макролидов, то, например, кларитромицин, проявляет гепатотоксичность в больших дозах. Повышение активности печеночных ферментов может наблюдаться при суточной дозе 2000 мг, что существенно превышает дозу, рекомендованную к применению [43]. Что касается азитромицина, то еще более низкий потенциал гепатотоксического действия препарата связан как с незначительным метаболизмом и ничтожно малым риском лекарственных взаимодействий, так и со значительно меньшей курсовой (кумулятивной) дозой азитромицина по сравнению с другими макролидами [44].

В последние годы пристальное внимание уделяется проблемам кардиологической безопасности лекарственной терапии. Удлинение интервала QT на кардиограмме и развитие аритмий, в том числе пируэтной желудочковой тахикардии, могут развиваться при лечении антибактериальными препаратами. В 2010 г. D. Guo и соавт. опубликовали результаты метаанализа, в рамках которого было проанализировано 18 клинических исследований и 30 клинических случаев, содержащих данные о кардиологической безопасности макролидов. В 25 случаях макролиды применяли в виде монотерапии, а в 23 случаях – в комбинации с другими препаратами. Оказалось, что риск удлинения интервала QT и развития желудочковой тахикардии по типу «пируэт» более характерен для эритромицина (21 из 48 случаев), затем следуют кларитромицин (12/48) и азитромицин (6/48) [45].

Важным моментом является то, что почти все случаи удлинения интервала QT, связанные с применением антимикробных препаратов, возникают у пациентов с множественными факторами риска: лекарственные взаимодействия с другими препаратами, которые удлиняют интервал QT; женский пол; пожилой возраст; сопутствующие заболевания сердца, генетическая предрасположенность и электролитные нарушения, в частности, гипокалиемия [46].

## Заключение

Подводя итоги, необходимо отметить, что азитромицин и кларитромицин занимают важное место в лечении внебольничных бактериальных инфекций. Они активны в отношении актуальных возбудителей инфекций дыхательных путей, ЛОР-органов, инфекций, передаваемых половым путем, ВЗОМТ, инфекции *H. pylori*, нетуберкулезных микобактерий. Это позволяет использовать «новые макролиды» в качестве лекарственных средств 1-го выбора при лечении данных инфекций в качестве монотерапии или в сочетании с β-лактамами антибиотиками. Современные макролиды обладают благоприятным профилем безопасности.

Нежелательные явления при применении макролидов в подавляющем большинстве случаев представляют функциональные изменения со стороны разных органов и систем, являются обратимыми и проходят после завершения лечения макролидами.

Более чем 20-летний успешный опыт безопасного применения азитромицина и кларитромицина и доказанная клиническая эффективность позволяют использовать их для терапии разных инфекций у амбулаторных и стационарных пациентов, включая детей, пациентов пожилого возраста и больных с сопутствующей патологией.

## Литература

1. Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Смоленск: МАКМАХ, 2007.
2. Sabm DF, Brown NP, Draghi DC et al. Tracking resistance among bacterial respiratory tract pathogens: summary of findings of the TRUST Surveillance Initiative, 2001–2005. *Postgrad Med* 2008; 120 (3 Suppl. 1): 8–15.
3. Jenkins SG, Brown SD, Farrell DJ. Trends in antibacterial resistance among *Streptococcus pneumoniae* isolated in the USA: update from PROTEKT US Years 1–4. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2008; 7: 1.
4. Critchley IA, Brown SD, Traczewski MM et al. National and regional assessment of antimicrobial resistance among community-acquired respiratory tract pathogens identified in a 2005–2006 U.S. Faropenem surveillance study. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51 (12): 4382–9.
5. Jenkins SG, Farrell DJ. Increase in pneumococcus macrolide resistance, United States. *Emerg Infect Dis* 2009; 15 (8): 1260–4.
6. Sabm DF, Brown NP, Thornsbury C et al. Antimicrobial susceptibility profiles among common respiratory tract pathogens: a GLOBAL perspective. *Postgrad Med* 2008; 120 (3 Suppl. 1): 16–24.
7. Козлов Р.С. и др. Динамика резистентности *Streptococcus pneumoniae* к антибиотикам в России за период 1999–2009 гг. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2010; 12 (4): 329–41.
8. Piscitelli SC, Danziger LH, Rodvold KA. Clarithromycin and azithromycin: new macrolide antibiotics. *Clin Pharm* 1992; 11 (2): 137–52.
9. Portier H, Filipecki J, Weber P et al. Five day clarithromycin modified release versus 10 day penicillin V for group A streptococcal pharyngitis: a multi-centre, open-label, randomized study. *J Antimicrob Chemother* 2002; 49 (2): 337–44.
10. Norby SR, Quinn J, Rangaraju M et al. Evaluation of 5-day therapy with telitromycin, a novel ketolide antibiotic, for the treatment of tonsillopharyngitis. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10 (7): 615–23.
11. Ioannidis JP, Contopoulos-Ioannidis DG, Cbeu P et al. Meta-analysis of randomized controlled trials on the comparative efficacy and safety of azithromycin against other antibiotics for upper respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother* 2001; 48 (5): 677–89.
12. Quinn J, Ruoff GE, Ziter PS. Efficacy and tolerability of 5-day, once-daily telitromycin compared with 10-day, twice-daily clarithromycin for the treatment of group A beta-hemolytic streptococcal tonsillitis/pharyngitis: a multicenter, randomized, double-blind, parallel-group study. *Clin Ther* 2003; 25 (2): 422–43.
13. McCarty JM, Phillips A, Wiisänen R. Comparative safety and efficacy of clarithromycin and amoxicillin/clavulanate in the treatment of acute otitis media in children. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12 (12): S122–7.
14. Henry DC, Riffer E, Sokol WN et al. Randomized double-blind study comparing 3- and 6-day regimens of azithromycin with a 10-day amoxicillin-clavulanate regimen for treatment of acute bacterial sinusitis. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47 (9): 2770–4.
15. Adelglass J, Jones TM, Ruoff G et al. A multicenter, investigator-blinded, randomized comparison of oral levofloxacin and oral clarithromycin in the treatment of acute bacterial sinusitis. *Pharmacotherapy* 1998; 18 (6): 1255–63.
16. Stefansson P, Jacovides A, Jablonicky P et al. Cefuroxime axetil versus clarithromycin in the treatment of acute maxillary sinusitis. *Rhinology* 1998; 36 (4): 173–8.
17. Riffer E, Spiller J, Palmer R et al. Once daily clarithromycin extended-release vs twice-daily amoxicillin/clavulanate in patients with acute bacterial sinusitis: a randomized, investigator-blinded study. *Curr Med Res Opin* 2005; 21 (1): 61–70.
18. Castrellon PG et al. Efficacy and safety of clarithromycin in pediatric patients with upper respiratory infections: a systematic review with meta-analysis. *Revista de Investigacion Clínica* 2012; 64 (2): 126–35.
19. Siempos I, Dimopoulos G, Korbila I et al. Macrolides, quinolones and amoxicillin/clavulanate for chronic bronchitis: a meta-analysis. *Eur Respir J* 2007; 29: 1127–37.
20. Hess G, Hill JW, Raut MK et al. Comparative antibiotic failure rates in the treatment of community-acquired pneumonia: Results from a claims analysis. *Adv Ther* 2010; 27 (10): 743–55.
21. Hoeflgen G, Meyer HP, Winter J et al. The efficacy and safety of two oral moxifloxacin regimens compared to oral clarithromycin in the treatment of community-acquired pneumonia. *Respir Med* 2001; 95 (7): 553–64.



22. Gotfried MH, Dattani D, Riffer E et al. A controlled, double-blind, multicenter study comparing clarithromycin extended-release tablets and levofloxacin tablets in the treatment of community-acquired pneumonia. *Clin Ther* 2002; 24 (5): 736–51.
23. Zervos M, Mandell LA, Vrooman PS et al. Comparative efficacies and tolerabilities of intravenous azithromycin plus ceftriaxone and intravenous levofloxacin with step-down oral therapy for hospitalized patients with moderate to severe community-acquired pneumonia. *Treat Respir Med* 2004; 3 (5): 329–36.
24. Frank E, Liu J, Kinasevitz G et al. A multicenter, open-label, randomized comparison of levofloxacin and azithromycin plus ceftriaxone in hospitalized adults with moderate to severe community-acquired pneumonia. *Clin Ther* 2002; 24 (8): 1292–308.
25. Correa JC, Badaro R, Bumroongkit C et al. Randomized, open-label, parallel group, multicenter study of the efficacy and tolerability of IV gatifloxacin with the option for oral stepdown gatifloxacin versus IV ceftriaxone (with or without erythromycin or clarithromycin) with the option for oral stepdown clarithromycin for treatment of patients with mild to moderate community-acquired pneumonia requiring hospitalization. *Clin Ther* 2003; 25 (5): 1453–68.
26. Weiss K, Low DE, Cortes L et al. Clinical characteristics at initial presentation and impact of dual therapy on the outcome of bacteremic *Streptococcus pneumoniae* pneumonia in adults. *Can Respir J* 2004; 11 (8): 589–93.
27. GarciaVazquez E, Mensa J, Martinez JA et al. Lower mortality among patients with community-acquired pneumonia treated with a macrolide plus a beta-lactam agent versus a beta-lactam agent alone. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005; 24 (3): 190–5.
28. Martinez JA, Horcajada JP, Almela M et al. Addition of a macrolide to a betalactam-based empirical antibiotic regimen is associated with lower in-hospital mortality for patients with bacteremic pneumococcal pneumonia. *Clin Infect Dis* 2003; 36 (4): 389–95.
29. Restrepo MI. Impact of macrolide therapy on mortality for patients with severe sepsis due to pneumonia. *Eur Respir J* 2009; 33: 153–9.
30. Chaisson RE, Benson CA, Dube MP et al. Clarithromycin therapy for bacteremic *Mycobacterium avium* complex disease. A randomized, double-blind, dose-ranging study in patients with AIDS. *AIDS Clinical Trials Group Protocol 157 Study Team. Ann Intern Med* 1994; 121 (12): 905–11.
31. Shafiq SD, Singer J, Zarowny DP et al. A comparison of two regimens for the treatment of *Mycobacterium avium* complex bacteremia in AIDS: rifabutin, ethambutol, and clarithromycin versus rifampin, ethambutol, clofazimine, and ciprofloxacin. *Canadian HIV Trials Network Protocol 010 Study Group. N Engl J Med* 1996; 335 (6): 377–83.
32. Ward TT, Rimland D, Kauffman C et al. Randomized, open-label trial of azithromycin plus ethambutol vs. clarithromycin plus ethambutol as therapy for *Mycobacterium avium* complex bacteremia in patients with human immunodeficiency virus infection. *Veterans Affairs HIV Research Consortium. Clin Infect Dis* 1998; 27 (5): 1278–85.
33. Gordin FM, Sullam PM, Shafiq SD et al. A randomized, placebo-controlled study of rifabutin added to a regimen of clarithromycin and ethambutol for treatment of disseminated infection with *Mycobacterium avium* complex. *Clin Infect Dis* 1999; 28 (5): 1080–5.
34. Benson CA, Williams PL, Cohn DL et al. Clarithromycin or rifabutin alone or in combination for primary prophylaxis of *Mycobacterium avium* complex disease in patients with AIDS: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *The AIDS Clinical Trials Group 196/Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS 009 Protocol Team. J Infect Dis* 2000; 181 (4): 1289–97.
35. Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Available at [http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult\\_oip.pdf](http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oip.pdf). Accessed (15.07.2013) p. 87–96
36. Malfertheiner P et al. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht IV/Florence Consensus Report. *Gut* 2012; 61 (5): 646–64.
37. Саблин О.А. и др. Факторы, определяющие эффективность эрадикационной терапии *Helicobacter pylori*-ассоциированных заболеваний. *Cons. Med. Гастроэнтерология (Прил.)* 2011; 2: 34–8.
38. Дехнич Н.Н., Костякова Е.А., Пушин А.А. и др. Антибиотикорезистентность *H. pylori*: результаты микробиологического регионального исследования. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2011; 21 (2): 37–42.
39. Бокарев А.А., Перфилова К.М. и др. Устойчивость *Helicobacter pylori* к макролидам у больных с *H. pylori*-позитивной гастродуоденальной патологией. *Материалы II Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням. М., 2010.*
40. Осипенко М.Ф., Бикбулатова Е.А., Шакалите Ю.Д. и др. Резистентность *Helicobacter pylori* к кларитромицину в Новосибирске. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2012; 5 (Прил. 40): 36.
41. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Латына Т.Л., Шентулин А.А. Рекомендации Российской Гастроэнтерологической Ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2012; 1: 87–9.
42. Williams J.D. Evaluation of the safety of macrolides. *Int J Antimicrob Agents* 2001; S77–S81.
43. Serranti D. Antibiotic induced liver injury: what about children? *J Chemother* 2013; 25 (5): 255–72.
44. Синапальников А.И., Андреева И.В., Стецюк О.У. Безопасность макролидных антибиотиков: критический анализ. *Клин. медицина*. 2012; 3: 23–30.
45. Guo D et al. The cardiotoxicity of macrolides: a systematic review. *Pharmazie* 2010; 65 (9): 631–40.
46. Simko J et al. Proarrhythmic Potential of Antimicrobial Agents. *Infection* 2008; 36: 194–206.

# Иммунотерапия хронических заболеваний легких

Н.П.Княжеская  
ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России, Москва

## Актуальность

Грипп и другие острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) являются чрезвычайно распространенными заболеваниями и занимают одно из ведущих мест в структуре заболеваемости населения России [1, 2]. Они вызываются большим количеством возбудителей, среди которых выделяют основные группы вирусов (гриппа, парагриппа, аденовирусы, риновирусы, реовирусы и др.), а также более 300 их подтипов. Всех их объединяет очень высокая контагиозность, так как основной путь передачи инфекции – воздушно-капельный. Однако существуют данные, что ОРВИ могут распространяться даже при телесном контакте, например, при рукопожатии [3]. Острые инфекции верхних и нижних дыхательных путей как у взрослых, так и у детей относятся к наиболее часто встречающимся заболеваниям. Эти заболевания бывают вызваны в большинстве случаев вирусами и реже – бактериями.

## Клинические проявления и особенности течения

Первые симптомы заболевания – болезненные ощущения или першение в горле, затем возникают позывы к кашлю и насморк, часто сопровождающиеся головной болью и ломотой в конечностях. Нередко на фоне этого возникает острый бронхит. Даже у здоровых людей течение ОРВИ может осложниться присоединением бактериальной инфекции. Однако есть категории пациентов, которые особенно привлекают внимание терапевтической службы в отношении заболеваемости ОРВИ. Наиболее сложно ОРВИ протекают у людей с разными хроническими заболеваниями (сахарный диабет, хроническая патология печени и почек и др.), но особенно актуальна эта проблема для больных с хронической легочной патологией (бронхиальная астма – БА, хроническая обструктивная болезнь легких – ХОБЛ и др.). Это объясняют широким распространением вторичных иммунодефицитов, особенно так называемых спонтанных, при которых отсутствует явная причина нарушения иммунной реактивности. В результате в России около 40% взрослого населения имеют проявления иммунного дисбаланса, приводящие к атипичному, затяжному и рецидивирующему течению инфекций, включая ОРВИ [4, 5].

## Состояние иммунитета

Следует подчеркнуть, что у больных с хроническими заболеваниями легких наблюдается выраженное расстройство местного иммунитета, характер которого зависит от вида заболевания. Например, при БА существенно снижаются уровень секреторного иммуноглобулина (Ig) А и содержание Т- и В-лимфоцитов; имеет место недостаточность Т-хелперов 1-го порядка, что проявляется снижением выработки интерферона  $\gamma$  [6]. У пациентов с хроническим бронхитом и ХОБЛ, сопровождающейся обострением бронхолегочной инфекции, наблюдаются ослабление функции альвеолярных макрофагов, увеличение количества нейтрофилов в бронхоальвеолярном секрете, что сопровождается снижением бактерицидной активности этих клеток, а также обнаруживаются снижение уровня общих Т-лимфоцитов, дефицит содержания IgM и IgA, а также уменьшение количества В-клеток [7]. К системным им-

мунным реакциям при бронхолегочной патологии следует отнести супрессию Т-зависимых иммунных реакций по количественным и качественным критериям. У больных также формируется дисиммуноглобулинемия. У стероидозависимых пациентов эти изменения достигают предельных величин [8–11]. Персистирующий воспалительный характер хронических респираторных заболеваний предполагает ослабление естественных защитных систем органов дыхания, что создает благоприятные условия для инфицирования респираторной системы и способствует ослаблению мукоцилиарного транспорта, повреждению целостности бронхиального эпителия, нарушению местного и системного иммунитета. Взаимоотношение колонизирующих микроорганизмов с местными и системными факторами защиты таково, что иммунный ответ на персистирующую инфекцию не в состоянии эффективно элиминировать инфекционные агенты, а лишь в определенной мере ограничивает безудержный рост бактериальной популяции. Основными местными факторами защиты, ответственными за ограничение пролиферации бактерий, являются секреторный IgA, лизоцим и лактоферрин бронхиального секрета. Персистирующие микроорганизмы, действуя практически на все клетки респираторного тракта, запускают целый каскад реакций с выделением большого количества провоспалительных медиаторов и хемоаттрактантов, поддерживающих хроническое воспаление. ОРВИ с последующей вирусно-бактериальной инфекцией способны повышать потребность в  $\beta_2$ -агонистах, стероидах и холинолитиках за счет ингибирования соответствующих рецепторов [8, 12].

## Вопросы и проблемы терапии

Как правило, наличие вирусно-бактериальной инфекции предполагает раннее назначение антибактериальной терапии у пациентов с хронической легочной патологией. Тем не менее хорошо известно иммуносупрессивное действие антибиотиков, связанное с воздействием бактериальных токсинов, освобождающихся при разрушении бактерий. Кроме того, в результате использования ряда системных антибиотиков широкого спектра происходит резкое ингибирование биохимической активности кишечной микрофлоры, сопровождающееся выраженным нарушением микробиотенноза кишечника и развитием дисбиотического состояния. Восстановление этих нарушений затягивается на многие месяцы и требует специальной корригирующей терапии. Именно поэтому широкое применение системных антибиотиков нередко без должных на то оснований, особенно с использованием неадекватно малых доз и недостаточное по продолжительности, приводит к появлению резистентных к этому антибиотику штаммов возбудителей, воздействие на которые в последующем потребует разработки новых, еще более эффективных антибактериальных средств. Нельзя не учитывать также отсутствие возможности немедленной идентификации возбудителя инфекции, в частности проведения дифференциального диагноза между бактериальным и вирусным поражением верхних дыхательных путей. Наконец, при проведении системной антибиотикотерапии резко повышается риск

развития побочных эффектов и аллергических реакций [13]. Существующие современные представления о патогенезе воспаления дыхательных путей основаны на определении разных механизмов защиты, препятствующих проникновению возбудителя в толщу слизистой оболочки, колонизации и развитию сначала локального, а затем и диффузного воспалительного процесса. Следует еще раз подчеркнуть, что среди этих механизмов ведущими являются мукоцилиарный барьер и иммунная защита. Применяющиеся в настоящее время препараты позволяют не только воздействовать непосредственно на возбудителя инфекции, но и модулировать воспалительный процесс, индуцировать местные и общие иммунные реакции, как специфические, так и неспецифические. Положительный результат лечения обычно достигается при раннем использовании этиотропных препаратов, начиная с первых суток манифестации заболевания.

В соответствии с клиническими рекомендациями для лечения ОРВИ назначаются лекарственные средства разных групп, включая химиопрепараты, иммуноглобулины, интерфероны и их индукторы, обладающие не только эффективностью в отношении респираторных вирусов, но и целым спектром побочных (нежелательных) явлений. Значительный социально-экономический ущерб, наносимый обществу ежегодным ростом ОРВИ, побуждает к поиску новых методических подходов и лекарственных средств, способных препятствовать дальнейшему усилению этой негативной тенденции.

В этой связи оправдано применение иммунотерапевтических препаратов, оказывающих профилактическое действие, повышающих эффективность антибактериальных и противовирусных средств, имеющих хорошую переносимость и удобную форму применения.

### **Гроприносин**

Среди новых и весьма эффективных препаратов в борьбе с вирусной инфекцией заслуживает внимания инозин пранобекс (Гроприносин) – иммуностимулирующий препарат с противовирусным действием. Гроприносин представляет комплекс, содержащий инозин и соль 4-ацетамидобензойной кислоты в молярном соотношении 1:3. Эффективность комплекса определяется присутствием инозина, второй компонент препарата повышает его доступность для лимфоцитов.

Гроприносин ускоряет дифференцировку пре-Т-лимфоцитов, стимулирует индуцированную митогенами пролиферацию Т- и В-лимфоцитов, повышает функциональную активность Т-лимфоцитов, в том числе их способность к образованию лимфокинов. Препарат усиливает продукцию интерлейкина-2 лимфоцитами человека и способствует экспрессии на лимфоидных клетках рецепторов для этого интерлейкина. Добавление препарата в культуру лимфоцитов уже через 16 ч вызывает повышенное накопление эндогенного интерферона. Гроприносин стимулирует активность естественных киллеров даже у здоровых людей и активность макрофагов как в отношении фагоцитоза, так и в отношении процессинга и презентации антигена, благодаря чему после приема препарата в день иммунизации или на следующий день в организме возрастает число антителопродуцирующих клеток; стимулирует синтез интерлейкина-1, микробцидность, экспрессию мембранных рецепторов, способность реагировать на лимфокины и хемотаксические факторы. Препарат предупреждает ослабление синтеза РНК и белка в клетках, которые подверглись инфицированию. Это особенно важно в отношении клеток, участвующих в иммунных процессах. Следует также отметить, что Гроприносин не проявляет такого действия в отношении вирусной РНК, синтез которой одновременно замедляется. Происходит нераспознавание или неверное распознавание вирусного РНК с неправиль-

ной транскрипцией генетического кода вирусов. Это препятствует использованию рибосомального РНК клеток для воспроизводства вирусов. Гроприносин – высокоэффективный иммуностимулирующий препарат с противовирусной активностью. Препарат является не только индуктором интерферона, но и обладает прямым противовирусным действием, стимулирует активность лейкоцитов, а также способствует восстановлению инфицированных клеток, уменьшает клинические проявления вирусных заболеваний, ускоряет реконвалесценцию, повышает резистентность организма [14, 15].

По данным литературы, инозин пранобекс продемонстрировал свою эффективность при урогенитальных заболеваниях, связанных с вирусами простого герпеса и папилломы человека [16–18]. Препараты группы инозина эффективны также при лечении ВИЧ-инфицированных пациентов [19]. Показана также эффективность препарата в комплексном лечении ОРВИ, в том числе у часто болеющих детей и пациентов с нарушениями в иммунной системе при рецидивирующих ОРВИ. [20–25].

### Показания

Важно знать, что основными показаниями к назначению Гропринозина в практике врачей – терапевтов, аллергологов и пульмонологов являются иммунодефицитные состояния, вызванные вирусными инфекциями у пациентов с нормальной и ослабленной иммунной системой, т.е. он может назначаться пациентам с ОРВИ, а также больным, имеющим хронические заболевания легких. При своевременном применении препарата сокращается частота возникновения вирусных инфекций, снижаются длительность и тяжесть заболевания. Кроме того, Гроприносин используется в качестве вспомогательного лекарственного средства при инфекционном поражении слизистых оболочек и кожи, вызванном вирусом *Herpes simplex*. При его использовании происходит более быстрое заживление пораженной поверхности, чем при лечении традиционным способом. Реже возникают новые пузырьки, отек, эрозии и рецидивы болезни.

### Заключение

Благодаря своим свойствам Гроприносин может с успехом использоваться в лечении разных заболеваний, сопровождающихся иммунными нарушениями, в том числе для лечения и профилактики хронических заболеваний респираторной системы. Препарат значительно облегчает течение инфекционного процесса, а также устраняет иммунные нарушения, вызванные возбудителями. Кроме того, Гроприносин способен потенцировать противовирусное действие интерферона и ряда других противовирусных средств. Применение препарата Гроприносин способствует уменьшению выраженности симптомов заболевания и его длительности. Препарат снижает частоту возникновения ОРВИ у часто болеющих лиц, увеличивает продолжительность ремиссий. Необходимо помнить, что его применение наиболее эффективно в начальной стадии заболевания (в первые часы), позволяет смягчить течение болезни, избежать присоединения бактериальных осложнений и ограничить раннее и часто нерациональное назначение антибиотиков. У больных с разными формами вторичного иммунодефицита применение Гропринозина увеличивает коли-

чество и функциональную активность Т-лимфоцитов и естественных киллеров, что способствует снижению частоты осложнений, в том числе фатальных. Важно отметить, что почти за 40-летний период применения лекарственных аналогов инозина пранобекса не зарегистрированы случаи серьезных побочных эффектов [26].

### Литература

1. Заболеваемость населения Российской Федерации. Здоровье населения и среда обитания. 2007; 1 (166): 50–1.
2. Распространение гриппа и ОРВИ в мире и РФ в эпидсезоне 2007–2008 гг. Вакцинация. 2008; 5: 3–5.
3. Беляков В.Д., Семенов Г.А., Шпрага М.К. Введение в эпидемиологию инфекционных и неинфекционных заболеваний человека. М.: Медицина, 2001.
4. Лучихин Л.А. ОРВИ – современные подходы к лечению и профилактике. Лечащий врач. 2002; 1–2: 12–6.
5. Белевский А.С. Возможности оптимизации терапии острых бронхитов на фоне ОРВИ. Лечащий врач. 2001; 8: 58.
6. Земсков А.М., Земсков В.М., Караулов А.В. Клин. иммунология. 2006; с. 174–80.
7. Куделя Л.М., Можина Л.Н., Королева О.В. и др. Комплексная терапия обострений хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы. Сибирский консилиум. 2007; 1: 47–8.
8. Богомоллов Б.П., Девяткин А.В. Микроциркуляторные и гемостазиологические нарушения у больных гриппом и респираторными инфекциями, тяготящимися сопутствующими заболеваниями. Клин. медицина. 2000; 78 (8): 52–6.
9. Чучалин А.Г. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов дыхания. М.: Литтерра, 2004; с. 104–10.
10. Княжеская Н.П. Новые эффективные методы лечения ОРВИ у пациентов с сопутствующей патологией респираторной системы. Поликлиника. 2012; 3: 92–5.
11. Княжеская Н.П., Баранова, И.А. Фабрика М.П., Татарский А.Р. Релиз-активные антитела в борьбе с простудой и гриппом. Фарматека. 2013; 4: 27–31.
12. Шмелев Е.И. Бактериальная иммунокоррекция при хроническом бронхите и хронической обструктивной болезни легких. Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2005; 1: 35–8.
13. Караулов А.В., Ликов В.Ф. Иммунотерапия респираторных инфекций. М., 2004.
14. Царев В.Н. Микробиология, вирусология и иммунология. М.: Практическая медицина, 2009.
15. Львов Д.К. Медицинская вирусология. Руководство. М.: Медицинское информационное агентство, 2008.
16. Мынбаев О.А., Елисеева М.Ю., Доорбар Дж., Манухин И.Б. Эпидемиология, молекулярная биология, патофизиология и принципы иммунотерапии папилломавирусной инфекции. Вopr. гинекологии, акушерства и перинатологии. 2009; 8 (3): 69–79.
17. Мынбаев О.А., Елисеева М.Ю., Масихи К.Н. и др. Гроприносин – высокоэффективный иммуностимулятор для «трудных» пациентов с нарушениями в иммунной системе. Трудный пациент. 2009; 7 (8): 27–34.
18. Елисеева М.Ю., Мынбаев О.А., Масихи К.Н. и др. Современные взгляды на герпетическую инфекцию. Проблемы репродукции. 2009; 1: 25–35.
19. WHO reports: //The World Health Report 1996, Geneva, WHO, 1997.
20. Осидак Л.В., Зарубаев В.В., Образцова Е.В. и др. Изопринозин в терапии ОРВИ у часто болеющих детей. Дет. инфекции. 2008; 7 (4): 35–41.
21. Парамонова Н.С., Волкова О.А. Проблемы острых респираторных вирусных заболеваний в педиатрии. Медицина. 2006; 4: 66–7.
22. Del-Rio-Navarro BE, Espinosa Rosales F, Flenady V, Sierra-Monge J.L. Immunostimulants for preventing respiratory tract infection in children (Review). Cochrane Coll 2006.
23. Golebiowska-Wawrzyniak M, Markiewicz K, Kozar A et al. The study on therapeutic efficacy of inosine pranobex in children. Pol J Food Nutr Sci 2004; 46 (13/54SI2): 33–6.
24. Golebiowska-Wawrzyniak M, Markiewicz K, Kozar A et al. Immunological and clinical study on therapeutic efficacy of inosine pranobex. Pol Merkur Lekarski 2005; 19 (111): 379–82.
25. Saker L, Lee K, Cammito B et al. Globalization and infectious diseases: a review of the linkages. Social, Economic and Behavioural Research. Special Topics WHO. 2004. No 3TDR/STR/SEB/ST/04.2 <http://apps.who.int/tdr/svc/publications/tdr-research-publications/globalization-infectious-diseases>
26. Isoprinosine/Neuport Pharmaceuticals Ltd.

# Современные подходы в лечении острых риносинуситов: взвешенный подход к назначению антибиотиков

С.Я.Косяков, А.Г.Атанесян, К.С.Цаголова  
ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России, Москва

**Р**иносинусит (РС) становится все более важной проблемой для здоровья человека. В последние десятилетия заболеваемость синуситами увеличилась почти в 3 раза, а удельный вес госпитализированных увеличивается ежегодно на 1,5–2% [1].

## Типы и клинические формы

Выделяют два основных типа синусита: острый и хронический. Острый РС (ОРС) – это воспаление, которое длится менее 4 нед, в то время как хронический РС продолжается более 12 нед. ОРС является достаточно распространенным заболеванием, например, в США ОРС болеют около 1 млн человек в год [2].

Клинические формы [3]:

- 1) ОРС – менее 4 нед;
- 2) подострый РС – 4–12 нед;
- 3) рецидивирующий ОРС:
  - 4 и более эпизода острого синусита за год;
  - каждый эпизод длится 7 дней и более;
  - бессимптомный период длится более 2 мес;
- 4) хронический РС – ХРС (более 12 нед).

## Возбудители

Наиболее частой причиной острого синусита является вирусная инфекция. Бактериальный синусит встречается значительно реже, только в 0,5–2% случаев, и, как правило, это осложнение вирусного синусита [2].

Вирусы – наиболее частый триггер острого синусита. Так, риновирус, вирусы гриппа и парагриппа являются первичными патогенами у 3–15% пациентов с острым синуситом [4].

По данным Европейского руководства по риносинуситу и полипозу носа (The European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps – EPOS 2012), острому бактериальному РС обычно предшествует вирусный и/или поствирусный катаральный ОРС. ОРС теоретически можно разделить на вирусный, поствирусный и бактериальный, и обычно они развиваются именно в этой последовательности.

Наиболее распространенными вирусами, выделенными у взрослых при вирусном РС, являются риновирусы и коронавирус. Полагают, что риновирусы – причина около 50% всех острых респираторно-вирусных инфекций (ОРВИ). Также часто при ОРВИ выделяются вирусы гриппа, парагриппа, аденовирус, респираторный синцитиальный вирус и энтеровирус [5].

## Патогенез

При вирусной инфекции на пораженных участках респираторного тракта происходят следующие процессы:

- инфильтрация нейтрофилами;
- высвобождение цитокинов, таких как фактор некроза опухоли и интерлейкин (ИЛ)-1;
- образование провоспалительных медиаторов, таких как простагландины и лейкотриены [6].

Алгоритм ведения пациентов с ОРС для врачей первичного звена (EPOS 2012).



Иммунные процессы, обеспечивающие воспалительную реакцию, обуславливают отечность слизистой оболочки и стимулируют выработку слизи, первоначально имеющей жидкую, а затем густую консистенцию. Вследствие повышения вязкости нарушается мукоцилиарный клиренс, происходит застой секрета [6].

### Проблемы

Вирусный РС обычно проходит без лечения за 7–10 дней. Хотя нелеченый острый бактериальный РС также может пройти без лечения, а терапия антибиотиками лишь ускоряет процесс восстановления [7].

В связи с тем, что антибиотики эффективны только при бактериальных, но не вирусных инфекциях, большинство людей при ОРС не нуждаются в их применении [2].

Следовательно, важным для врача является умение различать РС вирусной бактериальной этиологии для предотвращения нерационального использования антибактериальной терапии [8].

По данным опроса Национальной амбулаторной медицинской помощи (The National Ambulatory Medical Care Survey – NAMCS) в США, РС – 5-й по распространенности диагноз, при котором назначаются антибиотики. В 2002 г. на лечение РС антибиотиками приходилось 9 и 21% всех детей и взрослых [9].

ОРС разрешается без применения антибиотиков в большинстве случаев. Антибиотикотерапия должна быть резервом только для пациентов с тяжелым течением острого синусита [4].

### Доказательные данные

Кохрановская база опубликовала анализ исследований, сравнивающих эффективность антибиотиков с плацебо и антибиотиков из разных групп между собой в лечении острого гайморита у взрослых. В анализ были включены в общей сложности 59 исследований – 6 плацебо-контролируемых и 53 исследования по сравнению разных классов антибиотиков или разных режимов дозирования одного и того же антибиотика. Среди них 5 исследований с участием 631 пациента сравнивали с плацебо. Рецидив определялся как отсутствие выздоровления или улучшения в течение 7–15 дней. Эти исследования выявили небольшое статистическое различие в пользу антибиотиков по сравнению с плацебо. Однако клиническая значимость результатов сомнительна, так как быстрота выздоровления или улучшения в группах была практически одинаковой: группа плацебо (80%) и группа антибиотика (90%) [9].

### Руководства

В EPOS 2012 выдвинуты следующие критерии лечения ОРС антибактериальными препаратами:

- антибиотикотерапия должна проводиться у пациентов с тяжелым РС, особенно при наличии высокой температуры тела;
- антибактериальная терапия показана при тяжелом одностороннем болевом синдроме в области лица;
- врачи должны взвесить пользу и потенциальный риск от назначаемой антибактериальной терапии [4];
- исходя из рациональной фармакотерапии заболеваний уха, горла и носа [10] лечению антибиотиками подлежат только среднетяжелые и тяжелые формы;
- основные критерии назначения антибиотиков:
  - общее состояние пациента,
  - анамнез,
  - наличие гнойного отделяемого в носовых ходах.

Препаратом выбора в лечении среднетяжелых и тяжелых форм РС, а также острых бактериальных РС считается амоксициллин/клавулановая кислота. Альтерна-

тивными препаратами являются цефалоспорины, макролиды, фторхинолоны. При непереносимости антибиотиков пенициллинового ряда и цефалоспоринов обосновано назначение макролидов и фторхинолонов III–IV поколений.

### Алгоритм

В ходе лечения РС врачи могут использовать специальный алгоритм, разработанный для врачей первичного звена, согласно которому выбор терапии определяется тяжестью симптомов (EPOS 2012); см. рисунок.

### Фитопрепараты

В связи с преобладанием вирусного генеза в развитии ОРС и нерациональностью назначения антибактериальных препаратов в последнее время все больше врачей отдают предпочтение в лечении ОРС лекарственным растительным препаратам с секретолитическим, секретомоторным и противовоспалительным действием. В частности, при терапии этого заболевания хорошие результаты продемонстрировало применение лекарственного растительного препарата Синупрет®, созданного по уникальной концепции производства Фитониринг из экстрактов пяти лекарственных растений (корня горечавки, цветков первоцвета и бузины, травы щавеля и вербены) Благодаря уникально подобранному синергичному составу с комплексным действием (секретолитическое, секретомоторное, противовоспалительное и противовирусное действия) Синупрет® обеспечивает комплексный подход к лечению РС.

### Мукоцилиарный клиренс

Эпителий синусов и носовой полости ответствен за нормальное функционирование мукоцилиарного аппарата, удаляющего патогенные объекты из носовой полости и синусов [11]. Мукоцилиарный клиренс зависит от биологических качеств жидкости, покрывающей дыхательные пути (желчно-панкреатико-дуоденальное переключение – ЖПДП). Состав ЖПДП регулируется транспортом ионов, в частности ионов хлорида [12].

Нарушения транспорта ионов хлорида приводят к дегидратации ЖПДП и нарушению удаления слизи, что, в частности, имеет место при таком тяжелом заболевании верхних дыхательных путей, как муковисцидоз. Наличие дегидратированной густой слизи повышает риск развития бактериальных инфекций и ведет к ХРС, рефрактерному к медикаментозному лечению [13].

Практическим следствием понимания этого механизма стала разработка препаратов, увеличивающих транспорт ионов и таким образом улучшающих гидратацию слизи и мукоцилиарный транспорт. Препараты, стимулирующие транспорт ионов хлорида, а точнее те из них, которые активируют регулятор трансмембранной проводимости, функция которой нарушена при муковисцидозе, в настоящее время являются предметом активных исследований. Целый ряд флавоноидов оказывает действие на данный регулятор [14]. Так, например, в исследованиях *in vitro* и *in vivo* было показано, что Синупрет® увеличивает транспорт ионов хлора и таким образом улучшает гидратацию слизи и мукоцилиарный транспорт [17].

Для некоторых этих субстанций в фармакологических моделях наряду с явными секретолитическими и секретомоторными эффектами удалось подтвердить также противовоспалительные и антимикробные свойства. Как установила группа ученых под руководством Ф.Виргина в ходе исследования, проведенного в 2010 г., биофлавоноиды играют центральную роль в секретолитическом действии: они способны повышать проницаемость так называемых CFTR-каналов – бел-

ка-регулятора мембранной проводимости хлорных каналов (cystic fibrosis transmembrane regulator channel). Этот важный канал посредством транспортировки ионов хлора влияет на поток жидкости в золь-фазе назального секрета, вязкость которого за счет этого снижается; при этом одновременно улучшается работа ресничек мерцательного эпителия [15].

### **Синупрет®: особенности действия и основные эффекты**

Общим фармакологическим свойством растений, входящих в состав Синупрета, является способность блокировать фазу экссудации, уменьшать явления сенсибилизации и снижать проницаемость сосудистой стенки. Кроме того, цветы первоцвета повышают активность реснитчатого эпителия и ускоряют эвакуацию секрета из дыхательных путей, а также оказывают некоторое спазмолитическое действие.

В идеале лекарственное средство наряду с секретолитическими и противовоспалительными эффектами должно, по возможности, обладать также противовирусными и противомикробными свойствами. Этим требованиям соответствует лекарственный растительный Синупрет®, эффективность которого в лечении ОРС и ХРС к настоящему моменту имеет достаточные доказательства, полученные в многочисленных клинических исследованиях, проведенных в соответствии с научными стандартами.

Так, например, в ходе исследования *in vitro* (B.Glatthaar-Saalmuller и соавт., 2011) удалось продемонстрировать, что указанный комбинированный растительный препарат обладает выраженной противовирусной активностью в отношении основных возбудителей РС [16].

Существуют данные о дозозависимом эффекте этого препарата. Увеличение эффективности на фоне повышения концентрации действующего вещества констатировала рабочая группа под руководством А.Росси, которая рассматривала противовоспалительные эффекты указанного комбинированного лекарственного растительного средства. Ученые проанализировали комбинированный препарат Синупрет®, проведя опыты на животных.

Лекарственный растительный препарат Синупрет® применялся у животных в 2 разных дозировках перорально через 1 ч после внутривенной инъекции:

- низкая дозировка – 100 мг/кг;
- высокая дозировка – 500 мг/кг.

В результате было выявлено, что Синупрет® в выбранных концентрациях значительно сокращал как объем экссудата, так и содержание в нем лейкоцитов. Таким образом было доказано, что и Синупрет® снижает уровень медиаторов воспаления. Благодаря комплексному действию, Синупрет® устраняет отек и воспаление, обладает противовирусным действием и предупреждает развитие осложнений.

### **Выводы**

Таким образом, при вирусных и поствирусных РС необходимо избегать неоправданного назначения антибактериальных препаратов. Комбинированный лекарственный растительный препарат Синупрет® обладает выраженными секретолитическими, противовоспалительными, противовирусными и антибактериальными свойствами, что оправдывает его применение при ОРС и других воспалительных заболеваниях верхних дыхательных путей. Новые исследования, выявившие улучшение секретолитического и усиление противовоспалительных эффектов, продемонстрировали, что с увеличением дозировки и оптимизацией концентрации действующих веществ эффективность экстракта возросла.

## Литература

1. Пискунов Г.З., Пискунов С.З. *Клиническая ринология*. М.: Медицинское информационное агентство, 2012; с. 560.
2. Hwang PH, Getz A. *Patient information: Acute sinusitis (sinus infection)*.
3. Lund V, Gwaltney J, Baguero F et al. *Infectious rhinosinusitis in adults: classification, etiology and management*. *J Ear Nose & Throat* 1997; 76 (Suppl): 22.
4. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J. *European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps*. *Rhinology* 2012; 50 (Suppl. 23): 1–299.
5. Heikkinen T, Jarvinen A. *The common cold*. *Lancet* 2003; 361 (Issue 9351): 51–9.
6. Werz O. *Herbal Innovation that improves the effectiveness of therapy*. *Naturamed* 2012; 5.
7. Wald ER, Nash D, Eickhoff J. *Effectiveness of amoxicillin/clavulanate potassium in the treatment of acute bacterial sinusitis in children*. *Pediatrics* 2009; 124: 9.
8. Wald ER. *Acute bacterial rhinosinusitis in children: Microbiology and treatment*. *N Engl J Med* 2012; 367: 1128–34.
9. Abouvo-Saloranta A, Borisenko OV, Kovanen N et al. *Antibiotics for acute maxillary sinusitis*. *Cochrane database of systematic reviews (Online)* 2008; 16 (2): CD000243.
10. Лопатин А.С. *Рациональная фармакотерапия заболеваний уха, горла и носа*. М.: Липпинг, 2012; с. 816.
11. Cohen NA, Zhang S, Sharp DB. *Cigarette smoke condensate inhibits transepithelial chloride transport and ciliary beat frequency*. *Laryngoscope* 2009; 119: 2269–74.
12. Trout L, King M, Feng W et al. *Inhibition of airway liquid secretion and its effect on the physical properties of airway mucus*. *Am J Physiol* 1998; 274: L258–L263.
13. Moller W, Haussinger K, Ziegler-Heitbrock L, Heyder J. *Mucociliary and long-term particle clearance in airways of patients with immotile cilia*. *Respir Res* 2006; 7: 10.
14. Fischer H, Illek B. *Activation of the CFTR Cl<sup>-</sup> channel by trimethoxyflavone in vitro and in vivo*. *Cell Physiol Biochem* 2008; 22: 685–92.
15. Virgin F, Zhang S, Schuster D et al. *The Bioflavonoid Compound, Sinupret, Stimulates Transepithelial Chloride Transport In Vitro and In Vivo*. *Laryngoscope* 2010; 120: 1051–6.
16. Glatthaar-Saalmüller B, Rauchhaus, U, Rode S et al. *Phytomedicine*. *Int J Phytother & Phytopharmacol* 2011; 15.
17. Illek B, Fischer H, Santos G.F., Widdicombe J.H., Machen T.E., Reenstra W.W. *cAMP-independent activation of CFTR Cl<sup>-</sup> channels by the tyrosine kinase inhibitor genistein*. *Am J Physiol* 1995; 268: 886–93.

# Азитромицин в лечении инфекций дыхательных путей

Н.А.Кароли, Е.Е.Архангельская, А.П.Ребров

ГБОУ ВПО Саратовский государственный медицинский университет им. В.И.Разумовского Минздрава России

**И**нфекционно-воспалительные заболевания дыхательных путей занимают лидирующее положение в структуре инфекционной патологии во всем мире. В связи с этим по-прежнему остается актуальной проблема рационального выбора антибактериального средства для их эффективного лечения.

## Нозологические формы

Основные нозологические формы, при которых инфекция является ведущим или основным этиологическим фактором поражения нижних дыхательных путей, – это острые бронхиты (ОБ), обострения хронического необструктивного бронхита и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), а также пневмонии [1]. Указанная инфекционная бронхолегочная патология характеризуется соответствующими этиологическими особенностями, клиническими проявлениями, течением, прогнозом, подходами к лечению. Если при ОБ основными этиологическими агентами являются вирусы, не требующие назначения антибактериальных препаратов, то у больных с обострением хронического бронхита – ХБ/ХОБЛ применение антибиотиков во многих случаях обострения оправдано. Необходимость же антибактериальной терапии при пневмонии не требует обсуждений.

## Макролиды

Клиническая практика ведения больных с инфекциями дыхательных путей (ИДП) свидетельствует о том, что одно из ведущих мест в антибактериальной терапии этой категории пациентов принадлежит макролидам. Макролиды – это класс антибиотиков, в химической структуре которых присутствует макроциклическое лактонное кольцо, содержащее 12–17 атомов углерода, соединенное с разными сахарами. Это очень большой класс (более 2000) соединений, который включает как природные вещества, выделяемые из грибов и других организмов, так и синтетические молеку-

лы аналогичной структуры. Одним из ведущих направлений клинического использования макролидов являются внебольничные респираторные инфекции, вызванные грамположительными бактериями и атипичными возбудителями. Макролиды лидируют по частоте применения при ИДП, особенно в амбулаторной практике. Это обусловлено не только хорошим клиническим эффектом и высоким профилем безопасности этих препаратов, но и этиологическими факторами возникновения заболеваний респираторного тракта. Самым популярным представителем «новых» макролидов является азитромицин, активность которого в отношении бактерий связана с его уникальной 15-членной химической структурой. За создание молекулы азитромицина была присуждена премия Американского химического общества.

## Азитромицин

Азитромицин – один из самых назначаемых макролидов в мире. Отечественные данные относительно соотношения цена/качество достоверно подтверждают, что этот препарат занимает лидирующее положение. В стандарте медицинской помощи больным ХОБЛ (Приказ Минздравсоцразвития РФ от 23.11.2004 г. №271) азитромицин указан в числе антибиотиков для лечения обострений наряду с кларитромицином, амоксициллином с клавулановой кислотой, моксифлоксацином. В арсенале антибактериальных средств, предназначенных для лечения респираторных инфекций, азитромицин неизменно сохраняет ведущие позиции: в зависимости от нозологической формы он используется как препарат 1-й линии, альтернативное средство или в комбинации с другими антибиотиками. Это обусловлено рядом исключительных особенностей азитромицина, выгодно выделяющих его среди других антибактериальных средств.

Препарат имеет длительный период полувыведения, обеспечивает более высокие концентрации в тканях и



жидкостях организма и имеет удобный режим дозирования (1–2 раза в сутки). Применение азитромицина при инфекциях нижних отделов респираторного тракта, таких как бронхиты и внебольничные пневмонии, основано, во-первых, на его способности создавать высокие и длительно поддерживающиеся концентрации в бронхиальном секрете, слизистой бронхов, легочной ткани и жидкости, выстилающей эпителий альвеол, а во-вторых, на высокой активности антибиотика как против классических (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*), так и атипичных респираторных патогенов. «Новые» макролиды (азитромицин и кларитромицин) сохраняют высокую активность по отношению к грамположительным бактериям и атипичным микроорганизмам, характеризуются хорошей активностью в отношении *H. influenzae* (особенно азитромицин), что позволяет использовать их при обострении ХОБЛ. У азитромицина отмечено также наличие определенной активности в отношении синегнойной палочки [2] и респираторно-вирусной инфекции [3]. Положительной особенностью азитромицина служит низкий уровень резистентности к нему микроорганизмов.

Одним из факторов, позволившим азитромицину завоевать и удерживать прочные позиции в лечении инфекций нижних дыхательных путей, являются его уникальные фармакокинетические свойства. Прежде всего это касается способности накапливаться в высоких концентрациях в разных бронхолегочных структурах и сохранять высокую концентрацию в течение нескольких дней после отмены. Через 24–96 ч после приема азитромицина в дозе 500 мг его концентрации в слизистой бронхов в 200 раз, а в жидкости, выстилающей эпителий, в 80 раз превышают сывороточные [4]. Для всех макролидов характерен «постантибиоти-

ческий» эффект, выражающийся в продолжении подавления роста бактерий после прекращения приема антибиотика, что имеет важное клиническое значение. «Постантибиотический» эффект макролидов отмечен в отношении *S. pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *Legionella pneumophila* и др. Наиболее продолжительный постантибиотический эффект выявлен у азитромицина.

Азитромицин и другие макролиды наряду с антибактериальным эффектом обладают самостоятельным иммуномодулирующим и противовоспалительным действием. Существует также доказательство того, что макролиды снижают вязкость мокроты и подавляют ангиогенез [5]. Противовоспалительные эффекты макролидов тесно связаны с их антиоксидантной активностью. Противовоспалительное действие проявляется даже при субтерапевтических концентрациях макролидов и сравнимо с эффектом нестероидных противовоспалительных препаратов. С ним связано уменьшение под действием макролидов гиперреактивности дыхательных путей, всегда сопровождающей бронхолегочные инфекции [2, 4–8]. Иммуномодулирующий эффект характерен для 14- и 15-членных макролидов и не свойствен 16-членным препаратам этой группы. Следует отметить супрессорное влияние макролидов, в частности, азитромицина, на продукцию токсинов бактериальными агентами, что резко снижает уровень повреждения, а также уменьшение образования биопленки, представляющей взаимодействующий комплекс микроорганизмов, имеющих защитный матрикс, что обеспечивает им повышенную устойчивость к действию антибиотиков. Кроме того, азитромицин угнетает секрецию воспалительных цитокинов – интерлейкинов (ИЛ)-3, 5, 8, фактора некроза опухоли  $\alpha$  – Т-лимфоци-

тами и моноцитами, что способствует повышению уровня противовоспалительных цитокинов ИЛ-10.

Азитромицин, как и вообще макролиды, относится к наименее токсичным антибиотикам. Общая частота развития побочных эффектов азитромицина – около 9% (при использовании эритромицина – 30–40%, кларитромицина – 16%). Частота побочных эффектов азитромицина, требующих отмены препарата, составляет в среднем 0,8%. Со стороны желудочно-кишечного тракта нежелательные явления при применении азитромицина встречаются в 6–9% случаев: легкие или умеренные абдоминальные боли, тошнота, рвота или диарея отмечались у 5% детей (при приеме эритромицина и других 14-членных макролидов, являющихся стимуляторами мотилиновых рецепторов, диарея встречается значительно чаще). Гепатотоксическое действие нехарактерно для азитромицина. Нежелательные эффекты со стороны центральной нервной и сердечно-сосудистой систем незначительны и встречаются менее чем в 1% случаев. В отличие от терапии β-лактамами антибиотиками дисбиоз и связанные с ним осложнения при лечении азитромицином нехарактерны, поскольку он, как и остальные макролиды, не оказывает влияния на нормальную микрофлору кишечника. Аллергические реакции на азитромицин и другие макролиды встречаются очень редко (менее 1% случаев) и, как правило, ограничиваются кожными проявлениями. В то же время на пенициллины они развиваются у 10% больных, а на цефалоспорины – у 4%. Перекрестная аллергия с пенициллинами и цефалоспоридами отсутствует, но отмечается перекрестная аллергия с другими макролидами. Азитромицин противопоказан лишь при повышенной чувствительности к макролидам, печеночной недостаточности и в период кормления грудью. Применение при беременности возможно в тех случаях, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода [9, 10].

Эти потенциальные осложнения и высокая распространенность коморбидных состояний у больных ХОБЛ определяют потенциальный риск хронической эмпирической терапии макролидом в данной популяции пациентов.

На российском рынке в настоящее время присутствует оригинальный препарат азитромицина – Сумамед® и около 20 разных генериков. Одним из генерических препаратов является Хемомицин. Препарат зарегистрирован в странах Евросоюза и производится в соответствии со стандартом GMP – надлежащая производственная практика (Good Manufacturing Practice), фармацевтически и фармакокинетически Хемомицин эквивалентен оригинальному препарату. О терапевтической эквивалентности оригинальному препарату позволяют говорить результаты сравнительного исследования, в котором оценивалась клиническая и экономическая эффективность азитромицина 5 компаний-производителей (Хемомицин, Сумамед®, Азивок, Зитролид®, Сумазид) у взрослых пациентов с легким течением внебольничной пневмонии (ВП) [11]. В исследовании наиболее высокая клиническая эффективность была зарегистрирована в группах пациентов, получавших Хемомицин и Сумамед® (80%). Наименьшие прямые медицинские затраты были зарегистрированы при использовании препарата Хемомицин по сравнению с азитромицинами других фармацевтических компаний. Хемомицин – единственный генерик, выпускающийся в идентичных оригинальному азитромицину формах выпуска.

### Острый бронхит

ОБ – воспалительное заболевание бронхов преимущественно инфекционной (вирусной) этиологии, проявляющееся кашлем и продолжающееся не более 3 нед. Обычно выделяют два основных вида ОБ: вирусный и

бактериальный. В большинстве случаев ОБ представляет осложнение острых респираторно-вирусных инфекций верхних дыхательных путей. Спектр возбудителей, приводящих к развитию ОБ, представлен вирусами гриппа А и В, парагриппа, а также респираторным синцитиальным вирусом и человеческим метапневмовирусом. В прошлые годы большое диагностическое значение придавалось типичным бактериальным возбудителям бронхолегочных инфекций (*S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, *H. influenzae*, *S. aureus*), однако в настоящее время эти возбудители чаще вызывают ОБ у лиц с угнетенным иммунитетом, детей и больных, перенесших трахеотомию либо подвергшихся эндотрахеальной интубации.

Антибактериальную терапию при неосложненных вирусных бронхитах не назначают. В ходе проведенных за последние 35 лет 9 рандомизированных контролируемых исследований не удалось доказать преимуществ антибактериальной терапии (эритромицин, тетрациклин, ко-тримаксозол) над плацебо в лечении пациентов с неосложненным ОБ.

Антибактериальная терапия показана при явных признаках бактериального поражения бронхов (гнойная мокрота, повышенная температура тела, признаки интоксикации организма). Стартовая антибактериальная терапия ОБ предусматривает эмпирический подход к назначению антибиотиков. Учитывая высокую этиологическую значимость микоплазменной инфекции, препаратами выбора среди антибиотиков являются макролиды (прежде всего азитромицин) и фторхинолоны. Более правильным представляется назначение антибактериальных препаратов 1–2-кратного применения в сутки в течение 3–5 дней приема (азитромицина и др.), так как в этом случае абсолютное большинство пациентов будут придерживаться назначенного режима лечения [32, 33].

### Внебольничная пневмония

Этиология ВП зависит от многих факторов, однако ведущими возбудителями являются *S. pneumoniae* и атипичные возбудители – *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *L. pneumophila*, несколько реже пневмонию вызывают *H. influenzae*, а также *S. aureus*, *Klebsiella pneumoniae* и другие энтеробактерии. По данным эпидемиологических исследований в разных странах, вклад атипичных возбудителей варьирует в достаточно широких пределах – от 7 до 30%. В связи с этим антибиотик, предназначенный для эмпирической терапии ВП, должен обладать активностью в отношении этих возбудителей.

Макролидные антибиотики отвечают этим требованиям, поэтому во всех рекомендациях их относят к средствам выбора в лечении ВП легкой и средней тяжести, не требующей госпитализации. Высокая активность азитромицина в отношении *H. influenzae* по сравнению с большинством других макролидов позволяет расширить показания к его применению. Антибактериальных препаратов, обладающих активностью в отношении пневмококка и атипичных возбудителей, не так много – это макролиды, респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин) и тетрациклины. Существует достаточно большое количество исследований, которые демонстрируют практически сравнимую эффективность аминопенициллинов, отдельных представителей макролидов (азитромицин, кларитромицин) и респираторных фторхинолонов в лечении ВП, не осложненных факторами риска. Преимущества азитромицина перед амоксициллином и другими β-лактамами особенно очевидны, если высока вероятность наличия атипичной пневмонии [1, 27–31].

Стандартную 3–5-дневную терапию азитромицином считают оправданной у пациентов с нетяжелой пневмонией, у которых отсутствуют факторы риска инфи-

цирования антибиотикорезистентным *S. pneumoniae* (возраст более 65 лет, терапия β-лактамами в течение последних 3 мес, хронический алкоголизм, иммунодефицитные состояния, включая терапию системными глюкокортикоидами), энтеробактериями (сопутствующие сердечно-сосудистые и бронхолегочные заболевания) и *Pseudomonas aeruginosa* («структурные» заболевания легких, например, бронхоэктазия, системная терапия глюкокортикоидами, антибиотиками широкого спектра действия более 7 дней в течение последнего месяца, истощение). В международном исследовании, в котором приняло участие 19 центров из 6 европейских стран, изучались эффективность и переносимость короткого курса (менее 7 дней) ступенчатой терапии азитромицином и терапии сравнения (7–10 дней) цефуроксим/цефуроксим аксетил ± доксициклин у госпитализированных пациентов с ВП. Клиническая и бактериологическая эффективность исследуемых режимов антибиотикотерапии оказалась сопоставимой: 81,7% против 82% и 75% против 81,8% соответственно. Общая продолжительность лечения азитромицином составила 6,2 дня (в группе сравнения – 10,1 дня).

Достаточно часто используются макролиды в комбинации с другими антибактериальными препаратами у пациентов со среднетяжелой и тяжелой пневмонией в условиях стационара. Многочисленные исследования включения макролидов (азитромицин) в антибактериальные схемы продемонстрировали не только лучшие клинические успехи, но и сокращение сроков госпитализации. Наиболее распространенными схемами в терапии инфекций дыхательных путей являются следующие: макролиды + β-лактамы; макролиды + аминогликозиды; макролиды + фторхинолоны. Современные рекомендации по ведению пациентов с ВП указывают на необходимость применения у госпитализированных в отделение общего профиля больных комбинации β-лактама внутривенно + макролид для приема внутрь. Такой подход оправдан тем, что наличие в стартовом режиме терапии препарата, активного в отношении «атипичных» микроорганизмов, улучшает прогноз и сокращает продолжительность пребывания пациента в стационаре. Кроме того, комбинированная терапия β-лактама + макролид характеризуется более низкой частотой неэффективности терапии по сравнению с монотерапией. С появлением на российском фармацевтическом рынке азитромицина в форме для парентерального введения появилась еще одна привлекательная возможность ступенчатой терапии ВП у госпитализированных больных. Безусловно, препарат с успехом применяется в составе комбинированной терапии в случае тяжелых форм заболевания. При внутривенном введении азитромицин создает более высокие тканевые и внутриклеточные концентрации, которые существенно превышают таковые при его пероральном приеме. Это способствует усилению эрадикационной активности антибиотика в сочетании с более медленным снижением его концентрации, что дает потенциальные возможности применения ступенчатого лечения азитромицином в режиме монотерапии у госпитализированных в отделение общего профиля пациентов с ВП. В качестве примера можно привести схему ступенчатой терапии азитромицином у пациентов с ВП: 500 мг 1 раз в день внутривенно 2–5 дней, а затем 500 мг 1 раз в сутки внутрь; общая длительность курса 7–10 дней.

В открытом рандомизированном исследовании, проводившемся в 4 центрах Северной Америки, эффективность азитромицина (91%) оказалась сопоставима с лечением ВП цефуроксимом и эритромицином (91%); при этом азитромицин продемонстрировал меньшее количество нежелательных явлений (12% против 49%). J.Plouffe и соавт. сообщили о результатах 2 исследований по лечению госпитализированных па-

циентов с ВП. В первом из них эффективность ступенчатой монотерапии азитромицином не уступала таковой комбинации цефуроксим ± эритромицин – 77 и 74% соответственно; при этом средняя продолжительность терапии сравнения на 1,7 дня превосходила длительность применения азитромицина. Во втором несравнительном исследовании клиническая эффективность ступенчатой монотерапии азитромицином у пациентов с ВП составила 88%.

В проведенном системном метаанализе около 135 тыс. госпитализированных пациентов с ВП было установлено статистически достоверное 22% снижение смертности при использовании макролидов в сравнении с режимом антибиотикотерапии без макролидов. Аналогичные данные были получены при анализе клинических исходов 2973 случаев амбулаторной ВП.

### Лечение и профилактика обострений ХБ/ХОБЛ

Основной причиной обращения больных ХОБЛ за медицинской помощью является развитие обострений заболевания, которые часто требуют не только назначения дополнительной терапии, но и госпитализации больных. Обострения ХОБЛ являются причиной 13 млн обращений в год в США и определяют 31–68% всех затрат на ХОБЛ в США и Европе [5, 6, 12, 13]. Развитие обострений заболевания является характерной чертой течения ХОБЛ, частота обострений прогрессивно увеличивается с нарастанием тяжести заболевания. Частое развитие обострений у больных ХОБЛ приводит к более низкому качеству жизни и ведет к более быстрому прогрессированию заболевания.

Таким образом, обострения ХОБЛ связаны с очень существенными затратами здравоохранения, нарушениями качества жизни пациентов и ведут к заметным ухудшениям легочной функции. Соответственно, предотвращение обострений ХОБЛ или уменьшение их тяжести должно иметь благоприятный клинический, физиологический и экономический эффекты у больных ХОБЛ.

За последние годы многочисленные исследования подтвердили важную роль воспаления дыхательных путей и паренхимы легких в патогенезе ХОБЛ. Многие из них определяли центральную патогенетическую роль воспаления в развитии обострения ХОБЛ. Разные инфекционные и неинфекционные агенты могут стимулировать воспалительный ответ, связанный с обострением ХОБЛ. Эпидемиологические исследования показали увеличение респираторных симптомов и смертности во времена повышения загрязнения воздуха [5, 12]. Несмотря на эти данные, большая доля обострений ХОБЛ связана с инфекцией, как с бактериальной, так и с вирусной. Вирусная инфекция может быть причиной до 50% всех обострений ХОБЛ. Наиболее часто обострения ХОБЛ связывают с риновирусом, коронавирусом, аденовирусом, вирусом гриппа и парагриппа, респираторным синцитиальным вирусом и человеческим метапневмовирусом [5]. Имеются данные о роли атипичных инфекционных агентов, в том числе *Chlamydia pneumoniae*, *M. pneumoniae* и *Legionella* spp., в развитии обострений ХОБЛ, хотя большинство этих данных касается роли *C. pneumoniae*.

Бактериальные патогены выявляются у 50–60% больных с обострением ХБ/ХОБЛ, наиболее часто присутствуют три микроорганизма: *H. influenzae*, *S. pneumoniae* и *M. catarrhalis* [2, 5, 13]. Эти бактерии могут повышать секрецию слизи, снижать частоту биения ресничек, вызывать повреждение эпителия дыхательных путей, тем самым ухудшая мукоцилиарный клиренс [2]. Заражение этими бактериями также стимулирует индукцию провоспалительных цитокинов, ИЛ-8 и лейкотриена  $V_4$  клетками дыхательных путей и паренхимы легких [2]. Эти вещества способствуют развитию воспаления за счет привлечения нейтрофилов в дыхательные пути и альвеолы, а также активации нейтро-

филов по выработке цитотоксических веществ и нейтрофильной эластазы. Эластаза нейтрофилов способствует сокращению гладкомышечных клеток дыхательных путей, отеку слизистой и секреции муцина, что приводит к ограничению воздушного потока и газообмена в дыхательных путях и альвеолах.

Другие, реже идентифицируемые микроорганизмы, включают *Haemophilus parainfluenzae*, *S. aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* и прочие грамотрицательные агенты. На основе метаанализа 65 исследований N.Kim и соавт. (2000 г.) показали, что в течение последних 20 лет при обострении ХОБЛ снизилась доля *S. pneumoniae* и возросла частота выявления *M. catarrhalis*, причины такого «смещения» микробного спектра неизвестны [14].

Структура возбудителей зависит от степени тяжести ХОБЛ. У больных с тяжелым течением ХОБЛ возрастает роль грамотрицательных микроорганизмов [5]. Бронхоскопические исследования подтверждают, что потенциально патогенные бактерии определяются у пациентов как со стабильным течением ХОБЛ, так и в период обострения [5]. Анализ объединенных данных из 6 опубликованных исследований подтверждает высокую частоту колонизации у стабильных пациентов с ХОБЛ в сравнении со здоровыми людьми, а также явный сдвиг к более высокой потенциально патогенной нагрузке организма в период обострений ХОБЛ [15]. Новые методологические подходы предоставили даже более убедительные данные о значимости бактериальных патогенов в обострении ХОБЛ. Так, было продемонстрировано, что выделение у пациента с ХОБЛ ранее невыявляемого бактериального штамма ассоциируется более чем с 2-кратным повышением риска обострений [5].

Необходимо отметить, что примерно у 25% пациентов, госпитализированных в связи с обострением ХОБЛ, определяется сочетанная вирусно-бактериальная инфекция. У таких пациентов обострения протекают тяжелее, увеличивается длительность госпитализации.

Учитывая убедительные данные о том, что бактериальная инфекция является причиной развития обострений ХБ/ХОБЛ примерно в 50% случаев, неудивительно, что антимикробная терапия активно изучается при этом заболевании. В настоящее время опубликованы результаты многочисленных плацебо-контролируемых исследований антибиотиков при обострении ХОБЛ [5, 12]. Рациональность использования антибиотиков при обострении ХОБЛ является предметом дискуссий и в наши дни. Основным аргументом противников антибактериальной терапии при обострении ХОБЛ является возможность спонтанного разрешения обострения: в процесс воспаления вовлекается только слизистая бронхов, поэтому часто наступает спонтанная ремиссия обострения даже без этиотропной терапии. Действительно, в некоторых исследованиях не было отмечено значительных различий в терапии антибиотиками и плацебо. В то же время проводимые систематические обзоры исследований свидетельствуют о наличии достоверного, однако достаточно скромного вклада антимикробной терапии в период обострения ХОБЛ [5, 16, 17]. Благоприятный эффект антибактериальной терапии при обострении ХОБЛ зависит в первую очередь от тяжести заболевания [18]. Антимикробная терапия не только ускоряет разрешение обострения и улучшает функциональные показатели, но и способна влиять на прогноз больных с тяжелым обострением ХОБЛ. Систематический обзор небольшого количества плацебо-контролируемых исследований показал, что использование антибиотиков снижает риск смертности в краткосрочной перспективе на 77%, риск неуспеха лечения – на 53% и риск выделения гнойной мокроты – на 44% [13].

С учетом важной роли инфекции в возникновении многих обострений ХОБЛ в современных руководствах по ведению больных ХОБЛ антибиототики следует назначать пациентам с обострением ХОБЛ, у которых имеются 3 главных симптома – усиление одышки, увеличение объема мокроты и усиление гнойного характера мокроты (уровень доказательности В); либо имеются 2 главных симптома обострения, причем 1 из этих 2 симптомов – усиление гнойного характера мокроты (уровень доказательности С); либо есть необходимость во вспомогательной вентиляции – инвазивной или неинвазивной (уровень доказательности В) [13]. Рекомендуемая длительность антибактериальной терапии обычно составляет 5–10 дней (уровень доказательности D).

Оправдано назначение азитромицина в качестве препарата выбора и для терапии обострений ХБ, возбудителями которых, как правило, являются *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, *H. influenzae*. Применение других макролидов менее целесообразно в силу отсутствия у них клинически значимой активности против *H. influenzae*.

Помимо эффективной бактериальной эрадикации внимание исследователей привлекают данные о возможности некоторых антимикробных препаратов увеличивать интервал между обострениями ХОБЛ. Такую возможность связывают с тем, что полная бактериальная эрадикация ассоциируется с уменьшением выраженности воспаления, следовательно, такие антибиотики приводят к большей клинической эффективности и лучшим долгосрочным клиническим результатам [5, 19, 20]. В ряде исследований продемонстрирована разная эффективность антимикробных препаратов как в эффективной бактериальной эрадикации, так и в их влиянии на длительность межрецидивного периода [5, 19, 20]. В этой связи макролиды являются группой препаратов, способных оказать как достаточную эффективность в отношении наиболее часто встречающихся возбудителей обострений ХОБЛ, так и обеспечить хороший «постантибиотический» эффект.

Эффективность азитромицина в лечении обострений ХБ/ХОБЛ доказана в многочисленных контролируемых исследованиях, где в качестве препаратов сравнения использовались как другие макролиды (эритромицин, кларитромицин, рокситромицин, дритромицин), так и другие антибиотики – пенициллины (ко-амоксиклав, амоксициллин, бензилпенициллин), цефалоспорины (цефакор, цефуросим аксетил, цефтибутен) и фторхинолоны (моксифлоксацин) [5, 8, 21–22]. Эффективность как 3-дневного, так и 5-дневного курсов терапии азитромицином была высокой и в большинстве исследований оказалась сопоставимой с таковой при 10-дневных курсах лечения препаратами сравнения. В большинстве исследований азитромицин превосходил по эффективности препараты сравнения (ко-амоксиклав, эритромицин, бензилпенициллин и цефтибутен). Переносимость терапии в основных и контрольных группах была в целом сопоставимой, азитромицин вызывал нежелательные реакции реже, чем ко-амоксиклав или цефуросим. Разница была в основном обусловлена более низкой частотой желудочно-кишечных нарушений [5, 8, 21–22].

Обращают на себя внимание сообщения об уменьшении выраженности бронхиальной обструкции, снижении секреции слизи бокаловидными клетками и усилении мукоцилиарного клиренса при использовании макролидов, что может иметь дополнительное помимо антибактериального значение у больных ХОБЛ [2, 4, 5, 7, 8].

Анализ имеющихся данных свидетельствует о том, что макролиды могут приводить к клиническому улучшению у пациентов с тяжелой ХОБЛ с частыми обост-

рениями («бронхитический» фенотип). Основываясь на значимости воспаления и бактериальной инфекции в патогенезе ХОБЛ и ее обострений, очевидно, что макролиды могут представлять уникальные преимущества как антибактериальные и иммуномодулирующие агенты.

В исследовании J.Gomez и соавт. (2000 г.) лечение азитромицином проводили у 54 пациентов с ХБ с частыми (более 5) обострениями и по крайней мере 2 респираторными госпитализациями за последний год. Препарат назначался по 500 мг в день в течение 3 дней каждого 21-го дня в период с сентября по май. При сравнении с группой без терапии азитромицином пациенты, его получавшие, имели достоверно меньшее количество обострений и госпитализаций в течение года [23]. В другом исследовании 20 больных с тяжелым ХОБЛ получали в течение года терапию азитромицином по 500 мг 1 раз в день 3 дня в неделю. По сравнению с исходными данными было продемонстрировано снижение частоты обострений ( $2,8 \pm 2,5$  и  $6,8 \pm 2,8$ ;  $p < 0,001$ ), госпитализаций ( $1,4 \pm 1,5$  и  $3,6 \pm 1,4$ ;  $p < 0,001$ ) и общего количества дней в стационаре ( $25 \pm 32,2$  и  $43,7 \pm 21,4$ ;  $p = 0,01$ ) [24]. Приведенные исследования являлись ретроспективными неконтролируемыми. В опубликованных в 2011 г. результатах проспективного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования R.Albert и соавт. изучали эффективность и безопасность ежедневного годового приема азитромицина в дозе 250 мг у 1142 пациентов с ХОБЛ умеренного/крайне тяжелого течения [25]. Были продемонстрированы снижение частоты обострений ХОБЛ ( $1,48$  и  $1,83$  соответственно;  $p < 0,001$ ) и удлинение времени до развития 1-го обострения при регулярной терапии азитромицином по сравнению с плацебо (266 и 174 дня соответственно;  $p < 0,001$ ). Однако в этом исследовании было продемонстрировано увеличение количества макролидрезистентных штаммов на фоне длительной терапии азитромицином. В 2013 г. были опубликованы данные первого небольшого одноцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования эффективности азитромицина в дозе 250 мг 3 раза в неделю в течение 12 нед у больных ХОБЛ >II стадии тяжести по GOLD (The Genetics of Learning Disability) с хроническим продуктивным кашлем [26]. Были отмечены улучшение клинической симптоматики (достоверное снижение выраженности кашля), снижение количества обострений и времени до развития 1-го обострения (недостоверно) у пациентов, получавших азитромицин. При этом не отмечено значимого увеличения резистентных штаммов микроорганизмов.

Механизмы, которые приводят к эффективности макролидов в профилактике обострений ХОБЛ, не вполне понятны. С одной стороны, это известные противовоспалительные и иммуномодулирующие эффекты препаратов [5]. С другой – в ряде исследований не отмечено уменьшения маркеров воспаления в мокроте и сыворотке крови на фоне приема макролидов [6]

## Выводы

Азитромицин играет важную роль в терапии респираторных инфекций в связи с широким спектром действия и хорошим профилем безопасности. В отличие от  $\beta$ -лактамов антибиотиков он эффективен также против внутриклеточных патогенов, а по сравнению с другими макролидами обладает выраженной активностью в отношении гемофильной и синегнойной палочек. Приобретенная микробная резистентность к азитромицину в России остается на низком уровне. Азитромицин существенно отличается от других антибиотиков своей уникальной фармакокинетикой, прежде всего накоплением в высоких концентрациях в тканях, особенно в клетках, и длительным периодом полу-

выведения из организма. Это позволяет применять азитромицин 1 раз в сутки коротким курсом. Побочные эффекты азитромицина незначительны и встречаются редко. Он мало взаимодействует с другими лекарствами и имеет минимальные противопоказания.

Имеющиеся сегодня данные подтверждают значительное превосходство макролидов (прежде всего азитромицина), назначаемых в виде монотерапии или комбинированной терапии, над другими препаратами у пациентов с ВП, которое объясняется не только их влиянием на внутриклеточные агенты, но и неантибактериальной (противовоспалительной или иммуномодулирующей) активностью. При этом проникновение макролидов внутрь клетки настолько выражено, что их внеклеточные концентрации могут оказываться недостаточными для подавления бактериемии, и при тяжелых пневмониях с высокой вероятностью бактериемии монотерапия макролидами не является оправданной. Азитромицин вызывает достоверное уменьшение секреции провоспалительных и повышение продукции противовоспалительных цитокинов, увеличение эндогенной продукции глюкокортикоидов, снижение активности глутатион-S-трансферазы, что позволяет предположить наличие у этого препарата антиоксидантных свойств. Азитромицин обладает постантибиотическим эффектом, под которым понимают стойкое подавление роста бактерий после ограниченного воздействия на них антимикробных средств. Во время фазы постантибиотического действия микроорганизмы становятся более чувствительными к повреждающему действию лейкоцитов.

Эффективность этого препарата помимо антибактериального эффекта определяется и возможностью влияния на выраженность воспаления дыхательных путей. Эти эффекты наиболее актуальны у пациентов с тяжелым ХОБЛ, имеющим частые инфекционные обострения заболевания в течение года. Роль хронической терапии макролидами у этих пациентов требует дополнительного изучения в крупных контролируемых исследованиях.

## Литература

1. Дворецкий Л.И. Азитромицин в лечении инфекций дыхательных путей. Позиции сохраняются. РМЖ. 2004; 2: 83–7.
2. Yamaya M, Azuma A, Takizawa H et al. Macrolide effects on the prevention of COPD exacerbations. *Eur Respir J* 2012; 40: 485–94.
3. Min J, Jang YJ. Macrolide therapy in respiratory viral infections. *Mediators of Inflammation*. 2012; *Mediators Inflamm*. 2012: 649570. *Published online 2012 June 6*. doi: 10.1155/2012/649570.
4. Лукьянов С.В. Клиническая фармакология макролидов. *Cons. Med*. 2004; 10: 769–73.
5. Martinez FJ, Curtis JL, Albert R. Role of macrolide therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J COPD* 2008; 3 (3): 331–50.
6. Mammen MJ, Setbi S. Macrolide therapy for the prevention of acute exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *Pol Arch Med Weon* 2012; 122: 54–9.
7. Лукьянов С.В. Макролиды в терапии внебольничных инфекций дыхательных путей. *Cons. Med. Пульмонология (Прил)*. 2005; с. 3–7.
8. Amsden G. Anti-inflammatory effects of macrolides—an underappreciated benefit in the treatment of community-acquired respiratory tract infections and chronic inflammatory pulmonary conditions? *J Antimicrob Chemother* 2005; 55 (1): 10–21.
9. Blasi F, Damato S, Cosentini R et al. Chlamydia pneumoniae and chronic bronchitis: association with severity and bacterial clearance following treatment. *Thorax* 2002; 57: 672–76.
10. Muto C, Liu P, Chiba K et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis of azithromycin extended release in Japanese patients with common respiratory tract infectious disease. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66: 165–74.
11. Смоленов И.В., Красильникова А.В. Фармакоэкономические аспекты применения азитромицина различных производителей при внебольничной пневмонии у взрослых. *Фарматека*. 2003; 13: 1–7.
12. Celli BR, Barnes PJ. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *ERJ* 2007; 29: 1224–38.
13. Белевский А.С. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких. Пер. с англ. М.: Российское респираторное общество, 2012.
14. Kim N, Jr Leeper KV. Epidemiology of chronic bronchitis and acute infective exacerbations of chronic bronchitis. *Semin Respir Crit Care Med* 2000; 21 (2): 73–8.

15. Rosell A, Monso E, Soler N et al. Microbiologic determinants of exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 2005; 165: 891–7.
16. Bach PB, Brown C, Gelfand SE et al. Management of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a summary and appraisal of published evidence. *Ann Intern Med* 2001; 134: 600–20.
17. McCrory DC, Brown C, Gelfand SE et al. Management of acute exacerbations of COPD. A summary and appraisal of published evidence. *Chest* 2001; 119: 1190–209.
18. Allegra L, Blasi F, De Bernardi B et al. Antibiotic treatment and baseline severity or disease in acute exacerbations of chronic bronchitis: a re-evaluation of previously published data of a placebo-controlled randomized study. *Pulm Pharmacol Therapeut* 2001; 14: 149–55.
19. Chodos S. Clinical significance of the infection-free interval in the management of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. *Chest* 2005; 127: 2231–6.
20. Wilson R. Treatment of COPD exacerbations: antibiotics. *Eur Respir Rev* 2005; 14: 32–8.
21. Contopoulos-Ioannidis DJ, Ioannidis JPA, Chew P, Law J. Meta-analysis of randomized controlled trials on the comparative efficacy and safety of azithromycin against other antibiotics for lower respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother* 2001; 48: 691–703.
22. Schouenborg P, Gerdes N, Rasmussen HH et al. Azithromycin versus Pivampicillin in the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis: a single-blind, double-dummy, multicentre study. *J Inter Med Res* 2000; 28: 101–10.
23. Gomez J, Baños V, Simarro E et al. Estudio prospectivo y comparativo (1994–1998) sobre la ineficacia del tratamiento corto proë lactico con azitromicina en pacientes con EPOC evolucionada. *Rev Esp Quimioterap* 2000; 13: 379–83.
24. Pomares X, Montón C, Espasa M et al. Long-term azithromycin therapy in patients with severe COPD and repeated exacerbations. *Int J of COPD* 2011; 6: 449–56.
25. Albert RK, Connert J, Bailey WC et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011; 365: 689–98.
26. Berkhof F, Doornewaard-ten Hertog N, Uil S et al. Azithromycin and cough-specific health status in patients with chronic obstructive pulmonary disease and chronic cough: a randomised controlled trial. *Respir Res* 2013; 14: 125.
27. Утешев ДБ, Крылов ИА, Буюклинская ОВ. Азитромицин: респираторная специфика и уникальность. *Лечебное дело*. 2008; 1: 15–8.
28. Моисеев С.В. Азитромицин в лечении внебольничной пневмонии. *Клиническая фармакология и терапия*. 2006; 15 (2).
29. Фомина ИП, Ушкалова ЕА. Применение азитромицина для лечения внебольничных пневмоний у взрослых и детей. *Фарматека*. 2002; 11: 3–4.
30. Синопальников АИ, Зайцев АА. Азитромицин: ступенчатая терапия госпитализированных больных внебольничной пневмонией (клинико-экономические сопоставления). *Cons. Med*. 2011; 11: 10–4.
31. Asadi L, Sliji W, Eurich D. Macrolide-Based Regimens and Mortality in Hospitalized Patients With Community-Acquired Pneumonia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2012; 55 (3): 371–80.
32. Шмелев Е.И. Острый бронхит. *Атмосфера. Пульмонология и аллергология*. 2004; 3: 3–7.
33. Леценко И.В. Острый бронхит: современные проблемы диагностики и лечения. *Медицинский совет*. 2013; 3: 25–8.

# Современные методы исследования обонятельного анализатора. Динамика функции обоняния у пациентов с полипозным риносинуситом

А.С.Лопатин

ФГБУ Поликлиника №1 УД Президента РФ, Москва

Расстройства обоняния в настоящее время достаточно широко распространены. К примеру, в США жалобы на нарушения обоняния и вкуса являются причиной более чем 200 тыс. визитов к врачам в год, что определяется распространенностью этих патологий, составляющей в популяции от 1 до 2% [7]. Расстройства обоняния приводят к нарушению биологической роли обонятельных сигналов: аттрактантов, репеллентов, феромонов. При нарушениях обоняния становится невозможным выполнение пахучими веществами сигнальных функций: пищевой, половой, охранительной, ориентировочной. При этом значительно снижается качество жизни, увеличивается уровень риска при использовании бытовых газовых приборов. Для людей некоторых специальностей (дегустатор, парфюмер, повар) снижение обоняния может означать потерю работы и социальную дезадаптацию [2]. Расстройства обоняния сопутствуют многим острым и хроническим заболеваниям носа и околоносовых пазух. Кроме того, нарушение обоняния может быть первым симптомом, свидетельствующим о серьезных заболеваниях головного мозга, таких как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона или новообразование головного мозга. В связи с этим своевременное выявление обонятельного расстройства может быть принципиально важным для ранней диагностики многих заболеваний.

## Современные методы исследования обонятельной функции

Метод исследования обонятельной функции, с одной стороны, должен быть универсальным и оценивать деятельность всех отделов обонятельного анализатора, а с другой – быть простым в использовании и экономичным. На сегодняшний день в клинической практике существует большое количество разных методов исследования обонятельного анализатора [16].

Во-первых, обоняние можно исследовать, используя визуальную аналоговую шкалу (ВАШ) [10]. Такое исследование помогает получить ориентировочные данные об изменении обоняния после каких-либо видов хирургического или консервативного лечения, однако оно в очень сильной степени зависит от восприятия больного, в связи с чем его тяжело анализировать и подвергать статистической обработке.

Ольфактометрические тесты были разработаны в разных странах [13]. Наиболее широкое распространение в отечественной клинической практике оториноларингологов до сих пор имеет набор пахучих веществ в соответствии со шкалой Бернштейна, включающей 8 компонентов, прогрессивно усиливающихся по интенсивности: 1 – хозяйственное (стиральное) мыло, 2 – розовое масло, 3 – горький миндаль, 4 – деготь, 5 – скипидар, 6 – нашатырный спирт, 7 – раствор уксусной кислоты, 8 – хлороформ [1]. В США для идентификации запахов используются такие тесты, как University

of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT) и Connecticut Chemosensory Clinical Research Center identification test (CCCRC). В Европе наиболее широкое распространение получили тесты Sniffin' sticks и Smell Diskettes. Общим недостатком этих тестовых систем, ограничивающим их применение, является то, что часто запахи, используемые для идентификации в одной стране, не знакомы жителям другой страны.

Исследование обоняния должно проводиться в хорошо проветриваемой комнате со звукоизоляцией, контролируемой влажностью и температурой (21–23°C). Все запаховые вещества (одоранты) должны содержаться в герметичных контейнерах, стеклянных или пластиковых. В течение 1–2 ч перед исследованием пациенту рекомендуется ничего не есть и не пить (кроме воды), не жевать жевательную резинку, а также не курить. Как пациент, так и врач в день исследования не должны пользоваться жидким кремом для тела или духами. Емкость, содержащую одорант, следует подносить к носу пациента на расстоянии 1–2 см, при этом одорант не должен контактировать с пальцами исследователя или с лицом пациента. Время экспозиции – около 5 с. Интервал между представлением следующего одоранта и предыдущего должен составлять не менее 30 с. Емкости с одорантами должны заменяться на новые в сроки, соответствующие требованиям изготовителя.

Одной из наиболее часто используемых современных тест-систем является Sniffin' sticks test (Сниффин стикс тест – ССТ), разработанный в Германии [19]. Существует два варианта этого теста. Скрининг-тест позволяет ориентировочно определить, нормальное ли у пациента обоняние или обонятельная функция снижена. В зависимости от результатов этого теста может быть проведено более детальное исследование 2-го уровня. Скрининг-тест также включает 4 бутылочки с жидкостями, представляющими основные вкусы: сладкий, кислый, соленый и горький. Тест состоит из 8 пробирок. Пробирки с 1 по 7-ю содержат пахучие вещества, пробирка 8 пахучего вещества не содержит. Первые 3 пробирки (с 1 по 3-ю) содержат пахучие вещества, избирательно стимулирующие n. olfactorius. Следующие 3 пробирки (с 4 по 6-ю) содержат вещества, стимулирующие как n. olfactorius, так и n. trigeminus. Пробирка 7 также содержит вещество, стимулирующее оба нерва, но преимущественно воздействует на С-волокна n. trigeminus, что проявляется ощущением жжения в носу. Эти ощущения могут возникать также у пациентов с anosmией. Скрининг-тест дает ориентировочное представление о том, сохранено ли обоняние у пациента, а также демонстрирует способность пациента распознавать запахи. Расширенная тест-система состоит из трех этапов: определения порога обоняния, способности человека распознавать и идентифицировать запахи. На каждом этапе такого расширенного исследования пациент может набрать максимум 16 бал-

лов, т.е. за время всего исследования – максимум 48 баллов. Если пациент набрал всего 15 баллов или менее, считается, что у него функциональная anosmia. При общем индексе обоняния (ОИО) от 16 до 29 считается, что у пациента гипосмия, 30 баллов и более – норма. На проведение всего теста требуется около 40 мин.

Barcelona Smell test-24 (BAST-24) разработан в Испании [9]. Этот тест включает в себя 24 одоранта, которые содержатся в герметичных контейнерах: 20 одорантов для оценки функции первой пары черепно-мозговых нервов (обонятельных) – банан, бензин, лимон, роза, лук, табачный дым, анис, кокос, ваниль, дыня, мандарин, горький миндаль, ананас, сыр, клубника, грибы, эвкалипт, гвоздика, скипидар и персик; и 4 одоранта для оценки функции тройничного нерва – формалин, уксус, аммиак и горчица. После экспозиции каждого одоранта пациенту задают 3 вопроса:

1) на обнаружение запаха: «Почувствовали вы что-нибудь?»;

2) на идентификацию запаха: «Узнали вы этот запах?»;

3) на выбор одного из предложенных запахов: «Какой из этих четырех запахов вы почувствовали?»

На первые 2 вопроса можно ответить только «да» (1 балл) или «нет» (0 баллов), в то время как на 3-й вопрос существует 4 варианта ответа. Тест повторяют от начала до конца для каждого из 24 одорантов. По всем 3 вопросам можно в общей сложности набрать 24 балла. На проведение теста требуется около 20 мин, в том случае, если каждую половину носа проверяют отдельно, время исследования удваивается.

Smell Diskettes test был разработан в 1999 г. в Цюрихе (Швейцария) и с тех пор нашел широкое применение в индустрии парфюмерии [8]. Тест-система состоит из восьми полиэстеровых дискет, содержащих разные пахучие вещества в высоких, надпороговых концентрациях (кофе, ваниль, табачный дым, персик, ананас, роза, кокос и уксус). Во время исследования обоняния эти дискеты открываются, а после его проведения – закрываются. Срок годности каждой дискеты – 6 мес. К каждому одоранту предлагается 3 варианта ответов (в виде изображения пахучего вещества и его названия). Максимально исследуемый может набрать 8 баллов, по 1 баллу за каждый правильный ответ. Человек с нормальным обонянием обычно правильно идентифицирует 7–8 одорантов. Эта тест-система позволяет выявить лиц с полной потерей обоняния. Недостаток ее в том, что пациенты, страдающие гипосмией, могут быть не выявлены.

University of Pennsylvania Smell Identification test (UPSIT) – тест-система, разработанная в США [12]. Стоит из 40 ароматических веществ надпороговых концентраций. С 2000 г. в наличии имеется версия этого теста, адаптированная к европейским странам. Во время исследования пациенту необходимо карандашом потереть по цветной полоске, которая содержит ароматическое вещество в микрокапсулах. Пациенту предоставляется 4 варианта ответов. Здоровый мужчина должен правильным образом идентифицировать 34–40 запахов, здоровая женщина – 35–40. Если исследуемый набирает 18 баллов и менее, считается, что у него полная потеря обоняния. Преимуществом этой тест-системы является то, что исследуемый может проверить себе обоняние самостоятельно, без помощи врача. Срок годности набора – 2 года. Продолжительность исследования – 30 мин. Недостатки: тестовая система позволяет оценить лишь способность человека идентифицировать запахи, она односторонняя и в связи с этим – дорогостоящая. Brief smell identification test (B-SIT) и Cross-cultural smell identification test (CC-SIT) представляют собой укороченный вариант UPSIT, они состоят из 12 одорантов и, соответственно, 12 листов с 4 предложенными

ми вариантами ответов. Такие скрининговые тесты проводятся в течение 9 мин, они выявляют нарушение обоняния, однако не позволяют оценить степень его нарушения.

Connecticut Chemosensory Clinical Research Center identification test (CCCRC) состоит из двух частей: определение порога обоняния с использованием бутанола и тест на измерение надпороговых раздражителей (различение двух запахов). CCCRC прост в использовании, дешев и надежен. Также создан короткий его вариант – Connecticut Smell Test (CST), в основу которого положено определение точки отсечения для теста по порогу обоняния. Точка отсечения была определена авторами теста для лиц моложе 50 лет (в этом случае это разведочный номер 3) и старше 50 лет (разведочный номер 4) [25]. Проведение теста занимает в среднем 34 с.

Ретроназальное обоняние можно оценить, используя набор, состоящий из 20 ароматических порошков, которые при помощи фенестрированной пластиковой пластинки по очереди помещают на середину языка на 3 с [21]. Исследуемый должен идентифицировать запах, выбрав 1 из 4 предложенных ему вариантов ответов. Для того чтобы предотвратить ортоназальную стимуляцию, пациента просят закрыть нос, а чтобы снизить стимуляцию вкусовых рецепторов – не двигать языком. После презентации каждого порошка пациент должен прополоскать рот чистой водой. В среднем здоровые испытуемые в возрасте 36–55 лет должны набрать 18 баллов из 20, а лица старше 55 лет – 16 баллов из 20.

Объективная ольфактометрия основана на регистрации обонятельных вызванных потенциалов на электроэнцефалограмме, а также обонятельно-вегетативных рефлексов (дыхательный, кожно-гальванический, частота сердечных сокращений под влиянием обонятельной стимуляции) [2]. При использовании метода обонятельных вызванных потенциалов в полость носа подается теплый увлажненный воздух с различными одорантами, причем большинство одорантов стимулирует как обонятельный, так и тройничный нерв. Для того чтобы произвести стимуляцию только от обонятельного нерва, в большинстве случаев используют ванилин, 2-фенил-этилалкоголь, сероводородную кислоту или амиллацетат. Для изолированной тройничной стимуляции чаще всего используют диоксид углерода. Стимулы (всего около 40) подаются с частотой 2–8 Гц.

Еще один метод объективной ольфактометрии основан на регистрации и анализе параметров ольфактопупиллярного рефлекса при использовании автоматизированного компьютерного пупиллографического комплекса АПК-01 [2]. Проводится сопоставление параметров зрачкового рефлекса в ответ на световой стимул до и после обонятельного воздействия разными пахучими веществами, что позволяет зарегистрировать, оценить и проследить в динамике изменения обонятельной функции.

Несмотря на несомненное преимущество диагностической значимости объективной ольфактометрии, перечисленные способы не получили достаточного распространения и большей частью используются для научных исследований, что связано прежде всего с их высокой стоимостью.

Кроме непосредственного измерения функции обоняния, необходимо оценить состояние полости носа, в особенности верхних ее отделов, для чего применяют эндоскопическое исследование. В качестве дополнительных методов исследования, позволяющих выявить анатомические особенности передней черепной ямки, чаще всего применяют компьютерную томографию (КТ), позитронно-эмиссионную томографию или конусно-лучевую томографию (КЛТ). Основными преимуществами КЛТ является высокое качество изображения и сниженная, по сравнению с традиционной КТ,



доза облучения: она составляет 7,6 мГр по сравнению с 9,15 мГр, получаемой при использовании мультиспиральной КТ. Кроме того, исследование с использованием КЛТ длится всего 18–20 с [4].

Особое внимание необходимо обратить на важность магнитно-резонансной томографии (МРТ), которая используется в качестве метода визуализации центральных структур обонятельного анализатора, прежде всего обонятельных луковиц (ОЛ). Например, в исследовании Н.Ваукпесчт [6] 30 пациентам с подозрением на обонятельную дисфункцию была проведена ольфактометрия, а также измерен объем ОЛ при помощи 3D-магнитно-резонансного томографа. Была получена достоверная корреляция между объемом ОЛ и степенью расстройства обоняния (аносмия или гипосмия) у всех пациентов. Итак, исследования последних лет убедительно демонстрируют, что:

1) изменения в размерах ОЛ напрямую связаны с обонятельной дисфункцией;

2) при наличии длительно существующего расстройства обоняния ОЛ уменьшается в размерах;

3) пациенты с качественными расстройствами обоняния, такими как паросмия, имеют ОЛ меньших размеров, чем пациенты без паросмии.

Таким образом, на сегодняшний день исследование обонятельного анализатора включает в себя оценку обоняния самим пациентом с использованием специальных опросников и ВАШ, измерение порогов обоняния и способности пациента различать и идентифицировать запахи при помощи наборов пахучих веществ, электрофизиологическое исследование (метод обонятельных и тройничных вызванных потенциалов) и, наконец, методы визуализации структур обонятельного анализатора, таких как обонятельная щель, обонятельный желобок (КТ, КЛТ) и ОЛ (МРТ).

### **Динамика обонятельной функции у пациентов с полипозным риносинуситом**

Снижение обоняния является одним из основных симптомов полипозного риносинусита (ПРС), резко нарушающего качество жизни пациента. Даже небольшие полипы, располагающиеся в верхних отделах полости носа и еще не препятствующие дыханию, приводят к значительному нарушению обонятельной функции, поскольку объем обонятельной щели очень небольшой – в среднем от 0 до 3,25 мм<sup>3</sup> [22].

Лишь небольшое количество контролируемых исследований

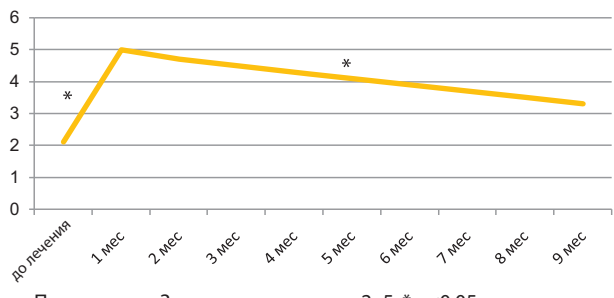
подтверждает, что у пациентов с аносмией отмечается существенная положительная динамика обоняния после операции [11]. У 21,6% пациентов через 6 мес после эндоназальной эндоскопической операции обоняние вновь снижается до уровня аносмии [14].

Что касается консервативного лечения, то уже в 1956 г. было отмечено, что улучшение обоняния у пациентов с ПРС наступало на фоне лечения преднизолоном [18], однако после отмены препарата обоняние постепенно ухудшалось. Также было выявлено, что даже низкие дозы преднизолона (5 мг/сут) могут быть использованы в качестве поддерживающей терапии, при этом обоняние значительно не снижается. В исследовании P.Stjaerne [24] пациенты, у которых аносмия сохранилась после хирургического лечения, получали пред-

низолон в дозе 40 мг/сут, с постепенным снижением дозы до поддерживающей (5 мг/сут) в срок до 3 лет. Все они отметили значительное улучшение обоняния. Хорошо известно, что длительное использование глюкокортикостероидных препаратов (ГКС) системного действия ограничено в связи с развитием многочисленных побочных эффектов [20]. Прием системных ГКС даже в небольшой дозе приводит к развитию кушингоидного синдрома, истончению кожи, гирсутизму, экхимозам, акне, стриям, депрессии, нарушению сна, язве желудка и гастриту, хроническим инфекциям вследствие иммуносупрессии, повышению уровня глюкозы в крови. Даже доза преднизолона менее 2,5 мг/сут приводит к развитию остеопороза.

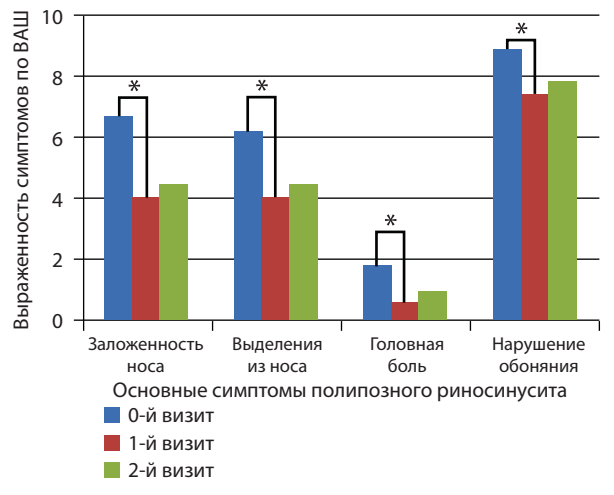
Более выгодным с терапевтической точки зрения выглядит ис-

**Рис. 1. Динамика изменения идентификации запахов на фоне лечения будесонидом.**

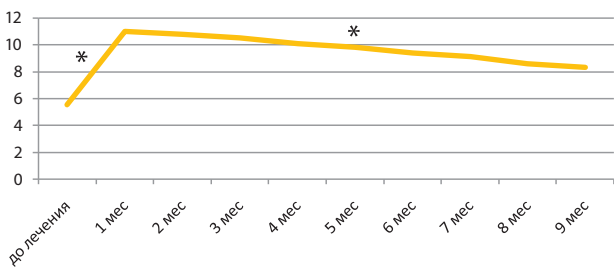


Примечание. Здесь и далее на рис. 2-5: \*  $p < 0,05$ .

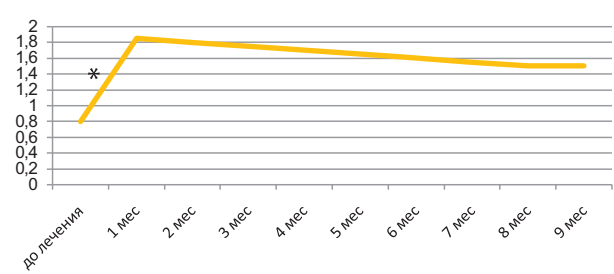
**Рис. 2. Динамика изменения основных симптомов полипозного риносинусита на фоне лечения будесонидом.**



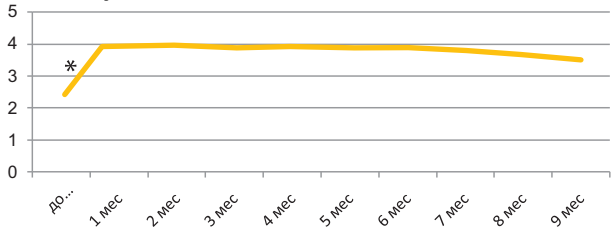
**Рис. 3. Динамика изменения общего индекса обоняния на фоне лечения будесонидом.**



**Рис. 4. Динамика изменения порога обоняния на фоне лечения будесонидом.**



**Рис. 5. Динамика изменения различения запахов на фоне лечения будесонидом.**



пользование интраназальных ГКС (ИнГКС) [5]. Доказан их положительный эффект в отношении замедления роста полипов и улучшения дыхания, однако существующие исследования показывают, что динамика обонятельной функции до и после лечения ИнГКС, по сравнению с системными, незначительна [17]. Например, в исследовании S.Neilmann [15] оценивалась эффективность лечения топическими (группа А) и системными (группа В) ГКС у пациентов с обонятельной дисфункцией. Результаты исследования показали, что, хотя идентификация запахов у них улучшилась ( $p=0,05$ ), назначение спрея мометазона фууроата достоверно не изменяло обонятельную функцию по всем трем диагностическим критериям. В отличие от этого после использования системных ГКС отмечалось улучшение обонятельной функции по всем параметрам ( $p < 0,001$ ). Однако следует отметить, что пациенты, включенные в исследование, имели разные причины обонятельной дисфункции. Значительно чаще обонятельная функция улучшилась у пациентов с потерей обоняния после инфекции верхних дыхательных путей ( $p=0,05$ ) и у пациентов с первоначальным диагнозом идиопатической обонятельной дисфункции ( $p=0,008$ ). Таким образом, было показано, что у многих пациентов местное назначение ГКС приводит к некоторому улучшению обоняния функции, но не восстанавливает его полностью. Среди всех ИнГКС наилучшие результаты в плане восстановления обонятельной функции получены при использовании мометазона фууроата [23].

Изучение функции обоняния при ПРС также проводилось на фоне лечения будесонидом (Тафен Назаль®, «Сандоз»). В исследование Д.М.Савватеевой и А.С.Лопатина (2012 г.) были включены 15 пациентов (7 мужчин и 8 женщин), средний возраст которых составил  $49,3 \pm 14,9$  года; всем пациентам на 1 год был назначен спрей будесонида в дозе 400 мкг/сут [3]. Сочетание ПРС с бронхиальной астмой было отмечено у 6 пациентов. Всем пациентам кроме стандартного обследования ЛОР-органов было проведено исследование обонятельной функции с использованием метода ССТ. Каждый из четырех основных симптомов риносинусита (заложенность носа, выделения из носа/постназальный синдром, головная боль, снижение/отсутствие обоняния) оценивался пациентом по ВАШ, где за 0 принималась минимальная, а за 10 – максимальная выраженность симптомов. Измерение обоняния производилось перед началом лечения (0-й визит), через 1 мес (1-й визит) и через 8–10 мес (2-й визит) от начала лечения.

До начала лечения (0-й визит) все пациенты отмечали выраженное снижение обоняния или полное его отсутствие. В среднем больные оценивали нарушение обоняния на  $8,9 \pm 1,9$  балла из 10, в то время как заложенность носа ( $6,7 \pm 1,5$  балла) и выделения из носа ( $6,2 \pm 2,1$  балла) беспокоили пациентов в меньшей степени, а головная боль ( $1,8 \pm 2,44$  балла) практически отсутствовала. Порог обоняния в среднем составил  $0,8 \pm 1,6$  балла, различение запахов –  $2,5 \pm 4,4$ , идентификация запахов –  $2,1 \pm 3,4$ , ОИО –  $5,5 \pm 9,3$ . Таким образом, перед началом лечения у всех пациентов была выявлена выраженная гипосмия или anosmia (ОИО  $< 15$  баллов).

К 1-му визиту все пациенты отметили достоверное улучшение всех основных симптомов риносинусита: по ВАШ заложенность носа оценивалась на  $4,0 \pm 2,2$  балла ( $p=0,004$ ), выделения из носа –  $4,0 \pm 1,4$  ( $p=0,002$ ), головная боль –  $0,6 \pm 1,0$  ( $p=0,013$ ), нарушение обоняния –  $7,4 \pm 2,5$  ( $p=0,005$ ). По данным ССТ, к 1-му визиту произошло достоверное улучшение обонятельной функции по всем основным параметрам: порог обоняния составил  $1,9 \pm 2,4$  балла ( $p=0,046$ ), различение запахов –  $4,1 \pm 4,3$  ( $p=0,041$ ), идентификация запахов –  $5,0 \pm 4,3$

( $p=0,005$ ); рис. 1, ОИО –  $11,0 \pm 10,7$  ( $p=0,003$ ). Таким образом, хотя ни у одного из пациентов не было отмечено восстановления обоняния до нормы (ОИО > 30), у 6 исследованных оно достигло уровня гипосмии ( $15 < \text{ОИО} < 30$ ).

Ко 2-му визиту ухудшение обоняния по сравнению с 1-м отметили 5 человек из 15, а отсутствие динамики – 10 пациентов. В среднем степень нарушения обоняния по данным ВАШ составила  $7,8 \pm 2,5$  балла ( $p=0,2$ ). Остальные симптомы риносинусита также изменились недостоверно: заложенность носа оценивалась пациентами на  $4,5 \pm 2,0$  балла ( $p=0,3$ ), выделения из носа –  $4,5 \pm 2,3$  ( $p=0,3$ ), головная боль –  $1,0 \pm 2,1$  ( $p=0,1$ ); рис. 2. В целом 3 пациента из 15 отметили усиление заложенности носа, 2 – увеличение числа выделений из носа и 2 – усиление головной боли. В общей сложности к 8–10-му месяцу от начала лечения 5 пациентам потребовалось проведение эндоскопической полипотомии.

По данным ССТ ко 2-му визиту по сравнению с 1-м произошло достоверное ухудшение обонятельной функции по двум параметрам: идентификация запахов составила  $3,3 \pm 3,7$  балла ( $p=0,009$ ); см. рис. 1, ОИО –  $8,3 \pm 9,7$  ( $p=0,029$ ); рис. 3. Порог обоняния изменился недостоверно –  $1,5 \pm 2,1$  балла ( $p=0,2$ ); рис. 4, так же как и различение запахов –  $3,5 \pm 4,1$  ( $p=0,1$ ); рис. 5.

Таким образом, на фоне использования будесонида (Тафен Назаль®, «Сандоз») происходит улучшение функции обоняния, хотя эффект с течением времени постепенно уменьшается, при этом обоняние остается достоверно лучше исходных показателей. Ухудшение обоняния на фоне проводимой терапии можно расценивать как предиктор прогрессирования полипозного процесса. Лечение назальным аэрозолем будесонида в течение года предупреждает развитие рецидива заболевания и позволяет избежать хирургического вмешательства у 2/3 (10 из 15) пациентов [3].

#### Литература

1. Дайняк Л.Б. Прогноз и лечение нарушений обоняния. *Новости оториноларингологии и логопатологии*. 1990; 3 (4): 131.
2. Овчинников Ю.М., Морозова С.В., Минор А.В. *Нарушения обоняния (вопросы теории, диагностики, лечения)*. М.: ММА им. И.М. Сеченова, 1999.
3. Савватеева Д.М., Кочетков П.А., Лопатин А.С. Обонятельная функция у пациентов с полипозным риносинуситом на фоне топической кортикостероидной терапии. *Рос. ринология*. 2012; 2: 23–4.

4. Савватеева Д.М., Чучуева Н.Д. *Современные методы исследования обонятельного анализатора*. *Рос. ринология*. 2009; 4: 38–42.
5. Badia L, Lund V. *Topical corticosteroids in nasal polyposis*. *Drugs* 2001; 61: 573–8.
6. Bauknecht HC, Jacob C, Fleiner F et al. *Olfactory dysfunction: correlation of olfactory bulb volume on MRI and objective olfactometry*. *Rofa* 2010; 182 (2): 163–8.
7. Blomqvist EH, Braemerson A, Stjaerne P, Nordin S. *Consequences of olfactory loss and adopted coping strategies*. *Rhinology* 2004; 43: 189–94.
8. Briner HR, Simmen D. *Smell diskettes as screening test of olfaction*. *Rhinology* 1999; 37: 145–8.
9. Cardesin A, Alobid I, Benitez P. *Barcelona Smell Test – 24 (BAST-24): validation and smell characteristics in the healthy Spanish Population*. *Rhinology* 2006; 44: 83–9.
10. Ciprandi G, Mora F, Cassano M. *Visual analog scale (VAS) and nasal obstruction in persistent allergic rhinitis*. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2009; 141: 527–9.
11. Delank KW, Stoll W. *Olfactory function after functional endoscopic surgery for chronic rhinosinusitis*. *Rhinology* 1998; 36: 15–9.
12. Doty RL, Shaman P, Kimmelman CP. *University of Pennsylvania Smell Identification Test: a rapid quantitative olfactory function test for the clinic*. *Laryngoscope* 1984; 94: 176–8.
13. Dzaman K, Pleskacz WA, Walkanis A. *Taste and smell senses estimation in patients with nasal polyps*. *Otolaryngol Pol* 2007; 61: 831–7.
14. Federspil PA, Wilhelm-Schwenk R, Constantinidis J. *Kinetics of olfactory function following endonasal sinus surgery for nasal polyposis*. *Rhinology* 2008; 46: 184–7.
15. Heilmann S, Huettnerink KB, Hummel T. *Local and systemic administration of corticosteroids in the treatment of olfactory loss*. *Am J Rhinol* 2004; 18 (1): 29–33.
16. Heiselmann HL, Rivlin RS. *Clinical measurement of taste and smell*. *New York* 1986; p. 170–86.
17. Holmberg K, Jultusson S, Balder B. *Fluticasone propionate aqueous nasal spray in the treatment of nasal polyposis*. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997; 78: 270–6.
18. Horr R. *Eapert report on clinical efficacy of EGB 761 for the central indications*. *Internal Report Dr Willmar Schwabe* 1994; p. 43.
19. Hummel T, Welge-Lüssen A. *Taste and smell. An update*. *Advances in Otorhinolaryngology* 2006; 63: 9–151.
20. Jankowski R, Bodino C. *Olfaction in patients with nasal polyposis: effects of systemic steroids and radical ethmoidectomy with middle turbinate resection (nasalisation)*. *Rhinology* 2003; 41: 220–30.
21. Landis BN, Konnerth CG, Hummel T. *A Study on the Frequency of Olfactory Dysfunction*. *Laryngoscope* 2004; 114: 1764–9.
22. Savvatеева Д.М., Гюлднер С., Муртум Т. *Digital volume tomography (DVT) measurements of the olfactory cleft and olfactory fossa*. *Acta Otolaryngol* 2010; 130 (3): 398–404.
23. Small CB, Hernandez J, Reyes A. *Efficacy and safety of mometasone furoate nasal spray in nasal polyposis*. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 1275–81.
24. Stjaerne P, Mosges R, Jorissen M. *A randomized controlled trial of mometasone furoate nasal spray for the treatment of nasal polyposis*. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2006; 132: 179–85.
25. Toledano A, Ruiz C, Navas C et al. *Development of a short olfactory test based on the Connecticut test (CCRC)*. *Rhinology* 2009; 47: 465–9.

NP4 Number #:RU1403182645

## Острый тонзиллофарингит: современный взгляд на лечение

А.Г. Атанесян, К.С. Цаголова, С.Я. Косяков  
ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России, Москва

Острые респираторно-вирусные инфекции (ОРВИ) по-прежнему занимают ведущее место в структуре общей заболеваемости. В России, по официальным данным, ежегодно регистрируется около 40 млн случаев острых респираторных заболеваний, однако фактически эта цифра превышает 65 млн. Частым проявлением ОРВИ и одной из наиболее частых причин обращения за медицинской помощью является ощущение боли в горле [1]. Этот симптом может быть обусловлен целым рядом патологических со-

стояний, проявляющихся ощущением боли в задней части ротовой полости, ротоглотке. Взрослый человек испытывает ощущение боли в горле в среднем 2–3 раза в год [2]. Боль в горле – ведущий симптом воспалительных заболеваний ротоглотки, таких как фарингит, ларингит, ангина.

В настоящее время актуально использование термина «острый тонзиллофарингит», так как воспаление миндалин редко обходится без воспаления задней стенки глотки, и наоборот. Возможно, это происходит из-за тесного

анатомического соседства и сходства гистологического строения, так как миндалины и фолликулы задней стенки глотки – скопления лимфоидной ткани [3].

### Этиологические факторы

По имеющимся данным, более чем в 70% случаев фарингит вызывается вирусной инфекцией [4]. Бактериальная инфекция ответственна за поражение только в 15–30% случаев [5]. Среди бактериальных возбудителей острого фарингита наибольшее значение имеет  $\beta$ -гемолитический стрептококк группы А – БГСА (15–30% случаев). Реже острый тонзиллит вызывают стрептококки группы С и G, *Arcanobacterium haemolyticum*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Corynebacterium diphtheriae*, анаэробы и спирохеты (ангина Симановского–Плаута–Венсана), редко – атипичные возбудители – микоплазмы и хламидии. Причиной вирусного острого фарингита и в меньшей степени тонзиллита могут быть аденовирусы, риновирус, коронавирусы, вирусы гриппа и парагриппа, вирус Эпштейна–Барр, Коксаки и др.

Отличить вирусный фарингит от бактериального только по данным физикального исследования трудно, поэтому для диагностики важное значение имеют экспресс-методы выявления антигена БГСА и бактериологическое исследование.

Для облегчения дифференциации вирусного и стрептококкового фарингита используются разные шкалы. Наиболее известны и распространены клинические критерии R.Centor [6] и W.McIsaac [7]. К ним относятся: высокая температура тела, экссудат на миндалинах, регионарная лимфаденопатия, отсутствие кашля (см. таблицу).

Каждый из обозначенных в этих шкалах симптомов оценивается в 1 балл. В зависимости от набранного количества баллов врач определяет дальнейшую диагностическую и лечебную тактику [5].

Как известно, знание этиологического агента, вызвавшего боль в горле, определяет лечебную тактику: бактериальная (стрептококковая) инфекция требует назначения антибактериальной терапии, а вирусная инфекция – симптоматической.

### Проблемы, ассоциированные с нерациональной антибактериальной терапией

Необоснованное применение лекарственных средств и полипрагмазия – серьезные проблемы современной фармакотерапии. Это в полной мере касается и применения средств антибактериальной терапии. Согласно статистике Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), во всем мире до 75% антибактериальных лекарственных средств применяются нерационально [8]. По мнению экспертов ВОЗ использование даже локальных антибиотикосодержащих препаратов не позволяет создать высоких концентраций препарата в очаге инфекции, что способствует стремительному росту числа антибиотикорезистентных бактерий. Разнообразие микроорганизмов, заселяющих респираторный тракт, позволяет оптимизировать передачу детерминант резистентности, и в качестве резервуара в этом случае выступает нормальная микрофлора человека. Кроме того, показана и возможность обмена генетической информацией между бактериями, что вносит значительный вклад в процесс формирования резистентных штаммов и способствует распространению в популяции устойчивых штаммов микроорганизмов. Помимо повсеместного роста антибиотикорезистентности последствиями необоснованного назначения антибиотиков являются увеличение количества случаев побочных эффектов (до 25–30% всех побочных эффектов лекарственных средств), возникновение ряда нежелательных лекарственных взаимодействий [14].

Результаты фармакоэпидемиологических исследований показали, что врачи общей практики в США и Франции около 1/3 всех антибиотиков назначают при заболеваниях верхних дыхательных путей вирусной этиологии [15].

### Оториноларингологическая практика

Говоря о проблеме выбора лекарственной терапии для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний, следует отметить тот факт, что при ряде заболеваний ЛОР-органов назначение антибактериальных препаратов не требуется, так как частота выздоровления у пациентов, получавших антибиотики или плацебо, одинакова [5]; при фарингитах и тонзиллитах до 90% пациентов отмечают исчезновение основных симптомов в течение недели вне зависимости от того, принимали они антибактериальные препараты или нет.

Использование antimicrobial терапии оправдано только при бактериальной этиологии острого (стрептококкового) тонзиллофарингита (БГСА-этиологии) [18] для снижения продолжительности и тяжести клинических признаков и симптомов [10], развития серьезных осложнений, снижения риска распространения и прекращения контакта за счет снижения инвазивности [9].

Важно понимать, что продолжительность пероральной терапии антибиотиками для достижения максимальной эрадикации БГСА глотки должна быть не менее 10 дней [11, 12] и, если прием препаратов пенициллинового ряда прекращен после 3-дневной терапии, вероятность рецидива выше, чем если бы прием препаратов пенициллинового ряда был прекращен после 7-дневного курса лечения (50% против 34% соответственно) [13].

Несмотря на то что метаанализы клинических исследований, проведенные специалистами Кохрановского сотрудничества, не выявили преимуществ рутинного применения антибиотиков при лечении острого бронхита и боли в горле, врачи повсеместно продолжают назначать антибактериальные препараты при этих заболеваниях [16, 17].

### Значимость воспаления

Известно, что основным патогенетическим механизмом возникновения боли в горле является воспаление. В свою очередь, любое воспаление связано с гиперфункцией провоспалительных простагландинов, обусловленной активацией фермента циклооксигеназы (ЦОГ). ЦОГ-1 обладает функциональной активностью структурного фермента, экспрессируется в большинстве клеток, регулирует продукцию простагландинов, участвующих в обеспечении нормальной функциональной активности клеток. ЦОГ-2 в норме отсутствует в большинстве тканей, однако ее экспрессия существенно увеличивается на фоне воспаления.

Учитывая этиопатогенетические особенности заболеваний, сопровождающихся воспалением и болью в горле, становится очевидной нерациональность назначения антибактериальных препаратов в большинстве случаев. Альтернативными лекарственными средствами для симптоматического лечения боли в горле являются наряду с местными антисептиками анальгетики-антипиретики и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) для системного применения. Однако врачу всегда необходимо соотносить пользу с возможными рисками, поскольку эти лекарственные средства могут вызывать нежелательные побочные эффекты, среди которых: дисбактериоз слизистой оболочки ротоглотки (антисептики), гастропатия и нефропатия (системные НПВП), гепатотоксичность (парацетамол) и гематотоксичность (метамизол натрия), возрастные ограничения при применении ацетилсалициловой кислоты у детей (синдром Рея).



Шкала оценки симптомов острого фарингита	
Шкала Centor	Шкала McIsaac
Отсутствие кашля	Отсутствие кашля
Шейная лимфаденопатия	Шейная лимфаденопатия
Экссудат на небных миндалинах	Экссудат на небных миндалинах
	Повышение температуры тела более 38°C

### НПВП для локального применения

Поиск адекватного безопасного НПВП для местного применения привел к хорошо зарекомендовавшему себя в качестве противовоспалительного средства флурбипрофену, многие годы успешно применявшемуся для лечения суставных синдромов разной этиологии [20, 21].

Флурбипрофен – хорошо изученный НПВП, фторированное производное ибупрофена [22] – активный компонент таблеток для рассасывания (Стрепсилс® Интенсив), обеспечивающих эффективную доставку активного действующего вещества в очаг воспаления и боли [19].

Оптимальная форма доставки – таблетка для рассасывания – обеспечивает эффективную доставку флурбипрофена в патологический очаг. В процессе медленного растворения из таблетки в полость рта постепенно высвобождаются активные компоненты, позволяя, с одной стороны, достичь быстрого развития эффекта за счет непосредственного воздействия на слизистую оболочку ротоглотки, а с другой – обеспечить достаточную продолжительность воздействия. Лечебный эффект наступает быстро, а резорбция со слизистой оболочки незначительна и поэтому не способствует созданию высоких концентраций флурбипрофена в крови и не сопровождается развитием системных побочных эффектов [20, 21].

Кроме того, при медленном растворении таблетки активные компоненты препарата воздействуют на слизистую оболочку ротоглотки, благодаря чему достигается также выработка большего количества слюны с естественными защитными компонентами (лизоцим, интерферон и т.д.).

Препарат Стрепсилс® Интенсив – безрецептурный лекарственный препарат, оказывающий мощное противовоспалительное и обезболивающее действие. Его терапевтический эффект – купирование боли, уменьшение отека и облегчение глотания (4–6 ч) наступает в течение 15 мин после приема препарата и продолжается не менее 3 ч [23, 24].

Стрепсилс® Интенсив, содержащий 8,75 мг флурбипрофена, рекомендуется принимать до 5 раз в сутки. Препарат высокоэффективен при острых и хронических инфекционно-воспалительных заболеваниях глотки.

### Комбинированное применение

При необходимости прием Стрепсилс® Интенсив можно сочетать с использованием средств системной антибиотикотерапии, ведь даже при обоснованном назначении антибиотиков не обладают обезболивающим действием, а применение препарата Стрепсилс® Интенсив, купируя основную причину беспокойства пациента – боль в горле, существенно улучшает качество жизни. В многоцентровом исследовании, проведенном в Великобритании, показано, что при комбинированном назначении с антибиотиками флурбипрофен

позволяет значительно быстрее по сравнению с плацебо достичь облегчения таких симптомов, как боль в горле и затруднение глотания [25].

### Выводы

Таким образом, с появлением НПВП для местного применения стал возможен прицельный подход к решению проблемы купирования боли в горле и улучшения качества жизни пациента при инфекционно-воспалительных процессах в ротоглотке, в частности тонзиллофарингите как вирусного, так и бактериального происхождения.

### Литература

1. Сергеев М.М., Коваленко С.Л. Клиническая эффективность нестероидных противовоспалительных препаратов при некоторых ЛОР-заболеваниях у детей. *Вопр. совр. педиатрии*. 2009; 8 (1).
2. Черногоров В.А. Симптоматическое лечение боли в горле. *Cons. Provisorum*. 2003; 8.
3. Пискунов Г.З., Ангомова И.Б. Острый тонзиллофарингит. *Лечащий врач*. 2007; 2.
4. Луцкая Ю.В., Изотова Г.Н. Местная терапия при фарингите. *РМЖ*. 2011; 6.
5. Стрелюцкий Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Смоленск: НИИХ СГМА, 2002.
6. Centor R, Witherspoon J, Dalton H et al. The diagnosis of strep throat in adults in the emergency room. *Med Decis Mak* 1981; 1 (3): 239–46.
7. McIsaac WJ et al. The validity of a sore throat score in family practice. *СМАJ* 2000; 163 (7): 811–5.
8. Action Program on Essential Drugs. WHO Report of the Biennium, 1996–1997.
9. Pichichero ME. Group A streptococcal tonsillopharyngitis: cost-effective diagnosis and treatment. *Ann Emerg Med* 1995; 25: 390.
10. Potter EV, Svartman M, Mobammed I et al. Tropical acute rheumatic fever and associated streptococcal infections compared with concurrent acute glomerulonephritis. *J Pediatr* 1978; 92: 325.
11. Kaplan EL, Gooch III WM, Notario GF, Craft JC. Macrolide therapy of group A streptococcal pharyngitis: 10 days of macrolide therapy (clarithromycin) is more effective in streptococcal eradication than 5 days (azithromycin). *Clin Infect Dis* 2001; 32: 1798.
12. Altamimi S, Kbalil A, Kbalaiwi KA et al. Short-term late-generation antibiotics versus longer term penicillin for acute streptococcal pharyngitis in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 8: CD004872.
13. Denny FW, Wannamaker LW, Brink WR et al. Prevention of rheumatic fever; treatment of the preceding streptococcal infection. *J Am Med Assoc* 1950; 143: 151.
14. Мальцева Г.С. Острая боль в горле. *Cons. Med. Пульмонология/ЛОР*. 2012; 14 (3): 53–6.
15. Ушколова Е.А. Экономические аспекты антибактериальной терапии. *Вестн. Российского университета дружбы народов. Медицина (Серия)*. 2000; 1: 122–3.
16. Del Mar CB, Glasziou PP, Spinks AB. Antibiotics for sore throat (Cochrane Review). *The Cochrane Library* 2004; Issue 2; Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. Oxford: Update Software.
17. Glasziou PP. Antibiotics for the symptoms and complications of sore throat (Cochrane Review). *The Cochrane Library* 1998; Issue 4. Oxford: Update Software.
18. Балабанова Р.М. Стрепфен (флурбипрофен) – препарат для симптоматической терапии болей в горле. *РМЖ*. 2003; 11: 22.
19. Мальцева Г.С. Острая боль в горле. *Cons. Med.* 2012; 14 (3).
20. Droge MJ, Van Sorge AA, Van Haeringen NJ et al. Alternative splicing of cyclooxygenase-1 mRNA in the human iris. *Ophthalmic Res* 2003; 35 (3): 160–3.
21. Fang JY, Huang TL, Fang CL, Chiu HC. In vitro and in vivo evaluations of the efficacy and safety of skin permeation enhancers using flurbiprofen as a model drug. *Int J Pharm* 2003; 255 (1–2): 153–66.
22. Moore N, Le Parc JM, van Ganse E et al. Tolerability of ibuprofen, aspirin and paracetamol for the treatment of cold and flu symptoms and sore throat pain. *Int J Clin Pract* 2002; 56 (10): 732–4.
23. Benzimouj SI, Langford JH, Homan HD et al. Efficacy and safety of the anti-inflammatory throat lozenge flurbiprofen 8,75 mg in the treatment of sore throat. *Fundament Clin Pharmacol* 1999; 13: 189.
24. Watson N, Nimmo WS, Christian JEA. Relief lozenge flurbiprofen 8,75 mg: randomised, double-blind, placebo-controlled study of efficacy and safety. *Int J Clin Pract* 2000; 54 (8): 490–96.
25. Watson N et al. Relief of sore throat with the anti-inflammatory throat lozenge flurbiprofen 8,75 mg: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of efficacy and safety. *Int J Clin Pract* 2000; 54 (8): 490–6.

# Формирование полипозного синусита: значимость эозинофильного воспаления

А.Б.Туровский, Г.П.Бондарева, О.В.Семкина

ГБУЗ Московский научно-практический центр оториноларингологии им Л.И.Свержевского Департамента здравоохранения г. Москвы

По данным Европейского соглашения по полипозному риносинуситу – ПР (EPOS) [1, 2], его распространенность среди населения планеты в течение последних 10 лет увеличилась с 2 до 4%. Эти факторы послужили мощным стимулом для изучения воспаления слизистой оболочки (СО) на более глубоком уровне – клеточном, молекулярном.

К сожалению, однозначно судить о причинах такого наглядного роста патологии ЛОР-органов, и полипозного синусита (ПС) в частности, весьма трудно. В этом контексте одной из основных причин данной проблемы принято считать изменение условий окружающей среды со всем комплексом отрицательных факторов, воздействующих на человека (изменение состава воздуха, ухудшение условий быта, питания и др.) [1]. Однако проведение исследований в области изучения молекулярных механизмов, лежащих в основе ПС, позволило приблизиться к более глубокому пониманию проблемы и разработке новых методов диагностики и лечения описанной патологии.

## Эпидемиологические особенности

Слово «полип» произошло от греческого слова «polyous», что означает «много ножек». Назальные полипы не являются болезнью, это лишь физическая находка, появившаяся в результате влияния комплексных патогенетических механизмов, которые возникают у небольшого процента взрослого населения. Эндоскопические и гистологические исследования показали, что назальный полипоз вовлекает процессы доброкачественного воспаления, аккумуляцию экстраклеточной жидкости и слизистого и подслизистого воспаления, берущего начало в носовых раковинах или околоносовых пазухах [3].

Хотя ПС чаще встречается среди взрослых, чем среди детей, данная патология также выявляется и в раннем детстве и, как правило, ассоциирована с муковисцидозом или с синдромом неподвижных ресничек (синдром Картагенера). В более позднем возрасте ПС обычно ассоциирован с хроническим синуситом или ринитом. Среди взрослых, как правило, заболевание возникает в наиболее трудоспособном возрасте – 25–35 лет. Мужчины страдают данной патологией в среднем в 2 раза чаще, чем женщины [4]. По данным отечественных авторов, диспансерное обследование 50 тыс. жителей г. Москвы с использованием передней и задней риноскопии показало, что полипы в полости носа выявляются у 1,02% обследованных. Пациенты с ПС составляют 5% среди обращающихся в ЛОР-кабинеты поликлиник и 4% среди обращающихся к аллергологу [5]. Однако приведенные цифры касаются только клинически манифестирующих форм заболевания. Реальная распространенность ПС с учетом субклинических форм значительно выше. По данным популяционных исследований, распространенность ПР варьирует от 1 до 4,3% [6]. Частота встречаемости данной патологии сопоставима с распространенностью бронхиальной астмы, сахарного диабета или хронической обструктивной болезни легких. Однако не исключено, что указанные цифры несколько завышены. При этом интересен факт, что назальные полипы обнаруживают в

30–40% аутопсийного материала от пациентов, которые никогда не имели симптомов данного заболевания [7].

## Патогенез

Причины формирования назальных полипов до сих пор остаются предметом дискуссий. Обсуждается и возможность генетической предрасположенности. Активация эпителиальных клеток может выступать главным источником медиаторов, индуцирующих приток клеток воспаления (большая часть эозинофилов), пролиферацию и активацию фибробластов, что в конце концов приводит к формированию полипов. В качестве потенциальных факторов, способных активировать клетки назального эпителия, могут выступать инфекционные агенты (включая вирусы, бактерии и грибы). Провоспалительные цитокины и факторы роста тоже играют важную роль в персистенции воспаления в СО, ассоциированного с назальными полипами. Одним из важнейших звеньев патогенеза развития ПС у больных с риносинуситом/бронхиальной астмой, ассоциированной с аспириновой гиперчувствительностью, являются метаболиты арахидоновой кислоты [3].

Активно обсуждаются механизмы трансформации аллергического ринита в ПР. Имеются предположения, что воспаление и отек СО у пациентов с аллергическим ринитом могут привести к обструкции дренажных путей пазух носа и последующему бактериальному росту. Кроме того, при хроническом риносинусите, ассоциированном с аллергическим ринитом, Th2-направленное воспаление СО может спровоцировать изменение фенотипа тучных клеток, что позволяет банальной инфекции запустить опасный каскад воспалительных реакций и поддержать тканевое воспаление [8].

## Воспалительные механизмы

Современные публикации сообщают, что гистологически носовые полипы демонстрируют формирование отека и тканевую эозинофилию. Эозинофильная инфильтрация больше выражена у пациентов с бронхиальной астмой или аспириновой гиперчувствительностью. Эозинофилия при хроническом риносинусите с назальными полипами вызвана повышением концентрации воспалительных медиаторов и хемокинов, в особенности интерлейкина-5 (ИЛ-5) и эотаксина. Таким образом, ПР представляет собой отдельное заболевание, в основе которого лежит не только локальное обнаружение «плюс»-ткани в пазухах носа, но и общий фон иммунологической активности организма. В то время как хронический риносинусит характеризуется смещением иммунного ответа в сторону Th-1 с сопутствующим высоким уровнем интерферона- $\gamma$  и трансформирующего фактора роста- $\beta$  (ТФР- $\beta$ ), ПС демонстрирует поляризацию в сторону Th-2 с высокой концентрацией ИЛ-5 и иммуноглобулина E (IgE) [9].

Повышение содержания IgE в назальных полипах обусловлено высвобождением *Staphylococcus aureus* энтеротоксина, выступающего в роли суперантигена, а не аллергической реакцией, вызванной летучими агентами, так как аллергическая сенсibilизация не увеличивает степень эозинофилии и медиаторов в ткани поли-

пов. Суперантигены индуцируют поликлональную активацию Т- и В-клеток и усиливают эозинофильное воспаление и формирование местного отека [10]. Патофизиологический механизм действия суперантигена заключается в его связывании с рецепторами Т-клеток через варибельный V-бета-регион и главный комплекс гистосовместимости II на поверхности антиген-презентирующих клеток. В соответствии с описанным механизмом происходит активация большого количества антигенпрезентирующих и Т-клеток (30% Т-клеточной популяции по сравнению с 0,01% в обычных условиях) [11].

В то время как европейские исследования демонстрируют, что 65–90% назальных полипов являются эозинофильными, работы таиландских, корейских и китайских коллег представляют чрезвычайно разнообразные данные. В исследовании в Таиланде с участием 145 пациентов в 2002 г. эозинофилия ткани полипов была обнаружена лишь в 11,7% случаев [12]. В корейской работе с участием 30 больных лишь в 33,3% полипы являлись эозинофильными [13]. Полученные данные коррелировали с результатами коллег из Китая, в работе которых меньше 1/2 образцов ткани полипов демонстрировали эозинофильное воспаление [14].

В 2008 г. N.Zhang [23] сравнил 29 образцов ткани полипов, взятых у пациентов из Южного Китая, с 26 образцами больных из Бельгии, продемонстрировав принципиальные отличия между ними: в образцах, взятых от азиатских пациентов, преобладало нейтрофильное воспаление (соотношение эозинофильного катионного белка и миелопероксидазы составило 0,25), что сопровождалось значительным подавлением регуляции Т-клеток.

Как в эозинофильном, так и в неэозинофильном фенотипе принципиальными моментами являются вовлечение регуляторной функции Т-клеток и активация Т- и В-клеток. СО носа постоянно подвергается воздействию факторов внешней среды, включая бактерии и их продукты. Стафилококковый энтеротоксин выступает потенциальным активатором Т-клеток и в дальнейшем индуцирует синтез В-лимфоцитами Ig, в частности IgE. Частота обнаружения IgE-антител к стафилококковому энтеротоксину (SE-IgE) в европейской популяции достигает 50%. В 2009 г. M.Corriveau [8] обнаружил, что маркеры Th2 повышались не в зависимости от наличия *S. aureus* в мазке, а коррелировали с активностью формирования SE-IgE с СО ткани полипа.

Как уже было сказано, ПС характеризуется массивным отеком ткани в результате выхода плазмы через повреждения в эндотелии кровеносных сосудов. Типичная гистологическая картина представляет собой отечную жидкость с разбросанными в ней фибробластами, небольшим количеством слизистых желез без иннервации, сквамозной метаплазией поверхности эпителия, пролиферацией стромальных и эпителиальных элементов и истончением базальной мембраны. Другие характеристики назальных полипов предполагают наличие разных видов эпителия (от дыхательного псевдомногослойного до переходного эпителия), а также снижение плотности бокаловидных клеток. Клеточный компонент представлен эозинофилами, тучными клетками, лимфоцитами, нейтрофилами и плазматическими клетками. В большинстве назальных полипов эозинофилы составляют до 60% клеточной популяции [17].

Как уже упоминалось, при хроническом риносинусите с назальными полипами преобладают Th2-цитокины, в частности ИЛ-5 и ИЛ-13. Наличие сопутствующей бронхиальной астмы положительно влияет на интенсивность эозинофильной инфильтрации, а сопутствующее наличие положительных кожных проб на аллергию ассоциировано с наличием ИЛ-4 мРНК в СО таких больных. Более того, повышение уровня ИЛ-4 и

ИЛ-13 у пациентов с аллергией может участвовать в регуляции молекул адгезии сосудистого эндотелия-1, что способствует нарастанию эозинофильной инфильтрации в ткани полипа. Кроме того, при высвобождении гистамина и триптазы активированные тучные клетки способны регулировать продукцию RANTES (фактор регуляции активации, экспрессии и секреции нормальных Т-клеток) и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ) эпителиальными клетками, что также способствует эозинофильной инфильтрации и выживанию клеток. Известно, что повышение уровня триптазы и гистамина в ткани назальных полипов имеет положительную корреляцию с концентрацией эозинофильного катионного белка. Более того, ИЛ-4, ИЛ-13 и фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), высвобождаемые тучными клетками и Т-лимфоцитами, способны регулировать выработку эотаксина эпителиальными клетками. Помимо цитокинов, хемокинов и молекул адгезии, в ткани полипа происходит повышение уровня Ig, в том числе IgA, IgE, IgG и IgM [18], а концентрация общего IgE, ИЛ-5, эотаксина, эозинофильного катионного белка, лейкотриенов (ЛТ) C<sub>4</sub>/D<sub>4</sub>/E<sub>4</sub>, растворимого CD23 была значительно выше в ткани назальных полипов в сравнении с непалипозной тканью [19]. Общий уровень IgE значительно коррелирует с уровнем ИЛ-5, эозинофильного катионного белка, ЛТС<sub>4</sub>/D<sub>4</sub>/E<sub>4</sub>, растворимого CD23 и количеством эозинофилов в ткани полипов. Таким образом, установлена взаимосвязь между повышением уровня общего IgE, специфического IgE и интенсивностью эозинофильного воспаления в ткани назальных полипов, которое может выступать звеном в патогенезе ПР [17]. Помимо сказанного, важно отметить тот факт, что у пациентов с более выраженной эозинофилией, а следовательно, и более агрессивным воспалением сильнее выражена симптоматика и чаще возникают послеоперационные рецидивы [20].

### Роль эозинофилов

Эозинофилы, присутствующие в назальных полипах, являются потенциальным источником воспалительных медиаторов, включая гранулярные белки, такие как главный основной белок, эозинофильная пероксидаза, цистеинил-лейкотриены (ЛТС<sub>4</sub>), которые способны повышать проницаемость сосудов и эксудации плазмы, инициируя процесс воспаления. Кроме того, эозинофилы способны к выработке большого количества цитокинов, таких как ФНО- $\alpha$ , макрофагальный воспалительный белок-1 $\alpha$ , ТФР- $\beta$ 1,2 и 3 и ТФР- $\alpha$ . Было показано, что экспрессия ТФР- $\beta$  значительно выше в ткани полипов, чем в нормальной СО носа, в связи с чем предполагается роль данного цитокина в ремоделировании верхних дыхательных путей. ТФР- $\beta$  способен индуцировать модификацию эпителиальных клеток и фибробластов и регулировать фактор роста эндотелия сосудов, участвуя в патогенезе ПР. Было обнаружено, что транскрипция ТФР- $\beta$  в 3,2 раза выше у пациентов с хроническим риносинуситом и носовыми полипами в сравнении с больными с риносинуситом без полипоза. Более того, пациенты с хроническим ПС демонстрируют повышение транскрипции гена ТФР- $\beta$  в ответ на лечение ИЛ-4, подтверждая тот факт, что Th2-механизм воспаления может быть ответственным за стромальную пролиферацию и формирование назальных полипов [21].

ГМ-КСФ мРНК экспрессируется эозинофилами в 30% образцов назальных полипов. Число клеток, экспрессирующих ГМ-КСФ, коррелирует с экспрессией эозинофильного катионного белка и мРНК ИЛ-3, что подтверждает его роль в поддержании и выживаемости эозинофилов.

Более 50% эозинофилов экспрессирует ИЛ-5 мРНК. Имеются противоречивые данные касательно продук-





ции эозинофилами в ткани полипов ИЛ-4. ИЛ-4 способен участвовать в увеличении притока эозинофилов посредством активации экспрессии молекул адгезии сосудистого эндотелия-1 в ткани полипов. Так, С.Вачерт [4, 5] и соавт., используя гибридизацию *in situ*, продемонстрировали, что носовые полипы продуцируют больше ИЛ-5, зотаксина и эозинофильного катионного белка, чем нормальная СО носа. Интересен тот факт, что по результатам исследования отсутствовали какие-либо различия в выработке ИЛ-5 в гомогенатной ткани полипов между склонными и не склонными к аллергии пациентами. Источник ИЛ-5 может отличаться у пациентов с аллергией (большой частью Т-клетки и тучные клетки) и без нее (в основном, эозинофилы).

Нельзя не упомянуть еще об одной важной работе, проведенной совсем недавно с целью оценки вклада локальной продукции IgE, рекомбинации перехода на синтез другого класса Ig и перестройки рецепторов в патогенезе ПС. Данная работа впервые предоставила доказательства местной перестройки рецепторов и перестройки лимфоцитов на выработку IgE, а также дифференцировку В-клеток в IgE-секретирующие плазматические клетки у пациентов с полипозом носа. Авторы исследования предполагают, что указанный механизм может быть влиянием стафилококкового энтеротоксина, который, как известно, играет немаловажную роль в патогенезе ПС [23].

#### **Возможности терапии: интраназальные глюкокортикостероиды**

На сегодняшний день наиболее эффективными консервативными средствами для лечения ПС и борьбы с эозинофильным воспалением являются интраназальные глюкокортикостероиды (ИнГКС). В последние десятилетия сформировалось представление о двухэтапной модели их действия. Согласно ей ИнГКС путем пассивной диффузии проникают через клеточную мембрану в цитоплазму, где связываются с рецепторами. Образовавшийся комплекс ГКС–рецептор перемещается в клеточное ядро, где связывается с коактивирующими молекулами и чувствительным элементом генов, обуславливая геномный эффект ГКС. В результате активируются транскрипция генов и образование белков, обладающих противовоспалительными эффектами (липокортина-1,  $\rho_2$ -адренорецепторов, нейтральной эндопептидазы и др.). Внегеномный эффект ГКС заключается в том, что комплексы ГКС–рецептор взаимодействуют с факторами транскрипции (активирующий протеин-1, ядерный фактор  $\kappa B$  и др.), активированными под влиянием медиаторов воспаления, оксидантов и вирусов. Результатом становятся торможение транскрипции провоспалительных генов и уменьшение синтеза провоспалительных субстанций (цитокинов, оксида азота, фосфолипазы  $A_2$ , молекул адгезии лейкоцитов и др.). Эти молекулярные механизмы лежат в основе противовоспалительного и противовоспалительного действия ГКС на большинство клеток, вовлеченных в аллергический процесс. В конечном счете в зоне аллергического воспаления уменьшается содержание тучных клеток, базофилов и эозинофилов, снижаются проницаемость сосудов и секреция слизи. ГКС эффективно подавляют тканевую (назальную и бронхиальную) специфическую и неспецифическую гиперреактивность. Современные топические ГКС обладают высокой липофильностью (для лучшего проникновения через мембрану клетки) и высокой аффинностью к рецептору, что обеспечивает оптимальную местную противовоспалительную активность, а также низкой системной биодоступностью, которая снижает риск системных нежелательных эффектов.

Согласно международным рекомендациям ARIA (2008 г.) необходимо категорически ограничивать

применение ИнГКС с высокой биодоступностью, таких как будесонид и беклометазона дипропионат. При назначении терапии необходимо также учитывать высокую биодоступность дексаметазона (более 80%), который входит в состав многих комбинированных топических препаратов для лечения воспалительных заболеваний. Местные нежелательные явления одинаковы для всей группы ИнГКС и возникают в 5–10% случаев, наиболее часто встречаются чиханье, жжение, раздражение СО носа, головная боль и носовые кровотечения. В большинстве случаев нежелательные явления слабо выражены и не требуют отмены препарата. В очень редких случаях при неправильном применении ИнГКС (при направлении струи не на латеральную стенку, а на перегородку носа) может произойти перфорация носовой перегородки. Предпочтительно применение водных растворов ИнГКС, так как они вызывают меньшее раздражение СО.

В практике препаратами выбора среди ИнГКС являются препараты с низкой биодоступностью, такие как мометазона фураат и флутиказона пропионат (Назарел).

Назарел – ИнГКС – флутиказона пропионат (50 мкг в разовой дозе), обладающий противовоспалительным, противоотечным и противоаллергическим действием и показанный для лечения сезонного и круглогодичного аллергического ринита у взрослых и детей (с 4 лет). Взрослым пациентам и детям старше 12 лет Назарел рекомендуется назначать по 2 дозы (100 мкг) в каждый носовой ход 1 раз в сутки, желательно утром (максимальная суточная доза не должна превышать 400 мкг), а после достижения терапевтического эффекта можно вводить поддерживающую дозу по 50 мкг в сутки в каждый носовой ход. Противоаллергический эффект препарата проявляется уже через 2–4 ч после первого применения, а действие сохраняется в течение 24 ч после однократного введения.

При интраназальном введении флутиказона пропионата добровольцам по 2 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней не было обнаружено какого-либо влияния на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему (инструкция по медицинскому применению препарата Назарел). В числе преимуществ Назарела – оптимальное содержание флутиказона пропионата в разовой дозе (50 мкг), позволяющее легко корректировать и минимизировать терапевтическое воздействие, и возможность однократного приема в сутки, что повышает комплаенс больных. Другим преимуществом препарата по сравнению с аналогами является его экономическая доступность для пациентов.

#### **Выводы**

Таким образом, патогенез ПС зависит от измененного воспалительного статуса, который приводит в конце концов к ремоделированию ткани и инфильтрации воспалительными клетками, и это происходит в ткани полипов. Несмотря на то, что эозинофильная инфильтрация и вырабатываемые Th2-цитокины являются ключевым звеном воспаления в ткани полипов, требуется проведение дальнейших исследований для оценки механизмов, запускающих этот процесс. На данный момент опубликовано значительное количество работ, демонстрирующих наличие корреляции цитокинового профиля с формированием носовых полипов. Однако необходимо изучение сигнальных механизмов, лежащих в основе специфического действия указанных медиаторов на воспалительные, эпителиальные клетки и строму носовых полипов. Это позволит выделить новые пути подавления патогенетических механизмов формирования ПС и, возможно, разработать более эффективные методы лечения данной патологии, сравнимые или превосходящие по эффективности и безопасности топические ГКС.

## Литература

1. Лопатин АС. Лечение полипозного риносинусита. Амфосфера. Пульмонология и аллергология. 2002; 3: 6–8.
2. Пискунов ГЗ. Причины роста распространенности заболеваний носа и околоносовых пазух. Рос. ринология. 2009; 2: 7–9.
3. Пухлик СМ. Полипозный риносинусит: подходы к лечению. Ринология. 2008; 1: 48–51.
4. Bachert C, Gevaert P, Holtappels G et al. Total and specific IgE in nasal polyps is related to local eosinophilic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 607–14.
5. Bachert C, Wagenmann M, Hauser U et al. IL-5 synthesis is upregulated in human nasal polyp tissue. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 837–42.
6. Bradley DT, Koumtakis SE. Role of interleukins and transforming growth factor-beta in chronic rhinosinusitis and nasal polyposis. *Laryngoscope* 2005; 115: 684–6.
7. Cao PP, Li HB, Wang BF et al. Distinct immunopathologic characteristics of various types of chronic rhinosinusitis in adult Chinese. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 478–84.
8. Corrievau M, Zhang N, Holtappels G et al. Detection of *Staphylococcus aureus* in nasal tissue with peptide nucleic acid-fluorescence in situ hybridization. *Am J Rhinol Allergy* 2009; 23: 461–5.
9. EPOS (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyposis). *Rhinology* 2007; Suppl. 20: 1–30.
10. Gevaert P, Nouri-Aria KT, Wu H et al. Local receptor revision and class switching to IgE in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Allergy* 2013; 68: 55–63.
11. Jareonchasi P, Bunnag C, Muangsomboon S et al. Clinical and Histopathological Classification of Nasal Polyps in Thais. *Sriraj Hosp Gaz* 2002; 54: 689–97.
12. Kim JW, Hong SL, Kim YK et al. Histological and immunological features of non-eosinophilic nasal polyps. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 137: 925–30.
13. Kirtsreesakul V, Naclerio RM. Role of allergy in rhinosinusitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004; 4: 17–23.
14. Larsen PL, Tos M. Origin of nasal polyps: an endoscopic autopsy study. *Laryngoscope* 2004; 114: 710–9.
15. Pawliczak R, Lewandowska-Polak A, Kowalski ML. Pathogenesis of Nasal Polyps: An Update. *Curr Allergy Asthma Rep* 2005; 5: 463–71.
16. Pawankar R, Nonaka M. Inflammatory Mechanisms and Remodeling in Chronic Rhinosinusitis and Nasal Polyposis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2007; 7: 202–8.
17. Pérez-Novo CA, Watelet JB, Claeys C et al. Prostaglandin, leukotriene, and lipoxin balance in chronic rhinosinusitis with and without nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 1189–96.
18. Rinia AB, Kostamo K, Ebbens FA et al. Nasal polyposis: a cellular-based approach to answering questions. *Allergy* 2007; 62: 348–58.
19. Settipane GA. Epidemiology of nasal polyps. *Allergy Asthma Proc* 1996; 17: 231–6.
20. Tantilipikorn P, Bunnag C, Nan Z, Bachert C. *Staphylococcus aureus* superantigens and their role in eosinophilic nasal polyp disease. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2012; 30: 171–6.
21. Van Zele T, Claeys S, Gevaert P et al. Differentiation of chronic sinus diseases by measurement of inflammatory mediators. *Allergy* 2006; 61: 1280–9.
22. Van Zele T, Gevaert P, Watelet JB et al. *Staphylococcus aureus* colonization and IgE antibody formation to enterotoxins is increased in nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 981–3.
23. Zhang N, van Zele T, Perez-Novo C et al. Different types of T-effector cells orchestrate mucosal inflammation in chronic sinus disease. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 961–8.

Опубликовано при поддержке ООО «Тева»  
 ООО «Тева» Россия, 119049, Москва, ул. Шаболовка, д. 10, корп. 2  
 Тел. +7 (495) 644-22-34; факс +7 (495) 644-22-35; www.teva.ru

# Применение препарата Таваник (левофлоксацин) в реальной клинической практике в России у пациентов с инфекционным обострением ХОБЛ (исследование TAUREL)

С.В.Яковлев

ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России

**Х**роническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – заболевание, характеризующееся частично необратимым ограничением воздушного потока вследствие бронхиальной обструкции, неуклонно прогрессирующим течением, в котором выделяют периоды ремиссии и обострения. Надежные и точные эпидемиологические данные по распространенности ХОБЛ отсутствуют. Как свидетельствуют современные эпидемиологические исследования, в странах Европы и Северной Америки ХОБЛ страдают от 4 до 15% взрослого населения [1, 2]. По данным Всемирной организации здравоохранения, заболевание ежегодно становится причиной смерти более 2,75 млн человек [3]. Установлено, что пациенты с ХОБЛ переносят от одного до четырех и более обострений заболевания в течение года [4, 5]. Как показали недавно проведенные исследования, именно частота обострений является одним из наиболее важных факторов, определяющих качество жизни больных ХОБЛ, темпы прогрессирования заболевания и экономические потери [6, 7].

Инфекции являются причиной обострений ХОБЛ в 50–80% случаев и от своевременности и адекватности назначения антибиотиков во многом зависит скорость прогрессирования заболевания. По мере расширения арсенала антибактериальных препаратов (АБП) основной проблемой для клиницистов при лечении больных с обострением ХОБЛ становится выбор оптимального антибиотика, отвечающего современным требованиям эффективности и безопасности. В настоящее время для лечения больных с инфекционным обострением ХОБЛ обычно рекомендуются β-лактамы, макролиды или респираторные фторхинолоны.

В этиологической структуре обострения ХОБЛ доминируют два возбудителя – *Haemophilus influenzae* и *Streptococcus pneumoniae*, однако у пациентов с тяжелым течением обострения ХОБЛ, выраженной бронхиальной обструкцией и наличием бронхоэктазов круг потенциальных возбудителей расширяется (энтеробактерии, стафилококки, синегнойная палочка), что требует назначения антибиотиков широкого спектра. Сложности антибактериальной терапии больных ХОБЛ объясняются не только широким кругом потенциальных возбудителей, но и распространением в популяции антибиотикорезистентных микроорганизмов. В России в последние годы актуальна проблема устойчивости пневмококков к пенициллину и макролидам, стали регистрироваться устойчивые штаммы к цефалоспорином III поколения.

Многочисленные контролируемые исследования обычно демонстрируют одинаковую клиническую эффективность разных антибиотиков при обострении хронического бронхита, хотя сравниваемые препара-

ты могут существенно отличаться по уровню активности в отношении наиболее типичных возбудителей заболевания. В частности, макролидные антибиотики, широко применяемые при обострении ХОБЛ, характеризуются очень слабой природной активностью против гемофильной палочки (ответственной за 1/2 всех случаев обострения хронического бронхита) и существенно уступают по этому показателю β-лактамам и фторхинолонам. Эффективность аминопенициллинов, обычно рекомендуемых для лечения легких случаев обострения ХОБЛ, может существенно снижаться в случае более тяжелых обострений и выраженной бронхиальной обструкции, так как препараты не обладают природной активностью против энтеробактерий и синегнойной палочки, значение которых в этих случаях возрастает [8]. У наиболее тяжелых и проблемных пациентов с обострением ХОБЛ (коморбидность, выраженная бронхиальная обструкция) наиболее перспективными и эффективными антибиотиками являются респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин), характеризующиеся высокой природной активностью против всех актуальных возбудителей ХОБЛ при минимальном уровне устойчивости.

Клинические рекомендации по антибактериальной терапии обострений ХОБЛ обычно основаны на результатах рандомизированных исследований, проведенных в процессе регистрации антибиотика. Однако в такие исследования обычно включаются нетяжелые пациенты с относительно благоприятным прогнозом. Большинство протоколов регистрационных исследований исключает больных с серьезной сопутствующей патологией, тяжелым обострением, получавших предшествующую антибактериальную терапию; в некоторых исследованиях лимитирован возраст пациентов. То есть в исследованиях обычно не анализируются случаи заболевания с более серьезным прогнозом и те клинические ситуации, при которых можно ожидать этиологическую роль возбудителей с более высоким уровнем антибиотикорезистентности. В большинстве проведенных ранее клинических исследований эффективность антибиотиков при обострении ХОБЛ оценивалась на основании динамики клинических симптомов обострения заболевания, в частности на основании критериев, предложенных N.Anthonisen. С учетом анализа указанных критериев практически во всех сравнительных исследованиях было показано отсутствие значимых различий в эффективности β-лактамов, макролидов и респираторных фторхинолонов.

Однако наиболее важным результатом антибактериальной терапии является не столько наступление ремиссии, которая при обострениях ХОБЛ может, как известно, наблюдаться спонтанно, сколько ее полноцен-

ность и продолжительность, обеспечивающие качество жизни больного ХОБЛ. Поэтому истинная эффективность того или иного антибиотика при обострении ХОБЛ в конечном счете должна определяться на основании длительного мониторинга больных после купирования обострения.

Учитывая сказанное, мы спланировали исследование эффективности и безопасности препарата Таваник у пациентов с инфекционным обострением ХОБЛ в реальной клинической практике, т.е. не ограничивая исследователей при включении пациентов по тяжести заболевания и выраженности бронхиальной обструкции.

Целью настоящего исследования было изучить клиническую эффективность препарата Таваник у больных с инфекционным обострением ХОБЛ, оценить длительность периода ремиссии и частоту госпитализаций при наблюдении за пациентами в течение 12 мес после окончания терапии.

## **Материал и методы**

### **Пациенты**

В исследование включались амбулаторные пациенты с документированным диагнозом инфекционного обострения ХОБЛ легкого или среднетяжелого течения, не требующие госпитализации.

Критерии включения:

- Пациенты женского и мужского пола 18 лет и старше.
- Пациенты с ранее установленным диагнозом ХОБЛ.
- Пациенты с частотой обострения два и более за последний год.
- Пациенты, которым врач назначил левофлоксацин (Таваник) 500 мг/сут в течение минимум 5 дней с возможностью последующего наблюдения в течение 12 мес.
- Пациенты, подписавшие информированное согласие.

Критерии исключения:

- Гиперчувствительность в анамнезе к фторхинолонам.
- Любые сопутствующие заболевания или состояния, не позволяющие оценить результаты проводимого лечения.
- Пациенты, уже включенные в другие научные проекты или клинические исследования.
- Необходимость стационарного лечения.
- Первичный или вторичный иммунодефицит.
- Наличие рентгенологических признаков пневмонии.

Пациенты могли досрочно прекратить участие в исследовании по собственному решению, в любое время и по любой причине, или по решению исследователя.

### **Дизайн исследования**

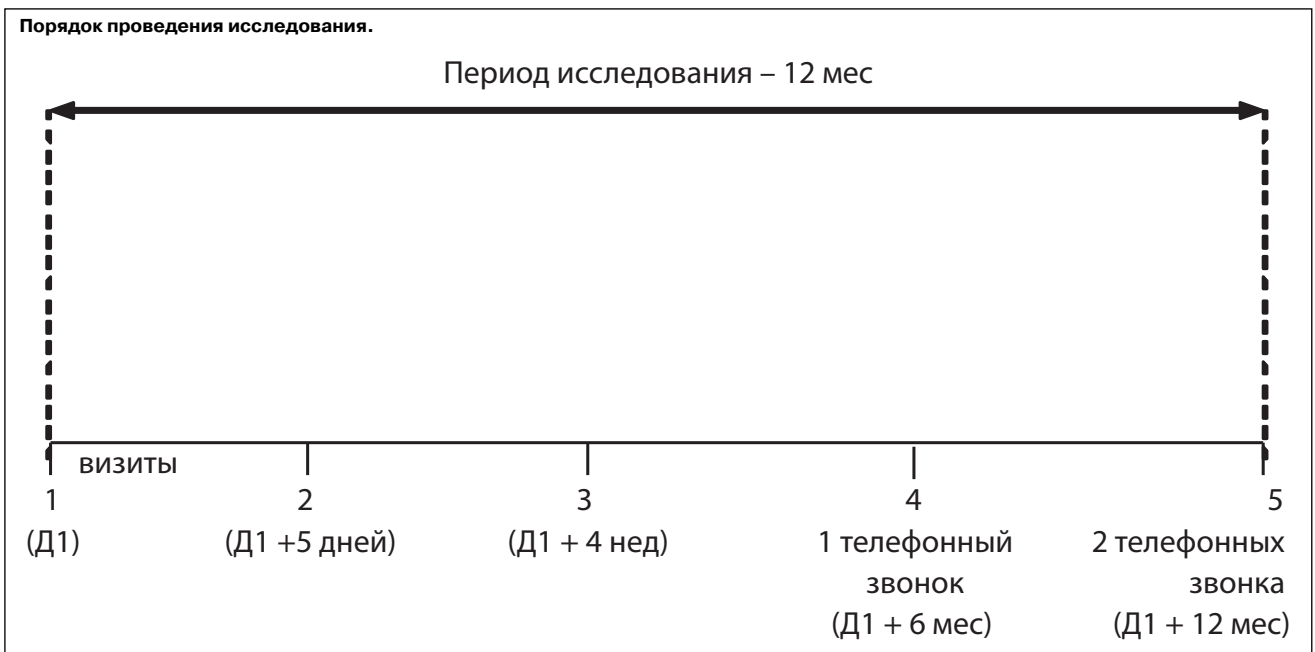
Данное исследование было проведено как открытое несравнительное многоцентровое проспективное в 54 амбулаторных центрах в 24 городах Российской Федерации.

Продолжительность наблюдения за пациентами после включения в исследование составляла 12 мес.

Порядок проведения исследования представлен на рисунке.

### **Мероприятия во время визитов**

Визит 1: сбор анамнеза, оценка симптомов заболевания, соответствие критериям включения/исключения, физикальное исследование (частота дыхания, частота сердечных сокращений, артериальное давление, температура), исследование объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>), общий анализ крови, рент-



генография легких, подписание информированного согласия.

Визит 2 (через  $5 \pm 1$  день после начала лечения): оценка симптомов заболевания, физикальное исследование, исследование ОФВ<sub>1</sub>, сопутствующая терапия, оценка нежелательных явлений (НЯ), первичная оценка эффективности лечения и принятие решения об окончании или продолжении антибактериальной терапии Таваником.

Визит 3 (через  $28 \pm 7$  дней после начала лечения): оценка симптомов заболевания, физикальное исследование, исследование ОФВ<sub>1</sub>, сопутствующая терапия, оценка НЯ, окончательная оценка эффективности лечения.

Визит 4 (телефонный звонок через  $6 \text{ мес} \pm 7$  дней после начала лечения): опрос пациента об имевших место новых обострениях ХОБЛ, принимаемых АБП, количестве и длительности больничных листов, госпитализаций.

Визит 5 (телефонный звонок через  $12 \text{ мес} \pm 7$  дней после начала лечения): опрос пациента об имевших место новых обострениях ХОБЛ, принимаемых АБП, количестве и длительности больничных листов, госпитализаций.

### Исследуемый препарат

Таваник (левофлоксацин), таблетки для приема внутрь 500 мг. Суточная доза составляла 500 мг, однократно в сутки. Рекомендованная длительность терапии – 5 дней.

При необходимости исследователь мог принять решение о продлении терапии препаратом Таваник до 10 дней.

### Сопутствующая терапия

Исследователи регистрировали все лекарственные препараты, которые были назначены пациенту. Ограничений по сопутствующей терапии не было, за исключением АБП. В случае назначения пациенту какого-либо АБП, кроме препарата Таваник, в течение 4 нед после включения в исследование результат лечения оценивался как неэффективность.

### Оценка результатов лечения

Первичная оценка: клиническая эффективность во время визита 2 (через 5 дней после начала терапии).

Вторичная оценка:

- Клиническая эффективность во время визита 3 (через 1 мес после начала терапии).

- Количество и характер новых обострений ХОБЛ в течение 1 года после включения пациента в исследование.
- Количество госпитализаций в течение 1 года после включения пациента в исследование.

### Оценка клинической эффективности терапии препаратом Таваник

При оценке результатов лечения на основании рекомендаций Европейского руководства по клинической оценке противомикробных препаратов были использованы следующие критерии:

- Клиническое улучшение (на 5-й день терапии): положительная динамика основных симптомов инфекции и физикальных признаков (одышка, кашель, количество и характер мокроты, температура тела) при отсутствии потребности в смене антибактериальной терапии.
- Выздоровление (через 1 мес после начала лечения): исчезновение симптомов и признаков инфекционного обострения ХОБЛ, нет потребности в дополнительном назначении АБП.
- Отсутствие эффекта: отсутствие положительной клинической динамики, необходимость в назначении дополнительных АБП. Если после окончания лечения (до визита 3) пациенту по какой-либо причине был назначен любой системный антибиотик, то результат лечения оценивался как «отсутствие эффекта».

Невозможно оценить: результат лечения не попадает в категорию «выздоровление», или «улучшение», или «отсутствие эффекта», или продолжительность терапии исследуемым препаратом была менее 48 ч.

### Оценка безопасности

НЯ регистрировались исследователем во время визитов 2 и 3.

НЯ были закодированы по словарю MedDRA (Медицинский словарь терминологии регулятивной деятельности). НЯ были разделены по системам и органам (SOC) и предпочтительным терминам (PT). При расчете числа пациентов, имевших НЯ, пациенты, у которых было одно и то же НЯ несколько раз в течение исследования, учитывались только один раз. При анализе НЯ была приведена описательная статистика по количеству пациентов, имевших хотя бы одно НЯ.

**Таблица 1. Характеристика пациентов с инфекционным обострением ХОБЛ, включенных в исследование препарата Таваник (M±o)**

Показатель	Категория	Значение
Пол	Мужской	301 (61,4%)
	Женский	187 (38,2%)
	Нет данных	2 (0,4%)
Возраст, лет	Средний	56,3±11,1
	Минимум	20,1
	Медиана	56,3
	Максимум	96,9
Курение	Да	291 (59,4%)
	Нет	199 (40,6%)
Длительность курения, годы	Средняя	28,8±11,5
	Минимум	1,0
	Медиана	30,0
	Максимум	61,0
Количество сигарет в день	Среднее	19,6±7,9
	Минимум	1,0
	Медиана	20,0
	Максимум	40,0
Длительность ХОБЛ, годы	Средняя	7,7±6,2
	Минимум	0,8
	Медиана	6,9
	Максимум	58,9
Температура, °C	<37,0	59 (12,0%)
	37,0–37,4	262 (53,5%)
	37,5–38,0	150 (30,6%)
	>38,0	17 (3,5%)
Бронхиальная обструкция	Да	439 (89,6%)
	Нет	50 (10,2%)
	Нет данных	1 (0,2%)

**Таблица 2. Характеристика предшествующего обострения ХОБЛ у включенных в исследование пациентов**

Показатель	Категория	Значение
Длительность последнего обострения, дни	Средняя	16,4±7,6
	Минимум	3,0
	Медиана	15,0
	Максимум	75,0
Кашель	Умеренный	161 (32,9%)
	Сильный	329 (67,1)
Объем мокроты, мл	5–15	138 (28,2%)
	15–30	239 (48,8%)
	>30	111 (22,7%)
Характер мокроты	Слизисто-гнойная	303 (61,8%)
	Гнойная	182 (37,1%)
	Нет данных	5 (1,0%)
Частота дыхания в 1 мин	<20	109 (22,2%)
	20–24	315 (64,3%)
	25–30	62 (12,7%)
	>30	4 (0,8%)

### Обеспечение качества данных

Спонсор данного исследования нес ответственность за все обоснованные шаги для гарантии надлежащего качества проведения исследования в плане этических аспектов, соблюдения протокола, полноту и валидность данных, описанных в индивидуальной регистрационной карте. Таким образом, основной обязанностью мониторов исследования являлось оказание помощи исследователям и спонсору в поддержании высокого уровня клинического, научного, техническо-

**Таблица 3. Основные показатели инфекционного обострения ХОБЛ у пациентов, получавших 5 дней терапии препаратом Таваник**

Показатель	Категория	Значение (n)	
		абс.	%
Температура, °C	<37,0	412	84,1
	37,0–37,4	70	14,3
	37,5–38,0	6	1,2
	Нет данных	2	0,4
ОФV <sub>1</sub>	>50%	334	68,2
	<50%	118	24,1
	Нет данных	38	7,8
Кашель	Умеренный	70	95,9
	Сильный	16	3,3
	Нет данных	4	0,8
Объем мокроты, мл	5–15	358	73,1
	15–30	98	20,0
	>30	12	2,4
	Нет данных	22	4,5
Характер мокроты	Слизисто-гнойная	424	86,5
	Гнойная	6	1,2
	Нет данных	60	12,2
Частота дыхания в 1 мин	<20	367	74,9
	20–24	121	24,7
	>30	1	0,2
	Нет данных	1	0,2

го и официального стандартов качества во всех аспектах исследования.

В ходе исследования монитор контактировал с исследователем письменно или по телефону на предмет проверки проведения, соблюдения требований протокола исследования и внезапно возникающих проблем.

### Статистическая обработка результатов

Обработку данных осуществляли методами вариационной статистики. Для описания количественных переменных использовались следующие статистические характеристики: число пациентов, среднее значение, стандартное отклонение, медиана, экстремальные значения. Для описания качественных переменных использовались частоты и проценты.

Популяция для анализа безопасности (SAF) представляет собой всех больных, которые приняли хотя бы одну дозу левофлоксацина (Таваник) 500 мг.

Популяция в зависимости от назначенного лечения (ТГ) состоит из всех больных, которые получили хотя бы одну дозу левофлоксацина (Таваник), при включении имели пригодные для оценки показатели и у которых получен по крайней мере один результат после исходного уровня.

Анализ безопасности был основан на популяции безопасности, анализ эффективности – на популяции в зависимости от назначенного лечения.

### Результаты

#### Характеристика пациентов

В исследование были включены 490 пациентов (301 мужчина и 187 женщин), получивших хотя бы одну дозу препарата Таваник и вошедших как в популяцию эффективности, так и безопасности. Характеристика включенных в исследование пациентов представлена в табл. 1.

Средний возраст обследованных пациентов составил 56,3 года, длительность ХОБЛ – 7,7 года. Сопутствующая терапия была назначена 463 (94,5%) из 490 пациентов. Самыми частыми препаратами в соответствии с АТС-классификацией (анатомо-терапевтическая и химическая классификация) были муколитики – 56,1% пациентов, симпатомиметики (в комбина-

**Таблица 4. Оценка эффективности терапии через 5 дней и 1 мес после начала терапии препаратом Таваник**

Визит	Показатель	Значение (n)	
		абс.	%
2 (через 5 дней после начала лечения)	Клиническое улучшение	485	99,0
	Отсутствие эффекта	5	1,0
	Завершение терапии препаратом Таваник	403	82,2
	Потребность в продлении терапии препаратом Таваник до 10 дней	80	16,3
	Нет данных	7	1,4
3 (через 1 мес после начала лечения)	Выздоровление	480	98,0
	Отсутствие эффекта	10	2,0

**Таблица 5. Оценка новых обострений ХОБЛ у включенных в исследование пациентов**

Показатель	Категория	Значение
Визит 4 (6 мес после начала исследования)		
Новое обострение ХОБЛ	Нет	439 (89,6%)
	Да	48 (9,8%)
	Нет данных	3 (0,6%)
Время возникновения обострения после окончания терапии, дни	Среднее	104,9 ± 53,0
	Минимум	5,0
	Медиана	100,0
	Максимум	323,0
Визит 5 (12 мес после начала исследования)		
Новое обострение ХОБЛ	Нет	404 (82,4%)
	Да	82 (16,7%)
	Нет данных	4 (0,8%)
Время возникновения обострения после окончания терапии, дни	Среднее	226,2 ± 95,1
	Минимум	10,0
	Медиана	250,0
	Максимум	345,0

ции) – 48,4%, холиноблокаторы – 27,1%, селективные  $\beta_2$ -адреномиметики – 22,9%, отхаркивающие препараты – 12,2%, глюкокортикоиды – 11,8%, производные ксантина – 11,4%.

Большинство пациентов характеризовались коморбидностью. Наиболее часто отмечены сердечная недостаточность (26,9% пациентов), сахарный диабет (20,4%), хронический пиелонефрит (19,8%), хроническая почечная недостаточность (19,0%); другие сопутствующие заболевания диагностированы у 40,4% пациентов.

### Характеристика предшествующего обострения ХОБЛ

Средняя длительность последнего обострения составила 16,4 ± 7,6 дня, сильный кашель отмечался у 329/490 (67,1%) пациентов. Объем мокроты у большинства пациентов – 239/490 (48,8%) – составлял 15–30 мл, при этом чаще всего – 303/490 (61,8%) пациентов – мокрота имела слизисто-гнойный характер. Частота дыхания в 1 мин у большинства пациентов – 315/490 (64,3%) – составила 20–24 раза (табл. 2).

### Клиническая эффективность

После 5 дней терапии препаратом Таваник у большинства пациентов достигнут отчетливый клинический эффект, характеризовавшийся снижением или нормализацией температуры тела, уменьшением выраженности основных симптомов инфекционного обострения ХОБЛ и выраженности бронхиальной обструкции (табл. 3).

К 5-му дню лечения у 98,4% пациентов температура была ниже 37,5°C, у 74,9% – отсутствовала одышка, у 68,2% –

значение  $ОФВ_1 > 50\%$ . Только у 3,3 и 1,2% пациентов сохранялся сильный кашель и отмечалась гнойная мокрота.

Результаты лечения препаратом Таваник, оцененные во время визитов 2 и 3, представлены в табл. 4.

Клиническая эффективность лечения обострений ХОБЛ препаратом Таваник наблюдалась у 99% пациентов в ранние сроки наблюдения (5-й день) и сохранялась на высоком уровне (98%) при итоговой оценке через 1 мес.

Большинство пациентов (82,2%) получили короткий 5-дневный курс терапии препаратом Таваник, продление курса терапии до 10 дней потребовалось у 16,3% пациентов. Средняя длительность лечения препаратом Таваник у обследованных пациентов составила 5,8 дня.

### Оценка обострений ХОБЛ в течение 1 года

Оценка новых обострений ХОБЛ у включенных в исследование пациентов и завершивших курс лечения препаратом Таваник проводилась 2 раза (телефонный опрос) в сроки через 6 и 12 мес после начала исследования. Через 6 мес новое обострение ХОБЛ зарегистрировано у 9,8% пациентов, через 12 мес – у 16,7%. Среднее время возникновения нового обострения ХОБЛ составило 226,2 дня после окончания терапии. Результаты длительного наблюдения за включенными в исследование пациентами представлены в табл. 5.

### Оценка госпитализаций и больничных листов в результате нового обострения ХОБЛ

После 1-го телефонного звонка (6 мес) 10/490 (2,0%) пациентов сообщили о госпитализации из-за обострения ХОБЛ, средняя ее длительность составила 14,4 ± 2,5 дня. После проведения 2-го телефонного звонка (12 мес) 8/490 (1,6%) пациентов сообщили о госпитализации, средняя длительность которой составляла 15,3 ± 3,1 дня.

После 1-го телефонного звонка было установлено, что 15/490 (3,1%) пациентов получали больничные листы из-за обострений ХОБЛ, среднее число выданных больничных листов составляло 4,3 ± 6,2. После 2-го телефонного звонка число пациентов с больничными листами составило 40/490 (8,2%) и среднее количество выданных больничных листов – 4,3 ± 6,2.

### Оценка безопасности и переносимости

В ходе исследования не относящиеся к серьезным НЯ зарегистрированы у 1 (0,2%) из 490 пациентов. У данного пациента 56 лет отмечено развитие диареи, связанной с исследуемым препаратом. Тяжесть НЯ была легкой, диарея прекратилась через 12 дней на фоне симптоматической терапии.

Летальных случаев или других серьезных НЯ в ходе исследования зафиксировано не было.

### Обсуждение

Проведенное многоцентровое исследование TAUREL показало высокую клиническую эффективность препарата Таваник при лечении пациентов в реальной клинической практике с инфекционным обострением ХОБЛ. Итоговая клиническая эффективность препарата Таваник у пациентов с инфекционным обострением ХОБЛ составила 98%.

Полученные результаты являются закономерными и вполне согласуются с данными, полученными в ранее проведенных клинических исследованиях. Респираторные фторхинолоны, к которым относится левофлоксацин (Таваник), по своим антимикробным свойствам (широкий спектр, активность против всех потенциальных возбудителей обострений ХОБЛ) и минимальному уровню устойчивости среди респираторных патогенов имеют потенциальное преимущество по сравнению с другими антибиотиками, рекомендуемыми для лечения данной патологии (пенициллины, цефалоспорины, макролиды).



В ранее проведенном крупном постмаркетинговом исследовании препарата Таваник в России в 2002–2003 гг. (116 медицинских учреждений в 25 городах) также документирована высокая клиническая эффективность препарата при обострении ХОБЛ [9]. На фоне лечения выздоровление отмечено у 614 (93,0%) из 616 пациентов.

В исследовании, проведенном в Германии, клиническая эффективность Таваника у больных с обострением ХОБЛ оказалась практически такой же (98%), как в нашем исследовании [10]. Высокая клиническая эффективность левофлоксацина при ХОБЛ документирована и в сравнительных исследованиях с другими фторхинолонами: клиническая эффективность левофлоксацина и моксифлоксацина составила 94 и 91% и 94 и 94% соответственно [11]; клиническая эффективность левофлоксацина и гемифлоксацина была также высокой и одинаковой – 85 и 88% [12].

В последние годы в клинических исследованиях при ХОБЛ основное внимание уделяется долговременным эффектам антибиотиков, т.е. длительности безрецидивного периода после лечения обострения. Показано, что в случае более длительной ремиссии улучшается долговременный прогноз пациентов и тормозится прогрессирование ХОБЛ. Сравнительная оценка левофлоксацина и кларитромицина по длительности достигаемого периода ремиссии приводится в работе H.Lode и соавт. [13]. В двойном слепом исследовании 511 пациентов с обострением ХОБЛ получали левофлоксацин в течение 7 дней или кларитромицин в течение 10 дней. Клиническая эффективность двух режимов терапии была одинаковой, однако бактериологическая эффективность левофлоксацина оказалась выше (96 и 82%). В течение 1 года наблюдения за пациентами медиана длительности безрецидивного периода составила 100,5 и 95 дней в группе левофлоксацина и кларитромицина, различия недостоверны. Однако следует подчеркнуть, что в указанное исследование были включены только 28% пациентов с существенным нарушением бронхиальной проходимости ( $ОФВ_1 \leq 50\%$ ), при этом именно в этой подгруппе больных отмечена тенденция к более длительному безрецидивному периоду при применении левофлоксацина.

Ранее нами также было проведено изучение сравнительной эффективности левофлоксацина (препарат Таваник) и кларитромицина у больных с обострением ХОБЛ и влияния антибиотиков на долговременный прогноз [14]. 29 пациентов получали левофлоксацин внутрь в дозе 500 мг/сут в течение 5 дней, 20 пациентов – кларитромицин внутрь в дозе 1 г/сут в течение 7 дней. Клиническая эффективность лечения обострения ХОБЛ, оцененная через 30 дней, составила 96,6 и 90% на фоне левофлоксацина и кларитромицина, при этом эрадикация основного возбудителя – *H. influenzae* наблюдалась достоверно чаще на фоне левофлоксацина – в 100 и 30% соответственно. В течение последующих 12 мес наблюдения за пациентами новое обострение ХОБЛ отмечено у 53,6% больных, получавших левофлоксацин, и у 88,9% – кларитромицин, при этом средняя длительность периода ремиссии была достоверно дольше после лечения левофлоксацином (соответственно  $289 \pm 90$  и  $165 \pm 112$  дней). Результаты исследования показали, что более выраженная бактериологическая эффективность левофлоксацина сопровождается более длительной ремиссией у больных ХОБЛ.

Таким образом, разные постмаркетинговые исследования левофлоксацина показывают примерно сходные результаты, свидетельствующие о высокой и стабильной в течение последних 10 лет клинической эффективности левофлоксацина при обострении ХОБЛ. Проведенное исследование TAUREL и наше раннее исследование левофлоксацина [14] показали практически одинаковый результат по длительности безрецидивного периода после излечения пациентов с обострением ХОБЛ – в среднем соответственно 226,2 и 289,0 дня. В исследова-

нии TAUREL новое обострение ХОБЛ в течение 12 мес после лечения Таваником зарегистрировано только у 16,7% пациентов, при этом следует подчеркнуть, что в исследовании включались пациенты, имевшие ранее как минимум два обострения ХОБЛ в течение года.

В проведенном исследовании TAUREL документированная высокая клиническая эффективность Таваника при обострении ХОБЛ с достижением длительного периода ремиссии сопровождалась важным медико-экономическим результатом – низкой частотой госпитализаций пациентов в результате новых обострений ХОБЛ. В течение 12 мес после проведенного лечения Таваником были госпитализированы только 18 (3,6%) пациентов, что расценивается как очень низкий показатель для больных с хронической бронхо-легочной патологией. Клинико-экономический анализ результатов, полученных в исследовании TAUREL, опубликован нами ранее [15]. Он показал, что лечение обострений ХОБЛ оригинальным левофлоксацином (Таваником) приводит к снижению стоимости фармакотерапии обострений ХОБЛ за 12 мес на 11,1%.

Сходные результаты по снижению частоты госпитализаций после лечения левофлоксацином по сравнению с другими режимами антибактериальной терапии ХОБЛ приводятся в испанском исследовании [16].

Полученные результаты высокой клинической эффективности левофлоксацина (Таваник) при обострении ХОБЛ с сохранением стабильного результата и отсутствием рецидивов в течение 12 мес свидетельствуют, что препарат Таваник является одним из самых эффективных антибиотиков у таких пациентов и может рассматриваться в качестве средства 1-й линии терапии, особенно в случаях проблемных пациентов с ХОБЛ, выраженной бронхиальной обструкцией и частыми обострениями в анамнезе.

#### Литература

1. Roche N, Huchon G. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Rev Prat* 2004; 54 (13): 1408–13.
2. Anto JM, Vermeire P, Vestbo J, Sunyer J. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2001; 17: 982–94.
3. World Health Report 2000. Health systems: improving performance. Annex table 3. 2000 World Health Organization, Geneva, Switzerland.
4. Fein A, Fein AM. Management of acute exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med* 2000; 6 (2): 122–6.
5. Snider GL. Nosology for our day: its application to chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167 (5): 678–83.
6. Seemungal TAR, Donaldson GC, Paul EA et al. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1418–22.
7. Donaldson GC, Seemungal TAR, Bhowmik A, Wedzicha JA. The relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002; 57: 847–52.
8. Woodhead M, Blasi F, Ewig S et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Eur Respir J* 2005; 26: 1138–80.
9. Яковлев С.В., Дворецкий Л.И., Яковлев В.П. Левофлоксацин при внебольничных респираторных инфекциях: результаты многоцентрового постмаркетингового исследования в России. *Инфекции и антимикробная терапия*. 2003; 5 (5–6): 145–9.
10. Lode H, Eller J, Roscher K. Sputum colour as marker for clinical success in patients with acute exacerbation of chronic bronchitis treated with levofloxacin. 14th ECCMID, Prague, 2004. *Clin Microbiol Inf* 2004; 10 (Suppl. 3): 457.
11. Urueta J, Ariza H, De Brito J et al. Safety and efficacy of moxifloxacin vs levofloxacin in the treatment of AECB. 11th ECCMID, Istanbul, 2001, *Clin Microbiol Inf* 2001; 7 (Suppl. 1): 864.
12. Selbi S, Fogarty C, Fulambarker A. A randomized, double-blind study comparing 5 days oral gemifloxacin with 7 days oral levofloxacin in patients with AECB. *Respir Med* 2004; 98 (8): 697–707.
13. Lode H, Eller J, Linnhoff M. Levofloxacin versus claritromycin in COPD exacerbation: focus on exacerbation-free interval. *Eur Resp J* 2004; 24: 947–53.
14. Дворецкий Л.И., Дубровская Н.В., Яковлев С.В. и др. Левофлоксацин и макролиды при обострении хронического бронхита. Результаты длительного мониторинга больных. *Инфекции и антимикробная терапия*. 2005; 7 (1): 5–8.
15. Яковлев С.В., Зырянов С.К. Клинико-экономический анализ оригинального левофлоксацина при инфекционном обострении хронической обструктивной болезни легких. *Клин. фармакол. и тер.* 2012; 21 (2): 91–6.
16. Ruiz-González A, Giménez A, Gómez-Arbonés X et al. Open-label, randomized comparison trial of long-term outcomes of levofloxacin versus standard antibiotic therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology* 2007; 12 (1): 117–21.

# Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование PANTHEON: применение N-ацетилцистеина в дозе 600 мг 2 раза в день для предупреждения обострений хронической обструктивной болезни легких

Jin-Ping Zheng<sup>1</sup>, Fu-Qiang Wen<sup>2</sup>, Chun-Xue Bai<sup>3</sup>, Huan-Ying Wan<sup>4</sup>, Jian Kang<sup>5</sup>, Ping Chen<sup>6</sup>, Wan-Zhen Yao<sup>7</sup>, Li-jun Ma<sup>8</sup>, Xia Li<sup>9</sup>, Luca Raiteri<sup>10</sup>, Marco Sardina<sup>10</sup>, Yi Gao<sup>1</sup>, Bai-Song Wang<sup>11</sup>, Nan-Shan Zhong<sup>1</sup> от имени и по поручению исследовательской группы PANTHEON

<sup>1</sup>State Key Laboratory of Respiratory Disease, National Clinical Research Center for Respiratory Disease, Guangzhou Institute of Respiratory Disease, First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou, China;

<sup>2</sup>West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, China;

<sup>3</sup>Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai, China;

<sup>4</sup>Rui Jin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai, China;

<sup>5</sup>First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang, China;

<sup>6</sup>Shenyang PLA General Hospital, Shenyang, China

<sup>7</sup>Peking University Third Hospital, Beijing, China;

<sup>8</sup>Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou, China;

<sup>9</sup>Hainan Zambon Pharmaceutical, Beijing, China;

<sup>10</sup>Innovation & Medical Sciences Department, Zambon, Bresso, Milan, Italy;

<sup>11</sup>MedKey Med-Tec Development, Shanghai, China

Опубликовано: журнал «The Lancet Respiratory Medicine», март 2014; 2 (3): 187–194.

Финансирование: Hainan Zambon Pharmaceutical.

## Введение

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – заболевание, характеризующееся стойким ограничением скорости воздушного потока и сопровождающееся частыми повторными обострениями, которые приводят к нарастанию степени его тяжести. [1]. Результатами обострения ХОБЛ являются быстрое снижение легочной функции [2], нарушение толерантности к физической нагрузке, ухудшение общего состояния здоровья пациента [3], а также тяжелое социально-экономическое бремя заболевания [4], которое обусловлено как значительной стоимостью госпитализаций таких пациентов, так и крайне высоким уровнем смертности больных ХОБЛ. Согласно рекомендациям GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – Глобальная инициатива по ХОБЛ) эффективная профилактика и адекватная терапия обострений являются первоочередной задачей при лечении пациентов с ХОБЛ [1].

Бронхиальная обструкция при ХОБЛ обусловлена многими патофизиологическими процессами, включая гиперсекрецию слизи, оксидативный стресс и воспаленные дыхательные пути (ДП) [1]. Препараты, обладающие противовоспалительными и антиоксидантными свойствами, а также муколитической активностью, могут быть эффективными средствами для терапии ХОБЛ.

N-ацетилцистеин (НАС) – эффективное муколитическое средство, которое снижает вязкость и эластичность мокроты, улучшает мукоцилиарный клиренс, а также обладает способностью модулировать воспалительный ответ [5, 6]. Более того, исследования *in vitro* и *in vivo* подтвердили наличие у N-ацетилцистеина прямого и непрямого антиоксидантного эффекта [7–9], что может оказаться наиболее важным фактором долгосрочного терапевтического воздействия при лечении ХОБЛ.

Предшествующие клинические исследования, направленные на оценку эффективности N-ацетилцистеина в дозах 400–1200 мг/сут у пациентов с ХОБЛ, показали, что применение N-ацетилцистеина приводит к снижению

числа обострений заболевания [10] и повторных госпитализаций больных ХОБЛ [11]. Тем не менее результаты этих исследований не признаны в качестве достаточной доказательной базы эффективности препарата ввиду ограничений, связанных с их дизайном (малый размер выборки, отсутствие двойного слепого и плацебо-контроля, недостаточная длительность исследования). Более того, некоторые результаты имели противоречивый характер. Так, в исследовании BRONCUS [12] 523 пациента со среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ получали терапию N-ацетилцистеином 600 мг/сут в течение 3 лет. В ходе исследования не было выявлено значимого снижения числа обострений в группе активного лечения по сравнению с группой плацебо, за исключением тех пациентов, которые не использовали регулярно ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) [12]. В исследовании, проведенном T.Schermer и соавт., было показано, что применение N-ацетилцистеина 600 мг/сут в течение 3 лет у 286 пациентов с ХОБЛ или хроническим бронхитом, которые получали лечение ИГКС (флутиказона пропионат 500 мкг 2 раза в сутки), не привело к значимому снижению числа обострений по сравнению с плацебо [13]. В связи со сказанным N-ацетилцистеин не получил широкого распространения при лечении пациентов с ХОБЛ.

Наличие доказанного дозозависимого эффекта N-ацетилцистеина [11, 14] позволило нам предположить, что увеличение дозы препарата приведет к повышению клинической эффективности терапии. Таким образом, целью исследования стали оценка способности долгосрочной высокодозной терапия N-ацетилцистеином снижать число обострений ХОБЛ и изучение зависимости данного эффекта от использования сопутствующей терапии ИГКС.

## Методы

### Дизайн исследования

Обоснование, дизайн и план анализа полученных результатов исследования были опубликованы ранее [15].

В многоцентровом проспективном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании в параллельных группах PANTHEON (the Placebo-controlled study on efficacy and safety of N-acetylcysteine High dose in Exacerbations of chronic Obstructive pulmonary disease) все участники были стратифицированы по критерию использования ИГКС (беклометазон в дозе 500–200 мкг/сут или его эквивалент). Пациенты I страты не использовали ИГКС или использовали их от случая к случаю в течение последних 3 мес перед включением в исследование. Пациенты II страты использовали ИГКС ежедневно в течение последних 3 мес. Соотношение I и II страт составило 4:6 соответственно.

### **Пациенты**

Исследование проводилось на базе 34 пульмонологических клиник Китая. Критерии включения пациентов в исследование:

1. Мужчины и женщины в возрасте от 40 до 80 лет, находящиеся на амбулаторном лечении.

2. Установленный диагноз ХОБЛ II или III стадии тяжести согласно рекомендациям GOLD: объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>) в интервале от 30 до 70% от должного, индекс ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ < 0,7 (ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких).

3. Наличие по меньшей мере двух обострений ХОБЛ в течение предыдущих 2 лет и стабильное состояние на протяжении 4 нед до начала исследования.

Основными критериями исключения пациентов являлись наличие бронхиальной астмы, потребность длительной кислородотерапии (12 ч/сут и более) или проведение легочной реабилитации, а также неспособность соблюдения пациентом протокола исследования. Исследование PANTHEON было одобрено локальными этическими комитетами. У каждого пациента до включения в исследование было получено добровольное письменное информированное согласие.

### **Рандомизация и ослепление**

После 2-недельного вводного периода исследования пациенты, включенные в исследование, были распределены в соотношении 1:1 и в дополнение к проводимой индивидуальной терапии ХОБЛ получали N-ацетилцистеин (препарат Флуимуцил® по 600 мг 2 раза в сутки) или плацебо (1 таблетка 2 раза в сутки) в течение года. Контрольные визиты были запланированы на 1, 3, 6, 9 и 12-м месяце после рандомизации. Наблюдение после окончания исследуемой терапии не планировалось.

Стратифицированная рандомизация была проведена независимой стороной (контрактно-исследовательская организация MedKey Med-Tec Development, Шанхай, КНР) на основании сгенерированных компьютером рандомизационных кодов. В каждом центре участники исследования попадали в группу N-ацетилцистеина или плацебо согласно присвоенным в процессе рандомизации номерам.

Препараты N-ацетилцистеин и плацебо были предоставлены компанией Hainan Zambon Pharmaceutical (Хайкоу, КНР). Таблетки плацебо были идентичны таблеткам N-ацетилцистеина по форме, цвету, размеру, но не содержали никаких активных ингредиентов. Таблетки N-ацетилцистеин и плацебо были упакованы и промаркированы без каких-либо отличий; для пациентов, получающих N-ацетилцистеин, использовался препарат Флуимуцил®.

Каждый пациент получал препараты согласно идентификационному четырехзначному номеру. Запечатанный конверт с рандомизационным кодом для каждого пациента хранился у исследователя и не вскрывался в течение всего исследования за исключением возникновения серьезных жизнеугрожающих нежелательных явлений. Вскрытие конверта, преднамеренное

или случайное, фиксировалось в индивидуальной регистрационной карте, а пациент в этом случае выводился из исследования.

Пациенты, исследователи и специалисты по статистическому анализу не имели информации о том, к какой группе отнесен пациент на протяжении всего исследования.

### Оценка эффективности

Первичная конечная точка исследования PANTHEON – число обострений ХОБЛ у пациента в течение года. Наличие обострения ХОБЛ и его тип определялись согласно критериям N.Anthonisen [16], т.е. по наличию у пациента в течение по меньшей мере 2 дней двух (II тип, умеренное) и трех (III тип, тяжелое) основных критериев (усиление одышки, увеличение объема мокроты и усиление гнойности мокроты) или одного основного в сочетании с одним и несколькими малыми критериями, такими как инфекция верхних ДП, лихорадка, свистящее дыхание (I тип, легкое). Обострения фиксировались пациентом с помощью дневника, который содержал специальную форму регистрации обострений [17], или документируются в истории болезни при госпитализации, а затем верифицировались исследователем на основании критериев N.Anthonisen [16].

Вторичными конечными точками исследования PANTHEON являлись время до первого и следующего обострения, число пациентов с обострениями, требующими использования системных ГКС, антибиотиков или короткодействующих  $\beta_2$ -агонистов (КДБА) в качестве препаратов неотложной помощи. Постдилатационная спирометрия и оценка качества жизни по шкале адаптированной для китайских пациентов версии респираторного вопросника госпиталя Св. Георга (St. George's Respiratory Questionnaire – SGRQ) проводились в начале исследования, через 6 мес и в конце исследования. Для оценки легочной функции делалось измерение ОФВ<sub>1</sub>, ФЖЕЛ и ОФВ за 6 с (ОФВ<sub>6</sub>). Все нежелательные явления (включая отклонения лабораторных показателей) документируются в индивидуальной регистрационной карте.

### Статистический анализ

Размер выборки рассчитывался исходя из предполагаемого значимого клинического эффекта. Учитывая результаты исследования PEACE [18], мы предполагали получить по меньшей мере 20% снижение числа обострений в год в группе N-ацетилцистеина по сравнению с группой плацебо, при стандартном отклонении 85%. Для проверки гипотезы использовался критерий суммы рангов Уилкоксона–Манна–Уитни при двустороннем уровне значимости 5% и мощности 95%. Таким образом, было рассчитано, что в исследование должны быть включены 1250 пациентов.

Первичная оценка эффективности проводилась в популяции пациентов, которые получили хотя бы одну дозу препарата и совершили по меньшей мере один контрольный визит после рандомизации. Анализ показателей числа обострений в год проводился с использованием негативной биномиальной регрессионной модели, включающей помимо статуса приема ИГКС дополнительные ковариаты: степень тяжести ХОБЛ, курение, возраст, пол, индекс массы тела (ИМТ) и сопутствующую терапию. Был рассчитан относительный риск (ОР) с 95% доверительным интервалом (ДИ) для группы N-ацетилцистеина по отношению к группе плацебо. Анализ времени до первого и повторного обострения проводился с использованием модели пропорциональных рисков Кокса, были построены кривые Каплана–Мейера.

Для анализа показателей качества жизни (опросник SGRQ) использовалась смешанная модель для повтор-

ных измерений, оценки динамики спирометрических данных – ковариационный анализ (ANCOVA). Точный критерий Фишера был применен для сравнительной оценки числа пациентов с обострениями, требующими использования системных ГКС, антибиотиков или КДБА в качестве препаратов неотложной помощи. Был проведен апостериорный анализ числа обострений, стратифицированный по продолжительности лечения (3, 6 и 9 мес).

Нежелательные явления, кодируемые в соответствии с медицинским словарем терминологии нежелательных явлений MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities), а также другие показатели безопасности изучались у всех пациентов, получавших лечение.

Критический двусторонний уровень значимости ( $p$ ) при проверке статистических гипотез был равен 0,05.

Контрактно-исследовательская организация MedKey Med-Tec Development (Шанхай, КНР) несла ответственность за сбор и управление данными, контроль качества исследования и статистический анализ. Статистический анализ был проведен с использованием пакета SAS (версия 9,2).

Исследование PANTHEON было зарегистрировано в Национальном регистре клинических исследований КНР (Chinese Clinical Trials Registry), ChiCTR-TRC-09000460.

### Роли и ответственность сторон

Спонсором данного исследования выступила компания Hainan Zambon Pharmaceutical Co., Ltd. Спонсор не принимал участия в разработке дизайна исследования, сборе и анализе полученных данных, а также интерпретации результатов исследования. Подготовка отчета об исследовании проведена в сотрудничестве со спонсором. Авторы имели полный доступ ко всем данным и несут полную ответственность за окончательное решение о публикации.

### Результаты

Набор пациентов в исследование проводился с 25 июня 2009 по 29 декабря 2010 г. Был проведен скрининг 1297 пациентов, из которых 1006 были рандомизированы (рис. 1). Исходные характеристики и показатели легочной функции достоверно не различались в группах пациентов, завершивших исследование и выбывших из него, за исключением исходной величины ФЖЕЛ, которая была несколько выше в первой группе.

Средняя продолжительность исследования составила  $319,0 \pm 102,3$  дня (Mean  $\pm$  SD; Mean – среднее значение, SD – стандартное отклонение) в группе пациентов, принимавших N-ацетилцистеин, и  $319,1 \pm 105,2$  дня в группе плацебо. Исходные характеристики не различались в группах активного лечения и плацебо (табл. 1, 2). Сред-

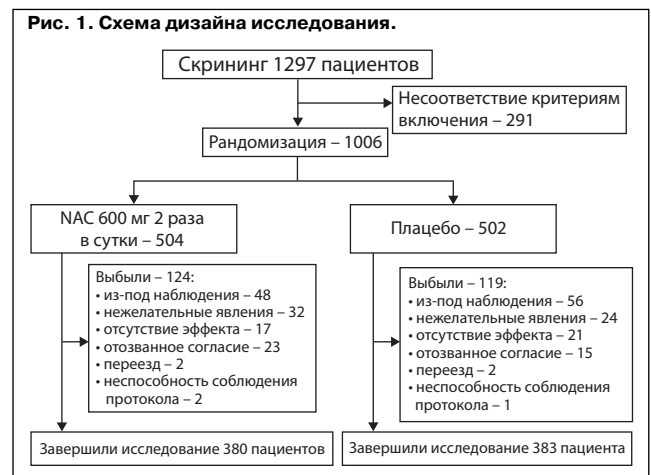


Рис. 2. Диаграмма соотношения частоты обострений в группах NAC и плацебо в целом и в зависимости от стадии ХОБЛ по GOLD.

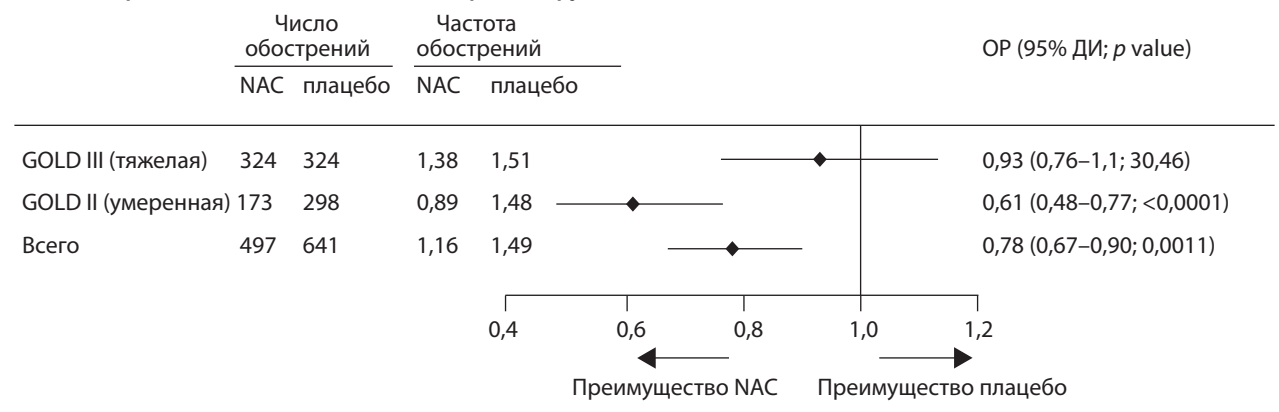


Таблица 1. Исходные характеристики

	NAC 1200 мг/сут (n=504)	Плацебо (n=502)
<b>Пол</b>		
Мужской	415 (82%)	409 (81%)
Женский	89 (18%)	93 (19%)
Возраст, лет	66,15 (8,72)	66,38 (8,80)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	23,10 (3,74)	22,82 (3,54)
Недостаточная масса тела (<18,5 кг/м <sup>2</sup> )	51 (10%)	54 (11%)
Нормальная масса тела (18,5–<24 кг/м <sup>2</sup> )	251 (50%)	265 (53%)
Избыточная масса тела (>24 кг/м <sup>2</sup> )	202 (40%)	183 (36%)
<b>Табакокурение</b>		
Курильщики	95 (19%)	84 (17%)
Бывшие курильщики	285 (57%)	303 (60%)
Никогда не курили	124 (25%)	115 (23%)
<b>Количество пачек в год</b>		
Курильщики	35,75 (24,67)	34,20 (25,86)
Бывшие курильщики	38,05 (23,14)	36,88 (25,26)
<b>Стадия ХОБЛ по GOLD</b>		
II	230 (46%)	230 (46%)
III	268 (53%)	263 (52%)
IV	6 (1%)	9 (2%)
<b>Использование ИГКС</b>		
Нет	282 (56%)	280 (56%)
Да	222 (44%)	222 (44%)
Обострения ХОБЛ в предшествующие 2 года	3,47 (2,01)	3,53 (1,95)

Здесь и в табл. 2 данные представлены в виде: число пациентов (%) или среднее значение (стандартное отклонение)

нее значение постдилатационной ОФВ<sub>1</sub> составило 48,95±11,8 от должного. Определение степени тяжести ХОБЛ по GOLD показало, что из 1006 рандомизированных пациентов 45,7% имели II стадию заболевания, 52,8% – III, 1,5% – IV. До исследования лечение по поводу ХОБЛ получали 756 (75%) пациентов.

После 1 года терапии при сопоставлении данных количество обострений было равно 497 у 482 пациентов в группе N-ацетилцистеина и 641 у 482 – в группе плацебо, что составляет 1,16 и 1,49 обострения на пациента соответственно (ОР 0,78, 95% ДИ 0,67–0,90; *p*=0,0011). Длительность обострений составила 14,8±13,9 дня в группе N-ацетилцистеина и 19,2±21,1 – в группе плацебо (*p*=0,003). Предшествующее использование ИГКС было единственным фактором, который значимо влиял на частоту обострений ХОБЛ (*p*<0,0001), не было выявлено значимой взаимосвязи между эффективностью терапии и использованием ИГКС (*p*=0,27) или курением (*p*=0,35),

Таблица 2. Исходные показатели легочной функции, общего состояния здоровья и использования сопутствующей терапии

	NAC 1200 мг/сут (n=504)	Плацебо (n=502)
<b>Исходные показатели спирометрии</b>		
ОФВ <sub>1</sub> после бронходилататора, л	1,22 (0,37)	1,20 (0,38)
ОФВ <sub>1</sub> после бронходилататора, % от должного	49,08% (11,88)	48,81% (11,72)
ФЖЕЛ после бронходилататора, л	2,47 (0,62)	2,47 (0,67)
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ после бронходилататора, л (%)	50,03% (9,98)	49,01% (9,84)
<b>Опросник SGRQ, баллы</b>		
Общее количество	39,98 (19,01)	41,53 (19,55)
Симптомы	43,31 (21,33)	44,45 (22,60)
Ограничение активности	50,72 (20,85)	52,11 (21,39)
Влияние на психосоциальный статус	32,73 (22,24)	34,45 (22,36)
<b>Терапия ХОБЛ до включения в исследование</b>		
ИГКС	22 (4%)	21 (4%)
ДДБА	11 (2%)	13 (3%)
ИГКС и ДДБА	236 (47%)	243 (48%)
КДБА	54 (11%)	60 (12%)
Антихолинергические препараты короткого действия	77 (15%)	81 (16%)
Антихолинергические препараты длительного действия	48 (10%)	50 (10%)
Производные ксантина	135 (27%)	134 (27%)

Примечание. ДДБА – длительно действующие β<sub>2</sub>-агонисты.

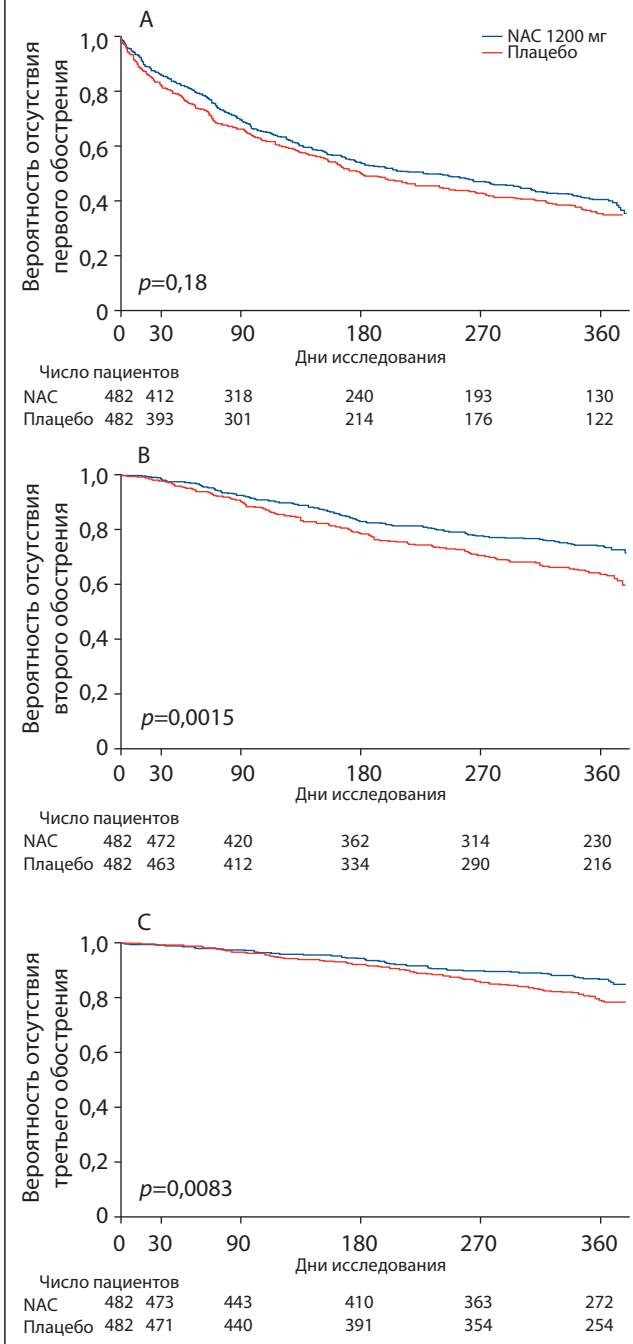
так же как и между тяжестью ХОБЛ и регулярным использованием ИГКС (*p*=0,34).

Терапия N-ацетилцистеином была достоверно более эффективной у пациентов с ХОБЛ II стадии тяжести, чем III (*p*=0,0077); рис. 2.

В группе активной терапии N-ацетилцистеином частота обострений ХОБЛ II типа по N.Anthonisen (умеренное) была достоверно ниже, чем в группе плацебо (ОР 0,73, 95% ДИ 0,55–0,96; *p*=0,0231). Однако это различие не было значимым у пациентов с легким (I тип по N.Anthonisen; ОР 0,70, 95% ДИ 0,48–1,01; *p*=0,0550) или тяжелым обострением (III тип по N.Anthonisen; ОР 0,83, 95% ДИ 0,68–1,01; *p*=0,0650).

Время до первого обострения не различалось в исследуемых группах, однако период до второго и третьего обострений был короче в контрольной группе по сравнению с группой активной терапии N-ацетилцистеином (рис. 3). Терапия N-ацетилци-

**Рис. 3. Время до обострения. Число пациентов в 30, 90, 180, 270 и 360-й день терапии: А – время до первого обострения; В – до второго обострения; С – до третьего обострения**



стеином позволила увеличить время до первого обострения у пациентов с ХОБЛ II (умеренной) стадии ( $p=0,0126$ ), однако у пациентов с III (тяжелой) стадией указанный эффект достигнут не был ( $p=0,76$ ). Сопоставление частоты обострений в группах N-ацетилцистеина и плацебо в зависимости от продолжительности терапии показало, что достоверное различие между группами выявляется уже через 6 месяцев (ОР 0,83, 95% ДИ 0,70–0,99;  $p=0,0375$  через 6 мес и ОР 0,81, ДИ 0,69–0,95;  $p=0,0105$  через 9 мес).

Частота обострений ХОБЛ, требующих применения системных ГКС или антибиотиков, была ниже в группе N-ацетилцистеина по сравнению с группой плацебо (ОР 0,83, 95% ДИ 0,69–0,99;  $p=0,0427$ ). Госпитализация потребовалась 33 пациентам группы активного лечения и 36 – контрольной (ОР 0,92, 95% ДИ 0,58–1,45;  $p=0,80$ ).

В целом 114 (24%) из 482 пациентов группы N-ацетилцистеина и 137 (28%) из 482 пациентов контрольной

**Таблица 3. Нежелательные явления**

	N-ацетилцистеин 1200 мг/сут (n=495)	Плацебо (n=495)
Нежелательные явления (зарегистрированы $\geq 1\%$ пациентов)		
Инфекции верхних ДП	42 (8%)	40 (8%)
Инфекции нижних ДП	10 (2%)	6 (1%)
Боли в ЖКТ	9 (2%)	7 (1%)
Дискомфорт в эпигастральной области	6 (1%)	10 (2%)
Зуд	6 (1%)	1 (<1%)
Головокружение	4 (1%)	9 (2%)
Диарея	5 (1%)	3 (1%)
Инфекции ДП	5 (1%)	0
Серьезные нежелательные явления ( $\geq 2$ )		
ХОБЛ	32 (6%)	36 (7%)
Ишемическая болезнь сердца	3 (1%)	0
Ишемический инсульт	2 (<1%)	0
Инфекции нижних ДП	1 (<1%)	2 (<1%)
Инфекции верхних ДП	2 (<1%)	1 (<1%)
Остеоартропатия	2 (<1%)	0

Примечание. ЖКТ – желудочно-кишечный тракт.

ной группы потребовалась неотложная терапия (ОР 0,83, 95% ДИ 0,67–1,03;  $p=0,11$ ). Однако достоверное различие по данному показателю было отмечено в подгруппе больных ХОБЛ II (умеренной) стадии: 57 (26%) из 221 пациента группы плацебо нуждались в проведении неотложной терапии, в то время как в группе N-ацетилцистеина число таких пациентов составило 37 (17%) из 218 (ОР 0,66, 95% ДИ 0,46–0,95;  $p=0,0272$ ).

Динамика показателей шкалы качества жизни SGRQ по домену симптомов через 1 год терапии была более выраженной в группе N-ацетилцистеина по сравнению с плацебо: -8,87 и -4,79 балла соответственно (смешанная модель для повторных измерений -3,37 балла, 95% ДИ -6,64–-0,11;  $p=0,0430$ ). Общее количество баллов по опроснику SGRQ, так же как и количество баллов по доменам ограничения активности и влияния на психосоциальный статус, достоверно не различалось.

Значимых различий между исследуемыми группами в динамике показателей легочной функции (ОФВ<sub>1</sub>, ФЖЕЛ, ОФВ<sub>0</sub>) выявлено не было.

Нежелательные явления были зарегистрированы у 146 (29%) из 495 пациентов, получивших хотя бы одну дозу N-ацетилцистеина, и у 130 (26%) из 495 – получивших хотя бы одну дозу плацебо (табл. 3). Нежелательные явления, в отношении которых нельзя исключить причинно-следственной взаимосвязи с исследуемым воздействием, установлены у 44 (9%) пациентов группы N-ацетилцистеина и 34 (7%) – группы плацебо ( $p=0,29$ ). Серьезные нежелательные явления были выявлены у 48 (10%) пациентов группы N-ацетилцистеина и у 46 (9%) – группы плацебо. Во время исследования умерли 5 пациентов, в том числе 4 пациента из группы активной терапии (2 – от обострения ХОБЛ, 1 – от ишемической болезни сердца, 1 – от пневмонии) и 1 пациент из группы плацебо (внезапная смерть по неустановленной причине). Ни один летальный исход не был связан с исследуемым продуктом. Отклонений лабораторных показателей в ходе исследования выявлено не было.

## Дискуссия

В исследовании PANTHEON было показано, что терапия N-ацетилцистеином в дозе по 600 мг 2 раза в сутки снижает количество обострений у пациентов с ХОБЛ. Полученные в ходе исследования данные согласуются с

результатами исследований, проводившихся в популяциях с аналогичными характеристиками: долгосрочное исследование PEACE (карбоцистеин 1500 мг/сут по сравнению с плацебо) [18] и крупномасштабные исследования TORCH [19] и UPLIFT [20]. Частота обострений в исследовании PANTHEON составила 1,49 на пациента в год, что также соответствует данным предшествующих испытаний (1,35 – в исследовании PEACE [18] и 1,70 – в исследовании по применению теофиллина) [21]. Наши первичные результаты отличались от данных исследования BRONCUS [12], в котором не было продемонстрировано отличий в эффективности N-ацетилцистеина в дозе 600 мг/сут и плацебо в отношении предупреждения обострений ХОБЛ, за исключением подгруппы пациентов, не использующих ИГКС.

Для оценки эффекта ИГКС все включенные в исследование пациенты до рандомизации были стратифицированы на группы на основании критерия регулярного использования терапии ИГКС. Соотношение пациентов, ранее использовавших и не использовавших ИГКС, в настоящем исследовании составило 1:1, в отличие от соотношения в исследовании BRONCUS (7:3), что позволило обеспечить более точный анализ эффективности N-ацетилцистеина в присутствии терапии, способной снижать количество обострений ХОБЛ. В отличие от результатов исследования BRONCUS мы не наблюдали взаимосвязи выраженности клинического эффекта с использованием ИГКС и как следствие – не проводили анализ по стратам.

Существует несколько возможных объяснений того факта, что полученные нами результаты отличались от результатов исследования BRONCUS. Во-первых, используемая нами доза N-ацетилцистеина (1200 мг/сут) была вдвое выше той, которая применялась в исследовании BRONCUS (600 мг/сут). Дозозависимый эффект N-ацетилцистеина был продемонстрирован в ряде работ [11, 14], поэтому можно было ожидать, что увеличение дозы приведет к усилению клинического эффекта терапии. Во-вторых, большее число пациентов, принявших участие в исследовании PANTHEON, было способно обеспечить необходимую для выявления достоверных различий между группами статистическую мощность. Расчет размера выборки проводился на основании ожидаемого изменения показателя первичной конечной точки, которую в исследовании BRONCUS представляла динамика величины ОФВ<sub>1</sub>, тогда как в исследовании PANTHEON, так же как в PEACE, – частота обострений ХОБЛ. Полученные нами результаты по снижению числа обострений у пациентов с ХОБЛ находятся в полном соответствии с данными долгосрочного исследования HIACE [22], в котором та же доза N-ацетилцистеина применялась у 120 пациентов в КНР (93% мужчин, средний возраст 71 год) с ХОБЛ умеренной и тяжелой стадии. В исследовании HIACE терапия N-ацетилцистеином достоверно снижала частоту обострений по сравнению с плацебо (0,96 и 1,71 обострения на пациента в год соответственно;  $p=0,019$ ).

Еще одним ключевым открытием нашего исследования явился тот факт, что наиболее выраженный эффект в отношении предупреждения обострений наблюдался у пациентов с ХОБЛ II (умеренной) стадии. Это позволяет предположить, что терапия N-ацетилцистеином может играть наиболее важную роль на ранних стадиях заболевания. Результаты нашего анализа зависимости клинического эффекта терапии от степени тяжести ХОБЛ не совпадают с данными исследования PEACE [18], в котором не было установлено взаимосвязи между указанными параметрами. Вместе с тем результаты нашего исследования полностью соответствуют данным, полученным в исследованиях TORCH [23] и UPLIFT [24], в которых, хотя и проводилась оценка эффективности других лекарственных средств, было достоверно показано, что снижение ча-

стоты обострений тем больше, чем менее выражена степень тяжести заболевания. Ранее начало терапии ХОБЛ способно обеспечить лучший контроль симптомов, замедлить прогрессирование заболевания и добиться улучшения результатов лечения.

В отношении вторичных конечных точек исследования не было получено достоверных различий между группами до первого обострения, однако время до повторного обострения было больше в группе N-ацетилцистеина, что находится в соответствии с результатами исследования PEACE [25]. Снижение частоты обострений без изменения времени до наступления первого события является интересным вопросом, который требует дополнительного изучения. Мы полагаем, что достижение эффекта в отношении повторных обострений связано с постепенно прогрессирующим антиоксидантным воздействием. Как было продемонстрировано в исследовании ECLIPSE, у пациентов, имеющих более двух обострений в течение года, риск обострений увеличен в 5,72 раза [26]. Этот факт заставляет предположить, что фокус исследования не должен быть сосредоточен исключительно на общем числе обострений, более клинически обоснованным параметром может являться частота повторных обострений.

В исследованиях PANTHEON и PEACE достоверное снижение числа обострений достигалось к 6 мес терапии, позволяя предположить, что для выраженного клинического эффекта N-ацетилцистеина необходимо регулярное длительное применение препарата.

В исследованиях PANTHEON, PEACE [18] и SFC [27] принимали участие как курящие, так и некурящие пациенты с ХОБЛ. Данные китайского общенационального исследования свидетельствуют, что доля курильщиков в популяции больных ХОБЛ составляет 61,4% [28]. Несмотря на то, что курение является наиболее важным фактором риска развития ХОБЛ, нельзя исключить и роль других факторов, например, загрязнение воздуха биотопливом и рецидивирующие инфекционные заболевания в детском возрасте. Поэтому некурящие пациенты были включены в настоящее исследование, в отличие от других крупномасштабных исследований ХОБЛ, таких как TRISTAN [29], TORCH и UPLIFT. Ответ на лечение у курящих и некурящих пациентов с ХОБЛ может различаться. В исследовании SFC (салметерол 50 мкг и флутиказон пропионат 500 мкг) было показано, что динамика додилатационной ОФВ<sub>1</sub> более выражена у некурящих пациентов по сравнению с бывшими и настоящими курильщиками [27]. M.Thomsen и соавт. [30] отметили, что течение и тяжесть заболевания у никогда не куривших пациентов с ХОБЛ фактически не отличаются от таковых у действующих и бывших курильщиков. В настоящем исследовании не было выявлено взаимосвязи между выраженностью клинического эффекта и табакокурением.

Снижение количества баллов по домену симптомов шкалы SGRQ было более выражено в группе N-ацетилцистеина по сравнению с группой плацебо, в то время как общее количество баллов по шкале SGRQ, так же как и количество баллов по доменам ограничения активности и влияния на психосоциальный статус, достоверно не различалось. Это может быть следствием в целом более низкого общего балла по шкале SGRQ в настоящем исследовании, как и в исследовании PEACE [18], по сравнению с другими клиническими исследованиями (BUD/FORM [31] и SFC [27]), в которых принимали участие китайские пациенты с ХОБЛ. Низкие показатели количества баллов по шкале SGRQ вероятно соотносятся с меньшей степенью выраженности нарушений легочной функции у пациентов с ХОБЛ.

Результаты спирометрических тестов не отличались в группах N-ацетилцистеина и плацебо, что подтверждает полученные ранее данные по антиоксидантной терапии (PEACE [18] и HIACE [22]). Мы считаем нецеле-

сообразным оценивать эффективность антиоксидантных препаратов, используя показатели спирометрии, ввиду отсутствия у них бронхолитического воздействия. Несмотря на тот факт, что симптомы, в частности одышка, являются основной причиной обращения пациентов за медицинской помощью, у большинства больных ХОБЛ II стадии их выраженность не настолько велика, чтобы существенно влиять на повседневную активность. Как следствие, доля пациентов, использующих неотложную терапию, в настоящем исследовании была мала. Тем не менее частота применения препаратов неотложной помощи у пациентов с ХОБЛ II стадии была ниже в группе N-ацетилцистеина по сравнению с группой плацебо. Снижение выраженности симптомов у пациентов с ХОБЛ умеренной и тяжелой стадий, получающих терапию N-ацетилцистеином в дозе 600 мг 2 раза в сутки, может быть связано с уменьшением размера «воздушной ловушки» [32] и улучшением функции мелких ДП [22].

По данным нашего исследования, общий профиль безопасности N-ацетилцистеина в дозе 1200/сут не отличался от профиля безопасности N-ацетилцистеина в дозе 600/сут.

Исследования PANTHEON и PEACE свидетельствуют в пользу стратегии длительной антиоксидантной терапии с использованием N-ацетилцистеина для предупреждения обострений ХОБЛ у пациентов в Китае. Мы считаем, что влияние на воспалительный ответ, а также прямое и непрямое антиоксидантное действие являются факторами терапевтического воздействия при ХОБЛ [7–9].

N-ацетилцистеин и карбоцистеин относятся к классу антиоксидантных препаратов, при этом механизмы их действия различаются. Однако карбоцистеин активирует сиаловую трансферазу, под влиянием которой замедляется продукция кислых муцинов. N-ацетилцистеин имеет двойной механизм антиоксидантного воздействия. Свободная тиоловая группа молекулы N-ацетилцистеина обладает прямым антиоксидантным действием на свободные радикалы и служит донором цистеина для внутриклеточного синтеза глутатиона, обеспечивая непрямой антиоксидантный эффект. Клинический эффект N-ацетилцистеина также может объясняться способностью препарата ингибировать адгезию патогенных микроорганизмов к клеткам слизистой оболочки ротоглотки и подавлять репликацию респираторного синцитиального вируса [33]. Большинство препаратов для терапии ХОБЛ имеет ингаляционный путь введения, тогда как возможность перорального приема N-ацетилцистеина может быть более удобной для пациентов.

PANTHEON – самое крупномасштабное, полностью соответствующее принципам доказательной медицины исследование эффективности N-ацетилцистеина у пациентов с ХОБЛ II и III стадии. Однако наше исследование имеет ряд ограничений. Расчетный размер выборки составил 1250 пациентов, но набор в исследование был остановлен после рандомизации 1006 пациентов в связи с медленной скоростью набора. После рассмотрения данного вопроса руководящий комитет исследования счел полученный размер выборки достаточным для достижения значимой разницы показателей первичной конечной точки. Другим ограничением, которое может затруднять интерпретацию результатов, являлось выявление обострений на основании самостоятельной оценки их пациентами. Более точным признаком обострений могла служить необходимость приема системных ГКС или антибиотиков, однако такой подход имел риск недостаточной диагностики, поскольку некоторые пациенты не использовали бы данные препараты по экономическим, логистическим и иным причинам. В исследовании PANTHEON принимали участие только китайские пациенты. Мож-

но прогнозировать, что хороший клинический эффект возможно получить и у пациентов с ХОБЛ I стадии, и данное положение должно стать предметом будущих исследований. Необходимо также проведение фармакоэкономического анализа предлагаемой терапии.

## Выводы

Результаты, полученные в ходе исследования PANTHEON, позволяют сделать вывод, что стратегия антиоксидантного воздействия, такого как высокодозная терапия N-ацетилцистеином, является крайне важным фактором в снижении уровня обострений ХОБЛ. Достижение выраженного клинического эффекта при проведении антиоксидантной терапии возможно только при долгосрочном и регулярном лечении. Раннее начало лечения позволит предупредить прогрессирование ХОБЛ. Необходимы дальнейшие исследования эффективности антиоксидантной терапии у пациентов с ХОБЛ I (легкой) стадии заболевания.

## Декларация конфликта интересов

Авторы признают, что финансирование, лекарственные препараты, а также оплата за проезд и гостиницы для участников встреч исследователей были предоставлены Hainan Zambon Pharmaceutical Co., Ltd.

## Благодарность

Авторы выражают признательность за полезные советы Dr. Adonella Aletti, Mrs. Anna Piccolboni, Mrs. Isabella Salerio, Dr. Tiziana Santagada (все – Zambon SpA) и Mr. Leu Wu (Hainan Zambon Pharmaceutical Co., Ltd.), а также Mrs. Lisa Buttle (Health Publishing & Services Srl.) за помощь в подготовке рукописи к печати.

## Литература

- Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 347–65.
- Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002; 57: 847–52.
- Spencer S, Calverley PM, Burge PS, Jones PW. Impact of preventing exacerbations on deterioration of health status in COPD. *Eur Respir J* 2004; 23: 698–702.
- Wouters EF. The burden of COPD in The Netherlands: results from the confronting COPD survey. *Respir Med* 2003; 97 (Suppl. C): S51–59.
- Blackwell TS, Blackwell TR, Holden EP et al. In vivo antioxidant treatment suppresses nuclear factor- $\kappa$ B activation and neutrophilic lung inflammation. *J Immunol* 1996; 157: 1630–37.
- van Overveld FJ, Demkow U, Gorecka D et al. New developments in the treatment of COPD: comparing the effects of inhaled corticosteroids and N-acetylcysteine. *J Physiol Pharmacol* 2005; 56 (Suppl. 4): 135–42.
- Dekhuijzen PNR. Antioxidant properties of N-acetylcysteine: their relevance in relation to chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2004; 23: 629–36.
- Ueno T, Yamada M, Igarashi Y, Ogawa T. N-acetylcysteine protects osteoblastic function from oxidative stress. *J Biomed Mater Res A* 2011; 99: 523–31.
- Sadowska AM, Manuel-Y-Keenoy B, De Backer WA. Antioxidant and anti-inflammatory efficacy of NAC in the treatment of COPD: discordant in vitro and in vivo dose-effects: a review. *Pulm Pharmacol Ther* 2007; 20: 9–22.
- Grandjean EM, Berthel P, Ruffmann R, Leuenberger P. Efficacy of oral long-term N-acetylcysteine in chronic bronchopulmonary disease: a meta-analysis of published double-blind, placebo-controlled clinical trials. *Clin Ther* 2000; 22: 209–21.
- Gerrits CM, Herings RM, Leufkens HG, Lammers JW. N-acetylcysteine reduces the risk of re-hospitalisation among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 21: 795–98.
- Decramer M, Rutten-van Mölken M, Dekhuijzen PN et al. Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomised on N-acetylcysteine Cost-Utility Study, BRONCUS): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 365: 1552–60.
- Schermer T, Chavannes N, Dekhuijzen R et al. Fluticasone and N-acetylcysteine in primary care patients with COPD or chronic bronchitis. *Respir Med* 2009; 103: 542–51.
- Zuin R, Palamidese A, Negrin R et al. High dose N-acetylcysteine in patients with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Drug Invest* 2005; 25: 401–8.



15. Zheng JP, Wen FQ, Bai CX et al. High-dose N-acetylcysteine in the prevention of COPD exacerbations: rationale and design of the PANTHEON study. *COPD* 2013; 10: 164–71.
16. Antonisen NR, Manfreda J, Warren CPW et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987; 106: 196–204.
17. Burge S, Wedzicha JA. COPD exacerbations: definitions and classifications. *Eur Respir J* 2003; 21 (Suppl. 41): 46–53.
18. Zheng JP, Kang J, Huang SG et al. Effect of carbocisteine on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (PEACE Study): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2008; 371: 2013–18.
19. Calverley PM, Anderson JA, Celli B et al. TORCH investigators. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 775–89.
20. Tashkin DP, Celli B, Senn S et al, for the UPLIFT study investigators. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008; 359: 1543–54.
21. Zbou Y, Wang X, Zeng X et al. Positive benefits of theophylline in a randomised, double-blind, parallel-group, placebo controlled study of low-dose, slow-release theophylline in the treatment of COPD for 1 year. *Respirology* 2006; 11: 603–10.
22. Tse HN, Raiteri L, Wong KY et al. High-dose N-acetylcysteine in stable chronic obstructive pulmonary disease: the 1-year, double-blind, randomised, placebo-controlled HIACE study. *Chest* 2013; 144: 106–18.
23. Jenkins CR, Jones PW, Calverley PM et al. Efficacy of salmeterol/fluticasone propionate by GOLD stage of chronic obstructive pulmonary disease: analysis from the randomised, placebo-controlled TORCH study. *Respir Res* 2009; 10: 59.
24. Decramer M, Celli B, Kesten S et al, for the UPLIFT investigators. Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 1171–78.
25. Zheng JP, Zhong NS, Jiang M, Zeng GQ. Carbocisteine for acute exacerbations of COPD – authors' reply. *Lancet* 2008; 372: 1631–32.
26. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010; 363: 1128–38.
27. Zheng JP, Yang L, Wu YM et al. The efficacy and safety of combination salmeterol (50 µg)/fluticasone propionate (500 µg) inhalation twice daily via Accubaler in Chinese patients with COPD. *Chest* 2007; 132: 1756–63.
28. Zhong N, Wang C, Yao W et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in China: a large population-based survey. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 753–60.
29. Calverley P, Pauwels R, Vestbo J et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 449–56.
30. Thomsen M, Nordestgaard BG, Vestbo J et al. Characteristics and outcomes of chronic obstructive pulmonary disease in never smokers in Denmark: a prospective population study. *Lancet Respir Med* 2013; 1: 543–50.
31. Zhong N, Zheng J, Wen F et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol via a dry powder inhaler in Chinese patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Med Res Opin* 2012; 28: 257–65.
32. Stav D, Raz M. Effect of N-acetylcysteine on air trapping in COPD: a randomised placebo-controlled study. *Chest* 2009; 136: 381–86.
33. Mata M, Sarrion I, Armengot M et al. Respiratory syncytial virus inhibits ciliogenesis in differentiated normal human bronchial epithelial cells: effectiveness of N-acetylcysteine. *PLoS One* 2012; 7: e48037.





