

БОЛЕЗНИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ *Poly* КЛИНИКА



V Конгресс с международным участием
**«Ранние сроки беременности:
от прегравидарной подготовки к здоровой
гестации. Проблемы ВРТ»**

МАРС



21–23 мая 2015 года • Москва • РУДН



В НАУЧНОЙ ПРОГРАММЕ

- Пренатальная диагностика: новые горизонты и перспективы.
- Прегравидарная подготовка: обсуждаем стандарты, расставляем акценты.
- Беременность и вагинальный биоценоз: проблема на пике актуальности.
- Болезни XXI века: реалии коррекции до и во время гестации.
- Полипрагмазия при беременности: успешный опыт преодоления.
- Бесплодный брак: что могут современные технологии.
- Реабилитация и прегравидарная подготовка после прерывания беременности как обязательный элемент сохранения здоровья женщины.



StatusPraesens
— профессионалы —

Реклама

РМЖ

№ 4, 2015
105066, г. Москва,
Спартакoвская ул., д. 16, стр. 1
Телефон: (495) 545-09-80, факс: (499) 267-31-55
Электронная почта:
postmaster@doctormedia.ru
WWW адрес: <http://www.rmj.ru>
для корреспонденции:
п/о 105064, а/я 399

директор

К.Н. Понкратова

директор по развитию

Е.В. Семенова

редакционная коллегия

главный редактор
А.Н. Хитров
редактор
Н.Н. Марченко
редактор-корректор
Т.В. Дека
медицинский редактор
Е.В. Каннер

научные обозреватели

Проф. А.С. Аметов
Проф. А.А. Баранов
Проф. Л.И. Дворецкий
Проф. Е.А. Егоров
Проф. В.Т. Ивашкин
Проф. А.Д. Каприн
Проф. Ю.А. Карпов
Проф. В.Н. Краснов
Проф. В.А. Куташов
Проф. А.Д. Макацария
Проф. Е.Л. Насонов
Проф. М.А. Пирадов
Проф. В.М. Свистушкин
Проф. В.Ю. Сельчук
Проф. В.Н. Серов
Проф. В.В. Цурко
Проф. А.Г. Чучалин
Проф. Н.Н. Яхно

коммерческий директор

А.М. Шутая

директор по рекламе

Е.Л. Соснина

отдел рекламы

С.А. Борткевича
Ю.В. Будыльникова

дизайн

Т.В. Литовченко
Ю.В. Перевиспа
В.П. Смирнов

отдел распространения

М.В. Казаков
П.А. Пучкова
Е.В. Федорова
Е.А. Шиндяпина

техническая поддержка

и версия в Интернет

К.В. Богомазов

Отпечатано: ООО ПО «Периодика»

Адрес: 105005, Москва, Гарднерoвский пер., д. 3, стр. 4
Тираж 50000 экз. Заказ № 20090

Распространяется по подписке

Свидетельство о регистрации средства массовой информации
ПИ № ФС77-41718 выдано Федеральной службой по надзору
в сфере связи и массовых коммуникаций

За содержание рекламных материалов редакция
ответственности не несет

Опубликованные статьи не возвращаются
и являются собственностью редакции

Мнение редакции не всегда совпадает с мнениями авторов

Полная или частичная перепечатка материалов
без письменного разрешения редакции не допускается

Бесплатно для медицинских учреждений с условием
обязательного ознакомления с размещенной рекламой

Журнал включен в Российский индекс научного цитирования
(РИНЦ)

▲ — на правах рекламы

Содержание:

БОЛЕЗНИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ Poly КЛИНИКА

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

*Подходы к фармакотерапии внебольничной пневмонии.
Обзор современных рекомендаций*

М.Л. Максимов, Е.В. Каннер

194

МНЕНИЕ ЭКСПЕРТА

*Обструктивное апноэ сна как доминирующий
фактор риска кардиоваскулярной патологии
у пациентов терапевтического профиля*

С.Л. Бабак, М.В. Горбунова, И.В. Шашенков, А.Г. Малявин

198

АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА

*Боль в горле. Применение препарата Стрепсилс Интенсив
(флурбипрофен)*

Е.М. Трубушкина, В.И. Кошель

202

Значение мукоактивных препаратов в терапии ХОБЛ

С.Н. Авдеев

206

Современная противовирусная терапия гриппа и ОРВИ

Т.П. Маркова, Л.Г. Ярилина

211

*Новый препарат Сальмекорт в базисной терапии
бронхиальной астмы*

Н.П. Княжеская, Г.Л. Осипова

216

*Противовоспалительная терапия респираторных
заболеваний фенспиридом*

Н.Ю. Григорьева, М.В. Майорова

220

Бронхиальная астма у беременных

Г.Л. Игнатова, В.Н. Антонов

224

Poly КЛИНИКА

*Антигистаминные препараты в клинической практике:
оптимизация выбора с позиций фармакоэкономики*

Т.А. Белоусова, М.В. Горячкина, П.М. Пятилова

230

*Эффективность комбинированной терапии
острых респираторных вирусных инфекций у взрослых
в амбулаторной практике*

С.В. Колбасников, С.О. Медведева

236

*Патологические изменения сердечно-сосудистой системы
у спортсменов на фоне синдрома физического
перенапряжения*

Л.М. Лысенко, О.А. Кузнецова, Л.В. Шилина

239

*Распространенность атипичной микрофлоры
среди пациентов с бронхообструктивными заболеваниями*

О.В. Жукова, Т.М. Конышкина, Т.Ю. Костарева,
О.Ю. Кадников, А.С. Токарева

242

Клинические тесты

246

План мероприятий по терапии на 2015 г.

248

Подходы к фармакотерапии внебольничной пневмонии. Обзор современных рекомендаций

Профессор М.Л. Максимов¹, к.м.н. Е.В. Каннер²

¹ ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России

² ФГУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва

Внебольничная пневмония (ВП) относится к наиболее частым заболеваниям у человека и является одной из ведущих причин смерти от инфекционных болезней. ВП – острое заболевание, возникающее во внебольничных условиях и характеризующееся очаговым поражением респираторных отделов легких с внутриальвеолярной экссудацией. Выявляется при объективном и рентгенологическом обследовании. Протекает с выраженными в различной степени симптомами инфекции нижних отделов дыхательных путей (лихорадка, кашель, выделение мокроты (возможно, гнойной), боль в грудной клетке, одышка) [1–3].

Этиологическая структура ВП может различаться в зависимости от возраста больных, тяжести течения заболевания, наличия сопутствующей патологии. Наиболее частым возбудителем ВП является пневмококк *Streptococcus (S.) pneumoniae* (30–50% случаев заболевания), который может вызывать как нетяжелые, так и тяжелые пневмонии с высокой летальностью. На долю так называемых атипичных микроорганизмов в сумме приходится от 8 до 30% случаев заболевания: *Chlamydia (C.) pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila* (для них характерно тяжелое течение заболевания с высокой летальностью). Атипичные возбудители чаще встречаются у пациентов молодого и среднего возраста, вызывают нетяжелое течение заболевания, возможны вспышки инфекции в организованных коллективах (воинские подразделения, школы). К редким (3–5%) возбудителям ВП относятся: *Haemophilus (H.) influenzae* (обычно у курильщиков и/или на фоне хронического бронхита), *Staphylococcus (S.) aureus* (у пациентов пожилого возраста, после перенесенного гриппа), *Klebsiella pneumoniae*, еще реже – другие энтеробактерии. В очень редких случаях ВП может вызывать *Pseudomonas aeruginosa* (у больных муковисцидозом, при наличии бронхоэктазов), *Escherichia coli* (у пациентов пожилого возраста, с факторами риска: сахарным диабетом (СД), декомпенсацией хронической сердечной недостаточности (ХСН) и др.). Нередко у взрослых пациентов, переносящих ВП, выявляется смешанная или коинфекция [3–6].

Тяжесть пневмонии может быть различной и во многом определяется характером возбудителя. Наиболее тяжелое течение (с высокой частотой развития осложнений и летальных исходов) отмечается у больных с пневмонией, вызванной *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, метициллин-резистентными штаммами *S. aureus*. С другой стороны, тяжесть течения зависит от своевременного начала анти-

бактериальной терапии (АБТ). По данным клинических исследований, раннее назначение антибактериальных лекарственных средств (ЛС) является наиболее важным фактором, уменьшающим смертность больных. Наконец, более тяжелое течение пневмонии наблюдается у больных с тяжелыми сопутствующими заболеваниями: СД, тяжелой ХСН, почечной и печеночной недостаточностью, а также у лиц, злоупотребляющих алкоголем и наркотиками. Смертность от пневмонии у больных старше 75 лет в 10–15 раз выше, чем в целом в популяции [1–3].

Помимо неспецифических изменений в крови (нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево, повышение СОЭ, уровня СРБ, гиперглобулинемия) для пневмонии характерно изменение кислотно-щелочного состояния и газового состава крови. Основным рентгенологическим признаком пневмонии является обнаружение «свежих» очагово-инфильтративных изменений в легких. При появлении очагов деструкции участки инфильтрации становятся неоднородными, с участками просветления. Заподозрить у больного пневмонию можно на основании клиники и данных объективного осмотра, однако диагноз подтверждается только при наличии рентгенологических изменений. Диагноз ВП может быть установлен только на основании клинической картины заболевания и данных физического обследования без проведения рентгенологического исследования. Однако рентгенография грудной клетки целесообразна в плане оценки тяжести заболевания и решения вопроса о госпитализации [1, 2, 6, 10, 11].

Для определения этиологии пневмонии используют бактериологическое исследование крови и клинического материала, полученного из дыхательных путей (мокрота, транстрахеальный аспират, жидкость, полученная при бронхоальвеолярном лаваже). Чаще всего лечение пневмонии остается эмпирическим, т. к. от начала лечения до получения данных из лаборатории проходит 2–3 сут, кроме того, примерно в 50% случаев выявить возбудитель не удается. На практике нередко доля выявленных возбудителей не превышает 20–25%. Таким образом, в реальных условиях АБТ практически всегда является эмпирической, по крайней мере, в первые дни болезни. Важно начинать АБТ в течение первых 4–6 ч с момента госпитализации пациентов, с подбором оптимального режима терапии у различных групп больных [1, 2, 6, 10].

При амбулаторном лечении и терапии нетяжелых форм заболевания следует отдавать предпочтение таблетированным антибактериальным ЛС, больные с тяже-

лым течением пневмонии должны получать антибиотики в/в. При улучшении состояния возможен переход с в/в формы ЛС на таблетированную (так называемая ступенчатая терапия). К диагностическому минимуму относятся рентгенография органов грудной клетки в 2-х проекциях и общий анализ крови [1–3, 6].

Для рационального выбора антибиотика принципиальное значение имеет знание этиологии инфекций, особенно респираторных, что позволяет в определенных ситуациях исключить необоснованное назначение антимикробных препаратов (АМП). При некоторых инфекциях возможны как бактериальная, так и вирусная этиология – назначение антибиотика в этих ситуациях должно быть тщательно обоснованным и может быть оправданным при высоком риске осложнений или плохом прогнозе заболевания. **Основные принципы рационального применения АМП в амбулаторной практике [4, 5]:**

1. АМП следует назначать только при наличии обоснованных показаний: наличия документированной или предполагаемой бактериальной инфекции (кроме ограниченного числа случаев антибиотикопрофилактики).

2. Выбор оптимального режима АБТ следует осуществлять с учетом фармакокинетики и фармакодинамики антибиотика, что подразумевает назначение адекватного антибиотика в адекватной дозе при планируемой адекватной длительности терапии.

3. При выборе АМП необходимо знать региональную ситуацию с антибиотикорезистентностью наиболее актуальных возбудителей и учитывать наличие у пациента риска инфицирования данными устойчивыми возбудителями.

4. Избегать назначения АМП низкого качества и с недоказанной эффективностью.

5. Избегать необоснованного профилактического назначения антибактериальных, антифунгальных и противовирусных средств.

6. Оценку эффективности АБТ следует проводить в интервале 48–72 ч после начала лечения.

7. Необходимо объяснять пациентам вред несоблюдения предписанного режима АБТ и опасность самолечения антибиотиками.

8. Способствовать соблюдению пациентами предписанного режима применения АМП (препарат, суточная доза, кратность приема, длительность применения).

9. Использовать в практической работе возможности микробиологической лаборатории и активно внедрять экспресс-методы этиологической диагностики инфекций.

10. Использовать в качестве руководства практические рекомендации экспертов, основанные на доказательной медицине [4, 5, 10, 11].

При лечении пациентов с ВП следует дифференцированно подходить к выбору АМП с учетом возраста, тяжести состояния, наличия сопутствующих заболеваний, места нахождения пациента (дома, в общей палате стационара, в отделении реанимации и интенсивной тера-

пии (ОРИТ)), предшествующей АБТ, применения глюкокортикоидов и др.

В случае нетяжелого течения ВП, при возрасте больного до 50 лет, без выраженных нарушений иммунитета и без сопутствующих заболеваний лечение следует проводить амбулаторно. При отсутствии в анамнезе приема АМП более 3 мес. препаратом выбора следует считать β-лактамы: аминопенициллин – амоксициллин внутрь 0,5 г 3 р./сут или 1,0 г 2 р./сут. Препаратами альтернативы при аллергии на β-лактамы являются современные макролиды: кларитромицин внутрь 0,5 г 2 р./сут, азитромицин внутрь 0,5 г 1 р./сут или джозамицин внутрь 1,0 г 2 р./сут. Длительность терапии – 7 дней, для азитромицина – 3 дня. Альтернативной терапией (препаратами резерва) служат ингибиторозащищенный β-лактамамоксициллин / клавулановая кислота (внутри 0,625 г 3 р./сут или 1,0 г 2 р./сут) и респираторные фторхинолоны (левофлоксацин 0,5 г 1 р./сут, моксифлоксацин 0,4 г 1 р./сут, гемифлоксацин 0,32 г 1 р./сут). При инфекции *H. influenzae* показаны цефалоспорины III поколения (цефотаксим, цефтриаксон). Высокой эффективностью в отношении *S. pneumoniae* (в т. ч. пенициллинорезистентного) обладают ванкомицин и линезолид [3–9].

В случае нетяжелого течения ВП у пациентов с факторами риска появления антибиотикорезистентных пневмококков или грамотрицательной микрофлоры (возраст 65 лет и старше, сердечно-сосудистые или бронхолегочные заболевания, терапия АМП в течение предшествующих 3 мес. и др.) основными возбудителями являются *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *C. pneumoniae*, *S. aureus* и *Enterobacteriaceae*. Препаратом выбора стоит считать ингибиторозащищенный амоксициллин / клавулановую кислоту внутрь 0,625 г 3 р./сут или 1,0 г 2 р./сут (или амоксициллин/сульбактам). При неэффективности стартовой терапии препаратами первой линии к лечению следует добавлять макролид (джозамицин внутрь 1,0 г 2 р./сут, азитромицин внутрь 0,5 г 1 р./сут, кларитромицин внутрь 0,5 г 2 р./сут). Альтернативной терапией является монотерапия фторхинолоном III–IV поколения (левофлоксацин внутрь 0,5 г 1 р./сут, моксифлоксацин внутрь 0,4 г 1 р./сут) или цефуроксим аксетил внутрь 0,5 г 2 р./сут. В рекомендациях отмечено, что распространенную в некоторых регионах практику широкого использования аминогликозидов (гентамицин и др.), цефазолина и ципрофлоксацина при лечении ВП следует признать ошибочной, т. к. они не активны в отношении ключевых возбудителей ВП [3–9].

Общая продолжительность лечения, как правило, составляет 7–10 дней (отменяется препарат через несколько дней после нормализации температуры тела), однако при наличии микоплазменной или легионеллезной пневмонии продолжительность лечения составляет 2–3 нед. Более длительного лечения требуют больные, у которых развились осложнения пневмонии. Помимо антибактериальных ЛС при лечении пневмонии приме-

Таблица 1. Критерии тяжелого течения ВП [6]

Клинико-инструментальные	Лабораторные
<ul style="list-style-type: none"> • Острая дыхательная недостаточность: <ul style="list-style-type: none"> – частота дыхания >30/мин – SaO₂ <90% • Гипотензия: <ul style="list-style-type: none"> – систолическое АД <90 мм рт. ст. – диастолическое АД <60 мм рт. ст. • Двух- или многодолевое поражение легких • Нарушение сознания • Внелегочный очаг инфекции (менингит, перикардит и др.) 	<ul style="list-style-type: none"> • Лейкопения (<4x10⁹/л) • Гипоксемия: <ul style="list-style-type: none"> – PaO₂ <60 мм рт. ст. • Гемоглобин <100 г/л • Гематокрит <30% • Острая почечная недостаточность (креатинин крови >176,7 мкмоль/л, азот мочевины >7,0 ммоль/л)

няют инфузионную терапию (восполнение дефицита жидкости) и симптоматические средства (нестероидные противовоспалительные препараты, муколитики и др.) [1, 2].

Оценку эффективности лечения следует проводить через 48 ч после его начала. При этом снижение температуры тела и уменьшение выраженности симптомов заболевания позволяют считать лечение эффективным. Спустя 10–14 сут от начала лечения следует оценить эффективность терапии по данным рентгенологического исследования (уменьшение инфильтрации или восстановление прозрачности легочных полей). Дополнительно оценить эффективность лечения можно, опираясь на результаты повторного бактериологического исследования, динамику лабораторных показателей [1–3, 6].

Согласно практическим рекомендациям по диагностике, лечению и профилактике ВП у взрослых (2010 г.), госпитализация при подтвержденном диагнозе ВП показана при наличии как минимум одного из следующих признаков:

1. Данные физического обследования: частота дыхания >30/мин; диастолическое АД <60 мм рт. ст.; систолическое АД <90 мм рт. ст.; частота сердечных сокращений >125/мин; температура тела <35,5 или >39,9°C; нарушение сознания.

2. Лабораторные и рентгенологические данные: количество лейкоцитов периферической крови <4,0x10⁹/л или >20,0x10⁹/л; SaO₂ <92% (по данным пульсоксиметрии), PaO₂ <60 мм рт. ст. и/или PaCO₂ >50 мм рт. ст. при дыхании комнатным воздухом; креатинин сыворотки крови >176,7 мкмоль/л или азот мочевины >7,0 ммоль/л (азот мочевины = мочевины, ммоль/л/2,14); пневмоническая инфильтрация, локализуемая более чем в одной доле; наличие полости (полостей) распада; плевральный выпот; быстрое прогрессирование очагово-инфильтративных изменений в легких (увеличение размеров инфильтрации >50% в течение ближайших 2 сут); гематокрит <30% или гемоглобин <90 г/л; внелегочные очаги инфекции (менингит, септический артрит и др.); сепсис или полиорганная недостаточность, проявляющаяся метаболическим ацидозом (рН<7,35), коагулопатией.

3. Невозможность адекватного ухода и выполнения всех врачебных предписаний в домашних условиях [6].

При тяжелой ВП (табл. 1) (выраженная дыхательная недостаточность и/или присутствуют признаки тяжелого сепсиса и др.) целесообразно начинать терапию с парентеральных антибиотиков, показана госпитализация в терапевтическое отделение или ОРИТ, также крайне важным является проведение быстрой оценки тяжести состояния пациента, требующего неотложной терапии [6].

Рекомендуемыми препаратами в случае лечения тяжелой ВП следует считать в/в цефалоспорины III поколения, ингибиторозащищенные пенициллины (амоксикаллин / клавулановая кислота) или карбапенемы без антисинегной активности (эртапенем) в комбинации с макролидами для в/в введения (эритромицин, кларитромицин, спирамицин, азитромицин). При наличии факторов риска *Pseudomonas aeruginosa*-инфекции (бронхоэктазы, прием системных глюкокортикоидов, терапия антибиотиками широкого спектра действия более 7 дней в течение последнего месяца, истощение) препаратами выбора являются цефтазидим, цефепим, цефоперазон/сульбактам, тикарциллин / клавулановая кислота, пиперациллин/тазобактам, карбапенемы (меропенем, имипенем), цiproфлоксацин. Все вышеуказанные препараты можно применять в монотерапии или комбинации с аминогликозидами II–III поколения. При подозрении на аспирацию целесообразно использовать амоксициллин / клавулановую кислоту, цефоперазон/сульбактам, тикарциллин / клавулановую кислоту, пиперациллин/тазобактам, карбапенемы (меропенем, имипенем). Назначение антибиотиков должно быть неотложным; отсрочка в их назначении на 4 ч и более существенно ухудшает прогноз [6, 7].

Литература

1. Кукес В.Г. Клиническая фармакология и фармакотерапия: учебник / под ред. В.Г. Кукеса, А.К. Стародубцева. 3-е изд., испр. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 832 с.
2. Клиническая фармакология: национальное руководство / под ред. Ю.Б. Белоусова, В.Г. Кукеса и др. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 976 с.
3. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. НИИХ СГМА, 2007.
4. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике: Российские практические рекомендации / под ред. С.В. Яковлева, С.В. Сидоренко, В.В. Рафальского, Т.В. Спичак. М.: Престо, 2014. 121 с.
5. Рекомендации по выбору антибиотиков у взрослых для лечения наиболее актуальных инфекций верхних и нижних дыхательных путей в амбулаторной практике с позиций минимальной достаточности (соотношения польза/вред) / под ред. С.В. Яковлева, С.В. Сидоренко, В.В. Рафальского, Т.В. Спичак. М.: Престо, 2014. 12 с.
6. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике / пособие для врачей, 3-е изд. / А.Г. Чучалин, А.И. Синопальников, Р.С. Козлов и др. М., 2010.
7. Данные сайта <http://www.antibiotic.ru>.
8. Антибактериальные препараты в клинической практике: руководство / под ред. С.Н. Козлова, Р.С. Козлова. М. ГЭОТАР-Медиа, 2009. 232 с.
9. Справочник по антимикробной терапии. Вып. 2 / под ред. Р.С. Козлова, А.В. Дехнича. Смоленск: МАКМАХ, 2010. 416 с.
10. Дворецкий Л.И., Александрова М.А. Клинические рекомендации по диагностике и лечению внебольничной пневмонии // PMЖ. 2010. № 9. С. 522.
11. Mandell L.A., Wunderink R.G., Anzueto A., Bartlett J.G., Campbell G.D. et al. IDSA/ATS Guidelines for CAP in adults // *Clinical Infectious Diseases*. 2007. Vol. 44 (Suppl. 2). P. 27–72.

Календарный план мероприятий
непрерывного повышения квалификации медицинских работников
на апрель-май 2015 год



9 апреля

XVIII Научно-практическая конференция
«Коморбидность в неврологии. Эпилепсия. Проблемы боли»

Организаторы:

Российское научное медицинское общество терапевтов
Всероссийское общество неврологов

Место проведения: Здание Правительства Москвы, Москва, ул. Новый Арбат, д.36



15 апреля

VI Научно-практическая конференция
«Сахарный диабет 2 типа, осложнения и сопутствующие заболевания»

Организаторы:

Российское научное медицинское общество терапевтов
Медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова

Место проведения: Здание Правительства Москвы, Москва, ул. Новый Арбат, д.36



23 апреля

XVI Научно-практическая конференция
«Фармакотерапия аллергических заболеваний с позиций доказательной медицины»

Организаторы:

Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов
Российское научное медицинское общество терапевтов
Российская медицинская академия последипломного образования

Место проведения: Центральный Дом Ученых РАН, Москва, ул. Пречистенка, д.16



**Амбулаторный
прием**

Соединенными усилиями
Viribus Unitis

22 мая

Эксклюзивное образование: Амбулаторный прием. Сессия №6:
«Старость не защищает от любви, но любовь защищает от старости»

Организаторы:

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Дирекция по координации деятельности медицинских организаций ДЗМ
Российское научное медицинское общество терапевтов
Московский государственный медико-стоматологический университет им.А.И.Евдокимова
Национальное научно-практическое общество скорой медицинской помощи

Место проведения: Здание Правительства Москвы, Москва, ул. Новый Арбат, д.36

МЕДЗНАНИЯ⁺
www.medq.ru

+7(495) 614-40-61
+7 (495) 614-43-63
info@medq.ru
www.medQ.ru

Обструктивное апноэ сна как доминирующий фактор риска кардиоваскулярной патологии у пациентов терапевтического профиля

Профессор С.Л. Бабак, к.м.н. М.В. Горбунова, к.м.н. И.В. Шашенков, профессор А.Г. Малявин

ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

Введение

За последние 20 лет общая заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) достоверно уменьшились. Однако они продолжают занимать первое место в структуре общей смертности и являются большим финансовым бременем для системы здравоохранения многих стран Европы и Северной Америки [1]. Установление доминирующих факторов риска развития ССЗ и осуществление программы комплексной диагностики, лечения, профилактики среди пациентов терапевтического профиля на сегодняшний день являются приоритетными задачами здравоохранения.

Одним из доминирующих факторов риска развития ССЗ признается синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) – серьезное и потенциально опасное для жизни пациента состояние. Активация симпатической нервной системы (СНС) во время обструктивного апноэ сна (ОАС) существенно суживает сосуды, повышает АД и частоту сердечных сокращений (ЧСС) [2].

ОАС патогенетически взаимосвязано с громким ночным храпом, ночными удушьями и избыточной дневной сонливостью. Данные многочисленных клинических и эпидемиологических исследований показывают достоверную связь СОАС с такими факторами риска развития ССЗ, как дисфункция эндотелия сосудов, артериальная гипертензия (АГ), сердечные аритмии и сердечная недостаточность (СН) [2]. В ряде случаев, например при ожирении, разделить их на присущие только ССЗ или доминирующие у пациентов с СОАС не представляется возможным [3]. Патогенез ОАС предполагает чередование эпизодов частичной (гипопноэ) и полной (апноэ) обструкции верхних дыхательных путей (ВДП) с нормальным дыханием. Клинически они характеризуются остановками дыхания во сне по причине полных или частичных коллапсов глотки. Прекращение дыхания с выбросом активной вазоконстрикторной субстанции (адреналина) вызывает резкое снижение насыщения артериальной крови кислородом (десатурацию) с быстрым возвратом к исходной величине (реоксигенации) при восстановлении дыхания, известное как циклическая интермиттирующая гипоксемия (ЦИГ) [4].

Современная клиническая диагностика СОАС построена на выявлении клинических маркеров болезни в сочетании с данными лабораторных исследований, отражающих характер повторяющихся эпизодов апноэ/гипопноэ, связанную с ними ночную гипоксемию, выраженность пробуждений в период сна и изменения гемодинамики. Именно события апноэ/гипопноэ приводят к развитию ЦИГ, усиливают симпатический ответ, увеличивают фрагментацию сна и повышают постнагрузку левого желудочка. По степени клинических проявлений СОАС

классифицируется на легкое, среднетяжелое и тяжелое течение заболевания. Как было установлено, только 1 из 5-ти взрослых пациентов с СОАС имеет легкое течение болезни, в то время как 3-е из 5-ти демонстрируют значительную тяжесть заболевания. Тяжесть СОАС определяют величиной индекса апноэ/гипопноэ (ИАГ). При этом ИАГ=5–15 соб./ч расценивается как легкое течение, 15–30 соб./ч – как среднетяжелое, а более 30 соб./ч – как тяжелое течение [5].

Если клинически рассматривать весь спектр пациентов с СОАС, то возможно выделить ряд симптоматичных больных, у которых нет обструктивного апноэ, а вместо него основной причиной патологической цепочки является вибрация – храп – синдром повышенного сопротивления дыхательных путей ко входу [6]. Основным способом лечения СОАС на сегодняшний день является респираторная поддержка в режиме постоянного положительного воздушно-давления (англ. CPAP – Continuous Positive Airway Pressure), направленная на стабилизацию глоточного просвета. Считается доказанным, что CPAP-терапия обладает жизнесберегающим свойством в отношении пациентов с СОАС среднетяжелого и тяжелого течения [7].

ОАС как доминирующий фактор риска кардиоваскулярной патологии

Дисфункция эндотелия сосудов

Дисфункция эндотелия сосудов – наиболее частое клиническое проявление ССЗ, например АГ. Пусковыми механизмами эндотелиальной дисфункции являются существующее и прогрессирующее атеросклеротические повреждения сосудистой стенки. Гипоксия и гиперкапния, являющиеся отличительными чертами СОАС, служат потенциальными стимуляторами вазоактивных субстанций, инициирующих каскад механизмов повреждения эндотелия сосуда с повышением числа адгезивных молекул, играющих основную роль в патогенезе атеросклероза и кардиоваскулярных заболеваний. Так, например, проникновение моноцитов в эндотелий сосуда управляется существующими или циркулирующими лейкоцитами. «Моноцитарное проникновение» приводит к продукции ряда медиаторов воспаления, например фактора некроза опухоли- α (TNF- α) и интерлейкина (IL) - 1 [2, 3].

В исследованиях Dyugoskaya et al. обнаружено достоверное повышение числа адгезивных молекул, включая CD15 и CD11c моноцитов, а также уровня моноцитарного проникновения в человеческие клетки эндотелия у пациентов с СОАС. Более того, сообщается о накоплении активных форм кислорода (ROS) в моноцитах

и субпопуляции гранулоцитов [8]. Интересно, что CPAP-терапия вызывала достоверное подавление CD15 и CD11c экспрессии моноцитов и снижала продукцию ROS в активированных моноцитах CD11c+ у пациентов с СОАС [8]. Было установлено, что ОАС ассоциировано с высвобождением хемокинов, таких как IL-8 или моноцитарный хемоаттрактантный белок-1, адгезивных молекул (включая внутриклеточную адгезивную молекулу-1 (ICAM-1) и селектинов [9]. У пациентов с СОАС также исследовались уровни белка теплового шока 70 (HSP70) и TNF- α [10]. Базовый уровень HSP70 в моноцитах был достоверно выше у больных с апноэ сна и положительно коррелировал как с ИАГ, так и с временем нахождения пациентов на уровне артериальной сатурации <90% (TSpO₂<90%). В отличие от базового индуцированный уровень HSP70 моноцитов достоверно снизился у таких пациентов и имел обратную зависимость от ИАГ и TSpO₂<90%. Кроме того, уровни TNF- α имели обратную зависимость с возможностью синтеза HSP70 «de novo» (вновь) [10]. Снижение уровня нитритов и нитратов наблюдалось как у гипертензивных, так и у нормотензивных пациентов с СОАС, причем умеренная среднеточечная дилатация (FMD) (ультразвуковой параметр просвета сосуда в ответ на лекарственное, эндотелий-зависимое расширение) наблюдалась только в случае отсутствия кардиоваскулярных заболеваний [12, 13]. CPAP-терапия, проводимая 4 нед. в ограниченной группе (n=28) мужчин с апноэ сна, достоверно улучшила FMD. Однако прекращение CPAP-терапии приводило к достоверному ухудшению FMD уже через 1 нед., что говорит о ключевой роли эндотелиальной функции в физиологических изменениях у пациентов с СОАС [12].

Эндотелиальная дисфункция тем выраженнее, чем тяжелее СОАС. Установлено, что уровни базовых адгезивных молекул, таких как сосудисто-клеточная адгезивная молекула-1 (VCAM-1) и ICAM-1, достоверно коррелируют с тяжестью СОАС [9, 10]. Кроме того, существует строгая корреляция между тяжестью СОАС и уровнем рецептора IL-6 (sIL-6R), концентрацией IL-6 и TNF- α . В эксперименте на грызунах триггеры хронической ЦИГ усиливались в ответ на повышение уровня TNF- α . [14]. Механизмы эндотелиальной дисфункции пациентов с СОАС могут быть взаимосвязаны с воспалением и оксидативным стрессом.

Следует отметить, что эндотелиальная дисфункция у пациентов с СОАС может значительно ускорить наступление сердечно-сосудистых осложнений, таких как атеросклероз, миокардиальная ишемия, инсульт, аритмии и АГ.

Артериальная гипертензия

ОАС взаимосвязано с АГ [5, 15–17]. Риск развития гипертензии (начиная со среднетяжелого течения) у пациентов с СОАС многократно возрастает [18]. Несмотря на то, что СОАС и АГ часто развиваются одновременно, в настоящее время при наличии общих кардиоваскулярных заболеваний, таких как ожирение и метаболический синдром, установлена независимая ассоциация между ними. В Висконсинском когортном исследовании сна (Wisconsin Sleep Cohort Study) обнаружена достоверная устойчивая положительная корреляция между ИАГ и повышением АД, независимая от других известных факторов риска развития АГ [18]. Было установлено, что пациенты с СОАС с ИАГ>15 соб./ч имеют в 3,2 раза выше относительный риск развития АГ по сравнению с лицами без СОАС. Другая представительная исследуемая когорта пациентов демонстрировала устойчивую корреляцию взаимосвязи СОАС и АГ. Исследование здоровья

сердца и сна (ИЗСС, Sleep Heart Health Study), включавшее 2470 нормотензивных лиц, показало, что относительный риск развития АГ, соотносимый с ИАГ, не имеет достоверной зависимости от индекса массы тела (ИМТ) [18]. В противоположность сказанному, O'Connor et al. сообщают об обнаруженной новой ассоциации между тяжелым СОАС и АГ, независимой от ИМТ. Их исследования показывают, что у пациентов с СОАС с ИАГ \geq 30 соб./ч увеличивается относительный риск АГ в 1,5 раза. Очевидно, что имеющиеся расхождения в результатах исследований ассоциации СОАС и АГ связаны с различиями в дизайне исследований, популяционной выборке, выборке базового значения ИАГ [19]. Тем не менее положительный тренд взаимосвязи СОАС и АГ установлен во всех этих исследованиях.

Распространенность СОАС достоверно выше в группе пациентов с АГ, чем в общей популяции, в которой часто встречаются недиагностированные пациенты. Так, например, в одном из мультицентровых рандомизированных клинических исследований (РКИ) больные АГ были подвергнуты диагностике СОАС [20]. Интересно то, что 56% таких пациентов имели диагностические маркеры СОАС по результатам специализированного опроса и выполненного полисомнографического исследования. Этот показатель значительно выше существующих данных о распространенности СОАС в общей популяции (2–9%). Более того, уровни провоспалительных циркуляционных (кровяных) маркеров, включая высокочувствительный С-реактивный белок (hs-CRP), IL-6, IL-18, TNF- α и асимметричный диметиларгинин, были значительно выше у пациентов с АГ + СОАС, чем у пациентов с АГ без ОАС [21]. Было установлено, что TNF- α является воспалительным цитокином, независимо ассоциированным с СОАС или АГ [22–24]. В работах Li et al. убедительно показано повышение уровня TNF- α и нейропептида Y у пациентов с АГ + СОАС в сравнении с не имеющими СОАС, нормотензивными пациентами с СОАС и контрольной группой [25]. Эти маркеры системного воспаления у пациентов с АГ и СОАС дают понимание механизмов, лежащих в основе формирования значимых факторов развития патологических расстройств.

В дополнение к провоспалительным маркерам у пациентов с АГ отмечается повышенная симпатическая активность [2]. Такое ее повышение наблюдается как при наличии, так и при отсутствии СОАС [26, 27]. В работах O'Driscoll et al. исследовалась симпатическая активность подростков с диагностированным СОАС [28]. Обнаружены прочная ассоциация между уровнем норадреналина и ИАГ, а также достоверная взаимосвязь между адреналином и ИАГ. Эти данные подтверждают роль симпатической активации в формировании и развитии АГ у пациентов с СОАС. Повышение симпатической активности у больных АГ выше ее привычного уровня в часы бодрствования подтверждает предполагаемую взаимосвязь между СОАС и АГ.

Было показано, что CPAP-терапия достоверно снижает АД у пациентов с СОАС + АГ. На убедительной мультивыборке госпитальных пациентов с СОАС (Испания), получавших 3-месячный курс CPAP-терапии, было установлено достоверное снижение систолического и диастолического АД на 2,1 мм рт. ст. и 1,3 мм рт. ст. соответственно [29]. В аналогичном исследовании у 96 пациентов с лекарственно устойчивой АГ обнаруживалось достоверное снижение АД при проведении 3-месячной CPAP-терапии [30]. Интересно, что в ряде исследований установлено снижение уровня АД при проведении CPAP-терапии. Однако это не приводило к изменениям

уровней TNF- α и IL-6 [23]. Скорее всего, в будущих исследованиях постараются выявить возможные механизмы и вероятные воспалительные маркеры, вовлеченные в снижение уровней АД при проведении СРАР-терапии.

Миокардиальная дисфункция и аритмии

Известно, что чрезмерная симпатическая активация приводит к вентрикулярной дисфункции и аритмиям. Пациенты с СОАС тяжелого течения имеют высокую встречаемость предсердных фибрилляций (ПФ), эпизодов неустойчивой желудочковой тахикардии и комплексной эктопической активности по сравнению с пациентами без СОАС [30]. После поправки на возраст, пол, ИМТ и распространенность заболеваний сердца больные с СОАС тяжелого течения имеют относительный риск ПФ в 4,02 раза выше, чем контрольная группа. В большом когортном исследовании (n=3542) было установлено, что ОАС служит полезным предиктором ПФ независимо от ожирения. Неудивительно, что степень ночной десатурации как результат СОАС также является независимым предиктором случаев ПФ. Интерес представляет исследование, посвященное определению индекса миокардиальной производительности, или индекса Tei (комплексная оценка функционального состояния систолической и диастолической функции левого желудочка, по автору Chuwa Tei, 1995), у пациентов с СОАС. ИTei у пациентов с СОАС тяжелого течения был достоверно выше, чем при легком течении. Также в группах пациентов с СОАС среднетяжелого и тяжелого течения наблюдалась левожелудочковая диастолическая дисфункция, в то время как у пациентов с СОАС легкого течения показатели были нормальными. Кроме того, у пациентов с СОАС тяжелого течения часто обнаруживались умеренная левожелудочковая гипертрофия, утолщение межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка, увеличение его массы и соответственно индекса массы левого желудочка по сравнению с таковыми показателями у пациентов с СОАС среднетяжелого течения. Тяжелое течение СОАС всегда ассоциировалось с левожелудочковой гипертрофией, расширением левого и правого предсердия, гипертрофией правого желудочка. Достоверное уменьшение левожелудочковой гипертрофии обнаруживалось у пациентов с СОАС после 6-месячного использования СРАР-терапии, несмотря на отсутствие изменений в размерах предсердий. У пациентов с сочетанием ожирения и СОАС установлены достоверное снижение показателей фракции выброса и ударного объема левого желудочка в сравнении с таковыми у лиц с избыточным весом или сердечной патологией в «возрастной» контрольной группе. После проведения 6-месячной СРАР-терапии установлены достоверные уменьшение толщины межжелудочковой перегородки и увеличение ударного объема левого желудочка [31].

Аритмии сердца, ассоциированные с СОАС, являются следствием рефлекторного ответа на эпизод апноэ/гипопноэ. Они чаще наблюдаются в период сна. Повышение симпатической активности может приводить к повышенной возбудимости миокарда, лежащей в основе аритмий. Такие аритмии могут случаться даже при отсутствии анатомических дефектов проводящей системы сердца [5]. Утверждается, что тяжесть аритмии напрямую зависит от уровня снижения ночной сатурации крови и длительности эпизодов десатураций <90%. Такие индексы могут быть использованы как предикторы аритмии у пациентов с СОАС. Кроме того, СОАС должен быть использован как прогностический маркер для случаев послеоперационной аритмии у лиц, подверг-

шихся аортокоронарному шунтированию сердца [31]. Хотя точные механизмы, лежащие в основе развития сердечных аритмий при наличии СОАС, остаются невыясненными, повышение симпатического тонуса рассматривается как «основной виновник» таких событий. Для понятного объяснения и четкого разграничения рисков развития аритмий у пациентов с СОАС потребуются большие РКИ.

Миокардиальная ишемия

Существуют доказательства, указывающие на повышение риска ишемической болезни сердца (ИБС) у пациентов с СОАС, независимо от других причин кардиоваскулярной патологии [4, 31]. В ИЗСС была установлена взаимосвязь дыхательных расстройств во сне со всеми случаями смертей и особенно смертей, связанных с ИБС [32]. Интересно, что кальцификаты в коронарных артериях обнаруживались у 67% пациентов с диагностированным СОАС по сравнению с 31% пациентов без СОАС. Более того, степень кальцификации коронарных артерий была достоверно выше у пациентов с СОАС, чем у пациентов без апноэ. Такая взаимосвязь остается неизменной даже после поправки на возраст и пол и наблюдается при отсутствии существующих коронарных заболеваний. В экспериментах на лабораторных животных (крысах) по созданию хронической интермиттирующей гипоксии в первую неделю гипоксического воздействия возникло выраженное повреждение функции гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы (HPA – hypothalamic-pituitary-adrenal) [33]. Такие изменения являлись результатом повышенной сенситизации HPA под действием острого стресса и увеличения выброса адренокортикотропного гормона. Повышение сенситизации HPA, возможно, имеет центральный механизм действия, объясняющий общее возрастание рисков развития ССЗ.

Как было установлено, ОАС замедляет восстановление вентрикулярной функции после острого инфаркта миокарда (ИМ) [32]. Такой феномен хорошо согласуется как с частыми эпизодами миокардиальной ишемии, так и с гемодинамическими и нейрогуморальными нарушениями в ночное время. Это достоверно повышает число случаев развития сердечных аритмий ночью у пациентов с СОАС [3]. Было установлено, что воспаление является потенциальным медиатором ишемии миокарда. Из клеточных механизмов, свойственных для ишемии миокарда, гипоксия-индуцибельный фактор 1- α (HIF-1 α) и эндотелиновая система играют важную роль в повреждении миокарда у пациентов с СОАС [34]. Подобно своему полезному действию при гипертензии и аритмии, СРАР-терапия, проводимая более 4 ч на ночь у пациентов с СОАС, достоверно уменьшает признаки раннего атеросклероза, толщину комплекса интима/медиа и собственную толщину артериальной стенки (исследуемую посредством оценки пульсовой волны), снижает уровни hs-CRP и катехоламинов в сравнении с контролем. Также СРАР-терапия, проводимая более 4 ч на ночь, заметно снижала АД, уровни общего холестерина, HIF-1 α и резистентность к инсулину у пациентов с тяжелым течением СОАС и метаболическим синдромом. В противоположность сказанному, в ряде других независимых исследований не удалось установить достоверного изменения уровней hs-CRP, IL-6, адипонектина и γ -интерферона после 4 нед. проводимой СРАР-терапии у пациентов с СОАС [35]. Вероятно, потребуются более масштабные РКИ для установления механизмов действия.

Очевидно, что оксидативный стресс вносит значительную лепту в потенциальные механизмы возникно-

вения ИБС и ишемии миокарда. ЦИГ, существующая при СОАС, лежит в основе повышенной продукции ROS. Изменение реакции сосудистой стенки также обусловлено увеличением продукции ROS. В опыте на лабораторных мышцах, подвергавшихся 14-дневному воздействию хронической ЦИГ, наблюдалось усиление вазоконстрикции [36]. Установлено, что лабораторные животные с неповрежденной СНС отвечали на продукцию норадреналина изменением сосудистого сопротивления, в то время как мыши с поврежденной СНС из-за хронической ЦИГ отвечали только на высокие дозы норадреналина. Интересно, что ответ на ацетилхолин в обеих группах оставался неизменным. Такие изменения в системе баланса вазоконстрикция/вазодилатация при СОАС играют важную роль и выступают факторами риска ишемического повреждения миокарда.

Сердечная недостаточность

СН обычно является закономерным результатом длительного существования у пациента ОАС. Учитывая то, что независимая ассоциация обнаружена в случае как СОАС, так и ССЗ, не вызывает удивления факт существования независимой ассоциации СОАС с СН [36–39].

В ИЗСС у 58% мужчин с тяжелым течением СОАС установлена СН, которая не обнаруживалась у пациентов без апноэ сна [37]. Интересно, что у пациентов, перенесших ИМ (постинфарктные больные), наличие СОАС тяжелого течения достоверно на 15,9% повышало риск серьезных нежелательных явлений (СНЯ) по сравнению с пациентами с СОАС легкого и среднетяжелого течения (3,3%) [40]. СНЯ включали в себя повторные ИМ, не запланированные реваскуляризации целевых сосудов, госпитализации по поводу СН, смерть. В ходе 18-месячного наблюдения было установлено, что у пациентов с СОАС тяжелого течения наблюдается достоверно низкая выживаемость (по причине высокой частоты СНЯ) по сравнению с пациентами с СОАС легкого и среднетяжелого течения [40].

Распространенность СОАС среди больных СН составляет от 15 до 50% [39]. При явлениях СОАС стабильность ВДП переменна и может быть серьезно скомпрометирована при явлениях СН. Повышение «давления заклинивания» в позиции на спине в период сна может способствовать повышению коллапсов ВДП [38]. ОАС чаще наблюдается у мужчин с СН, чем у женщин [39]. Интересно, что у пациентов с конкурентной систолической и диастолической недостаточностью наблюдается достоверно более высокая встречаемость СОАС. Однако, несмотря на существующие усилия, значительная группа пациентов с СН + СОАС остается недиагностированной и неучтенной [38]. Интерес представляют исследования по оценке смертности в группе пациентов с СН, имеющих и не имеющих СОАС [41]. В таких исследованиях у пациентов с СН + СОАС тяжелого течения обнаруживалась достоверно более высокая смертность. Объяснялось это существованием механизмов взаимосвязи СН и СОАС. Они включали в себя повышение симпатического тонуса, оксидативный стресс и воспалительную реакцию [39].

Отмечено, что лечение пациентов с СН + СОАС методом CPAP-терапии способно повышать фракцию выброса левого желудочка. Однако в ходе 3-месячного пилотного исследования CPAP-терапии у пациентов с СН + СОАС со стабильной систолической функцией не удавалось достичь желаемого эффекта [42]. Полезность и преимущества CPAP-терапии у больных с СН + СОАС требуют дальнейшего изучения.

Заключение

Существующие данные о влиянии СОАС на пациентов терапевтического профиля с различными коморбидными патологиями позволяют сделать несколько простых и вполне обоснованных выводов. Во-первых, активация СНС при СОАС существенно суживает сосуды, повышает АД и ЧСС, что оказывает достоверное влияние на дисфункцию эндотелия сосудов, способствует развитию АГ, сердечных аритмий и СН. Во-вторых, ЦИГ, доказанная при СОАС, способствует сосудистому воспалению посредством продукции VCAM-1 и ICAM-1, IL-6 (sIL-6R), TNF- α , hs-CRP, адипонектина, γ -интерферона, ROS. В-третьих, CPAP-терапия пациентов с СОАС убедительно демонстрирует жизнесберегающий эффект, основанный на устранении доминирующих факторов риска кардиоваскулярной патологии, особенно в случае среднетяжелого и тяжелого течения заболевания.

Очевидно, что включение доминирующих маркеров СОАС в программы комплексной оценки факторов риска возникновения ССЗ у пациентов терапевтического профиля позволяет проводить раннюю диагностику, профилактику и лечение кардиоваскулярных осложнений, что на сегодняшний день является приоритетной задачей здравоохранения в Российской Федерации.

Литература

1. Roger V.L., Go A.S., Lloyd-Jones D.M. et al. Heart disease and stroke statistics: 2011 update // *Circulation*. 2011. Vol. 123. P. 18–209.
2. Butt M., Dwivedi G., Khair O., Lip G.Y.H. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease // *Int. J. Cardiol.* 2010. Vol. 139. P. 7–16.
3. Fava C., Montagnana M., Favalaro E.J., Guidi G.C., Lippi G. Obstructive sleep apnea syndrome and cardiovascular diseases // *Semin. Thromb. Hemost.* 2011. Vol. 37. P. 280–297.
4. Shahar E., Whitney C.W., Redline S. et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: Cross-sectional results of the sleep heart health study // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001. Vol. 163. P. 19–25.
5. Young T. Epidemiology of obstructive sleep apnea: A population health perspective // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002. Vol. 165. P. 1217–1239.
6. Guilleminault C., Stoohs R., Clerk A., Cetel M., Maistros P. A cause of excessive daytime sleepiness. The upper airway resistance syndrome // *Chest*. 1993. Vol. 104. P. 781–787.
7. Jean-Louis G., Brown C.D., Zizi F. et al. Cardiovascular disease risk reduction with sleep apnea treatment // *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* 2010. Vol. 8. P. 995–1005.
8. Dyugovskaya L., Lavie P., Lavie L. Increased adhesion molecules expression and production of reactive oxygen species in leukocytes of sleep apnea patients // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002. Vol. 165. P. 934–939.
9. Kent B.D., Ryan S., McNicholas W.T. Obstructive sleep apnea and inflammation: Relationship to cardiovascular co-morbidity // *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2011. Vol. 178. P. 475–481.
10. Lavie L., Dyugovskaya L., Golan-Shany O., Lavie P. Heat-shock protein 70: Expression in monocytes of patients with sleep apnoea and association with oxidative stress and tumour necrosis factor- α // *Sleep Res.* 2010. Vol. 19. P. 139–147.
11. Mohsenin V., Urbano F. Circulating antiangiogenic proteins in obstructive sleep apnea and hypertension // *Respir. Med.* 2011. Vol. 105. P. 801–807.
12. Ip M.S., Tse H.F., Lam B., Tsang K.W., Lam W.K. Endothelial function in obstructive sleep apnea and response to treatment // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004. Vol. 169. P. 348–353.
13. Chung S., Yoon I.Y., Lee C.H., Kim J.W. The association of nocturnal hypoxemia with arterial stiffness and endothelial dysfunction in male patients with obstructive sleep apnea syndrome // *Respiration*. 2010. Vol. 79. P. 363–369.
14. Del Rio R., Moya E.A., Iturriaga R. Differential expression of pro-inflammatory cytokines, endothelin-1 and nitric oxide synthases in the rat carotid body exposed to intermittent hypoxia // *Brain Res.* 2011. Vol. 1395. P. 74–85.
15. Das A.M., Khayat R. Hypertension in obstructive sleep apnea: Risk and therapy // *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* 2009. Vol. 7. P. 619–626.
16. Devulapally K., Pongonis R.Jr., Khayat R. OSA: The new cardiovascular disease: Part II: Overview of cardiovascular diseases associated with obstructive sleep apnea // *Heart Fail. Rev.* 2009. Vol. 14. P. 155–164.
17. Budhiraja R., Budhiraja P., Quan S.F. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disorders // *Respir. Care*. 2010. Vol. 55. P. 1322–1332.

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

Боль в горле. Применение препарата Стрепсилс Интенсив (флурбипрофен)

К.м.н. **Е.М. Трубушкина**, профессор **В.И. Кошель**

ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России

Одним из поводов обращения больного к врачу является болевой синдром в горле, изолированный или в сочетании с другими признаками (общее недомогание, кашель, повышение температуры тела и др.). Задача врача в данной ситуации сводится к определению причины боли в горле и назначению при необходимости адекватного лечения.

Жалобы на боль в горле встречаются при многих заболеваниях глотки и гортани, полости рта, мышц, клетчатки и лимфатических узлов шеи, щитовидной железы, шейного отдела позвоночника, боль часто сопровождается неспецифические инфекции верхних дыхательных путей или острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) [1, 3].

Часто боль в горле может быть вызвана и другими причинами, не связанными с бактериальными или вирусными агентами. Это может быть переохлаждение слизистой оболочки (СО) глотки (холодное питье, мороженое). Термические (горячая пища) и химические (кислоты, щелочи) ожоги СО глотки, а также ее раздражение спиртосодержащими жидкостями, табачным дымом и чрезмерным употреблением пряностей приводят к появлению болевого симптома в горле [2, 5].

Боль в горле может носить и рефлекторный характер при заболеваниях, например, желудка и органов средостения. Этиологическим моментом появления данного синдрома могут быть воспалительные процессы, опухоли, травмы и другие причины.

В большинстве случаев вопросы диагностики успешно решаются уже на основании рутинного обследования больного (данные анамнеза, осмотра, общеклинические лабораторные исследования, лучевые методы диагностики). В ряде случаев для исключения патологии со стороны внутренних органов и систем прибегают к консультации врачей смежных специальностей (эндокринолога, инфекциониста, гематолога, дерматовенеролога, гастроэнтеролога). Трактовка полученных данных и определяет лечебную тактику [1, 5].

В силу ряда анатомических особенностей СО верхних дыхательных путей является областью, в которой инфекция и воспаление находят исключительно благоприятные условия. Она наименее чувствительна к системным препаратам, но в то же время структура СО дыхательных путей особенно подходит для местного лечения, т. к. лекарственные вещества действуют непосредственно в зоне воспаления.

При дыхании контактирующие со СО респираторного тракта инфекционные агенты либо подвергаются немедленному уничтожению, либо остаются в верхних дыхательных путях как сапрофиты. Альтернативным вариантом для вдыхаемых бактерий и вирусов является воспалительный процесс как результат ослабления мест-

ной защиты организма при высокой патогенности микроорганизмов [4, 6].

Воспалительный процесс является нормальной реакцией СО на инфекцию, что обычно приводит к уничтожению возбудителей. Воспаление включает сложные гемодинамические и клеточные защитные механизмы. В зоне инфекционного поражения усиливается кровоток, изменяется проницаемость сосудов, увеличивается выход клеток крови (макрофагов, лимфоцитов, нейтрофилов) через сосудистую стенку. При этом активизируется цепь защитных реакций – выделение медиаторов воспаления, свободных радикалов, что в целом оказывает положительное влияние на патологический процесс. Однако продолжительное присутствие высокоактивных клеток и свободных радикалов в области воспаления приводит к неконтролируемой реакции, серьезному и даже необратимому повреждению тканей из-за переокисления клеточных мембран и разрушения коллагена [4].

Размножение и рост микроорганизмов запускают процессы активации клеток воспаления с развитием локальной воспалительной реакции, высвобождением медиаторов, которые, в свою очередь, вызывают глубокое повреждение СО, вплоть до ее деструкции. В результате появляются такие клинические симптомы, как ощущение першения, дискомфорта, трудность при глотании, боль в горле. Воспалительная реакция и инфекционный процесс не просто взаимодействуют, а усиливают друг друга, приводя к развитию порочного круга, который способствует дальнейшему развитию патологии СО и суперинфекции верхних дыхательных путей [3].

Лечение воспалительных заболеваний респираторного тракта включает в себя этиотропную, патогенетическую и симптоматическую терапию. Сложность ситуации с терапией данной патологии заключается в том, что до сих пор отсутствуют единые стандарты лечения, четко регламентирующие назначение того или иного препарата, той или иной схемы лечения. Основная группа лекарственных средств, выпускаемых для лечения острых воспалительных заболеваний глотки, относится к группе безрецептурного отпуска и применяется пациентами самостоятельно, без согласования с врачом. Но и специалисту зачастую бывает трудно ориентироваться в огромном количестве препаратов для купирования боли в горле [1].

Назначение препаратов системного действия при наиболее распространенных воспалительных заболеваниях верхних дыхательных путей не всегда рационально и обоснованно с учетом локального характера инфекционного процесса, а также возможного риска развития осложнений и системных побочных эффектов. Назначение

**УНИКАЛЬНЫЙ
ПРЕПАРАТ***



Реклама

**Содержит активное вещество –
флурбипрофен**



- Помогает лечить горло быстро и надолго**
- Показан при боли в горле вирусного и бактериального происхождения***

Фармакотерапевтическая группа: НПВП Рег.Уд ЛСР-000884/09
Реклама. Номер материала :000299 Дата выхода: январь 2015

*По данным IMS Health от 15 марта 2013 Стрепсилс Интенсив является единственным таблетированным лекарственным средством, обращающимся на территории РФ, от боли в горле с флурбипрофеном.

**согласно инструкции действие препарата Стрепсилс Интенсив наступает через 30 минут после начала рассасывания таблетки в полости рта и продолжается в течение 2-3 часов.

***Sedinkin AA, Baladin AV and Dimova AD. Results of an prospective controlled randomized comparative trial of efficacy and tolerance of sublingual tablets flurbiprofen (Strepfen) and paracetamol in patients with throat pain in acute infectious-inflammatory diseases of the upper respiratory tracts Vestn Otorhinolayngol 2004;5:52-3

ПРЕДНАЗНАЧЕНО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ

ние препаратов местного действия дает позитивный терапевтический эффект.

В качестве этиотропной терапии применяют группу антисептиков и антибиотиков. Местные антимикробные препараты могут назначаться в виде полосканий, инсуффляций, ингаляций, а также леденцов или таблеток для рассасывания. В состав этих препаратов обычно входит одно или несколько антисептических средств (хлоргексидин, гексэтидин, бензидамин, амбазон, тимол и его производные, спирты, препараты йода), эфирные масла, местные анестетики (лидокаин, тетракаин, ментол), реже антибиотики (фузафунгин, фрамицетин) или сульфаниламиды, дезодорирующие средства. Препараты также могут содержать лизаты бактерий (имудон), природные антисептики (экстракты растений, продукты пчеловодства), синтезированные факторы неспецифической защиты СО, обладающие еще и противовирусным действием (лизоцим, интерферон), витамины (аскорбиновая кислота). Препараты, содержащие растительные антисептики и эфирные масла, достаточно эффективны, но их назначение противопоказано пациентам, страдающим аллергией [6].

В качестве патогенетической терапии используют в основном противовоспалительные препараты. Симптоматическая терапия заключается в назначении анальгезирующих и местноанестезирующих препаратов.

Противовоспалительная терапия направлена в первую очередь на блокаду каскада медиаторных реакций, усиливающих воспалительную реакцию. Это ведет к купированию таких основных симптомов воспаления, как боль, отек, расширение сосудов СО. Поэтому противовоспалительная терапия должна являться непременным звеном терапии заболеваний горла.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) ингибируют синтез простагландинов, угнетают активность циклооксигеназы, перекисное окисление липидов, влияют на кининовую систему. Все это делает их мощным средством купирования такого симптома, как боль в горле.

НПВП по механизму своего действия делятся на 2 группы. 1-я группа – активные ингибиторы синтеза простагландинов (ибупрофен, флурбипрофен, диклофенак). Они наиболее активны при остром воспалении. 2-я группа – сравнительно слабые ингибиторы синтеза простагландинов (индометацин, пироксикам, фенилбутазон). Эти препараты малоактивны при остром воспалении, но весьма эффективны при хроническом.

Естественно, при лечении острых воспалительных заболеваний глотки предпочтение отдается средствам 1-й группы, топическим НПВП.

Флурбипрофен входит в состав препарата **Стрепсилс Интенсив**, выпускаемого в виде таблеток для рассасывания. Флурбипрофен относится к классу НПВП. Содержание его в одной таблетке составляет 8,75 мг. Результаты исследований четко продемонстрировали, что данная однократная доза флурбипрофена является оптимальной для достижения клинической эффективности при сохранении хорошего профиля безопасности. Форма выпуска – таблетки для рассасывания позволяют препарату действовать непосредственно в месте локализации патологического процесса. Препарат снижает отечность СО глотки на срок до 4–6 ч, что значительно облегчает затрудненное глотание, и способен быстро подавлять воспалительный процесс, возникший в результате действия как вирусов, так и бактерий [9].

Стрепсилс Интенсив рекомендуется применять взрослым и детям старше 12 лет по одной таблетке каж-

дые 3–6 ч. Таблетки необходимо рассасывать до полного растворения. При рассасывании следует пережевывать таблетку по всей полости рта во избежание повреждения слизистой в месте рассасывания. Не следует употреблять более 5 таблеток в течение 24 ч. Не следует принимать таблетки более 3 дней. Также не следует превышать указанную в инструкции дозировку препарата. При сохранении высокой температуры тела, головной боли или других нежелательных явлений необходимо обратиться к врачу [8].

Основным в механизме действия Стрепсилс Интенсив является угнетение синтеза простагландинов, которые являются медиаторами воспаления и боли. Высокая степень безопасности препарата объясняется его преимущественным действием на местном уровне, концентрация флурбипрофена в системном кровотоке мала, поэтому вероятность возникновения побочных реакций низка. Сравнительное исследование (одноцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое) показало, что Стрепсилс Интенсив значительно уменьшает боль в горле через 15 мин после приема. Этот эффект сохраняется до 3 ч [7]. Таким образом, Стрепсилс Интенсив является оптимальным препаратом для купирования болевого симптома в горле.

Применение препарата показано в качестве патогенетического и симптоматического средства для купирования боли в горле при инфекционно-воспалительных заболеваниях полости рта и глотки, а также при воспалительных состояниях СО глотки, вызванных неинфекционными факторами. В случае сочетания болей в горле со значительным повышением температуры тела необходима консультация врача.

Больным сахарным диабетом следует учесть, что каждая таблетка содержит 2,5 г сахара. Также, при необходимости определения уровня 17-кетостероидов, препарат следует отменить за 48 ч до исследования [10].

Помимо фармакотерапии для купирования боли в горле продолжают применяться средства домашней и народной медицины. Отношение к традиционному полосканию горла далеко неоднозначно. По статистике, больше 90% пациентов, обращающихся к врачу с жалобами на боль в горле, сами многократно полоскали горло растворами соли, соды или настоями трав.

СО глотки в норме вырабатывает слизь и должна быть покрыта слизью. Это нормальное физиологическое состояние данной ткани организма. Слизь является важным компонентом организма и, в частности, СО глотки. У слизи множество функций. Самая элементарная из них – механическая защита эпителия слизистой от повреждающих факторов, попадающих в глотку. Например, микробы, попадая в толщу слизи, теряют активность и погибают из-за отсутствия там свободного кислорода. Кроме того, СО глотки и небные миндалины вырабатывают интерферон, лизоцим, иммуноглобулины, обеспечивая тем самым местный иммунитет. Слизь содержит лимфоциты, которые являются иммунокомпетентными клетками [4].

Пациенты, которые для лечебных, по их мнению, целей полощут глотку, используя различные прижигающие жидкости (агрессивные антисептические растворы: калия перманганат, нитрофурацилин, концентрированные растворы соли и соды), наносят большой вред СО глотки. Воспаленная, сухая, покрытая микротрещинами СО глотки не в состоянии защитить организм от проникновения в глубже лежащие ткани и кровеносное русло болезнетворных микробов. Это способствует распространению инфекции в организме, нарушениям в иммунной

системе, особенно страдает местный иммунитет, может развиваться вторичный иммунодефицит [6]. В то же время полоскание растворами или настоями таких трав и растений, как календула, ромашка, эвкалипт, способствует элиминации патогенного возбудителя и приводит к купированию явлений воспаления в глотке.

Чрезвычайно важно учитывать и отношение пациентов к этой проблеме. Известно, что пациенты в значительно большей степени по сравнению с врачами склонны считать, что при боли в горле необходимо применение полосканий, которые, по их мнению, способствуют ускорению выздоровления.

Разумеется, самые эффективные местные препараты не заменят полностью потребности в системном введении антибиотиков при ангине и фарингитах, вызванных β-гемолитическим стрептококком группы А.

Таким образом, современные достижения клинической иммунологии и оториноларингологии позволили ответить на многие вопросы о физиологической роли СО респираторного тракта, этиологии и патогенезе ее воспаления.

В последнее время усилился интерес к назначению местной медикаментозной терапии, т. к. неоправданное применение системных препаратов при воспалении СО верхних дыхательных путей способствовало росту штаммов возбудителей, резистентных к основной массе антибактериальных средств, возможному развитию осложнений и иммунодефицита на фоне лечения, в частности, системными антибиотиками.

Развитие клинической фармакологии привело к внедрению в практику разнообразных препаратов, дей-

ствующих непосредственно в зоне инфекции, т. е. на СО, оказывающих антибактериальное, противовоспалительное действие, восстанавливающих механизм местной иммунной защиты.

Литература

1. Барьерная роль слизистой оболочки и ее лечение при воспалительных заболеваниях верхних дыхательных путей: Методические рекомендации / М.М. Сергеев. Краснодар: Экоинвест, 2004. С. 8–9.
2. Быкова В.П. Структурные основы мукозального иммунитета верхних дыхательных путей // Российская ринология. 1999. № 1. С. 5–9.
3. Лопатин А.С. Лечение острого и хронического фарингита // РМЖ. 2001. Т. 9. № 16–17. С. 58–61.
4. Принципы этиопатогенетической терапии острых фарингитов: Методические рекомендации / С.В. Рязанцев, В.И. Кочеровец. СПб.: Национальный регистр лечения синуситов, 2007. С. 24–25.
5. Фарингит / М.С. Плужников, Н.В. Панова, М.Я. Левин и др. СПб. Диалог, 2006. 120 с.
6. Юрьев К.Л. Новый подход к симптоматическому лечению при боли в горле // Украинский медицинский часопис. 2005. XI/XII. № 6 (50). С. 65–69.
7. Benrimoj S.I., Langford J.H., Christian J. et al. Efficacy and tolerability of the anti-inflammatory throat lozenge Flurbiprofen 8,75 mg in the treatment of sore throat // Clin Drug Invest. 2001. Vol. 21 (3). P. 183–193.
8. Blagden M., Christian J., Miller K., Charlesworth A. Multidose flurbiprofen 8,75 mg lozenges in the treatment of sore throat: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in UK general practice centres // Int. J. Clin Pract. 2002. Vol. 56 (2). P. 95–100.
9. Christian J., Largey P.M., Shaw H. et al. Local and general tolerability of flurbiprofen lozenges in healthy volunteers / Poster presented at XXIX National Congress of the Italian Society of Pharmacology. Florence, Italy, 20–23 June 1999.
10. Sefia E., Mann A., Lambkin R., Balasingham S., Oxford J., Simpson M., Shephard A., Goulder M. Flurbiprofen lozenges rapidly reduce levels of prostaglandin E in human respiratory cells in vitro // Annual Scientific Meeting of the British Pain Society. Glasgow, UK, 24.–27 April 2007.



The image shows a screenshot of the website www.RMJ.ru. The page features a blue header with the website name and navigation links. A search bar is located in the top right corner. The main content area is divided into several sections:

- Left sidebar:** Contains navigation links such as "Текущий номер", "Архив журналов по годам", "Подписка", "Контакты", "О журнале", "Выставки", "Полезная информация", "Опросы", "Форум", and "Банерная система".
- Top center:** Displays the date "02 октября 2013 г., № 23".
- Article teasers:** Two featured articles are shown: "Акушерство. Гинекология" (Obstetrics and Gynecology) and "№ 24, 2013. Педиатрия" (Pediatrics). Each includes a small image and a brief description of the content.
- Right sidebar:** Contains "Последние темы форума:" (Latest forum topics) and "Новости" (News) sections.
- Bottom section:** Includes a "Подписка на рассылку новостей" (Subscribe to newsletter) form with fields for name and email, and a "DS" logo.

At the bottom of the page, there is a footer with contact information and a list of other journals published by the publisher.

Значение мукоактивных препаратов в терапии ХОБЛ

Профессор С.Н. Авдеев

ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, Москва

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – заболевание, характеризующееся ограничением воздушного потока с развитием не полностью обратимой бронхиальной обструкции. Ограничение воздушного потока прогрессирует и связано с усиленным патологическим воспалительным ответом дыхательных путей на повреждающие частицы или газы [1, 2].

Курение и другие ингаляционные раздражители инициируют развитие воспалительного ответа в дыхательных путях и легочной паренхиме. Воспаление у «здоровых» курильщиков по составу клеточных элементов, медиаторов и протеаз очень похоже на воспаление у пациентов с ХОБЛ, но менее выражено [3, 4]. Поэтому полагают, что воспаление в дыхательных путях и паренхиме при ХОБЛ представляет собой усиленный хронический воспалительный ответ на раздражители (такие как табачный дым) [5]. Механизм такого усиления, или амплификации, пока остается не до конца изученным, он может детерминироваться генетическими факторами [6], латентными вирусными инфекциями [7] и нарушением активности деацетилазы гистонов [8].

Воспалительный инфильтрат в дыхательных путях пациентов с ХОБЛ обычно состоит из нейтрофилов, макрофагов и Т-лимфоцитов (CD4+ и CD8+). Данное воспаление может разрешаться или приводить к фиброзу, протеолизу и ремоделированию. Анализ бронхиальных биопсий и индуцированной мокроты у бросивших курить демонстрирует схожий воспалительный процесс, что предполагает персистенцию воспаления даже после прекращения действия ингаляционных раздражителей (курения) [9]. J.C. Hogg et al. показали, что по мере возрастания тяжести ХОБЛ происходят прогрессирующее утолщение стенки бронха, вызванное аккумуляцией клеток воспаления, а также накопление избытка слизи в просвете бронха [4].

Патофизиология бронхиальной гиперсекреции и дискринии при ХОБЛ

Секрет дыхательных путей – смесь жидкой составляющей (вода, ионы и растворимые медиаторы), клеток воспаления и муцинов. Аккумуляция секрета внутри просвета дыхательных путей может являться результатом повышенной продукции и секреции муцина [10], сниженных мукоцилиарного клиренса [11] и/или деградации муцина в дыхательных путях [12]. Воспаление приводит к гиперпродукции секрета, цилиарной дисфункции, изменению состава и биофизических свойств секрета дыхательных путей [13].

Воспалительные клетки, особенно нейтрофилы, которые рекрутируются в дыхательные пути для борьбы с инфекционными факторами, высвобождают провоспалительные медиаторы, которые, в свою очередь, повреждают эпителий и привлекают еще больше воспалительных клеток. Кроме того, вследствие гибели нейтрофилов также высвобождаются ДНК [14] и филаменты

актина (F-актина). ДНК и F-актин полимеризируются и формируют вторичную ригидную «сеть» внутри бронхиального секрета [15, 16]. Благодаря ферменту миелопроотеиназе, также высвобождающейся из нейтрофилов, секрет дыхательных путей приобретает зеленоватый цвет, что позволяет называть мокроту слизисто-зеленой. При выраженном инфекционном процессе дыхательных путей мокрота приобретает зеленый, коричневый цвета, т. е. становится гнойной.

Увеличение количества (гиперсекреция) и вязкости секрета (дискриния) приводят к развитию обструкции дыхательных путей вследствие действия нескольких механизмов: повышенная продукция слизи способствует интралюминальной окклюзии дыхательных путей [4]; утолщение эпителия уменьшает площадь их просвета [18]; повышенное содержание слизи в просвете дыхательных путей нарушает их поверхностное натяжение, что является предрасполагающим фактором к развитию экспираторного коллапса [19].

J.C. Hogg et al. на основе гистологического изучения материала ткани легких, полученной во время оперативной редукции легочного объема у 100 больных ХОБЛ, продемонстрировали зависимость между морфологическими изменениями малых дыхательных путей и долгосрочной летальностью пациентов [20]. Интересно отметить, что в данном исследовании единственным морфологическим параметром, связанным с прогнозом у больных, оказалась выраженность окклюзии малых дыхательных путей экссудатом, содержащим слизь, чего не было выявлено для всех остальных индексов воспаления дыхательных путей [20].

Значение повышенной продукции мокроты у пациентов с ХОБЛ

Откашливание мокроты является частым признаком многих бронхолегочных заболеваний [21, 22]. Хорошо известно, что при ХОБЛ гиперсекреция слизи способствует ухудшению течения заболевания и делает пациента более склонным к инфекциям дыхательных путей [23]. В исследовании P.R. Burgel et al. на основе когорты из 433 больных ХОБЛ (средний возраст – 65±11 лет, средний объем форсированного выдоха за 1-ю с – 50±20%) проводилось сравнение пациентов с наличием хронического кашля и продукции мокроты (n=321) и без данных признаков (n=112) [24]. Единственным показателем, независимо ассоциированным с хроническим кашлем и продукцией мокроты, явилось общее число обострений ХОБЛ. Частые обострения (2 и более за 1 год) достоверно чаще отмечались у больных с признаками хронического бронхита: 55% против 22% в группе пациентов без кашля и мокроты (p<0,0001).

В ряде эпидемиологических исследований было показано, что имеется довольно сильная взаимосвязь между повышенной продукцией мокроты и неблагоприятными исходами у больных ХОБЛ. В исследовании,

изучавшем летальность от ХОБЛ в 6 американских городах, респираторные симптомы (в т. ч. продукция мокроты) оказались значимыми предикторами летальности больных, независимыми от их легочной функции [25]. В исследовании Copenhagen City Heart Study хроническая гиперпродукция бронхиального секрета имела достоверную и значимую взаимосвязь как с ускоренным снижением легочной функции, так и с повышенным риском развития обострений и госпитализаций больных ХОБЛ [26, 27].

Значительный интерес представляет анализ международной базы данных European Community Respiratory Health Survey, включавшей около 5 тыс. человек из 12 стран в возрасте от 20 до 44 лет с нормальной легочной функцией (без респираторных заболеваний на момент включения в исследование). Наблюдение проводилось с 1991 по 2002 г., задачей анализа являлась проверка гипотезы о кашле и продукции мокроты как независимых предикторов развития ХОБЛ [28]. Было выявлено, что у молодых людей с персистирующим кашлем и продукцией мокроты в конце периода наблюдения диагноз ХОБЛ был поставлен в 3 раза чаще, чем у индивидуумов без данных симптомов, независимо от статуса курения [28].

Мукоактивные препараты в терапии ХОБЛ

К числу мукоактивных препаратов, оказывающих влияние на свойства бронхиального секрета, относят лекарственные средства с различными механизмами действия: муколитики (разрушают полимерные связи бронхиального секрета), мукокинетики (усиливают мукоцилиарный транспорт), экспекторанты (повышают гидратацию секрета) и мукорегуляторы (регулируют метаболизм компонентов секрета) (табл. 1) [23]. Мукоактивные препараты уменьшают вязкость мокроты [29], улучшают мукоцилиарный транспорт [30] и уменьшают

адгезию бактерий (таких как *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*) к эпителиальным клеткам дыхательных путей [31]. Действие мукоактивных препаратов не ограничивается только их влиянием на компоненты бронхиального секрета. Некоторые препараты обладают противовоспалительными, а также прямыми и непрямыми антиоксидантными свойствами [29, 32].

Мукоактивные препараты в течение многих десятилетий используются для терапии хронического бронхита, ХОБЛ, бронхоэктатической болезни и других заболеваний легких. Несмотря на длительную историю применения данных препаратов, исследований, посвященных изучению их эффективности при ХОБЛ, выполненных на высоком уровне, пока немного [1]. Тем не менее мукоактивные препараты очень широко используются в рутинной клинической практике при лечении ХОБЛ. В качестве примера можно привести недавно опубликованные данные исследования UPLIFT [33]. В 4-летнем (с 2002 по 2007 г.) исследовании эффективности тиотропия бромида принимали участие около 6 тыс. пациентов с ХОБЛ. Согласно протоколу исследования они могли получать любую терапию, кроме антихолинергиков [33]. На момент включения в исследование мукоактивные препараты принимали около 7% пациентов, однако в течение периода исследования доля больных, принимавших данные препараты, увеличилась до 27%.

Фармакологические свойства эрдостеина

Недавно в нашей стране был зарегистрирован новый мукоактивный препарат для терапии больных ХОБЛ – **эрдостеин**, который относится к классу муколитиков (табл. 1). Эрдостеин является тиоловым производным и содержит 2 заблокированные сульфгидрильные группы. Эрдостеин быстро и активно метаболизируется в печени, в результате чего превращается в биологически активный метаболит – N-тиодигликолил-

Таблица 1. Мукоактивные препараты и механизмы их действия

Мукоактивные препараты	Потенциальные механизмы действия
Муколитики	
N-ацетилцистеин	Разрушение бисульфидных связей полимеров муцина
Эрдостеин	Разрушение бисульфидных связей полимеров муцина, модуляция продукции слизи и усиление мукоцилиарного транспорта
Дорназа альфа	Разрушение «сети» ДНК секрета и снижение его вязкости
Гельзолин	Разрушение поперечных связей F-актина
Тимозин b4	Разрушение поперечных связей F-актина
Декстран	Нарушение водородных связей секрета, осмотическое притяжение воды в просвет дыхательных путей
Гепарин	Нарушение нековалентных (водородных и ионных) связей секрета, осмотическое притяжение воды в просвет дыхательных путей
Мукокинетики	
Амброксол	Стимуляция продукции сурфактанта и ингибирование нейрональных натриевых каналов
Сурфактант	Снижение адгезии слизи к эпителию
Бронхолитики	Повышение экспираторного воздушного потока и улучшение кашлевого клиренса
Эспекторанты	
Гипертонический раствор	Повышение секреции жидкости и/или гидратации
Гвайфенезин	Стимуляция секреции и снижение вязкости слизи
Денуфозол	Активация альтернативных хлорных каналов, повышение гидратации бронхиального секрета, усиление мукоцилиарного транспорта
Мукорегуляторы	
Карбоцистеин	Регуляция метаболизма клеток, продуцирующих муцин, модуляция продукции слизи
Антихолинергетики	Уменьшение объема секреции слизи
Глюкокортикостероиды	Уменьшение воспаления дыхательных путей и секреции муцина
Макролиды	Уменьшение воспаления дыхательных путей и секреции муцина

гомоцистеин (Met I), который содержит открытую сульфгидрильную группу (рис. 1). С помощью этой группы препарат модулирует продукцию и состав бронхиального секрета, уменьшает его вязкость и улучшает мукоцилиарный транспорт, таким образом облегчая отделение мокроты [34, 35].

По данным фармакокинетического исследования, проведенного у пациентов с хроническим бронхитом, после приема эрдостеина в дозе 300 мг его максимальная концентрация в плазме достигается примерно через 1 ч с последующим небольшим снижением [36]. Время полувыведения препарата составляет более 5 ч. Метаболит эрдостеина Met I выводится в виде неорганических сульфатов через почки и кишечник.

Оптимальная ежедневная доза, оцененная по клиническим и реологическим критериям, составляет 600 мг/сут в 2 приема по 300 мг. Максимальная суточная доза может быть 900 мг (например, при обострении ХОБЛ). Влияние на объем отхаркиваемой мокроты, ее вязкость и на кашель становится значительным с 3-го дня лечения; средняя продолжительность терапии для получения полного эффекта препарата составляет около 7 дней [34].

Как правило, тиоловые производные часто обладают неприятным запахом и нередко провоцируют развитие гастроэзофагеального рефлюкса. Но подобные проблемы не возникают при приеме эрдостеина. Эрдостеин является пролекарством, стабильным к гидролизу в кислых условиях, поэтому, проходя через желудок, не оказывает прямого эффекта на желудочную слизь, т. е. обладает хорошим профилем безопасности [34]. Не получено данных о взаимодействии эрдостеина с другими препаратами, например антибиотиками (β -лактамами, макролидами и др.), теофиллином и β_2 -агонистами [35]. Специально проведенные исследования показали безопасность препарата у пожилых, при умеренно выраженных почечной и печеночной недостаточности. Однако при тяжелой печеночной недостаточности и снижении клиренса креатинина до 25 мл/мин и менее рекомендовано уменьшать дозу эрдостеина в 2 раза [35].

Проведенные исследования показали, что эрдостеин также обладает антиадгезивной, антиоксидантной и противовоспалительной активностью [34].

Эффективность эрдостеина при ХОБЛ

В настоящее время накапливается все больше данных, согласно которым длительная поддерживающая терапия мукоактивными препаратами при ХОБЛ, особенно у пациентов с кашлем и постоянной продукцией мокроты, приводит к улучшению клинической картины

ХОБЛ, качества жизни больных и уменьшению числа обострений ХОБЛ [37–41].

Задержка бронхиального секрета как в периферических, так и в центральных дыхательных путях является благоприятной средой для размножения микроорганизмов, поэтому можно предположить, что эрдостеин, улучшая вязкоэластичные свойства бронхиального секрета и мукоцилиарный клиренс, приводит к повышению эффективности клиренса дыхательных путей, устранению окклюзии на уровне мелких бронхов, что, в свою очередь, способствует снижению числа обострений. Благодаря положительному влиянию на адгезию бактерий к эпителиальным клеткам эрдостеин может ограничить бактериальную колонизацию дыхательных путей. И, наконец, антиоксидантная и противовоспалительная активность эрдостеина также вносят свой вклад в улучшение клинической картины ХОБЛ. Положительные эффекты длительной терапии эрдостеином у пациентов с ХОБЛ были продемонстрированы в нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях.

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, включавшем 170 пациентов с ХОБЛ, эрдостеин назначали в дозе 600 мг/сут в течение 3-х нед. [42]. Первичной конечной точкой исследования являлся композитный показатель Global Efficacy Index, состоящий из суммы симптомов, таких как кашель, одышка и дискомфорт в грудной клетке (оценка каждого симптома – от 0 до 4 баллов). Терапия эрдостеином по

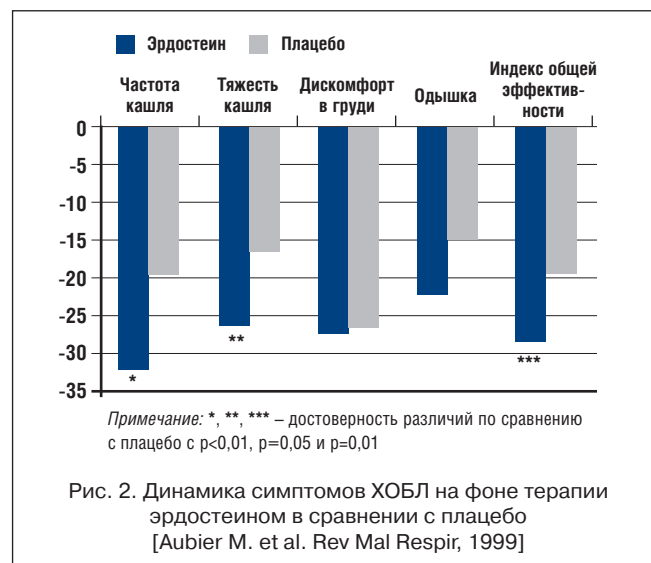


Рис. 2. Динамика симптомов ХОБЛ на фоне терапии эрдостеином в сравнении с плацебо [Aubier M. et al. Rev Mal Respir, 1999]

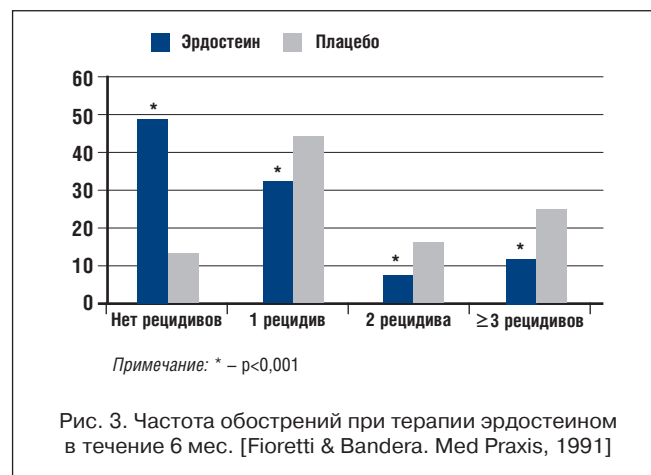


Рис. 3. Частота обострений при терапии эрдостеином в течение 6 мес. [Fioretti & Bandera. Med Praxis, 1991]

сравнению с плацебо привела к достоверному снижению Global Efficacy Index (на 27 и 19,2% соответственно, $p=0,001$). При этом наибольший вклад в эти изменения внесли достигнутые различия по уменьшению частоты кашля (на 31,3 и 19,4% соответственно) и его выраженности (на 25,9 и 16,3% соответственно), а также по интенсивности одышки (на 22,8 и 14,8% соответственно) (рис. 2). Интересно отметить, что на фоне терапии эрдостеином к 21-му дню отмечено повышение функционального показателя $MOC_{25-75\%}$ на 17%, в то время как в группе плацебо данный показатель снизился на 2%.

В другом рандомизированном перекрестном плацебо-контролируемом исследовании, включавшем 100 пациентов с ХОБЛ и длившемся 4 нед., терапия эрдостеином (суточная доза 600 мг) также привела к достоверному уменьшению индекса Global Symptom Score ($p<0,001$), улучшению показателей спирометрии ($p<0,0001$) и снижению потребности в короткодействующих бронхолитиках ($p<0,01$) [43].

В рандомизированное плацебо-контролируемое исследование M. Fioretti et al. было включено 184 пациента с ХОБЛ, которые в течение 6 мес. принимали либо эрдостеин в дозе 600 мг/сут, либо плацебо [44]. За период наблюдения у больных группы эрдостеина было отмечено значительно меньшее число обострений ХОБЛ, чем в группе плацебо: не имели обострений 48,9 и 12,6% пациентов ($p<0,001$) соответственно. Кроме того, число рабочих дней, пропущенных вследствие обострений, и доля пациентов с 1–3 рецидивами обострений ХОБЛ также оказалась достоверно ниже в группе пациентов, принимавших эрдостеин (рис. 3). Также в основной группе терапии тяжесть обострений была меньше, чем в группе контроля.

Наиболее продолжительным (8 мес.) исследованием по изучению эффективности эрдостеина у пациентов с ХОБЛ является двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование **EQUALIFE**, которое включало 124 больных ХОБЛ. Они были рандомизированы на 2 группы: 1-я – принимавшие эрдостеин в дозе 600 мг/сут (плюс обычная терапия), 2-я – плацебо (плюс обычная терапия) [45]. Первичной конечной точкой исследования явилось изучение числа обострений на фоне терапии.

К концу исследования у пациентов группы эрдостеина число обострений и госпитализаций было существенно ниже, чем в группе плацебо: $0,92\pm 1,12$ против $1,38\pm 1,39$ обострения на 1-го пациента ($p<0,01$) и $0,16\pm 0,57$ против $0,31\pm 0,74$ госпитализации на 1-го пациента ($p<0,05$) соответственно. Доля пациентов с клинически значимым улучшением качества жизни (снижение общего числа баллов по шкале St. George's Respiratory Questionnaire на 4 и более) также оказалась более существенной на фоне приема эрдостеина по сравнению с приемом плацебо ($p<0,01$).

Число побочных эффектов при приеме эрдостеина было низким (самыми частыми были желудочно-кишечные проблемы) и не отличалось от числа таковых при приеме плацебо. Исследование EQUALIFE показало, что длительная терапия эрдостеином может привести к сокращению затрат на лечение больных ХОБЛ на 30% [45].

Заключение

Воспаление дыхательных путей при ХОБЛ приводит к гиперпродукции секрета, цилиарной дисфункции, изменению состава и биофизических свойств секрета дыхательных путей. У пациентов с ХОБЛ ги-

новый мукорегулятор С ВЫРАЖЕННЫМИ АНТИАДГЕЗИВНЫМИ СВОЙСТВАМИ

АНТИАДГЕЗИВНОЕ

МУКОРЕГУЛЯТОРНОЕ






АНТИОКСИДАНТНОЕ

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ



Для более раннего регресса респираторных симптомов и снижения риска бактериальных осложнений

Для особых категорий пациентов:

-  с кашлем с трудноотделяемой мокротой
-  с затяжным кашлем
-  с патологией желудка и двенадцатиперстной кишки
-  в период борьбы с табачной зависимостью и отказа от курения
-  групп риска (пожилые, иммунокомпрометированные, активные и пассивные курильщики)



1 капсула, 300 мг,
2-3 раза в день

персекеция слизи способствует ухудшению течения заболевания и делает их более склонными к инфекциям дыхательных путей.

Мукоактивный препарат эрдостеин является тиоловым производным, модулирует продукцию и состав бронхиального секрета, уменьшает его вязкость и улучшает мукоцилиарный транспорт, обладает антиадгезивной, антиоксидантной и противовоспалительной активностью. По данным исследований, длительная поддерживающая терапия эрдостеином (рекомендуемая доза – 600 мг/сут) при ХОБЛ приводит к улучшению клинической картины, качества жизни больных и уменьшению числа обострений ХОБЛ.

Литература

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. Last updated 2014. www.goldcopd.org.
2. Celli B.R., MacNee W. ATS/ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper // *Eur Respir J*. 2004. Vol. 23. P. 932–946.
3. Barnes P.J., Shapiro S.D., Pauwels R.A. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms // *Eur Respir J*. 2003. Vol. 22. P. 672–688.
4. Hogg J.C. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease // *Lancet*. 2004. Vol. 364. P. 709–721.
5. Barnes P.J. Chronic obstructive pulmonary disease // *N Engl J Med*. 2000. Vol. 343. P. 269–280.
6. Barnes P.J. Molecular genetics of chronic obstructive pulmonary disease // *Thorax*. 1999. Vol. 54. P. 245–252.
7. Meshi B., Vitalis T.Z., Ionescu D., Elliott W.M., Liu C., Wang X.D. et al. Emphysematous lung destruction by cigarette smoke. The effects of latent adenoviral infection on the lung inflammatory response // *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2002. Vol. 26. P. 52–57.
8. Ito K., Barnes P.J., Adcock I.M. Glucocorticoid receptor recruitment of histone deacetylase 2 inhibits interleukin-1 β -induced histone H4 acetylation on lysines 8 and 12 // *Mol Cell Biol*. 2000. Vol. 20. P. 6891–6903.
9. Rutgers S.R., Postma D.S., ten Hacken N.H., Kauffman H.F., Der Mark T.W., Ter G.H. et al. Ongoing airway inflammation in patients with COPD who do not currently smoke // *Thorax*. 2000. Vol. 55. P. 12–18.
10. Burchell P.R., Nadel J.A. Epidermal growth factor receptor-mediated innate immune responses and their roles in airway diseases // *Eur Respir J*. 2008. Vol. 32. P. 1068–1081.
11. Randell S.H., Boucher R.C. Effective mucus clearance is essential for respiratory health // *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2006. Vol. 35. P. 20–28.
12. Innes A.L., Carrington S.D., Thornton D.J. et al. Ex vivo sputum analysis reveals impairment of protease-dependent mucus degradation by plasma proteins in acute asthma // *Am J Respir Crit Care Med*. 2009. Vol. 180. P. 203–210.
13. Rogers D.F., Barnes P.J. Treatment of airway mucus hypersecretion // *Ann Med*. 2006. Vol. 38. P. 116–125.
14. Lethem M.I., James S.L., Marriott C., Burke J.F. The origin of DNA associated with mucus glycoproteins in cystic fibrosis sputum // *Eur Respir J*. 1990. Vol. 3. P. 19–23.
15. Tomkiewicz R.P., Kishioka C., Freeman J., Rubin B.K. DNA and actin filament ultrastructure in cystic fibrosis sputum. In: *Cilia, mucus, and mucociliary interactions*. Baum G.L., Priel Z., Roth Y., Liron N., Ostfeld E.J., ed. New York: Dekker, 1998.
16. Shah S.A., Santiago P., Rubin B.K. Quantification of biopolymer filament structure // *Ultramicroscopy*. 2005. Vol. 104. P. 244–254.
17. Hogg J.C., Chu F., Utokaparch S. et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease // *N Engl J Med*. 2004. Vol. 350. P. 2645–2653.
18. James A.L., Wenzel S. Clinical relevance of airway remodelling in airway diseases // *Eur Respir J*. 2007. Vol. 30. P. 134–155.
19. Macklem P.T., Proctor D.F., Hogg J.C. The stability of peripheral airways // *Respir Physiol*. 1970. Vol. 8. P. 191–203.
20. Hogg J.C., Chu F.S., Tan W.C., Sin D.D., Patel S.A., Pare P.D., Martinez F.J., Rogers R.M., Make B.J., Criner G.J. et al. Survival after lung volume reduction in chronic obstructive pulmonary disease: insights from small airway pathology // *Am J Respir Crit Care Med*. 2007. Vol. 176. P. 454–459.
21. Openshaw P.J., Turner-Warwick M. Observations on sputum production in patients with variable airflow obstruction; implications for the diagnosis of asthma and chronic bronchitis // *Respir Med*. 1989. Vol. 83. P. 25–31.
22. Turner-Warwick M., Openshaw P. Sputum in asthma // *Postgrad Med J*. 1987. Vol. 63 (Suppl 1). P. 79–82.
23. Rogers D.F. Mucoactive agents for airway mucus hypersecretory diseases // *Respir Care*. 2007. Vol. 52. P. 1176–1193.
24. Burchell P.R., Nesme-Meyer P., Chanez P. et al. Cough and sputum production are associated with frequent exacerbations and hospitalizations in COPD subjects // *Chest*. 2009. Vol. 135. P. 975–982.
25. Speizer F.E., Fay M.E., Dockery D.W. et al. Chronic obstructive pulmonary disease mortality in six U.S. cities // *Am Rev Respir Dis*. 1989. Vol. 140. Suppl. 3. P. 49–55.
26. Prescott E., Lange P., Vestbo J. Chronic mucus hypersecretion in COPD and death from pulmonary infection // *Eur Respir J*. 1995. Vol. 8. P. 1333–1338.
27. Vestbo J., Prescott E., Lange P. Association of chronic mucus hypersecretion with FEV1 decline and chronic obstructive pulmonary disease morbidity. Copenhagen City Heart Study Group // *Am J Respir Crit Care Med*. 1996. Vol. 153. P. 1530–1535.
28. De Marco R., Accordini S., Cerveri I. et al. Incidence of chronic obstructive pulmonary disease in a cohort of young adults according to the presence of chronic cough and phlegm // *Am J Respir Crit Care Med*. 2007. Vol. 175. P. 32–39.
29. Van der Vliet A., O'Neill C.A., Cross C.E., Koostra J.M., Volz W.G., Halliwell B., Louie S. Determination of low-molecular-mass antioxidant concentrations in human respiratory tract lining fluids // *Am J Physiol*. 1999. Vol. 276. P. 289–296.
30. Rahman I., Adcock I.M. Oxidative stress and redox regulation of lung inflammation in COPD // *Eur Respir J*. 2006. Vol. 28. P. 219–242.
31. Ricevuti G., Mazzone A., Uccelli E. et al. Influence of erdosteine, a mucolytic agent, on amoxicillin penetration into sputum in patients with an infective exacerbation of chronic bronchitis // *Thorax*. 1988. Vol. 43. P. 585–590.
32. Moldeus P., Cotgreave I.A., Berggren M. Lung protection by a thiol-containing antioxidant: N-acetylcysteine // *Respiration*. 1986. Vol. 50. P. 31–42.
33. Tashkin D.P., Celli B., Senn S. et al. for the UPLIFT Study Investigators. A 4-Year Trial of Tiotropium in Chronic Obstructive Pulmonary Disease // *New Engl J Med*. 2008. Vol. 359. P. 1543–1554.
34. Moretti M. Pharmacology and clinical efficacy of erdosteine in chronic obstructive pulmonary disease // *Expert Rev Respir Med*. 2007. Vol. 3. P. 307–316.
35. Moretti M. Erdosteine: its relevance in COPD treatment // *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2009. Vol. 5. P. 333–343.
36. Savu S., Mitrea M., Silvestro L., Mancini C. HPLC with on-line mass spectrometry detection applicable to elucidate erdosteine metabolism // *Int J Clin Pharm Ther*. 2000. Vol. 38. P. 415–417.
37. Malerba M., Ponticelli A., Radaeli A., Benzi G., Grassi V. Effect of twelve-months therapy with oral ambroxol in preventing exacerbations in patients with COPD. Double-blind, randomized, multicenter, placebo-controlled study (the AMETHIST Trial) // *Pulmon Pharmacol Therap*. 2004. Vol. 17. P. 27–34.
38. Poole P., Black P.N. Mucolytic agents for chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease // *Cochrane Database Syst Rev*. 2006. Vol. 19. 3. JulCD001287.
39. Zheng J.P., Kang J., Huang S.G. et al. Effect of carbocysteine on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (PEACE study): a randomised placebo-controlled study // *Lancet*. 2008. Vol. 371. P. 2013–2018.
40. Tse H.N., Raiteri L., Wong K.Y. et al. High-dose N-acetylcysteine in stable COPD: the 1-year, double-blind, randomized, placebo-controlled HIACE study // *Chest*. 2013. Vol. 144. P. 106–118.
41. Zheng J.-P., Wen F.-Q., Bai C.-X. et al. On behalf of the PANTHEON study group. Twice daily N-acetylcysteine 600 mg for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (PANTHEON): a randomised, double-blind placebo-controlled trial // *Lancet Respir Med*. 2014. Vol. 2. P. 187–194.
42. Aubier M., Berdah L. tude multicentrique, contr le, en double aveugle, de l'efficacit et de la tol rance de Vectrine (erdosteine) versus placebo dans le traitement de la bronchite chronique hypersecr tante stabilis e // *Rev Mal Respir*. 1999. Vol. 16. P. 521–528.
43. Ghiringhelli G. Cross-over study of efficacy and tolerability of erdosteine in the treatment of chronic obstructive bronchial disease in stable hypersecretive phase: Controlled double-blind study vs placebo // *Arch Medicina Interna*. 1995. Vol. XLVII. P. 113–120.
44. Fioretti M., Bandera M. Prevention of exacerbations in chronic bronchitic patients with erdosteine // *Med Praxis*. 1991. Vol. 12. P. 219–227.
45. Moretti M., Bottrighi P., Dallari R., Da Porto R. et al. The effect of long-term treatment with erdosteine on chronic obstructive pulmonary disease: The Equalife study // *Drugs Exptl Clin Res*. 2004. Vol. 30. P. 143–152.

Современная противовирусная терапия гриппа и ОРВИ

Профессор Т.П. Маркова, к.м.н. Л.Г. Ярилина

ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации ФМБА», Москва

Ежегодно в России регистрируется 27,3–41,2 млн случаев острых респираторных заболеваний (ОРЗ). Результаты мировых исследований демонстрируют, что доля вируса гриппа как возбудителя ОРЗ составляла в первом десятилетии XXI в. около 6,2–12,6%. Расходы на лечение гриппа и его осложнений в мире ежегодно составляют около 14,6 млрд долларов. В России экономические потери от гриппа в год оцениваются в 10 млрд рублей [1].

В структуре смертности от гриппа ведущее место занимают больные старше 65 лет (80–90%), а среди пациентов 45–64 лет без сопутствующей патологии смертность составляет 2 случая на 100 тыс. человек. Среди больных с хроническими заболеваниями риск смертности распределяется следующим образом. Наибольший риск – при сочетании патологии сердца и легких, показатель смертности составляет 870 случаев на 100 тыс.; при сочетании сахарного диабета и болезней сердца – смертность 481 случай на 100 тыс.; при заболеваниях легких – 240 случаев на 100 тыс.; при заболеваниях сердца – 104 случая на 100 тыс. Смертность среди здоровых взрослых составляет всего 2 случая на 100 тыс. человек [2, 5].

Исследования 02.02–08.02.2009 г. по выделению вирусов гриппа были проведены в 17 базовых лабораториях ФЦГ (ГУ НИИ гриппа РАМН, Санкт-Петербург) и 5 базовых лабораториях ЦЭЭГ (ГУ НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского, Москва). По результатам тестирования клинических материалов от 561 больного гриппом и ОРЗ было выделено 45 вирусов гриппа, в т. ч. 18 (3,2%) штаммов подтипа А(Н1N1): в г. Москве – 1 штамм, г. Санкт-Петербурге – 1 штамм, в г. Хабаровске – 3 штамма и г. Владивостоке – 13 штаммов; 26 (4,6%) вирусов гриппа подтипа А(Н3N2): в г. Калининграде – 8 штаммов, г. Москве – 15 штаммов, г. Санкт-Петербурге – 1 штамм и в г. Липецке – 2 штамма. В г. Калининграде был выделен 1 вирус гриппа типа В. В остальных случаях результаты исследований были отрицательными. Средняя частота выделения вирусов гриппа А(Н1N1) в целом по всем городам составила 3,2%, вирусов гриппа А(Н3N2) – 4,6%, вирусов гриппа В – 0,2%, суммарно всех типов – 8%. Результаты диагностики гриппа всеми методами (выделение вирусов, иммуноферментный анализ и метод полимеразной цепной реакции) поступили из 17 базовых лабораторий ФЦГ (ГУ НИИ гриппа РАМН, Санкт-Петербург) и 10 лабораторий ЦЭЭГ (ГУ НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского, Москва). В результате анализа клинических материалов от 1114 больных суммарная частота диагностирования гриппа составила 12,6%, в т. ч. гриппа А(Н1N1), А(Н3N2), гриппа А и В – 2,9, 5,7, 1,4, 2,5% соответственно [3].

Среди взрослых заболевает 5–10% населения, среди детей – 20–30%. Последняя пандемия «свиного» гриппа началась в 2009 г., грипп был зарегистрирован в 214 странах, число летальных исходов составило 18

тыс. случаев. 90% заболевших были в возрасте до 65 лет, характерным признаком было быстрое поражение легких с развитием респираторного дистресс-синдрома. У 26–38% умерших определена вирусно-бактериальная микст-инфекция. За октябрь – декабрь 2009 г. в России ОРЗ переболели 13,26 млн человек, в 44% случаев это были лица 18–39 лет. По данным департамента здравоохранения г. Екатеринбурга, среди заболевших 91,8% составили непривитые, а среди умерших в 2009 г. было 100% непривитых против сезонного гриппа [6].

Коэффициент инфицирования вирусом сезонного гриппа колеблется в пределах 5–15%. Вспышки заболевания, вызванные вирусом парагриппа, могут охватывать до 20% населения. Удельный вес респираторно-синциальной инфекции среди ОРВИ у взрослых может составлять до 10%, а у детей – до 12,5–25% [22].

Вакцинопрофилактика гриппа была введена в Национальный календарь прививок в России в 2006 г. По данным зарубежных исследований, показана экономическая эффективность вакцинации при гриппе, особенно для взрослых лиц трудоспособного возраста [4]. Профилактика и лечение гриппа – одна из актуальных проблем современной медицины. Проведение вакцинации не всегда возможно, особенно в группах риска: у детей, людей старше 60 лет, пациентов с сопутствующими заболеваниями, иммунодефицитами, аллергическими заболеваниями. Для групп риска характерны более тяжелое течение инфекции, развитие осложнений и смертельные исходы. У лиц преклонного возраста, пациентов с иммунодефицитом эффективность вакцинации снижается до 30–40%. Для развития пандемии необходимо появление нового вируса, против которого в организме нет иммунологической памяти, вирус должен обладать высокой контагиозностью и передаваться от человека к человеку [12]. Известно более 200 респираторных вирусов, формирование вирусно-бактериальных микст-инфекций при острых респираторных вирусных инфекциях (ОРВИ). Перечисленные факты делают необходимой постановку ряда задач перед исследователями и клиницистами и стимулируют получение новых противовирусных препаратов и проведение неспецифической профилактики респираторных инфекций.

Одним из направлений лечения и профилактики ОРЗ является применение противовирусных препаратов, что определяется клиническими проявлениями, началом острого периода заболевания и известными данными, что 95% ОРЗ имеют вирусную этиологию.

Противовирусные препараты подразделяют на [22]:

- 1) блокаторы M_2 -каналов – римантадин, амантадин;
- 2) ингибиторы нейраминидазы – осельтамивир, занамивир;
- 3) другие препараты.

Белок M_2 играет важную роль на ранних этапах вирусной инфекции, нарушает процесс сборки вирусных

частиц и их репликацию. Римантадин обладает противовирусной активностью в отношении вируса гриппа А, уменьшает токсическое влияние вируса гриппа В. К сожалению, штаммы вируса гриппа А подтипов H1N1 и H3N2 перестали быть чувствительными к римантадину, т. е. происходит развитие резистентности к препарату [7]. Назначение препарата в острый период снижает клинические проявления ОРЗ у детей, особенно при гриппе А и В. Основные противопоказания к назначению римантадина: гепатит, нефрит, почечная недостаточность, тиреотоксикоз, беременность, кормление грудью. Побочные действия: аллергические реакции, боли в животе.

Осельтамивир, ингибитор нейраминидазы, активен по отношению ко всем вирусам гриппа. Показана его эффективность в отношении штаммов вируса гриппа птиц H7 и H9, а также H5N1. Препарат проникает во все органы и ткани, где происходит размножение вируса. Он подавляет синтез нейраминидазы – вирус не может покинуть клетку-хозяина и погибает. Осельтамивир назначают для профилактики и лечения гриппа [8, 10]. Препарат быстро абсорбируется из ЖКТ и метаболизируется в осельтамивира карбоксилат. В кровоток попадает 75% принятой дозы в виде осельтамивира карбоксилата, менее 5% – в неизменном виде.

Применение препарата разрешено у взрослых и детей с 1 года жизни, в т. ч. у вакцинированных против гриппа людей, которые все-таки заболели, а также у представителей групп риска: пожилых лиц; пациентов, страдающих хроническими заболеваниями; людей, одновременно принимающих несколько лекарственных препаратов.

Лечение должно начинаться в первые 40 ч после появления симптомов. Прием препарата в первые 12 ч сокращает продолжительность заболевания более чем на 3 дня по сравнению с приемом через 48 ч. У детей прием осельтамивира в первые сутки заболевания сокращает длительность симптомов на 36 ч. Препарат взрослым и детям с 8 лет назначают по 75 мг 2 р./сут в течение 5 дней. Детям 1–3 лет осельтамивир назначают в виде суспензии. С целью профилактики достаточно приема препарата по 75 мг 1 р./сут [9, 10].

При использовании для профилактики осельтамивир эффективен в отношении вирусов гриппа А и В. После контакта с больным назначение препарата снижает вероятность заболевания на 60–90%; предсезонная профилактика приводит к сходным результатам [10]. В профилактических целях прием осельтамивира следует начинать в первые 2 дня после контакта с инфицированным.

Назначение осельтамивира может приводить к развитию резистентности. Изоляты вируса гриппа типа А при снижении чувствительности к осельтамивиру были исследованы в культуре *in vitro* с увеличением дозы осельтамивира карбоксилата. Генетический анализ показал, что снижение чувствительности к осельтамивиру связано с мутациями и изменением аминокислот нейраминидазы и гемагглютинина. В частности, наблюдались мутации I222T и H274Y нейраминидазы N1 вируса гриппа типа А и I222T и R292K нейраминидазы N2 вируса гриппа типа А. Для нейраминидазы N9 вируса гриппа типа А у птиц были типичны мутации E119V, R292K и R305Q; для гемагглютинина вируса гриппа А H3N2 – мутации A28T и R124M, для гемагглютинина реассортантного вируса человека/птиц H1N9 (геном состоит из геномов вирусов человека и птиц) – мутация H154Q [11].

Осельтамивир получали более 40 млн пациентов в 80 странах мира: в США, Японии, Канаде, Австралии, Швейцарии, странах Европы и Латинской Америки. Длительность симптомов гриппа, таких как кашель, миал-

гия, головные боли и лихорадка, после лечения осельтамивиrom уменьшается по сравнению с их длительностью при применении плацебо на 40% [10]. Частота осложнений у больных гриппом при лечении данным препаратом снижается на 50% по сравнению с таковой при использовании плацебо.

Занамивир – противовирусный препарат, высокоселективный ингибитор нейраминидазы (поверхностного фермента вируса гриппа), действие которого направлено против вирусов А и В. Вирусная нейраминидаза обеспечивает высвобождение вирусных частиц из инфицированной клетки, ускоряет проникновение вируса через слизистый барьер и инфицирование клеток дыхательных путей. Активность занамивира показана *in vitro* и *in vivo* и направлена против всех 9 подтипов нейраминидаз вирусов гриппа. Развития резистентности к занамивиру не зарегистрировано. Препарат выпускается в виде порошка для ингаляций через дискхалер, биодоступность низкая (в среднем 2%). Показания – лечение и профилактика гриппа А и В у детей старше 5 лет и взрослых. При лечении гриппа А и В взрослым и детям старше 5 лет рекомендуется назначать по 2 ингаляции (по 5 мг) 2 р./сут (суточная доза 20 мг) в течение 5 дней. Для профилактики – по 2 ингаляции (по 5 мг) 1 р./сут (суточная доза 10 мг) в течение 10 дней; курс может быть продлен до 1 мес. при опасности инфицирования.

Аллергические реакции, включая отек лица и гортани, бронхоспазм, затруднение дыхания, высыпания, крапивницу, при приеме занамивира отмечаются очень редко. В постмаркетинговых исследованиях (преимущественно дети в Японии) отмечались судорожные припадки, делирий, галлюцинации и девиантное поведение у пациентов, инфицированных вирусом гриппа и принимающих занамивир. Явления наблюдались на ранних стадиях заболевания, часто имели внезапное начало и быстрое наступление исхода. Причинно-следственная связь между приемом занамивира и вышеуказанными нежелательными явлениями не была доказана [11].

Благодаря химической структуре занамивира резистентность к нему развивается в меньшей степени, чем к осельтамивиру [11, 13].

Из других противовирусных препаратов следует отметить человеческий рекомбинантный интерферон (ИФН)- α 2, обладающий противовирусным (в отношении вирусов гриппа, герпеса), иммуномодулирующим и антипролиферативным действием; выпускается в виде мази, геля, ректальных суппозиторий в дозах 150 000, 500 000, 1 000 000 и 3 000 000 МЕ.

Применение ИФН- α 2 снижает частоту ОРЗ в 2–5 раз, сокращает длительность острого периода, уменьшает выраженность клинических симптомов и частоту осложнений. Его иммуномодулирующее действие связано с влиянием на Т- и В-клетки, повышением уровня иммуноглобулина (Ig) класса А в крови, синтеза ИФН- γ клетками, фагоцитоза нейтрофильных лейкоцитов, восстановлением ИФН-системы. Описан эффект ИФН- α 2 при пневмонии, в т. ч. хламидийной этиологии, менингите [20, 21]. Отмечены профилактическая эффективность, иммуномодулирующее действие мази ИФН- α 2, включая повышение синтеза ИФН- γ клетками, уменьшение циркуляции раннего ИФН, снижение частоты ОРВИ [21].

ИФН- α 2 в виде геля может применяться для профилактики ОРВИ и стенозирующего ларинготрахеобронхита (миндалины смазываются в течение 3 нед., в острый период ОРВИ – в течение 5 дней, 2 курса в год).

ИФН- α 2 хорошо переносится, совместим со всеми лекарственными средствами, разрешен к применению у

АМИЗОН®

Всегда на страже Вашего здоровья

беременных и кормящих женщин, новорожденных и доношенных детей, но возможна индивидуальная непереносимость [20].

Среди новых (появился в 2008 г.) препаратов можно отметить имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты (ИПК) – аналог эндогенного пептидоамина, выделенного из тканей морского моллюска. Антивирусное действие ИПК связано с влиянием на конформационное созревание одного из основных белков вируса гриппа – NP, задерживает миграцию белка из цитоплазмы инфицированной клетки в ядро, что приводит к нарушению синтеза вируса гриппа. Противовоспалительное действие ИПК связано с подавлением синтеза провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли- α , интерлейкин (ИЛ) -1 β , -6), снижением активности миелопероксидазы. В плацебо-контролируемых исследованиях показано, что назначение ИПК в первые 40 ч инфицирования сокращает длительность острого периода при респираторной инфекции. Препарат снижает вирусную нагрузку, уменьшает время элиминации вируса, препятствует активации бактериальной инфекции, имеет хороший профиль безопасности [22, 23].

В исследовании участвовало 100 больных гриппом, получавших ИПК или арбидол, или плацебо. Оценивали время нормализации температуры тела, уменьшения или исчезновения симптомов интоксикации, обратного развития катаральных симптомов. Через 1–1,5 сут температура тела снижалась до нормальной у 5,6%, получавших плацебо, у 35,5%, получавших арбидол, и у 66,7% больных, получавших ИПК, разница была достоверной. В течение 3 сут у всех больных, получавших ИПК, температура тела стойко нормализовалась, среди получавших арбидол температура тела нормализовалась у всех больных на 4-е сут, среди получавших плацебо нормализацию наблюдали у 25% больных на 4-е сут наблюдения. Средняя продолжительность периода лихорадки у больных, получавших ИПК, составляла 34,5 ч, среди получавших арбидол – 48,4 ч и у больных, получавших плацебо, – 72 ч. Средняя продолжительность симптомов интоксикации (головная боль, головокружение, слабость) была короче у больных, получавших ИПК [25].

К новым противовирусным препаратам относится **Амизон**. Энисамиум йодид – действующее вещество является производным изоникотиновой кислоты (N-метил-4-бензил карбамидопиридиния йодид). Кроме противовирусного действия Амизон индуцирует синтез ИФН, лизоцима.

При гриппе и респираторных инфекциях (ОРВИ) Амизон принимают после еды, не разжевывая, по 0,5 г 3 р./сут в течение 5–7 дней, максимальная разовая доза – 1,0 г, суточная доза – 2,0 г. Стоит упомянуть о том, что профилактика по инструкции не предусмотрена, но уже более 10 лет Амизон с успехом применяется и по профилактической схеме. Для профилактики ОРЗ Амизон назначают по 0,25 г/сут в течение 3–5 дней, в дальнейшем по 0,25 г/сут 1 раз через 2–3 сут в течение 2–3 нед.

Среди побочных действий отмечают: ощущение горького вкуса во рту, возможно развитие отека слизистой оболочки ротовой полости, что не требует отмены препарата.

Противопоказания: беременность, возраст до 18 лет, период лактации, непереносимость компонентов препарата, йода, недостаточность лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.



ПРОТИВОВИРУСНОЕ
ДЕЙСТВИЕ



ПРОТИВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ
ДЕЙСТВИЕ



ЖАРОПОНИЖАЮЩЕЕ
ДЕЙСТВИЕ

Современный противовирусный препарат
с комплексным действием

НЕ ИМЕЕТ АНАЛОГОВ



Реклама

Представительство ПАО «Фармак» в России:
121357, Москва, ул. Верейская, д. 29, стр. 154, этаж 5, офис 44.
Телефон: +7 (495) 269-08-14.
Адрес в Интернете: www.farmak.com.ru

Фармак
Мы для Вас
и Вашего здоровья

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ
СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ЗА БОЛЕЕ ПОДРОБНОЙ ИНФОРМАЦИЕЙ ОБРАТИТЕСЬ
К ИНСТРУКЦИИ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

Первые упоминания об Амизоне появились в 1998 г. Препарат выпускается ОАО «Фармак» [16]. Показаны анальгезирующий, жаропонижающий, антиоксидантный эффекты Амизона. По противовоспалительной активности Амизон превосходит ибупрофен и не оказывает раздражающего действия на слизистую ЖКТ, что позволяет назначать препарат при сочетанной патологии желудка [17]. Амизон обладает антиэкссудативным действием, что позволяет уменьшить отек тканей и выраженность сосудистых воспалительных реакций за счет стабилизации мембран клеток и лизосом, торможения дегрануляции базофилов и тучных клеток и снижения выброса и регуляции медиаторов воспаления [18]. Препарат Амизон в последнее время активно используется для профилактики ОРВИ и гриппа. При его приеме максимальная концентрация в крови достигается через 2,5 ч, период полувыведения – 14 ч, 90–95% его метаболитов выводится с мочой [25, 26].

В различных исследованиях отмечена интерфероногенная активность Амизона, не уступающая таковой у тилорона. Уровень ИФН- α и - γ повышается в 2–3 раза после приема препарата [15]. Введение Амизона здоровым мышам приводило к активации экспрессии генов цитокинов ИЛ-1 β , -2, -12. У пациентов с ОРВИ при назначении Амизона на 7-й день приема отмечалось повышение продукции ИФН- α и - γ по сравнению с исходным уровнем и группой, получавшей плацебо [25–27]. В России зарегистрированы противовирусный и интерфероногенный эффекты Амизона.

В эксперименте на мышах, инфицированных вирусом A/Aichi 1/68 (H3N2), Амизон вводили животным за 24 ч до заражения вирусом, в момент заражения и через 24 ч после него. Контрольная группа мышей, зараженных вирусом гриппа, получала плацебо. Амизон при введении профилактически защищал 40% мышей от гибели. Введение препарата в момент заражения и после него сдерживало развитие пневмонии у 20% мышей. Увеличивалась продолжительность жизни животных [28].

D. Boltz et al. в США (Research Institute, Chicago, IL, USA; 2St. Jude Children Research Hospital, Memphis, TN) показали чувствительность вируса гриппа А к Амизону, который в культуре *in vitro* в 100 раз угнетал синтез подтипов вируса (H1N1, H1N1pdm09 и H3N2). Добавление к терапии Амизона в течение первых 4–8 ч после инфицирования приводит к снижению титра вируса более чем в 100 раз, т. е. препарат действует на начальных этапах синтеза вирусных частиц. Амизон угнетает синтез респираторно-синцитиального вируса в культуре NHBE (normal human bronchial epithelial cells), снижая титр вируса более чем в 100 раз, что коррелирует со снижением уровня вирусной РНК. Получены результаты об активности Амизона против аденовирусов и коронавирусов. Поглощение Амизона бронхоэпителиальными клетками человека *in vitro* в культуре NHBE было довольно высоким. Клетки культуры были инкубированы с вирусом гриппа А и осельтамивиром (контроль) или Амизоном. Амизон снижает синтез подтипов вирусов гриппа А, включая H1N1, имевшего мутацию H275YNA (осельтамивир-резистентный вирус). Полной блокировки синтеза вирусных частиц не наблюдалось. Противовирусный эффект Амизона выражен при низких дозах, в первые 8 ч после инфицирования культуры. Увеличение дозы Амизона не приводит к усилению эффекта [14]. Таким образом, в клинике Амизон может быть эффективен при аденовирусной инфекции, инфекции респираторно-синцитиальным вирусом, инфицировании вирусом гриппа А, включая вирус, рези-

стентный к осельтамивиру, но окончательные выводы будут получены после клинических исследований. Возможность снижения дозы препарата у больных должна быть подтверждена.

У больных ОРВИ, включая грипп, назначение Амизона ускоряло исчезновение основных симптомов инфекционного процесса. Нормализацию температуры тела к 3-му дню лечения отмечали 73% пациентов, получавших Амизон в ходе клинического исследования, проведенного ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России. Продолжительность лихорадки сокращалась в среднем на 1,1 дня. Улучшение самочувствия в группах, получавших Амизон и плацебо, было у 43,3 и 15% пациентов соответственно. На 7-й день приема Амизона у всех пациентов (59 человек из 60) наблюдалось исчезновение симптомов. В группе, получавшей плацебо, в это время 37,5% пациентов испытывали недомогание и отмечали снижение активности [17, 29].

При респираторных инфекциях Амизон хорошо переносится, не вызывает аллергических реакций, снижает интоксикацию при ОРВИ, развитие бактериальных осложнений. Показана эффективность препарата при пневмококковой пневмонии, обострениях хронического бронхита, вирусно-бактериальных инфекциях [15, 25].

По данным А.Ф. Фролова и соавт., Амизон может быть использован для профилактики гриппа и ОРВИ в период сезонного подъема заболеваемости. Данный препарат получали 1869 взрослых и 625 детей и подростков в возрасте от 7 до 16 лет. Отмечено снижение заболеваемости ОРВИ в 3–6 раз по сравнению с таковой в контрольных группах. При возникновении ОРВИ инфекция протекала менее тяжело, отмечалось уменьшение числа осложнений (пневмонии, бронхиты, гаймориты). Для профилактики гриппа и ОРВИ 323 взрослых и 116 подростков (военнослужащие и учащиеся лицеза-интерната с военной подготовкой) получали Амизон и аскорбиновую кислоту. Группа контроля (384 взрослых и 105 подростков) получала бендазол и аскорбиновую кислоту. Уровень заболеваемости был достоверно ниже у получавших Амизон: у взрослых – в 3,6 \pm 0,2 раза, у подростков – в 4,2 \pm 0,15 раза ($p < 0,001$) [18, 19]. Повышение уровня ИФН- α отмечено в 3–4 раза при его исходном снижении, повышение сохраняется в течение 2–2,5 мес. При контакте с больным гриппом или ОРВИ родственников, при профессиональных контактах (врачи, медсестры) прием Амизона рекомендован взрослым по 0,25 г 3 р./сут в течение 3–5 дней, затем по 0,25 г/сут на протяжении периода контактов. Аналогичные исследования были проведены с целью изучения эффективности препарата в профилактике ОРВИ у детей [18, 19].

Профилактический прием Амизона проводили в осенне-зимний период члены 69 врачебных семей (272 человека, включая 205 взрослых и 67 детей и подростков). За 6 мес. наблюдения только у 4 человек из них были зарегистрированы ОРВИ, тяжелого течения и осложнений отмечено не было. По разным причинам (возраст до 6 лет, аллергия к йоду) 65 человек в этих же семьях Амизон не принимали. В этой группе грипп или ОРВИ возникли у 28 (43,1%) человек, в т. ч. у 12 детей в возрасте до 6 лет. За 6 мес. наблюдения у 4 детей зарегистрировано 2 эпизода и у 3 детей – 3 повторных эпизода ОРВИ. Ангины отмечены у 8 человек, 6 человек из них были госпитализированы. В 28 семьях были зарегистрированы больные гриппом или ОРВИ, при этом остальные члены семей, принимавшие в этот период Амизон (85 человек, в т. ч. дети), не заболели. В 2-х из 28 семей были лица, не получавшие Амизон (дети 4 и 4,5

года), при контакте с источником инфекции дети заболели гриппом [18, 19].

В осенне-зимний период был проведен эпидемиологический эксперимент в 4-х многоквартирных домах 2-х различных микрорайонов. Желаящие жители (72 человека) одного из рядом расположенных домов получали Амизон по 0,25 г 1 р. в 2 дня и аскорбиновую кислоту по 0,25 г. Жители другого дома (65 человек) получали только аскорбиновую кислоту в той же дозе. Среди наблюдавшихся преобладали женщины 60–86 лет, срок наблюдения – 5 мес. В группе, получавшей Амизон, заболели 6 (8,3%) человек, у 4 из них ОРВИ протекала легко, у 2 человек наблюдалось течение ОРВИ средней тяжести, проводилась симптоматическая терапия, госпитализации заболевших не потребовалось. Во 2-й группе, получавшей аскорбиновую кислоту, ОРВИ зарегистрировали у 21 (32,3%) человека, т. е. заболеваемость была в 3,88 раза выше. У 8 пациентов возникли осложнения вирусной инфекции (затяжной бронхит, очаговая пневмония, бронхопневмония), что потребовало госпитализации [18, 19].

Назначение Амизона в комплексной терапии при острых тонзиллитах вирусно-бактериальной этиологии уменьшает длительность и тяжесть интоксикации, способствует снижению риска развития паратонзиллита и паратонзиллярного абсцесса [20, 26].

Итак, новый препарат Амизон:

1) обладает противовирусной активностью, подавляет синтез подтипов вируса гриппа (H1N1, H1N1pdm09 и H3N2) и синтез респираторно-синцитиального вируса;

2) рекомендован при первых симптомах ОРВИ; максимальный эффект препарата проявляется при его применении в первые 4–8 ч инфицирования;

3) повышает уровень ИФН- α и ИФН- γ в 2–3 раза после его приема;

4) по данным плацебо-контролируемого исследования, снижает длительность острого периода и симптомы интоксикации. Продолжительность лихорадки сокращалась в среднем на 1,1 дня. Улучшение самочувствия в группах, получавших Амизон и плацебо, было у 43,3 и 15% пациентов соответственно.

5) при профилактическом приеме, в т. ч. для лиц старше 60 лет, в 3–4 раза снижает заболеваемость ОРВИ.

Литература

1. Зайцев А.А., Синопальников А.И. Грипп: диагностика и лечение // *PMJ*. 2008. Т. 16. № 22. С. 1494–1502.
2. Neuzil K.M., Reed G.W., Mitchel E.F., Griffin M.R. Influenza-associated morbidity in young and middle-aged women // *JAMA*. 1999. Vol. 281. P. 901–907.
3. <http://www.gripp.ru>. Новости от 16.02.2009 г.
4. Nichol K.L. The efficacy, effectiveness and cost-effectiveness of inactivated influenza virus vaccines // *Vaccine*. 2003. Vol. 21. P. 1769–1775.

5. <http://www.vaxigrip.ru>.

6. Таточенко В.К., Озерецковский Н.А., Федоров А.М. Иммунопрофилактика – 2014. М.: ПедиатрЪ, 2014. 199 с.

7. Киселев О.И., Деева Э.Г., Слита А.А., Платонов В.Г. Антивирусные препараты для лечения гриппа и ОРЗ. Дизайн препаратов на основе полимеразных носителей. СПб.: Время, 2000. 132 с.

8. Yen H.-L., Monto As., Webster R.G., Govorkova E.A. Virulence may determine the necessary duration and dosage of oseltamivir treatment for highly pathogenic A/Vietnam/1203/04 influenza virus in mice // *J. Infect. Dis.* 2005. Vol. 192. P. 665–672.

9. Treanor J.J. et al. Efficacy and safety of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in treating acute influenza: a randomized controlled trial // *JAMA*. 2000. Vol. 283. P. 1016–1024.

10. Nicholson K.G. et al. Treatment of acute influenza: efficacy and safety of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir // *Lancet*. 2000. Vol. 355. P. 1845–1850.

11. WHO. Influenza A(H1N1) virus resistance to oseltamivir – 2008/2009 Influenza season, northern hemisphere. Available at: http://www.who.int/csr/disease/influenza/H1N1webupdate20090318%20ed_ns.pdf (Accessed 12 March 2009).

12. Kamps B.S., Hoffmann C., Preiser W. Influenza Report 2006. Available at: <http://www.influenzareport.com> (Accessed on 15 September 2008).

13. CDC. 2008-2009 Seasonal Influenza Update. Bridges CB. Available at: <http://emergency.cdc.gov/coca/ppt/Influenza-10-28-08.ppt#257>, 1, 2008-09 Seasonal Influenza Update. (Accessed 12 March 2009).

14. Boltz D., Peng X., Muzzio M. et al. Antiviral Activity of Enisamium Against Influenza Viruses in Differentiated Normal Human Bronchial Epithelial Cells. III antiviral congress. Amsterdam, 12–14 October 2014.

15. Фролов А.Ф., Фролова И.В., Фролов И.В. Амизон – опыт клинического применения нового украинского препарата // *Медицинский совет*. 2012. № 1.

16. Тринус Ф.П. Фармакотерапевтический справочник. Киев: Здоров'я, 1998. 880 с.

17. Бухтарова Т.А. Экспериментальне дослідження впливу нового неопіоїдного анальгетика амізону на периферичну кров та кровотворення // *Ліки*. 1997. № 6. С. 69–73.

18. Фролов А.Ф., Фролов В.М., Лоскутова И.В. Амизон: опыт применения нового украинского препарата // *Укр. мед. часопис*. 2000. № 1. С. 78–80.

19. Фролов А.Ф., Фролов В.М., Лоскутова И.В., Шаповалова И.А. Применение нового украинского препарата Амизон в педиатрической практике // *Перинатология та педіатрія*. 1999. № 3. С. 61–63.

20. Справочник ВИДАЛЬ. Лекарственные препараты в России. М., 2012.

21. Романцов М.Г., Горячева Л.Г., Коваленко А.Л. Противовирусные и иммуномодулирующие препараты в детской практике: Рук-во для врачей. СПб.: МедиКа, 2008. 119 с.

22. Грипп и другие ОРВИ / под ред. проф. В.П. Малого и проф. М.А. Андрейчика. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 219 с.

23. Колобукина Л.В. с соавт. Эффективность ингавирина в лечении гриппа у взрослых // *Тер. архив*. 2009. № 3. С. 54–57.

24. Колобукина Л.В., Малышев Н.А., Меркулова Л.Н. и др. Изучение эффективности и безопасности нового противовирусного препарата Ингавирин при лечении больных гриппом // *PMJ*. 2008. № 22. С. 1502–1506.

25. Мельникова Т.И., Деева Э.Г., Охапкина Е.А. и др. Клиническая эффективность препарата на основе изоникотиновой кислоты в терапии гриппа и других острых респираторных вирусных заболеваний // *Инфекционные болезни*. 2012. № 4. С.70–75.

26. Фролов В.М., Соцкая Я.А., Фролов А.Ф., Антонова Л.Ф. Применение Амизона в лечении больных с ангиной // *Врачебное дело*. 2001. № 1. С. 117–120.

27. Фролов В.М., Фролов А.Ф., Пустовой Ю.Г., Лоскутова И.В. Эффективность нового украинского препарата Амизон в химиотерапии больных гриппом // *Український хіміотерапевтичний журнал*. 2000. № 1 (5). С. 25–28.

28. Беляева Т.В., Исаков В.А., Рахманова А.Г. и др. Грипп А (H1N1) Калифорния («свиной» грипп). Клиника, диагностика, этиология: Методические рекомендации для врачей. СПб., 2009.

29. Осидак Л.В., Еропкин М.Ю., Ерофеева М.К. и др. Грипп А (H1N1) 2009 в России // *Terra Medica Nova*. 2009. № 4–5. С. 6–9.

Новый препарат Сальмекорт в базисной терапии бронхиальной астмы

к.м.н. Н.П. Княжеская¹, Г.Л. Осипова²

¹ ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

² ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России

В настоящее время бронхиальная астма (БА) относится к числу наиболее распространенных заболеваний. Основной задачей лечения БА является достижение контроля над заболеванием, который заключается в том, что у пациентов отсутствуют симптомы болезни или они минимально выражены, нет ограничения повседневной деятельности, отсутствует (или минимальна) потребность в препаратах неотложной помощи, частота обострений крайне низка [1–3]. Проявления заболевания устраняют с помощью адекватной и рациональной медикаментозной терапии. Фармакотерапия БА включает 2 класса препаратов: быстродействующие, которые устраняют симптомы острой бронхоконстрикции, и базисные – для длительного контроля заболевания, при регулярном применении улучшающие контроль над БА в целом. При этом иногда базисные препараты принимают по потребности, а β_2 -агонисты короткого действия – регулярно или профилактически [2, 4, 5]. Но даже при очень хорошем контроле БА не существует гарантий полного отсутствия симптомов и обострений. Контакт с аллергеном, пребывание в накуренном помещении и другие подобные ситуации могут вызвать затруднение дыхания, появление кашля и внезапное развитие приступа удушья. Это может случиться в любом месте и в любое время, а значит, необходимо иметь при себе средство для неотложной помощи и, конечно, уметь его применять.

Основными противовоспалительными препаратами для лечения БА являются ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС). Контролируемые исследования, проведенные с учетом требований доказательной медицины, показали эффективность ИГКС в плане улучшения функции дыхания, уменьшения гиперреактивности дыхательных путей и выраженности симптомов, снижения частоты и тяжести обострений (уровень доказательности А) [6–8].

В 1970-е гг. в клиническую практику вошли селективные агонисты β_2 -рецепторов, которые обладали преимущественным действием на гладкую мускулатуру бронхов и клинически незначимой активностью в отношении α - и β_1 -рецепторов. Пациенты, регулярно принимавшие β_2 -агонисты короткого действия перед приемом ИГКС, демонстрировали большую клиническую эффективность терапии, чем принимавшие указанные препараты только по потребности. Это привело к созданию селективных длительно действующих β_2 -агонистов (ДДБА). В терапии БА используют ингаляционные сальметерол или формотерол, которые в комбинации с ИГКС являются основой базисной терапии БА. Включение их в схему лечения больных, у которых БА не удается полностью контролировать различными дозами ИГКС, позволяет достичь лучшего контроля над заболеванием, чем просто увеличение дозы ИГКС в 2 раза и более (уровень доказательности А) [9–11]. ИГКС и ДДБА следует рассматривать как синергисты, что обусловлено их комплементарным воздействием на молекуляр-

ном и рецепторном уровнях [12–15]. Высокий противовоспалительный эффект совместного использования ИГКС и ДДБА является аргументом в пользу применения такого терапевтического подхода при БА, которая сопровождается воспалением слизистой бронхов, ее отеком, экссудативной плазмой (повышением сосудистой проницаемости), гипертрофией гладкомышечных клеток и десквамацией эпителия.

В 2005, 2008 и 2010 гг. Управление по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) провело дополнительную оценку безопасности ДДБА при БА. Из представленных данных следует, что повышенный риск отмечается в первую очередь у вполне определенной группы пациентов – темнокожих американцев, не получавших терапии ингаляционными гормональными препаратами до начала лечения ДДБА. Также отмечалось повышение риска тяжелых обострений в тех случаях, когда лечение этой группой препаратов было начато на фоне выраженного ухудшения или уже имевшегося обострения БА [16].

Пролонгированные β_2 -агонисты могут назначаться только в дополнение к ИГКС. Регулярное применение ДДБА для плановой терапии требует их обязательного сочетания с ИГКС. Врачам следует знать, что использование монотерапии β_2 -агонистами вызывает развитие феномена down-регуляции β_2 -рецепторов, что может привести к тяжелым последствиям для пациентов вплоть до развития астматических состояний.

Комбинация флутиказона пропионата (ФП) и сальметерола ксинафоата (САЛ). Компоненты, входящие в состав этих препаратов, применяются достаточно давно: ФП – с 1993 г., САЛ – с 1990 г.

ФП – один из самых высокоактивных противовоспалительных препаратов на сегодняшний день. Препарат имеет низкую системную биодоступность (~1%), а абсолютная биодоступность составляет 10–30% в зависимости от типа ингалятора. ФП обладает высоким сродством к глюкокортикоидным рецепторам и имеет длительную связь с рецептором. Для предотвращения осиплости голоса и развития кандидоза при приеме ФП следует соблюдать те же правила, что и при приеме других ИГКС, т. е. полоскать рот и горло водой после ингаляции. В связи с высоким противовоспалительным действием ФП также показан больным с тяжелым течением БА и зависимостью от системных стероидов [17].

САЛ относится к ингаляционным ДДБА. Клинические исследования показали, что ДДБА оказывают стабилизирующее влияние на тучные клетки, ингибируют IgE-опосредованное высвобождение ими гистамина, что приводит к уменьшению его системной и местной концентрации [18]. САЛ назначается только в качестве препарата для базисной терапии и не применяется по потребности, при обострении заболевания, астматическом состоянии, а также для купирования приступов затрудненного дыхания. Следует использовать только ре-



ПРОСТОЙ, КАК ДЫХАНИЕ

САЛЬМЕКОРТ
САЛМЕТЕРОЛ / ФЛУТИКАЗОНА ПРОПИОНАТ

КРАТКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ИНСТРУКЦИЯ. Торговое название: Сальмекорт. Международное непатентованное наименование: салметерол + флутиказон. Лекарственная форма: аэрозоль для ингаляций дозированных. Состав: 1 доза содержит действующие вещества: салметерола ксинафоат — 36,3 мкг (в пересчете на салметерол — 25 мкг) и флутиказона пропионат — 50/125/250 мкг. Фармакологическое действие: Сальмекорт — комбинированное бронходилатирующее средство (содержит салметерол и флутиказона пропионат). Показания: для регулярного лечения бронхиальной астмы у пациентов, которым показана комбинированная терапия бета₂-адреномиметиком длительного действия и ингаляционным глюкокортикостероидом. Поддерживающая терапия у пациентов с ХОБЛ. Противопоказания: гиперчувствительность к одному или нескольким компонентам препарата, детский возраст (до 4 лет). С осторожностью: у пациентов с острым или латентным туберкулезом легких, грибковыми, вирусными или бактериальными инфекциями органов дыхания, при тиреотоксикозе. Применение при беременности и лактации: беременным женщинам и женщинам в период лактации следует назначать препарат только в том случае, если ожидаемая польза для матери превышает любой возможный риск для плода или ребенка. Способ применения и дозы. Бронхиальная астма. Взрослые и дети 12 лет и старше: две ингаляции (25 мкг салметерола и 50 или 125 или 250 мкг флутиказона пропионата) 2 раза в сутки. Дети 4 лет и старше: две ингаляции (25 мкг салметерола и 50 мкг флутиказона пропионата) 2 раза в сутки. Хроническая обструктивная болезнь легких. Максимальная рекомендуемая доза составляет 2 ингаляции (25 мкг салметерола и 250 мкг флутиказона пропионата) 2 раза в сутки. Побочное действие: все нежелательные реакции характерны для действующих веществ — салметерола и флутиказона пропионата в отдельности. Часто: кандидоз ротовой полости и глотки, пневмония (у пациентов с ХОБЛ), головная боль, охриплость голоса и/или дисфония, мышечные спазмы, артралгия. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. Особые указания: не предназначен для облегчения острых симптомов. Срок годности: 2 года. Регистрационный номер: ЛП-002852. Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной медицинской инструкцией.

комендованные дозы, а для купирования симптомов использовать β_2 -агонисты короткого действия. Отметим, что САЛ имеет и ряд неожиданных свойств – в частности, он вызывает снижение патогенности *Pseudomonas aeruginosa* и обладает протективным эффектом в отношении *Haemophilus influenzae* в культурах эпителия респираторного тракта [19–21]. САЛ является высокобезопасным препаратом, что доказано многочисленными клиническими исследованиями.

Первым препаратом с фиксированной комбинацией был Серетид[®], содержащий ИГКС ФП и САЛ и относящийся к ингаляционным β_2 -агонистам длительного действия.

Комбинированный препарат ФП и САЛ. В исследовании S. Kirby et al. было показано, что при использовании комбинации САЛ и ФП у здоровых людей не наблюдается каких-либо системных фармакодинамических или фармакокинетических взаимодействий [22]. Исследование GOAL (Gaining Optimal Asthma control), результаты которого легли в основу стратегии контроля GINA (2006), демонстрируют преимущества комбинированной терапии ИГКС + ДДБА при среднетяжелой и тяжелой БА [23]. Результаты исследования GOAL имеют важное практическое значение, т. к. в нем сформулированы критерии эффективности лечения БА. По данным исследования GOAL, около 40% больных БА, получавших фиксированную комбинацию САЛ/ФП, достигли полного контроля над БА по истечении 12 мес. лечения. Не менее важно, что в группе, получавшей в качестве базисной терапии фиксированную комбинацию, пациентов, достигших полного контроля над БА, было достоверно больше, чем в случае монотерапии ФП. Благодаря исследованию GOAL был сделан важный вывод о том, что улучшить результаты лечения можно, выбрав наиболее эффективную базисную терапию.

Исследование, проведенное N.C. Barnes et al., продемонстрировало, что у пациентов с персистирующей БА стартовая терапия САЛ/ФП по сравнению с ФП обеспечивала в 1,65 раза более вероятное достижение хорошо контролируемой БА у пациентов с 2-мя признаками плохого контроля БА до лечения и в 2,6 раза более вероятное достижение хорошо контролируемой БА у пациентов с 3-мя признаками плохого контроля БА до лечения [24].

Оригинальные препараты и дженерики. Оригинальный препарат с фиксированной комбинацией ФП и САЛ Серетид[®] широко и с успехом применяется для лечения БА и ХОБЛ с помощью метиодозированного

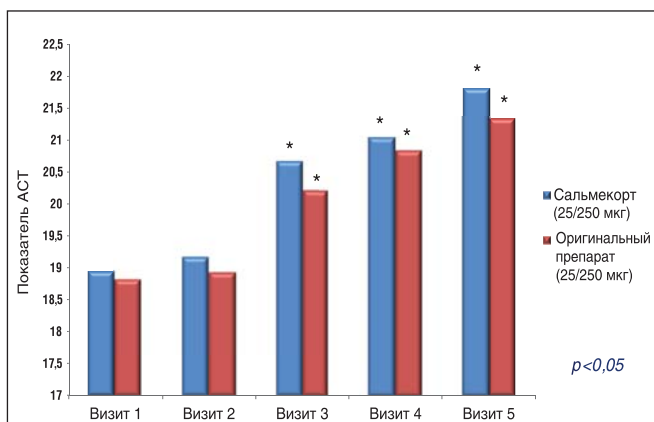
(MDI) и порошкового (Diskus) ингаляторов. Применение оригинальных препаратов возможно только при получении достоверно доказанных результатов клинических испытаний по изучению безопасности и эффективности препаратов. Так, на всех стадиях клинических исследований фиксируются все неблагоприятные реакции; это происходит и в течение ряда лет после вывода препаратов на рынок. Эти условия определяют цену оригинальных препаратов. Когда истекает срок действия патента оригинальных препаратов, наиболее успешные медикаменты начинают выпускать в виде дженериков – копий оригинального лекарства. Причем копия должна быть полной, т. к. на нее автоматически экстраполируются результаты клинических исследований оригинального препарата. Дженерики всегда дешевле оригинальных препаратов, что расширяет возможности терапии. Требования ВОЗ к дженерикам в отношении фармацевтической и терапевтической эквивалентности довольно жесткие – дженерик должен действовать точно так же, как оригинальный препарат, иметь такие же эффективность и безопасность.

В настоящее время на рынок выведен препарат **Сальмекорт**, в котором фиксированная комбинация 2-х активных компонентов – ФП и САЛ соответствует по дозировке оригинальному препарату, выпускаемому в MDI. В России было проведено открытое рандомизированное многоцентровое исследование по проверке гипотезы о не меньших эффективности и безопасности препарата Сальмекорт (25/250 мкг, в форме аэрозоля для ингаляций дозированного) по сравнению с препаратом Серетид[®] (25/250 мкг, в форме аэрозоля для ингаляций дозированного) при лечении пациентов с персистирующей БА и нуждающихся в комбинированной терапии высокими дозами ИГКС и β_2 -адреномиметиками пролонгированного действия.

Задачи данного исследования:

1. Сравнительная оценка уровня контроля БА и его динамики в течение исследования.
2. Сравнительная оценка безопасности и переносимости препаратов Сальмекорт и Серетид[®].

В исследовании принимали участие врачи из 5 ведущих медицинских учреждений России. Диагноз БА устанавливался врачом в соответствии с практикой лечебного учреждения. После подписания информированного согласия на участие в исследовании пациентам (113 человек) проводился скрининг; вводный период имел продолжительность в среднем 14 дней. За это время ис-



* Статистически значимый прирост (p<0,05) наблюдался при сравнении данных на 4-м и 5-м визитах с показателем визита 3. Каких-либо статистически значимых отличий между группами выявлено не было.

Рис. 1. Изменения показателя контроля бронхиальной астмы (АСТ). Абсолютные показатели и описание динамики показателя АСТ

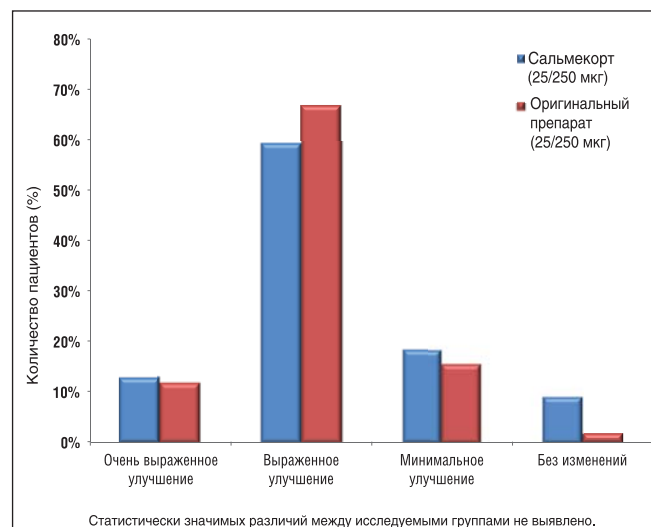


Рис. 2. Оценка изменения состояния пациента врачом на 5-м визите (%)

следователь оценивал соответствие пациента критериям включения/невключения и стабильность заболевания. Затем 107 пациентов, соответствовавших критериям включения/невключения, были рандомизированы на 2 лечебные группы.

Пациентам 1-й группы (n=56) был назначен Сальмекорт по 2 ингаляции 2 р./сут, пациентам 2-й группы (n=51) – Серетид® по 2 ингаляции 2 р./сут. Первый прием препаратов проводился в центре под наблюдением медицинского персонала после выполнения спирометрии. Исследователь инструктировал пациентов, как правильно вводить препараты.

Пациенты принимали препараты ежедневно в течение 12 нед. У них систематически проводилась спирометрия. Пациенты должны были ежедневно вести дневник – утром и вечером записывать показатели пикфлоуметрии, а также наличие симптомов БА и потребность в бронходилататорах. В период приема исследуемых препаратов было предусмотрено 3 визита пациентов в центр с периодичностью 4 нед. После завершающего визита на 85-й день от начала лечения участие пациента в исследовании прекращалось, дальнейшая терапия осуществлялась лечащим врачом.

При проведении анализа эффективности было выявлено:

- Количество пациентов с положительным ответом на лечение по данным исследования функции внешнего дыхания составило 35 (64,81%) в группе Сальмекорта и 25 (49,02%) – в группе препарата Серетид®. Отношение шансов Сальмекорт/Серетид® составило 1,92 (0,88–4,2), а относительный риск – 1,32 (0,94–1,86). Односторонний 95% доверительный интервал, в пределах которого проверялась гипотеза «не хуже», составил 0,99 для относительного риска и отношения шансов.

- При сравнении показателей контроля БА (опросник АСТ) на визитах 4 и 5 в обеих группах был отмечен статистически значимый прирост, при этом количество пациентов с приростом оценки как минимум на 1 балл составило 45 в группе Сальмекорта и 40 – в группе препарата Серетид® (рис. 1).

- Отмечен прирост показателей пиковой скорости выдоха по данным дневников пациентов в период, предшествовавший визиту 5, по сравнению с периодом, предшествовавшим визиту 2.

- За периоды исследования, предшествовавшие визитам 4 и 5, было отмечено уменьшение общего количества приступов БА. При сравнении групп препаратов Сальмекорт и Серетид® отмечено статистически значимое уменьшение общего количества приступов БА в группе Сальмекорта.

- При оценке изменения состояния пациента врачом на 5-м визите статистически значимых различий между исследуемыми группами не выявлено (рис. 2).

Анализ частоты возникновения нежелательных явлений, проведенный с использованием методики «Bototstrap», не выявил статистически значимой разницы между группами терапии по данному параметру.

Ни в одном случае не было отмечено развития кандидозного поражения слизистых ротоглотки на фоне применения исследовавшихся препаратов.

Результаты исследования позволили сделать следующие выводы:

- Эффективность препарата Сальмекорт (25/250 мкг, в форме аэрозоля для ингаляций дозированного) при 12-недельном лечении пациентов с персистирующей БА не меньше эффективности препарата Серетид® (25/250 мкг, в форме аэрозоля для ингаляций дозированного).

- На основании полученных данных о безопасности можно сделать вывод о благоприятном профиле безопасности и переносимости препарата Сальмекорт.

Следует помнить о том, что и Серетид®, и Сальмекорт не назначают для купирования симптомов БА. С этой целью предпочтительно назначать β₂-агонисты короткого действия. При необходимости увеличения дозы ИГКС не следует превышать допустимые дозы САЛ. В этом случае следует назначить больному препарат с более высоким содержанием ФП.

Литература

1. Global Initiative for Asthma. Workshop Report, 2006. <http://www.ginasthma.com/download.asp?intId=217>.
2. Global Initiative for Asthma 2014 (GINA) <http://www.ginasthma.com> (last accessed 2014).
3. Bateman E.D., Reddel H.K., Erikson G. et al. Overall asthma control and future risk // *J Allergy Clin. Immunol.* 2010. Vol. 125 (3). P. 600–608.
4. Kuna P., Peters M.J., Buhl R. Budesonide/formoterol as maintenance and reliever therapy reduces asthma exacerbations versus a higher maintenance dose of budesonide/formoterol or salmeterol/fluticasone. Abstract presented at the ERS Congress 2006.
5. Rabe K., Atienza T., Magyar P., Larsson P., Lalloo U. Effect of budesonide in combination with formoterol for reliever therapy in asthma exacerbations: a randomised, controlled, double-blind study // *Lancet.* 2006. Vol. 368. P. 744–753.
6. Barnes P.J., Pedersen S., Busse W.W. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids. New developments // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998. Vol. 157. P. 1–53.
7. Djukanovic R., Wilson J.W., Britten K.M. et al. Effect of an inhaled corticosteroid on airway inflammation and symptoms in asthma // *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992. Vol. 145. P. 669–674.
8. Suissa S., Ernst P., Benayoun S. et al. Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma // *N. Engl. J. Med.* 2000. Vol. 343. P. 332–336.
9. Woolcock A., Lindb ck B., Ringdal N. et al. Comparison of addition of salmeterol to inhaled steroids with doubling of the dose of inhaled steroids // *Am J Respir Crit Care Med.* 1996. Vol. 153. P. 1481–1488.
10. Van Noord J.A., Schreurs A.J., Mol S.J. et al. Addition of salmeterol versus doubling the dose of fluticasone propionate on patients with mild to moderate asthma // *Thorax.* 1999. Vol. 54. P. 207–212.
11. Condemni J.J., Goldstein S., Kalberg C., Yancey S., Emmett A., Rickard K. The addition of salmeterol to fluticasone propionate versus increasing the dose of fluticasone propionate in patients with persistent asthma. Salmeterol Study Group // *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1999. Vol. 82. P. 383–389.
12. Greening A.P., Ind P.W., Northfield M., Shaw G. Added salmeterol versus higher-dose corticosteroids in asthma patients with symptoms on existing inhaled corticosteroids: Allen & Hanburys Limited UK Study Group. // *Lancet.* 1994. Vol. 344. P. 219–224.
13. Roth M., Johnson P.R., Rudiger J.J. et al. Interaction between glucocorticoids and beta2 agonists on bronchial airway smooth muscle cells through synchronised cellular signalling // *Lancet.* 2002. Vol. 360. P. 1293–1299.
14. Mak J.C.W., Nishikawa M., Barnes P.J. Glucocorticoids increase 2-adrenergic receptor transcription in human lung // *Am. J. Physiol.* 1995. Vol. 268. P. 41–46.
15. Mak J.C.W., Nishikawa M., Shirasaki H., Miyayasu K., Barnes P.J. Protective effects of a glucocorticoid on downregulation of pulmonary 2-adrenergic receptors in vivo // *J. Clin. Invest.* 1995. Vol. 96. P. 99–106.
16. <http://www.fda.gov>.
17. Pauwels R.A., Yemault J.C., Demedts M. G. et al. Safety and efficacy of fluticasone and beclomethasone in moderate to severe asthma. Belgian Multicenter Study Group // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998. Vol. 157. P. 827–832.
18. Proud D., Reynolds C.J., Lichtenstein L.M. et al. Intranasal salmeterol inhibits allergen-induced vascular permeability but not mast cell activation or cellular infiltration // *Clin. Exp. Allergy.* 1998. Vol. 28. P. 868–875.
19. Dowling R.B., Rayner C.F.J., Rutman A. et al. Effect of salmeterol on *Pseudomonas aeruginosa* infection of respiratory mucosa // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997. Vol. 155. P. 327–336.
20. Dowling R.B., Jonson M., Cole P.J., Wilson R. Effect of salmeterol on *Haemophilus influenzae* infection of respiratory mucosa in vitro // *Eur. Respir. J.* 1998. Vol. 11. P. 86–90.
21. Li X., Ward C., Thien F., Bish R., Bamford T., Bao X. et al. An anti-inflammatory effect of salmeterol, a long-acting beta2-Agonist, assessed in airway biopsies and bronchoalveolar lavage in Asthma // *Am J Respir Crit Care Med.* 1999. Vol. 160. P. 1493–1498.
22. Kirby S., Falcoz C., Daniel M.J. et al. Salmeterol and fluticasone propionate given as a combination. Lack of systemic pharmacodynamic and pharmacokinetic interactions // *Eur J Clin Pharmacol.* 2001. Vol. 56. P. 781–791.
23. Bateman E.D., Boushey H.A., Bousquet J., Busse W.W., Clark T.J., Pauwels R.A., Pedersen S.E.; GOAL Investigators Group. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study // *Am J Respir Crit Care Med.* 2004. Vol. 170. P. 836–844.
24. Barnes N.C., Jacques L., Goldfrad C., Bateman E.D. Initiation of maintenance treatment with salmeterol/fluticasone propionate 50/100 g bd versus fluticasone propionate 100 g bd alone in patients with persistent asthma: Integrated analysis of four randomised trials // *Respiratory Medicine.* 2007. Vol. 101. P. 2358–2365.
25. Отчет клинического исследования. Протокол: GL-SF/2012-1. Исследуемый препарат Сальмекорт (25/250 мкг) в форме аэрозоля для ингаляций дозированного.

Противовоспалительная терапия респираторных заболеваний фенспиридом

Профессор Н.Ю. Григорьева, М.В. Майорова

ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава России

В настоящее время острые и хронические заболевания респираторного тракта остаются актуальной проблемой, поскольку занимают первое место среди болезней, приводящих к временной утрате трудоспособности [1]. Среди них хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одним из наиболее распространенных заболеваний органов дыхания. Она считается «болезнью века» из-за неуклонного роста заболеваемости, инвалидизации и летальности, а также колоссального ущерба, наносимого обществу [2]. По данным ВОЗ, ХОБЛ является четвертой лидирующей причиной смерти в мире. Ежегодно от ХОБЛ умирает около 2,75 млн человек, что составляет 4,8% умерших от всех причин [2, 3]. Эффективность лечебных мер, принимаемых для прекращения прогрессирования ХОБЛ, зависит от возможностей лечения хронического воспаления как главного звена в патогенезе ХОБЛ (табл. 1).

В международном документе «Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких» (GOLD) [2] говорится о необходимости поиска способов эффективного подавления воспаления, помимо применения глюкокортикостероидов (ГКС). Системные ГКС

при длительном применении приводят к большому количеству нежелательных реакций, а нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) не обладают избирательной активностью в отношении респираторного тракта. В связи с этим создание и изучение лекарственных средств (ЛС) для лечения воспалительного процесса в дыхательных путях – насущная проблема современности, решение которой может улучшить исходы многих заболеваний органов дыхания [1].

Большие надежды возлагаются на новое поколение ингибиторов провоспалительных медиаторов или рецепторов к ним как средств противовоспалительной терапии для длительного применения у больных ХОБЛ. Одним из таких препаратов является **фенспирид** [4]. Хотя по химической структуре и механизму действия фенспирид нельзя отнести ни к стероидам, ни к НПВП, он является препаратом с противовоспалительным действием, ингибирующим метаболизм арахидоновой кислоты. В настоящее время существует несколько групп ЛС, оказывающих противовоспалительное действие путем воздействия на разные уровни метаболизма арахидоновой кислоты: фенспирид уменьшает поступление в клетку ионов кальция, ответственного за активацию фосфолипазы (ФЛ) А2; ГКС блокируют ФЛА2, стимулируя синтез белка-ингибитора; НПВП ингибируют циклооксигеназный путь образования простагландинов (P_g) и тромбоксана; блокаторы лейкотриенов (LT) ингибируют липооксигеназный путь образования LT (рис. 1) [5].

Группа механизмов	Уровень нарушения
1. Воспаление	• Увеличение числа клеток воспаления и их активация: CD8+ лимфоциты, моноциты/макрофаги, нейтрофилы
	• Увеличение продукции медиаторов воспаления: IL-8, TNF-α, LTB4 оксиданты
	• Нарушения баланса протеазы/антипротеазы
	• Колонизация микроорганизмов
2. Мукоцилиарная дисфункция	• Гиперсекреция бронхиальной слизи
	• Редукция мукоцилиарного транспорта
	• Повреждение слизистой
3. Структурные изменения	• Гиперплазия/метаплазия бокаловидных клеток
	• Гипертрофия слизистых желез
	• Гипертрофия гладкой мускулатуры
	• Фиброз воздухоносных путей
	• Разрушение альвеол
4. Обструкция воздухоносных путей	• Нарушение прикрепления альвеол к бронхиолам
	• Потеря эластической тяги
	• Спазм гладкой мускулатуры
	• Гипотрофия
5. Системные (внепочечные) механизмы	• Снижение индекса массы тела
	• Повреждение скелетных мышц: слабость, гипотрофия



Рис. 1. Метаболизм арахидоновой кислоты и группы ЛС, оказывающих противовоспалительное действие

В 2014 г. появился новый препарат фенспирида – **Эладон** (регистрация в Российском государственном реестре ЛС от 04.07.2014). Эладон является противовоспалительным средством, оказывающим антиэкссудативное действие, препятствующее развитию бронхоспазма. Проявляет антагонизм с медиаторами воспаления и аллергии: серотонином, гистамином (на уровне H_1 -гистаминовых рецепторов), брадикинином. Снижает продукцию различных факторов воспаления (цитокинов, производных арахидоновой кислоты, свободных радикалов).

Показания к применению фенспирида (Эладон): заболевания верхних и нижних отделов дыхательных путей, такие как ринофарингит, ларингит, трахеобронхит, острый и хронический бронхит, респираторные явления (кашель, осиплость голоса, першение в горле) при кори, коклюше и гриппе.

В инструкции отмечено, что лечение фенспиридом не заменяет антибактериальную терапию и не может служить причиной для откладывания адекватного назначения антибактериальных ЛС при наличии показаний к их применению.

Противовоспалительное действие фенспирида при хроническом воспалении проявляется на различных уровнях дыхательного тракта. В верхних дыхательных путях, трахее и дистальных отделах фенспирид снижает гиперплазию бокаловидных клеток, секретирующих муцин, уменьшает объем секрета и содержание в секрете гексозы и фруктозы. С фармакологической точки зрения по механизму действия фенспирид, как и стероиды, оказывает ингибирующее действие на активность ФЛА2, при этом если кортикостероиды ингибируют активность ФЛА2 через индукцию синтеза специального белка-ин-

гибитора, то фенспирид блокирует транспорт ионов Ca^{2+} , необходимых для активации ФЛА2. Следовательно, по точке приложения противовоспалительного действия и эффективности каскада арахидоновой кислоты фенспирид сопоставим с кортикостероидами и подобно им прерывает формирование как Pg и тромбоксана, так и LT. Однако фенспирид не является стероидным гормоном, поэтому его применение не сопровождается характерными для стероидов побочными эффектами.

К настоящему времени механизм действия фенспирида изучен также в отношении его антигистаминного эффекта (блокирует H_1 -гистаминовые рецепторы) и влияния на свободные радикалы. Препарат уменьшает образование перекиси водорода примерно на 30% и подавляет продукцию малонового диальдегида на 43%. При этом фенспирид воздействует на раннюю стадию клеточной продукции свободных радикалов. Указывается также бронхолитическое действие этого препарата, которое объясняется тем, что фенспирид является α_1 -адренолитиком и вызывает специфическую ингибцию фосфодиэстеразы – фермента, участвующего в катаболизме циклического аденозинмонофосфата, а также предотвращает сокращение гладкой мускулатуры, вызываемое ацетилхолином, серотонином, субстанцией P, нейрокининами, LTD4, причем это воздействие носит неспецифический характер и относится ко всем контракильным агентам. В экспериментальных моделях *in vitro* и *in vivo* изучено влияние фенспирида на освобождение тромбоксана B, Pg (D2 и $9\alpha11\beta$, F2 α) и LT (C4, D4), а также синтез дериватов арахидоновой кислоты. Данные, полученные в этих исследованиях, суммировались авторами следующим образом: фенспирид

ЭЛАДОН®

фенспирида гидрохлорид 80 мг

Лёгкие – для воздуха,
а не для бронхита



Лечение фенспиридом заболеваний верхних и нижних дыхательных путей:

- ✓ противовоспалительное действие
- ✓ антибронхоконстрикторное действие
- ✓ подавление действия провоспалительных факторов (цитокинов, производных арахидоновой кислоты и др.)*
- ✓ муколитическое действие*
- ✓ снижение длительности обострений у больных с ХОБЛ**

 **ВЕРТЕКС**
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПАНИЯ

www.vertex.spb.ru
Телефон горячей линии:
8-800-2000-305

* Шмелев Е.И. Consilium Medicum. 2008.
http://www.consilium-medicum.com

** Лазебник Л.Б., Михайлова З.Ф.
Consilium Medicum. 2005. №7 (4).

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА
ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

На правах рекламы.

снижает образование метаболитов простаглицина и уровень тромбоксана в комплексе с PgE. Таким образом, фенспирид обладает уникальным фармакологическим действием в отношении воспалительных процессов, протекающих в органах дыхания, отличающимся от действия кортикостероидов [4]. В отличие от НПВП фенспирид гидрохлорид ингибирует синтез Pg, не вызывая при этом накопления LT. По этой причине у него отсутствуют побочные эффекты НПВП (язвенногенный, реакции гиперчувствительности и др.) (рис. 2) [11].

Клинические проявления эффекта фенспирида проявляются в уменьшении количества и изменении качества выделяемой мокроты, что связано с уменьшением образования и выделения секрета (хотя он не обладает муколитическим и отхаркивающим действием), в улучшении мукоцилиарного транспорта, что приводит к уменьшению обтурации и обструкции дыхательных путей и, соответственно, к улучшению клинического состояния больных. Обычно препарат можно назначать в качестве дополнительного средства при лечении больных с острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ), при обострениях хронических бронхообструктивных состояний, для профилактики обострений ХОБЛ. При необходимости его можно сочетать с антибактериальными и жаропонижающими ЛС, бронхолитиками, ГКС и др. [5].

Описанное противовоспалительное действие фенспирида дает основание для его широкого применения в клинической практике. Однако не всегда удовлетворял результат его использования (при этом следует учитывать методы оценки эффективности препарата, а также стадии болезни, при которых он назначался). Фенспирид в связи с опосредованностью противовоспалительного действия не относится к средствам неотложной помощи, действующим моментально, как, например, β_2 [11] агонисты при БА или нитраты при стенокардии. Уменьшение выраженности основных клинических проявлений хронического воспаления при ХОБЛ (кашля, выделения мокроты, одышки) под влиянием фенспирида происходит медленно. При этом следует учитывать, что при ХОБЛ III–IV стадий респираторная симптоматика определяется не только и не столько хроническим воспалением (хотя оно, конечно, присутствует), но в большей мере структурными изменениями: эмфиземой, перибронхиальным фиброзом, слабостью дыхательной мускулатуры и др., на что уже не может повлиять никакое противовоспалительное средство. Поэтому для объективизации эффективности фенспирида сле-

дует учитывать и стадию ХОБЛ, и наличие сопутствующих болезней, и особенности его лечебного действия [6, 7].

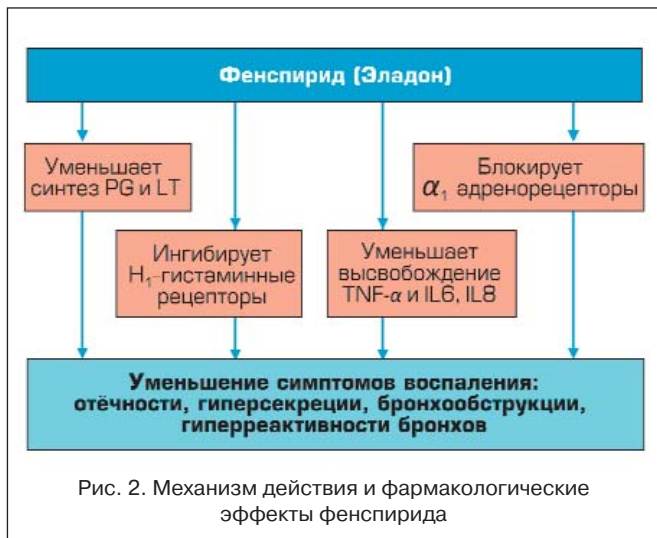
Противовоспалительная эффективность фенспирида у больных с острыми и хроническими заболеваниями верхних и нижних дыхательных путей продемонстрирована в многочисленных клинических исследованиях в разных странах мира [8]. Многоцентровые рандомизированные открытые контролируемые клинические исследования по применению фенспирида были проведены и в России, начиная с 2000 г. [11].

Противовоспалительная эффективность фенспирида подтверждена результатами многоцентрового открытого рандомизированного контролируемого исследования «ЭСКУЛАП», в котором приняли участие 730 пациентов в возрасте 20–55 лет с разными нозологическими формами ОРВИ. Данные исследования позволили сделать вывод о том, что применение фенспирида в комплексном лечении позволяет в более короткие сроки купировать симптомы ОРВИ, тем самым сократить сроки выздоровления пациентов и быстрее восстановить трудоспособность, а также снизить стоимость лечения [9, 10].

В мультицентровом сравнительном исследовании «Эра» также было показано сокращение сроков разрешения симптомов при острых респираторных заболеваниях верхних дыхательных путей (синусит, фарингит, ларингит, трахеит, бронхит). Кроме того, исследователи отметили, что более раннее назначение фенспирида способствует более быстрому исчезновению клинических проявлений респираторной инфекции и, соответственно, уменьшению вероятности развития осложнений [5].

В работе, выполненной в ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России (г. Санкт-Петербург), показана эффективность фенспирида в лечении пациентов молодого возраста с внебольничной пневмонией. Анализ данных показал уменьшение длительности, интенсивности и продуктивности кашля на фоне терапии фенспиридом. Отмечено, что применение этого препарата у больных пневмонией с реакцией плевры гораздо быстрее купирует болевой синдром [10, 12, 13].

Большое количество работ посвящено изучению влияния фенспирида, применяемого в комплексном лечении пациентов с ХОБЛ. В мультицентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании было показано, что терапия фенспиридом больных ХОБЛ в течение 6 мес. приводила к достоверному увеличению бронхиальной проходимости, снижению потребности в применении теофиллина и симпатомиметиков [1, 14]. В главном военном клиническом госпитале им. Н.Н. Бурденко (г. Москва) было проведено открытое исследование эффективности и безопасности применения фенспирида в течение 3–12 мес. у больных ХОБЛ средней тяжести течения вне обострения. Выявлено, что в период применения фенспирида ни в одном случае не было обострения ХОБЛ. Кроме того, к 12 мес. наблюдения произошло достоверное улучшение как клинических, лабораторных, эндоскопических и функциональных показателей, так и показателей качества жизни (применялась анкета госпиталя Св. Георгия) [1, 15]. Еще в одном исследовании влияние фенспирида на течение обострения ХОБЛ было изучено на 30 больных. Препарат назначали 2 р./сут в течение 3 мес. К концу лечения кашель и отделение мокроты прекратились, одышка уменьшилась. Улучшились показатели функции внешнего дыхания, особенно у пациентов со смешанным типом нарушений с преобладанием рестрикции [1, 16]. Сотрудники Центрального НИИ туберкулеза РАМН отмечали выраженный



клинический эффект фенспирида при ХОБЛ I стадии, а также положительное влияние препарата на показатели бронхиальной обструкции [1, 17].

Интересны результаты открытого сравнительного исследования терапии ипратропия бромидом по сравнению с применением сочетания этого холиноблокатора с фенспиридом при ХОБЛ. Показано, что комбинированная терапия сопровождалась уменьшением выраженности одышки, положительной динамикой характера мокроты и ее отделения и тенденцией к достоверному снижению выраженности кашля. Также при данной комбинации наблюдались улучшение вентилиционной функции легких, снижение цитоза, процентного и абсолютного содержания нейтрофилов, абсолютного содержания лимфоцитов и эозинофилов в индуцированной мокроте. У пациентов, получавших фенспирид, выявлено статистически значимое снижение уровней фактора некроза опухоли- α (TNF- α) в сыворотке крови и мокроте, а также интерлейкина (IL) -8 в мокроте [23]. В 12 центрах Польши было проведено 6-месячное рандомизированное мультицентровое плацебо-контролируемое исследование эффективности фенспирида при ХОБЛ. На фоне терапии фенспиридом улучшились показатели качества и количества мокроты, уменьшилось количество обострений и их продолжительность [18]. Рандомизированное плацебо-контролируемое исследование сочетанной терапии тиотропия бромидом и фенспиридом, проведенное в г. Хабаровске (РФ), показало, что у больных ХОБЛ комбинированная терапия улучшала микродиспергационный транспорт секрета бронхов [19].

Таким образом, в настоящее время имеется обширная доказательная база, свидетельствующая о положительном действии фенспирида при ХОБЛ. Именно поэтому отечественные и зарубежные авторы все чаще включают фенспирид в рекомендации по лечению этого заболевания [1].

Эффективность и безопасность использования фенспирида при лечении больных острым и хроническим риносинуситом (РС) были продемонстрированы в многочисленных клинических исследованиях в России и за рубежом [20–21]. Было отмечено, что при остром РС на фоне лечения этим препаратом быстрее исчезает головная боль, прекращаются выделения из носа, восстанавливаются носовое дыхание и обоняние, нормализуются температура тела и риноскопическая картина состояния полости носа [20, 21]. Все авторы оценивали положительное влияние препарата на транспортную функцию мерцательного эпителия слизистой оболочки полости носа, восстановление которой происходит в более короткие сроки. Также отмечалось сокращение сроков выздоровления больного при включении фенспирида в состав комплексного лечения больных острым РС [22].

Анализ результатов исследований позволяет сделать следующие выводы:

1. Применение фенспирида в комплексной терапии позволяет в более короткие сроки купировать симптомы ОРВИ, тем самым сократить сроки выздоровления пациентов и быстрее восстановить трудоспособность, а также снизить стоимость лечения больных ОРВИ.

2. У пациентов с обострением хронического не-обструктивного бронхита и ХОБЛ комбинация фенспирида с бронхолитиками (ипратропия бромидом) способствует уменьшению симптомов кашля и количества отделяемой мокроты, а также числа и продолжительности обострений. Для достижения противовоспалительного эффекта у пациентов со стабильным нетяжелым течением ХОБЛ желателен длительный прием фенспи-

рида в составе базисной терапии. Благодаря многофакторности механизма действия и возможности воздействия непосредственно на патогенетическую звенья бронхолегочной патологии фенспирид может оказать положительное влияние на пациентов с хроническим бронхитом и ХОБЛ как в стабильном состоянии, так и при обострении болезни.

3. Нежелательные эффекты, зарегистрированные при приеме фенспирида, были незначительными и не требовали отмены препарата, что свидетельствует о его безопасности.

Приведенные достоинства фенспирида позволяют широко применять его при лечении воспалительных заболеваний респираторного тракта инфекционной и неинфекционной природы.

При появлении в 2014 г. на отечественном рынке фенспирида российского производства Эладон («ВЕРТЕКС», Санкт-Петербург) противовоспалительная терапия фенспиридом стала более доступной для пациентов.

Литература

1. Визель А.А., Визель И.Ю., Пронина И.Ю. Противовоспалительный препарат фенспирид // Пульмонология. 2007. № 2. С. 80–88.
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. Updated 2014. www.goldcopd.org.
3. Хроническая обструктивная болезнь легких. Федеральная программа. М., 2013.
4. Чучалин А.Г., Шмелев Е.И., Овчаренко С.И., Цой А.Н., Безлепко А.В., Айсанов З.Р., Шмелева Н.М., Федорова Т.А. Эффективность фенспирида у больных хронической обструктивной болезнью легких // Consilium medicum. 2005. № 10. С. 24–27.
5. Бердникова Н.Г., Мальцева Н.А., Цой А.Н. Место фенспирида в фармакотерапии респираторных заболеваний // Consilium medicum. 2007. Т. 10. № 12. С. 64–69.
6. Шмелев Е.И. Противовоспалительная терапия фенспиридом больных хронической обструктивной болезнью легких // Болезни органов дыхания. 2008. № 1. С. 10–13.
7. Шмелев Е.И. Противовоспалительная терапия фенспиридом больных хронической обструктивной болезнью легких // Consilium medicum. 2005. № 4. С. 32–38.
8. Сличак Т.В. Место противовоспалительной терапии при острых респираторных заболеваниях у детей // Педиатрия. 2012. № 5. С. 67–73.
9. Дворецкий Л.И., Полевщиков А.В., Соколов А.С. Эффективность противовоспалительной терапии при острых респираторных вирусных инфекциях у взрослых в амбулаторной практике: результаты программы «ЭСКУЛАП» // Consilium medicum. 2006. № 10. С. 3–7.
10. Безлепко А.В., Безлепко Е.А. Противовоспалительное действие фенспирида // Consilium medicum. 2014. № 11. С. 42–47.
11. Самсыгина Г.А. Противовоспалительная терапия острых респираторных инфекций у детей // Педиатрия. 2011. Т. 90. № 1. С. 13–19.
12. Казанцев В.А. Особенности течения и некоторые аспекты патогенетической терапии внебольничной пневмонии у лиц молодого возраста: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2002.
13. Казанцев В.А. Противовоспалительная терапия при внебольничной пневмонии // Пульмонология. 2010. № 5. С. 10–14.
14. Akoun G., Arnaud F., Blanchon F. et al. Effect of fenspiride on airway function and blood gases in stable COPD patients // Eur. Respir. Rev. 1991. Vol. 1 (2). P. 51–65.
15. Безлепко А.В. Опыт длительного применения фенспирида (Эреспала) при лечении больных хроническим обструктивным бронхитом // Пульмонология. 2002. № 3. С. 77–82.
16. Кириченко А.А., Шабанова Т.М. Опыт лечения фенспиридом больных хроническим обструктивным бронхитом // Тер. арх. 2002. № 8. С. 52–55.
17. Куницына Ю.Л., Шмелев Е.И. Противовоспалительная терапия больных при хронической обструктивной болезни легких // Пульмонология. 2003. № 2. С. 111–116.
18. Pirozynski M., Skucha W., Slominski M. et al. The efficacy of fenspiride on the number of exacerbations and the time of first exacerbation in patients with chronic bronchitis // Pol. Merkuriz Lek. 2005. Vol. 19 (110). P. 139–143.
19. Добрых В.А., Мун И.Е. Влияние Спиривы и Эреспала на микродиспергационный транспорт секрета бронхов и течение хронической обструктивной болезни легких и внебольничной пневмонии // Пульмонология. 2005. Прил.: Сб. тез. 15-го Национального конгресса по болезням органов дыхания (230, реф. № 851).
20. Лучихин Л.А., Гуров А.В., Коваленко С.Н. Эреспал в комплексной патогенетической терапии синусита и отита // Новости оторинолар. и логопатол. (слец. выпуск). 2001. № 3. С. 27–36.
21. Bredt D.S., Hwang P.M., Glatt C.E. et al. Cloned and expressed nitric oxide synthase structurally resembles cytochrome P-450 reductase // Nature. 1991. Vol. 351. P. 714–718.
22. Ким И.А., Носуля Е.В. Патогенетическая коррекция послеоперационного воспаления в современной ринохирургии // Вестник отоларингологии. 2010. № 4. С. 78–81.
23. Волкова Л.И., Будкова А.А., Филонова Н.Н. Эффективность дополнительной противовоспалительной терапии эреспалом при хроническом обструктивном и необструктивном бронхите // Тер. арх. 2004. № 76 (8). С. 51–56.

Бронхиальная астма у беременных

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

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

Заболеваемость бронхиальной астмой (БА) в мире составляет от 4 до 10% населения [6, 14]; в Российской Федерации распространенность среди взрослых колеблется от 2,2 до 5–7% [15], в детской популяции этот показатель составляет около 10% [9]. У беременных БА является самым распространенным заболеванием легочной системы, частота диагностики которой в мире колеблется от 1 до 4% [3], в России – от 0,4 до 1% [8]. В последние годы были разработаны стандартные международные критерии диагностики и методы фармакотерапии, позволяющие в значительной степени повысить эффективность лечения больных БА и улучшить их качество жизни (Глобальная инициатива по профилактике и лечению бронхиальной астмы (GINA), 2014) [14]. Однако современная фармакотерапия и мониторинг БА у беременных являются более сложными задачами, поскольку имеют целью не только сохранение здоровья матери, но и предотвращение неблагоприятного влияния осложнений заболевания и побочных эффектов лечения на плод.

Беременность по-разному влияет на течение БА. Изменения течения заболевания колеблются в довольно широких пределах: улучшение – у 18–69% женщин, ухудшение – у 22–44%, отсутствие влияния беременности на течение БА выявлено в 27–43% случаев [7, 8]. Это объясняется, с одной стороны, разнонаправленной динамикой у больных с различной степенью тяжести БА (при легкой и средней степени тяжести ухудшение течения БА наблюдается у 15–22%, улучшение – у 12–22%), с другой стороны – недостаточной диагностикой и не всегда правильной терапией. На практике БА достаточно часто диагностируется лишь на поздних стадиях заболевания. Кроме того, если ее начало совпадает с гестационным периодом, то заболевание может остаться нераспознанным, поскольку наблюдающиеся при этом нарушения дыхания часто относят к изменениям, обусловленным беременностью.

В то же время при адекватной терапии БА риск неблагоприятного исхода беременности и родов не выше, чем у здоровых женщин [7, 10]. В связи с этим большинство авторов не рассматривают БА как противопоказание к беременности [13], а контроль за ее течением рекомендуют обеспечивать, используя современные принципы лечения [14].

Сочетание беременности и БА требует пристального внимания врачей ввиду возможного изменения течения БА на фоне беременности, а также влияния заболевания на плод. В связи с этим ведение беременности и родов у пациентки, страдающей БА, требует тщательного наблюдения и совместных усилий врачей многих специальностей, в частности терапевтов, пульмонологов, акушеров-гинекологов и неонатологов [7].

Изменения респираторной системы при БА в период беременности

В период беременности под влиянием гормональных и механических факторов дыхательная система претерпевает существенные изменения: происходит перестройка механики дыхания, изменяются вентиляционно-перфузионные отношения [2]. В первом триместре беременности возможно развитие гипервентиляции вследствие гиперпрогестеронемии, изменения газового состава крови – повышения содержания PaCO_2 [1]. Появление одышки на поздних сроках беременности во многом обусловлено развитием механического фактора, который является следствием увеличения объема матки. В результате данных изменений усугубляются нарушения функции внешнего дыхания, снижаются жизненная емкость легких, форсированная жизненная емкость легких, объем форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) [11]. По мере увеличения срока гестации повышается сопротивление сосудов малого круга кровообращения, что также способствует развитию одышки [1]. В связи с этим одышка вызывает определенные трудности при проведении дифференциальной диагностики между физиологическими изменениями функции внешнего дыхания на фоне беременности и проявлениями бронхообструкции.

Нередко у беременных без соматической патологии развивается отек слизистых оболочек носоглотки, трахеи и крупных бронхов [7]. Данные проявления у беременных с БА также могут усугублять симптоматику заболевания.

Ухудшению течения БА способствует низкая комплаентность: многие пациентки пытаются отказаться от приема ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) из-за боязни их возможного побочного действия. В таких случаях врачу следует объяснить женщине необходимость проведения базисной противовоспалительной терапии в связи с отрицательным влиянием неконтролируемой БА на плод. Симптомы астмы могут впервые появиться во время беременности вследствие измененной реактивности организма и повышенной чувствительности к эндогенному простагландину $\text{F}_2\alpha$ ($\text{PGF}_2\alpha$) [15]. Приступы удушья, впервые возникшие в период беременности, могут исчезать после родов, но могут и трансформироваться в истинную БА. Среди факторов, способствующих улучшению течения БА на фоне беременности, следует отметить физиологическое повышение концентрации прогестерона, обладающего бронходилатационными свойствами. Благоприятно влияют на течение заболевания увеличение концентрации свободного кортизола, циклического аминокислотного монофосфата, повышение активности гистаминазы. Данные эффекты подтверждаются улучшением течения БА во второй половине беременности, когда в кровоток матери в боль-

шом количестве поступают глюкокортикоиды фетоплацентарного происхождения [7].

Течение беременности и развитие плода при БА

Актуальными вопросами являются изучение влияния БА на течение беременности и возможность рождения здорового потомства у пациенток, страдающих БА.

Беременные с астмой имеют повышенный риск развития раннего токсикоза (37%), гестоза (43%), угрозы прерывания беременности (26%), преждевременных родов (19%), фетоплацентарной недостаточности (29%) [1]. Акушерские осложнения, как правило, встречаются при тяжелом течении заболевания. Огромное значение имеет проведение адекватного медикаментозного контроля БА. Отсутствие адекватной терапии заболевания приводит к развитию дыхательной недостаточности, артериальной гипоксемии организма матери, констрикции сосудов плаценты, в результате чего формируется гипоксия плода. Высокая частота фетоплацентарной недостаточности, а также невынашиваемости наблюдается на фоне повреждения сосудов маточно-плацентарного комплекса циркулирующими иммунными комплексами, угнетения системы фибринолиза [1, 7].

Женщины, страдающие БА, имеют большую вероятность рождения детей с малой массой тела, неврологическими расстройствами, асфиксией, врожденными пороками [12]. Кроме того, взаимодействие плода с антигенами матери посредством плаценты влияет на формирование аллергической реактивности ребенка. Риск развития аллергического заболевания, в т. ч. БА, у ребенка составляет 45–58% [12]. Такие дети чаще страдают респираторно-вирусными заболеваниями, бронхитами, пневмониями. Низкая масса тела при рождении отмечается у 35% детей, рожденных от матерей с БА. Наибольший процент рождения маловесных детей наблюдается у женщин, страдающих стероидзависимой астмой. Причинами низкой массы новорожденных являются недостаточный контроль БА, что способствует развитию хронической гипоксии, а также длительный прием системных глюкокортикоидов. Доказано, что развитие тяжелых обострений БА на протяжении беременности достоверно повышает риск рождения детей с низкой массой тела [7, 12].

Ведение и лечение беременных, страдающих БА

Согласно положениям GINA-2014 [14], основными задачами контроля БА у беременных являются:

- клиническая оценка состояния матери и плода;
- устранение и контроль триггерных факторов;
- фармакотерапия БА в период беременности;
- образовательные программы;
- психологическая поддержка беременных.

С учетом важности достижения контроля над симптомами БА рекомендуются обязательные осмотры пульмонологом в период 18–20 нед. гестации, 28–30 нед. и перед родами, в случае нестабильного течения БА – по мере необходимости. При ведении беременных с БА следует стремиться к поддержанию функции легких близкой к нормальной. В качестве мониторинга дыхательной функции рекомендуется проведение пикфлоуметрии.

Из-за высокого риска развития фетоплацентарной недостаточности необходимо регулярно оценивать состояние плода и маточно-плацентарного комплекса с применением ультразвуковой фетометрии, ультразвуковой доплерометрии сосудов матки, плаценты и пуповины. С целью повышения эффективности терапии пациенткам рекомендуется принимать меры по ограничению

контакта с аллергенами, отказаться от курения, в т. ч. пассивного, стремиться предупреждать ОРВИ, исключить чрезмерные физические нагрузки. Важной частью лечения БА у беременных является создание обучающих программ, которые позволяют наладить тесный контакт пациентки с врачом, повысить уровень знаний о своей болезни и свести к минимуму ее влияние на течение беременности, обучить больную навыкам самоконтроля. Пациентку необходимо обучить пикфлоуметрии с целью контроля эффективности лечения и распознавания ранних симптомов обострения заболевания. Больным БА средней тяжести и тяжелого течения рекомендуется проводить пикфлоуметрию в утренние и вечерние часы ежедневно, вычислять суточные колебания пиковой объемной скорости выдоха и регистрировать полученные показатели в дневнике пациента. Согласно «Федеральным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению бронхиальной астмы» 2013 г., необходимо придерживаться определенных положений (табл. 1) [10].

Принципиальные подходы к фармакотерапии БА у беременных те же, что и у небеременных (табл. 2). Для базисной терапии БА легкого течения возможно использование монтелукаста, для среднетяжелого и тяжелого течения предпочтительно использование ингаляционных ГКС. Среди имеющихся сегодня препаратов ингаляционных ГКС только будесонид в конце 2000 г. отнесен к категории В. При необходимости применения системных ГКС (в крайних случаях) у беременных не рекомен-

Таблица 1. Положения по контролю БА у беременных

D*	Контроль БА важен во время беременности как для матери, так и для ребенка – уменьшаются риски возможных осложнений
C*	Тщательное наблюдение является важной составляющей ведения беременной женщины со среднетяжелой и тяжелой БА – для сохранения хорошего контроля
•	Важно, чтобы женщины, которые курят, знали, что это опасно как для самой женщины, так и для ее ребенка – необходимо оказывать помощь при отказе от курения
<i>Примечание:</i> * – С, D – показатели силы рекомендаций (рейтинговая схема)	

Таблица 2. Лекарственная терапия БА у беременных

B*	Применение короткодействующих β_2 -агонистов или их комбинации с ипратропия бромидом по обычным показаниям во время беременности
C*	<ul style="list-style-type: none"> • Использование пролонгированных β_2-агонистов по обычным показаниям • Назначение ИГКС по обычным показаниям • Использование оральных и в/в теофиллинов по обычным показаниям
C*	Использование стероидных таблетированных препаратов по обычным показаниям, если есть признаки тяжелой БА. Пероральные ГКС не должны быть исключены по причине беременности
D*	Прием антагонистов лейкотриенов может продолжаться у беременных женщин, которые достигли значительного улучшения контроля заболевания на этих препаратах до беременности и не могут достичь его на других препаратах
<i>Примечание:</i> * – B, C, D – показатели силы рекомендаций (рейтинговая схема)	

дуют назначать препараты триамцинолона, а также длительно действующие препараты ГКС (дексаметазон). Предпочтительно назначение преднизолона.

Из ингаляционных форм бронхолитиков предпочтительно использование фенотерола (группа В). Следует учитывать, что β_2 -агонисты в акушерстве используются для профилактики преждевременных родов, их бесконтрольное применение может вызвать удлинение продолжительности родов. Категорически исключено назначение депо-форм препаратов ГКС.

Обострение БА у беременных

Основные мероприятия (табл. 3):

Оценка состояния: обследование, измерение пиковой скорости выдоха (ПСВ), сатурация кислорода, оценка состояния плода.

Стартовая терапия:

- β_2 -агонисты, предпочтительнее фенотерол, сальбутамол – 2,5 мг через небулайзер каждые 60–90 мин;
- кислород для поддержания сатурации на уровне 95%. Если сатурация <90%, ОФВ₁ <1 л или ПСВ <100 л/мин, то:

- продолжить введение селективных β_2 -агонистов (фенотерол, сальбутамол) через небулайзер каждый час.

При отсутствии эффекта:

- будесонид суспензия – 1000 мкг через небулайзер;
- добавить через небулайзер ипратропия бромид – 10–15 капель, т. к. он имеет категорию В.

При дальнейшем отсутствии эффекта:

- преднизолон – 60–90 мг в/в (данный препарат имеет самый низкий коэффициент прохождения через плаценту).

При неэффективности проводимой терапии и отсутствии в лечении до обострения заболевания пролонгированных теофиллинов:

- ввести теофиллин в/в в обычных терапевтических дозировках;
- вводить β_2 -агонисты и суспензию будесонида каждые 1–2 ч.

При выборе терапии необходимо учитывать категории риска назначения лекарственных средств для беременных, установленных Physicians Desk Reference:

- бронхолитики – все категории С, кроме ипратропия бромида, фенотерола, которые относятся к категории В;
- ИГКС – все категории С, кроме будесонида;
- антилейкотриеновые препараты – категории В;
- кромоны – категории В.

Таблица 3. Необходимые мероприятия при обострении БА у беременных

C*	Назначение такой же терапии, как у небеременных, включая системные стероиды
D*	<ul style="list-style-type: none"> • Тяжелое обострение БА у беременных требует неотложных мероприятий и должно лечиться в стационаре • Немедленное назначение высоких доз кислорода для поддержания сатурации на уровне 94–98%
•	<ul style="list-style-type: none"> • При тяжелом обострении БА рекомендуется наблюдение за состоянием плода • Для женщин с плохим контролем БА необходима совместная консультация пульмонолога и акушера для раннего перевода при тяжелом обострении БА в реанимационное отделение
Примечание: * – С, D – показатели силы рекомендаций (рейтинговая схема)	

Лечение БА во время родов

Родоразрешение беременных при контролируемом течении БА и отсутствии акушерских осложнений проводится в срок доношенной беременности. Следует отдавать предпочтение родоразрешению через естественные родовые пути. Кесарево сечение выполняется при соответствующих акушерских показаниях. В родах женщина должна продолжать принимать стандартную базисную терапию (табл. 4). В случае необходимости стимуляции родовой деятельности предпочтение следует отдавать окситоцину и избегать применения PGF2 α , который способен стимулировать бронхоконстрикцию [7].

Кормящим матерям рекомендованы грудное вскармливание и использование базисной противоастматической терапии как обычно (показатель силы рекомендаций по рейтинговой схеме – С).

Вакцинопрофилактика при ведении беременности [4]

При планировании беременности необходимо провести вакцинацию против:

- краснухи, кори, эпидемического паротита;
- гепатита В;
- дифтерии, столбняка;
- полиомиелита;
- возбудителей респираторных инфекций;
- вируса гриппа;
- пневмококка;
- гемофильной палочки типа b.

Сроки введения вакцин перед беременностью:

Вирусные вакцины:

- краснуха, корь, эпидемический паротит – за 3 мес. и более;

Таблица 4. Терапия БА при родоразрешении

C*	• Если анестезия показана беременной, региональная блокада более предпочтительна, чем общий наркоз
D*	• С большой осторожностью используется PGF2 α – в экстренных ситуациях из-за риска вызвать бронхоспазм
•	<ul style="list-style-type: none"> • Информирование женщин о следующем: <ul style="list-style-type: none"> – приступ БА редко развивается в родах; – необходимо продолжать прием противоастматических препаратов во время родов • Женщины, которые получали пероральные глюкокортикоиды в дозе, превышающей 7,5 мг преднизолона больше 2-х нед. перед родами, должны быть переведены на гидрокортизон 100 мг парентерально каждые 6–8 ч во время родов • В отсутствие обострения кесарево сечение проводится по обычным акушерским показаниям
Примечание: * – С, D – показатели силы рекомендаций (рейтинговая схема)	

Таблица 5. Вакцинация беременных против возбудителей респираторных инфекций

Инфекция	Сроки вакцинации
Грипп	Любой срок гестации (с учетом эпидситуации и состояния здоровья беременной)
Гемофильная палочка типа b	II–III триместры
Пневмококковая инфекция	II–III триместры

- полиомиелит, гепатит В – за 1 мес. и более;
- грипп (субъединичные и сплит-вакцины) – за 2–4 нед.
- Анатоксины и бактериальные вакцины:**
- дифтерия, столбняк – за 1 мес. и более;
- пневмококковая и гемофильная инфекции – за 1 мес. и более.

Схема вакцинации перед беременностью:

Начало вакцинации – не менее чем за 3 мес. до зачатия.

I этап – введение вакцин против краснухи, кори (за 3 мес.), эпидемического паротита, гепатита В (1-я доза), гемофильной палочки типа b.

II этап – введение вакцин против полиомиелита (за 2 мес., однократно), гепатита В (2-я доза), пневмококка.

III этап – введение вакцин против дифтерии, столбняка (за 1 мес.), гепатита В (3-я доза), гриппа (табл. 5).

Сочетание вакцин может меняться в зависимости от состояния женщины и сезона.

Наиболее важна при подготовке к беременности вакцинация против пневмококковой, гемофильной инфекции типа b, гриппа для женщин, имеющих детей, поскольку именно они являются главным источником распространения респираторных инфекций.

БА и беременность – взаимоотношающиеся состояния, поэтому ведение беременности, осложненной БА, требует тщательного наблюдения за состоянием женщины и плода. Достижение контроля БА является важным фактором, способствующим рождению здорового ребенка.

Литература

1. Андреева О.С. Особенности течения и лечения бронхиальной астмы в период беременности: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2006. 21 с.
2. Братчик А.М., Зорин В.Н. Обструктивные заболевания легких и беременность // *Врачебное дело*. 1991. № 12. С. 10–13.
3. Вавилонская С.А. Оптимизация ведения бронхиальной астмы у беременных: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2005.
4. Вакцинация взрослых с бронхолегочной патологией: руководство для врачей / под ред. М.П. Костинова. М., 2013.
5. Махмудходжаев А.Ш., Огородова Л.М., Тарасенко В.И., Евтушенко И.Д. Акушерская помощь беременным с бронхиальной астмой // *Актуальные вопросы акушерства и гинекологии*. 2001. № 1. С. 14–16.
6. Овчаренко С.И. Бронхиальная астма: диагностика и лечение // *PMJ*. 2002. Т. 10. № 17.
7. Перцева Т.А., Чурсинова Т.В. Беременность и бронхиальная астма: состояние проблемы // *Здоровье Украины*. 2008. № 3/1. С. 24–25.
8. Фассахов Р.С. Лечение бронхиальной астмы у беременных // *Аллергология*. 1998. № 1. С. 32–36.
9. Черняк Б.А., Воржева И.И. Агонисты beta2-адренергических рецепторов в терапии бронхиальной астмы: вопросы эффективности и безопасности // *Consilium medicum*. 2006. Т. 8. № 10.
10. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы // <http://pulmonology.ru/publications/guide.php> (обращение 20.01.2015).
11. Abou-Gamrah A., Refaat M. Bronchial Asthma and Pregnancy // *Ain Shams Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2005. Vol. 2. P. 171–193.
12. Alexander S., Dodds L., Armon B.A. Perinatal outcomes in women with asthma during pregnancy // *Obstet. Gynecol.* 1998. Vol. 92. P. 435–440.
13. *European Respiratory Monograph: Respiratory Diseases in women* / Ed. by S. Bust, C.E. Mapp. 2003. Vol. 8 (Monograph 25). P. 90–103.
14. *Global Initiative for Asthma3*. 2014. (GINA). <http://www.ginasthma.org>.
15. Masoli M., Fabian D., Holt S., Beasley R. Global Burden of Asthma. 2003. 20 p.
16. Rey E., Boulet L.P. Asthma and pregnancy // *BMJ*. 2007. Vol. 334. P. 582–585.

Реклама



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ,
ПОСВЯЩЕННАЯ МЕЖДУНАРОДНОМУ ДНЮ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ
«БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА – СЕГОДНЯ И ЗАВТРА»

ТЕМАТИЧЕСКАЯ ВЫСТАВОЧНАЯ ЭКСПОЗИЦИЯ

Здание Правительства Москвы (ул. Новый Арбат 36)

**12 МАЯ
2015 ГОДА**

Уважаемые коллеги!

Научно-практическая конференция, посвященная международному дню бронхиальной астмы, «Бронхиальная астма - сегодня и завтра» проводится 12 мая 2015 года в Здании Правительства Москвы.

Данная конференция утверждена как официальное мероприятие Департамента здравоохранения города Москвы в рамках направления «Внедрение новых медицинских технологий, методик лечения и профилактики заболеваний в практическое здравоохранение города Москвы и Московского региона».

Конференция проводится под патронатом:

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

Организатор:

- Информационно-выставочное агентство «ИнфоМедФарм Диалог»

Цель конференции:

Информирование специалистов отрасли о новых данных и эффективных методах профилактики и лечения бронхиальной астмы, внедрении современных медицинских технологий в клиническую и амбулаторно-поликлиническую практику.

Основные вопросы:

1. Бронхиальная астма – сегодня и завтра.
2. Бронхиальная астма в Москве – от федеральных рекомендаций к постели больного.
3. Современная концепция развития бронхиальной астмы.
4. Тяжелая бронхиальная астма – какие резервы имеем?
5. Бронхиальная астма – от носа до альвеол.

Докладчики и аудитория:

В работе конференции примут участие руководители и врачи - специалисты больниц, клиник Москвы и Московской области. С докладами по тематике конференции выступят главные специалисты Департамента здравоохранения города Москвы, Министерства здравоохранения Российской Федерации, ведущие ученые и практики.

Выставочная экспозиция:

В рамках конференции организуется тематическая выставочная экспозиция производителей и дистрибьюторов лекарственных средств, для лечения и профилактики бронхиальной астмы.

Время проведения:

12 мая 2015г. с 9.00 до 18.00 (Вход по пригласительным билетам).

Приглашаем Вас принять участие в работе конференции и выставки.

Информационно-выставочное агентство «ИнфоМедФарм Диалог»
127055, Москва, ул. Суцеская, д. 25, корп. 1, тел/факс: 8 (495) 797-62-92, 8 (499) 750-07-27, 8 (499) 750-07-47
E-mail: info@imfd.ru, Сайт: www.imfd.ru





**ЗАВТРАШНИЙ НОМЕР
УЖЕ СЕГОДНЯ
НА ВАШ**



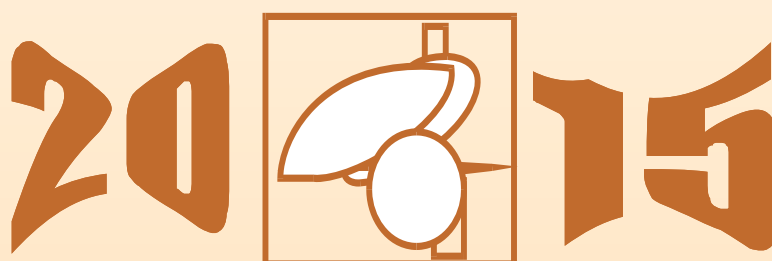
<http://www.rmj.ru/reg/>

ОБЩЕСТВО ДЕТСКИХ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГОВ РОССИИ

XXII конгресс детских гастроэнтерологов России и стран СНГ

«Актуальные вопросы абдоминальной патологии у детей»

Москва, 17–19 марта 2015 г.



Глубокоуважаемые коллеги!

В марте 2015 года в Москве состоится очередной XXII конгресс, посвященный актуальным проблемам гастроэнтерологии детского возраста. Оргкомитет приглашает всех желающих принять участие в его работе. На конгрессе будут обсуждаться научные и практические вопросы, связанные с изучением этиологии и патогенеза, разработкой методов диагностики, консервативного и оперативного лечения заболеваний пищевода, желудка, кишечника, поджелудочной железы и печени у детей.
Участие в конгрессе и публикация тезисов бесплатные!

Специальные темы:

«Индивидуализированный подход к лечению болезней органов пищеварения у детей»,
«Реабилитация в детской гастроэнтерологии»,
«Трудный диагноз в детской гастроэнтерологии».

Состоится обсуждение рекомендаций по реабилитации в детской гастроэнтерологии,
диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни,
нарушений кишечного микробиоценоза.

Настоящее информационное сообщение является официальным приглашением.

МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ: МОСКВА, ЦЕНТРАЛЬНЫЙ ДОМ УЧЕНЫХ, УЛ. ПРЕЧИСТЕНКА, 16.

Проезд: см. м. «Кропоткинская», выход из первого вагона из центра,
трол. 5, 15, остановка «Дом ученых» или пешком по улице Пречистенка ~5 мин.

Текущая информация на сайте:

www.gastroportal.ru

Все вопросы по поводу участия можно согласовать по телефону (495) 936-94-74
и e-mail: congresspg@gmail.com

Оргкомитет конгресса

Антигистаминные препараты в клинической практике: оптимизация выбора с позиций фармакоэкономики

к.м.н. Т.А. Белоусова, к.м.н. М.В. Горячкина, П.М. Пятилова

ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России

На сегодняшний день антигистаминные препараты (АГП) являются одними из базовых средств лечения широкого спектра аллергических и воспалительных заболеваний и активно используются врачами в клинической практике. Основными показаниями к назначению АГП служат аллергический риноконъюнктивит, различные виды крапивницы. Эти препараты также активно используются в дерматологии для снижения интенсивности зуда при дерматозах (атопическом дерматите, чесухе, экземе), а также для купирования острых аллергических реакций на пищевые продукты и лекарственных препараты, укусы и укусы насекомых.

История создания этих препаратов началась в 1910 г., когда был открыт гистамин. Гистамин – физиологический регулятор тканевого и метаболического гомеостаза и одна из наиболее изученных молекул в медицине. Основными депо гистамина в тканях являются тучные клетки, в крови – базофилы. Гистамин участвует в сложном бинаправленном взаимодействии между цитокинами и воспалительными клетками или их предшественниками, способствует миграции клеток в область воспаления, стимулирует лимфоцитарную активность, регулирует работу эозинофилов, нейтрофилов и тучных клеток и непосредственно участвует в генерации основных аллергических симптомов, таких как насморк, чихание, заложенность носа, кожный зуд, крапивница. Он является ключевым медиатором при всех клинических симптомах аллергии, активизирующим клеточные поверхностные специфические рецепторы. В настоящее время известно 4 типа гистаминовых рецепторов.

H₁-рецепторы экспрессируются на многих типах клеток, в т. ч. тучных клетках, базофилах, дендритных клетках, эндотелиальных клетках и клетках гладких мышц. Они играют важную роль в иницировании провоспалительной активности иммунных клеток при их взаимодействии с гистамином и тем самым обуславливают клинические проявления аллергической реакции. Основной целью супрессивной терапии H₁-блокаторами является конкурентное ингибирование гистаминовых H₁-рецепторов для предупреждения развития иницируемых гистамином эффектов при аллергическом рините (АР), крапивнице и других аллергических процессах [1–5].

В исследованиях в последние годы было установлено, что в норме H₁-рецепторы представлены в клетках в 2-х состояниях: активном и неактивном. Гистамин связывается с активными рецепторами и смещает динамическое равновесие в их сторону. АГП стабилизируют H₁-рецептор в неактивном состоянии, являясь их обратным агонистом. Таким образом, АГП предупреждают или сводят к минимуму воспалительные реакции, индуцируемые гистамином [6, 7].

АГП широко используются в клинической практике более 70 лет. Первые АГП были разработаны в 1937 г.

французскими учеными А. Staub и D. Bouvet, работавшими в институте Пастера в Париже (Франция). Однако в связи с высокой токсичностью использование данных соединений оказалось невозможным. В 1942 г. известным французским ученым H. Halpern в клиническую практику были введены фенбензамин, а затем пириламмин, относящиеся к АГП I поколения. Впоследствии было разработано и внедрено в клиническую практику множество препаратов данной группы. В начале 1980-х гг. были разработаны АГП нового поколения. Основное различие между данными 2-мя группами препаратов заключается в наличии или отсутствии у них седативного эффекта. H₁-АГП I поколения (седативные) принято называть классическими, а H₁-АГП II поколения (неседативные) – современными [8].

К H₁-АГП I поколения относятся: дифенгидрамин, клемастин, диметинден, хлоропирамин, мебгидролин, хифенадин, гидроксизин и др. АГП I поколения способны проникать через гематоэнцефалический барьер и, следовательно, связываться с H₁-рецепторами в головном мозге. Седативно-снотворное действие при их приеме отмечается у 40–80% больных. Его отсутствие у отдельных пациентов не исключает объективного отрицательного действия этих средств на когнитивные функции (память, способность к обучению, управлению автомобилем). В связи с неселективностью действия и влиянием на другие рецепторы (M-холинорецепторы, серотониновые, α-адренорецепторы) и ионные каналы АГП I поколения могут вызывать сухость слизистых, дрожь, синусовую тахикардию, задержку мочи, запор, гипотензивный эффект. Кроме того, высокие дозы некоторых АГП токсичны, особенно для детей. В связи с конкурентным блокированием H₁-рецепторов гистамина терапевтический эффект АГП I поколения быстро обратим, что требует применения препаратов данной группы несколько раз в сутки. Следует также учитывать, что эффективность препаратов в процессе лечения снижается: в 1-ю нед. применения терапевтический эффект есть, на 2-й нед. наступает фаза привыкания, а на 3-й нед. – фаза побочного действия. Следовательно, H₁-АГП I поколения нельзя применять более 14 дней. Несмотря на то, что H₁-АГП I поколения способны вызывать побочные эффекты, перечисленные выше, они и сегодня широко применяются в клинической практике. У H₁-АГП I поколения имеется одно преимущество – наличие инъекционных форм, незаменимых при оказании экстренной помощи, премедикации перед проведением некоторых видов диагностического обследования и хирургических вмешательствах. В настоящее время накоплен большой клинический опыт применения АГП I поколения, но клинических исследований, соответствующих требованиям доказательной медицины, не проводилось [9–12].

Наличие выраженных побочных эффектов H₁-АГП I поколения способствовало разработке АГП II поколения

ния. Основными отличиями H₁-АГП II поколения являются высокая избирательность и специфичность действия, отсутствие седативного эффекта и толерантности к препарату (тахифилаксии).

Современные АГП были синтезированы в течение последних 20 лет путем модификации известных соединений. Поэтому по химической структуре они принадлежат к тем же классам, что и АГП I поколения. АГП II поколения имеют высокое сродство к H₁-гистаминовым рецепторам, характеризуются быстрым началом действия, длительностью эффекта до 24 ч. Они обладают способностью к селективному воздействию на H₁-рецепторы, будучи антагонистами, переводят их в неактивное состояние, не нарушая их физиологических свойств. Эти препараты не проникают через гематоэнцефалический барьер, поэтому практически не вызывают сонливости. Кроме того, современные АГП обладают некоторыми значимыми дополнительными противоаллергическими эффектами: они стабилизируют мембрану тучных клеток, уменьшают экспрессию молекул адгезии (ICAM-1), подавляют индуцированное эозинофилами высвобождение интерлейкина (ИЛ) -8, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора и растворимой ICAM-1 из эпителиальных клеток. Поэтому они более эффективны, чем АГП I поколения, при проведении долговременной терапии аллергических заболеваний, в генезе которых значительную роль играют медиаторы поздней фазы аллергического воспаления. Доказательная база по эффективности и безопасности АГП II поколения весьма солидна [13]. Сравнительная характеристика АГП I и II поколений представлена в таблице 1.

АГП II поколения являются неоднородной группой прежде всего в силу особенностей их метаболизма.

Среди них выделяют 2 подгруппы:

– метаболизируемые препараты, которые оказывают терапевтический эффект только после трансформации в печени под воздействием изофермента CYP 3A4 системы цитохрома P450 с образованием активных соединений. К ним относятся: лоратадин, эбастин, терфенадин, астемизол;

– активные метаболиты – препараты, поступающие в организм в виде активного вещества (цетиризин, левоцетиризин, дезлоратадин, фексофенадин). Обладают более благоприятным профилем безопасности, эффект этих препаратов более предсказуем и не зависит от активности ферментов системы цитохрома P450, поэтому их применение является более предпочтительным.

Преимущества активных метаболитов, прием которых не сопровождается дополнительной нагрузкой на печень, очевидны: быстрота и предсказуемость развития эффекта, возможность совместного приема с раз-

личными лекарственными средствами и пищевыми продуктами, подвергающимися метаболизму с участием цитохрома P450 [14].

Из-за многообразия АГП сделать правильный выбор между тем или иным препаратом достаточно сложно. Эффективность и безопасность нового поколения АГП были продемонстрированы в ходе многочисленных рандомизированных двойных слепых клинических исследований. В клинической практике врач должен ориентироваться на современные данные доказательной медицины, согласно которым H₁-АГП II поколения, в частности дезлоратадин, являются препаратами первой линии терапии широкого спектра заболеваний.

Дезлоратадин является активным метаболитом – препаратом, поступающим в организм в виде активного вещества, что обеспечивает его более высокий профиль безопасности. Он был синтезирован в 1998 г., в России зарегистрирован в 2001 г. Дезлоратадин обладает способностью подавлять острую фазу аллергического ответа за счет блокирования H₁-рецепторов. В экспериментальных исследованиях было показано, что дезлоратадин отличается наибольшим сродством к H₁-гистаминовым рецепторам и медленной диссоциацией из связи с ними. Дезлоратадин неконкурентно связывается с H₁-рецепторами и, по данным клинических исследований, обладает в 52, 57, 194 и 153 раза более высокой активностью, чем цетиризин, эбастин, фексофенадин и лоратадин соответственно. Препарат быстро всасывается после приема внутрь и характеризуется большой скоростью достижения максимальной плазменной концентрации и быстрым началом действия (через 1,25–3 ч). Фармакокинетика дезлоратадина линейна и пропорциональна дозе. Период полувыведения препарата составляет 21–24 ч, что позволяет назначать его 1 р./сут. Прием пищи не оказывает влияния на скорость и степень всасывания препарата. Было выявлено, что фармакокинетика и биодоступность дезлоратадина были сходными при приеме препарата натощак или после стандартизированной пищи у здоровых людей (максимальная концентрация натощак и после еды составила 3,3 и 3,53 нг/мл соответственно, p=0,17). Следовательно, препарат можно принимать как после еды, так и натощак, что свидетельствует об удобстве его применения. Метаболизм и выведение препарата не зависят от возраста и пола больного [15–19].

Исследования на животных, *in vitro* и *in vivo* продемонстрировали, что дезлоратадин, ингибируя ряд медиаторов воспаления, обладает дополнительными антиаллергическими и противовоспалительными эффектами, не связанными с блокадой H₁-гистаминовых рецепторов. В физиологической концентрации препарат

Таблица 1. Сравнительная характеристика АГП I и II поколений

Свойства	I поколение	II поколение
Седативный эффект и влияние на когнитивные функции	Есть (в минимальных дозах)	Нет (в терапевтических дозах)
Селективность в отношении H ₁ -рецепторов	Нет	Есть
Фармакодинамические исследования	Мало	Много
Фармакокинетические исследования	Мало	Много
Научные исследования различных доз	Нет	Да
Исследования у новорожденных, детей, пожилых	Нет	Да
Использование у беременных	EDA: категория В (дифенгидрамин, хлорфенирамин), категория С (гидроксизин, кетотифен)	EDA: категория В (лоратадин, цетиризин, левоцетиризин), категория С (азеластин, дезлоратадин, фексофенадин)
<i>Примечание.</i> EDA – Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (США). Категория В – не выявлено тератогенного действия препарата. Категория С – исследования не проводились		

эффективно угнетает продукцию гистаминзависимых провоспалительных цитокинов – ИЛ-6 и ИЛ-8, которые, как известно, высвобождаясь из эндотелиальных клеток, базофилов и тучных клеток, стимулируют секрецию провоспалительных медиаторов, таких как фактор некроза опухоли- α . Дезлоратадин оказывает влияние на активацию и выживание эозинофилов. Эозинофилы, являясь ключевыми эффекторными клетками в аллергической реакции, продуцируют цитокины, хемокины, лейкотриены и нейромодуляторы. Кроме того, дезлоратадин за счет обратного агонизма снижает экспрессию ядерного фактора В (NF- κ B), известного в качестве индуктора RANTES, главного аттрактанта для эозинофилов, моноцитов и Т-лимфоцитов, способствующего активации эозинофилов и высвобождению гистамина из базофилов. Дезлоратадин сильнее других АГП ингибирует активность NF- κ B, стимулирующего высвобождение провоспалительных медиаторов из базофилов и тучных клеток. По этому эффекту препарат превосходит цетиризин, лоратадин и фексофенадин. Последние исследования показали, что дезлоратадин может также ингибировать дегрануляцию тучных клеток и последующее высвобождение гистамина. Кроме того, дезлоратадин ингибирует экспрессию Р-селектина, индуцируемую гистамином [20–22].

Дезлоратадин характеризуется высоким уровнем безопасности при его применении. Он не вызывает негативных изменений со стороны сердечно-сосудистой системы и других органов, не обладает снотворным действием и не влияет на когнитивные функции. Препарат может применяться пациентами с патологией гепатобилиарной системы и заболеваниями почек, разрешен к применению у детей с 1 года [23, 24].

В ряду представителей АГП II поколения дезлоратадин выделяется более чем 10-летним успешным опытом широкого медицинского применения и большой доказательной базой. Эффективность и безопасность дезлоратадина в лечении больных хронической идиопатической крапивницей (ХИК) доказаны многочисленными рандомизированными плацебо-контролируемыми клиническими исследованиями (рис. 1).

J. Ring, R. Hein, A. Gauger было проведено двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое исследование, включавшее 190 пациентов со среднетяжелой и тяжелой ХИК. При обострении заболевания 1-й группе пациентов назначали дезлоратадин 5 мг/сут, 2-й группе – плацебо (контроль). Длительность лечения достигала 6 нед. Первичным критерием эффективности была средняя динамика индекса зуда в течение первых 7 дней лечения по сравнению с исходным показателем. Было выявлено, что в течение 1-й нед. у больных, получавших дезлоратадин, индекс зуда уменьшился на 56%, а в контрольной группе – на 22%, также было отмечено более быстрое регрессирование высыпаний на коже, чем в контрольной группе. Было обнаружено, что у пациентов из 1-й группы в конце 1-й нед. лечения степень нарушения сна при применении препарата уменьшилась на 53%, а у пациентов из 2-й группы – только на 18%. Через 6 нед. на фоне приема препарата индекс зуда уменьшился на 74%, а на фоне приема плацебо – на 48,7%. К концу исследования у пациентов, принимавших дезлоратадин, степень нарушения сна уменьшилась почти на 80%. Как больные, так и врачи высоко оценивали общую положительную динамику симптомов ХИК и ответ на лечение дезлоратадином. Частота нежелательных явлений была сопоставима в 2-х группах, серьезных нежелательных реакций зарегистрировано не было [25].

В более позднем исследовании 137 больных со среднетяжелой и тяжелой формами ХИК были рандомизированы на 2 группы. Пациентам из 1-й группы назначали дезлоратадин 5 мг/сут, из 2-й – плацебо в течение 6 нед. К концу исследования индекс зуда в группе дезлоратадина уменьшился на 1,43, а в группе плацебо – на 0,86 ($p=0,004$). Через 6 нед. количество больных с полным, значительным или умеренным ответом на лечение было выше в группе больных, получавших дезлоратадин, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (68,8 и 36,8% соответственно). Серьезных нежелательных явлений зарегистрировано не было, а частота любых нежелательных реакций составила 11,1% в группе плацебо и 6,2% в группе дезлоратадина [26].

В другом исследовании было показано, что дезлоратадин уменьшал выраженность основных клинических симптомов ХИК, прежде всего зуда, на 50–70%. Действие препарата продолжалось до 24 ч. Уменьшение симптомов зуда в конце интервала приема отмечалось у 45% (против 4% принимавших плацебо) и 69% после 6 нед. приема. Также было отмечено достоверное уменьшение размеров и числа пузырей на фоне терапии дезлоратадином при его длительном применении. Пациенты отмечали улучшение сна на 80%. Оценка качества жизни у пациентов с ХИК на фоне приема препарата в течение 7 дней показала снижение баллов по шкале опросника Dermatology Life Quality Index (DLQI) с 13,4 до 9,1. У 60% больных в течение указанного срока индекс DLQI уменьшился в среднем на 2 балла. К концу исследования доля таких пациентов достигла 77% ($p<0,0001$) [27].

Эффективность и переносимость дезлоратадина у пациентов с аллергическими заболеваниями изучались также в 4-х крупных клинических исследованиях в Германии в 2001–2002 гг. Общее число пациентов обоего пола в возрасте старше 12 лет составило 77 800. Симптомы аллергических заболеваний оценивались до и после лечения. В результате лечения дезлоратадином у подавляющего числа пациентов наблюдалось купирование симптомов, что свидетельствовало о выраженном клиническом эффекте. Причем быстрое начало действия на фоне приема дезлоратадина отметили 67% пациентов и 63% врачей. Помимо купирования основных симптомов аллергических заболеваний у большинства пациентов

улучшалось общее состояние в виде нормализации сна и повышения дневной активности [28].

В клиническом исследовании с включением 12 050 пациентов была подтверждена высокая терапевтическая эффективность дезлоратадина при ХИК. При этом было отмечено, что антигистаминная и антиаллергическая активность препарата не сопровождается эффектом седации и не влияет на когнитивные и психо-



Рис. 1. Хроническая идиопатическая крапивница

ДЫШИ, ЧУВСТВУЙ, НАСЛАЖДАЙСЯ КРУГЛЫЙ ГОД!

моторные функции (концентрация внимания, память, способность к обучению). Это позволяет длительно использовать препарат в амбулаторной практике [29].

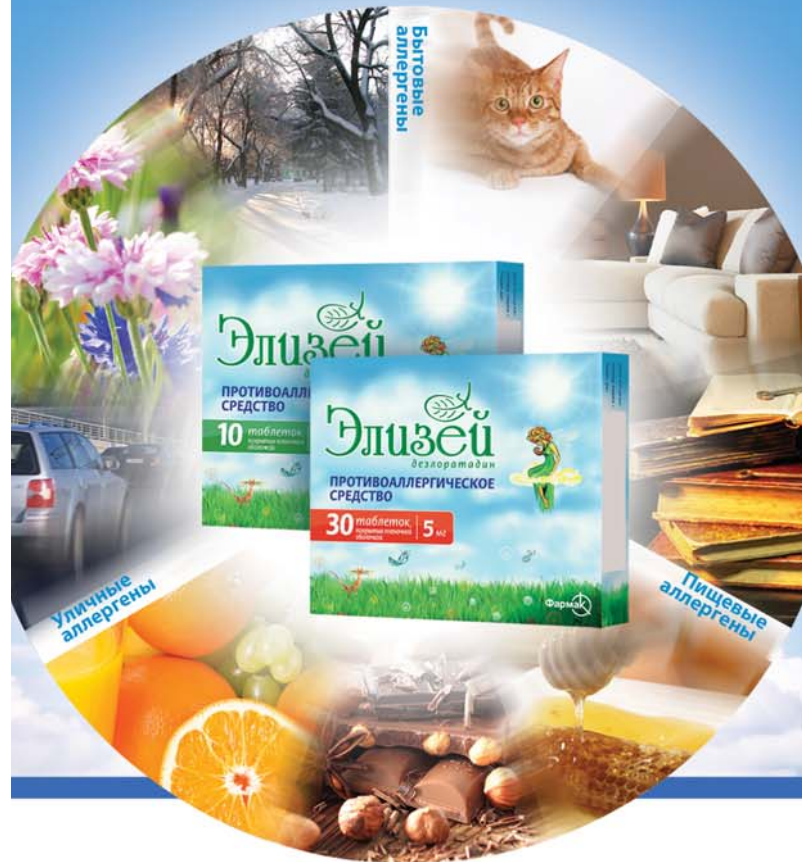
В России был проведен ряд исследований эффективности применения дезлоратадина в терапии различных дерматозов, сопровождающихся субъективными ощущениями в виде зуда. Ю.В. Сергеевым и соавт. была оценена эффективность дезлоратадина при лечении 26 детей в возрасте от 5 до 15 лет, страдающих атопическим дерматитом (рис. 2). Длительность заболевания составляла от 4 до 12 лет. Дети до 12 лет получали препарат в сиропе по 2,5 мг в 5 мл 2 р./сут в течение 14 дней. У детей старше 12 лет применялась таблетированная форма по 5 мг/сут. На время лечения другие лекарственные средства, в т. ч. глюкокортикостероиды, были отменены. Было показано, что через 14 дней после назначения дезлоратадина значительно уменьшились зуд, мокнутие и размеры очагов, снизились индекс SCORAD (в 5 и более раз), а также уровень общего иммуноглобулина (Ig) класса E и частота выявления IgE-антител к пищевым и бытовым аллергенам. В целом практически у 90% детей 2-недельная терапия дезлоратадином способствовала уменьшению зуда или его полному регрессу. Нежелательных побочных реакций отмечено не было [30].

Изучение эффективности и безопасности дезлоратадина было проведено Н.В. Кунгуровым и соавт. у больных аллергодерматозами. Авторы показали, что при атопическом дерматите и экземе наряду с гистамином пруритогенные эффекты поддерживались повышенным содержанием в организме других биологически активных веществ, таких как серотонин, брадикинин, калликреин, протеазы, простагландины, лейкотриены и эйкозаноиды. Проводимая терапия дезлоратадином по 5 мг/сут в комплексе с наружной негормональной терапией дала положительный эффект в виде уменьшения зуда или его полного регресса у 90% пациентов. Побочных эффектов при проведении лечения дезлоратадином отмечено не было [31].

И.М. Корсунская и соавт. оценивали активность противозудного действия дезлоратадина у больных с фотодерматитом, солнечной экземой, крапивницей, экземой и атопическим дерматитом. Всем больным с острым течением процесса дезлоратадин назначался в дозе 5 мг/сут в течение 2 нед., при хроническом течении продолжительность терапии составляла 3 нед. Во всех случаях проводимое лечение было эффективным, положительный эффект в виде облегчения зуда достигался в течение 3–7 дней терапии. У всех больных с фотодерматитом, солнечной экземой, крапивницей наступило клиническое выздоровление после окончания терапии, у больных с экземой и атопическим дерматитом отмечалось значительное улучшение в виде отсутствия зуда и уменьшения эритемы [32].

Согласно международным и национальным согласительным документам, в качестве первой линии медикаментозной терапии АР и поллиноза рекомендуется применение неседативных АГП II поколения. Дезлоратадин удовлетворяет всем критериям ARIA/EAACI и рекомендуется в качестве первой линии лечения АР [33, 34].

В недавнем проведенном исследовании в Институте иммунологии изучались эффективность и безопасность (переносимость) дезлоратадина у пациентов с сезонным АР. В исследование были включены 30 пациентов (12 мужчин и 18 женщин) с АР в период обострения, которые в течение 28 дней получали дезлоратадин по 5 мг/сут. Пациенты ежедневно оценивали динамику симптомов АР, а также потребность в топических деконгестантах до начала курса лечения и в период терапии.



ЭЛИЗЕЙ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОСНОВНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ АЛЛЕРГИИ

- ✓ **Заложенность носа и чихание**
- ✓ **Покраснение, зуд глаз и слезотечение**
- ✓ **Кожный зуд**

ВСЕГО ОДНА ТАБЛЕТКА 1 РАЗ В СУТКИ



Рег. номер: ЛП-002426. Представительство ПАО «Фармак» в России:
121357, г. Москва, ул. Верейская, д. 29, стр. 154, этаж 5, офис 44. Тел.: +7 (495) 269-08-14

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ. ЗА БОЛЕЕ ПОДРОБНОЙ ИНФОРМАЦИЕЙ
ОБРАТИТЕСЬ К ИНСТРУКЦИИ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

Все 30 пациентов, получавших препарат, отметили уменьшение выраженности симптомов АР (выделений из носа, стекания слизи по задней стенке глотки, чихания и заложенности носа), а также глазных симптомов (зуда в глазах, слезотечения и покраснения глаз). Улучшение состояния отмечалось уже к концу 1-й нед. приема, и данная тенденция сохранялась в течение 4 нед. наблюдения. К концу курса лечения полная ремиссия и значительное улучшение отметили 73% больных. Исследования показали, что дезлоратадин является высокоэффективным препаратом в отношении уменьшения выраженности назальных и глазных симптомов у пациентов с сезонным АР и конъюнктивитом. Он обладает хорошим профилем безопасности, приводит к улучшению качества жизни пациента и может быть рекомендован в качестве монотерапии у больных АР с легким течением заболевания и в комплексной терапии у больных АР со среднетяжелым и тяжелым течением [35].

При АР в состав комплексной терапии часто включаются назальные деконгестанты для местного применения в виде капель или спрея и аэрозоля. Одним из активно используемых средств в клинической практике является препарат **Эвказолин**. Основным компонентом препарата – ксилоратазолин, оказывает сосудосуживающее и противоотечное действие, в результате чего восстанавливается носовое дыхание. За счет входящего в состав эвкалиптового масла препарат обладает противовоспалительным и антимикробным действием. Препарат оказывает α -адреномиметическое действие, уменьшает гиперемии, экссудацию, облегчает носовое дыхание. Благодаря входящему в его состав эвкалиптовому маслу препарат устраняет сухость слизистой оболочки полости носа и оказывает противовоспалительное и антисептическое действие. Действует преимущественно местно, при использовании в терапевтических дозах всасывается через слизистые оболочки в незначительном количестве. Действие начинается через несколько минут после применения, длится в течение 8–10 ч. Показания к применению препарата: острый ринит и риносинусит, поллиноз; средний отит (для уменьшения отека слизистой оболочки носоглотки); а также подготовка пациента к диагностическим и лечебным процедурам в носовых ходах.

В России Эвказолин выпускается в форме Эвказолин Аква спрея. Препарат назначают взрослым и детям в возрасте старше 12 лет по 1 впрыскиванию 2–3 р./сут в каждый носовой ход. Продолжительность применения препарата – 5–7 дней.

Таким образом, дезлоратадин может применяться при острых и хронических заболеваниях кожи как в фор-



Рис. 2. Атопический дерматит (эритематозно-лихеноидная форма)

ме монотерапии, так и в составе комплексной терапии. Дезлоратадин имеет наибольшую аффинность к H_1 -рецептору, медленно диссоциирует, обладает свойствами как нейтрального антагониста, так и обратного агониста и отличается самым продолжительным периодом полураспада по сравнению с другими представителями H_1 -АГП II поколения. Он не обладает седативным эффектом и не вызывает других побочных реакций, связанных с воздействием на ЦНС. Препарат эффективен в лечении АР, зудящих дерматозов, в частности таких, как атопический дерматит, аллергический контактный дерматит, экзема, крапивница, красный плоский лишай, мастоцитоз, а также при идиопатическом зуде.

Приверженность пациента к определенному виду терапии и к конкретному препарату зависит от эффективности, уровня безопасности, удобства применения и стоимости препарата. Поскольку большинство аллергических заболеваний имеет хронический характер, и пациент оплачивает лечение из своих собственных средств, экономическая доступность лекарственных средства имеет большое значение. Поэтому помимо оригинального препарата дезлоратадин на фармацевтическом рынке представлен рядом дженериков, стоимость которых ниже. Увеличение ассортимента высокоэффективных и безопасных противоаллергических средств, одним из которых является препарат **Элизей** (дезлоратадин 5 мг), расширяет выбор больным лекарства по фармакоэкономическим критериям, повышая доступность качественного лечения для большого числа пациентов с аллергическими заболеваниями.

Элизей – блокатор гистаминовых H_1 -рецепторов (длительного действия) является первичным активным метаболитом лоратадина. Ингибирует высвобождение гистамина и лейкотриена C_4 из тучных клеток. Предупреждает развитие и облегчает течение аллергических реакций. Обладает противоаллергическим, противозудным и противоэкссудативным действием. Уменьшает проницаемость капилляров, предупреждает развитие отека тканей, снимает спазм гладкой мускулатуры. Практически не обладает седативным эффектом и при приеме в дозе 7,5 мг не влияет на скорость психомоторных реакций. В сравнительных исследованиях дезлоратадина и лоратадина качественных или количественных различий токсичности 2-х препаратов в сопоставимых дозах (с учетом концентрации дезлоратадина) не выявлено.

Элизей применяется для устранения симптомов, связанных со следующими состояниями: АР (чихание, выделения из носа, зуд и заложенность носа, зуд и покраснение глаз, слезотечение, зуд в области неба); крапивница (зуд, сыпь). Препарат применяют внутрь в одно и то же время суток. Взрослым и детям с 12 лет препарат назначается в дозе 5 мг (1 таблетка) 1 р./сут, независимо от приема пищи. Продолжительность лечения зависит от тяжести и течения заболевания. Лечение интермиттирующего АР (наличие симптомов менее 4 дней в 1 нед. или менее 4 нед.) необходимо проводить с учетом анамнестических и клинических данных: прекратить после исчезновения симптомов и возобновить после повторного их возникновения. При персистирующем АР (наличие симптомов более 4 дней в 1 нед. или более 4 нед.) необходимо продолжать лечение в течение всего периода контакта с аллергеном.

Таким образом, применение АГП эффективно устраняет симптомы аллергических реакций, улучшая качество жизни пациентов.

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

VIII Международный форум дерматовенерологов и косметологов



18–20 марта 2015 г. в Международном выставочном центре «Крокус Экспо» прошел VIII Международный форум дерматовенерологов и косметологов. Организаторы мероприятия – Национальный альянс дерматологов и косметологов (НАДК), Евро-Азиатская ассоциация дерматовенерологов (ЕААД), Гильдия специалистов по инфекциям, передаваемым половым путем (IUATI), при участии Национальной академии микологии, Профессионального общества трихологов, Российской парфюмерно-косметической ассоциации.

В работе форума приняли участие более 1600 специалистов из Москвы, Санкт-Петербурга, Республики Башкортостан, Удмуртской Республики, Ивановской, Новосибирской, Новгородской, Саратовской, Тульской, Ярославской, Смоленской, Рязанской областей, Ставропольского, Приморского краев и других регионов России, а также из Белоруссии, Грузии, Казахстана, Латвии, Молдовы, Турции, Узбекистана и Украины.

Открыл работу форума председатель оргкомитета, главный дерматовенеролог-косметолог Департамента здравоохранения г. Москвы, заведующий кафедрой кожных болезней и косметологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, президент Национального альянса дерматологов и косметологов, президент Евро-Азиатской ассоциации дерматовенерологов, профессор Н.Н. Потехаев.

Собравшихся также приветствовали директор ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии» Минздрава России, профессор Н.В. Кунгуров, главный внештатный специалист – пластический хирург Департамента здраво-

охранения г. Москвы, д.м.н. Н.Е. Мантурова, президент Гильдии специалистов по инфекциям, передаваемым половым путем («ЮСТИ РУ»), профессор М.А. Гомберг, заведующий кафедрой дерматовенерологии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, вице-президент Национального альянса дерматологов и косметологов, профессор Н.Г. Короткий, главный дерматовенеролог и косметолог Комитета здравоохранения г. Санкт-Петербурга, профессор К.И. Разнатовский.

На пленарном заседании доклад «Приоритетные задачи в организации работы дерматовенерологических учреждений на 2015–2016 гг.» представили профессор Н.Н. Потехаев и профессор Н.В. Кунгуров.

Работа форума проходила одновременно в 4-х залах и включала 48 спутниковых симпозиумов, на которых с докладами выступили признанные отечественные и зарубежные ученые, занимающиеся фундаментальными и прикладными исследованиями в области дерматовенерологии и косметологии.

Междисциплинарное взаимодействие дерматовенерологов и специалистов смежных дисциплин: терапевтов, ревматологов, урологов, акушеров-гинекологов, инфекционистов, онкологов и врачей других специальностей способствует повышению квалификации врачей, обеспечению интегрального общеврачебного подхода к диагностике, терапии и профилактике заболеваний кожи и инфекций, передаваемых половым путем.

Обмен опытом по реализации многоплановых программ и мероприятий, накопленный в России и странах – участниках форума, стал стимулом к дальнейшему совершенствованию работы в сфере дерматовенерологии и косметологии, выработке стратегий решения первоочередных задач.



Эффективность комбинированной терапии острых респираторных вирусных инфекций у взрослых в амбулаторной практике

С.В. Колбасников, С.О. Медведева

ГБОУ ВПО «Тверская государственная медицинская академия» Минздрава России

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) – группа вирусных заболеваний верхних дыхательных путей, которые относятся к числу самых распространенных болезней человека и составляют половину от общего числа острых заболеваний [1, 2]. В целом на одного взрослого человека приходится 3–4 случая заболевания в год. При этом доля острых респираторных заболеваний составляет 30–40% среди болезней, приводящих к потерям рабочего времени среди взрослого населения, и 60–80% – среди болезней, приводящих к потерям учебного времени среди детей школьного возраста [3, 4].

В настоящее время выделено не менее 5 различных групп вирусов (вирусы парагриппа, гриппа, аденовирусы, риновирусы, реовирусы и др.) и более 300 их подтипов. Особенно часто инфекционных агентов, вызывающих ОРВИ, являются высокая контагиозность и быстрая изменчивость антигенных свойств вирусов, узкая специфичность действия большинства химиопрепаратов и выработка резистентности к ним, «ускользание» от иммунного ответа (грипп) и снижение эффективности вакцинопрофилактики [7].

Коварство ОРВИ состоит не только в снижении качества жизни, возникновении временной утраты трудоспособности, увеличении потребления лекарств в период заболевания, но и в развитии осложнений и обострении хронических неинфекционных заболеваний [6]. Актуальность проблемы ОРВИ обусловлена значительной распространенностью и высокой вероятностью осложненного течения, а также быстрым формированием на этом фоне бактериально-ассоциированных заболеваний верхних дыхательных путей [5]. В связи с этим требуется изучение новых подходов к комплексному лечению ОРВИ на уровне первичного звена здравоохранения.

Одним из перспективных методов терапии ОРВИ является проведение «пассивных» ингаляций препаратами эфирных масел, которые оказывают многопрофильное действие: антисептическое, противовирусное, бактерицидное, противовоспалительное, тонизирующее и облегчающее носовое дыхание.

К достоинствам ингаляционного метода терапии относятся: безопасность и удобство применения, что позволяет использовать его пациентами всех возрастов; максимально физиологичное введение вещества – вместе с вдыхаемым воздухом; прямое действие на слизистую оболочку органов дыхания; купирование застойных и воспалительных реакций; смягчающее действие микрочастиц масел на слизистые оболочки; возможность избежать мацерации кожных покровов и раздражения слизистой, которое развивается при длительном применении лекарственных средств в полости носа [8].

Целями данного исследования явились оценка эффективности и безопасности **масла Дыши** в комбинированной терапии больных ОРВИ трудоспособного возраста и анализ целесообразности его назначения в амбулаторной практике по сравнению с традиционной терапией.

Материал и методы исследования

В открытое сравнительное исследование были включены 120 больных в возрасте 18–59 лет с различными нозологическими формами острых инфекционных воспалительных заболеваний дыхательных путей, не принимавших масло Дыши по меньшей мере за 14 дней до включения, не имевших критериев исключения и подписавших информированное согласие.

Критерии включения: установленный диагноз ОРВИ или гриппа согласно клиническим, диагностическим критериям; наличие интоксикации, катаральных явлений со стороны верхних дыхательных путей в период не более чем 48 ч от начала заболевания; течение респираторного заболевания легкой или средней степени тяжести; отсутствие тяжелой сопутствующей терапевтической и прочей патологии, признаков бактериальной инфекции верхних и нижних дыхательных путей или другой локализации, требующей назначения антибиотиков.

Критерии исключения: тяжелое или гипертоксическое течение ОРВИ или гриппа, сроки заболевания более 48 ч от появления симптомов заболевания; индивидуальная непереносимость компонентов масла Дыши; наличие клинически значимых аллергических реакций в анамнезе, острого тонзиллита любой степени выраженности, физических изменений в бронхах и легких во время отбора больных; тяжелых клинически значимых неврологических, эндокринологических, сердечно-сосудистых, желудочно-кишечных, печеночных, почечных заболеваний в анамнезе; иммуносупрессивные больные, получающие гормоны, цитостатики, иммуносупрессоры; алкоголизм, наркомания, токсикомания.

Обследуемые были разделены на 2 группы (по 60 человек в каждой) так, чтобы они были репрезентативны по удельному весу различных клинических форм ОРВИ, степени тяжести, полу, возрасту. Контрольная группа получала только стандартную терапию ОРВИ, включающую противовирусные, жаропонижающие препараты, при необходимости – антигистаминные средства и антиоксиданты. В рамках исследования при наличии сопутствующих заболеваний применялись лекарства, не принадлежащие к числу не разрешенных к использованию в ходе исследования. Основная группа в дополнение к стандартной терапии получала в течение 5 дней масло Дыши: 2–3 капли наносились на салфетку или любую тканевую поверхность и помещались рядом с обследуемым для вдыхания аромата. Масло наносилось на салфетку каждые 3–4 ч. Состав композиции масла Дыши: масло мятное (*Oleum menthae*) – 35,45%, масло эвкалиптовое (*Oleum eucalypti*) – 35,45%, масло каепутовое (*Oleum cajuputi*) – 18,5%, левоментол (*Levomenthol*) – 4,1%, масло винтергринное (*Oleum wintergreen*) – 3,7%, масло можжевельное (*Oleum juniperi*) – 2,7%, масло гвоздичное (*Oleum caryophylli*) – 0,1%. Деконгестанты и другие препараты эфирных масел не использовались.

Мониторинг больных осуществлялся на протяжении 7 дней (период активной терапии изучаемым препаратом – 5 дней), в течение которых предусматривалось 4 визита пациента к врачу. При 1-м визите проводился сбор данных анамнеза заболевания, в т. ч. эпидемиологического, сбор жалоб, а также осуществлялись объективный осмотр и проба на переносимость препарата. На 2-м и 3-м визитах (соответственно на 3-й и 5-й дни лечения) врачом проводились стандартный опрос и осмотр по протоколу, оценивалось выполнение пациентом всех предписаний и режима применения препаратов. Визит 3 (5-й день лечения) был окончательным для пациентов с легкой степенью тяжести ОРВИ и гриппа, а для пациентов со среднетяжелым течением в случае нетрудоспособности был предусмотрен визит 4 (на 7-е сут болезни). На каждом этапе исследования врачом обязательно уточнялась индивидуальная переносимость препарата.

Критерии клинической эффективности применения масла Дыши: динамика клинической картины (выраженность симптомов интоксикационного и катарального синдромов по системе баллов и их продолжительность), продолжительность острого периода (лихорадки), длительность заболевания, количество дней временной нетрудоспособности, отсутствие осложнений ОРВИ.

Динамика основных симптомов интоксикационного и катарального синдромов оценивалась во время всех визитов.

Оценка клинических симптомов проводилась по 4-балльной шкале:

- 0 – нет симптома;
- 1 – слабая выраженность симптома;
- 2 – умеренная выраженность симптома;
- 3 – сильная выраженность симптома.

Помимо этого, по 4-балльной шкале оценивались температура тела и общее самочувствие пациента (общая слабость).

Результаты исследования

Среди больных контрольной группы мужчин было 28, женщин – 32, средний возраст составил 37 лет. У всех обследованных на основании клинических данных был поставлен диагноз «ОРВИ неустановленной этиологии». Легкая степень тяжести наблюдалась у 53 (88,3%), среднетяжелая – у 7 (11,7%) человек. Как видно из данных, приведенных в таблице 1, при легкой степени тяжести средняя длительность заболевания составила 5,6 сут, при среднетяжелой – 6,8 сут, средняя – 6,2 сут. При оценке выраженности симптомов интоксикационного синдрома (рис. 1) среди больных этой группы оказалось, что в 1-й день болезни указанный синдром наблюдался у всех обследованных (средний суммарный балл составил 1,3), на 3-й день – в 70% случаев (0,9 балла), на 5-й день – в 30% (0,4 балла). При оценке выраженности симптомов катарального синдрома (рис. 2) среди больных этой группы оказалось, что в 1-й день болезни катаральные явления наблюдались у всех обследованных (средний суммарный балл составил 1,2), на 3-й день – у 67% (0,8 балла), на 5-й день – у 30% (0,36 балла). Как видно из данных, приведенных в таблице 2, средняя длительность основных клинических симптомов составила 4,08 сут. В 2-х случаях ОРВИ осложнилась развитием отита.

В основную группу вошли 30 мужчин и 30 женщин, средний возраст – 36 лет. У всех обследованных на основании клинических данных был установлен диагноз «ОРВИ неустановленной этиологии». Легкая степень тяжести наблюдалась у 52 (86,7%) больных, среднетяжелая – у 8 (13,3%). Как

масло
Дыши[®]

Включи силу природы!

НАТУРАЛЬНЫЕ ПРОДУКТЫ
ДЛЯ ЗАЩИТЫ В СЕЗОН ПРОСТУД

Композиция натуральных эфирных масел

- Эффективно купирует симптомы легких и среднетяжелых форм острого ринита, а также уменьшает потребность в использовании топических деконгестантов и местных (назальных) антибиотиков¹.
- Оказывает антибактериальное действие².
- Способствует развитию местного иммунного ответа³.
- Снижает частоту и тяжесть осложнений простудных заболеваний⁴.
- Дезинфицирует воздух, что снижает риск заражения у людей, находящихся рядом с заболевшими простудными заболеваниями.

Безопасность и удобство применения

- Необходимо только вдыхать пары эфирных масел, не требуется закапывание или впрыскивание в носовую полость.
- Не вызывает привыкания.
- Не раздражает⁴ и не сушит слизистую носа², обладает низкой реактогенностью³.



Рекомендуйте в «сезон простуд»



с 3-х месяцев

¹ Пивнева Н.Д., Котова Е.Н., Радциг Е.Ю. Терапия острого ринита у грудных детей // Практика Педиатра. – 2013. – № 6.

² Килина А.В., Колесникова М.Б. Эффективность применения эфирных масел в профилактике острых респираторных заболеваний у дошкольников в организованных коллективах // Вестник оториноларингологии. – 2011. – № 5.

³ Красавина Н.А., Биянов А.Н., Старцева С.Е. Использование ингаляций эфирными маслами в реабилитации детей с повторными заболеваниями // Лечащий врач. – 2011. – Октябрь. – № 9.

⁴ Петрушина А.Д., Никогосян А.С., Кайб И.Д., Мальченко Л.А., Ушакова С.А. Опыт использования ингаляций эфирными маслами для профилактики и в комплексной терапии острых респираторных заболеваний у детей // Практикум-Мед. – 2011. – № 2.



видно из данных, приведенных в таблице 1, в основной группе больных отмечалось уменьшение средней продолжительности заболевания по сравнению с контрольной группой. Так, при легкой степени тяжести средняя длительность заболевания составила 4,8 сут, при среднетяжелой – 5,2 сут, средняя – 5,0 сут. Уменьшение выраженности симптомов интоксикационного синдрома (рис. 1) среди больных этой группы отмечалось раньше, чем у обследованных контрольной группы. Если в 1-й день болезни интоксикационный синдром наблюдался у всех больных (средний суммарный балл составил 1,2), на 3-й день – только в 50% случаев (0,6 балла), а на 5-й день – лишь в 6,6% (0,08 балла). Уменьшение выраженности симптомов катарального синдрома (рис. 2) среди больных этой группы отмечалось быстрее, чем в контрольной. Если в 1-й день болезни катаральный синдром встречался в 100% случаев (средний суммарный балл составил 1,2), на 3-й день – в 44% (0,67 балла), на 5-й день – в 10% (0,12 балла). Как видно из данных, приведенных в таблице 2, средняя длительность основных клинических симптомов меньше, чем в контрольной группе, и составила 2,95 сут. Осложненное течение заболевания не было отмечено ни в одном случае. Развития побочных эффектов при применении масла Дыши не регистрировалось.

Таким образом, при добавлении к терапии ОРВИ масла Дыши уменьшаются выраженность и длительность интоксикационного и катарального синдромов, что приводит к сокращению сроков временной нетрудоспособности на 1,2 сут и уменьшению экономических затрат на терапию респираторных инфекций. Следует отметить, что при применении масла Дыши осложнений ОРВИ ни у одного больного не наблюдалось, в то время как в контрольной группе течение ОРВИ осложнилось отитом у 2 обследованных.

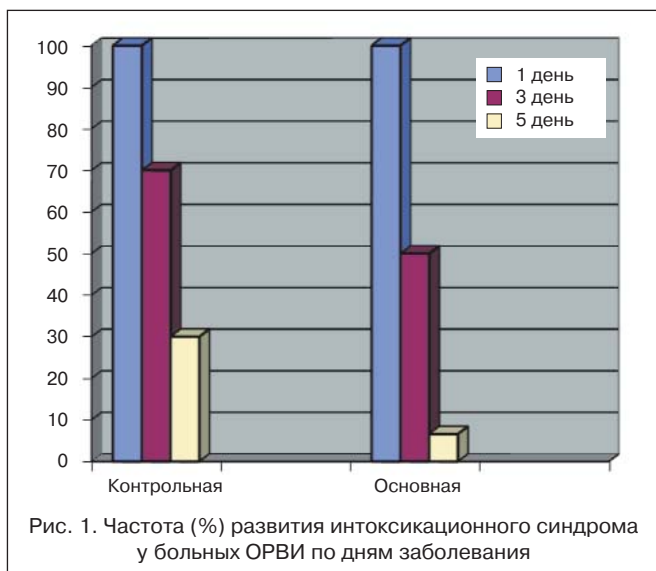
Выводы

1. Добавление масла Дыши к стандартной терапии респираторных инфекций позволяет:

- устранить интоксикационный синдром у 93,4% пациентов на 5-й день применения препарата (в контрольной группе синдром устранен у 70% пациентов);

Таблица 1. Средняя длительность заболевания в группе больных ОРВИ (дни)

Степень тяжести заболевания	Основная группа	Контрольная группа
Легкая	4,8	5,6
Среднетяжелая	5,2	6,8
Итого:	5,0	6,2



- устранить катаральный синдром у 90% пациентов на 5-й день применения препарата (в контрольной группе синдром устранен у 70% больных).

2. Применение масла Дыши в комплексной терапии респираторных инфекций сокращает продолжительность клинических проявлений заболевания: лихорадки – на 30%, головной боли – на 42,9%, ринита – на 29,6%, катаральных явлений – на 27,1%, общей слабости – на 18,4% (по сравнению с больными, не применявшими масло Дыши в комплексной терапии ОРВИ).

3. Применение масла Дыши в комплексной терапии респираторных инфекций сокращает длительность заболевания на 19,4% и, следовательно, уменьшает экономические затраты на терапию респираторных инфекций.

4. Отмечаются хорошая переносимость масла Дыши и отсутствие побочных эффектов при его применении.

5. При применении масла Дыши в комплексной терапии ОРВИ снижается вероятность возникновения осложнений.

6. Рекомендуется шире использовать масло Дыши в практике участкового врача-терапевта, врача общей практики в комплексной терапии респираторных инфекций, в т. ч. для профилактики осложнений.

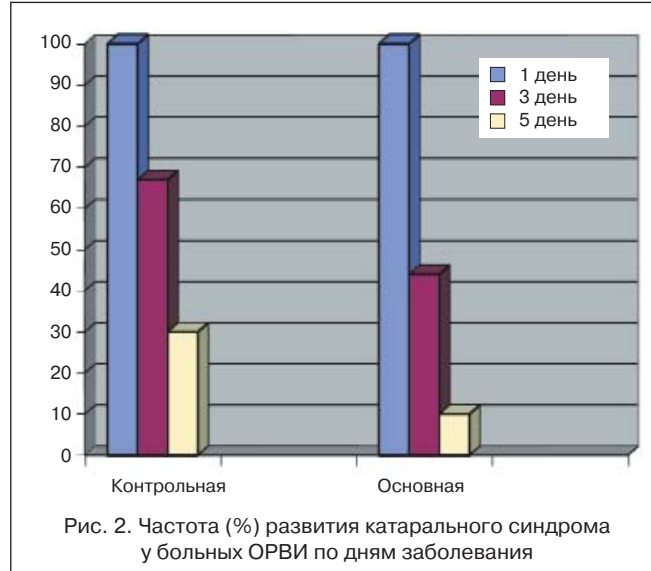
Литература

1. Барлетт Д. Инфекции дыхательных путей. СПб., 2000. 192 с.
2. Беляев А.Л., Слепушкин А.Н. Современное состояние проблемы гриппа и острых респираторных заболеваний. М.: РЭТ-инфо, 2004. № 4. С. 29–33.
3. Вялов С.С., Кузнецов В.И. Острые респираторные вирусные инфекции: как лечить и предупреждать эффективно // Полклиника. 2009. № 5. С. 28–31.
4. Михайлов А.А., Дорецкий Л.И. Справочник практического врача. М.: Эксмо, 2007. 528 с.

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

Таблица 2. Средняя длительность основных клинических симптомов у больных ОРВИ (дни)

Клинические симптомы	ОРВИ неустановленной этиологии	
	Основная группа	Контрольная группа
Лихорадка	3,1	4,4
Головная боль	1,6	2,8
Ломота	2,4	3,2
Ринит	3,1	4,4
Катаральные явления	3,5	4,8
Общая слабость	4,0	4,9
Итого:	2,95	4,08



Патологические изменения сердечно-сосудистой системы у спортсменов на фоне синдрома физического перенапряжения

Л.М. Лысенко¹, О.А. Кузнецова¹, Л.В. Шилина²

¹ГБУЗ АО «Городская поликлиника №3» г. Благовещенска

²ГБУЗ АО «Детская ГКБ» г. Благовещенска

Рост спортивных результатов, особенно в последнее десятилетие, повлек за собой увеличение объема нагрузок. Интенсификация спортивных тренировок стала рассматриваться как единственный залог достижения успехов. Как показано различными исследователями, плата за адаптацию к нагрузкам современного спорта достаточно высока. Основным звеном, лимитирующим физическую работоспособность спортсмена, является сердечно-сосудистая система (ССС), которая наиболее интегрально отражает функциональные возможности организма. Адекватные физические нагрузки повышают экономичность функционирования ССС, чрезмерные нагрузки, равно как и недостаточная двигательная активность, особенно в сочетании с психоэмоциональным напряжением, ведут к развитию физического перенапряжения ССС. У спортсменов с интенсивными нагрузками, помимо стрессорных и физических воздействий, в патогенезе физического перенапряжения ССС в условиях Амурской области, возможно, дополнительную роль играет частая смена часовых поясов, в результате чего наступает десинхронизация суточных ритмов вегетативных функций организма (разница во времени при перелетах Благовещенск – Москва составляет 8 ч). Срыв адаптации ССС выражается в явлении миокардиодистрофии на почве физического перенапряжения, частота которой, по данным разных авторов, составляет у спортсменов от 7 до 17% [1–4].

За три четверти века, прошедшие после публикации основополагающих работ Г.Ф. Ланга (1936), положивших начало изучению патологического «спортивного сердца» и дистрофии миокарда (ДМ) у спортсменов, представления об этом состоянии неоднократно менялись. Ученик Г.Ф. Ланга проф. А.Г. Дембо и соавт. (1960) предложил называть патологические изменения, возникающие при нерациональных занятиях спортом, дистрофией миокарда вследствие хронического физического перенапряжения (ДМФП). Выделение этой патологии в отдельную нозологическую единицу во многом способствовало развитию отечественной и мировой спортивной кардиологии, имело огромное научное и практическое значение [5]. Вместе с тем диагноз ДМФП в зарубежных спортивно-медицинских школах остается непризнанным и отсутствует в международной классификации, однако отечественные авторы до настоящего времени придерживаются этой терминологии. Диагноз ДМ чаще всего устанавливается на основании ЭКГ. Решение данной проблемы выступает на первый план прежде всего потому, что внезапная сердечная смерть (ВСС) остается огромной социальной и медицинской проблемой. По данным ряда авторов, риск внезапной смерти среди спортсменов в 5–10 раз выше, чем среди лиц, физически неактивных. Среди причин ВСС у спортс-

менов чаще всего называют гипертрофическую кардиомиопатию [2, 6].

В статье приведены результаты мониторинга функционального состояния ССС у 56 высококвалифицированных спортсменов в годичном тренировочном цикле подготовки в условиях Амурской области. По данным ЭКГ выявлен высокий процент нарушений ритма, проводимости и процессов реполяризации. В большинстве случаев благодаря коррекции нагрузок и восстановительному лечению выявленные нарушения носили преходящий характер. В 21% наблюдений нарушения процессов реполяризации имели стойкий характер и, вероятно, были проявлением ДМФП. Следовательно, необходимо продолжение исследований функционального состояния ССС спортсменов в условиях Амурской области с учетом фенотипических и климатических особенностей адаптации.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 56 спортсменов – легкоатлеты, представители разных видов единоборств и баскетболисты – в возрасте от 16 до 25 лет (средний возраст – 19,1±3,2 года). Стаж занятий спортом составил 12,3±2,9 года (от 6 до 13 лет). Обследованные имели высокий и средний уровень спортивного мастерства (не ниже 2, 1 разряда и кандидаты в мастера спорта). По результатам проведенного углубленного медицинского осмотра все спортсмены были отнесены к 1-й и 2-й группам здоровья. ЭКГ проводилась в динамике в утреннее время с 8 до 10 ч в разное время годичного цикла, по общепринятой методике на 6-канальном аппарате фирмы DIXION; эхокардиография применялась с целью исключения патологии сердца и выявления малых аномалий сердца на эхокардиографах Logic 400, MyLab 20 по методике Американской ассоциации (ASE); проводилось холтеровское 24-часовое мониторирование с целью выявления нарушений ритма и проводимости с помощью диагностической системы «Валента».

Результаты исследования и обсуждение

Средний рост обследованных составил 178,0±7,0 см, вес – 72,0±10,8 кг, площадь поверхности тела – 1,72±0,2 м², САД – 113,6 мм рт. ст., ДАД – 73,3±9,6 мм рт. ст., ЧСС – 62,0±8,9 уд./мин. При анализе электрокардиограмм 56 спортсменов выявлены: синусовая аритмия (больше 0,50 с) – в 14 (25%) случаях; миграция водителя ритма – в 4 (7%); предсердный ритм – в 5 (8,9%); неполная блокада правой ножки пучка Гиса – в 12 (21%); замедление АВ-проводимости – в 2 (3,5%); признаки неполной АВ-блокады типа Мобитц – в 1 (2%) случае, признаки СА-блокады II степени – в 2 (3,5%), нарушения процессов реполяри-

зации миокарда в виде отрицательного зубца Т в отведениях V_{2-4} – в 6 (10,7%); в виде подъема сегмента ST в отведениях V_{2-5} – в 6 (10,7%); единичная предсердная экстрасистолия – в 2 (3,5%); желудочковая экстрасистолия – в 2 (3,5%). У некоторых спортсменов отмечались сочетанные изменения ЭКГ. Поскольку спортсмены редко предъявляют жалобы на состояние ССС, диагноз подтверждался только данными электрокардиографии, холтеровского мониторирования, эхокардиографии. Изменения ЭКГ у большинства спортсменов носили преходящий характер. Динамика ЭКГ по периодам подготовки показала, что наиболее часты: синусовая аритмия, преходящие нарушения процессов реполяризации миокарда, когда увеличивается объем физических нагрузок. Чаще всего они возникали в период напряженных тренировок, в конце подготовительного периода. Это же наблюдается и у спортсменов, которые начинают форсировать нагрузки после большого перерыва из-за травм и заболеваний. У 11 (20,2%) спортсменов зарегистрированы ЭКГ-изменения конечной части желудочкового комплекса на протяжении всего сезона, им был поставлен диагноз ДМФП I-II степени на фоне хронического перенапряжения сердца.

Эхокардиография проведена у 56 наблюдаемых спортсменов. Аномалии развития (пролапс митрального клапана, ложные хорды, трабекулы, аномальное расположение хорд) выявлены у 26 (46%) человек, признаки дилатации полостей сердца – у 12%, признаки гипертрофии миокарда левого желудочка – у 12% наблюдавшихся. По данным эпидемиологических исследований, распространенность малых аномалий сердца у детей до 15 лет в Амурской области составляет 32,8%, однако в данной категории они составляли 46%.

Клинический случай

Спортсмен Г., 25 лет, кандидат в мастера спорта, вид спорта – самбо, рост 185 см, вес 76 кг. Перелетов Благовещенск – Москва – Благовещенск – 3. По результатам проведенного углубленного медицинского осмотра нуждался в дообследовании из-за выраженной брадикардии, синдрома слабости синусового узла (СССУ). Сопутствующий диагноз: хронический гипертрофический ринит. Хронический тонзиллит, компенсированная форма. Острый катаральный отит слева. На момент осмотра жалоб не предъявлял.

УЗИ брюшной полости – признаки хронического холецистита. Рентгенография грудной клетки – без патологии. Общий анализ крови, мочи – в норме, биохимические анализы – в норме.

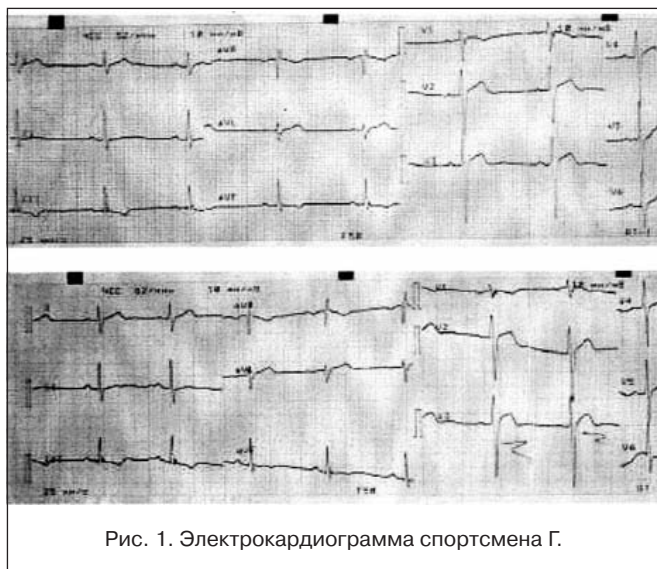


Рис. 1. Электрокардиограмма спортсмена Г.

На ЭКГ: признаки выраженной синусовой брадиаритмии с ЧСС 38 уд./мин, на вдохе зарегистрированы эпизоды с ЧСС 28 уд./мин, электрическая ось сердца не отклонена, угол альфа +60°, преобладание потенциалов левого желудочка, нарушение процессов реполяризации в миокарде переднесептальной, верхушечной областей (элевация сегмента ST–T V_{2-4}), нижней стенки (депрессия сегмента ST–T II III AVF). После физической нагрузки (30 приседаний) ЧСС увеличилась до 72 уд./мин, процессы реполяризации по нижней стенке улучшились. Реакция на физическую нагрузку – физиологическая. Через 5 мин – возвращение процессов реполяризации к исходному уровню (рис. 1).

На холтеровском мониторировании ЭКГ: основной ритм синусовый, среднесуточная ЧСС составила 64 уд./мин. ЧСС днем: средняя – 72 уд./мин, минимум – 32 уд./мин, максимум – 170 уд./мин. ЧСС ночью: средняя – 55 уд./мин, минимум – 25 уд./мин, максимум – 128 уд./мин. Циркадный индекс: 1,3. Зарегистрированы следующие виды аритмий: одиночная желудочковая экстрасистола – 1, парная – 1, политопные, полиморфные экстрасистолы, степень по Лауну 4Б. Выполнена 3 раза физическая нагрузка, субмаксимальная ЧСС достигнута, на фоне синдрома ранней реполяризации желудочков зарегистрированы эпизоды элевации сегмента ST–T, эпизоды элевации сегмента ST–T с зубцом Т или без него. Не исключается синдром физического перенапряжения желудочков (ДМФП), учитывая эпизоды выраженной брадикардии с ЧСС 28–35 уд./мин, эпизоды неполной АВ-блокады по типу Мобитц 1 и Мобитц 2 (43 эпизода). Паузы более 2,5 мс – 5, не исключается СССУ.

Эхокардиография: митральный клапан – ПСМК плотная, пролабирует 5 мм, V_{max} – 1,0 м/с, митральная регургитация (+). Трикуспидальный клапан – створки тонкие, движение в противофазу, V_{max} – 0,7 м/с, градиент давления – 2,5 Нг. Трикуспидальная регургитация (+). КДР – 45 мм, КДО – 92 мл, УО – 60 мл, КСР – 29 мм, КСО – 32 мл, ФВ – 65%. Аортальный клапан – фиброзное кольцо, створки тонкие, три, симметричные, V_{max} – 1,2 м/с, max градиент – 6 Нг, МПП интактна, ТМЖП – 12–13 мм, кинез правильный, большое количество эхоплотных включений в миокарде. ТЗСЛЖ – 12 мм.

Заключение: камеры сердца не расширены, ПМСК плотная, пролапс МК I степени, митральная регургитация (+), трикуспидальная регургитация (+). Неоднородность структур миокарда межжелудочковой перегородки. Умеренная гипертрофия миокарда ЛЖ. Диастолическая функция ЛЖ не нарушена. Сократительная способность ЛЖ сохранена. ФВ 65%.

Консультирован в кардиоцентре, где выставлен диагноз: миокардиодистрофия смешанного генеза (спортивная II ст. и инфекционно-токсическая), МАРС – дополнительная хорда левого желудочка, вегетативная дисфункция синусового узла, наджелудочковая экстрасистолия. Транзиторная АВ-блокада I–II степени Мобитц 1–2 с паузами до 2,3 мс. НК 0. Хронический гипертрофический ринит. Хронический тонзиллит, компенсированная форма. Острый катаральный отит слева.

Получал следующее лечение: ангио- и церебропротекторы, антиоксиданты.

На фоне проводимого лечения гемодинамика была стабильной, АД 120/70 мм. рт. ст., ЧСС 52–58 уд./мин. Однако, согласно данным холтеровского мониторирования, у больного имеет место вегетативная дисфункция синусового узла (105 эпизодов АВ-блокады I–II степени с паузами до 2,3 мс). Эпизоды синусовой брадикардии до 43 уд./мин, вероятно, описанные изменения у пациента связаны с перетренированностью и развившейся миокардиодистрофией смешанного генеза (спортивной и инфекционной на фоне заболевания ЛОР-органов). Выписывается под наблюдение кардиолога по месту жительства.

Таким образом, регулярные наблюдения за показателями электрокардиографии способствуют своевременному выявлению миокардиодистрофии. Изменения

в сердце у данного спортсмена, безусловно, связаны с физическими перегрузками и сопутствующими заболеваниями ЛОР-органов. Физическое перенапряжение может служить причиной целого ряда метаболических нарушений в организме: нейроэндокринной регуляции ССС, изменения соотношения катаболических и анаболических гормонов (снижение уровня тестостерона), не исключен, однако, и инфекционный генез заболевания. Появлению метаболических изменений, вероятно, способствовала имеющаяся врожденная аномалия сердца [5, 7, 8]. Однако при одном и том же уровне и типе тренировок у других спортсменов изменения не выявлены. В связи с этим нельзя исключить вклад генетического компонента в характер и степень этих изменений.

В последнее время появились предложения заменить термин «ДМФП» на термин «кардиомиопатия». Для большинства спортивных врачей ДМФП и нарушения процессов реполяризации на ЭКГ – фактически синонимы. В результате гипертрофия миокарда, его кальциноз и фиброз, нарушения ритма и проводимости, а также сократительная способность не являются решающими в постановке диагноза [2]. Для профилактики осложнений необходимо тщательное врачебное обследование на этапе отбора лиц, имеющих повышенный риск развития патологического «спортивного сердца» и внезапной смерти, с обязательным учетом фенотипических маркеров дисплазии соединительной ткани, данных ЭКГ и ЭхоКГ, что позволит проводить дифференциальное наблюдение за данным контингентом спортсменов, прогнозировать их занятия и достижения в спорте.

Выводы

Исследование функционального состояния ССС у спортсменов 1–2 разряда, кандидатов в мастера спорта и мастеров спорта в условиях Амурской области выяви-

ло по данным ЭКГ высокий процент нарушений функционального состояния сердца на этапах высокоинтенсивных тренировочных нагрузок.

В большинстве случаев благодаря коррекции нагрузок и использованию восстановительных средств выявленные нарушения в работе сердца спортсменов носили преходящий характер. В 21% случаев зарегистрированные нарушения в виде ДМФП сердца I–II степени сохранялись на протяжении всего сезона и требовали более глубокого обследования: доплер-эхокардиографии, холтеровского мониторирования, клинико-биохимических анализов крови и других методов диагностики.

Медико-биологические аспекты мониторинга состояния ССС спортсменов Амурской области нуждаются в дальнейшем изучении с учетом фенотипических и климатических особенностей адаптации.

Литература

1. Агаджанян М.Г. Электрокардиографические проявления хронического физического перенапряжения у спортсменов // Физиология человека. 2005. Т. 31. № 6. С. 60–64.
2. Гаврилова Е.А. Стрессорная кардиомиопатия у спортсменов: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. СПб. 2001. 48 с.
3. Иорданская Ф.А., Юдинцева М.С. Диагностика и дифференцированная коррекция симптомов дезадаптации к нагрузкам современного спорта и комплексная система мер их профилактики // Теория и практика физической культуры. 1999. № 1. С. 24–27.
4. Меерсон Ф.З. Первичное стрессорное повреждение миокарда и аритмическая болезнь сердца // Кардиология. 1993. № 4, 5. С. 50–64.
5. Дембо А.Г., Земцовский Э.В. Спортивная кардиология: Руководство для врачей. Л.: Медицина, 1989. С. 464.
6. Валанчюте А.Л., Лясаускайте В.В. Внезапная смерть молодых спортсменов: данные по смертной коронарографии // Архив патологии. 1994. Т. 26. № 2. С. 42–44.
7. Гуревич Т.С. Синдром пролапса митрального клапана у спортсменов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб. 1992. 28 с.
8. Мартынов А.И., Степура О.Б., Остроумова О.Д. и др. Пролапс митрального клапана. Ч. 1. Фенотипические особенности и клинические проявления // Кардиология. 1998. Т. 38. № 1. С. 72–80.



PMJ
105064 Москва: а/я 399,
postmaster@doctormedia.ru

тел. (495) 545-0980, факс (499) 267-3155

АНКЕТА НА БЕСПЛАТНОЕ ПОЛУЧЕНИЕ ЖУРНАЛА заполнять печатными буквами

Фамилия Имя Отчество _____

Ваша специальность _____

Должность _____

Место работы – полное название организации _____

Подразделение, отделение, кабинет _____

Рабочий адрес (индекс, почтовый адрес) _____

Домашний адрес (индекс, почтовый адрес) _____

Контактные телефоны _____

Адрес электронной почты _____

Распространенность атипичной микрофлоры среди пациентов с бронхообструктивными заболеваниями

О.В. Жукова¹, Т.М. Коньшкина¹, Т.Ю. Костарева²,
О.Ю. Кадников², А.С. Токарева¹

¹ ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава России

² ГБУЗ НО «Нижегородская областная детская клиническая больница»

Бронхит – широко распространенное заболевание респираторного тракта у детей. Бронхит может иметь как острое, так и хроническое течение. Острым бронхитом (J20.0–J20.9) называется острое воспаление слизистой оболочки бронхов без признаков поражения легочной ткани. Зачастую острый (простой) бронхит (J20) развивается на фоне острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ), которая у определенной части больных является самостоятельной причиной болезни [1–3]. Среди вирусных возбудителей наиболее распространены являются грипп, парагрипп, адено-, респираторно-синцитиальный, корона- и рино-, ЕСНО- и Коксаки вирусы, а среди бактериальных возбудителей – *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis* [4].

В том случае, когда бронхит у детей протекает с бронхообструктивным синдромом (БОС), имеет место острый обструктивный бронхит (ООБ) (J20.0). БОС проявляется экспираторной одышкой, шумным свистящим дыханием, рассеянными сухими и разнокалиберными влажными хрипами в легких [5].

Процессы, лежащие в основе возникновения и развития рецидивирующего обструктивного бронхита (РОБ), очень сложны. Большое значение в развитии этого заболевания придается вирусам и микробам. Инфекционные агенты, воздействуя на тканевые структуры бронхов у детей раннего возраста, способствуют развитию хронического воспаления [6, 7]. Данные процессы приводят в свою очередь к прогрессированию воспаления и развитию очага хронического воспаления в бронхах [8–14].

Внутриклеточные возбудители, такие как хламидии, микоплазмы, могут провоцировать начало бронхообструктивного заболевания, а своевременно непролеченные инфекции могут привести к хронизации заболевания и развитию тяжелых осложнений [15–19].

В ходе исследований, проведенных в Великобритании и США [20, 21], было выявлено значительное возрастание числа стероидозависимых форм бронхиальной астмы (БА) у больных, инфицированных *Chlamydia (C.) pneumoniae*, по сравнению с неинфицированными. После специфической антибактериальной терапии среди таких пациентов наблюдались снижение зависимости от гормональной терапии и, в целом, улучшение течения заболевания [22–25]. А. Cunningham et al. [26] установили, что у детей с частыми обострениями БА (>4 в год) уровень секреторного иммуноглобулина (Ig) класса А к *C. pneumoniae* был почти в 7 раз выше, чем у детей с редкими обострениями. Исследования О.В. Зайцевой свидетельствуют о том, что атипичные возбудители способствуют рецидивированию и прогрессированию заболевания [27–31]. Усиление симптомов БА может быть также

связано с синергизмом инфекционного и аллергического воспаления [32–40]. Многие исследователи считают, что лечение антибиотиками макролидного ряда приводит к уменьшению тяжести течения БА [41–43].

Лечение ООБ и РОБ должно быть этиологическим и патогенетическим. Бронхиальная обструкция у детей связана с развитием воспалительного отека и гиперсекрецией вязкой слизи. Поэтому с целью проведения патогенетической и симптоматической терапии БОС применяются противовоспалительные, бронхолитические и муколитические препараты. Необходимо, чтобы лечение было направлено на устранение причины, обусловившей развитие бронхообструкции. По словам О.В. Зайцевой, наиболее сложным с точки зрения как диагностики, так и терапии в настоящее время представляется лечение рецидивирующих бронхообструктивных заболеваний, ассоциированных с атипичными возбудителями респираторных инфекций (*Mycoplasma (M.) pneumoniae*, *C. pneumoniae* и др.), что связано с их способностью к персистенции и неблагоприятным иммунотропным действиям [44].

В последние годы проведено значительное количество исследований по изучению влияния атипичных возбудителей респираторных инфекций на формирование РОБ [45–48]. К атипичным относятся микроорганизмы рода *Chlamydiaceae*, *Mycoplasma* (в т. ч. *Ureaplasma urealyticum*), *Legionellen*, *Protozoa*, которые часто становятся этиологической причиной бактериальных респираторных инфекций [49–53].

Типичными формами респираторных микоплазмоза и хламидиоза являются пневмонии [54]. Описаны и клинические формы микоплазмоза и хламидиоза в виде ООБ и РОБ [55]. Хламидии и микоплазмы способствуют развитию бронхообструкции [56, 57]. По данным Н.М. Назаренко и соавт. (2001), инфицированность *M. pneumoniae* выявляется у 85% детей с РОБ [58, 59]. По данным В.А. Платоновой и соавт., антитела к хламидиям обнаруживаются у 53% детей с РОБ [60]. Довольно часто у больных, страдающих обструктивными бронхитами, БА, выявляется микст-инфекция (хламидийная и микоплазменная) [61–63].

Этиологическое значение атипичных инфекций в развитии БА подтверждается наличием специфических IgE-антител к *M. pneumoniae* и *C. pneumoniae* [64–67]. Атипичные инфекции способствуют формированию гиперреактивности бронхов, замедлению клиренса дыхательных путей [68–71]. В свою очередь это приводит к повышению способности микроорганизмов проникать в ткань, формированию затяжного и хронического течения инфекционных процессов, таких как РОБ и БА [72–74].

Цель данного исследования: анализ распространенности атипичных инфекций среди пациентов с ООБ и РОБ в Нижегородской области (РФ).

Материалы и методы

Материалами для исследования служили медицинская документация (истории болезни больных ООБ и РОБ).

Ретроспективное исследование проводили путем выкопировки данных из 796 историй болезни пациентов с ООБ и РОБ в специально разработанные карты с последующим анализом структуры диагностических мероприятий по определению наличия сопутствующей атипичной инфекции. Исследование проводили с 2008 по 2011 г. в стационарах медицинских организаций Нижнего Новгорода. В исследование были включены все истории болезней пациентов с диагнозами ООБ и РОБ, госпитализированных в указанный период, которым был проведен анализ, определяющий атипичную микрофлору.

Результаты и их обсуждение

В проанализированном периоде при госпитализации был выполнен иммуноферментный анализ (ИФА) по определению антител к атипичной микрофлоре (*S. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *M. hominis*) у пациентов (n=796), госпитализированных в период с 2008 по 2011 г. по поводу лечения ООБ/РОБ.

IgA к хламидиям и/или микоплазмам были обнаружены у 32,2% обследованных пациентов (n=256).

Диагноз ООБ фиксировался впервые у 59,3% госпитализированных больных (n=472), рецидив обструктивного бронхита был отмечен у 40,7% (n=324). Угроза развития БА была отмечена у 5,9% пациентов (n=47), из них при ООБ – у 1,3% (n=6), при РОБ – у 12,7% (n=41). Явное увеличение риска развития БА отмечается среди пациентов с наличием антител к атипичной микрофлоре (табл. 1).

Наибольшее количество случаев, когда фиксировалась угроза развития БА, приходится на пациентов, госпитализированных с повторными приступами обструкции. Количество атипичных инфекций у пациентов с РОБ по сравнению с количеством таковых у пациентов с ООБ практически в 3 раза выше. Угроза развития БА у

пациентов с РОБ на фоне атипичной инфекции в 11,5 раза выше, чем у пациентов с ООБ.

В ходе ретроспективного анализа историй болезни пациентов с ООБ и РОБ было определено, что наибольшую распространенность имеет *S. pneumoniae* – 45,3% (рис. 1). Смешанные инфекции встречались значительно реже.

Структура пациентов, госпитализированных по поводу ООБ или РОБ, с учетом характеристики их состояния включала 12,4% пациентов с тяжелой степенью ООБ или РОБ; 36,7% приходилось на пациентов со средней степенью тяжести ООБ, без приступов БОС в анамнезе, но имеющих сопутствующие заболевания органов дыхания; 32,52% составили пациенты со средней степенью тяжести, имеющие вялотекущий характер заболевания и 18,38% – пациенты со средней степенью тяжести, с сопутствующими заболеваниями органов дыхания (табл. 2).

Таким образом, у 50,9% госпитализированных с ООБ и РОБ, характеризующихся вялотекущим течением заболевания и имеющих в анамнезе приступы обструкции (32,52% – пациенты без сопутствующих заболеваний органов дыхания, 18,38% – пациенты, имеющие сопутствующие заболевания органов дыхания), необходимо выполнение ИФА по определению титра антител к атипичным микроорганизмам. У пациентов данной группы распространенность атипичных инфекций составляет 59,5 и 55,4% соответственно. Распространенность атипичной микрофлоры при расчете на всех пациентов с ООБ и РОБ составляет 32,2%, среди пациентов с тяжелой степенью обструктивного бронхита – 8%.

Заключение

При анализе литературных данных было выявлено, что в настоящее время высока роль микробно-вирусных ассоциаций в провоцировании бронхообструкции. Распространенность атипичных инфекций среди пациентов с ООБ и РОБ в Нижегородской области составляет 32,2%. При этом доля атипичных инфекций в структуре ООБ составляет 13,8%, а в структуре РОБ – 59%. Гипо-

ООБ		РОБ	
59,3% (472)		40,7% (324)	
Сопутствующая атипичная инфекция		Сопутствующая атипичная инфекция	
<i>Отсутствие</i>	<i>Наличие</i>	<i>Отсутствие</i>	<i>Наличие</i>
86,2% (407)	13,8% (65)	41% (133)	59% (191)

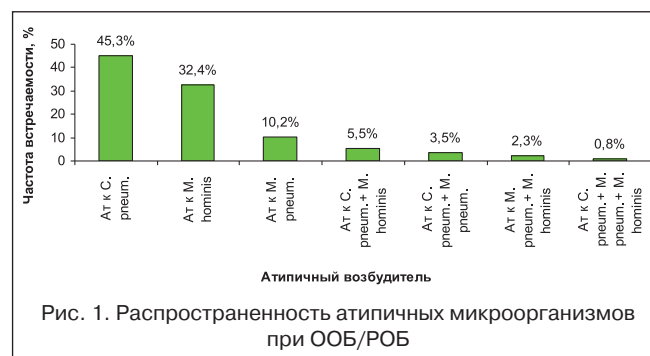


Рис. 1. Распространенность атипичных микроорганизмов при ООБ/РОБ

Характеристика состояния пациентов с ООБ, РОБ	% в анализируемом периоде	% положительных ИФА
Тяжелая степень ($t > 38^{\circ}\text{C}$ более 3-х дней, выраженная интоксикация, сопутствующие патологии органов дыхания)	12,4	8
Средняя степень (отсутствие лихорадки, сопутствующих патологий органов дыхания, выраженной интоксикации, отсутствие в анамнезе приступов обструкции)	36,7	6
Средняя степень (длительный вялотекущий характер заболевания, наличие в анамнезе приступов обструкции, наличие субфебрильной температуры тела)	32,52	59,5
Средняя степень (длительный вялотекущий характер заболевания, наличие в анамнезе приступов обструкции, сопутствующие заболевания органов дыхания, наличие субфебрильной температуры тела)	18,38	55,4

диагностика атипичной микрофлоры, нерациональная фармакотерапия при ООБ приводят к рецидивированию заболевания. При несвоевременном выявлении и нерациональном лечении атипичных инфекций у пациентов с ООБ или РОБ возможно широкое распространение данных инфекций. Поэтому целесообразно проводить анализ по определению атипичной природы возбудителя у всех пациентов с рецидивами бронхообструкции.

Литература

- Каганов С.Ю., Розина Н.Н., Богорад А.Е. Различные формы бронхолегочной патологии в Международной статистической классификации болезней X пересмотра // Педиатрия. 2003. № 4. С. 42–46.
- Классификация клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей // Рос. вестник перинатологии и педиатрии. 1996. Т. 41. № 2. С. 52–56.
- Геппе Н.А., Розина Н.Н., Мизерницкий Ю.Л. и др. Рабочая классификация основных клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей // Медицинская газета. 2009. № 9. С. 7–9.
- Овсянников Д.Ю. Бронхиальная астма, обструктивные бронхиты и кашель, ассоциированные с микоплазменной и хламидийной инфекцией у детей. <http://cir.msk.ru/pediat4s>.
- Смирнова М.О., Сорокина Е.В. Бронхиты у детей: принципы современной терапии // Трудный пациент. 2009. № 8. С. 19–23.
- Ball P., Make B. Acute exacerbations of chronic bronchitis // An international comparison // Chest. 1998. Vol. 113. P. 199–204.
- Hoizmann D., Ott P.M., Felix H. Diagnostic approach to primary ciliary dyskinesia: a review // Eur J Pediatr. 2000. Vol. 156. P. 95–98.
- Палеев Н.Р., Ильченко В.А. Хронический бронхит. Болезни органов дыхания // Руководство по внутренним болезням / под ред. Н.Р. Палеева. М.: Медицина, 2000.
- Юлиш Е.И., Абатуров А.Е. Что мы лечим: болезнь «бронхиальная астма» или синдром бронхиальной обструкции различной этиологии? // Здоровье ребенка. 2008. № 1. С. 99–103.
- Dietzsch H.J., Rupprecht E., Wunderlich P. Epidemiologic and bronchologic aspects of chronic bronchitis in childhood (author's trans) // Paediatr Paedol. 1975. Vol. 10 (2). P. 176–183.
- Garau J. Why do we need to eradicate pathogens in respiratory tract infections? // Int J Infect Dis. 2007. Vol. 7. Suppl 1. P. 5–12.
- Muller K., Schmitz S. Chronic bronchitis-alterations of the bronchial mucosa // Wlad Cek. 1997. Vol. 50. P. 252–266.
- Niedermaier M. The pathogenesis of airway colonization lessons learned from the study of bacterial adherence // Eur Respir J. 1994. Vol. 8. P. 1737–1740.
- Ortqvist A. Treatment of community-acquired lower respiratory tract infections in adults // Eur. Respir. J. 2002. Vol. 20. (Suppl. 36). P. 40–53.
- Bar Meir E., Amital H., Levy Y., Kneller A., Bar-Dayan Y., Schoenfeld Y. Mycoplasma pneumoniae-induced thrombotic thrombocytopenic purpura // Acta Haematol. 2000. Vol. 103 (2). P. 112–115.
- Bartlett J.G. Management of Respiratory Tract Infections. Philadelphia, 2001. P. 142–165.
- Blasi F. Chlamydia pneumoniae in respiratory infections // Pros. 4th Meet. Eur. Soc. Chlam. Res. 20–23 Aug 2000, Helsinki. Finland. P. 32–36.
- Cooc P.J., Honeybourne D. Clinical aspects of Chlamydia pneumoniae infection // Presse Med. 1995. Vol. 4 (24). P. 278–282.
- Devulapalli C.S., Carlsen K.C., Haland G. Severity of obstructive airways disease by age 2 years predicts asthma at 10 years of age // Thorax. 2008. Vol. 63. № 1. P. 8–13.
- Hahn D. Chlamydia pneumoniae and asthma. Abstr. From a special scientific workshop «Chlamydia pneumoniae and respiratory disease». Berlin, 1997.
- Johnston S. Chlamydia pneumoniae in asthma epidemiology. Proc. Europ. symposium Macrolidae – An Alternative Vision. Barcelona, 1998.
- Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report // Allergy. 2008. Vol. 63. P. 5–34.
- Esposito S., Bosis S., Faelli N. Role of atypical bacteria and azithromycin therapy for children with recurrent respiratory tract infections // The Pediatric Infectious Disease Journal. 2005. Vol. 24 (5). P. 438.
- Van Asperen P.P., Mellis C.M., Sly P.D. The role of corticosteroids in the management of childhood asthma // Med. J. Aust. 2002. Vol. 176. № 4. P. 168–173.
- Zaitseva O.V., Samsigina G.A. Bronchial asthma for children, associate with chlamydial infection // European Respiratory Society, Annual Congress Madrid, Spain, October. 1999. Vol. 1251. 177 p.
- Cunningham A.F., Johnston S.L., Julious S.A. Chronic Chlamydia pneumoniae infection and asthma exacerbations in children // Eur. Respir. J. 1998. Vol. 11. P. 345–349.
- Зайцева О.В., Скирда Т.А., Самсыгина Г.А. Бронхиальная астма у детей, ассоциированная с Chlamydia pneumoniae // Сб.: Проблемы инфекционных болезней (клиника, диагностика, лечение). М., 2000. № 2. С. 130–134.
- Зайцева О.В. Бронхообструктивный синдром у детей с острыми респираторными заболеваниями: современные аспекты терапии // Consilium medicum. Педиатрия. 2003. № 2. С. 18–22.
- Зайцева О.В., Лаврентьев А.В., Самсыгина Г.А. Микоплазменная инфекция у детей с бронхиальной астмой: Мат-лы науч.-практ. конф. педиатров России «Болезни органов дыхания у детей: диагностика, лечение, профилактика». М., 1999. 20 с.
- Зайцева О.В., Щербакова М.Ю. Хламидийная инфекция: новый взгляд // Тер. архив. 2001. № 11. С. 35–40.
- Зайцева О.В., Левшин И.Б., Скирда Т.А., Самсыгина Г.А. Частота встречаемости и особенности течения бронхиальной астмы у детей, ассоциированной с Chlamydia pneumoniae // Педиатрия. 1999. № 1. С. 29–33.
- Адо А.Д. Инфекционно-аллергическая бронхиальная астма // Клиническая медицина. 1987. № 12. С. 7–12.
- Аллергические болезни у детей: Руководство для врачей / под ред. М.Я. Студеникина, И.И. Балаболкина. М.: Медицина, 1998. 142 с.
- Андреева Е.Н., Геппе Н.А., Рывкин А.И. Бронхиальная астма у детей. Иваново, 2002.
- Балаболкин И.И. Бронхиальная астма у детей. М.: Медицина, 2003.
- Бартлетт Дж. Инфекции дыхательных путей (пер. с англ.). М. – СПб.: Бинном – Невский диалект, 2000. 192 с.
- Бэрнс П., Годфри С. Бронхиальная астма / пер. с англ. под ред. А.И. Синопальникова. М.: Бинном, 2003.
- Геппе Н.А., Ревякина В.А. Аллергия у детей. Основы лечения и профилактики: Образовательная программа. М., 2003.
- Клинические рекомендации. Бронхиальная астма / под ред. А.Г. Чучалина. М.: Атмосфера, 2008.
- Ласица О.И., Ласица Т.С. Бронхиальная астма в практике семейного врача. Киев: Атлант UMS, 2001. 263 с.
- Allegra L., Blasi F. Acute exacerbation of asthma in adults: role of Chlamydia pneumoniae infection // Eur. Respir. J. 1994. Vol. 7 (12). P. 2165–2168.
- Cooc P.J., Honeybourne D. Clinical aspects of Chlamydia pneumoniae infection // Presse Med. 1995. Vol. 4 (24). P. 278–282.
- Parnham M.J. Immunomodulatory effects of antimicrobials in the therapy of respiratory tract infections // Curr Opin Infect Dis. 2005. Vol. 18 (2). P. 125–131.
- Зайцева О.В. Вопросы диагностики и лечения респираторных инфекций, вызванных «атипичными» возбудителями // Трудный пациент. 2010. № 9. С. 4–8.
- Германова О.Н., Голубева М.В., Барычева Л.Ю. Бронхообструктивный синдром у детей с инфекциями респираторного тракта // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2010. № 4 (20). С. 42–48.
- Германова О.Н. Обструктивные бронхиты у детей с инфекциями респираторного тракта // Педиатрическая фармакология. 2010. Т. 7. № 5. С. 106.
- Савенкова М.С. Хламидийная и микоплазменная инфекции в практике педиатра // Consilium medicum. Педиатрия. 2005. № 1. С. 10–17.
- Schneeberger P.M., Dorigo-Zetsma J.W., van der Zee A. Diagnosis of atypical pathogens in patients hospitalized with community-acquired respiratory infection // Scand. J. Infect. Dis. 2004. Vol. 36 (4). P. 269–273.
- Аверьянов А.В. Роль хламидийных инфекций в патологии органов дыхания // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2006. № 1. С. 24–28.
- Алимов А.В., Шамансурова Э.А., Мазинова Д.Э. Роль Chlamydia pneumoniae в возникновении респираторной патологии у детей школьного возраста // Педиатрия. 2005. № 4. С. 119–120.
- Яковлев С.В., Дворецкий Л.И., Суворова М.П. Бактериальные инфекции в амбулаторной практике: выбор оптимального антибактериального препарата // Consilium medicum. 2002. Т. 4. № 1.
- Ursi D., Dirven K., Loens K. Detection of Mycoplasma pneumoniae in respiratory samples by real-time PCR using an inhibition control // J. Microbiol. Methods. 2003. Vol. 55. P. 149–150.
- Welti M., Jatou K., Altwegg M. Development of a multiplex real-time quantitative PCR assay to detect Chlamydia pneumoniae, Legionella pneumophila and Mycoplasma pneumoniae in respiratory tract secretions // Diagn. Microbiol. Infect. Dis. 2003. Vol. 45 (2). P. 85–95.
- Ноников В.Е., Воробьева М.Г. Атипичные пневмонии (микоплазмоз, хламидиоз, легионеллез): диагностика и лечение // Справочник поликлинического врача. 2006. Т. 4. № 10.
- Овсянников Д.Ю. Бронхиальная астма, обструктивные бронхиты и кашель, ассоциированные с микоплазменной и хламидийной инфекцией у детей. <http://cir.msk.ru/pediat4s>.
- Зайцева О.В., Щербакова М.Ю. Хламидийная инфекция: новый взгляд // Тер. архив. 2001. № 11. С. 35–40.
- Олиш Е.И., Волосовец А.П., Абатуров А.Е. Хламидиозы у детей. Донецк; Киев; Днепрпетровск, 2009. 195 с.
- Назаренко Н.М. Тактика лечения рецидивирующего обструктивного бронхита у детей раннего возраста, инфицированных Mycoplasma pneumoniae и/или микробами рода Chlamydia: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2001. 24 с.
- Назаренко Н.М. Особенности фагоцитоза, иммунного и интерферонового статуса у детей раннего возраста с рецидивирующим обструктивным бронхитом // Педиатрия. 2001. №5. С. 20–23.
- Платонова В.А., Земскова А.М., Почивалов А.В. и др. Клиника, диагностика и лечение хламидийной инфекции у детей раннего возраста с обструктивными бронхитами // Прикладные информационные аспекты медицины. Т. 2. № 2.
- Зайцева О.В. Бронхообструктивный синдром у детей с острыми респираторными заболеваниями: современные аспекты терапии // Consilium medicum. Педиатрия. 2003. № 2. С. 18–22.
- Мусалимова Г.Г., Саперов В.Н., Никонорова Т.А. Диагностика и лечение микоплазменной и хламидийной пневмоний // Лечащий врач. 2004. № 8. С. 19–24.
- Klein R.B., Huggins V.W. Chronic bronchitis in children // Semin resp infect. 1994. Vol. 9 (1). P. 13–22.
- Кузьменко Л.Г., Соколов А.Л., Капустин И.В. и др. Инфицированность детей с бронхиальной астмой цитомегаловирусом и возбудителями микоплазмоза, пневмоцистоза, хламидиоза // Педиатрия. 1999. № 1. С. 15–20.
- Ласица О.И., Охотникова Е.И. Роль атипичной микрофлоры в патогенезе бронхиальной астмы у детей // Украинский пульмонологический журнал. 2004. № 1. С. 16–20.
- Johnston S. Chlamydia pneumoniae in asthma epidemiology. Proc. Europ. symposium Macrolidae – An Alternative Vision. Barcelona, 1998.
- Juao T. Association of Mycoplasma pneumoniae antigen with initial onset of bronchial asthma // Am. M.J. Respir. Crit. Med. 1994. Vol. 149. № 5. P. 1348–1353.
- Антонова Е.П. Хроническое течение бронхита у детей (клинико-функциональные, эндоскопические и цитологические особенности): Дис. ... канд. мед. наук. СПб., 1996. 207 с.

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



Российская гастроэнтерологическая ассоциация



Национальная Школа гастроэнтерологов и гепатологов РГА – флагман непрерывного профессионального развития врачей лечебных специальностей в гастроэнтерологии

87-я Международная Весенняя Сессия Национальной Школы гастроэнтерологов и гепатологов РГА www.gastrohep.ru

БОЛЬШАЯ АКАДЕМИЧЕСКАЯ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ – 2
Научный руководитель школы – академик РАН, профессор В.Т. Ивашкин
27, 28 февраля и 1 марта 2015 года
Российская Федерация, г. Москва, гостиница «Рэдиссон Славянская»

27 февраля – День больного с патологией верхних отделов ЖКТ

- Новые рубежи канцерпревенции желудка
- ГЭРБ и ассоциированная патология
- Нейрогастроэнтерология и моторика
- Ургентная гастроэнтерология на стыке терапевтических и оперативных подходов к решению проблем

28 февраля – День больного с патологией кишки

- Clostridium Difficile атакует. Готовы ли мы дать отпор?
- «Вечные» проблемы ВЗК
- Верный диагноз – путь к адекватному лечению
- СРК в формате 3D
- Без поджелудочной железы пищеварение невозможно

1 марта – Академия трофологии

- Митохондрии – главный источник энергии клеток
- Саркопения – новая патология трофологического статуса человека
- Ожирение – хроническое рецидивирующее системное психосоматическое заболевание со множеством осложнений и плохим прогнозом
- Рестриктивные и ограничительный рационы питания человека

Независимо от Вашей врачебной специализации Вы получите знания в области гастроэнтерологии, необходимые именно Вам!

Участие в Школе дает врачам 27 накопительных кредитных единиц непрерывного профессионального обучения!!!



Адрес: 119146, г. Москва, а/я 31, Национальная Школа гастроэнтерологов и гепатологов РГА



Телефон: +7 (499) 248-38-44



Факс (автоматически, круглосуточно): +7 (499) 248-38-44



E-mail: gastro-school@yandex.ru, galagastro@yandex.ru, ebaranskaya@yandex.ru



ТЕСТЫ

Из представленных вариантов ответов выберите один, который, по Вашему мнению, является правильным.

1. Длительное кровохарканье при сухом кашле заставляет прежде всего подозревать:

- А. Рак бронха
- Б. Кавернозную форму туберкулеза легких
- В. Бронхоэктатическую болезнь
- Г. Пневмококиоз
- Д. Хронический бронхит

2. Переходу острого абсцесса легкого в хронический способствуют все факторы, кроме:

- А. Большого размера гнойной полости
- Б. Недостаточного бронхиального дренажа
- В. Наличия секвестра легочной ткани в полости абсцесса
- Г. Неадекватного лечения
- Д. Анаэробного характера флоры

3. Пациент 40 лет, курильщик, жалуется на сухой кашель в течение многих месяцев. За последние 4 нед. похудел на 4 кг. Объективно: шея и лицо одутловаты, цианоз губ. Пульс – 102 уд./мин. АД – 165/95 мм рт. ст. Пальпируются плотные надключичные лимфоузлы слева. СОЭ – 70 мм/ч. Гемоглобин – 175 г/л. Лейкоциты – 9 тыс. Предположительный диагноз:

- А. Болезнь Кушинга
- Б. Рак легкого
- В. Хроническая пневмония
- Г. Эхинококкоз легкого
- Д. Туберкулез легких

4. Больная 50 лет. В детстве болела туберкулезом легких. Жалобы на слабость, утомляемость. В межлопаточной области слева укорочение перкуторного звука, дыхание ослаблено, при покашливании единичные мелкопузырчатые хрипы. Рентгенологически: слева под ключицей затемнение 2×3 см округлой формы, средней интенсивности, неомогенное, с участком просветления неправильной формы, расплывчатыми контурами и «дорожкой» к корню. Вокруг единичные очаговые тени разной интенсивности. Какой форме туберкулеза соответствуют эти клинико-рентгенологические данные?

- А. Первичный туберкулезный комплекс
- Б. Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов, осложненный ателектазом
- В. Инфильтративный туберкулез легких
- Г. Туберкулема легких
- Д. Туберкулезный плеврит

5. У больного 27 лет 3 дня тому назад внезапно появились озноб, сухой кашель, боли в правом боку, лихорадка до 38,9°C. Правая половина грудной клетки отстаёт при дыхании. Перкуторно от третьего межреберья спереди и середины межлопаточного пространства сзади – тупой звук, дыхание в этой области не проводится. Левая граница относительной сердечной тупости смещена на 1,5 см кнаружи от срединно-ключичной линии. Какой диагноз соответствует этим данным?

- А. Очаговая пневмония в нижней доле справа
- Б. Крупозная пневмония справа

- В. Обострение хронического бронхита
- Г. Правосторонний экссудативный плеврит
- Д. Правосторонний гидроторакс

6. Следующие утверждения справедливы для бронхиальной астмы, кроме одного:

- А. Приступ купируется ингаляцией сальбутамола
- Б. В мокроте могут быть найдены кристаллы Шарко – Лейдена
- В. Наличие эмфиземы легких
- Г. При затаившемся приступе выслушиваются влажные хрипы
- Д. Болезнь развивается в любом возрасте

7. Для какого патологического процесса характерно выслушивание сухих свистящих хрипов над всей поверхностью легких?

- А. Повышения воздушности легких
- Б. Наличия жидкости в полости плевры
- В. Нарушения бронхиальной проходимости
- Г. Уплотнения легочной ткани
- Д. Наличия полости в легочной ткани

8. Больному 49 лет в связи с обострением бронхиальной астмы назначен преднизолон внутрь 20 мг/сут. Через 1 нед. признаки бронхиальной обструкции исчезли, но появились боли в эпигастральной области, изжога, кислая отрыжка. Какова коррекция лечения?

- А. Срочно отменить преднизолон
- Б. Вдвое уменьшить суточную дозу преднизолона
- В. Назначить препарат в той же дозе, но с интервалом в несколько дней
- Г. Назначить М-холинолитики, антациды, заменить преднизолон на беклометазон
- Д. Назначить преднизолон парентерально

9. У больного 35 лет в течение 2 нед. слабость, повышенная потливость, утомляемость, боли в правом боку при дыхании, температура тела 38°C, дыхание – 28/мин, пульс – 100 уд./мин. Правая половина грудной клетки отстаёт при дыхании. Голосовое дрожание справа внизу не проводится, там же интенсивное притупление. Дыхание над нижним отделом правого легкого ослаблено. Границы сердца смещены влево. Анализ крови: лейкоциты – 12 тыс./мл, п/я – 13%, лимфоциты – 13%, СОЭ – 38 мм/ч. Предварительный диагноз:

- А. Инфильтративный туберкулез легких
- Б. Плевропневмония
- В. Экссудативный плеврит
- Г. Ателектаз
- Д. Спонтанный пневмоторакс

10. Больная 50 лет, работала пескоструйщицей, инвалид 2-й группы. В течение 5 лет состоит на учете в противотуберкулезном диспансере. Беспокоят одышка, субфебрильная температура тела, кашель с мокротой, кровохарканье. Заболевание имеет волнообразное течение с нарастанием легочно-сердечной недостаточности. Какой процесс в легких можно заподозрить на основании анамнеза?

- А. Хронический диссеминированный туберкулез легких
- Б. Фиброзно-кавернозный туберкулез легких
- В. Цирротический туберкулез легких
- Г. Силикотуберкулез
- Д. Посттуберкулезный пневмосклероз

11. При каком возбудителе острой пневмонии наиболее часто наблюдается деструкция легких?

- А. Пневмококке
- Б. Стрептококке
- В. Стафилококке
- Г. Легионелле
- Д. Вирусе

12. Что является наиболее достоверным в дифференциации хронического бронхита и бронхоэктатической болезни?

- А. Анализ мокроты
- Б. Бронхоскопия
- В. Томография
- Г. Бронхография
- Д. Сцинтиграфия легких

13. Укажите признаки сердечной недостаточности при легочном сердце:

- А. Одышка разной степени
- Б. Набухание шейных вен
- В. Цианоз
- Г. Тахикардия
- Д. Пульсация в эпигастрии

14. Выберите характеристику массивного ателектаза:

- А. Притупление, ослабленное дыхание и бронхофония, смещение средостения в противоположную сторону
- Б. То же, что и в п. А, но смещение в сторону притупления
- В. Притупление с тимпаническим звуком, амфорическое дыхание, крупнопузырчатые хрипы
- Г. Притупление, бронхиальное дыхание, усиленная бронхофония
- Д. Инспираторная одышка, уменьшение объема легких, крепитация

15. Выберите характеристику абсцесса легкого, соединенного с бронхом:

- А. Притупление, ослабленное дыхание и бронхофония, смещение средостения в противоположную сторону
- Б. То же, что и в п. А, но смещение в сторону притупления
- В. Притупление с тимпаническим звуком, амфорическое дыхание, крупнопузырчатые хрипы
- Г. Притупление, бронхиальное дыхание, усиленная бронхофония
- Д. Инспираторная одышка, уменьшение объема легких, крепитация

16. Какой симптом не характерен для обструктивного бронхита?

- А. Коробочный звук
- Б. Инспираторная одышка
- В. Удлиненный выдох
- Г. Сухие хрипы на выдохе
- Д. Часто непродуктивный кашель

17. Укажите один из признаков, отличающих вирусную пневмонию от бактериальной:

- А. Инфильтративные изменения на рентгенограмме
- Б. Лейкоцитоз со сдвигом влево
- В. Маловыраженные физикальные изменения
- Г. Пульс соответствует температуре тела
- Д. Кашель с гнойной мокротой

18. При крупозной пневмонии могут быть все осложнения, кроме:

- А. Пневмосклероза
- Б. Экссудативного плеврита
- В. Легочного кровотечения
- Г. Абсцедирования
- Д. Рестриктивной дыхательной недостаточности

19. Укажите один из приведенных признаков, отличающих туберкулезную каверну от абсцесса легкого:

- А. Полость с очагами диссеминации
- Б. Гладкостенная полость с уровнем жидкости
- В. Кровохарканье
- Г. Признаки интоксикации
- Д. Увеличение СОЭ

20. Осложнению пневмонии абсцессом могут способствовать все факторы, кроме:

- А. Развития ателектаза
- Б. Сахарного диабета
- В. Дефицита α_1 -антитрипсина
- Г. Алкоголизма
- Д. Иммунодефицитных состояний

21. Признаки легочной артериальной гипертензии следующие, кроме:

- А. Легочно-капиллярного давления 20 мм рт. ст.
- Б. Акцента второго тона во втором межреберье слева
- В. Расширения конуса легочной артерии
- Г. Может быть диастолический шум на легочной артерии

22. Развитию приступов бронхиальной астмы могут способствовать все факторы, кроме одного:

- А. Аллергии немедленного типа
- Б. Активации адренэргических рецепторов
- В. Физического усилия
- Г. Приема медикаментов

23. Какой из элементов мокроты с достоверностью свидетельствует о деструкции ткани легкого?

- А. Кристаллы Шарко – Лейдена
- Б. Лейкоциты
- В. Эластические волокна
- Г. Спирали Куршмана
- Д. Эритроциты

24. Для приступа бронхиальной астмы характерно все, кроме:

- А. Экспираторной одышки
- Б. Дискантовых сухих хрипов
- В. Мелкопузырчатых влажных хрипов
- Г. Кашля с трудноотделяемой вязкой мокротой

25. Очень быстрое повторное накопление жидкости в полости плевры – типичный признак:

- А. Хронической недостаточности кровообращения
- Б. Мезотелиомы плевры
- В. Аденокарциномы бронха
- Г. Туберкулеза легких
- Д. Системной красной волчанки

Ответы

1 – А. 2 – Д. 3 – Б. 4 – В. 5 – Г. 6 – Г. 7 – В. 8 – Г. 9 – В. 10 – Г. 11 – В. 12 – Г. 13 – Б. 14 – Б. 15 – В. 16 – Б. 17 – В. 18 – В. 19 – А. 20 – В. 21 – А. 22 – Б. 23 – В. 24 – В. 25 – Б.

План мероприятий по терапии на 2015 г.

- **XXII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»**, с 6 по 10 апреля, Москва, Российская академия государственной службы при Президенте РФ (РАГС), пр-т Вернадского, д. 84
- **IX Всероссийский форум «Здоровье нации – основа процветания России»**, с 9 по 11 апреля, Москва, Гостиный Двор
- **XVIII научно-практическая конференция «Коморбидность в неврологии. Эпилепсия. Проблемы боли»**, 9 апреля, Москва, Здание Правительства Москвы, ул. Новый Арбат, д. 36
- **VI научно-практическая конференция «Сахарный диабет 2-го типа, осложнения и сопутствующие заболевания»**, 15 апреля, Москва, Здание Правительства Москвы, ул. Новый Арбат, д. 36
- **XVI научно-практическая конференция «Фармакотерапия аллергических заболеваний с позиций доказательной медицины»**, 22 апреля, Москва, Центральный дом ученых РАН, ул. Пречистенка, д. 16
- **III съезд терапевтов Приволжского федерального округа**, с 18 по 20 мая, Нижний Новгород, Гранд Отель «Ока», пр-т Гагарина, д. 27
- **XIX ежегодная сессия Научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева со Всероссийской конференцией молодых ученых**, с 18 по 20 мая, Москва, Институт кардиохирургии им. В.И. Бураковского ФГБНУ «Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева», Рублевское ш., д. 135
- **XX Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ**, с 20 по 21 мая, Пятигорск, Конгресс-отель «Бештау», ул. Первая Бульварная, д. 17
- **IX Всероссийский национальный конгресс лучевых диагностов и терапевтов «Радиология-2015»**, с 26 по 28 мая, Москва, 65–66 км МКАД, МВЦ «Крокус Экспо», 3-й павильон, 4-й этаж, 20-й зал
- **«Старость не защищает от любви, но любовь защищает от старости»**. Эксклюзивное образование: Амбулаторный прием. Сессия № 6, 28 мая, Москва, Здание Правительства Москвы, ул. Новый Арбат, д. 36
- **Всероссийская научно-практическая конференция «Неинфекционные заболевания и здоровье населения России»**, с 28 по 29 мая, Москва, ГНИЦ профилактической медицины, Петроверигский пер., д. 10
- **XXI Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ**, с 28 по 29 мая, Барнаул, Алтайский государственный медицинский университет, пр-т Ленина, д. 40
- **Научно-практическая конференция «Междисциплинарные аспекты эндокринных заболеваний»**, 29 мая, Москва, Здание Правительства Москвы, ул. Новый Арбат, д. 36
- **Научно-практическая конференция с международным участием «Профилактика 2015»**, 11 июня, Москва, ВДНХ, павильон № 75
- **«Университетская клиника в поликлинике: распределение ролей»**. Эксклюзивное образование: Амбулаторный прием. Сессия № 7, 22 сентября, Москва, Здание Правительства Москвы, ул. Новый Арбат, д. 36
- **VI научно-практическая конференция «Сахарный диабет 2-го типа. Метаболический синдром»**, 7 октября, Москва, Здание Правительства Москвы, ул. Новый Арбат, д. 36
- **X Национальный конгресс терапевтов**, с 14 по 16 октября, Москва, 65–66 км МКАД, МВЦ «Крокус Экспо», 3-й павильон, 4-й этаж, 20-й зал
- **VI научно-практическая конференция «Инновационные технологии в области неврологии и смежных специальностей»**, 12 ноября, Москва, Здание Правительства Москвы, ул. Новый Арбат, д. 36
- **XV научно-практическая конференция «Заболевания сердечно-сосудистой системы. Диагностика и лечение, проблемы и решения»**, 25 ноября, Москва, Здание Правительства Москвы, ул. Новый Арбат, д. 36
- **IV съезд терапевтов Южного федерального округа**, с 26 по 27 ноября, Ростов-на-Дону, КВЦ «Вертол Экспо», пр-т М. Нагибина, д. 30
- **«Преимственность медицинской помощи: как много в этом слове...»**. Эксклюзивное образование: Амбулаторный прием. Сессия № 8, 18 декабря, Москва, Здание Правительства Москвы, ул. Новый Арбат, д. 36

26–28 мая, 2015

VII Всероссийский научно-образовательный форум
с международным участием



Медицинская диагностика – 2015

г. Москва, МВЦ «Крокус Экспо»,
3-й павильон, 4-й этаж, 20-й зал, «Крокус Конгресс Центр»

Форум «Медицинская диагностика» является одним из главных событий года в сфере медицинской диагностики России. Традиционно Форум собирает руководителей органов здравоохранения, рентгенологов, лучевых диагностов, врачей ультразвуковой и функциональной диагностики, медицинских физиков, ученых и преподавателей вузов.

В рамках форума:



Радиология – 2015
IX Всероссийский
национальный конгресс
лучевых диагностов
и терапевтов



isuog



РАСУДМ

**Актуальные вопросы
ультразвуковой диагностики
в медицине матери и плода**
4-й Московский
международный учебный
курс под эгидой ISUOG
и РАСУДМ



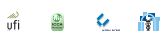
**Функциональная
диагностика – 2015**
VII Всероссийская
конференция



МЕДИАГНОСТИКА – 2015
VII Международная
специализированная
выставка оборудования,
техники, фармпрепаратов
для диагностики
заболеваний человека

Организаторы:

Министерство здравоохранения Российской Федерации
ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный
медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ
Общество специалистов по лучевой диагностике
Российская ассоциация специалистов ультразвуковой
диагностики в медицине
Российская ассоциация радиологов
Общество интервенционных онкорadiологов
Российская ассоциация специалистов функциональной
диагностики



Тел./факс: +7 495 721-88-66,
e-mail: expo@mediexpo.ru

www.mediexpo.ru



НЕЗАВИСИМОЕ ИЗДАНИЕ
ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

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

Распространяется бесплатно и по подписке среди специалистов и медучреждений страны.