



№ 1 (33) лютий 2016 р. 15 000 примірників Передплатний індекс 37631

Пульмонологія

Алергологія

Риноларингологія



Академік НАМН України

Юрій Фещенко

2015 рік у пульмонології: ключові події, інноваційні препарати, нові клінічні рекомендації

Читайте на сторінці 5



Доктор медичних наук, професор Олександр Дзюблик

Вірусна пневмонія в контексті епідемії грипу-2015: основні особливості та підходи до лікування

Читайте на сторінці 19



Доктор медичних наук, професор Владимир Гаврисюк

Аспергиллез легких: клинические формы, диагностика, лечение

Читайте на сторінці 24



Доктор медичних наук, професор Валентина Чоп'як

Виклики алергії сьогодні: чи є чим відповісти сучасній алергології?

Читайте на сторінці 27



Доктор медичних наук, професор Сергій Пухлик

Аденоиды – исторический экскурс

Читайте на сторінці 37

Advertisement for Medrol (methylprednisolone) products. Includes images of the medicine boxes and text: 'Більше 50 років застосування і 4 мільярди проданих упаковок', 'Сильна протизапальна дія', 'Встановлений профіль безпеки'.

Контролюйте запалення там, де це необхідно



Література: 1. Oida et al. Pifer Inc. et al. S. S. Vincken W. Systemic corticosteroid therapy for acute asthma exacerbations. J Asthma. 2006;43(5):331-331. 2. Smith M.D., Altem M.L., Roberts-Thomson P.A. Pulse methylprednisolone therapy in rheumatoid arthritis: Unproved therapy, unjustified therapy, or effective adjuvant treatment? Annals of the Rheumatic Diseases. 1990;49:265-267. 4. Koyuncu L., Adam B.Y., Allison G. M., et al. A Randomized, Prospective, Double-Blind Study to Investigate the Effectiveness of Adding DepoMedrol to a Local Anesthetic Injection in Postmenstruatory Patients With Osteoarthritis of the Knee. The American Journal of Sports Medicine. 2009; 37(6):1077-1082. 5. Czock D., Fliedner K., Franz M. et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Systemically Administered Glucocorticoids. Clin Pharmacokinet. 2005;44(1): 61-98.
DEPO-МЕДРОЛ (метилпреднизолон ацетат) Суспензія для ін'єкцій 40 мг/мл метилпреднизолону ацетату у флаконах по 1 мл. Коротка інструкція для медичного застосування препарату.
ПОКАЗАННЯ. Вм введених ендокринні розлади, ревматоїдні ураження, колігенози, дерматологічні захворювання, алергічні стани, офтальмологічні захворювання, захворювання травного тракту та органів дихання, гематологічні, онкологічні захворювання, набірний синдром, розсіяний склероз у фазі загострення захворювання інших органів та систем. Внутрішньосудинні захворювання та введених у м'язи тканини як допоміжні препарати для короткотривалого застосування: синдром при остеоартриті, ревматоїдний артрит, бурсит, гострий подгратничний артрит та інші. Введення в патологічний осередок: келоїди, локалізовані гіпертрофічні неврити, інфекційні осередки запалення та інші. Введення вгортаючи: вірусний коніліт. Особливі застереження та дози. Міцне застосування-доза для внутрішньосудинного введення залежить від розміру судила та тяжкості стану хворого. Доза препарату для внутрішньозачого введення залежить від патологічного стану, що підлягає терапії. Якщо бажано досягти тривалого дії, можна вводити 1 раз на тиждень, дозу обчислюють за допомогою помноження добової пероральної дози метилпреднизолону на 7. Доза добивається залежно від тяжкості захворювання і реакції хворого на лікування. Для більш детальної інформації див. інструкцію для застосування препарату. Препаратозаказ. Системи грибової інфекції. Відсутність повноцінної добової пероральної дози метилпреднизолону на 7. Доза добивається залежно від тяжкості захворювання і реакції хворого на лікування. Для більш детальної інформації див. інструкцію для застосування препарату. Побочні реакції. Порушення водно-електролітного балансу; свідомість – в основі порушення, побічна дія з боку травного тракту, шкіри, нервової системи, порушення з боку ендокринної системи, офтальмологічні, метаболічні, імунні порушення, анафілактичні реакції, побічні реакції, що спостерігаються при введених на екстремально високій дозі. Взаємодія з іншими лікарськими засобами. Вивчається вплив вивчення судин при одночасному застосуванні метилпреднизолону та циклоспоруна. Офтальмологічні взаємодії при застосуванні Депо-Медролу такі ж, як і у випадку інших кортикостероїдів, однак прояв взаємодії можуть бути змінені через особливості всмоктування. Кортикостероїди взаємодіють з рифампіцином, фентоніном, бамбуратом, естрогенами, кетоназолом, тропнедономіном, критриноміном, саліцилатами, етанолюм, каліємом, тиазідами, фуроземідом, ідратаміном, НГПЗ, циклофосфамідом, інфекційними, протидіабетичними засобами. Введення вапни на основі живих атююваних вірусів, протиполіомієліти, Формалогічні властивості. Депо-Медрол містить синтетичний глюкокортикоїд, побіди Б- метилпреднизолон – метилпреднизолон ацетат. Він вказує сильну та тривалу протизапальну, імуносупресивну та андрогенну дію. Категорія вілрусів. За речовини. Ресурси: посвідчення в Україні: № UA10030101 від 09.09.2014.
Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, симпозіумах, конференціях з медичної тематики. Перед застосуванням препарату необхідно ознайомитися з інструкцією для застосування.
WUKME0215024
За додатковою інформацією звертайтеся у Представництво «Файзер Елч. Сі. Пі. Корпорейшн» в Україні: 03038, м. Київ, вул. Амурська, 12. Тел. (044) 291-60-50.



# НІКСАР®

Неседативний антигістамінний препарат  
для усунення симптомів сезонного та цілорічного  
алергічного ринокон'юнктивіту та кропив'янки\*



## Біластин покращує ЯКІСТЬ ЖИТТЯ<sup>1,2</sup>

\* Інструкція для медичного застосування препарату НІКСАР® від 9.09.2014.

\*\* Таблетку слід застосовувати внутрішньо за 1 годину до або через 2 години після прийому їжі або фруктового соку.\*

1. Jáuregui I et al. J Invest Allergol Clin Immunol 2011; 21 (3): 16-23. 2. Bachert C et al. Allergy 2010;65(S93):1-13.

**Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників.**

**Склад.** 1 таблетка містить біластину 20 мг. **Фармакотерапевтична група.** Антигістамінні засоби для системного застосування. Біластин. Код АТХ R06A X29. **Показання.** Симптоматичне лікування алергічного ринокон'юнктивіту (сезонного та цілорічного) та кропив'янки. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини (біластин) або до будь-якої з допоміжних речовин. **Побічні реакції.** У ході клінічних досліджень у пацієнтів, які страждали від алергічного ринокон'юнктивіту або хронічної ідіопатичної кропив'янки, побічні дії на тлі застосування біластину в дозі 20 мг виникали приблизно з тією ж частотою, що й на тлі застосування плацебо (12,7% та 12,8%). Повний перелік можливих побічних ефектів зазначений в інструкції для медичного застосування препарату. **Особливості застосування.** **Пацієнтам із середніми або тяжкими порушеннями функції нирок біластин одночасно з інгібіторами Р-глікопротеїду застосовувати не слід.** **Виробники.** ФАЕС ФАРМА, С.А., Менаріні-Фон Хейден ГмбХ, А.Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.рЛ. Місцезнаходження. С/Максімо Агуїрре, 14, 48940 Лехона (Біскайя), Іспанія. Лейпцігер штрассе 7-13, 01097 Дрезден, Німеччина. Віа Кампо ді Піле, 67100 Л'Аквіла (АК), Італія.

**Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування препарату НІКСАР® від 9.09.2014 № 636 Р.П. № UA/13866/01/01 UA\_NIX-013-2015\_V1\_Visual.** Затверджено до друку 18.12.2015.

**Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ».**

Адреса: м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044) 354-17-17, факс: (044) 354-17-18



**BERLIN-CHEMIE  
MENARINI**

И. Жареги, Й.Г. Рамекерс, К. Янаи, М. Фарре, Э. Редондо, Р. Валиенте, Л. Лабега, Испания

# Биластин — новый антигистаминный препарат с оптимальным отношением «польза/риск» для безопасного вождения

**Аллергический ринит (АР) может негативно влиять на когнитивную функцию и, следовательно, способность управлять автомобилем, отчасти вследствие сниженного качества ночного сна и сонливости в дневное время.**

**В недавно проведенном исследовании было установлено, что у нелеченных пациентов с симптомами АР, вызываемыми пылью растений, водительские способности были значительно нарушены по сравнению с бессимптомными пациентами (Vuurman et al., 2014). Степень нарушений была сравнима с таковой, наблюдающейся при уровне алкоголя в крови 0,05%, легальном во многих странах. С помощью симптоматической терапии можно частично или полностью компенсировать негативное влияние АР на вождение.**

Антигистаминные препараты (АГП; антагонисты или обратные агонисты гистаминовых  $H_1$ -рецепторов) являются основой лечения наиболее распространенных аллергических заболеваний, включая ринит и крапивницу. По оценкам, АР страдает около 30% мировой популяции, поэтому неудивительно, что АГП остаются одними из самых назначаемых лекарственных средств. Терапевтической мишенью АГП являются периферические  $H_1$ -рецепторы. Однако АГП I поколения, такие как хлорфенирамин, дифенгидрамин и гидроксизин, могут проникать через гематоэнцефалический барьер и связываться с  $H_1$ -рецепторами головного мозга, вмешиваться в нейротрансмиссию гистамина и вызывать сонливость. Из-за низкой селективности АГП I поколения ассоциируются с побочными эффектами со стороны центральной нервной системы (ЦНС), а также антихолинергическими и антисеротонинергическими эффектами. Центральные побочные эффекты, прежде всего сонливость и седация, нарушают когнитивную и психомоторную функции и могут иметь опасные последствия. В частности, эти эффекты могут нарушать способности человека управлять сложным оборудованием или автомобилем, таким образом повышая риск профессиональных травм и автокатастроф.

Осознание проблемы безопасности АГП I поколения привело к пересмотру рекомендаций Глобальной европейской сети по астме и аллергии, и сегодня предпочтение отдается препаратам II поколения. АГП II поколения являются более полярными и менее липофильными, что ограничивает их способность проникать в ЦНС. В целом АГП II поколения считаются неседативными, однако они существенно различаются по своим фармакодинамическим свойствам, эффективности и особенно безопасности, что имеет огромное значение для пациентов, деятельность которых требует ясного сознания (например, при управлении автомобилем).

Биластин — новый неседативный АГП II поколения, широко применяющийся в Америке и Европе для симптоматической терапии аллергического риноконъюнктивита (круглогодичного и сезонного) и крапивницы у взрослых и у детей в возрасте старше 12 лет. После перорального приема в стандартной дозе 20 мг биластин быстро (через 1-1,5 ч) достигает пиковой концентрации в плазме, при этом период полувыведения составляет около 10 ч. В клинических исследованиях биластин, назначаемый перорально в дозе 20 мг 1 раз в день, как минимум не уступал другим АГП II поколения в облегчении симптомов аллергического риноконъюнктивита (цетиризин и дезлоратадин) и крапивницы (левоцетиризин). При этом биластин ассоциировался с повышением качества жизни пациентов, благоприятным профилем безопасности (отсутствие кардиальных и антихолинергических побочных эффектов, более высокая безопасность по сравнению с цетиризином) и отсутствием нарушения психомоторной функции.

## Биластин — оптимальный АГП для тех, кто за рулем

Как и алкоголь, многие лекарственные препараты могут негативно влиять на способность управлять автомобилем. В руководстве, разработанном Международным советом по алкоголю, лекарствам и безопасности дорожного движения (ICADTS), препараты делятся на три класса в зависимости от способности нарушать вождение (табл.). В Испании в 2013 г. 43% водителей, погибших в автокатастрофах, незадолго до происшествия употребляли алкоголь и/или лекарства, включая психотропные препараты (III класс ICADTS), и у 23% пешеходов — участников фатальных ДТП определялись эти препараты в крови. АГП I поколения относятся ко II или III классу ICADTS, однако продолжают широко использоваться как дешевая альтернатива более современным АГП.

Консенсусная группа по АГП нового поколения (CGNGA) разработала критерии, которым должен соответствовать

идеальный АГП. Новый АГП должен обладать высокой клинической эффективностью и безопасностью, хорошо переносится и иметь в целом благоприятный профиль «польза/риск». В частности, препарат должен быть лишен кардиотоксического действия, влияния на ЦНС (минимальная субъективная сонливость или ее отсутствие; отсутствие связывания с церебральными  $H_1$ -рецепторами; отсутствие негативного влияния на когнитивную и психомоторную функции). Всем эти критериям в полной мере отвечает биластин.

## Селективность в отношении $H_1$ -рецепторов

При аллергических заболеваниях терапевтической мишенью являются периферические  $H_1$ -рецепторы; активность в отношении других рецепторов повышает риск нежелательных побочных эффектов, которые могут влиять на вождение. Биластин — высокоселективный обратный агонист  $H_1$ -рецепторов с минимальной или отсутствующей аффинностью к другим типам рецепторов. В исследованиях *in vitro* было убедительно продемонстрировано, что биластин обладает высокой специфичностью к  $H_1$ -рецепторам; на другие типы рецепторов гистамина ( $H_2$ ,  $H_3$ ,  $H_4$ )

препарат не влияет (в целом показано отсутствие воздействия биластина более чем на 30 типов рецепторов, включая рецепторы серотонина, брадикинина, лейкотриена  $D_4$ ,  $M_3$ -мускариновые рецепторы,  $\alpha_1$ -адренорецепторы,  $\beta_2$ -адренорецепторы). По аффинности к  $H_1$ -рецепторам биластин в 5 раз превосходит фексофенадин и в 3 раза — цетиризин.

## Взаимодействие с системой цитохрома P450 (CYP)

АГП относятся к наиболее используемым препаратам, вследствие чего часто назначаются с другими лекарственными средствами. Взаимодействие АГП с системой CYP (ингибирование или индукция), посредством которой метаболизируются различные препараты, является нежелательным. Примером такого нежелательного взаимодействия является кардиотоксичность, наблюдавшаяся при одновременном назначении ингибиторов CYP3A4 с терфенадином или астемизолом.

В исследованиях *in vitro* было продемонстрировано, что биластин не оказывает значимого ингибирующего или индуцирующего влияния на различные изоферменты CYP, включая CYP1A3, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2E1, 3A4 и др. Минимальный метаболизм биластина посредством CYP был также подтвержден *in vivo* у здоровых добровольцев. В частности, было установлено, что после приема однократной дозы 20 мг она выводится полностью в неизменном виде (67% со стулом и 33% с мочой).

Продолжение на стр. 8.

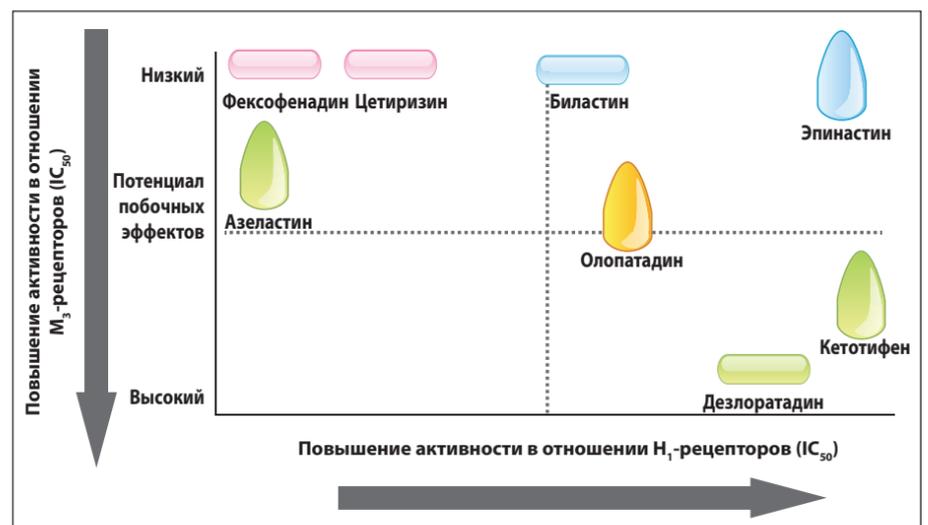


Рис. 1. Сравнительная активность антигистаминных препаратов в отношении мускариновых  $M_3$ - и гистаминовых  $H_1$ -рецепторов

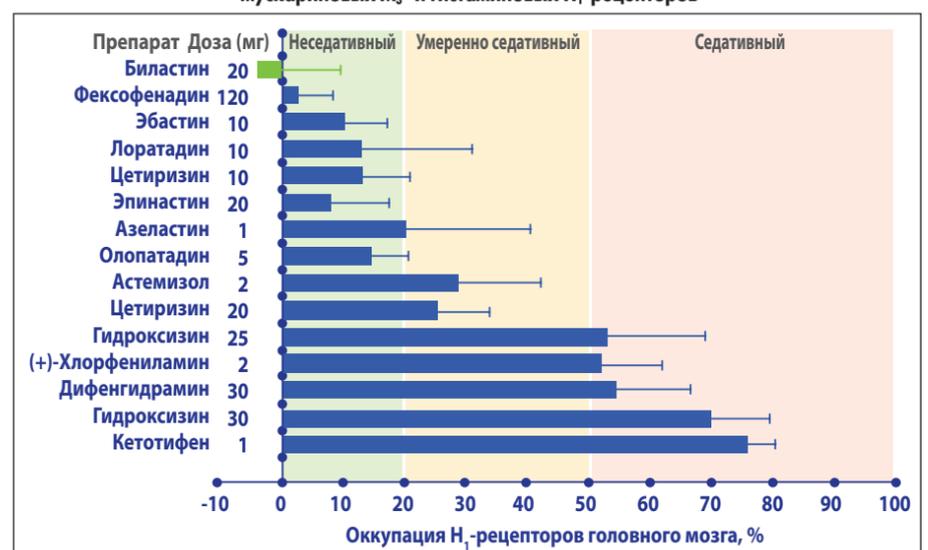


Рис. 2. Данные позитронно-эмиссионной томографии. Оккупация (%)  $H_1$ -рецепторов головного мозга пероральными антигистаминными препаратами

Таблица. Классификация некоторых АГП в зависимости от способности влиять на вождение

Класс ICADS	Безопасность в отношении вождения	Эквивалент содержания алкоголя в крови	АГП	
			I поколение	II поколение
I	Предположительно безопасные/побочные эффекты маловероятны	<0,2 г/л (<0,02%)		Левосетиризин, лоратадин, фексофенадин, дезлоратадин
II	Возможны легкие и среднетяжелые побочные эффекты	0,2-0,5 г/л (0,02-0,05%)	Хлорфенирамин, фенирамин, меквитазин, меклозин, мизоластин	Цетиризин
III	Предположительно опасны / возможны тяжелые побочные эффекты	>0,5 г/л (>0,05%)	Дифенгидрамин, прометазин	

# Нежить? Синусит? Синупрет<sup>®</sup>



усуває нежить<sup>1</sup>



полегшує носове дихання<sup>2</sup>



запобігає ускладненням<sup>3</sup>



## Розкриваючи силу рослин

**Синупрет<sup>®</sup>. Показання для застосування:** Гострі та хронічні запалення придаткових пазух носа (синусити, гайморити). **Спосіб застосування та дози:** Дорослі та діти від 12 років – 2 таблетки або 50 крапель 3 рази на день. Діти від 6 до 11 років – 25 крапель або 1 таблетка 3 рази на день. Діти від 2 до 5 років – по 15 крапель 3 рази на день. **Протипоказання:** Підвищенна індивідуальна чутливість до компонентів препарату. **Особливості застосування:** При дотриманні режиму дозування і під лікарським контролем препарат можна застосовувати у період вагітності та годування груддю. Побічні ефекти: інколи спостерігаються шлунково-кишкові розлади, реакції підвищеної чутливості шкіри та алергії.

1. Сучасна фармакотерапія простудних захворювань і їх найбільш частих ускладнень (Ю.Мітін, Л.Криничко) «Здоров'я України» № 8 (141) 2006.
2. Сучасна фармакотерапія простудних захворювань і їх найбільш частих ускладнень (Ю.Мітін, Л.Криничко) «Здоров'я України» № 8 (141) 2006.
3. Препарат Синупрет в лікуванні і профілактиці ускладнень гострої респіраторної інфекції у дітей (Е. Шахова) РМЗ, 2011, № 5, Medical Nature № 4 (12) 2012 стр. 19-23; Доцільність застосування фітопрепарату Синупрет при лікуванні гострих респіраторних вірусних інфекцій у дітей (С.Ключніков), Medical Nature № 4 (12) 2012 стр 24-26.

**Синупрет<sup>®</sup> сироп:** Р.П. №UA/4373/03/01 від 24.07.15. **Синупрет<sup>®</sup> форте:** Р.П. №UA/4373/04/01 від 24.07.15.

**Синупрет<sup>®</sup> краплі:** Р.П. №UA/4373/02/01 від 18.05.11. **Синупрет<sup>®</sup> таблетки:** Р.П. №UA/4373/01/01 від 20.04.11.

ТОВ «Біонорика», 02095, м. Київ, вул. Княжий Затон, 9, тел.: (044) 521-86-00, факс: (044) 521-86-01, e-mail: info@bionorica.ua.

Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів у галузі охорони здоров'я.

## 2015 рік у пульмонології: ключові події, інноваційні препарати, нові клінічні рекомендації

**Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), бронхіальна астма (БА), пневмонія, туберкульоз щорічно відбирають мільйони життів, десятки мільйонів людей роблять інвалідами і потребують багатомільярдних витрат. Тому не дивно, що на пошук нових можливостей їх профілактики та лікування виділяються значні кошти. Кожен рік приносить нові відкриття, досягнення, знання, які дозволяють зробити наступний крок на шляху до підвищення ефективності лікування цих захворювань. Наскільки плідним став 2015 р. для світової і вітчизняної пульмонології? Якими важливими науковими даними поповнилася доказова база? Які нові препарати з'явилися в арсеналі лікарів? Які зміни в сучасних підходах до діагностики та лікування респіраторних захворювань заслуговують на особливу увагу? Підвести підсумки минулого року ми попросили головного спеціаліста МОЗ України з пульмонології і фтизіатрії, академіка НАМН України, директора ДУ «Національний інститут фтизіатрії та пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України», доктора медичних наук, професора Юрія Івановича Феценка.**



Ю.І. Феценко

### Ключові заходи 2015 року, спрямовані на захист здоров'я легень

Для того щоб привернути увагу суспільства до проблем респіраторної патології в світі щорічно проводиться низка соціальних кампаній: Всесвітній день боротьби з туберкульозом, Всесвітній день боротьби з астмою, Всесвітній день без тютюну, Всесвітній день боротьби з ХОЗЛ.

Традиційно першим заходом, спрямованим на захист здоров'я легень, є **Всесвітній день боротьби з туберкульозом**, який проходить 24 березня. Минулого року він проводився під гаслом «Знайти. Лікувати. Вилікувати кожного» («Reach, Treat, Cure Everyone»). Щорічно в світі захворюють на туберкульоз близько 9 млн чоловік, але третина з них позбавлені необхідної протитуберкульозної допомоги. У зв'язку з цим ВООЗ та партнерство «Зупинити туберкульоз» (The Stop TB Partnership) закликали всіх об'єднати зусилля, щоб виявити, провести лікування і вилікувати цих 3 млн хворих й тим самим прискорити прогрес у напрямку подолання проблеми туберкульозу. Підкреслюється, що особливу увагу слід приділити найбільш уразливим групам населення, особливо у «гарячих точках», тобто на територіях, найбільше охоплених цією хворобою. На жаль, це повною мірою стосується і нашої країни, яка, за даними ВООЗ, у 2014 р. посіла 5-те місце у світі й 2-ге місце в Європі за захворюваністю на туберкульоз.

5 травня 2015 року у багатьох країнах світу під егідою GINA (Global Initiative for Asthma, Глобальна ініціатива по боротьбі з астмою) проходили заходи, присвячені **Всесвітньому дню боротьби з астмою**, під гаслом, яке протягом кількох років залишається незмінним: «Ти можеш контролювати свою астму!». Такий девіз обраний не випадково, оскільки ефективне лікування БА цілком можливе, і при правильній діагностиці та адекватному лікуванні пацієнти з БА можуть прожити довге і активне життя. У 2015 році GINA також закликала використовувати підтему «Час контролювати астму», запропонувавши закінчити вислів актуальними для кожного конкретного заходу та цільової аудиторії словами «Саме час для...».

Численні заходи були присвячені й **Всесвітньому дню без тютюну**. Щорічно 31 травня ВООЗ і партнери відзначають цей день, щоб привернути увагу до ризиків для здоров'я, пов'язаних з вживанням тютюну, та необхідності проведення ефективної політики з метою зниження рівнів його споживання. Щорічно глобальна тютюнова епідемія забирає близько 6 млн людських життів. Понад 600 тис. чоловік з числа цих осіб не є курцями і вмирають в результаті вдихання вторинного тютюнового диму. Темою Всесвітнього дня без тютюну 2015 року стала боротьба з незаконною торгівлею тютюновими виробами. Згідно з даними досліджень на частку незаконного ринку тютюнової

продукції може припадати майже кожна десята цигарка, споживана в світі. Актуальність цієї проблеми зумовлена низкою факторів, зокрема більшою ціною доступності цієї продукції з підвищенням її споживання, особливо підлітками й молоддю, а також втраченою податкових та митних надходжень, що мали б піти у тому числі на охорону здоров'я. У відповідь на загрозу, яку представляє незаконна торгівля тютюновими виробами, міжнародною спільнотою було обговорено і прийнято в листопаді 2012 року його про ліквідацію незаконної торгівлі тютюновими виробами, який є першим протоколом до Рамкової конвенції ВООЗ з боротьби проти тютюну. ВООЗ закликає країни-учасниці якнайшвидше ратифікувати цей протокол. На сьогодні його ратифікували всього вісім країн, але для вступу в силу цього міжнародного правового документу необхідна ратифікація 40 країн. На жаль, Всесвітня митна організація у 2014 році визнала Україну першою у світовому рейтингу походження контрабандних цигарок, а Верховна Рада України у свою чергу – незадовільною роботу уряду з реалізації Статті 15 РКБТ ВООЗ щодо протидії та ліквідації незаконної торгівлі тютюновими виробами. Буквально на днях група депутатів Верховної Ради внесли на розгляд проект Постанови про Заяву Верховної Ради України з нагоди 10-річчя ратифікації Україною Рамкової Конвенції ВООЗ із боротьби проти тютюну, в якій серед інших завдань доручають уряду вжити заходів із протидії незаконній торгівлі тютюном і розпочати процес ратифікації міжнародного Протоколу про ліквідацію незаконної торгівлі тютюновими виробами.

**Всесвітній день боротьби з ХОЗЛ** у 2015 році проводився 18 листопада під гаслом «Ще не надто пізно!». Акцент був зроблений на тому, що на будь-якому етапі до або після встановлення діагнозу ХОЗЛ можливі ефективні зусилля для поліпшення здоров'я органів дихання. Організатори заходів, присвячених цьому дню, мали можливість обрати індивідуальні адаптовані гасла для того, щоб донести конкретні повідомлення до своєї аудиторії. Наприклад, для людей з симптомами, у яких ще не діагностовано ХОЗЛ: «Якщо ви страждаєте на задишку, ще не пізно запитати свого лікаря про спірометрію». Чи для пацієнтів з ХОЗЛ: «Якщо у вас є ХОЗЛ, ще не надто пізно жити активним життям».

### Основні наукові форуми у галузі пульмонології 2015 року

Серед міжнародних подій у галузі пульмонології минулого року в першу чергу слід відмітити ювілейний **25-й конгрес Європейського респіраторного товариства** (European Respiratory Society, ERS), який проходив 26-30 вересня в м. Амстердамі (Нідерланди). На цьому заході було проведено кілька сотень засідань різного

формату – симпозиуми, наукові сесії, лекції, зустрічі з професорами, наради робочих груп, інтерактивні, постерні і електронні сесії тощо. За своїм масштабом цей конгрес не має аналогів в нашій галузі медицини. У 2015 році він зібрав понад 20 тис. вчених і клініцистів, що займаються респіраторною медициною, з різних куточків світу.

Однією з найбільш обговорюваних тем на конгресі стали результати дослідження SUMMIT, яке було присвячено оцінці ефективності комбінації флютиказону фураату (новий інгаляційний кортикостероїд) та вілантеролу (новий  $\beta_2$ -агоніст ультрадальної дії) у хворих на ХОЗЛ середнього ступеня тяжкості з серцево-судинними подіями в анамнезі або їх підвищеним ризиком. На відміну від дослідження TORCH з комбінацією сальметеролу та флютиказону пропіонату в SUMMIT не вдалося показати зниження смертності хворих (первинна кінцева точка), що неабияк здивувало пульмонологів. У той же час деякі експерти відмітили непогані результати дослідження SUMMIT за вторинними кінцевими точками, зокрема щодо впливу на функцію легень, і недостатню тривалість дослідження для підтвердження ефективності препарату щодо первинної кінцевої точки з необхідністю проведення більш тривалих клінічних випробувань для підтвердження або спростування результатів SUMMIT.

Цікаві результати було отримано у дослідженні ENERGITO, в якому порівнювали комбінації тіотропія бромід/олодатерол та сальметерол/флютиказону пропіонат у пацієнтів з ХОЗЛ. Було показано перевагу комбінації тіотропія бромід/олодатерол щодо покращення показника ОФВ<sub>1</sub>. Також на конгресі було представлено ретроспективний субаналіз досліджень OTEMTO 1 та 2, що продемонстрували покращення якості життя, пов'язаного зі здоров'ям, при використанні комбінації тіотропія бромід/олодатерол порівняно з монотерапією тіотропієм та плацебо.

На конгресі був представлений новий аналіз двох досліджень 3 фази, присвячених вивченню ефективності реслізумаба (анти-ІЛ-5 моноклональні антитіла). Було показано, що у пацієнтів з пізнім початком БА (у віці від 40 років) і підвищеною еозинофілією крові реслізумаб може зменшити частоту загострень на 75% порівняно з плацебо. За оцінкою одного з авторів дослідження, професора Guy Brusselle, це безпрецедентний результат. Жодне дослідження з моноклональними антитілами раніше не демонструвало настільки вираженого ефекту щодо

Продовження на стор. 6.



Астма-конгрес, 2015 р.



Астма-конгрес, 2015 р.

## 2015 рік у пульмонології: ключові події, інноваційні препарати, нові клінічні рекомендації

Продовження. Початок на стор. 5.

зниження ризику загострень астми. Препарат також знижує частоту загострень БА у пацієнтів молодше 40 років, але менш виражено (на 42%). Автори вважають, що препарат в першу чергу показаний літнім пацієнтам з БА, механізми розвитку захворювання у яких відрізняються від більш молодих хворих. Астма з пізнім початком більше пов'язана з аерополлютантами, ніж алергенами, при цьому в її патогенезі найважливішу роль відіграє саме ІЛ-5.

Серед інших важливих подій минулого року слід відмітити Міжнародну конференцію Американського торакального товариства (American Thoracic Society, ATS) у м. Денвері (США, 15-20 травня), щорічну зустріч CHEST-2015 у м. Монреалі (Канада, 24-28 жовтня), 46-ту Всесвітню конференцію з проблем здоров'я легень, яку проводив Міжнародний союз проти туберкульозу та легеневих захворювань (International Union Against Tuberculosis and Lung Disease) 2-6 грудня в м. Кейптауні (ПАР), 25-й Європейський конгрес з клінічної мікробіології та інфекційних хвороб (European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, ECCMID) у м. Копенгагені (Данія, 25-28 квітня).

Ключовою темою конференції **ATS-2015**, що стала вже 110-ю за рахунком, було лікування ідіопатичного легеневого фіброзу, зокрема обговорювались нові дані щодо препаратів пірфенідон та нінтеданіб. Також багато уваги було приділено фенотипуванню ХОЗЛ.

Найбільш активно на **CHEST-2015** обговорювали склеродермію легень (переваги мікофеноляту над циклофосфамідом у дослідженні Scleroderma Lung Study II) та синдром сонного апное (підвищення ризику смерті у пацієнтів із супутньою серцевою недостатністю при використанні адаптивної сервовентиляції у дослідженні SERVE-HF).

На конгресі **ECCMID-2015** був презентований новий перспективний антибіотик для лікування негоспітальної пневмонії – макролід четвертого покоління солітроміцин, що в дослідженні SOLITAIRE не поступався потужному протимікробному засобу моксифлоксацину при меншій тривалості лікування (5 днів порівняно з 7 днями прийому фторхінолону). Також увагу більшості учасників конгресу привернули результати одного з найбільших в історії досліджень вакцинації – CAPiTA. Це рандомізоване контрольоване дослідження включило майже 85 тис. пацієнтів й довело, що 13-валентна пневмококова вакцина, яка зазвичай використовується у дітей, ефективна в осіб похилого віку щодо попередження пневмококової пневмонії та пневмококового сепсису, при цьому ефект зберігається не менше 4 років.

В Україні головною подією 2015 р. став **IX Національний астма-конгрес**, який проходив в жовтні в м. Києві. Конгрес традиційно зібрав вчених і практикуючих лікарів різних спеціальностей, що займаються діагностикою та лікуванням БА, – пульмонологів, алергологів, терапевтів, педіатрів, лікарів функціональної діагностики та ін. Вітчизняні фахівці обговорювали поповнення арсеналу засобів для лікування тяжкої БА тіотропієм, а також результати нових досліджень із застосуванням давно відомих та широко застосовуваних препаратів.

Крім того, в минулому році було проведено кілька науково-практичних конференцій національного масштабу з проблем діагностики та лікування БА, ХОЗЛ і туберкульозу, а також регіональних конференцій, симпозіумів, шкіл для лікарів з окремих питань пульмонології.

### Оновлені клінічні рекомендації

В 2014 році були суттєво перероблені клінічні рекомендації з діагностики та лікування БА GINA, а в 2015 році представлені їх доповнення та виправлення на основі результатів нових досліджень. Зокрема, в GINA-2015:

- в алгоритм лікування БА було включено тіотропій на 4-й і 5-й сходинці лікування як додаткову терапію у пацієнтів  $\geq 18$  років із загостреннями астми в анамнезі; надано додаткові рекомендації щодо ведення БА у вагітних, включаючи моніторинг респіраторних інфекцій та контроль під час пологів;
- дозволено використовувати сухопорошкові інгалятори  $\beta_2$ -агоністів короткої дії як альтернативу аерозольним дозованим інгаляторам і спейсерам під час погіршення перебігу БА і загострень;
- рекомендовано за наявності загрозуючого життя чи тяжкого загострення БА додавати до  $\beta_2$ -агоністів короткої дії системні кортикостероїди, кисневу терапію та іпратропій ще до надходження в стаціонар або реанімацію;
- надано додаткові рекомендації з лікування загострень БА та епізодів свистячого дихання у дітей дошкільного віку;
- підкреслюється, що часте використання  $\beta_2$ -агоністів короткої дії є фактором ризику загострень астми, а використання більше 200 доз на місяць є фактором ризику смерті через БА;
- зазначено, що якщо пацієнту з гострими коронарними епізодами показані кардіоселективні  $\beta$ -блокатори, БА не є абсолютним протипоказанням, проте ці препарати повинні прийматися під наглядом лікаря;
- уточнюється, що уникати контакту з екоалергенами рекомендується тільки пацієнтам з доведеною сенсibiliзацією до них;
- суттєво перероблено розділ, присвячений перерхресному синдрому БА і ХОЗЛ (Asthma-COPD Overlap Syndrome, ACOS).

Також на початку 2015 року було оновлено рекомендації з діагностики та лікування ХОЗЛ GOLD. Серед найбільш цікавих з практичної точки зору змін та доповнень слід зазначити такі:

- у пацієнтів із 2 стадією ХОЗЛ, що отримують інгаляційні кортикостероїди чи ні, високі дози N-ацетилцистеїну значно знижують частоту загострень;
- є дані про те, що силденафіл не покращує результати реабілітації хворих з ХОЗЛ при помірно підвищеному тиску в легеневій артерії;
- немає доказів того, що додавання вітаміну D має позитивний вплив на частоту та перебіг загострень;
- довгостроковий прогноз після госпіталізації з приводу загострення ХОЗЛ є несприятливим, з п'ятирічною смертністю приблизно 50%; факторами, незалежно пов'язаними з несприятливими наслідками, є літній вік, низький індекс маси тіла, супутні захворювання (наприклад, серцево-судинні захворювання або рак легень), попередні госпіталізації з приводу ХОЗЛ, тяжкість загострення, необхідність довгострокової кисневої терапії при виписці;
- симвастатин не має ніякого впливу на частоту загострень;
- гастроезофагальна рефлюксна хвороба пов'язана з підвищеним ризиком розвитку загострень і гіршим прогнозом;
- ХОЗЛ суттєво підвищує ризик розвитку помірних когнітивних порушень; на сьогодні немає ніяких доказів про користь лікування когнітивних порушень таких хворих, але їх рекомендовано вести як само, як пацієнтів з первинною деменцією.

Наприкінці року було опубліковано ще одне оновлення рекомендацій GOLD, але оскільки формально

вони датуються 2016 роком, більш детально розглянемо їх пізніше. Зазначу тільки, що найбільш значуща зміна стосується ефективності застосування системних кортикостероїдів при загостренні ХОЗЛ. Підкреслюється, що вони зменшують симптоми та ризик терапевтичної невдачі, покращують функцію легень, скорочують тривалість перебування в лікарні й знижують частоту повторних госпіталізацій протягом 30 наступних днів.

Влітку 2015 року було оновлено міжнародні рекомендації з лікування ідіопатичного легеневого фіброзу. У новому консенсусі рекомендуються тільки два препарати – інгібітор тирозинкінази нінтеданіб і антифібротичний препарат пірфенідон. Вони, на жаль, дуже високовартісні й в Україні ще не зареєстровані. Негативну рекомендацію отримали імагініб, амбрізентан, варфарин і комбінація преднізон + азатіоприн + N-ацетилцистеїн, тобто наші пацієнти з ідіопатичним легеневим фіброзом, по суті, сьогодні залишаються взагалі без будь-якого лікування з доведеною ефективністю, визнаного міжнародними експертами.

Ще в 2015 році було представлено оновлений консенсус європейських респіраторного та кардіологічного товариств з діагностики та лікування легеневої гіпертензії. Діагностичний алгоритм зазнав лише деяких косметичних змін, більша увага була приділена генетичному тестуванню. У той же час представлено новий алгоритм лікування легеневої гіпертензії, що обумовлено значним розширенням терапевтичного арсеналу в останні роки. Підхід до лікування визначається стратифікацією ризику. Пацієнтам з високим ступенем ризику рекомендована стартова комбінована терапія, що має обов'язково включати внутрішньовенний епопростенол. Сьогодні це єдиний препарат, що продемонстрував збільшення виживання пацієнтів протягом 3 місяців. Найбільші зміни стосуються пацієнтів з низьким/помірним ризиком, лікування яких можна починати як з монотерапії, так тепер і з комбінованої терапії, переваги якої у цієї категорії хворих були показані в дослідженні AMBITION.

### Нові препарати для лікування захворювань легень

Навесні 2015 року FDA було зареєстровано нове показання для комбінації флутиказон фураат/вілантерол – лікування БА у дорослих. Цей препарат на відміну від флутиказону пропіонату/салметеролу приймається лише раз на добу. Раніше, у 2013 році, він був схвалений регуляторними органами США та ЄС для лікування ХОЗЛ, а в ЄС – і БА.

Навесні схвалення від FDA й влітку від Європейського медичного агентства (EMA) отримала комбінація двох бронхолітиків тривалої дії – тіотропію бромід/олодатерол – для лікування ХОЗЛ (приймається один раз на добу).

Ще одна комбінація двох бронхолітиків, але з прийомом двічі на день – глікопірроній-індакатерол – була схвалена FDA для використання при ХОЗЛ наприкінці року. В Європі цей препарат був зареєстрований дещо раніше – в 2013 році. В Україні ж нарешті з'явився монопрепарат глікопірронію, а на комбінацію глікопірроній-індакатерол очікуємо найближчим часом.

Однією з найбільш перспективних терапевтичних мішеней при БА на сьогодні визнано ІЛ-5, який відіграє важливу роль в еозинофільному запаленні. EMA та FDA в минулому році рекомендували до схвалення перший анти-ІЛ-5 препарат для лікування тяжких форм еозинофільної БА – меполізумаб.

Зареєструвало FDA й нові препарати для лікування недрібноклітинного раку легень – алектиніб (для лікування специфічної форми захворювання з аномалією гена кінази анапластичної лімфоми) та ніволумаб, що блокує рецептор програмованої загибелі клітин й вже використовується для лікування меланоми.

Підготував В'ячеслав Килимчук



Конгрес ERS, 2015 р.



Конгрес ERS, 2015 р.



Конгрес ECCMID, 2015 р.



Всесвітній день боротьби з туберкульозом, Київ, 2015 р.

## Медична газета «Здоров'я України».

### Тематичний номер «Ппульмонологія, алергологія, риноларингологія»

Редакційна колегія

- К.М. Амосова**, д.мед.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 2, ректор НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- О.Я. Бабак**, д.мед.н., професор, Харківський національний медичний університет
- О.М. Біловол**, академік НАМН України, д.мед.н., професор кафедри внутрішньої медицини № 1 і клінічної фармакології Харківського національного медичного університету
- Г.М. Бутенко**, д.мед.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України і РАМН, директор ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН України»
- Б.М. Венцівський**, д.мед.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри акушерства і гінекології № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- Ю.В. Вороненко**, д.мед.н., професор, академік НАМН України, ректор НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України
- С.І. Герасименко**, д.мед.н., професор, заступник директора з науково-лікувальної роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»
- Ф.С. Глумчер**, д.мед.н., професор, завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- І.І. Горпинченко**, д.мед.н., професор, директор Українського інституту сексології та андрології, головний сексопатолог МОЗ України
- Ю.І. Губський**, д.мед.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри паліативної та хоспісної медицини НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України
- Д.І. Заболотний**, д.мед.н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «Інститут отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України»
- Д.Д. Іванов**, д.мед.н., професор, завідувач кафедри нефрології НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України, головний дитячий нефролог МОЗ України
- В.М. Коваленко**, д.мед.н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, директор ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України
- В.В. Корпачов**, д.мед.н., професор, завідувач відділу клінічної фармакології і фармакотерапії ендокринних захворювань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
- В.Г. Майданник**, д.мед.н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри педіатрії № 4 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- Б.М. Маньковський**, д.мед.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України, головний ендокринолог МОЗ України
- Ю.М. Мостовой**, д.мед.н., професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України
- В.І. Паньків**, д.мед.н., професор, завідувач відділу профілактики ендокринних захворювань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України
- О.М. Пархоменко**, д.мед.н., професор, член-кореспондент НАМН України, науковий керівник відділу реанімації та інтенсивної терапії ДУ ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України
- Н.В. Пасєчнікова**, д.мед.н., професор, член-кореспондент НАМН України, директор ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»
- В.В. Поворознюк**, д.мед.н., професор, керівник відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату ДУ «Інститут геронтології НАМН України», директор Українського науково-медичного центру проблем остеопорозу
- Л.Г. Розенфельд**, д.мед.н., професор, академік НАМН України
- С.С. Страфун**, д.мед.н., професор, головний ортопед-травматолог МОЗ України, заступник директора з наукової роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»
- І.М. Трахтенберг**, д.мед.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, завідувач відділу токсикології ДУ «Інститут медицини праці НАМН України»
- М.Д. Тронько**, д.мед.н., професор, академік НАМН, член-кореспондент НАН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
- Ю.І. Феценко**, д.мед.н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»
- П.Д. Фомін**, д.мед.н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри хірургії № 3 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- Н.В. Харченко**, д.мед.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології та ендоскопії НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України
- В.І. Цимбалюк**, д.мед.н., професор, академік НАМН України, президент НАМН України, заступник директора ДУ «Інститут нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова НАМН України»
- В.П. Черних**, д.ф.н., д.х.н., професор, член-кореспондент НАН України, ректор Національного фармацевтичного університету МОЗ України
- Л.О. Яшина**, д.мед.н., професор, завідувач відділення діагностики, клінічної фармакології і терапії захворювань легень ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»

## Медична газета «Здоров'я України».

### Тематичний номер «Ппульмонологія, алергологія, риноларингологія»

Засновник – Іванченко Ігор Дмитрович

Видавництво ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР	Ігор Іванченко	Свідоцтво KB №14875-3846P від 15.01.2009 р.
ДИРЕКТОР З РОЗВИТКУ	Людмила Жданова	Передплатний індекс 37631
ФІНАНСОВИЙ ДИРЕКТОР	Тетяна Черкасова	Редакція має право публікувати матеріали, не поділяючи точки зору авторів.
ШЕФ-РЕДАКТОР	Наталія Міщенко	За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв та інших відомостей відповідають автори.
ВИПУСКАЮЧИЙ РЕДАКТОР	Катерина Подлозовік	Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе рекламодавець.
МЕДИЧНИЙ ДИРЕКТОР	Олексій Терещенко	Передрук матеріалів допускається тільки з дозволу редакції. Рукописи не повертаються і не рецензуються.
МЕДИЧНИЙ РЕДАКТОР	Ольга Радучич	Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Ппульмонологія, алергологія, риноларингологія» є спеціалізованим виданням для медичних установ та лікарів.
ЛІТЕРАТУРНІ РЕДАКТОРИ/КОРЕКТОРИ	Ірина Сандул	<b>Адреса для листів:</b> вул. Механізаторів, 2, м. Київ, 03035. E-mail: zu@health-ua.com; <a href="http://www.health-ua.com">www.health-ua.com</a>
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ ВЕРСТКИ І ДИЗАЙНУ	Інна Мартиненко	Контактні телефони:
ДИЗАЙНЕРИ	Ірина Лесько	Редакція ..... 521-86-98, 521-86-97
	Юлія Ромась	Відділ маркетингу ..... 521-86-91, 521-86-86
	Олена Дудко	Відділ передплати та розповсюдження ..... 364-40-28
	Максим Маліков	
	Наталія Дехтар	Газета віддрукована в ТОВ «Видавничий дім «Аванпост-Прим», м. Київ-35, вул. Сурикова, 3/3. просп. Перемоги, 50.
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ МАРКЕТИНГУ	Наталія Семенова	Підписано до друку 29.02.2016 р.
МАРКЕТИНГ-МЕНЕДЖЕРИ	Юлія Башкірова	Замовлення № ..... Наклад 15 000 прим.
	Інна Головок	
	Зоя Маймескул	
	Мирослава Табачук	
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ ВИРОБНИЦТВА	Івалін Крайчев	
ТЕХНІЧНИЙ ДИРЕКТОР	Сергій Бадеха	

## Інформація

## V НАУКОВО-ПРАКТИЧНА КОНФЕРЕНЦІЯ «АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ»

ІНФОРМАЦІЙНЕ ПОВІДОМЛЕННЯ

Міністерство охорони здоров'я України, Національна академія медичних наук України, Асоціація фтизіатрів і пульмонологів України, Державна установа «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМН України» інформують Вас про те, що 14 квітня 2016 року на базі ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМН України» (м. Київ, вул. М. Амосова, 10) відбудеться V науково-практична конференція «Актуальні проблеми лікування хворих на хронічне обструктивне захворювання легень» (початок о 9:00).



Запрошуємо до участі в роботі конференції терапевтів, пульмонологів та алергологів.

Робота конференції буде проходити в вигляді науково-практичних доповідей за участю провідних фахівців нашої країни.

Робочі мови конференції: українська та російська.

В роботі конференції візьмуть участь приблизно 250 осіб.

Адреса оргкомітету конференції:

03680, м. Київ, вул. М. Амосова, 10

Національний інститут фтизіатрії і пульмонології НАМН України,

професор Гаврисюк Володимир Костянтинівич

тел. (044) 270-35-59 [gavrmysuk@ukr.net](mailto:gavrmysuk@ukr.net)

професор Дзюблик Олександр Ярославович

тел. (044) 270-35-61 [oleksandrd@pulmon.kiev.ua](mailto:oleksandrd@pulmon.kiev.ua)

## Інформація



## Уважаемые коллеги!

Вышла в свет книга под редакцией  
доктора медицинских наук, профессора  
Владимира Константиновича Гаврисюка

## «Очерки клинической пульмонологии»

Книга посвящена вопросам диагностики и терапии интерстициальных заболеваний легких. Каждый раздел включает современные сведения о клинической семиотике заболевания, принципах диагностики и терапии, иллюстрирован описанием клинических наблюдений.

Особое внимание уделено характеристике возможностей компьютерной томографии высокого разрешения, которая по результату морфологической диагностики интерстициальных заболеваний легких в настоящее время успешно конкурирует с патогистологическими методами исследования.

Наиболее подробно описаны принципы ведения пациентов с самыми распространенными интерстициальными заболеваниями легких – саркоидозом и идиопатическим легочным фиброзом.

Книга «Очерки клинической пульмонологии» будет распространяться на тематических конференциях, ее можно будет найти в Национальной и областных научных медицинских библиотеках, а также на сайте Национального института фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины.



Книга предназначена для пульмологов, терапевтов, фтизиатров, семейных врачей, рентгенологов.

# Биластин — новый антигистаминный препарат с оптимальным отношением «польза/риск» для безопасного вождения

Продолжение. Начало на стр. 3.

## Антимускариновая активность

Антагонизм в отношении холинергических мускариновых рецепторов отвечает за такие побочные эффекты АГП, как сухость глаз, сухость во рту и носовой полости, нарушения зрения и тахикардия, которые как минимум доставляют дискомфорт, а зачастую приводят к серьезным последствиям. Эти побочные эффекты могут негативно влиять на вождение и повышать риск ДТП. В исследовании *in vitro* было установлено, что биластин даже в максимальной изученной концентрации (100 мкмоль) не обладает значимой антимускариновой активностью в отношении пяти подтипов

рецепторов ( $M_1$ - $M_5$ ), тогда как АГП II поколения дезлоратадин показал наиболее высокую антихолинергическую активность со значениями  $IC_{50}$  от 21 нмоль ( $M_2$ ) до 218 нмоль ( $M_4$ ). При оценке сравнительной активности в отношении  $H_1$ -гистаминовых и  $M_3$ -мускариновых рецепторов наиболее благоприятный профиль (сильное антигистаминное и слабое антимускариновое действие) продемонстрировали биластин и эпинастин (рис. 1).

## Связывание с $H_1$ -рецепторами головного мозга

Центральные побочные эффекты АГП, включая сонливость, когнитивную дисфункцию и подавленную бдительность, обусловлены способностью препаратов

проникать через гематоэнцефалический барьер и связываться с центральными  $H_1$ -рецепторами. В исследованиях с применением позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) была убедительно доказана корреляция между оккупацией церебральных  $H_1$ -рецепторов и степенью когнитивных/психомоторных нарушений. Поэтому минимальное связывание с  $H_1$ -рецепторами головного мозга является важнейшей характеристикой идеального для водителей АГП.

Биластин является субстратом для Р-гликопротеина, что снижает его способность проникать в ЦНС и связываться с центральными  $H_1$ -рецепторами. В двойном слепом исследовании с использованием ПЭТ было показано, что по оккупации  $H_1$ -рецепторов в различных областях коры биластин 20 мг (-3,92%) не отличался от плацебо, в то время как для гидроксизина соответствующий показатель составил +53,95% (Farre et al., 2014). В целом по сравнению с АГП I и II поколения биластин 20 мг демонстрирует самый низкий потенциал связывания с церебральными  $H_1$ -рецепторами (рис. 2).

## Взаимодействие с алкоголем и лоразепамом

Алкоголь сам по себе способен вызывать седацию и другие эффекты со стороны ЦНС и часто становится причиной ДТП. Эти негативные эффекты могут усиливаться при взаимодействии алкоголя с лекарственными препаратами. Учитывая высокую распространенность употребления алкоголя и приема АГП, их одновременный прием трудно исключить. Бензодиазепины (диазепам, лоразепам), часто применяющиеся в лечении тревоги и нарушений сна, также могут негативно влиять на способность управлять автомобилем. Следовательно, для безопасности вождения важно, чтобы принимаемый АГП не взаимодействовал с алкоголем и бензодиазепинами.

В рандомизированном двойном слепом исследовании с участием 24 здоровых добровольцев одновременный прием биластина 20 мг не потенцировал депрессантные эффекты алкоголя на ЦНС (Garcia-Gea et al., 2014). Объективные и субъективные тесты показали, что алкоголь в комбинации со всеми активными препаратами нарушал психомоторную функцию по сравнению с плацебо ( $p < 0,01$ ); в то же время биластин в дозе 20 мг единственный не оказывал дополнительного негативного влияния по сравнению с алкоголем + плацебо. Гидроксизин 25 мг, цетиризин 10 мг и биластин 80 мг (стандартная доза  $\times 4$ ) в комбинации с алкоголем индуцировали статистически значимое нарушение психомоторной функции по сравнению с одним алкоголем (рис. 3, А). В похожем двойном слепом перекрестном плацебо-контролируемом исследовании результаты психомоторного тестирования показали, что биластин, назначаемый в дозе 20 мг однократно или в течение 8 дней, не потенцирует центральные депрессантные эффекты лоразепама 3 мг (рис. 3, Б).

## Сонливость в дневное время

Сонливость и седация как центральные побочные эффекты АГП могут непосредственно ухудшать водительские навыки, нарушая когнитивную и психомоторную функции. В клинических исследованиях

II и III фазы (>2000 пациентов) частота сонливости при лечении биластином 20 мг не отличалась от таковой при приеме плацебо. В то же время как цетиризин (10 мг), так и левоцетиризин (5 мг) ассоциировались с достоверно более высокой частотой сонливости по сравнению с плацебо ( $p < 0,05$ ), при этом частота сонливости для цетиризина 10 мг была значительно выше ( $p < 0,001$ ), чем для биластина 20 мг (Kuna et al., 2009).

## Влияние на вождение

По влиянию на вождение АГП II поколения существенно различаются. В частности, для некоторых препаратов характерны ранние побочные эффекты со стороны ЦНС, которые могут проходить по мере продолжения лечения. Для оценки влияния таких побочных эффектов на способность управлять автомобилем был разработан тест, который проводится в реальных условиях на шоссе. Этот тест является более чувствительным по сравнению с лабораторными измерениями и считается стандартным при изучении лекарств. Во время теста водитель должен проехать 100 км, двигаясь с постоянной скоростью (90-95 км/ч) по центру крайней правой полосы (рис. 4). Управление автомобилем оценивается по стандартному отклонению латеральной позиции (СОЛП); чем больше СОЛП, тем сильнее нарушена способность управлять автомобилем.

Влияние биластина на вождение в реальных условиях оценивалось в двойном слепом перекрестном исследовании с участием 22 здоровых добровольцев, которых рандомизировали для приема биластина 20 или 40 мг, гидроксизина 50 мг (активный контроль) или плацебо 1 раз в сутки в течение 8 дней (Conen et al., 2011). Первичной конечной точкой было СОЛП, оцениваемое в 1-й и на 8-й день. По этому показателю биластин в обеих дозах статистически не отличался от плацебо (рис. 5). Гидроксизин, напротив, ассоциировался с достоверным изменением СОЛП по сравнению с плацебо в 1-й и на 8-й день приема, то есть толерантность к его седативным эффектам не развивалась. Таким образом, биластин в дозах до 40 мг как при однократном, так и при повторных приемах не оказывает негативного влияния на вождение.

Перед тестом на вождение участники исследования с помощью визуальной аналоговой шкалы дали субъективную оценку ощущению седации и предполагаемому влиянию препарата на способность управлять автомобилем. Затем испытуемые и инструктор оценили качество вождения. Оказалось, что перед проведением теста респонденты не ощущали, что терапия может негативно повлиять на его результаты, и только после завершения теста они отметили значительное ухудшение способности управлять автомобилем ( $p < 0,01$ ). Таким образом, в реальной жизни пациенты, получающие гидроксизин, при принятии решения садиться или не садиться за руль могут не осознавать, что препарат негативно влияет на их способность управлять автомобилем.

## Выводы

Накопленные на сегодня доказательства свидетельствуют о том, что у пациентов, которые водят автомобиль и нуждаются в антигистаминной терапии по поводу аллергического заболевания, среди всех антигистаминных препаратов биластин обладает оптимальным соотношением «польза/риск» и полностью соответствует критериям безопасности.

Список литературы находится в редакции.

Статья печатается в сокращении.

Jauregui I., Ramaekers J.G., Yanai K. et al. Bilastine: a new antihistamine with an optimal benefit-to-risk ratio for safety during driving. *Expert Opin Drug Saf.* 2016 Jan; 15(1): 89-98.

Перевел с англ. Алексей Терещенко

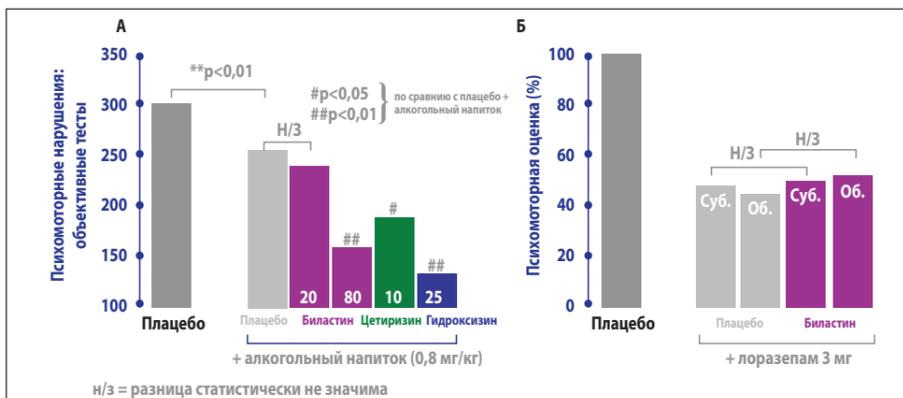


Рис. 3. Взаимодействие с алкоголем и лоразепамом. А – влияние алкоголя в комбинации с плацебо, биластином (20 и 80 мг), гидроксизин 25 мг или цетиризином 10 мг по сравнению с приемом одного плацебо на объективный психомоторный тест у здоровых добровольцев. Б – влияние биластина 20 мг на центральные депрессантные эффекты лоразепама (3 мг), оцениваемое по субъективным (суб.) и объективным (об.) тестам у здоровых добровольцев

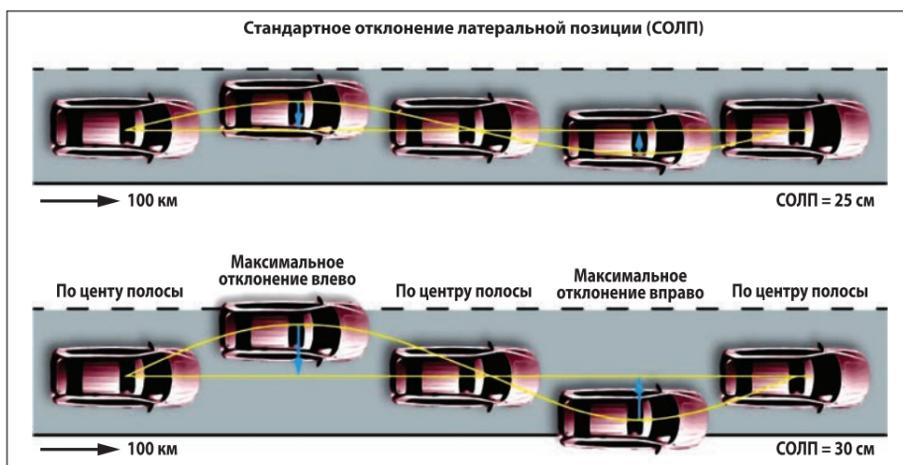


Рис. 4. Определение стандартного отклонения латеральной позиции (СОЛП) для оценки способности водить автомобиль после приема препарата. Чем больше СОЛП, тем сильнее выражено негативное влияние препарата на вождение

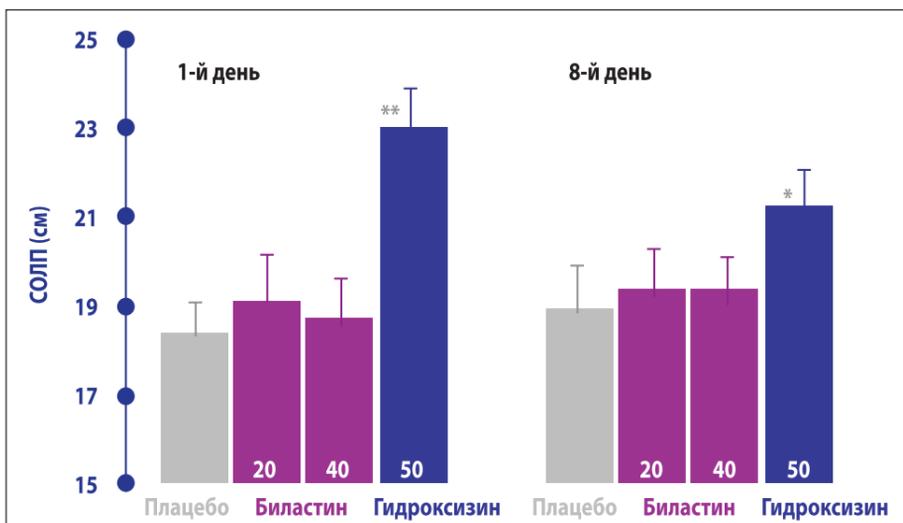


Рис. 5. Влияние биластина 20 и 40 мг, гидроксизина 50 мг (активный контроль) и плацебо в 1-й и на 8-й день ежедневного приема на способность водить автомобиль, оцениваемую с помощью СОЛП, у здоровых добровольцев; \* $p < 0,01$ , \*\* $p < 0,001$  vs плацебо



# Аерофілін

Відкриваючи  
ДИХАННЯ ...



## Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Аерофілін.

Склад: 1 таблетка містить доксофіліну 400 мг. Лікарська форма. Таблетки. Фармакотерапевтична група, Засоби для системного застосування при обструктивних захворюваннях дихальних шляхів. Ксантини. Доксофілін. Код АТС R03D A11. Клінічні характеристики. Показання. Бронхіальна астма, захворювання легень з бронхіальним спастичним компонентом (ХОЗЛ). Протипоказання. Підвищена чутливість до доксофіліну або до інших компонентів препарату, а також до інших похідних ксантину; гострий інфаркт міокарда; артеріальна гіпотензія. Спосіб застосування та дози. Середня добова доза для дорослих та дітей віком від 12 років становить 800-1200 мг (1 таблетка 2-3 рази на добу). Дітям віком від 6 до 12 років – по ½ таблетки 2-3 рази на добу (12-18 мг/кг на добу). Побічні реакції. З боку травного тракту: нудота, блювання, біль в епігастральній ділянці, шлунково-стравохідний рефлюкс, можливо рідко – діарея,

диспепсія. З боку нервової системи: дратівливість, головний біль, безсоння, запаморочення, тремор. З боку серцево-судинної системи: екстрасистолія, відчуття серцебиття. З боку дихальної системи: тахипное. З боку системи крові: у поодиноких випадках – гіперглікемія, альбумінурія. Алергічні реакції: можливо рідко – анафілактичний шок (ангіоневротичний набряк). Передозування. Симптоми: серцеві аритмії, судоми (тонічні, клонічні), агітація, посилення діурезу, посилення проявів побічних реакцій. Лікування: оскільки специфічного антидоту немає, у разі передозування слід застосовувати симптоматичну терапію серцевої недостатності, протисудомну терапію. Після зникнення ознак інтоксикації терапію можна відновити.

Р.п.: №UA/4391/01/01

**МЕГАКОМ**  
Сприяємо здоров'ю

З повною інформацією про препарат можна ознайомитись в інструкції для медичного застосування. Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я.

CANADIAN  THORACIC SOCIETY **CHEST**<sup>TM</sup>  
AMERICAN COLLEGE  
of CHEST PHYSICIANS

# Профілактика загострень ХОЗЛ: клінічна настанова від Американської колегії пульмонологів та Канадського торакального товариства 2015 року

Загостреннями хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) називають періодичне посилення симптомів цієї хвороби — кашлю, задишки та виділення мокротиння. Загострення є однією з основних причин погіршення функції легень та якості життя пацієнтів, зазвичай потребують термінової медичної допомоги або навіть госпіталізації, є однією з найбільших статей витрат при ХОЗЛ. Щоб акцентувати увагу медичної спільноти на важливості профілактики загострень у пацієнтів з ХОЗЛ, Американська колегія пульмонологів та Канадське торакальне товариство розробили спільну клінічну настанову з цього питання. Експерти поставили перед собою завдання проаналізувати сучасну доказову базу ефективності та безпеки трьох основних груп методів лікування ХОЗЛ (нефармакологічні, інгаляційні, системні) з точки зору їх впливу на ризик розвитку загострень.

**Чи дозволяють немедикаментозні методи лікування та вакцинація запобігти або знизити ризик розвитку загострень ХОЗЛ?**

1. Експерти пропонують включати 23-валентну пневмококову вакцину в загальну схему лікування пацієнтів з ХОЗЛ з точки зору її переваг для стану здоров'я в цілому, але немає достатніх доказів того, що пневмококова вакцинація попереджує загострення ХОЗЛ (ступінь 2C).

2. Експерти рекомендують щорічну вакцинацію проти грипу для пацієнтів з ХОЗЛ для запобігання загострень ХОЗЛ (ступінь 1B).

3. Пропонується включати консультування щодо припинення куріння і лікування тютюнової залежності з використанням передового досвіду в комплексну клінічну стратегію для запобігання загострень ХОЗЛ (ступінь 2C).

4. Пацієнтам з помірним, тяжким або дуже тяжким ХОЗЛ, які нещодавно мали загострення ( $\leq 4$  тижнів тому), експерти рекомендують легеневу реабілітацію для запобігання загострень ХОЗЛ (ступінь 1C).

5. У пацієнтів з помірним, тяжким або дуже тяжким ХОЗЛ, які перенесли загострення більше 4 тижнів тому, експерти не пропонують проводити легеневу реабілітацію з метою запобігання загострень ХОЗЛ (ступінь 2B).

6. Експерти припускають, що у пацієнтів з ХОЗЛ навчання саме по собі (без медико-соціального супроводу) недоцільне з точки зору профілактики загострень ХОЗЛ (положення без ступеня доказовості, на основі консенсусу).

7. Експерти припускають, що у пацієнтів з ХОЗЛ програма медико-соціального супроводу (прим. редактора: в Україні така система, що передбачає прикріплення до пацієнта координатора/куратора діагностично-лікувального процесу, відсутня), сама по собі (без навчання) недоцільна для профілактики загострень ХОЗЛ (положення без ступеня доказовості, на основі консенсусу).

8. Хворим на ХОЗЛ, що нещодавно перенесли загострення чи взагалі мають загострення в анамнезі, експерти рекомендують навчання та медико-соціальний супровід, що передбачає принаймні щомісячний прямий доступ пацієнта до медико-соціального працівника, для попередження тяжких загострень ХОЗЛ, що визначено за зниженням частоти госпіталізацій (ступінь 1C).

9. Експерти припускають, що у пацієнтів з ХОЗЛ від помірнього до тяжкого ступеня навчання із розробкою плану дій, але без медико-соціального супроводу, не попереджає тяжких загострень ХОЗЛ, що оцінювали за впливом на частоту відвідувань відділень невідкладної допомоги та госпіталізацій протягом 12-місячного періоду (ступінь 2C).

10. Для пацієнтів з ХОЗЛ експерти пропонують проведення навчання із складанням письмового плану дій разом з медико-соціальним супроводом для попередження тяжких загострень ХОЗЛ, що було підтверджено зниженням частоти відвідувань відділень невідкладної допомоги та госпіталізацій (ступінь 2B).

11. Експерти припускають, що у пацієнтів з ХОЗЛ телемоніторинг порівняно зі звичайним підходом до ведення хворих не попереджає загострення ХОЗЛ, що оцінювали за впливом на частоту загострень, відвідувань відділень невідкладної допомоги чи госпіталізацій протягом 12-місячного періоду (ступінь 2C).

**Чи дозволяє інгаляційна терапія попередити або знизити ризик розвитку загострень ХОЗЛ?**

12. Експерти рекомендують призначати пацієнтам з ХОЗЛ від помірнього до тяжкого ступеня  $\beta_2$ -агоністи тривалої дії, які порівняно з плацебо знижують ризик помірних та тяжких загострень ХОЗЛ (ступінь 1B).

13. Експерти рекомендують призначати пацієнтам з ХОЗЛ від помірнього до тяжкого ступеня холінолітики тривалої дії, які порівняно з плацебо знижують ризик помірних та тяжких загострень ХОЗЛ (ступінь 1A).

14. Експерти переконані, що у пацієнтів з ХОЗЛ від помірнього до тяжкого ступеня холінолітики тривалої дії більшою мірою знижують ризик помірних та тяжких загострень ХОЗЛ порівняно з  $\beta_2$ -агоністами тривалої дії (ступінь 1C).

15. Експерти припускають, що у пацієнтів з ХОЗЛ від помірнього до тяжкого ступеня використання холінолітиків короткої дії має переваги перед  $\beta_2$ -агоністами короткої дії у вигляді монотерапії щодо попередження легких та помірних загострень ХОЗЛ (ступінь 2C).

16. Експерти припускають, що у пацієнтів з ХОЗЛ від помірнього до тяжкого ступеня використання холінолітиків короткої дії в комбінації з  $\beta_2$ -агоністами короткої дії має переваги перед  $\beta_2$ -агоністами короткої дії у вигляді монотерапії щодо попередження помірних загострень ХОЗЛ (ступінь 2B).

17. Експерти припускають, що у пацієнтів з ХОЗЛ від помірнього до тяжкого ступеня використання  $\beta_2$ -агоністів тривалої дії у монотерапії має переваги перед холінолітиками короткої дії у монотерапії щодо попередження загострень ХОЗЛ (ступінь 2C).

18. У пацієнтів з ХОЗЛ від помірнього до тяжкого ступеня експерти рекомендують надавати перевагу холінолітикам тривалої дії порівняно з холінолітиками короткої дії щодо попередження помірних та тяжких загострень ХОЗЛ (ступінь 1A).

19. Експерти припускають, що у пацієнтів з ХОЗЛ від помірнього до тяжкого ступеня комбінація холінолітиків короткої дії та  $\beta_2$ -агоністів тривалої дії має переваги порівняно з  $\beta_2$ -агоністами тривалої дії у монотерапії щодо попередження легких та помірних загострень ХОЗЛ (ступінь 2C).

20. Експерти переконані, що у пацієнтів зі стабільним перебігом ХОЗЛ від помірнього до дуже тяжкого ступеня підтримуюча терапія комбінацією інгаляційних кортикостероїдів та  $\beta_2$ -агоністів тривалої дії (але не монотерапія інгаляційними кортикостероїдами) має перевагу перед плацебо щодо попередження загострень ХОЗЛ (ступінь 1B).

21. У пацієнтів зі стабільним перебігом ХОЗЛ від помірнього до дуже тяжкого ступеня експерти рекомендують надавати перевагу підтримуючій терапії комбінацією інгаляційних кортикостероїдів та  $\beta_2$ -агоністів тривалої дії порівняно з монотерапією  $\beta_2$ -агоністами тривалої дії відносно попередження загострень ХОЗЛ (ступінь 1C).

22. У пацієнтів зі стабільним перебігом ХОЗЛ від помірнього до дуже тяжкого ступеня експерти рекомендують надавати перевагу підтримуючій терапії комбінацією інгаляційних кортикостероїдів та  $\beta_2$ -агоністів тривалої дії порівняно з монотерапією інгаляційними кортикостероїдами відносно попередження загострень ХОЗЛ (ступінь 1B).

23. Для пацієнтів зі стабільним перебігом ХОЗЛ експерти рекомендують комбінацію холінолітика та  $\beta_2$ -агоніста тривалої дії або монотерапію холінолітиком

тривалої дії, оскільки обидва підходи є ефективними для запобігання загострень ХОЗЛ (ступінь 1C).

24. Для пацієнтів зі стабільним перебігом ХОЗЛ експерти рекомендують комбінацію  $\beta_2$ -агоніста тривалої дії та інгаляційного кортикостероїда або монотерапію холінолітиком тривалої дії, оскільки обидва підходи є ефективними для запобігання загострень ХОЗЛ (ступінь 1C).

25. Експерти припускають, що у пацієнтів зі стабільним перебігом ХОЗЛ можуть використовуватись потрібна комбінація холінолітика тривалої дії,  $\beta_2$ -агоніста тривалої дії та інгаляційного кортикостероїда або монотерапія холінолітиком тривалої дії, оскільки обидва підходи є ефективними для запобігання загострень ХОЗЛ (ступінь 2C).

**Чи дозволяє системна терапія попередити або знизити ризик розвитку загострень ХОЗЛ?**

26. Для пацієнтів з ХОЗЛ від помірнього до тяжкого ступеня та одним чи більше помірним чи тяжким загостреннями в анамнезі у попередній рік, незважаючи на оптимальну підтримуючу інгаляційну терапію, експерти пропонують тривале використання макролідів для запобігання загострень ХОЗЛ (ступінь 2A).

27. Для пацієнтів, що проходять лікування загострення ХОЗЛ в амбулаторних чи госпітальних умовах, експерти пропонують використання системних (пероральних чи внутрішньовенних) кортикостероїдів для попередження госпіталізації з приводу повторного загострення на протязі перших 30 днів (ступінь 2B).

28. Експерти впевнені, що у пацієнтів, які проходять лікування загострення ХОЗЛ в амбулаторних чи госпітальних умовах, використання системних (пероральних чи внутрішньовенних) кортикостероїдів не попереджає госпіталізації з приводу повторного загострення пізніше 30 днів після початкового загострення (ступінь 1A).

29. Для пацієнтів з ХОЗЛ від помірнього до тяжкого ступеня та хронічним бронхітом або принаймні одним загостренням за останній рік експерти пропонують використання рофлуміласту з метою попередження загострень ХОЗЛ (ступінь 2A).

30. Експерти пропонують у пацієнтів зі стабільним ХОЗЛ використовувати пероральний теофілін повільного вивільнення двічі на день для попередження загострень ХОЗЛ (ступінь 2B).

31. Для пацієнтів з ХОЗЛ від помірнього до тяжкого ступеня та двома чи більше загостреннями в анамнезі за останні два роки експерти пропонують лікування пероральним препаратом N-ацетилцистеїну для попередження загострень ХОЗЛ (ступінь 2B).

32. Експерти припускають, що у амбулаторних пацієнтів з ХОЗЛ, які продовжують страждати на загострення, незважаючи на максимальну терапію, спрямовану на їх попередження, використання перорального карбоцистеїну може бути корисним для профілактики загострень, якщо таке лікування доступне (положення без ступеня доказовості, на основі консенсусу).

33. Експерти не рекомендують використання статинів у пацієнтів з ХОЗЛ від помірнього до тяжкого ступеня та ризиком загострень з метою їх попередження (ступінь 1B).

**Ступінь рекомендації:**

1A – сильна рекомендація, докази високої якості  
1B – сильна рекомендація, докази середньої якості  
1C – сильна рекомендація, докази низької або дуже низької якості  
2A – слабка рекомендація, докази високої якості  
2B – слабка рекомендація, докази середньої якості  
2C – слабка рекомендація, докази низької або дуже низької якості  
**Сильна рекомендація:** вигода явно переважає ризики чи навпаки  
**Слабка рекомендація:** вигода тісно пов'язана з ризиками

За наявності сильної рекомендації (рівень 1) експерти використовують формулювання «(не) рекомендуємо»/«впевнені», слабкої (рівень 2) – «(не) пропонуємо»/«припускаємо».

Підготувала **Наталія Міщенко**



## Системные кортикостероиды для лечения обострений хронического обструктивного заболевания легких

**Обострения хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ) являются основной причиной госпитализации и смертности пациентов с данной патологией. Они способствуют долгосрочному снижению функции легких, физической активности и качества жизни больных. Наиболее частыми причинами обострений ХОЗЛ являются инфекции, а лечение обычно включает антибиотики, бронхолитики и кортикостероиды в качестве системных противовоспалительных средств. Целью данного обзора Кокрановского сотрудничества была оценка роли системных кортикостероидов, вводимых перорально или парентерально, в лечении обострений ХОЗЛ, а также сравнение эффективности парентерального и перорального пути введения.**

### Обоснование терапевтического вмешательства

Выраженность воспаления в дыхательных путях значительно возрастает во время обострений ХОЗЛ, на что указывает увеличение количества нейтрофилов, лимфоцитов и эозинофилов в дыхательных путях и мокроте (Pari et al., 2006; Bathoorn et al., 2008; Falk et al., 2008). При ХОЗЛ также наблюдается системный воспалительный ответ с повышением в крови уровня многочисленных медиаторов воспаления как при стабильном течении заболевания, так и особенно при обострениях. Например, во время обострений ХОЗЛ установлено значительное повышение концентрации в крови такого известного маркера воспаления, как С-реактивный белок (Falk et al., 2008).

Предполагается, что механизмами клинического улучшения функции легких у людей, получавших кортикостероиды во время обострений ХОЗЛ, являются уменьшение выраженности воспаления в дыхательных путях и их отека (Wedzicha et al., 2000).

### Материалы и методы

Авторы проводили поиск соответствующих исследований в базах данных Cochrane Airways Group Specialised Register of Trials, MEDLINE и CENTRAL (Cochrane Central Register of Controlled Trials), а также в списках литературы релевантных статей. Последний поиск выполнен в мае 2014 года.

Включению в обзор подлежали рандомизированные контролируемые испытания, в которых сравнивали применение кортикостероидов перорально или парентерально с соответствующим плацебо или пероральными и парентеральными кортикостероидами между собой в лечении пациентов с обострениями ХОЗЛ. Другие вмешательства (например, бронхолитики и антибиотики) были стандартизированы для обеих групп. Авторы исключали клинические исследования с участием пациентов с обострениями бронхиальной астмы.

Для анализа использовали стандартные методологические приемы, принятые Кокрановским сотрудничеством.

### Основные результаты

Критериям включения соответствовали 16 исследований (n=1787) по сравнению системных кортикостероидов с плацебо, из которых в 13 исследованиях были представлены необходимые для анализа данные (n=1620). Что касается сравнения пероральных и парентеральных кортикостероидов, то критериям включения соответствовали 4 таких исследования (n=298), из которых три представили нужные данные (n=239). Средний возраст участников с ХОЗЛ составил 68 лет. Мужчин было 82%. Исходный средний показатель объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>) составил 40% от должного (6 исследований, n=633).

Авторы оценили риск систематических ошибок, связанных с отбором пациентов, выявлением исхода, выбыванием участников и отчетностью, как низкий или неопределенный для всех исследований. Риск систематической ошибки, связанной с ходом исследования, был оценен как высокий в одном исследовании, посвященном сравнению системных кортикостероидов с контролем, и в двух исследованиях по сравнению внутривенных и парентеральных кортикостероидов.

Системные кортикостероиды снижали риск терапевтической неудачи более чем наполовину по сравнению с плацебо по данным 9 исследований (n=917) при средней продолжительности лечения 14 дней (ОР 0,48 с 95% ДИ от 0,35 до 0,67). Доказательства были классифицированы как имеющие высокое качество. Было рассчитано, что для предупреждения одной случая терапевтической неудачи необходимо пролечить системными кортикостероидами 9 человек (95% ДИ от 7 до 14).

Подгрупповой анализ, в котором оценивалось снижение риска терапевтической неудачи в период с 7 по 30 день по данным 6 госпитальных исследований (n=680) с длительностью лечения более чем три дня, показал сопоставимые с общим анализом результаты (ОР 0,46; 95% ДИ от 0,3 до 0,69), без значимой гетерогенности. По данным двух амбулаторных исследований (n=167), вероятность терапевтической неудачи с 14 по 30 день была также ниже при

назначении системных кортикостероидов по сравнению с плацебо (ОР 0,37; 95% ДИ от 0,19 до 0,72).

Кроме того, по результатам двух исследований (n=415) были получены доказательства среднего качества относительно снижения частоты рецидивов в течение первого месяца при лечении системными кортикостероидами (ОР 0,78; 95% ДИ от 0,63 до 0,97).

По данным 12 исследований (n=1319), 30-дневная смертность при использовании системных кортикостероидов не отличалась от группы контроля (ОР 1,00; 95% ДИ от 0,60 до 1,66).

Также были показаны достоверные преимущества системных кортикостероидов в отношении улучшения показателя ОФВ<sub>1</sub> в течение первых 72 часов (7 исследований; n=649; средняя разница – 140 мл; 95% ДИ от 90 до 200), хотя в более поздние сроки значимых различий отмечено не было.

Влияние на выраженность одышки (в целом и при выполнении определенной деятельности – разговоре, одевании, купании, прогулках) оценивали по шкале Борга и визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Лечение системными кортикостероидами существенно уменьшило выраженность одышки по данным объединенного анализа трех исследований (n=178; стандартизованная средняя разница – 0,35; 95% ДИ от 0,05 до 0,64), при незначительной гетерогенности результатов.

Применение системных кортикостероидов по сравнению с плацебо существенно повышало оксигенацию артериальной крови по данным 3 исследований (n=233; средняя разница PaO<sub>2</sub> – 3,71 мм рт. ст. при 95% ДИ от 0,55 до 6,88), без существенной гетерогенности результатов. В этих трех госпитальных исследованиях и еще одном, проведенном в отделении интенсивной терапии (Alia et al., 2011), было также отмечено снижение PaCO<sub>2</sub> при лечении кортикостероидами по сравнению с плацебо (n=316, средняя разница: –2,21 мм рт. ст. с 95% ДИ от –3,84 до –0,58), при умеренной гетерогенности между исследованиями.

Вероятность нежелательных явлений повышалась при применении кортикостероидов (ОР 2,33; 95% ДИ от 1,59 до 3,43). В целом на каждые шесть человек, получавших системные кортикостероиды, отмечался один дополнительный случай побочных эффектов (95% ДИ от 4 до 10). В частности, был повышен риск гипергликемии (ОР 2,79; 95% ДИ от 1,86 до 4,19).

В то же время, по данным двух госпитальных исследований и одного клинического испытания в условиях отделения интенсивной терапии, риск артериальной гипертензии не отличался при применении кортикостероидов и плацебо (n=274; ОР 1,20; 95% ДИ от 0,44 до 3,25), при умеренной гетерогенности результатов. Также, по данным двух исследований, при использовании системных кортикостероидов по сравнению с плацебо существенно не отличался риск желудочно-кишечных кровотечений (n=300, ОР 0,93; 95% ДИ от 0,12 до 6,91) и вентилятор-ассоциированной пневмонии (n=300; ОР 1,23; 95% ДИ от 0,44 до 3,40).

Общая продолжительность стационарного лечения была достоверно меньше при применении кортикостероидов (средняя разница –1,22 дня; 95% ДИ от –2,26 до –0,18), в то время как различий по продолжительности пребывания в отделениях интенсивной терапии отмечено не было.

Сравнение парентерального и перорального применения системных кортикостероидов не обнаружило достоверной разницы по первичным конечным точкам (риск терапевтической неудачи, частота рецидивов и смертность), как и по всем вторичным конечным точкам. В одном исследовании было отмечено повышение частоты гипергликемии при парентеральном применении по сравнению с пероральным (ОР 4,89; 95% ДИ от 1,20 до 19,94).

### Выводы авторов

Имеются высококачественные доказательства эффективности лечения обострений ХОЗЛ пероральными или парентеральными системными кортикостероидами в отношении снижения риска терапевтической неудачи, частоты рецидивов в течение первого месяца и сокращения длительности госпитализации, раннего улучшения функции легких и уменьшения выраженности симптомов. Не доказаны преимущества парентерального пути введения кортикостероидов перед пероральным в отношении риска терапевтической неудачи, рецидива или смерти. При использовании системных кортикостероидов возрастает частота нежелательных явлений, в большей степени при парентеральном применении по сравнению с пероральным.

Сокращенный перевод с англ. **Натали Мищенко**  
Список литературы находится в редакции.  
Walters J.A.E., Tan D.J., White C.J., Gibson P.G., Wood-Baker R., Walters E.H. Systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 9. Art. No.: CD001288.

**Таблица. Основные результаты обзора: сравнение системных кортикостероидов с плацебо при обострениях ХОЗЛ**

Конечные точки	Сравнительный риск (95% ДИ)		Относительный эффект (95% ДИ)	Количество участников (исследований)	Качество доказательств (GRADE)	Комментарии
	Ожидаемый риск (в контрольных группах)	Соответствующий риск в группе вмешательства (системные кортикостероиды)				
Терапевтическая неудача Необходимость интенсификации терапии, обращения за неотложной помощью, госпитализации Наблюдение: 3-30 дней	276/1000	154/1000 (118-203)	ОР 0,48 (0,35-0,67)	917 (9 исследований)	высокое	–
Рецидив Лечение по поводу обострения ХОЗЛ или повторная госпитализация Наблюдение: 1-4 мес	215/1000	174/1000 (122-242)	ОР 0,77 (0,51-1,17)	596 (5 исследований)	среднее	В 2 исследованиях (n=415) частота рецидивов в течение первого месяца была ниже при применении системных кортикостероидов по сравнению с плацебо (ОР 0,78; 95% ДИ от 0,63 до 0,97)
Улучшение функции легких – ранний эффект Абсолютное значение или изменение ОФВ <sub>1</sub> (л) Наблюдение: 3 дня	Средний показатель ОФВ <sub>1</sub> в группах контроля варьировал от 0,77 до 0,91 л	Среднее раннее улучшение функции легких в группе вмешательства было на 0,14 л больше (0,09-0,20)	–	649 (7 исследований)	высокое	–
Уменьшение выраженности одышки – ранний эффект По шкале Борга или ВАШ Наблюдение: 3 дня	Среднее изменение выраженности одышки в контрольной группе составило 1,8 балла по шкале Борга и 1,5 балла по ВАШ	Среднее раннее уменьшение выраженности одышки в группе вмешательства было на 0,35 стандартного отклонения выше (от 0,05 до 0,64)	–	178 (3 исследования)	среднее	Величина эффекта по шкале Борга составила 0,93 балла с 95% ДИ от 0,18 до 1,7; по ВАШ – 5,24 балла с 95% ДИ от 0,75 до 9,59
Нежелательные явления Наблюдение: 2-26 недель	285/1000	481/1000 (388-577)	ОР 2,33 (1,59-3,43)	736 (8 исследований)	высокое	–
Гипергликемия	124/1000	282/1000 (208-371)	ОР 2,79 (1,86-4,19)	804 (6 исследований)	высокое	–

# Місце спіраміцину в лікуванні інфекцій дихальних шляхів: що ми пам'ятаємо, а що — забули?

Вчитися – все одно що плисти проти течії:  
зупинився на хвилину – і тебе віднесло назад.  
Китайське прислів'я

Історії відомо не дуже багато прикладів препаратів-довгожителів. Як правило, у процесі практичного застосування ліків виявляються нові (не завжди безпечні) ефекти або на зміну їм приходять засоби-аналоги із удосконаленими характеристиками. Спіраміцин – один із антибіотиків, які не тільки витримали випробування часом, але й зберегли високу актуальність у лікуванні респіраторних інфекцій бактеріальної етіології.

«Спіраміцин заслуговує того, щоб про нього говорили», – підкреслила доцент кафедри фізіотерапії та пульмонології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (м. Київ), кандидат медичних наук Людмила Володимирівна Юдіна в рамках майстер-класу для профільних спеціалістів та лікарів первинної ланки, що відбувся 20 січня в м. Києві. Дійсно, препарат із більш ніж піввіковою історією має всі підстави пишатися власними досягненнями: накопичений значний досвід практичного застосування зазначеного макроліда в лікуванні бактеріальних інфекцій верхніх та нижніх дихальних шляхів (гострого бронхіту, пневмонії, загострень бронхіальної астми та ін.). У період спалаху так званого каліфорнійського грипу, викликаного штамом вірусу А/Н1N1, у 2009 р. спіраміцин з успіхом використовувався клініцистами для купірування ускладнень захворювання. За словами спеціалістів, сьогодні цей антибіотик переживає період відродження.

Крім неодноразово доведених ефективності та безпеки, до його переваг відносять високу активність щодо респіраторних патогенів, що особливо важливо в нинішніх умовах прогресуючого підвищення антибіотикорезистентності збудників, яку експерти описують як «антибактеріальна криза».

Доповідач детально зупинилася на перевагах та особливостях як класу макролідів у цілому, так і спіраміцину зокрема.

– На жаль, передумови до виникнення штамів бактерій, стійких до лікування антибіотиками, створюють не тільки біологічні фактори, а й причини, асоційовані з нераціональним їх застосуванням. Що пацієнти знають про антибіотики? Певне уявлення про рівень поінформованості про проблему середньостатистичної людини можна скласти, вивчивши результати опитування, виконаного S.D. Boyd у 2008 р.: 45% пацієнтів стверджували, що антибактеріальні засоби впливають на віруси; 13% вважали їх більш ефективними, ніж аспірин; 53% повідомили, що використовують антибіотики при застуді, а 24% – при діарей; лише 46% опитаних знали, що вплив препаратів цього класу обмежується впливом на бактерії. При цьому згідно з оцінками американських експертів більше половини випадків застосування антибіотиків були нераціональними або здійснювалися без рекомендації лікаря. Слід зазначити, що для розуміння ситуації щодо самолікування антибактеріальними засобами в Україні не обов'язково апелювати до зарубіжних даних: часті випадки, коли своєю «експертною» думкою з приводу того, коли і який антибіотик краще призначити, зі мною діляться водії таксі, консультанти в магазинах і т. п.

Відкриття антибіотиків стало, без сумніву, одним із найяскравіших світових досягнень ХХ століття. Однак поступово результативність нашої зброї проти бактерій почала знижуватися, що зумовило початок «гонки озброєнь», яка не припиняється й досі, щодо розробки нових класів антибактеріальних молекул. У 1952 р. був створений еритроміцин, проте широке застосування препарату при гострих респіраторних вірусних інфекціях дискредитувало його терапевтичні ефекти і, звичайно ж, негативно вплинуло на показники стійкості. 1955 р. ознаменувався появою спіраміцину, а 1970-1980 рр. – синтезом нових макролідів.

Макроліди відрізняються за походженням та хімічною будовою, їх умовна класифікація представлена в таблиці.

14-членні	15-членні	16-членні
Природні (еритроміцин, олеандоміцин)	Напівсинтетичні (азитроміцин)	Природні (спіраміцин, джозаміцин, мідекаміцин)
Напівсинтетичні (рокситроміцин, кларитроміцин)		Напівсинтетичні (мідекаміцину ацетат)

У зв'язку зі збільшенням частоти інфекцій, викликаних атипичними патогенами, і підвищенням стійкості збудників (у тому числі *Streptococcus pneumoniae*) до  $\beta$ -лактамінів у 1990-х рр. інтерес клініцистів до макролідів помітно зріс. Крім того, ці препарати характеризуються хорошою переносимістю, високою ефективністю при гострих неускладнених інфекціях бактеріальної етіології порівняно з такою  $\beta$ -лактамінів і здатністю проникати всередину клітини і, відповідно, впливати на атипичні мікроорганізми, що вважається додатковою перевагою.

З огляду на те що всі макроліди мають однаковий механізм дії, виникає закономірне питання: чи існують між ними будь-які суттєві відмінності? Безумовно. І за багатьма параметрами спіраміцин (Роваміцин®) має переваги над іншими засобами цього класу.

## Спіраміцин: складові успіху

**Фармакокінетичні характеристики.** Механізм впливу макролідів на бактерії полягає у блокуванні синтезу білка на рівні 50S-субодиниці рибосом. Залежно від концентрації препарату реалізується бактерицидна або бактеріостатична дія. Ще раз нагадаю, що перевага макролідів – здатність проникати всередину клітини (вони захоплюються макрофагами із кровоносного русла, переносяться в міжклітинний простір, а потім потрапляють у клітину). За фармакокінетичними характеристиками спіраміцин посідає так звану золоту середину в групі макролідів. Крім того, він:

- стійкий до впливу кислого середовища шлунка;
- не взаємодіє із системою цитохрому P450, що забезпечує низьку ймовірність лікарських взаємодій;
- ліпофільний, створює високі тканинні та клітинні концентрації, що зберігаються тривалий час (кілька днів);
- може використовуватися на будь-якому терміні вагітності (але не застосовується в період лактації!);
- має подвійний шлях виведення (печінкою – на 86%, нирками – на 14%), що дає змогу призначити препарат навіть пацієнтам із нирковою недостатністю;
- не потребує корекції дози;
- зручний у застосуванні.

**Антибактеріальна активність.** Макроліди поряд з тетрациклінами і фторхінолонами здатні впливати на атипову флору (*Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella* spp., *Chlamydia pneumoniae*). Спектр активності спіраміцину охоплює грампозитивні коки (*S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *Staphylococcus* spp., крім метицилінпродукуючих штамів); грамнегативні коки (*M. catarrhalis*); грамнегативні палички (*H. influenzae* – помірна активність); внутрішньоклітинні збудники (*Bordetella pertussis*, *M. pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *C. pneumoniae*).

На відміну від 14-членних макролідів (еритроміцину, кларитроміцину) спіраміцин зв'язує не один, а три доменні 50S-субодиниці мікробної рибосоми, що пов'язано з більш стійким антибактеріальним ефектом.

Активність макролідів щодо пневмококів вивчалася в рамках дослідження ПеГАС у 1999-2005 рр. Воно продемонструвало найнижчий рівень селекції штамів *S. pneumoniae* до спіраміцину (рис.).

Доведено, що найбільш простий та результативний спосіб обмежити подальше поширення антибіотикорезистентних штамів збудників – раціонально

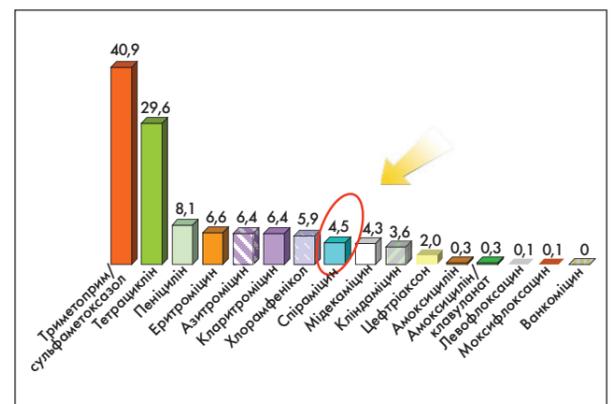


Рис. Резистентність *S. pneumoniae* до антибіотиків різних груп у РФ у 2004-2005 рр.

використовувати наявні в арсеналі лікаря антимікробні засоби. В іншому випадку уже через кілька десятиліть людство може знову стати беззахисним перед натиском бактерій.

Виділяють 2 основних механізми набутої резистентності до макролідів – ефлюкс (активне виведення антибіотика з мікробної клітини) та модифікація мішені (метилювання). Ефлюкс характерний для штамів *S. pneumoniae* та *S. pyogenes*. На відміну від 14- і 15-членних макролідів 16-членні препарати (зокрема, спіраміцин) не зазнають виштовхування із клітини (С.В. Сидоренко і соавт., 2014).

Більше того: спіраміцин активний щодо 75% штамів *S. pyogenes* та *S. pneumoniae*, резистентних до 14- і 15-членних макролідів. Відповідно, у низці випадків призначення спіраміцину хворим, у яких терапія азитроміцином або кларитроміцином не забезпечила суттєвого покращення, може бути доцільним. При М-фенотипі (ефлюксі) 14- та 15-членні макроліди не ефективні, тоді як 16-членні представники класу зберігають активність.

Модифікування мішені за рахунок метилювання рибосом може бути конститутивним (формується стійкість до всіх макролідів і лінокзамідів) та індукбельним (16-членні макроліди реалізують терапевтичні ефекти).

Перевага природних макролідів над напівсинтетичними – активність проти *S. pneumoniae* та *S. pyogenes*, резистентних до еритроміцину і напівсинтетичних антибіотиків цього класу.

Пацієнти з підозрою на наявність мікрофлори, стійкої до еритроміцину, азитроміцину, кларитроміцину (часте призначення в анамнезі, незадовільний ефект терапії) можуть бути успішно проліковані препаратом Роваміцин® (А.М. Попкова, А.Л. Верткин, 2000).

Роваміцин® добре проникає в тканини респіраторного тракту і створює там концентрації, які значно перевищують мінімальні пригнічувальні концентрації для основних респіраторних збудників. Максимальний вміст спіраміцину в тканинах реєструється вже через 30 хв після прийому.

**Переносимість.** Роваміцин® не має спорідненості до мотиліну – гормону, який регулює перистальтику шлунково-кишкового тракту, а також не впливає на представників родини Enterobacteriaceae, що забезпечує мінімальний ризик діареї. Як підкреслює академік Ю.І. Фещенко, не відмічено стимулюючого впливу Роваміцину на моторику шлунково-кишкового тракту і розвитку диспепсичних проявів.

Профіль гастроінтестинальної безпеки антибіотика Роваміцин® краще такого 14-членних макролідів (хороша переносимість спіраміцину та еритроміцину спостерігається у 73 vs 40% пацієнтів відповідно).

Ризик лікарських взаємодій у препараті Роваміцин® значно нижчий, ніж у багатьох інших макролідів, завдяки відсутності взаємодії з цитохромом P450.

Активність щодо основних респіраторних збудників, включаючи атипичні, сприятливий профіль безпеки та сприятливі фармакокінетичні властивості – ті три кити, які визначають популярність спіраміцину в терапії бактеріальних інфекцій дихальних шляхів.

Підготувала Ольга Радучич

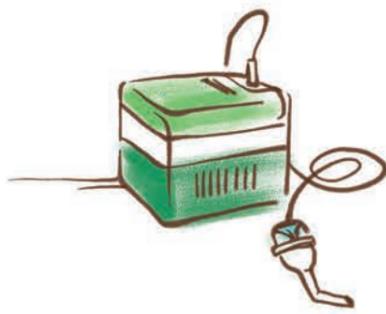




Препарат для  
ухода за слизистой  
респираторного тракта.  
**ОСОБЕННО АКТУАЛЬНО**  
для детей дошкольного  
возраста

Высокоэффективная  
муколитическая  
терапия при  
муковисцидозе  
и бронхиолитах

Муколитик  
для широкого спектра  
заболеваний органов  
дыхания: бронхиты,  
пневмонии, ХОЗЛ, БА

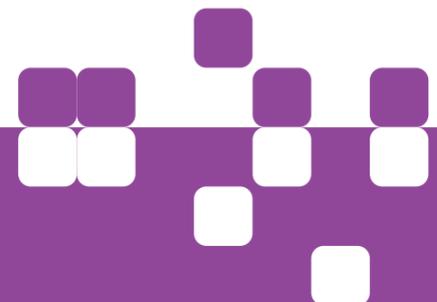


РС МОЗ УКРАЇНИ № 14425/2014 от 05.12.2014

**ЮРІЯ·ФАРМ**

03680, г. Киев, ул. Н. Амосова, 10  
тел./факс: 044-275-01-08; 275-92-42

[www.uf.ua](http://www.uf.ua)



## Вот в чем «соль»

**Значение солевых растворов (СР) в медицине переоценить сложно. Без них не обходится практически ни одно лечебное мероприятие, поскольку хорошо известное электролитное сочетание «Na и Cl» – основа человеческого гомеостаза. Внедрение в медицинскую практику небулайзера – прибора, который формирует и распыляет лекарственное вещество в виде аэрозоля, – значительно расширило горизонты ведения больных с заболеваниями органов дыхания.**

### Сила двойного притяжения

Несмотря на всю свою внешнюю простоту, «соленая вода», поступающая в дыхательные пути в виде мелкодисперсного «облака», позволила значительно облегчить страдания широкому спектру больных с легочной патологией. В основном положительный эффект СР достигается за счет улучшения мукоцилиарного клиренса и реологии (эластичности и вязкости) слизистого секрета, что влияет на улучшение функции легких и частоту легочных обострений, хотя в последнее время вскрываются все новые и новые точки их приложения.

Успешный опыт использования ингаляций СР отмечен у больных с муковисцидозом и бронхитом. Также обсуждается возможность применения ингаляционных СР и у больных с бронхоэктазами, хронической обструктивной болезнью легких (M. Elkins et al., 2011) и даже у пациентов с астмоподобными симптомами (F. Cresta, 2013).

Говоря о «соленой воде», используемой в пульмонологии, следует выделить две группы препаратов: изотонический (0,9% NaCl) и гипертонический (разной – 3-7% – концентрации) растворы. Последний, как известно, обладает существенно большим осмотическим давлением, чем физиологический, поэтому способен оказывать более выраженное действие. Об этом свидетельствуют и множество работ, которые акцентируют внимание на четкой взаимосвязи между повышением концентрации СР и усилением его терапевтического эффекта, проявляющемся в уменьшении дней пребывания пациента в стационаре, более быстром регрессом симптомов и, следовательно, улучшением качества жизни. Хотя имеются работы, где опровергается подобная корреляция. К примеру, в лечении пациентов с бронхоэктазами, которые не обусловлены муковисцидозом, исследователи не нашли преимуществ гипертонического раствора перед изотоническим (C. Nicolson, 2012).

Впервые о том, что на вязкость секрета влияет концентрация распыленного солевого раствора, в 1997 году заявили M. King и соавт. Тогда же M. Robinson заметил, что увеличение солевой концентрации достоверно усиливает мукоцилиарный клиренс. В 2010 году J. Goralski с коллегами показал количественную взаимосвязь между толщиной

слоя жидкости воздухоносного эпителия (airway surface liquid – ASL height) и объемом гипертонического раствора, имеющегося на эпителиальной поверхности легких.

Подобного рода заключения демонстрируют, что гипертонический солевой раствор (ГСР) имеет разнообразные механизмы действия. Изменяя вязкость и эластичность секрета путем нарушения структуры слизистого геля, он демонстрирует муколитические свойства. Данные об усилении ГСР мукоцилиарного клиренса и возможности дополнительной стимуляции кашля свидетельствуют в пользу их мукокинетических качеств (рис.).

Кроме того, в исследованиях *in vitro* показано, что ГСР обладают антиплевочной активностью в отношении синегнойной палочки, что резко снижает ее патогенные возможности (T. Muggau, 2010). Также ГСР способствуют увеличению в пристеночном слое слизи концентрации глутатиона и тиоцианата, которые, как известно, оказывают защитное от окислительного повреждения клеток действие (N. Gould et al., 2010).

Имеются данные и о возможном противовоспалительном эффекте гипертонических растворов, который реализуется посредством деградации интерлейкина-8, вследствие чего происходит снижение хемотаксической активности нейтрофилов (E. Reeves et al., 2011).

### «Облако» жизни

Немаловажным преимуществом ингаляционных ГСР является возможность их применения у маленьких детей. В двойном слепом рандомизированном исследовании, проведенном A. Khanal и соавт. (2015), показано успешное использование 3% ингаляционного гипертонического раствора у пациентов в возрасте 6-24 месяцев с легким и средней тяжести бронхитом, эффективность которого достоверно превосходила возможности 0,9% физраствора. Схожие результаты были продемонстрированы и в работе L. Zhang и соавт. (2013), где сообщается, что 3% ГСР более значимо, чем его изотонический «собрат», снижает длительность пребывания в госпитале детей не старше двух лет с нетяжелым острым вирусным бронхитом (ОВБ), а также улучшает их клиническое состояние.

Важно отметить, что данное заболевание, которое поражает нижний отдел респираторного тракта, является

наиболее частой причиной госпитализации младенцев в стационар. При этом до сих пор не существует единого унифицированного подхода к его лечению. Как отмечает D. De Brasi с коллегами (2010), поддерживающая терапия, адекватные оксигенация и потребленные жидкости остаются стандартом лечения ОВБ. Однако в «Клиническом руководстве по ведению больных с острым бронхитом» (2015), которое регулярно обновляется Национальным институтом здоровья США, солевым растворам уделено большое внимание.

Вместе с тем интерес к ГСР в контексте лечения больных с муковисцидозом еще масштабнее. Использование небулайзерной формы NaCl пациентами с кистозным фиброзом позволило им существенно улучшить свое качество жизни.

При этом, как считает R. Boucher (2007), широкое применение ГСР позволило существенно удешевить лечение пациентов с муковисцидозом, причиной которого является мутация гена, отвечающего за работу муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости.

Из-за нарушения его работы – блокады Cl-каналов – на поверхности воздухоносного эпителия нарушается пропорциональная зависимость между толщиной перилимфарного слоя и количеством слизи в пользу последнего компонента. Нарушение данной пропорции ведет к затруднению мукоцилиарного клиренса (вместе с увеличением количества слизи повышается ее вязкость) и снижению защитных свойств легочного эпителия (резко затрудняются колебания ворсинок). Однако с помощью осмотических рычагов ГСР можно существенно уменьшить вязкость слизи и облегчить клиренс. Высокая концентрация соли обеспечивает осмос воды в слой жидкости воздухоносного эпителия, способствуя, таким образом, регидратации густой вязкой слизи. Благодаря этому частично восстанавливается перилимфарный слой и, как следствие, облегчается клиренс самой слизи. Кроме того, высокая ионная сила ослабляет ионные связи между негативно заряженными гликозаминогликанами и, таким образом, тоже снижает вязкость слизистого секрета (K. Molloy, 2012).

### Команда – «на помощь»

Упомянутая выше взаимосвязь между повышением концентрации СР и усилением его лечебного эффекта была неоднократно продемонстрирована именно у больных с легочной формой муковисцидоза. Однако, наращивая при необходимости в ингаляционной дисперсии уровень концентрации соли, иногда приходится сталкиваться со снижением переносимости лечения, которое проявляется легочным обострением. Как говорится в работе P. Vuonpensiero и соавт. (2010), у 8% пациентов, получавших небулайзерную ГСР-терапию, возникла ее непереносимость, основным проявлением которой был кашель, обусловленный сужением дыхательных путей и их «засоленностью».

Поэтому для повышения толерантности к лечению аэрозольными ГСР и улучшения комплаенса от их использования было предложено сочетать солевые препараты с гиалуроновой кислотой. Гиалуроновая кислота – полисахарид, который можно обнаружить во многих человеческих тканях, – позволяет заблокировать острый бронхоспазм, обусловливаемый эластазой нейтрофилов, а регулируя баланс жидкости в интерстиции легких, облегчить вентиляцию и газовый обмен (F. Cresta et al., 2013).

Именно на уникальной способности гиалуроновой кислоты задерживать жидкость в тканях и основывается предложение ученых использовать этот естественный для человека полисахарид для улучшения переносимости ингаляционной терапии ГСР.

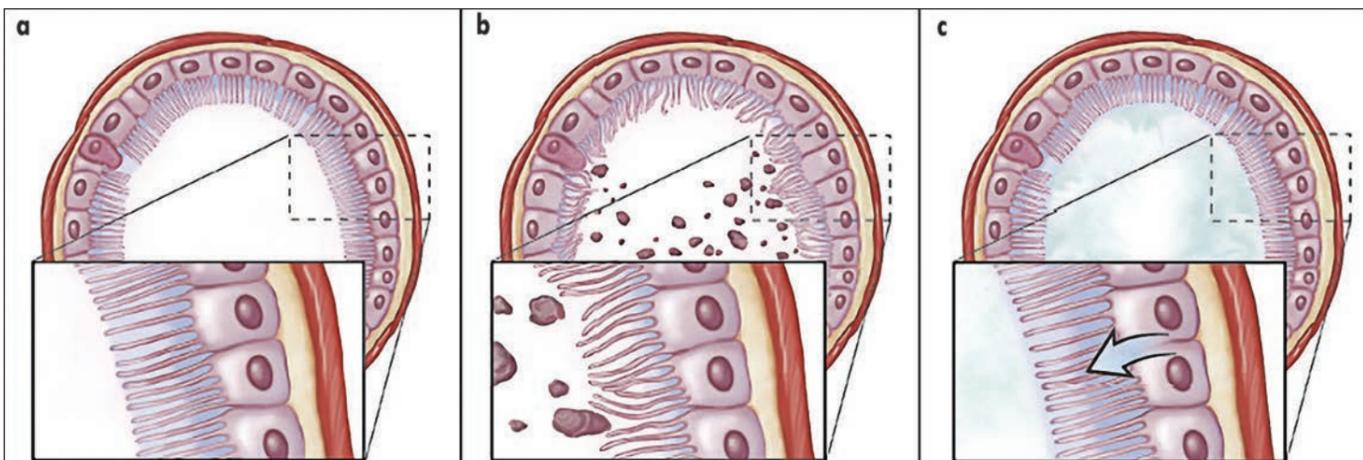
Проведенный в 2014 году системный анализ имеющихся на то время работ позволил K. Look заключить, что ингаляционная комбинация ГСР и гиалуроновой кислоты достоверно улучшает толерантность и эффективность ГСР у больных с кистозным фиброзом. Данная комбинация позволяет уменьшить вкус соли, кашель, легочно-бронхиальную ирритацию и бронхоконстрикцию. Вместе с тем R. Nenna и соавт. (2014) отметили безопасное и эффективное взаимодействие 7% ГСР и 0,1% гиалуроновой кислоты у детей с легким и средней тяжести бронхитом.

Отечественная компания «Юрия-Фарм» предлагает широкую линейку солевых препаратов Лорде, которая на рынке Украины представлена сразу тремя формами. Примечательно, что производитель, следуя современным тенденциям в науке, сочетает в своем детище NaCl и гиалуроновую кислоту.

Первая ингаляционная комбинация – 0,9% натрия хлорида и 0,1% полисахарида – позволяет врачу добиться увлажнения слизистой дыхательного эпителия и мягкого улучшения свойств слизистого секрета. Следующее сочетание – 3% NaCl и 0,1% гиалуроновая кислота – дает возможность получения полноценного муколитического эффекта, который основан на физиологических свойствах ГСР. А присутствие в этом тандеме гиалуроновой кислоты обеспечивает «прикрытие» от нежелательных побочных эффектов основного компонента.

В случае необходимости достижения более ощутимого эффекта компания «Юрия-Фарм» предлагает 7% раствор NaCl, который, как говорилось выше, успешно применяется в мировой практике, демонстрируя свою эффективность и безопасность у пациентов с легочной формой муковисцидоза и при бронхитах. Также следует добавить, что препараты Лорде активно используются и в ЛОР-практике, где наиболее широко применяется физиологический раствор, часто используемый у детей для ирригации верхних дыхательных путей.

Подготовил **Виталий Мохнач**



**Рис. Механизм эффективности гипертонического раствора при бронхиолите: а) нормальная бронхиола: реснички эффективно продвигают жидкость по поверхности дыхательных путей, очищая их от инородных тел и детрита; б) инфицированная бронхиола: обезвоживание поверхности дыхательных путей становится причиной неэффективной работы ресничек, что приводит к накоплению в просвете бронхов слизи и отмерших клеток, их закупорке, развитию ателектазов, дыхательной недостаточности; в) применение гипертонического раствора (>3%): осмотическое давление вызывает секрецию жидкости в просвет бронхов, обеспечивая эффективную работу ресничек и очищение дыхательных путей (B. Alverson, S.L. Ralston, 2011)**

# Антибиотикотерапія і профілактика інфекцій нижніх дихательних путей: клінічно і економічно обґрунтований вибір

В сучасному світі мистецтво лікування полягає в тому, щоб призначити пацієнту оптимальне з точки зору співвідношення ефективності, безпеки, зручності та вартості лікування. На жаль, дотримуватися цього балансу вдається далеко не завжди, особливо в разі проведення антибіотикотерапії. Найчастіше ми переживаємо за ефективність, закриваючи очі на зайві економічні витрати або йдучи на компроміс в питаннях безпеки. Інші ж лікарі, навпаки, ігнорують принципи доказової медицини заради зручності або мнимі безпеки.

Нагадаємо нашим читачам, що такими повинні бути раціональне лікування і адекватна профілактика інфекцій нижніх дихательних путей, ми попросили члена-кореспондента НАМН України, завідувачку кафедри факультетської терапії і ендокринології Дніпропетровської державної медичної академії, доктора медичних наук, професора Татяну Алексєєвну Перцеву.

## Антибактеріальна терапія респіраторних інфекцій: при інших рівних можливостях найпростіше рішення — найкраще

Вибір антибіотика для лікування будь-якого інфекційного захворювання визначається декількома ключовими критеріями: активність в стосовно потенціальних або встановлених збудителів, регіональна епідеміологічна ситуація, клінічна і мікробіологічна ефективність, доказана в контрольованих дослідженнях; вигідний профіль безпеки і хороша переносимість; зручність застосування, забезпечує хороше дотримання; оптимальне співвідношення вартості-ефективності.

В більшості випадків стартової емпіричної терапії в небагаторічкових інфекцій нижніх дихательних путей з урахуванням усіх перелічених критеріїв вибором є амоксицилін.

По-перше, найчастішим збудителем респіраторних інфекцій у всіх вікових групах є пневмокок (*Streptococcus pneumoniae*), який не продукує β-лактамази і характеризується високою чутливістю до амоксициліну. Згідно з даними М.Р. Jacobs і співавт. (2000) чутливість пневмокока до даного антибіотика може досягати 99%. Крім того, амоксицилін проявляє достатню високу активність в стосовно багатьох інших респіраторних патогенів, зокрема *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*.

По-друге, амоксицилін довів свою високу ефективність в клінічних дослідженнях. Так, наприклад, за результатами дослідження J.R. Jardim і співавт. (2003), ефективність амоксициліну в якості препарату першої лінії при емпіричному лікуванні небагаторічкової пневмонії (ВП) становила 91,7%. В подвійному сліпому дослідженні W. Kietmann і співавт. (1993) амоксицилін продемонстрував високу клінічну (98%) і мікробіологічну ефективність (91%) у пацієнтів з обструкцією хронічного бронхіту.

По-третьє, амоксицилін вважається одним з найбільш безпечних антибіотиків. В частині, він дозволено до застосування у дітей всіх вікових груп, включаючи новонароджених, а також у вагітних (клас безпеки В за класифікацією FDA).

По-четверте, він застосовується перорально курсом, як правило, 5-7 днів, що достатньо зручно для пацієнтів.

Благодаря переліченим вище перевагам амоксицилін включено в якості препарату вибору для стартової емпіричної терапії в багатьох міжнародних і національних рекомендаціях по лікуванню інфекцій верхніх і нижніх дихательних путей.

Так, згідно з національним протоколом лікування небагаторічкової пневмонії (ВП), затвердженому Приказом МЗ України № 128 від 19.03.2007, вибір стартового антибіотика при цьому захворюванні здійснюється, як правило, емпірично і залежить від тяжкості захворювання, віку пацієнта, наявності супутньої патології і інших модифікуючих факторів ризику. На основі оцінки цих факторів пацієнтів розділяють на 4 клінічні групи. Основну частину хворих ВП

складають пацієнти I групи, яких можна лікувати амбулаторно (нетяжке перебіг, відсутність супутніх захворювань і інших модифікуючих факторів). Препаратами першої лінії у цій групі хворих є амоксицилін або макролід в якості монотерапії перорально. З урахуванням більш високої активності в стосовно пневмокока багато експертів вважають доцільним починати терапію з амоксициліну, резервуючи макроліди для випадків алергії на пеніциліни або для пацієнтів, недавно застосовували β-лактами.

Для лікування інфекційного загострення ХОЗЛ, згідно з національним протоколом лікування, затвердженому Приказом МЗ України № 555 від 27.06.2013, препаратами вибору є амоксицилін або амоксицилін/клавуланат. В якості альтернативних препаратів можуть бути призначені цефуроксим, макролід (азитроміцин, кларитроміцин) або респіраторний фторхінолон (левофлоксацин, моксифлоксацин).

Найбільш поширеною помилкою при лікуванні інфекцій нижніх дихательних путей є початок емпіричної терапії з більш сильного антибіотика, стосовно до препаратів другої лінії (захисні пеніциліни, цефалоспорины і навіть респіраторні фторхінолоны), а також призначення ін'єкційних форм антибактеріальних препаратів в тих випадках, коли показані їх пероральні форми. Зовсім не рідко, коли у пацієнтів з ВП, до яких відносяться I або II клінічної групи, лікування починають з ін'єкційного цефалоспорины III покоління.

Желание лікаря підстрахуватися зрозуміло, але не виправдане. На справу така тактика не підвищує ефективності лікування, збільшує його вартість і сприяє більш швидкому формуванню стійкості мікроорганізмів до препаратів резерву.

Важко розуміти, що неадекватна антибіотикотерапія призводить до збільшення ризику небагаторічкових наслідків, в тому числі смерті. Так, ретроспективний аналіз 62 медичних карт стаціонарних пацієнтів (середній вік 56±15,24 роки), померлих від ВП, показав, що адекватна антибактеріальна терапія була призначена лише в 18% випадків. Інтересно, що лідером призначень виявився цефтріаксон (66,1% випадків), а в 14,5% випадків не були призначені полусинтетичні амінопеніциліли при наявності показань до їх застосування. В виявленні перелічених помилок фігурували нерациональна комбінація препаратів (58%), неправильна частота прийому (33%), некоректна заміна антибіотика (33%), неправильні дози (19%), неадекватний спосіб введення (18%), пізніше початок терапії (8%), недостатня тривалість прийому антибіотика (1,6%) (Р.Ф. Хамитов, 2014).

Сьогодні на фармацевтичному ринку України представлено велика кількість препаратів амоксициліну різних виробників, серед яких вигідно вирізняється Оспамокс. Перевагами цього бренду є висока європейська якість (виробляється з субстанції до упаковки на одному заводі — Кундль, Австрія), широкий вибір форм і доз, включаючи сучасні форми — дисперговані таблетки Оспамокс ДТ.

Відмінною особливістю диспергованих таблеток Оспамокс ДТ — це висока біодоступність в порівнянні з таблетками в оболочці, завдяки чому забезпечується більш висока протимікробна активність. Не менш важливим перевагою є зниження ризику розвитку гастроінтестинальних побічних реакцій.

## Профілактика інфекцій дихательних путей: вибір з позиції доказової медицини

Серед фармакологічних методів профілактики респіраторних інфекцій не так уже багато по-справді ефективних, серед яких — бактеріальні лізати. Ці препарати підвищують фагоцитарну активність альвеолярних макрофагів, збільшують кількість циркулюючих Т-лімфоцитів, стимулюють вироблення секреторного імуноглобуліна А (sIgA) і інтерферона, активують систему комплементу і інші фактори неспецифічного імунітету, що робить доцільним їх прийом при гострих і загостреннях хронічних респіраторних інфекцій для зменшення тяжкості і тривалості симптомів, а також з метою профілактики рецидивів.

Одним з найбільш широко застосовуваних препаратів даного класу є ОМ-85, представлений в Україні препаратом Бронхо-мунал®. Він містить ліофілізований лізат 21 штаму 8 основних бактеріальних респіраторних збудителів — *Streptococcus pneumoniae* (4 штаму), *Staphylococcus aureus* (6 штамів), *Streptococcus pyogenes* (1 штаму), *Streptococcus viridans* (3 штаму), *Haemophilus influenzae* (1 штаму), *Klebsiella pneumoniae* (2 штаму), *Moraxella catarrhalis* (3 штаму), *Klebsiella ozaenae* (1 штаму).

Важко підкреслити, що Бронхо-мунал® включає найбільш широкий спектр бактеріальних лізатів по порівнянню з іншими представниками класу, а високотехнологічний процес його виробництва дозволяє максимально зберегти антигенні властивості лізатів. Препарат приймається перорально і впливає на імунний статус організму за допомогою впливу на пейєрові пляшки слизової оболонки кишечника, забезпечуючи до 70% добової потреби в IgA.

Таким чином, Бронхо-мунал® забезпечує формування надійного системного імунітету проти інфекцій верхніх і нижніх дихательних путей, чого не дозволяють досягти лізати місцевого дії.

Бронхо-мунал® є бактеріальним лізатом з найбільш доказовою базою ефективності і безпеки. В багатьох клінічних дослідженнях він продемонстрував здатність знизити частоту і тривалість епізодів респіраторних інфекцій, потребу в призначенні антибіотиків і частоту госпіталізацій порівнянню з ретроспективним контролем або плацебо.

Наприклад, в багатоцентровому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні J.P. Collet і співавт. (1997) у пацієнтів з ХОЗЛ застосування препарату Бронхо-мунал® супроводжувалося достовірним зниженням частоти госпіталізацій на 30% і тривалості госпіталізацій на 55%.



Т.А. Перцева

В іншому багатоцентровому плацебо-контрольованому дослідженні з участю пацієнтів з ХОЗЛ пожилого віку в групі препарату Бронхо-мунал®, призначеного в доповнення до стандартної базисної терапії, було відзначено зниження кількості загострень на 40% і потреби в прийомі антибіотиків і кортикостероїдів на 28% (B. Otel et al., 1994).

В багатоцентровому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні M. Soler і співавт. (2004) з участю пацієнтів з легким або середньтяжким перебігом ХОЗЛ додавання препарату Бронхо-мунал® до стандартної терапії забезпечило зменшення частоти загострень на 29% (p=0,03) порівнянню з групою плацебо. Різниця була ще більш вираженою у курців і колишніх курців. В цій підгрупі осіб, отримувалих Бронхо-мунал®, загострення виникли на 40% рідше, ніж у отримувалих плацебо (p<0,01).

В подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні J. Li і співавт. (2004), в якому також оцінювали ефективність препарату Бронхо-мунал® у пацієнтів з ХОЗЛ, його застосування привело до достовірного зниження частоти (на 41%), тривалості (на 46%) і тяжкості загострень, потреби в призначенні антибіотиків (на 41%), а також доз бронходилататорів і муколітиків (p<0,05).

Систематичний огляд і метааналіз п'яти рандомізованих клінічних досліджень, проведених в період з 1993 по 2012 г., в які включили 1190 пацієнтів з ХОЗЛ з/без хронічного бронхіту, продемонстрували зниження частоти повторюваних загострень на 28%, а також збільшення періоду між загостреннями на 35% на фоні терапії препаратом Бронхо-мунал® порівнянню з плацебо.

З профілактичної метою Бронхо-мунал® призначають по 1 капсулі в сутки 10-днівним курсом, який повторюють один раз в місяць на протязі трьох місяців поспіль. Желательно починати терапію кожен місяць в один і той же день. В час загострення призначають по 1 капсулі препарату Бронхо-мунал® в сутки в тривалість 10-30 днів поспіль.

Таким чином, на основі наявних даних можна сформулювати наступні положення, стосовно вибору препарату у пацієнтів при лікуванні інфекцій нижніх дихательних путей:

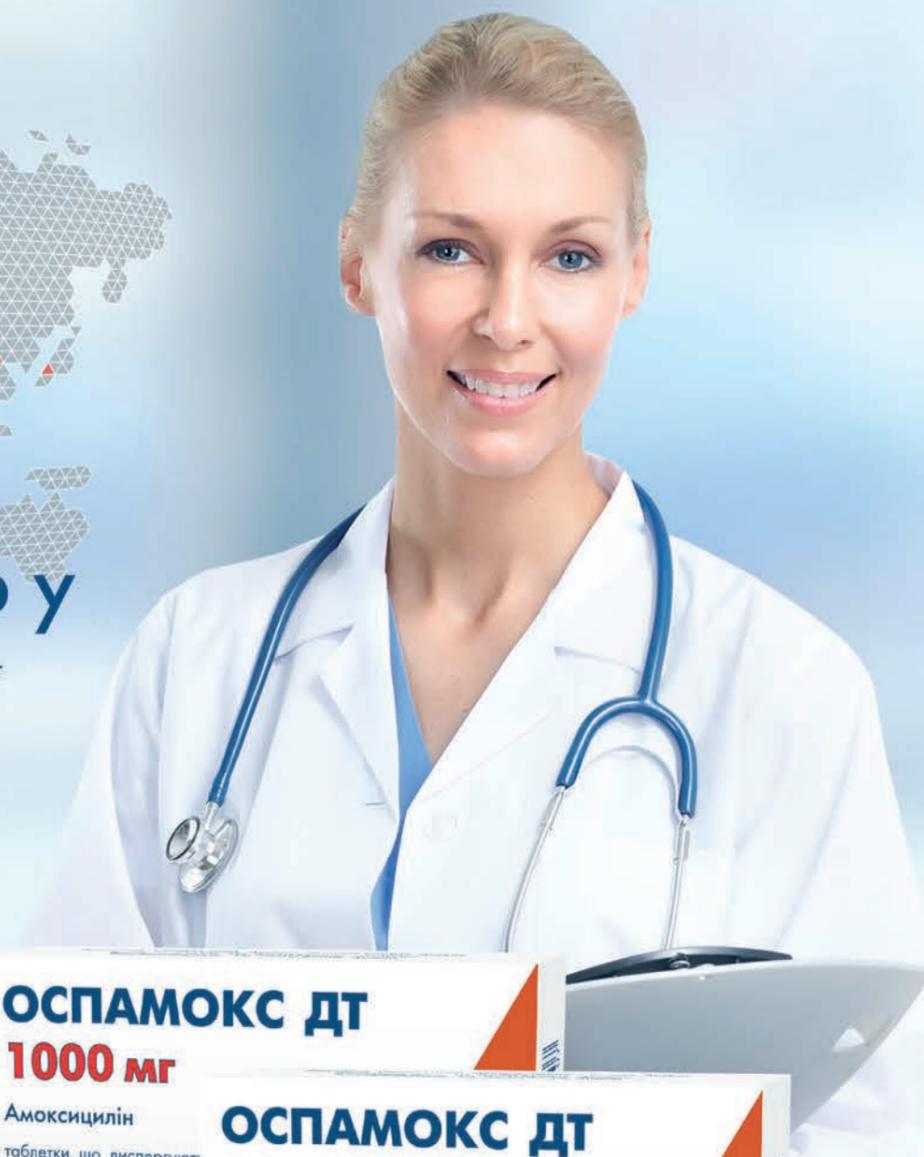
- вибір антибіотика потрібно робити з урахуванням регіональної епідеміологічної ситуації, при цьому в Україні в більшості випадків доцільно застосовувати амоксицилін;
- рекомендується амоксицилін, слід віддавати перевагу сучасним формам, зокрема диспергованим таблеткам, які мають більшу ефективність і безпеку в порівнянні з таблетками в оболочці.

При виборі препарату для профілактики інфекцій дихательних путей важко не врахувати наявності доказової бази, підтверджуючої здатність знизити частоту і тривалість епізодів респіраторних інфекцій, потребу в призначенні антибіотиків і частоту госпіталізацій. Ці критерії відповідають бактеріальним лізатом системного дії.

Підготував Вячеслав Килимчук



# САНДОЗ – світовий лідер у виробництві антибіотиків\*



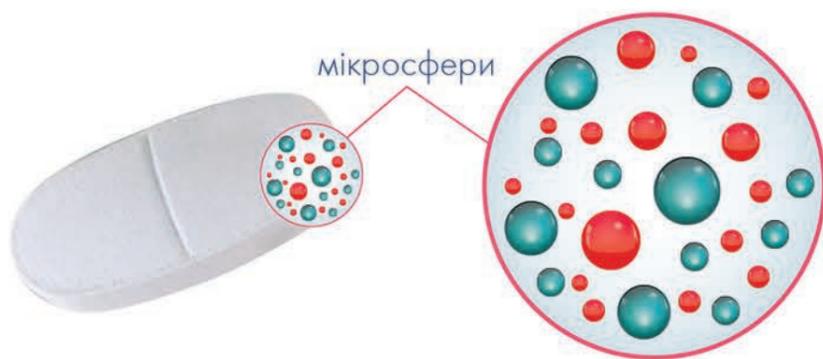
## Оспамокс ДТ

амоксцилін 500мг №12, 1000мг №12

- ✓ **Оспамокс ДТ** - це амоксицилін в зручній розчинній формі, що краще переноситься, з доведеною ефективністю
- ✓ Препарат вибору у лікуванні інфекцій верхніх та нижніх дихальних шляхів<sup>1</sup>
- ✓ Австрійська якість



## ДИСПЕРГОВАНІ ТАБЛЕТКИ Особливості лікарської форми:



### ЕФЕКТИВНІСТЬ

Висока біодоступність препарату<sup>2,3</sup>

### БЕЗПЕКА

Мінімізація небажаних реакцій за рахунок максимально повного всмоктування препарату в тонкому кишечнику<sup>4</sup>

### ЗРУЧНІСТЬ ПРИЙОМУ

Можливість розчинити таблетку та вжити у вигляді розчину<sup>3</sup>

### КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ ДО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ ОСПАМОКС ДТ

**Діюча речовина:** 1 таблетка містить амоксициліну 500 мг або 750 мг, або 1000 мг у формі амоксициліну тригідрату.

**Лікарська форма.** Таблетки, що диспергуються. **Фармакотерапевтична група.** Код АТС J01C A04.

**Показання.** Лікування інфекцій, спричинених чутливими до амоксициліну мікроорганізмами: органів дихання; органів сечостатевої системи; органів травного тракту; шкіри та м'яких тканин. **Діти.** Застосовують для лікування дітей віком від 12 років. Дітям до 12 років рекомендована інша лікарська форма препарату – суспензія.



1. Наказ МОЗ України від 19.03.2007 р. № 128 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія». 2. HU Guoxin, Journal of Huazhong University of Science and Technology, 22 (3): 224-227, 2002. 3. Інструкція для медичного застосування препарату. 4. І. О. Гучев, Р. С. Козлов. Безпечність і ефективність різних лікарських форм амоксициліну клавуланової кислоти при ІНДШ у дорослих: відкрите проспективне рандомізоване дослідження // Пульмонологія. — 2008. — №2.

\*www.sandoz.com

РП МОЗ України: ОСПАМОКС ДТ UA/3975/04/01, UA/3975/04/03

Відпускається за рецептом. Інформація для спеціалістів охорони здоров'я. Лікарські засоби мають побічні реакції. Для докладної інформації дивись інструкцію для медичного застосування препарату. Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представнику заявника за адресою або телефоном: вул. Амосова, 12, м. Київ, 03680, тел. +380 (44) 495-28-66. www.sandoz.ua

4-01-ОСП-РЕЦ-0316

## Целевая денервация легких для лечения ХОЗЛ

Результаты нового клинического исследования дают основания предположить, что целевая денервация легких (Targeted Lung Denervation, TLD) станет эффективным методом лечения пациентов с ХОЗЛ. TLD – бронхоскопическая процедура, основывающаяся на абляции парасимпатических нервов легких, – позволяет блокировать парасимпатические сигналы, уменьшая высвобождение ацетилхолина, вызывающего сужение гладкой мускулатуры бронхов. TLD осуществляется при помощи радиочастотного катетера с двойным охлаждением для минимального повреждения тканей дыхательных путей.

В исследовании длительностью 12 мес приняли участие 22 больных ХОЗЛ, 12 из которых подверглись абляции мощностью 20 Вт, а 10 –

15 Вт. На протяжении 8 дней перед исследованием участники получали тиотропия бромид. Во время ригидной бронхоскопии под общей анестезией в бронхе был размещен и активирован электрод. Каждый участник перенес 2 процедуры абляции с интервалом в 30 дней. После TLD пациенты не нуждались в лекарственных препаратах.

Положительный эффект TLD-терапии – повышение физической выносливости и улучшение качества жизни пациентов (по сравнению с участниками, получавшими медикаментозную терапию) – сохранялся в течение года. Ухудшение течения ХОЗЛ за 12 мес, непосредственно связанное с TLD, наблюдалось у 2 из 22 пациентов. Летальных исходов не отмечалось.

Целевая денервация легких позволяет достичь устойчивого клинического эффекта, что

не представляется возможным при медикаментозной терапии ХОЗЛ. В настоящее время планируется новое масштабное рандомизированное исследование II фазы AI-FLOW-1c использованием для TLD устройства следующего поколения.

Thorax 2015. <http://www.medscape.com/viewarticle/841484>

## Комбинированная терапия ХОЗЛ тиотропием и олодатеролом

В соответствии с результатами клинических исследований TONADO использование двух бронхолитических средств – тиотропия и олодатерола – позволяет более значимо влиять на функцию легких и качество жизни пациентов с умеренной и тяжелой ХОЗЛ по сравнению с применением одного бронходилататора.

Эффективность тиотропия – М-холинолитика длительного действия – была усилена добавлением олодатерола –  $\beta_2$ -агониста с быстрым началом действия и длительным эффектом.

В испытаниях III фазы TONADO 1 и TONADO 2 приняли участие 3100 пациентов с ХОЗЛ (около 75% – мужчины, средний возраст – 64 года), из которых 1033 больных были рандомизированы для получения 5 мкг тиотропия, 1038 – 5 мкг олодатерола, а 1029 – комбинации двух препаратов 1 р/сут на протяжении 52 нед. Около трети пациентов были курильщиками, объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>) у них составлял 1,3-1,4 л. На 12, 24, 40 и 52-й неделе лечения пациенты заполняли анкеты, в которых оценивали состояние своего здоровья по 7-балльной шкале Likert.

Через 24 и 52 нед терапии препаратами средняя рейтинговая оценка была значительно ниже в случае комбинированного лечения, чем при монотерапии ( $p < 0,0001$ ). Прием комбинации лекарственных средств положительно повлиял на общее состояние пациентов, качество повседневной жизни (Респираторный опросник больницы св. Георгия) и индекс одышки (Mahler Baseline Dyspnea Index).

Комбинированная терапия тиотропием и олодатеролом 1 р/сут с применением нового ингаляционного устройства, отличительной особенностью которого является доставка в бронхи значительно большей дозы лекарственного средства по сравнению с порошковыми или дозированными аэрозольными ингаляторами, существенно повышает терапевтическую эффективность двойной бронходилатации. Различия в эффективности комбинированного лечения и монотерапии было незначительно, но статистически значимо.

CHEST 2015: American College of Chest Physicians Meeting. Presented October 27, 2015.

## ХОЗЛ повышает риск возникновения воспалительных заболеваний кишечника

Согласно результатам когортного исследования, опубликованного в журнале European Respiratory, риск возникновения воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) значительно увеличен у лиц с БА или хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ). Кишечный и респираторный эпителий имеет единое эмбриологическое происхождение и схожее анатомическое строение, реализует барьерную функцию.

По мнению ведущего автора исследования П. Брассарда (г. Квебек, Канада), ВЗК и заболевания дыхательных путей могут быть связаны посредством общих патогенетических механизмов развития воспалительного процесса, генетических и экологических факторов. Иммунологическая дисфункция является основным звеном патогенеза как ВЗК, так и заболеваний дыхательных путей (БА и ХОЗЛ). Несмотря на то что ранее уже высказывались предположения о наличии такой связи, в настоящем исследовании впервые было доказано повышение частоты возникновения болезни Крона (БК) и неспецифического язвенного колита (НЯК) у пациентов с БА и ХОЗЛ.

В популяции 136 178 пациентов с БА было выявлено 23,1 случая БК и 8,8 случая НЯК на 100 тыс. человеко-лет; среди 143 904 участников с ХОЗЛ – в среднем 26,2 случая БК и 17 случаев НЯК на 100 тыс. человеко-лет. По сравнению с общей популяцией заболеваемость БК у больных БА и ХОЗЛ была выше на 27 и 55% соответственно. Выраженная связь между ВЗК и БА была зафиксирована в когорте детей младше 10 лет, а между ВЗК и ХОЗЛ – у взрослых в возрасте 50-59 лет.

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о значительном увеличении заболеваемости ВЗК у больных БА и ХОЗЛ по сравнению с общей популяцией. Помимо того, у женщин, страдающих БА, вероятность развития БК выше, чем у мужчин; в то же время мужчины с ХОЗЛ более склонны к развитию НЯК, чем женщины. Если подобные результаты подтвердятся в дополнительных исследованиях, это поможет оптимизировать раннюю диагностику ВЗК и стратегии ведения данного контингента больных.

Eur Respir J. Published online November 19, 2014.

**Беродуал®**  
Фенотерол + Иpratропий  
Комбинированный бронхолитик\*

Беродуал® розчин для інгаляцій

Беродуал® Н аерозоль дозований

Б

# Вірусна пневмонія в контексті епідемії грипу-2015: основні особливості та підходи до лікування

У зв'язку з епідемією грипу А Н1Н1 (так званого свинячого), що охопила у цьому сезоні Україну та сусідні країни, профілактика та лікування цього захворювання стали одними з найбільш актуальних і обговорюваних медичних питань в останні кілька місяців. Та слід зазначити, що занепокоєння медичної спільноти пов'язане не стільки з самим грипом, скільки з його небезпечними для життя ускладненнями. Досить частим та грізним ускладненням цього захворювання є вірусна пневмонія, смертність від якої сягає 1%.

Про цьогорічну ситуацію з епідемією грипу та основні аспекти лікування вірусної пневмонії ми попросили розповісти провідного вітчизняного фахівця у галузі пульмонології, завідувача відділення технологій лікування неспецифічних захворювань легень ДУ «Національний інститут фізіотерії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМН України», доктора медичних наук, професора Олександра Ярославовича Дзюблика.

**?** Олександре Ярославовичу, нагадайте, будь ласка, нашим читачам про основні характеристики вірусу грипу.

— Грип є гострим респіраторним вірусним захворюванням, що викликається представниками трьох родів вірусу грипу: Influenzavirus A, Influenzavirus B та Influenzavirus C, які належать до родини Orthomyxoviridae. Належність вірусу грипу до одного з родів визначається антигенними властивостями внутрішніх білків вірусу. Подальше типування вірусу проводиться з урахуванням особливостей поверхневих глікопротеїнів — гемаглютиніну (H) та нейрамінідази (N). На сьогодні у вірусів грипу А виділяють 17 підтипів гемаглютиніну і 9 підтипів нейрамінідази. Епідемічне значення для людей мають віруси грипу А, що містять один з трьох підтипів гемаглютиніну (H1, H2, H3) та один з двох підтипів нейрамінідази (N1 або N2). Віруси грипу А та В мають на поверхні віріону гемаглютиніни і нейрамінідази, тоді як вірус грипу С — лише один глікопротеїн HE, що виконує функції гемаглютиніну і ацетилює-рази, фермента подібного до нейрамінідази вірусів грипу А і В. Антитіла, що виробляються у відповідь на вірусну інфекцію до поверхневих глікопротеїнів, лежать в основі імунітету проти певного збудника грипу. Цікавою особливістю вірусу грипу є фрагментарність його геному, що представлений унікальною однонитковою молекулою РНК з негативною полярністю (РНК-мінус) і має 8 фрагментів у вірусів грипу А і В та тільки 7 — у вірусу грипу С. Фрагментований характер геному дозволяє вірусам грипу при змішаній інфекції в одному організмі людини легко утворювати вірус-реасортанти з новими властивостями, що забезпечують їм пандемічне поширення, як це сталося в 2009-2010 роках з так званим свинячим вірусом грипу А Н1Н1.

Вірус грипу А викликає щорічний сезонний підйом захворюваності і раз на 10-50 років — небезпечні пандемії. Вірус грипу В може бути причиною великих епідемічних спалахів, але не викликає пандемій. Як правило, епідемія грипу, викликана вірусом грипу А, виникає приблизно кожні 2-3 роки, а вірусом грипу В — кожні 4-6 років. З вірусом грипу С пов'язані поодинокі епідемічні спалахи захворювання, переважно в дитячих колективах.

**?** Яким штамом грипу викликана цьогорічна епідемія і які її особливості?

— На сьогодні спостерігається циркуляція вірусу грипу А/California/7/2009 (H1N1)pdm09, що викликав пандемію в 2009-2010 рр. та дістав назву «свинячий грип», сезонного вірусу грипу А/Switzerland/9715293/2013 (H3N2) та сезонного вірусу грипу В/Phuket/3073/. Варто нагадати, що в світі за зазначений період, за даними різних джерел, було зафіксовано до 18,5 тисяч летальних (лабораторно підтверджених) випадків, зумовлених пандемічним штамом грипу А/California/7/2009 (H1N1)pdm09. Загальна летальність становила близько 0,5%. Тоді ж в Україні вірусною пневмонією захворіло більше 126 тис. чоловік, з яких 1127 осіб померли. Таким чином, показник летальності досяг 0,9%.

У серпні 2010 р. генеральний директор ВООЗ Маргарет Чен оголосила про завершення пандемії грипу А/California/7/2009 (H1N1)pdm09, однак в своїй заяві вона підкреслила, що «... наявні фактичні дані і досвід, набутий під час минулих пандемій, дозволяють припустити, що вірус буде продовжувати викликати тяжку хворобу в більш молодих вікових групах, принаймні,

в безпосередній постпандемічний період». Прогноз справдився — сьогодні ми є свідками епідемії того ж таки «свинячого грипу».

Сьогодні «свинячий грип» викликає менше серйозних ускладнень, ніж кілька років тому, але їх досить багато. Найбільш частим та небезпечним ускладненням грипу є первинна вірусна або вторинна вірусно-бактеріальна пневмонія, смертність від яких становить в середньому від 0,5 до 1%.

Згідно з офіційними даними в Україні з початку епідемічного сезону на грип та ГРВІ захворіли понад 4 млн людей, або 10,3% населення. При цьому було зафіксовано 336 лабораторно підтверджених летальних випадків від грипу, з них п'ятеро дітей віком до 17 років та двоє вагітних. Насправді цей показник може бути більшим, адже не в кожному лікувальному закладі є технічна можливість підтвердити вірусну інфекцію. Більшість летальних випадків зумовлені вірусною пневмонією. Крім того, вірус грипу А/California/7/2009 (H1N1)pdm09 може викликати септичний шок, ниркову недостатність, поліорганну недостатність, міокардит, енцефаліт і погіршення наявних хронічних захворювань, таких як бронхіальна астма, хронічне обструктивне захворювання легень, застійна серцева недостатність.

**?** Які основні прояви грипозної пневмонії?

— Враховуючи типову клінічну картину (гострий початок захворювання зі швидким погіршенням самопочуття хворого, підвищення температури тіла до 38-40 °С, головний, м'язовий і суглобовий біль, ломота в тілі, біль при русі очима тощо), діагностика грипу зазвичай не викликає труднощів навіть без використання лабораторних методів. Первинна вірусна пневмонія у більшості випадків розвивається на 2-3 день від початку перших симптомів грипу і проявляється появою задишки та посиленням кашлю. За тяжкого перебігу вірусної пневмонії швидко прогресує гостра дихальна недостатність, такі хворі на момент звернення до лікаря або надходження в стаціонар мають виражену задишку і тяжку гіпоксемію.

**?** Що має включати діагностичний план при підозрі на вірусну пневмонію?

— При госпіталізації хворого перш за все необхідно зібрати скарги та провести детальне фізикальне обстеження з комплексною оцінкою його стану, включаючи ступінь ураження органів дихання, компенсацію супутніх захворювань та основні фізіологічні константи (частота дихання і пульсу, рівень артеріального тиску, насичення крові киснем, діурез тощо).

Наступним етапом діагностики пневмонії є виконання оглядової рентгенографії органів грудної клітини у двох проекціях або комп'ютерної томографії (КТ). У разі пневмонії вірусного походження на рентгенограмі часто виявляють двосторонні зливні інфільтративні затемнення, що розходяться від коренів легень, двосторонні і мультилокулярні легеневі інфільтрати. Як правило, найбільш виражені зміни локалізуються в базальних відділах легень. Слід зазначити, що для вірусної пневмонії характерним є швидкий розвиток та прогресування рентгенологічних ознак пневмонії.

КТ легень є більш чутливим методом для діагностики вірусної пневмонії. Основними знахідками при первинній пневмонії, викликаній вірусом грипу, є двосторонні інфільтрати у вигляді «матового скла»

або консолидації, що мають переважно перифронхіальне або субплевральне поширення і розташовані в нижніх і середніх зонах легень.

Для подальшого визначення етіології пневмонії застосовують вірусологічні та бактеріологічні методи. З метою етіологічної діагностики вірусної пневмонії можуть бути використані швидкі тести, принцип дії яких ґрунтується на методі імунохроматографії. Така діагностика дозволяє визначити тип вірусу грипу (А чи В або А і В одночасно). Однак для подальшого уточнення необхідне проведення дослідження методом полімеразної ланцюгової реакції для визначення субтипу вірусу грипу А.

**?** Чи є ефективні методи лікування вірусної, й зокрема грипозної, пневмонії?

— Етіотропна терапія вірусної пневмонії полягає в якомога ранньому призначенні противірусних препаратів (озельтамівір, занамівір), оскільки вони найбільш ефективні в перші дві доби з моменту розвитку грипу. На жаль, більшість пацієнтів звертаються за медичною допомогою на 5-7 день від початку захворювання, коли ефективність цих препаратів помітно знижується. Ще одним фактором зниження ефективності етіотропної терапії є формування резистентності вірусу до протигрипозних препаратів, що найчастіше призначаються лікарем. На сьогодні більшість штамів вірусу грипу А стійкі до препаратів класу «інгібітори М2-каналів» та близько третини штамів — стійкі до озельтамівіру (інгібітору нейрамінідази). Та незважаючи на час, що прийшов від маніфестації захворювання, пацієнтам з грипозною пневмонією обов'язково мають бути призначені противірусні препарати.

Крім того, відповідно до наказу МОЗ № 128 від 19.03.2007 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія», хворі з пневмонією незалежно від її етіології повинні отримувати антибактеріальні препарати. Зрозуміло, що антибіотики на вірус грипу не діють, однак ми не можемо бути цілком впевнені, що пневмонія обумовлена виключно вірусом, а не є вірусно-бактеріальною. Попередні епідемії грипу продемонстрували підвищений ризик розвитку бактеріальних інфекцій, викликаних Staphylococcus aureus, які часто протікають у тяжкій формі і мають швидко прогресуючий характер. Препарат для стартової емпіричної терапії визначається клінічною групою пацієнта, тобто тяжкістю захворювання, наявністю супутньої патології та інших факторів ризику, віком, необхідністю госпіталізації тощо. Якщо говорити спрощено, адже антибіотикотерапія не є основним предметом нашої розмови, то за легкого ступеня захворювання призначають пероральний β-лактам чи макролід у монотерапії, середньої тяжкості — комбінацію β-лактаму з макролідом, тяжкої пневмонії — парентерально β-лактаму з макролідом чи β-лактаму з респіраторними фторхінолонами. В особливо тяжких випадках мають бути призначені карбапенеми. При подальшому виборі антибіотику у пацієнтів з бактеріально-вірусною пневмонією, що не відповідає на стартову терапію, рекомендується керуватися результатами мікробіологічних досліджень.

У разі тяжкого перебігу пневмонії з розвитком дихальної недостатності обов'язковим є проведення оксигенотерапії. Оптимальною



О.Я. Дзюблик

вважається підтримка сатурації кисню в межах 88-95% або парціального тиску кисню — в межах 55-80 мм рт. ст. У деяких клінічних ситуаціях, наприклад під час вагітності, цільовий рівень сатурації може бути підвищений до 92-95%. Необхідно пам'ятати, що після зміни режиму кисневої терапії стабільні значення газів крові встановлюються тільки через 10-20 хвилин, тому проведення більш ранньої оцінки ефективності кисневої терапії є недоцільним. За можливості рекомендується контролювати ступінь насичення киснем за допомогою пульсоксиметра.

Переважаюча більшість пацієнтів з гострою дихальною недостатністю потребують проведення інтубації трахеї і штучної вентиляції легень (ШВЛ). Однак встановлення інкубаційної чи трахеостомічної трубки підвищує ризик інфекційних і механічних ускладнень. Тому сьогодні клініцисти намагаються ширше використовувати неінвазивну вентиляцію легень (НВЛ), що передбачає подачу дихальної суміші за допомогою носових або лицьових масок. Головними критеріями відбору для проведення НВЛ є збереження свідомості, контактність хворого, а також стабільна гемодинаміка. Однак не слід забувати, що у випадку застосування НВЛ контур респіратора є відкритим, а отже існує ризик потрапляння вірусу грипу в навколишнє середовище з прямою загрозою зараження медичного персоналу. Згідно з рекомендаціями Європейського респіраторного товариства НВЛ не рекомендується в якості альтернативи інвазивній вентиляції у хворих з пневмонією, викликану вірусом грипу А/Н1Н1/09, що супроводжується розвитком тяжкої гіпоксемічної гострої дихальної недостатності.

З муколітичних засобів призначається ацетилює-тистин, що добре розріджує мокротиння та сприяє очищенню нижніх дихальних шляхів.

Також показані нестероїдні протизапальні засоби чи кортикостероїди. Стосовно доз кортикостероїдів поки що немає однозначного рішення. Згідно з даними літератури наразі не доведено переваг призначення високих доз кортикостероїдів у хворих з респіраторним дистрес-синдромом. Тому сьогодні у випадку розвитку рефрактерного до терапії септичного шоку, а також на початковій стадії гострого респіраторного дистрес-синдрому рекомендують призначати невисокі дози кортикостероїдів. В інших випадках вони не підвищують ефективності лікування та не покращують прогноз.

**?** Чи є ефективною вакцинація проти грипу?

— Лікування вірусної пневмонії є досить складним та високовартісним, тому велике значення має профілактика грипу. Найбільш ефективним та доцільним методом профілактики грипу є вакцинація. На жаль, цього року проти грипу вакцинували не більше 1% населення нашої країни. У той же час, за даними МОЗ України, цього року жодна з вакцинованих осіб не померла від грипу.

Підготував В'ячеслав Килимчук

# Тиотропия бромид в лечении хронического обструктивного заболевания легких и бронхиальной астмы

**Ингаляционные бронхолитики являются основой фармакологического лечения хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ) стабильного течения и включают  $\beta_2$ -агонисты и антагонисты мускариновых рецепторов. Тиотропия бромид – антимускариновый бронхолитик длительного действия, который является препаратом выбора для терапии больных ХОЗЛ средней и тяжелой степени. Эффективность и безопасность тиотропия при этом заболевании продемонстрированы в современных клинических исследованиях. Также исследования указывают на эффективность тиотропия при трудно контролируемой бронхиальной астме (БА), а также потенциал в лечении Астма-ХОЗЛ перекрестного синдрома (АХПС). Сочетание различных молекул бронхолитиков и добавление ингаляционных кортикостероидов (ИКС) являются адекватными терапевтическими альтернативами. В этой статье представлены результаты последних клинических исследований и теоретическое обоснование эффективности тиотропия в лечении хронических бронхообструктивных заболеваний.**

## Введение

В начале XIX века медики британской армии, служившие в Индии, познакомили западную медицину с антихолинергическими средствами [1]. Листья и корни дурмана обыкновенного (источник гиосцина или скополамина) и белладонны обыкновенной (содержит алкалоид атропин) заняли свое место в большинстве фармакопей [2]. Благодаря жирорастворимости эти природные антихолинергические средства легко проникают через слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта и дыхательных путей. При их использовании в высоких дозах в качестве бронхолитиков развиваются такие побочные эффекты, как снижение слюноотделения, сухость во рту, мидриаз, нечеткость зрения, задержка мочи, угнетение моторики кишечника, тошнота, тахикардия и снижение потоотделения. Поэтому открытие в 1920 г. адренергических агонистов вытеснило холинолитики с позиции препаратов первой линии для лечения астмы и эмфиземы [3].

Однако с начала 1970-х годов наблюдается возобновление интереса к антихолинергическим препаратам. Это было обусловлено несколькими факторами, такими как увеличение распространенности, заболеваемости и смертности от астмы, необходимость альтернативы  $\beta_2$ -агонистам, более глубокое понимание холинергических механизмов, контролирующего диаметр дыхательных путей в состояниях здоровья и болезни, и создание синтетических аналогов атропина [4].

Новые антихолинергические препараты являются водорастворимыми и плохо всасывающимися четвертичными производными аммония, в результате чего они могут вызывать только слабо выраженные побочные эффекты при ингаляционном пути введения. Эти лекарственные средства включают тиазинами хлорид, ипратропия, окситропия, гликопиррония, аклидиния и тиотропия бромид [5].

Во всем мире БА и ХОЗЛ нарушают жизнь примерно 300 и 200 млн человек соответственно [6]. Кроме того, данные заболевания являются дорогостоящими. Например, только в США расходы, связанные с ХОЗЛ, в 2010 году достигли 36 млрд долларов [7].

Несмотря на имеющиеся сегодня научно обоснованные принципы лечения, есть необходимость в продолжении поиска новых и инновационных подходов, которые позволили бы обеспечить оказание лучшей помощи пациентам с бронхообструктивными заболеваниями [8].

## Молекулярная биология

Мускариновые рецепторы были классифицированы на пять подтипов, первоначально на основании селективности препаратов, что затем было подтверждено молекулярным клонированием.

$M_1$ -,  $M_2$ - и  $M_3$ -рецепторы обнаружены в дыхательных путях человека [3].  $M_1$ -рецепторы локализируются в стенках альвеол и парасимпатических ганглиях дыхательных путей, их блокада уменьшает бронхоконстрикцию.  $M_2$ -рецепторы расположены на постганглионарных холинергических нервных окончаниях и ограничивают амплитуду индуцированного блуждающим нервом бронхоспазма.  $M_3$ -рецепторы находятся на гладкомышечных клетках и подслизистых железах дыхательных путей, где опосредуют бронхоконстрикцию и секрецию слизи [4].

Тиотропия бромид является ингаляционным пролонгированным антагонистом мускариновых рецепторов. Он имеет высокое сродство к  $M_1$ - и  $M_3$ -рецепторам и очень медленно высвобождается из связи с ними, в то время как диссоциация с  $M_2$ -рецепторами происходит быстрее. Тиотропия бромид вызывает долгосрочную блокаду холинергической бронхоконстрикции в дыхательных путях человека и тем самым обеспечивает 24-часовую бронходилатацию [10].

## Тиотропия бромид у курильщиков с ХОЗЛ

ХОЗЛ является одной из ведущих причин заболеваемости и смертности в мире. Миллионы людей страдают от этой болезни и умирают преждевременно от нее или ее осложнений [8, 11]. Курение является наиболее важным фактором риска возникновения ХОЗЛ в развитых странах мира.

Лечение ХОЗЛ в настоящее время направлено как на облегчение симптомов заболевания, так и на снижение риска будущих неблагоприятных событий, в частности обострений [12].

UPLIFT – 4-летнее рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, в котором пациенты с ХОЗЛ от среднего до очень тяжелого течения получали тиотропия бромид 18 мкг (с помощью сухопорошкового ингалятора ХендиХейлер®) или плацебо один раз в день. Исследование показало значительное улучшение функции легких и связанного со здоровьем качества жизни, а также снижение риска обострений и госпитализаций при применении тиотропия. В исследовании UPLIFT тиотропия ассоциировалась со снижением частоты осложнений как со стороны респираторной системы (одышка, дыхательная недостаточность), так и сердечно-сосудистой (сердечная недостаточность, инфаркт миокарда). Кроме того, в этом исследовании тиотропия не был связан с повышением частоты пневмонии или инсульта в противовес результатам опубликованного ранее метаанализа [13, 15]. Эти данные были подтверждены Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) [16]. Однако все еще оставались некоторые опасения относительно сердечно-сосудистой безопасности

препарата, поэтому эксперты подчеркивали необходимость проведения контролируемых рандомизированных исследований с большей статистической мощностью [17].

TIOSPIR является рандомизированным двойным слепым исследованием с участием 17 135 пациентов с ХОЗЛ. В ходе исследования сравнивали группы пациентов, получавших тиотропия с помощью доставочных устройств Респимат® (в суточных дозах 2,5 и 5 мкг) и ХендиХейлер® (18 мкг в сутки). Исследование TIOSPIR примечательно тем, что оно включило значительное количество пациентов с сердечно-сосудистой патологией (1825 больных с аритмией и 3152 – с ишемической болезнью сердца или сердечной недостаточностью). Было показано, что даже у таких пациентов тиотропия, который принимался при помощи доставочного устройства Респимат®, не повышает риск смерти или неблагоприятных событий. В свою очередь, тиотропия, который применяется при помощи доставочного устройства ХендиХейлер®, по данным других исследований, ассоциировался со снижением смертности даже у пациентов с заболеваниями сердца [14, 19].

Таким образом, результаты исследования TIOSPIR показывают, что следует проявлять осторожность в интерпретации результатов метаанализов и наблюдательных исследований относительно безопасности. Это всего лишь *post hoc* исследования без предварительной гипотезы [16]. Рандомизированные клинические испытания уравнивают вмешивающиеся факторы, проявляющиеся в наблюдательных исследованиях, и поэтому демонстрируют более реалистичные результаты [21, 25].

## Механизм действия тиотропия при ХОЗЛ

ХОЗЛ представляет собой воспалительное заболевание, а при обострении наблюдается еще большее усиление воспалительного ответа. Тиотропия в дополнение к сокращению частоты обострений и связанных с ними госпитализаций продлевает время до первого обострения по сравнению с плацебо [13, 18]. Известно, что ацетилхолин повышает активность хемотаксиса нейтрофилов при ХОЗЛ и что *in vitro* этот эффект ослабляется под действием тиотропия. Эти наблюдения указывают на возможный противовоспалительный механизм действия препарата, хотя данное предположение все еще остается предметом дискуссий [26].

Тиотропия уменьшает объем мокроты, но не изменяет ее вязкоупругие свойства. В исследованиях *in vitro* показано, что ацетилхолин индуцирует высвобождение эпителиальными клетками медиаторов воспаления, таких как гранулоцитарно-макрофагальный колонистимулирующий фактор (GM-CSF), лейкотриен  $B_4$

(LTB<sub>4</sub>) и простагландин  $E_2$ . Это высвобождение опосредовано мускариновыми рецепторами и может ингибироваться тиотропием [28]. Существуют также доказательства того, что тиотропия может уменьшать сократимость и пролиферацию гладкомышечных клеток дыхательных путей и пролиферацию фибробластов. Эти данные подтверждают гипотезу о том, что холинергическая система играет важную роль в профибротических процессах ремоделирования дыхательных путей. Перибронхиолярный фиброз может быть ключевым фактором в прогрессирующем снижении объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФV<sub>1</sub>) при ХОЗЛ [29]. Ингибирующий эффект тиотропия в отношении фиброза может быть обнаружен только после нескольких лет лечения как замедление снижения функции легких [30].

Долгосрочных исследований по данному вопросу пока нет, но имеющиеся сегодня клинические данные указывают на то, что M-холинолитики обладают противовоспалительным эффектом и/или влияют на ремоделирование дыхательных путей при ХОЗЛ.

## ХОЗЛ у некурящих лиц

Среди пациентов с ХОЗЛ 25-45% никогда не курили. У этих больных наиболее важными идентифицируемыми факторами риска являются воздействие биотоплива, профессиональный контакт с пылью и дымом, наличие в анамнезе туберкулеза легких или астмы, загрязнение окружающей среды и низкий социально-экономический статус. Приблизительно 3 млрд человек (половина населения земного шара) подвергаются воздействию дыма от сгорания биомассы, в то время как табак курят только 1,01 млрд людей, следовательно, биотопливо может быть даже более значимым фактором риска развития ХОЗЛ в глобальном масштабе, как это наблюдается в развивающихся странах [58].

Биотопливо используется для отопления и приготовления пищи в открытых печах (дерево, уголь, сухая трава, навоз и др.). В развивающихся странах сжигается около 2 млрд килограммов биомассы в сутки [59, 60]. Дым, образующийся при сгорании биотоплива, содержит ряд поллютантов: твердые частицы (PM<sub>2,5</sub>, PM<sub>10</sub>), оксид углерода, диоксид азота, диоксид серы, формальдегид и полициклические органические вещества. Они аналогичны поллютантам, содержащимся в табачном дыме, и вызывают воспалительный процесс в мелких дыхательных путях и легочной паренхиме [61]. В развивающихся странах около 50% случаев смерти от ХОЗЛ обусловлены использованием биотоплива, причем 75% умерших составляют женщины [62]. ВОЗ включила загрязнение окружающей среды продуктами сгорания биомассы в топ-10 рисков для здоровья человека, так как этот фактор отвечает примерно за 1,5 млн смертей ежегодно [63].

В нескольких работах сравнивали фенотип ХОЗЛ у некурящих лиц и курильщиков. В исследовании с участием мексиканских женщин с ХОЗЛ, которые подвергались воздействию дыма от сгорания биомассы, были показаны такие же клинические характеристики, показатели качества жизни и смертности, как и в исследованиях с курящими пациентами

с ХОЗЛ [66]. Shavelle и соавт. обнаружили сокращение продолжительности жизни у никогда не куривших пациентов с ХОЗЛ по сравнению с курящими [67]. Mendoza и его коллеги сообщили о том, что женщины с ХОЗЛ, обусловленным воздействием дыма от биотоплива, имеют более выраженный легочный фиброз, усиление отложения пигмента и большее утолщение интимы легочных сосудов, чем женщины с ХОЗЛ, вызванным табакокурением [68].

Пока нет специальных исследований по использованию антихолинэргических препаратов у этих больных, в частности по той причине, что в развитых странах главной причиной ХОЗЛ считается курение.

#### Тиотропий при БА

Даже при соблюдении современных рекомендаций до 50% пациентов с БА не контролируют заболевание. Часть больных продолжают испытывать постоянные симптомы и обострения, несмотря на высокие дозы препаратов. Для обозначения этого явления используется много терминов: рефрактерная, тяжелая, стероидрезистентная, стероидзависимая, трудная, плохо контролируемая, «хрупкая», нестабильная, необратимая астма [70]. Обычно такие пациенты получают  $\beta_2$ -агонисты длительного действия и высокие дозы ИКС. В руководстве GINA рекомендуется в лечении таких пациентов комбинировать препараты первой линии с другими лекарственными средствами [72].

Ненейрональная холинэргическая система широко экспрессируется в эпителиальных клетках, эозинофилах, подслизистых железистых клетках, гладкомышечных клетках и различных иммунных клетках, в том числе лимфоцитах, макрофагах и тучных клетках дыхательных путей. Это говорит о том, что ненейрональные холинэргические механизмы могут играть важную роль в патофизиологии БА [73]. Таким образом, использование антихолинэргических препаратов представляется перспективным направлением в лечении пациентов с БА, не отвечающих на ИКС.

Поиск литературы по вопросу применения тиотропия при БА позволил обнаружить 149 статей, в том числе пять рандомизированных клинических исследований и два открытых неконтролируемых исследования. Использование тиотропия в сочетании с ИКС или комбинацией ИКС/ $\beta_2$ -агонист длительного действия у пациентов с неконтролируемой БА от умеренной до тяжелой степени показало улучшение функции легких, которое сохранялось даже при снижении дозы ИКС и прекращении приема  $\beta_2$ -агонистов длительного действия. Таким образом, тиотропий может считаться эффективным решением для таких больных, не добавляя проблем с безопасностью [74].

Исследование TALC показало, что тиотропий, который принимался при помощи доставочного устройства ХендиХейлер® 18 мкг/сут, в сочетании с низкими дозами ИКС более эффективен, чем удвоение дозы стероидов, в отношении улучшения утреннего и вечернего показателя пиковой скорости выдоха ( $p \leq 0,001$ ) и ОФВ<sub>1</sub> ( $p \leq 0,004$ ). Он был не менее эффективен, чем сальметерол, в улучшении функции легких и продемонстрировал выраженный бронходилатационный эффект при плохо контролируемой астме [75]. В работе Kerstjens и соавт. использование тиотропия при помощи доставочного устройства Респимат® 5 мкг/сут на 56 дней продлило время до первого тяжелого обострения

с уменьшением риска тяжелых обострений по сравнению с плацебо на 21% ( $p=0,03$ ) [76].

#### Справка ЗУ

В 2015 году тиотропий был включен в современный алгоритм лечения БА в руководстве GINA. Согласно новым рекомендациям тиотропий в доставочном устройстве Респимат® показан как дополнительная терапия для пациентов старше 18 лет с историей обострений в анамнезе на 4 и 5 степени терапии.

Такое показание («дополнительная поддерживающая бронхолитическая терапия больных астмой, которые в настоящее время получают поддерживающую терапию комбинацией ингаляционных кортикостероидов (>800 мкг будесонида/сутки или эквивалент) и  $\beta_2$ -агонистов длительного действия и которые имели  $\geq 1$  тяжелых обострений болезни в течение предшествующего года») уже зарегистрировано для препарата Спирива Респимат® и в Украине.

#### Тиотропий при АХПС

Опубликованы данные, свидетельствующие о том, что у значительного количества пациентов старше 50 лет с обструктивным заболеванием дыхательных путей имеются признаки и астмы, и ХОЗЛ [80]. Дискуссия о том, является ли ХОЗЛ следствием БА (голландская гипотеза) или оба заболевания независимы (британская гипотеза), продолжается [81, 82]. Принципиальным моментом для своевременного выявления и адекватного лечения этих пациентов является худший прогноз при сочетании данных заболеваний. Так, АХПС характеризуется более частыми обострениями, более низким качеством жизни, более быстрым снижением функции легких, увеличением смертности и потреблением большего количества ресурсов здравоохранения, чем астма или ХОЗЛ по отдельности [83].

Основным лечением АХПС является сочетание ИКС с  $\beta_2$ -агонистом длительного действия и/или холинолитиком длительного действия. Преимущества тиотропия у пациентов с ХОЗЛ и гиперреактивностью дыхательных путей или сопутствующей БА были отмечены еще до того, как было признано существование АХПС [84, 85]. Magnussen и соавт. провели 12-недельное проспективное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое исследование, включавшее 472 пациентов с АХПС, и показали, что применение тиотропия позволяет достичь статистически значимого улучшения ОФВ<sub>1</sub> по сравнению с группой плацебо ( $p \leq 0,001$ ). Было также отмечено значительное сокращение использования сальбутамола в группе тиотропия. Таким образом, тиотропий может быть эффективным бронхолитиком у пациентов с АХПС при добавлении к ИКС с или без  $\beta_2$ -агонистов длительного действия в зависимости от клинической и спирометрической картины [86].

#### Выводы

Тиотропия бромид является безопасным и эффективным бронхолитиком для лечения ХОЗЛ от умеренной до очень тяжелой степени. Вполне вероятно, что этот препарат будет иметь такие же преимущества в лечении ХОЗЛ у некурящих пациентов, как у курящих, хотя это требует подтверждения. Кроме того, тиотропий имеет расширяющийся спектр показаний при БА и АХПС.

Сокращенный перевод с англ.  
Натальи Мищенко

Список литературы находится в редакции.

J Clin Med Res. 2015 Nov; 7(11): 831-839. 

**Передплата з будь-якого місяця!  
У кожному відділенні «України»!  
За передплатними індексами:**

Здоров'я України

«МЕДИЧНА ГАЗЕТА  
«ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ – XXI СТОРІЧЧЯ»

**35272**

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР  
«АКУШЕРСТВО, ГІНЕКОЛОГІЯ, РЕПРОДУКТОЛОГІЯ»

**89326**

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР  
«ДІАБЕТОЛОГІЯ, ТИРЕОІДОЛОГІЯ, МЕТАБОЛІЧНІ РОЗЛАДИ»

**37632**

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ,  
ГЕПАТОЛОГІЯ, КОЛОПРОКТОЛОГІЯ»

**37635**

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР  
«КАРДІОЛОГІЯ, РЕВМАТОЛОГІЯ, КАРДІОХІРУРГІЯ»

**37639**

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР  
«НЕВРОЛОГІЯ, ПСИХІАТРІЯ, ПСИХОТЕРАПІЯ»

**37633**

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР  
«ОНКОЛОГІЯ, ГЕМАТОЛОГІЯ, ХІМІОТЕРАПІЯ»

**37634**

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «ПЕДІАТРІЯ»

**37638**

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР  
«ПУЛЬМОНОЛОГІЯ, АЛЕРГОЛОГІЯ, РИНОЛАРИНГОЛОГІЯ»

**37631**

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР  
«УРОЛОГІЯ, НЕФРОЛОГІЯ, АНДРОЛОГІЯ»

**86683**

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР  
«ХІРУРГІЯ, ОРТОПЕДІЯ, ТРАВМАТОЛОГІЯ»

**49561**

НАШ САЙТ:

**www.health-ua.com**

Архів номерів  
«Медичної газети  
«Здоров'я України»  
з 2003 року

У середньому  
понад 8000  
відвідувань  
на день

# Эффективное лечение инфекционных обострений ХОЗЛ: слагаемые успеха

**Инфекционное обострение хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ) является не банальным эпизодом респираторной инфекции, как думают многие пациенты и некоторые врачи, а фактором, оказывающим выраженное негативное влияние на прогноз болезни, в том числе сокращающим продолжительность жизни больных ХОЗЛ. Поэтому им должно уделяться пристальное внимание со стороны клиницистов. Стоит однако признать, что далеко не всегда лечение инфекционных обострений ХОЗЛ оказывается легко выполнимой задачей, но соблюдение ряда условий, иногда ускользающих от внимания врачей, помогает существенно повысить эффективность терапии.**

## Обострения ХОЗЛ: определение, критерии диагностики, актуальность проблемы

Согласно современному определению обострением ХОЗЛ называют относительно длительное (не менее 24 часов) ухудшение состояния больного, которое по своей тяжести выходит за рамки нормальной суточной вариабельности. Диагностика обострений ХОЗЛ основывается на анализе клинического течения заболевания и не требует дополнительных исследований.

В большинстве современных публикаций обострение ХОЗЛ характеризуют наличием трех основных клинических признаков (усиление одышки, гнойный характер мокроты и увеличение ее объема). Дополнительными признаками признаны: перенесенное в течение предшествующих 5 дней острое респираторное заболевание; наличие лихорадки без другой явной причины; усиление стридорозного дыхания или кашля; повышение частоты дыхания или сердечных сокращений на 20% от исходного уровня.

Для оценки тяжести обострения ХОЗЛ чаще всего используют клиническую шкалу, разработанную N.R. Anthonisen и соавт., согласно которой тяжелое обострение (I типа) имеет все 3 вышеуказанных основных признака, средней степени тяжести (II типа) — 2 признака, легкое (III типа) — 1 из основных признаков и по крайней мере 1 из дополнительных.

Обострения служат основной причиной обращений пациентов с ХОЗЛ за медицинской помощью. Частота обострений является одним из наиболее важных факторов, определяющих качество жизни больных и темпы прогрессирования заболевания. Тяжелые обострения представляют угрозу для жизни пациента и могут быть причиной летального исхода.

## Лечение обострения ХОЗЛ: роль антибиотикотерапии

На сегодняшний день известны такие причины обострений ХОЗЛ: респираторная инфекция, воздействие аэрополлютантов, неадекватная базисная терапия, сопутствующие заболевания, чрезмерная физическая нагрузка, использование некоторых лекарственных средств, операция и др. Однако ведущую роль среди них все же играют инфекции дыхательных путей, вирусные и бактериальные. На их долю приходится до 80% от общего количества обострений ХОЗЛ.

Схема лечения обострений ХОЗЛ включает бронхолитики, кортикостероиды и, при наличии признаков бактериальной инфекции, антибиотики. Наличие у больного гнойной мокроты (появление или усиление гнойности) или увеличение ее количества позволяют оценивать данную ситуацию как бактериальное обострение ХОЗЛ, что является показанием к назначению антибактериальных препаратов.

Согласно рекомендациям GOLD применение противомикробных средств у больных ХОЗЛ целесообразно при обострении I или II типа по критериям N.R. Anthonisen. Эффективность антибиотиков наиболее высока при I типе обострения

и составляет 63% по сравнению с 43% в группе плацебо. Также оправдано назначение противомикробных средств при II типе обострений, но обязательным симптомом при этом должно быть наличие гнойной мокроты.

**В целом согласно обзору Кокрановского сотрудничества назначение антибиотиков при обострении ХОЗЛ позволяет на 77% снизить смертность в ближайшем периоде, на 53% — риск терапевтической неудачи, на 44% — гнойность мокроты (F.S. Ram et al., 2006). Также есть данные о том, что противомикробная терапия при обострении ХОЗЛ увеличивает длительность безрецидивного периода и снижает стоимость лечения больных.**

Непосредственной целью антибиотикотерапии при инфекционных обострениях ХОЗЛ является эрадикация возбудителя. Установлена четкая корреляция между степенью эрадикации и клинической эффективностью антибиотиков у больных ХОЗЛ. Назначение адекватного противомикробного препарата, обеспечивающего эрадикацию, следует оценивать не только как способ купирования текущего, но и как профилактику последующих инфекционных обострений заболевания.

Также важно помнить, что при прочих равных условиях результаты лечения зависят от своевременности начатой антибактериальной терапии: чем раньше она назначается, тем быстрее купируется обострение и снижается риск госпитализации.

## Антибиотикотерапия инфекционного обострения ХОЗЛ: важно попасть в цель

Первым и самым важным условием эффективности любой противомикробной терапии является выбор препарата, активного в отношении установленного или предполагаемого возбудителя заболевания. При этом важна не только природная активность антибиотика в отношении ключевых патогенов, установленная *in vitro*, но и многие другие факторы, определяющие эффективность препарата в клинических условиях, в частности уровень приобретенной резистентности и особенности фармакокинетики и фармакодинамики (биодоступность, распределение в тканях, период полувыведения и др.).

Назначение антибиотика больным с обострением ХОЗЛ, как и в случае других респираторных инфекций, обычно осуществляется эмпирически, без идентификации возбудителя. Микробиологическое исследование мокроты с определением чувствительности к антибиотикам целесообразно только в случаях, когда при явно бактериальном обострении нет ответа на терапию антибиотиками, а также при подозрении на синегнойную инфекцию.

Эмпирический выбор основывается прежде всего на результатах эпидемиологических исследований. Так, согласно данным Woodhead и соавт. (1998) наиболее частыми возбудителями инфекционных обострений ХОЗЛ являются: *H. influenzae* — 30,5%, *S. pneumoniae* — 21,5%, грамотрицательные энтеробактерии — 16,5%, *P. aeruginosa* — 11%, *S. aureus* — 6,5%, *M. catarrhalis* — 6%.

Соответственно, для лечения должны использоваться препараты, обладающие природной активностью в отношении большинства этих возбудителей и характеризующиеся при этом низким уровнем приобретенной резистентности. Не следует забывать о чрезвычайно высоких показателях устойчивости некогда очень популярных в амбулаторной практике противомикробных средств — ко-тримоксазола и тетрациклинов. В настоящее время они не должны быть препаратами выбора для эмпирической терапии внебольничных инфекций дыхательных путей.

Согласно современным рекомендациям и с учетом указанных выше требований для лечения инфекционных обострений ХОЗЛ рекомендованы три основных класса противомикробных средств: бета-лактамы, современные макролиды и респираторные фторхинолоны. Выбор конкретного класса антибиотиков определяется клинической ситуацией: тяжестью обострения, частотой обострений в анамнезе, недавним приемом противомикробных средств, возрастом пациента, наличием сопутствующей патологии.

При нетяжелом обострении у пациентов моложе 65 лет с частотой обострений меньше 4 раз в год, при отсутствии сопутствующих заболеваний и объеме форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>) >50% от должного наиболее вероятными возбудителями являются *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *S. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, вирусы. Соответственно, оптимальным выбором, как подчеркивается в международных рекомендациях и отечественном протоколе лечения ХОЗЛ, будут амоксициллин, цефалоспорины II-III поколения, новые макролиды.

**Особое внимание должно быть уделено активности препарата в отношении ключевого возбудителя инфекционных обострений ХОЗЛ — гемофильной палочки.**

С этой точки зрения хорошим выбором будет цефалоспорин III поколения Супракс Солютаб (оригинальный цефиксим). Согласно данным его антигемофильная активность (100%) выше, чем у большинства других антибиотиков. Также спектр его противомикробного действия включает такие значимые респираторные патогены, как *S. pneumoniae* и *M. catarrhalis*.

При осложненном обострении ХОЗЛ (возраст >65 лет, ОФВ<sub>1</sub> <50%, >4 обострений/год, сопутствующие заболевания) спектр потенциальных возбудителей дополняется другими грамотрицательными бактериями, в частности *E. coli*, *K. pneumoniae* и др. Препаратами выбора у данной категории больных являются бета-лактамы антибиотиков, преимущественно устойчивые к бета-лактамазам, например амоксициллин/клавуланат (Флемоклав Солютаб) или респираторные фторхинолоны. Однако в отечественном протоколе лечения ХОЗЛ подчеркивается, что фторхинолоны все же должны оставаться препаратами резерва для лечения обострений ХОЗЛ.

При тяжелом осложненном обострении ХОЗЛ (ОФВ<sub>1</sub> <35%, частые курсы

бронхоэктазы, дыхательная недостаточность, декомпенсация сопутствующей патологии и др.) значительно возрастает роль полирезистентных бактерий семейства *Enterobacteriaceae* и *P. aeruginosa*. В данной ситуации рекомендовано использовать фторхинолоны и другие антибиотики с антисинегнойной активностью.

## Комплаенс при лечении инфекционных обострений — камень преткновения

По данным Niederman (2003), 54% американских пациентов не завершают предписанного врачом курса антибиотикотерапии, преждевременно прекращая лечение или уменьшая дозу препарата по мере улучшения своего самочувствия. Кроме того, пациенты могут не соблюдать режим антибиотикотерапии из-за элементарной забывчивости, что особенно характерно для пожилых людей.

При обострении ХОЗЛ ситуация еще больше усложняется. Во-первых, само обострение ХОЗЛ требует назначения нескольких препаратов, а не только антибиотиков. Во-вторых, ХОЗЛ — хроническое неизлечимое и, как правило, прогрессирующее заболевание, схема лечения которого может включать несколько базисных лекарств. И наконец, основную долю больных ХОЗЛ составляют лица пожилого и старческого возраста, имеющие одно или несколько сопутствующих заболеваний, также требующих регулярной терапии. Все это драматически усугубляет проблему приверженности пациентов к лечению при ХОЗЛ и обращает внимание врача на пероральные препараты с наименьшей кратностью приема в сутки.

**Несоблюдение режима антибиотикотерапии приводит к увеличению не только риска терапевтической неудачи при данном эпизоде инфекции, но и будущих обострений, а также росту антибиотикорезистентности. С целью обеспечения высокого комплаенса назначенный антибиотик должен приниматься перорально 1-2 раза в сутки не более 5-7 дней.**

Еще в 1987 г. Sockburn и соавт. показали, что комплаенс при необходимости приема препарата 1 раз в сутки составляет 85%, 2 раза — 69%, 3 раза — только 38%.

Что касается пути введения, то согласно современным рекомендациям в большинстве случаев респираторных инфекций независимо от степени их тяжести следует отдавать предпочтение пероральным препаратам, и только при невозможности их применения (например, расстройства сознания, серьезная патология желудочно-кишечного тракта с нарушением всасывания) назначать парентеральные антибиотики.

Супракс Солютаб — пероральный цефалоспорин III поколения, который принимается всего 1 раз в день независимо от приема пищи, что очень удобно для пациентов. Таблетку можно принимать целиком, разжевывать или же растворять до получения суспензии с приятным вкусом и ароматом. Это значительно повышает удобство лечения детей, пожилых пациентов и лиц с затруднением глотания. Важно подчеркнуть, что преимущество диспергируемых таблеток признано экспертами ВОЗ, и данная лекарственная форма включена в Перечень лекарственных препаратов первой необходимости ВОЗ (WHO Essential Medicines).

Подготовила Наталья Мищенко





# СУПРАКС® СОЛЮТАБ®

**КОРОТКА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ СУПРАКС® СОЛЮТАБ®.** **Склад:** діюча речовина: цефаксим; 1 таблетка містить 400 мг цефаксиму (у вигляді цефаксиму тригідрату). **Лікарська форма.** Таблетки, що диспергуються. **Фармакотерапевтична група.** Антибіотик групи цефалоспоринів III покоління. Код АТС J01D D08. **Клінічні характеристики.** **Показання.** Інфекційно-запальні захворювання, спричинені чутливими до препарату мікроорганізмами: інфекції дихальних шляхів; інфекції ЛОР-органів; гострі та хронічні інфекції сечовивідних шляхів; гостра неускладнена гонорея. **Протипоказання.** Піперчувливість до цефаксиму або компонентів препарату, інших цефалоспоринів або пеніцилінів. Хворі на порфірію. Дитячий вік до 12 років (рекомендується прийом суспензії для точного дозування). Цефторал Солютаб не слід приймати пацієнтам з явною схильністю до алергії в анамнезі (наприклад, пацієнти, що мають в анамнезі кропив'янку або висипання на шкірі) або з бронхіальною астмою. **Спосіб застосування та дози.** Для дорослих і дітей віком від 12 років добова доза становить 400 мг за 1 або 2 прийоми. Таблетку можна проковтнути цілою, запиваючи достатньою кількістю води, або розчинити у воді і випити отриманий розчин відразу після приготування. Препарат можна приймати незалежно від прийому їжі. Таблетка може бути розділена на 2 дози. Тривалість лікування залежить від характеру перебігу захворювання і виду інфекції. Після зникнення симптомів інфекції та/або гарячки доцільно продовжувати прийом препарату протягом щонайменше 48–72 годин. З метою запобігання ускладненням застосування цефаксиму при лікуванні інфекцій верхніх дихальних шляхів або сечовивідних шляхів зазвичай продовжується 5–10 днів, а при інфекціях нижніх дихальних шляхів – протягом 10–14 днів. Лікування запалення середнього вуха зазвичай триває 10–14 днів. При інфекціях, викликаних бета-гемолітичним стрептококом групи А, з метою запобігання виникненню пізніх ускладнень (гострого суглобового ревматизму, гломерулонефриту) лікування повинно тривати не менше ніж 10 днів. При неускладненій гонорейі препарат призначають у дозі 400 мг одноразово. При неускладнених інфекціях нижніх сечовивідних шляхів у жінок препарат може застосовуватися протягом 1–3 днів. Пацієнтам з нирковою недостатністю препарат варто призначати з обережністю; при кліренсі креатиніну  $\leq 20$  мл/хв необхідне зменшення добової дози препарату до 200 мг. Для пацієнтів літнього віку немає застережень до дозування, пов'язаних з віком. **Побічні реакції.** Побічні реакції класифіковані в такі групи, відповідно до частоти виникнення: дуже часто (понад 1%), часто (1–10%), нечасто (0,1–1%), рідко (0,01–0,1%), дуже рідко (менше 0,01%), невідомо (для встановлення частоти яких даних недостатньо). **З боку системи крові й органів кровотворення.** Дуже рідко ( $\leq 0,01\%$ ): транзиторна лейкопенія, агранулоцитоз, панцитопенія, тромбоцитопенія або еозінофілія. Відзначалися окремі випадки порушень згортання крові. **Алергічні реакції.** Рідко (0,01–0,1%): алергічні реакції (наприклад, кропив'янка, свербіж шкіри). Дуже рідко ( $\leq 0,01\%$ ): синдром Лайелла (у цьому випадку препарат варто негайно відмінити); інші алергічні реакції, зв'язані із сенсибілізацією (зокрема лікарська гарячка, сироваткоподібний синдром, гемолітична анемія та інтерстиціальний нефрит; мультиформна еритема, синдром Стівена-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз). **З боку нервової системи.** Нечасто ( $> 0,1-1\%$ ): головний біль, запаморочення, дисфорія. **Реакції з боку травного тракту.** Нечасто ( $> 0,1-1\%$ ): біль у животі, порушення травлення, нудота, блювання, діарея, метеоризм. Дуже рідко ( $> 0,01\%$ ): псевдомембранозний коліт. **З боку гепатобіліарної системи.** Рідко (0,01–0,1%): підвищення рівня лужної фосфатази і трансаміназ. Дуже рідко ( $\leq 0,01\%$ ): окремі випадки гепатиту і холестатичної жовтяниці. **З боку сечостатевої системи.** Дуже рідко ( $\leq 0,01\%$ ): невелике підвищення рівня сечовини або креатиніну в сироватці крові, гематурія. **З боку репродуктивної системи та молочних залоз.** Рідко (0,01–0,1%): генітальний свербіж, вагініти, моніліаз. **Інформація для фахівців охорони здоров'я.** Є протипоказання. Перед застосуванням необхідно ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування, що затверджена МОЗ України, на <http://www.driz.kiev.ua>

ТОВ «Астеллас Фарма»:  
04050, м. Київ, вул. Пимоненка, 13, корп. 7В, оф. 41.  
Тел./факс: +38 (044) 490-68-25.

 **astellas**  
Світло, що веде до життя

В.К. Гаврисюк, д.мед.н., профессор, Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины, В.А. Кривец, врач-терапевт высшей категории, Киевская городская клиническая больница № 8

# Аспергиллез легких: клинические формы, диагностика, лечение

**Аспергиллез – наиболее распространенный из микозов легких. Возбудители – микроскопические грибы *Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger*, *A. terreus*, *A. nidulans* – распространены повсеместно. Они растут в почве, часто встречаются на строительных материалах, в системе вентиляции зданий, а также на некоторых пищевых продуктах, органических отбросах, гниющих растениях.**

Различают четыре клинические формы аспергиллеза легких – инвазивный аспергиллез (ИАЛ), хронический некротизирующий аспергиллез (ХНАЛ), аспергиллома и аллергический бронхолегочный аспергиллез (АБЛА) [1, 2, 3, 4]. Клинические формы различаются по патогенезу, проявлениям и прогнозу заболевания, они возникают у разных контингентов больных и требуют различных диагностических и лечебных мероприятий. Клиническая форма и тяжесть течения заболевания определяются состоянием иммунной системы больного, а не особенностями возбудителя [3, 5].

## Инвазивный аспергиллез легких

Заболеваемость ИАЛ в экономически развитых странах составляет 12–34 случая на 1 млн населения в год [2, 3].

Инфицирование обычно происходит в результате вдыхания конидий *Aspergillus* spp. От человека к человеку любые формы аспергиллеза не передаются.

Наиболее часто ИАЛ развивается у больных острым лейкозом во время цитостатической терапии, у реципиентов аллотрансплантатов костного мозга при развитии реакции «трансплантат против хозяина», у пациентов с хронической гранулематозной болезнью, а также у больных, длительно получающих глюкокортикостероиды (ГКС) и иммуносупрессанты [6]. В последнее время отмечено увеличение частоты ИАЛ у больных без типичных факторов риска, например в хирургических и терапевтических отделениях реанимации и интенсивной терапии, у пациентов с ХОЗЛ, принимающих ГКС [7], алкогольным гепатитом [8].

Наиболее частыми клиническими признаками ИАЛ являются рефрактерное к антибиотикам широкого спектра повышение температуры тела выше 38 °С длительностью более 4 суток, непродуктивный кашель, боли в грудной клетке, кровохарканье и одышка. В 10–35% случаев повышение температуры тела не отмечается. У больных с выраженной иммуносупрессией типичные проявления воспаления могут отсутствовать даже при угрожающей жизни инфекции. Нередко единственными проявлениями заболевания служат изменения при рентгенографии или компьютерной томографии легких [3, 9].

Основной метод выявления очагов поражения – компьютерная томография высокого разрешения (КТВР), микробиологического подтверждения диагноза – микроскопия и посев респираторных субстратов, серологической диагностики – определение галактоманна в сыворотке крови [6, 9].

КТВР является основным методом диагностики ИАЛ. В отличие от КТ результаты рентгенографии обычно неспецифичны, раннее выявление признаков заболевания с помощью этого метода часто невозможно.

Ранними КТ-признаками ИАЛ являются мелкие (<2 см), связанные с сосудами округлые очаги, обычно расположенные субплеврально, изменения по типу «матового стекла», симптом «ореола», а также уплотнения треугольной формы, примыкающие основанием к плевре. По мере прогрессирования заболевания при КТ легких определяют

поздние признаки: очаги деструкции, а также полости с содержимым и прослойкой воздуха (симптом «полумесяца» или «погремушки»). Признаки плеврита обычно выявляют редко [3, 9].

Характерный признак ИАЛ – выявление при микроскопии мокроты, БАЛ и биопсийного материала септированного мицелия, ветвящегося под углом 45°. Однако частота обнаружения *Aspergillus* spp. при микроскопии и посеве БАЛ у больных с доказанным ИАЛ составляет около 50%, поэтому отрицательный результат микологического исследования мокроты и БАЛ не исключает наличия у больного ИАЛ [3].

Важным методом ранней диагностики ИАЛ является определение антигена *Aspergillus* (галактоманна) в сыворотке крови. Чувствительность и специфичность теста составляют 70–90% [9].

Комплекс лечебных мер включает антифунгальную терапию (АФТ), устранение или уменьшение выраженности факторов риска и хирургическое удаление пораженных тканей. Кроме лечения ИАЛ при установленном диагнозе возможно назначение эмпирической АФТ (в ситуациях, когда имеется высокий риск ИАЛ, есть предполагаемые клинические признаки, но лабораторное подтверждение отсутствует) или превентивной АФТ (когда высок риск ИАЛ, есть предполагаемые лабораторные, но нет клинических признаков) [2, 6].

Возбудители ИАЛ чувствительны к вориконазолу, позаконазолу, итраконазолу, амфотерицину В и каспофунгину, резистентны к флуконазолу и кетоконазолу. Вторичная резистентность развивается редко, описана при длительном применении итраконазола [3].

Препаратом выбора для лечения ИАЛ является вориконазол внутривенно в дозе 6 мг/кг каждые 12 ч в первый день, затем внутривенно по 4 мг/кг каждые 12 ч, а после стабилизации состояния больного – внутрь по 200 мг/сут (при массе тела <40 кг) или по 400 мг/сут (при массе тела >40 кг). У детей (2–12 лет): внутривенно – по 7 мг/кг 2 раза в сут; внутрь – по 0,2 г 2 раза в сут.

Альтернативные препараты:

- каспофунгин по 70 мг в первый день, затем по 50 мг/сут;
- позаконазол по 800 мг/сут;
- липидный комплекс амфотерицина В по 3–5 мг/кг в сут;
- комбинированная терапия – каспофунгин в сочетании с вориконазолом или липидным амфотерицином В;
- амфотерицин В по 1,0–1,5 мг/кг в сут;
- итраконазол по 600 мг/сут – 4 дня, затем по 400 мг/сут – у клинически стабильных больных.

Антифунгальную терапию продолжают до исчезновения клинических признаков заболевания, эрадикации возбудителя из очага инфекции, купирования или стабилизации радиологических признаков, а также до завершения периода нейтропении. Средняя продолжительность лечения до стабилизации состояния больного составляет 3 недели, обычно АФТ продолжают не менее 3 мес. Однако у больных с сохраняющейся иммуносупрессией необходимо более длительное лечение [3, 9].

Без лечения ИАЛ практически всегда заканчивается летальным исходом в течение 1–4 нед после начала заболевания. При проведении лечения летальность в настоящее время составляет 30–50%. Более 80% связанных с ИАЛ летальных исходов возникают в течение 3 мес после начала заболевания. Прогностически неблагоприятным является применение высоких доз ГКС перед выявлением ИАЛ, а также сохранение иммуносупрессии и нейтропении после начала заболевания [4].

## Хронический некротизирующий аспергиллез легких

ХНАЛ – относительно редкое заболевание, составляющее примерно 5% всех случаев аспергиллеза легких [3, 5].

Факторы риска – СПИД, хроническая гранулематозная болезнь, сахарный диабет, алкоголизм, применение ГКС при ХОЗЛ, повышенное количество конидий *Aspergillus* spp. в окружающей среде. ХНАЛ развивается преимущественно у больных с умеренными нарушениями функции фагоцитов и Т-клеток, возможно его возникновение у иммунокомпетентных людей. Кроме того, развитие ХНАЛ возможно на фоне других инфекционных заболеваний, например туберкулеза. ХНАЛ возникает преимущественно у мужчин среднего возраста [10].

Основной клинический симптом ХНАЛ – хронический продуктивный кашель, нередко с умеренным или минимальным кровохарканьем. Повышение температуры тела >38 °С не характерно, может быть субфебрилитет. Обычно развиваются общая слабость и снижение массы тела. Наиболее часто болезнь протекает хронически с периодическими обострениями и прогрессирующим нарушением функции внешнего дыхания. Осложнениями являются распространение процесса с поражением плевры, ребер, позвонков и т.д., а также легочное кровотечение, требующее хирургического вмешательства. При нарастании иммуносупрессии возможно быстрое прогрессирование заболевания с развитием типичного ИАЛ, гематогенной диссеминации с поражением головного мозга и внутренних органов [11].

Методы диагностики:

- КТ или рентгенография легких;
- бронхоскопия, БАЛ, биопсия очагов поражения;
- микроскопия и посев БАЛ, мокроты, биопсийного материала;
- определение специфического IgG к *Aspergillus* в сыворотке крови.

Критерии диагностики: хроническое (более 1 мес) течение заболевания, наличие КТ- или рентгенографических признаков ХНАЛ, характерные изменения при бронхоскопии, выявление мицелия *Aspergillus* spp. в окрашенных мазках и/или признаков инвазивного роста грибов в биопсийном материале, или выделение *Aspergillus* spp. при посеве биопсийного материала, БАЛ, мокроты, или выявление специфического IgG к *Aspergillus* в сыворотке крови [3].

На рентгенограмме легких почти всегда выявляют полости, окруженные зоной воспаления. Чаще поражаются верхние доли. Зона воспаления может быть распространенной и занимать долю или все легкое. Эти признаки



Рис. 1. КТВР больного Л.: аспергиллома в S<sub>2</sub> правого легкого

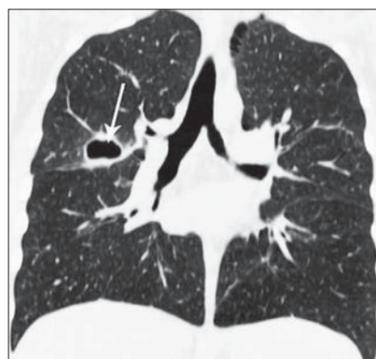


Рис. 2. КТВР больного Л.: аспергиллома в S<sub>3</sub> правого легкого

изменяются относительно медленно. В отличие от обычной аспергилломы утолщение плевры не характерно, но возможно развитие специфического плеврита. Выявление связанных с сосудами узелковых образований может свидетельствовать о гематогенной диссеминации процесса. Применение КТ позволяет обнаружить изменения, не определяемые на рентгенограмме. При КТ обычно выявляют комплекс полостей, содержащих аспергилломы, окруженные зоной воспаления [10].

Чувствительность определения специфического IgG к *Aspergillus* в сыворотке крови у больных ХНАЛ составляет около 90%. Содержание общего IgG может быть умеренно повышено (200-2000 Ед/л), иногда определяют специфический IgE [3].

При гистологическом исследовании биоптата из каверны или зоны воспаления определяют признаки хронического воспаления. Основное назначение биопсии очага поражения при ХНАЛ — исключение новообразования легких, туберкулеза и др. Отсутствие гиф *Aspergillus* в биоптате из очага поражения не исключает диагноза ХНАЛ при наличии других критериев диагностики.

Дифференциальную диагностику проводят с аспергилломой, новообразованиями, абсцедирующей бактериальной пневмонией, а также туберкулезом легких. Важными признаками, отличающими ХНАЛ от аспергилломы, являются наличие множественных полостей, увеличение размеров полостей, появление признаков воспаления окружающей легочной ткани, вовлечение в процесс плевры и грудной клетки [10].

С учетом хронического рецидивирующего течения заболевания необходимо длительное, повторное применение противогрибковых препаратов. Наиболее часто применяют вориконазол, итраконазол, амфотерицин В. Основным показанием к хирургическому лечению является высокий риск легочного кровотечения, реже — наличие одиночного очага, рефрактерного к АФТ [3].

### Аспергиллома

Аспергиллома, или «грибной шар», представляет собой массу мицелия *Aspergillus* spp., разрастающегося в ранее возникших полостях легких вследствие туберкулеза (40-70% случаев), деструктивной пневмонии (10-20%), буллезной эмфиземы (10-20%), бронхоэктазов (5-10%), опухолей (3-7%) у иммунокомпетентных пациентов. Аспергиллома может возникать не только в легких, но и в придаточных полостях носа. Чаше болеют мужчины в возрасте от 40 до 70 лет [12].

Вначале аспергиллома обычно протекает бессимптомно, но по мере прогрессирования процесса пациентов начинает беспокоить кашель, у части больных возникают кровохарканье, субфебрилитет. В большинстве случаев аспергиллома возникает в верхней доле правого легкого (50-75%), реже — в верхней доле левого легкого (20-30%). Приблизительно у 10% больных признаки аспергилломы проходят спонтанно без лечения. У большинства больных по крайней мере 1 раз в течение заболевания возникает эпизод кровохарканья, у 20% — легочное кровотечение. Осложнениями аспергилломы являются легочное кровотечение и инвазивный рост *Aspergillus* spp. с развитием ИАЛ, ХНАЛ или специфического плеврита. Риск осложнений повышен при иммуносупрессии (СПИД, длительное применение системных ГКС и др.) [13].

При рентгенографии или КТ легких выявляют полость, заполненную содержимым, смещающимся при перемене положения тела (симптом «погремушки»), с характерной прослойкой воздуха (симптом «полумесяца»). Выявление специфических IgG к *Aspergillus* в сыворотке крови (у 90% больных) и *Aspergillus* spp. при микроскопии и посеве мокроты, БАЛ (у 50%) помогает провести дифференциальную диагностику с новообразованием, туберкулезом, бактериальным абсцессом [3, 14].

Лечение проводят при развитии или высоком риске осложнений (повторное кровохарканье, легочное кровотечение, иммуносупрессия и др.), при бессимптомной аспергилломе показано наблюдение. Основным методом лечения является хирургическое удаление пораженного участка легкого. Чтобы уменьшить вероятность инфицирования тканей, до и после оперативного лечения проводят АФТ итраконазолом или амфотерицином В [3, 12].



Рис. 3. КТВР больного Л.: субплевральные буллы (стрелки) в области верхушек легких

### Аллергический бронхолегочный аспергиллез

АБЛА характеризуется развитием реакции гиперчувствительности I типа при колонизации дыхательных путей *Aspergillus* spp. Инвазивного поражения тканей легких при АБЛА не происходит. Частота АБЛА у больных бронхиальной астмой составляет 1-5%, у больных муковисцидозом — 5-14% [5, 6, 15].

Заболевание обычно протекает хронически с периодическими обострениями бронхообструктивного синдрома и/или возникновением эозинофильных инфильтратов.

Основными признаками обострения АБЛА являются приступы удушья, повышение температуры тела, боли в грудной клетке и кашель с мокротой, содержащей коричневые включения и слизистые пробки. При рентгенографии выявляют летучие инфильтраты в легких, при микроскопии мокроты — мицелий или другие элементы грибов *Aspergillus* [16].

Эозинофилию крови более  $0,4 \times 10^9/\text{л}$  выявляют в острой стадии и при обострении заболевания, во время ремиссии и в стадии фиброза количество эозинофилов может быть нормальным. Специфические IgE и IgG к *Aspergillus* определяются в дебюте или при обострении заболевания. Кожная проба с антигеном *Aspergillus* отличается высокой диагностической чувствительностью, но низкой специфичностью [3].

Поскольку патогномоничных признаков АБЛА нет, диагноз устанавливают при наличии у больного в момент обследования или в анамнезе не менее 6 из приведенных ниже критериев диагностики:

- бронхообструктивный синдром;
  - «летучие» инфильтраты на рентгенограмме или КТ легких;
  - проксимальные бронхоэктазы;
  - увеличение абсолютного количества эозинофилов в крови более  $0,4 \times 10^9/\text{л}$ ;
  - увеличение концентрации общего IgE в сыворотке крови более 1000 мкг/л;
  - выявление специфического IgE к *Aspergillus* в сыворотке крови;
  - выявление специфического IgG к *Aspergillus* в сыворотке крови;
  - положительная кожная проба с антигеном *Aspergillus*.
- У больных муковисцидозом минимальными диагностическими критериями являются:
- наличие бронхообструктивного синдрома;
  - увеличение концентрации общего IgE в сыворотке крови более 1000 мкг/л;
  - положительная кожная проба с антигеном *Aspergillus* или выявление специфического IgE к *Aspergillus* в сыворотке крови;
  - резистентные к антибактериальным препаратам инфильтративные изменения на рентгенограмме или КТ либо выявление специфического IgG к *Aspergillus* в сыворотке крови [3].

В острой стадии АБЛА основой лечения является применение системных ГКС. Для купирования бронхообструктивного синдрома и эозинофильных инфильтратов в легких назначают преднизолон в дозе 0,5-1,0 мг/кг в сут в течение 7-10 дней. Критериями эффективности служат купирование клинических признаков, исчезновение эозинофильных инфильтратов в легких и снижение уровня общего IgE в сыворотке крови. После достижения эффекта дозу препарата постепенно снижают до поддерживающей (0,125 мг/кг), лечение ГКС продолжается в течение 3 мес.

Во время ремиссии больные в специфической терапии не нуждаются. При рецидиве вновь применяют преднизолон, после снижения активности АБЛА назначают итраконазол по 200-400 мг/сут в течение 2-4 мес. Применение ингаляционных ГКС и бронходилататоров позволяет уменьшить дозу системных ГКС, особенно у больных с частыми обострениями [3, 16].

### Клинический случай аспергилломы легкого

Больной Л., 35 лет, госпитализирован в терапевтическое отделение в порядке скорой помощи по направлению семейного врача.

Жалобы на повышение температуры тела до  $38,5^\circ\text{C}$ , общую слабость, малопродуктивный кашель, одышку при физической нагрузке.

Из анамнеза стало известно, что ухудшение самочувствия наступило за 5-6 дней до госпитализации, когда появились гипертермия и кашель. После обращения к семейному врачу был направлен в стационар с диагнозом «правосторонняя пневмония».

5 лет назад пациент лечился по поводу пневмонии, при этом во время обследования была выявлена ВИЧ-инфекция. Однако больной на учет не встал и антиретровирусную терапию не получал. Употребляет наркотики, ведет антисоциальный образ жизни.

Состояние больного средней тяжести. Сознание ясное, положение активное. Кожные покровы обычной окраски с бледным оттенком. Нормального питания, нормостенического телосложения. Увеличены подчелюстные, заднешейные и подмышечные лимфоузлы, подвижные, не спаивающиеся с окружающими тканями.

ЧСС — 128 в мин, АД — 110/60 мм рт. ст. Перкуторно границы сердца не изменены, при аускультации тоны сердца звучны, ритмичны. Патологические шумы не выслушиваются.

Дыхательная система: ЧД — 20/мин. Грудная клетка нормальная, обе половины грудной клетки равномерно принимают участие в акте дыхания. Перкуторно — легочной звук. При аускультации — жесткое дыхание, хрипы не выслушиваются.

Живот мягкий, принимает участие в акте дыхания, при пальпации безболезненный. Печень на 2 см выступает из-под края реберной дуги, край печени сглажен.

Периферических отеков нет.

Общий анализ крови: Нв — 113 г/л, эритроциты —  $3,1 \times 10^{12}/\text{л}$ , лейкоциты —  $10,4 \times 10^9/\text{л}$ , палочкоядерные — 10%, сегментоядерные — 77%, лимфоциты — 9%, моноциты — 3%, СОЭ — 63 мм/ч.

Биохимическое исследование крови: билирубин общий — 8,0 мкмоль/л, АЛТ — 76, АСТ — 76, общий белок — 63,0 г/л, креатинин — 191 мкмоль/л.

Общий анализ мочи — плотность 1016, белок не обнаружен, эритроциты — 0-1 в п/зр., лейкоциты — 4-6 в п/зр.

ИФА-тест на ВИЧ-инфекцию — выявлены антитела к ВИЧ.

Иммунологическое исследование субпопуляции лимфоцитов — резкое уменьшение Т-хелперов: CD3+CD4+ —  $0,07 \times 10^9/\text{л}$  (норма —  $0,5-1,4 \times 10^9/\text{л}$ ) или 7,9% (норма — 33-52%); соотношение CD3+CD4+ / CD3+CD8+ — 0,12 (норма — 1,0-2,5).

Рентгенография органов грудной полости: интенсивные фокусы затенений в верхней доле правого легкого, усиление легочного рисунка по ячеистому типу в нижних долях, корни уплотнены, плохо дифференцируются. Синусы свободны. Купола диафрагмы четкие, ровные. Сердце обычной конфигурации.

КТВР: в S<sub>2</sub> правого легкого определяется полость размера 2,6 см в диаметре, стенка полости умеренной толщины, имеет четкие контуры, внутри полости визуализируется небольшая плотная тень неопределенной формы, связанная со стенкой (рис. 1); в S<sub>3</sub> правого легкого определяется аналогичная полость размерами 3 см в диаметре, связанная с корнем, с грибовидным плотным образованием, прилежащим к стенке полости (рис. 2); прилегающие к полостям участки паренхимы без существенных изменений; в области верхушек легких контурируются две тонкостенные полости (буллы) размерами 1-1,5 см (рис. 3). Заключение: аспергилломы в S<sub>2</sub> и S<sub>3</sub> правого легкого.

Элементов *Aspergillus* spp. при микроскопии мокроты не обнаружено.

Учитывая наличие высокоспецифичных КТ-признаков, больному установлен диагноз: аспергилломы в S<sub>2</sub> и S<sub>3</sub> правого легкого на фоне иммунодефицитного состояния. Клиническая семиотика была расценена как проявление острого трахеобронхита. После лечения аугментинном, отхаркивающими средствами температура тела нормализовалась, кашель значительно уменьшился. АФТ не назначалась в связи с отсутствием признаков инвазивного поражения паренхимы легких. Пациент выписан с направлением в городской центр профилактики и борьбы со СПИД для решения вопроса о проведении антиретровирусной терапии.

### Литература

1. Kousha M. Pulmonary aspergillosis: a clinical review / M. Kousha, R. Tadi, A.O. Soubani // Eur. Respir. Rev. — 2011. — Vol. 20. — P. 156-174.
2. Walsh T.J. Infectious Diseases Society of America. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America / T.J. Walsh, E.J. Anaissie, D.W. Denning et al. // Clin. Infect. Dis. — 2008. — Vol. 46. — P. 327-360.
3. Климов Н.Н. Микозы легких / Н.Н. Климов, Н.В. Васильева // Пульмонология: Национальное руководство под ред. А.Г. Чучалина. — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — С. 282-300.
4. Thompson G.R. III. Pulmonary aspergillosis: recent advances / G.R. Thompson III, T.F. Patterson // Semin. Respir. Crit. Care Med. — 2011. — Vol. 32. — P. 673-681.
5. Soubani A.O. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis / A.O. Soubani, P.H. Chandrasekar // Chest. — 2002. — Vol. 121. — P. 1988-1999.
6. Patterson K.C. Diagnosis and treatment of pulmonary aspergillosis syndromes / K.C. Patterson, M.E. Streck // Chest. — 2014. — Vol. 146. — P. 1358-1368.
7. Guinea J. Pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease: incidence, risk factors, and outcome / J. Guinea, M. Torres-Narbona, P. Gijon et al. // Clin. Microbiol. Infect. — 2010. — Vol. 16. — P. 870-877.
8. Gustot T. Invasive aspergillosis in patients with severe alcoholic hepatitis / T. Gustot, E. Maillart, M. Bocci et al. // Hepatol. — 2014. — Vol. 60. — P. 267-274.
9. De Pauw B. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (FORTC/MSG) Consensus Group / B. De Pauw, T.J. Walsh, J.P. Donnelly et al. // Clin. Infect. Dis. — 2008. — Vol. 46. — P. 1813-1821.
10. Schweer K.E. Chronic pulmonary aspergillosis / K.E. Schweer, C. Bangard, K. Hekmat et al. // Mycoses. — 2014. — Vol. 57. — P. 257-270.
11. Nam H.S. Clinical characteristic and treatment outcomes of chronic necrotizing pulmonary aspergillosis: a review of 43 cases / H.S. Nam, K. Jeon, S.W. Um et al. // Int. J. Infect. Dis. — 2010. — Vol. 14. — P. e479-e482.
12. Lee S.H. Clinical manifestations and treatment outcomes of pulmonary aspergillosis / S.H. Lee, B.J. Lee, D.Y. Jung et al. // The Korean J. of internal med. — 2004. — Vol. 19. — P. 38-42.
13. Adrizzo-Harris D.J. Pulmonary aspergilloma and AIDS. A comparison of HIV-infected and HIN-negative individuals / D.J. Adrizzo-Harris, T.J. Harkin, G. McGuinness et al. // Chest. — 1997. — Vol. 111. — P. 612-618.
14. Лискина И.В. Аспергиллома легкого / И.В. Лискина, С.Д. Кузюкова // Международный мед. журн. — 2011. — № 4. — С. 41-48.
15. Denning D.W. Global burden of allergic bronchopulmonary aspergillosis with asthma and its complication chronic pulmonary aspergillosis in adults / D.W. Denning, A. Pleuvry, D.C. Cole // Med. Mycol. — 2013. — Vol. 51. — P. 361-370.
16. Agarwal R. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: lessons from 126 patients attending a chest clinic in north India / R. Agarwal, A. Khan, M. Gard et al. // Chest. — 2006. — Vol. 130. — P. 442-448.

# Виклики алергії сьогоденню: чи є чим відповісти сучасній алергології?

Алергія – це неминуча плата за блага цивілізації.  
К. Ішізакі (1973)



V.V. Чоп'як

**Поширеність алергопатології за останні десять років збільшилася приблизно втричі, а більшість методів сучасної терапії і досі є лише симптоматичними. Отже, подальше вивчення етіопатогенезу алергічних захворювань, розробка методів їх ранньої специфічної діагностики та профілактики, а також удосконалення підходів до лікування є як ніколи актуальними для сучасної медицини. Якими ж новими відкриттями та досягненнями за останні роки може похвалитись алергологія? Які завдання є найбільш пріоритетними для вітчизняної служби? Відповіді на ці запитання змогли отримати учасники науково-практичної конференції «Харчова алергія – проблема XXI століття», що відбулася наприкінці минулого року у м. Львові, із доповіді головного позаштатного спеціаліста МОЗ України зі спеціальності «Алергологія, імунологія, клінічна імунологія, лабораторна імунологія», завідувача кафедри клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, доктора медичних наук, професора Валентини Володимирівни Чоп'як.**

## Епігенетичні та генетичні чинники алергії

Добре відомо, що ризик розвитку алергічних захворювань збільшується за наявності алергії в родинному анамнезі. Однак твердження про суттєву роль генетичних факторів у розвитку алергії є досить сумнівним. Згідно з даними багатьох дослідників у 70% дітей з алергією відсутня алергічна патологія в сімейному анамнезі, у 25% один з батьків має алергічне захворювання й лише у 5% – обое батьків.

Останнім часом з'являється все більше інформації про те, що значно більшу роль у розвитку алергічних хвороб можуть відігравати екзогенні та ендогенні епігенетичні чинники. Зокрема, доведено вплив імуноотропних вірусів, паразитів, грибків, бактерій на ризик розвитку IgE-залежних алергічних захворювань.

Епігенетичну основу має й «гігієнічна теорія», в основу якої покладений дисбаланс субпопуляцій Т-хелперів. Вивчення факторів, що стимулюють диференціювання Th0-лімфоцитів в Th1 та активації Th3-лімфоцитів (регуляторних), є перспективним напрямом пошуку нових способів профілактики та лікування алергічних захворювань.

Є також дані про те, що вплив на ризик розвитку та перебіг алергопатології можуть чинити також статеві гормони. Зокрема виявлено, що естроген сприяє більш вираженим проявам анафілаксії, оскільки впливає на тромбоцити, стимулюючи тим самим продукцію низки ферментів, які виступають в ролі провокаторів анафілаксії. Тестостерон діє на нейтрофіли, які продукують ензими, що викликають свербіж та почервоління.

## Нове у лікуванні алергічних захворювань

Серед пріоритетних й перспективних напрямів розвитку терапії алергічних захворювань можна виділити такі:

- терапія моноклональними антитілами;
- алергенспецифічна імунотерапія;
- бактеріальна імунотерапія;
- доказова фармакотерапія.

Поглиблене вивчення молекулярних механізмів розвитку алергії дозволяє визначити нові терапевтичні мішені, впливати на які можна у першу чергу за допомогою моноклональних антитіл. Алергологам добре відомий препарат омалізумаб, що представляє собою антитіла до IgE, але цим можливості таргетної терапії при алергічних захворюваннях не вичерпуються, й науковий пошук триває.

Вдосконалюється й такий напрям лікування, як алергенспецифічна імунотерапія (АСІТ), механізм дії якої ґрунтується на індукції імунної девіації за допомогою введення алергенів. Сублінгвальна

імунотерапія є більш безпечною, ніж парентеральна. А серед відносно нових підходів АСІТ слід згадати використання алергоїдів – хімічно модифікованих алергенів, що дозволяє суттєво підвищити безпеку лікування.

Щодо традиційних лікарських засобів лікування алергічних захворювань, зокрема антигістамінних препаратів, зусилля розробників зосереджені на покращенні профілю їх безпеки (в першу чергу зменшення седативного ефекту) та підвищення ефективності. При проведенні клінічних досліджень все більша увага приділяється впливу фармакотерапії на якість життя, адже саме цей показник найбільше погіршується при алергопатології через нерідко дуже неприємні й виснажуючі симптоми.

Антигістамінні препарати традиційно поділяють на 2-3 покоління. Найбільш старі препарати (мебгідролін, фенірамін, хлоропірамін тощо) мають виражений клінічний ефект, але й характеризуються значною седативною дією, що обмежує їх широке використання. Препарати другого покоління називають неседативними. До них відносять цетиризин, лоратадин, ебастин та ін. Третє покоління антигістамінних засобів представлене активними метаболітами препаратів II покоління та терапевтично активними енантіомерами (левоцетиризин, фексофенадин, дезлоратадин тощо). Вони проявляють найвищу антигістамінну активність, більш суттєво покращують якість життя і при цьому позбавлені не тільки седативного ефекту, але й притаманної препаратам II покоління кардіотоксичної дії, а отже більш безпечні при тривалому застосуванні.

Низка клінічних та експериментальних досліджень останніх років показують, що з препаратів третього покоління левоцетиризин має дещо вищу ефективність порівняно з дезлоратадином. Так, S. Vulsa та співавт. (2013) провели оцінку ефективності одноразової пероральної дози дезлоратадину і левоцетиризину щодо їх впливу на запальну реакцію, індуковану гістаміном. 80 здорових добровольців було рандомізовано на чотири групи для подвійної сліпої терапії дезлоратадином 5 і 10 мг і левоцетиризином 5 і 10 мг. Дослідження проводили безпосередньо перед прийомом антигістамінних препаратів (базовий рівень), а потім через 30 та 60 хв, 4 і 24 години. Було встановлено, що окрім реакції на 30-й хвилині левоцетиризин 5 і 10 мг більш суттєво пригнічував запальну реакцію, ніж дезлоратадин 5 і 10 мг. Істотних відмінностей між групами дезлоратадину 5 і 10 мг у всіх періодах спостереження відмічено не було. У той же час левоцетиризин в дозі 10 мг пригнічував запальну реакцію більше, ніж в дозі 5 мг.

M. Staevska та співавт. (2010) провели подвійне сліпе дослідження, в якому пролікували 80 пацієнтів з хронічною

кропив'янкою левоцетиризином і дезлоратадином. Терапія починалася в звичайній добовій дозі 5 мг з подальшим збільшенням за необхідності до 10-20 мг на добу, якщо зменшення вираженості симптомів було недостатнім (оцінювали свербіж, пухирі, якість життя, сонливість, дискомфорт). Цікаво, що збільшення дози антигістамінних препаратів зменшувало симптоми захворювання та покращувало якість життя, але не збільшувало сонливості. Дискомфорт, викликаний хронічною кропив'янкою, зменшився в групі левоцетиризину на 52% (5 мг), 65% (10 мг) і 74% (20 мг) і відповідно на 41, 56 і 63% у тих же дозах при використанні дезлоратадину. Загальне поліпшення в групі левоцетиризину було значно більшим, ніж у групі дезлоратадину (p<0,003).

Ще одним перспективним напрямом лікування алергічних захворювань вважається бактеріальна імунотерапія. Давно відомо, що мікрофлора кишечника має низку важливих функцій в нашому організмі, й зокрема може захищати від алергопатології. У дослідженні Kalliomaki та співавт. (2001) було встановлено, що серед пацієнтів, які отримували пробіотик, через 2 роки 23% захворіли на atopічну екзему, тоді як у контрольній групі вдвічі більше (46%). Через 4 роки спостерігалось таке саме співвідношення.

## Алергологічна та імунологічна служба в Україні: актуальні проблеми та шляхи вирішення

За останні 3 роки в нашій країні спостерігається суттєве скорочення кількості алергологів та імунологів. Загальна кількість алергологів – лише 347 лікарів, що становить 0,9 на 100 тис. населення. У той же час за рекомендаціями ВООЗ їх повинно бути 1,17 на 100 тис. населення. Імунологи та алергологи частіше за все не мають спеціалізації за суміжною спеціальністю, тому не можуть повноцінно замінити один одного. Близько 30% алергологів та 18% імунологів пенсійного віку, але сучасні виклики алергії потребують постійного інтенсивного навчання для надання якісних послуг населенню України, що не просто для людей похилого віку. Також має місце неефективний розподіл ліжок та їх використання.

Для вирішення цих нагальних проблем необхідно:

- розробити Державну програму розвитку алергологічної та імунологічної служби;
- збільшити кількість спеціалістів в умовах зростання захворюваності згідно з рекомендаціями ВООЗ;
- ввести нові навчальні цикли для лікарів і розширити навчання для сімейних лікарів та лікарів суміжних спеціальностей;
- в умовах реформи оптимізувати використання ліжкового фонду;
- розробити національні клінічні настанови, протоколи та стандарти.

Серед першочергових клінічних завдань, що дозволять підвищити якість надання медичної допомоги хворим з алергопатологією, слід згадати більш широке впровадження молекулярної діагностики алергії, алергоспецифічної імунотерапії алергоїдами тощо.

## Новини АСААІ-2015

Одним з останніх алергологічних форумів міжнародного масштабу, де обговорювалися найновіші досягнення галузі, була 72-а щорічна зустріч Американської колегії з вивчення алергії, астми і імунології (American College of Allergy, Asthma and Immunology), що проходила в листопаді в Сан-Антоніо (США).

Однією з найбільш обговорюваних тем на цій конференції була алергія на ліки, зокрема на аспірин та антибіотики. Наприклад, у США 10% людей мають запис про алергію на пеніцилін, а 12,5% хворих на бронхіальну астму – на аспірин, що спонукає лікарів використовувати більш дорогі й не завжди безпечні альтернативні ліки. Але вчені встановили, що не завжди посилення на алергію в анамнезі свідчить про її наявність на теперішній час. У значній кількості осіб діагноз медикаментозної алергії встановлено помилково, наприклад у зв'язку з хворобами шлунково-кишкового тракту. Отже, консультація алерголога й проведення нескладних алергологічних тестів можуть скоротити використання більш дорогих та небезпечних лікарських засобів.

Ще одне цікаве дослідження показало, що звернення за невідкладною допомогою з приводу загострення бронхіальної астми підвищують ризик таких звернень у подальшому. Так, ризик звернень за невідкладною допомогою збільшується з 30% за наявності одного звернення в анамнезі до 87% при п'яти і більше. Але справа тут не у шкідливості лікування у відділеннях інтенсивної терапії. Просто ті пацієнти, що не спостерігаються у алерголога, не отримують адекватної базисної терапії та, відповідно, гірше контролюють своє захворювання, частіше потребують невідкладного лікування. Потрапивши у відділення інтенсивної терапії один раз, вони рано чи пізно без корекції базисної терапії знову будуть госпіталізовані.

Google – не є добрим порадиником для хворого з алергією, про що свідчать результати ще однієї роботи, представлені на конференції. Зокрема, запити в Google демонструють, що більшість пацієнтів мають хибні уявлення про алергію. Наприклад, серед запитів з приводу алергії на горіхи знайдений кокос, хоча він не є ні горіхом, ні частою причиною алергії.

Підготувала **Наталія Міщенко**



# Алерзин

левоцетиризин

від алергії

ПОТУЖНИЙ та БЕЗПЕЧНИЙ\*



ДІТЯМ  
з 6 місяців!



приймати 1 раз на добу



можна застосовувати  
протягом року



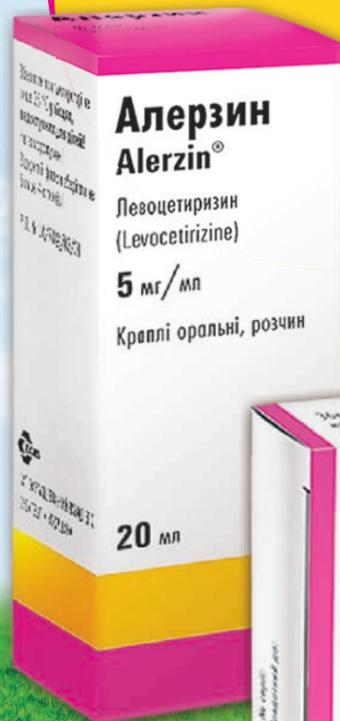
для дорослих та дітей  
від 6 місяців

#### СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ

Діти 6–12 міс: 1,25 мг або 5 крапель  
1 раз на добу

Діти 1–6 років: 1,25 мг або 5 крапель  
2 рази на добу

Дорослі та діти  
старші 6 років: 5 мг або 20 крапель  
або 1 таблетка  
1 раз на добу



\*Інструкція для медичного застосування препарату Алерзин.

Р.П. № UA/9862/01/01, № UA/9862/02/01. Умови відпуску: без рецепта. Побічні реакції: Сонливість, стомлюваність, головний біль, сухість у роті та інші. Прийом препарату слід припинити у разі появи будь-якого із побічних ефектів і коли причина його розвитку не може бути встановлена однозначно. Виробник: Фармацевтичний завод ЕГІС. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів. Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування.

Представництво «ЕГІС ФАРМАС'ЮТИКАЛС ПЛС» в Україні:  
04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т.  
Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38



# Пищевая аллергия и непереносимость: теоретические и практические аспекты

**Распространенность аллергических заболеваний ежегодно возрастает. Согласно статистическим данным в настоящее время аллергической патологией страдают более 20% жителей планеты, но это далеко не предел. Среди разнообразия клинических проявлений аллергии особого внимания заслуживают поражения желудочно-кишечного тракта, обусловленные гиперчувствительностью к определенным продуктам питания. 2-4 декабря 2015 года в г. Львове состоялся научный симпозиум с международным участием «Рождественские чтения: пищевая аллергия – проблема XXI века», в ходе которого были всесторонне освещены современные взгляды на формирование аллергопатологии, подходы к диагностике и специфической терапии аллергических заболеваний. С некоторыми из докладов мы предлагаем ознакомиться нашим читателям.**

Вопросам специфической диагностики и иммунотерапии пациентов с пищевой аллергией (ПА) посвятил свой доклад доктор медицинских наук, профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика Сергей Викторович Зайков.



— Диагностика ПА включает сбор аллергологического анамнеза (опрос, наследственность, ведение пищевого дневника), учет клинических проявлений (абдоминальные, кожные, респираторные, оральные аллергические синдромы, анафилаксия), кожные тесты (прик-тест с пищевыми аллергенами при Ig E-зависимых реакциях), провокационные тесты, пробные элиминационные диеты, лабораторные тесты (тесты на специфические Ig E-антитела методами РАСТ, ИФА, тесты с использованием CAP-system, MAST-CLA-system, хемилуминесцентный анализ и пр.).

Для кожного тестирования используют prick-, puncture-, реже patch-тесты. Прогностическое значение отрицательных результатов prick-теста превышает 90%, что существенно выше, чем положительных – менее 50%. Если положительные кожные тесты коррелируют с данными анамнеза, они требуют подтверждения результатами орального провокационного теста (за исключением выраженных кожных реакций и в сочетании с убедительными данными анамнеза).

При перекрестных реакциях между пыльцевыми и пищевыми аллергенами целесообразнее проводить prick-тест со свежими пищевыми продуктами.

Patch-тесты и внутрикожные тесты с пищевыми аллергенами рекомендуют использовать для диагностики ПА при эозинофильном эзофагите, энтероколите и атопическом дерматите.

Метод patch-тестов заключается в наложении окклюзионной повязки (ленты) или металлических колпачков (Finn chamber) с пищевыми аллергенами на кожу на 24 ч с последующей оценкой реакции в виде эритемы и папул через 24-72 ч. Внутрикожные тесты потенциально опасны, а их результаты менее специфичны, чем результаты prick-теста, поэтому их применять не следует.

Повышение количества эозинофилов и/или уровня общего Ig E может только подтвердить диагноз ПА, однако нормальные их показатели не исключают наличие ПА. Поэтому оценка уровня эозинофилов, общего Ig E, как и определение уровня других иммуноглобулинов (Ig A, Ig M, Ig G, Ig G4), не рекомендована. Неинформативными считаются реакции лейкоцитоза, альтерации лейкоцитов, бласттрансформации лимфоцитов, иммунного прилипания, лейкопенический и тромбопенический тесты, дискутабельными – тесты агглютинации, преципитации, реакции пассивной геммагглютинации. Применять их в клинической практике не стоит.

Кожные и лабораторные тесты с пищевыми аллергенами хоть и рекомендованы для диагностики ПА, но все же имеют ряд недостатков. Они не дают полной информации о переносимости пищевого продукта. Выраженность реакции на кожные пробы и уровень Ig E не коррелируют с выраженностью ПА. Нельзя давать рекомендации больному по питанию только на основании результатов анамнеза и/или данных определения специфических Ig E, а весомые рекомендации возможны после проведения провокационного тестирования.

Провокационные тесты относятся к наиболее достоверным методам диагностики ПА. Они должны проводиться в стационарных условиях или в амбулаторных на базе многопрофильного стационара с отделением интенсивной терапии. Для диагностики ПА

чаще используется оральный путь введения продукта-аллергена. За 2 недели до его проведения назначается элиминационная диета с исключением предполагаемых пищевых аллергенов. Предполагаемый пищевой аллерген в количестве 8 мг помещают в капсулу, дают проглотить пациенту и на протяжении 24 часов оценивают его состояние.

Если в течение суток симптомы ПА не развиваются, то дозу пищевого аллергена увеличивают до 20 мг. Далее тест повторяют через сутки, каждый раз удваивая дозу вводимого пищевого аллергена, пока не доводят ее до 8000 мг, что соответствует 100 г исходного пищевого продукта. При отрицательном результате последнего этапа обследования предполагаемый пищевой продукт аллергеном уже не считается.

Провокационный тест является единственным в определении истинной ПА и реакций на пищу при атопическом дерматите. Его проведение позволяет избежать заблуждения о непереносимости пищевого продукта при ложноположительных результатах прик-теста и РАСТ.

Лечение ПА можно разделить на специфическое (элиминация пищевых аллергенов и специететы, аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ) пищевыми аллергенами) и неспецифическое (обучение пациента, фармакотерапия: антигистаминные препараты (неседативные), топические и системные ГКС, ферменты, гепатопротекторы, энтеросорбенты и др.).

АСИТ, являющаяся наиболее перспективным методом терапии пациентов с атопией, при ПА, пока демонстрирует не вполне однозначные результаты. Чаще она рекомендуется в тех случаях, когда у больного имеют место Ig E-зависимые механизмы развития заболевания, а продукт-аллерген относится к жизненно необходимым (молоко – для детей, арахис – для жителей США). АСИТ должна не конкурировать, а сочетаться с фармакотерапией. АСИТ хорошо сочетается с приемом антигистаминных препаратов, топических кортикостероидов, анти-Ig E-терапией и пр.

О новых подходах к диагностике и лечению пищевой аллергии рассказала доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической, лабораторной иммунологии и аллергологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика Лариса Владимировна Кузнецова.



— Согласно Консенсусу WAO диагностика пищевой аллергии должна проводиться с учетом анамнеза, результатов кожных прик-тестов и определения специфических Ig E, результатов молекулярных методов. В последнее время возросла роль молекулярной диагностики аллергии, которая позволяет дифференцировать истинную пищевую аллергию к главным компонентам аллергенов пищи и перекрестную аллергию между пыльцой растений и пищей, белками животных и пищей и т.д.; спрогнозировать возможность назначения специфической иммунотерапии в случае перекрестной аллергии с пыльцой растений.

С помощью молекулярного метода можно определить эозинофильный катионный белок (Eosinophil Cationic Protein – ECP). ECP представляет собой положительно заряженный протеин, входящий в состав цитоплазматических гранул эозинофилов. Он характеризуется высоким содержанием аргинина и имеет уникальную последовательность аминокислот, что позволяет идентифицировать его с помощью моноклональных антител. В норме уровень ECP составляет 10-11 нг/мл, а дискриминантный уровень – 24 нг/мл. Концентрация ECP является объективным критерием участия эозинофилов в возникновении клинических



И.В. Гогунская, Т.В. Бездетко

симптомов гиперчувствительности. Она напрямую зависит от степени выраженности воспалительного процесса при аллергических заболеваниях, что позволяет осуществлять мониторинг их течения.

Заведующая кафедрой педиатрии № 1 Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, доктор медицинских наук, профессор Елена Николаевна Охотникова рассказала об особенностях течения гастроинтестинальной аллергии (ГИА) у детей.



— Среди детей с ПА на долю гастроинтестинальных нарушений приходится от 5 до 60%. Наиболее часто встречается у детей до года (у 68,4%). Проявления аллергических поражений ЖКТ чаще сочетаются с кожным синдромом, реже – с поражением дыхательных путей, изредка – с анафилактическими реакциями, хотя могут встречаться и в изолированной форме.

К общим проявлениям ГИА относят рвоту (возникает от нескольких минут до 4-6 часов после приема пищи), колики (сразу или через несколько минут после приема пищи), анорексию (к пищевому аллергену или к пище вообще), запоры, диарею (наиболее частый симптом), энтероколит (боль в животе, метеоризм, снижение аппетита, слизь и эозинофилы в кале).

Терапия ГИА у детей должна быть своевременной, комплексной и этапной, направленной как на устранение острых проявлений болезни, так и на профилактику ее рецидивов. Специфическое лечение включает элиминацию пищевых аллергенов (специализированные диеты), АСИТ пищевыми аллергенами. Неспецифическое лечение (фармакотерапия) включает системные кортикостероиды, H<sub>1</sub>-антигистамины, антисеротониновые, превентивные средства, панкреатические ферменты, гепатопротекторы, про- и пребиотики, энтеросорбенты, иммуномодулирующие препараты.

Диетотерапия как способ лечения ПА требует индивидуального подхода к ребенку, адекватной замены элиминированных продуктов равноценными по питательной ценности и калорийности, с хорошей переносимостью и усвояемостью. При аллергии к белкам коровьего молока (БКМ) обязательна элиминационная диета. Детям на искусственном вскармливании абсолютно показана замена базовой смеси на лечебную смесь с глубоким гидролизом белка (при легкой и среднетяжелой аллергии) либо аминокислотами (при тяжелой аллергии). Смеси на основе сои не должны применяться у детей с аллергией к БКМ до 6 месяцев. Они не являются гипоаллергенными, поскольку обладают высоким сенсибилизирующим потенциалом и многочисленными побочными эффектами.

В отношении прогноза аллергии к БКМ ремиссия по достижении 1 года возможна у 45-50% больных, 2 лет – у 60-70%, 3 лет – у 85-90%, а у 9-15% проявления молочной аллергии могут сохраняться до 10-15-летнего возраста. К сожалению, при исчезновении молочной аллергии после 3 лет до подросткового возраста у 50% детей развивается сенсибилизация к другим пищевым продуктам, у 50-80% – к ингаляционным аллергенам. Энтеропатия, индуцированная пищевыми белками, как правило, проходит через 1-2 года, однако повышается риск малигнизации.



**М.М. Савула**, професор кафедри пропедевтики внутрішньої медицини та фізіотерії ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України»

# Синдром легеневої дисемінації в практиці фтизіатра: труднощі діагностики



М.М. Савула

**Під терміном «легенева дисемінація» розуміють гетерогенну групу захворювань, яка охоплює близько 200 нозологій. Вони становлять 20% всіх захворювань легень, третина з них – невідомої етіології [1, 2]. Дисемінований туберкульоз легень є потенційно епідеміологічно небезпечним захворюванням, тому пацієнтів з синдромом легеневої дисемінації часто скеровують в протитуберкульозні заклади, де фтизіатрам доводиться проводити диференціювання між низкою захворювань різноманітної природи. Найбільш достовірне етіологічне підтвердження туберкульозу отримують при мікроскопічному дослідженні мазка мокротиння, вирощуванні мікобактерій туберкульозу (МБТ) на щільному і рідкому (система ВАСТЕС) середовищах, а в закладах III рівня – також за допомогою молекулярно-генетичного аналізу [3]. Проте ні один з цих методів не дає позитивного результату у 100% хворих на туберкульоз, а результати культивування лікар часто отримує з великим запізненням.**

Наводимо результати аналізу загальноприйнятих методів дослідження у 83 пацієнтів з синдромом легеневої дисемінації, у яких на час поступлення в тубстационар не виявлено МБТ. Клінічні діагнози охоплювали 5 найпоширеніших захворювань, представлених легеневою дисемінацією (туберкульоз, саркоїдоз II ст., канцероматоз, затяжні неспецифічні запальні процеси – НЗП, інтерстиціальні хвороби легень – ІХЛ).

Зміни в загальному аналізі крові при всіх захворюваннях не були значними. Найчастіше нормальні його результати констатовані при саркоїдозі. Прискорена ШОЕ найчастіше відмічалася при НЗП (у 60% випадків), туберкульозі (62,5%) і канцероматозі (50%), помірний лейкоцитоз спостерігали найчастіше при канцероматозі (50%) і туберкульозі (43,7%).

Малоінформативною була туберкулінова проба Манту. Помірно позитивна реакція не дозволяє виключити ні одного з перерахованих захворювань. Негативний результат найчастіше спостерігали при саркоїдозі (у 76,4% пацієнтів) і НЗП (60%), але також у 43,7% хворих на туберкульоз. Гіперергічною була реакція у окремих пацієнтів з туберкульозом та ІХЛ і в одному випадку – при саркоїдозі.

При аналізі даних рентгенологічного дослідження, яке включало комп'ютерну томографію (КТ), встановлено, що всупереч традиційним уявленням про те, що дисемінація у верхньосередніх відділах легень і поліморфізм вогнищ характерні для туберкульозу, ці ознаки (як і малі тотально розповсюджені вогнища) можливі при всіх перелічених хворобах. Значне збільшення внутрішньогрудних лімфатичних вузлів спостерігалося у 83% хворих на саркоїдоз, а їх менш виражене збільшення виявляли за допомогою КТ у всіх групах хворих (у 20-37,5% пацієнтів). Тонкостінні порожнинні утвори також знаходили при всіх хворобах (найчастіше при ІХЛ), але типові ознаки розпаду легеневої тканини – лише при туберкульозі.

Фібробронхоскопія дозволила підтвердити діагноз туберкульозу в 2 випадках (виявлено свіжий туберкульоз бронха), але післятуберкульозні зміни в бронхіальному дереві знаходили в окремих випадках при ІХЛ, саркоїдозі та НЗП, а дифузний неспецифічний ендобронхіт – у половини хворих всіх груп. В окремих випадках додаткову інформацію отримували при вивченні функції дихальної системи. Корисним було дослідження матеріалу, отриманого під час бронхоскопії, пункційної або хірургічної біопсії, хоча їх результати не завжди були однозначними.

Клінічний діагноз встановлювали, співставляючи всі отримані дані з клінічною картиною захворювання, що в низці випадків мало вирішальне значення. Правильність діагнозу було підтверджено динамічним спостереженням, у хворих з НЗП – пробним лікуванням антибіотиками. У 2 пацієнтів через місяць після поступлення отримано ріст колоній МБТ на середовищі Левенштейна-Йенсена.

Наводимо 2 клінічні спостереження хворих, що були спрямовані в облгубдиспансер і не ввійшли у вищенаведені групи пацієнтів, хоча трапляються в практиці лікарів різних спеціальностей.

## Клінічне спостереження 1

Хворий Б., 42 роки, мешканець села. Протягом трьох місяців лікувався (з добрим ефектом) препаратами I ряду з приводу вперше діагностованого вогнищевого туберкульозу лівої легені у фазі інфільтрації, МБТ-. Інших супровідних захворювань не діагностовано, артеріальний тиск був нормальним. На четвертому місяці хіміотерапії з'явилися петехіальні висипання на шкірі голінок, біль і припухлість гомілково-ступневих суглобів, що було розцінено як побічна реакція на туберкулостатики, які тимчасово відмінено, призначено антигістамінні засоби. Після відновлення хіміотерапії відчув біль у грудній клітці справа, з'явився кашель, задишка, температура підвищилася до 38,5 °С. На рентгенограмі виявлено множинні зливні вогнища в обох легенях. Діагностовано пневмонію, призначено антибіотики і преднізолон. Стан хворого поліпшився, інфільтративні зміни в легенях розсмокталися. Проте через 3 дні після відміни ліків всі симптоми відновилися, повторний курс лікування антибіотиками (без кортикостероїдів) був безрезультатним, хворого переведено в обласний тубстационар.

При поступленні скаржить на задишку, кашель з виділенням невеликої кількості слизового мокротиння, головний біль, оніміння правої половини обличчя і язика, відчуття сітки перед очима, біль в м'язах гомілки та гомілково-ступневих суглобах.

Об'єктивно: хворий виснажений (зріст 178 см, маса тіла 58 кг), шкіра бліда, температура тіла 37,7 °С. Відмічається припухлість і болючість гомілково-ступневих суглобів. Пульс 120/хв, ритмічний, АТ – 175/110 мм рт. ст. Ліва межа серця розширена на 1,5 см. Тони серця ослаблені, акцент II тону над аортою. Число дихань 30/хв. Над середніми і нижніми відділами обох легень перкуторний

звук притуплений, там же на тлі жорсткого дихання прослуховуються різнокаліберні вологі хрипи. Нижній край печінки пальпується на 3 см нижче реберної дуги, чутливий. Селезінка не пальпується.

Аналіз крові: ер. –  $4,3 \times 10^{12}/л$ , Нь – 140 г/л, лейкоц. –  $11,2 \times 10^9/л$ , еоз. – 2%, п. – 5%, с. – 69%, л. – 21%, м. – 3%, ШОЕ – 22 мм/год. Циркуючі імунні комплекси – 280 ум. ОД. Аналіз сечі: білок 1,17 г/л, лейкоцити 3-4, еритроцити 5-6 в полі зору; окремі гіалінові циліндри, відносна густина 1,010-1,015.

ЕКГ – дифузні зміни в міокарді.

На рентгенограмі (рис. 1) на всьому протязі обох легень (за винятком верхівок), особливо в медіальних ділянках середніх і нижніх відділів, видно підсилення легеневого малюнка з вогнищеву периваскулярною інфільтрацією легеневої тканини. В прикореневих відділах обох легень і в базально-медіальному сегменті справа – масивна неомогенна інфільтрація. Справа латерально плевральне затінення. Ліва межа серця дещо розширена.

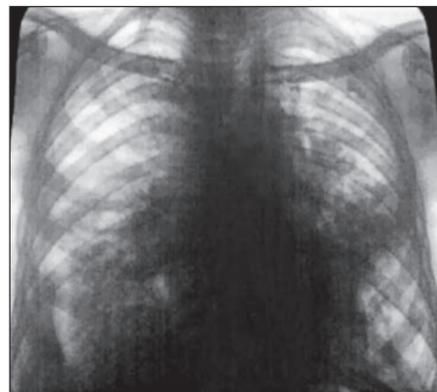


Рис. 1. Рентгенограма грудної клітки хворого Б. при поступленні в облгубдиспансер

Огляд невролога – виявлено ознаки розладів мозкової гемодинаміки. Огляд офтальмолога – гіпертензивна ангіоретинопатія II ст.

**Обговорення.** На час першої маніфестації легневих змін хворому встановлено діагноз пневмонії. Гострий початок хвороби, висока температура тіла, множинні хрипи над нижніми ділянками легень, лейкоцитоз, прискорена ШОЕ могли б бути проявами пневмонії. Лікування антибіотиками і преднізолоном призвело до розсмоктування інфільтратів. Проте вже через 3 дні після закінчення терапії настало загострення процесу, повторно ефекту від лікування антибіотиками не отримано, з'явилися симптоми ураження нервової системи, нирок, високий АТ, біль в м'язах і суглобах, що не відповідає клініці пневмонії.

Хворий успішно лікувався впродовж 3 місяців з приводу обмеженої форми туберкульозу легень без розпаду. Тому малоімовірно, щоб на тлі хіміотерапії настало загострення туберкульозу. Проти цього свідчать також невластиві туберкульозу симптоми ураження інших органів.

Високий АТ, зміни на ЕКГ, розширення лівої межі серця і печінки дозволяють запідозрити, що зміни в легенях зумовлені серцевою недостатністю і застійними явищами в легенях. Однак під час стаціонарного лікування хворого з приводу туберкульозу ніяких супутніх захворювань не діагностовано, АТ у нього був нормальний. Крім того, під час першої маніфестації хвороби зміни в легенях повністю розсмокталися під впливом антибіотиків і преднізолону. Раптовий початок з підвищенням температури тіла, лейкоцитоз, підвищені ШОЕ та ЦПК, виснаження і зміни з боку нервової системи не властиві серцевій декомпенсації.

У хворого є ознаки системного захворювання, яке охоплює суглоби, ЦНС, нирки, легені. Такі прояви властиві вузликівому поліартеріїту, який часто супроводжується підвищенням температури тіла, втратою маси, гіпертензією, лейкоцитозом, підвищенням в крові циркулюючих імунних комплексів. Поліморфізм симптомів і множинні ураження органів при вузликівому поліартеріїті зумовлені змінами кровоносних судин, зокрема середніх і дрібних артерій у вигляді васкулітів, некрозів, облітерації судин. Ці зміни в легневих судинах стають причиною формування легневих інфільтратів, інфарктів, плеврального випоту. Призначення преднізолону під час першої маніфестації хвороби мали позитивний ефект. Раптова його відміна стала причиною прогресування. Не виключено, що пусковим механізмом розвитку вузликівому поліартеріїту у хворого була (при відповідній диспозиції) протитуберкульозна терапія.

Через 2 тижні після поступлення в облгубдиспансер у пацієнта розвинулася клініка тромбозу мезентеріальних судин. При лапаротомії виявлено поширений некроз кишечника. Хворий помер.

Діагноз вузликівому поліартеріїту підтверджено на автопсії. Поодинокі туберкульозні вогнища, виявлені в легенях, були у фазі зворотного розвитку.

## Клінічне спостереження 2

Хворий Ш., 35 років, мешканець села, водій. Протягом року турбував головний біль, підвищувався артеріальний тиск, періодично набрякали ноги. Приймав таблетки, призначені фельдшером, до лікаря не звертався. Госпіталізований в районну лікарню зі

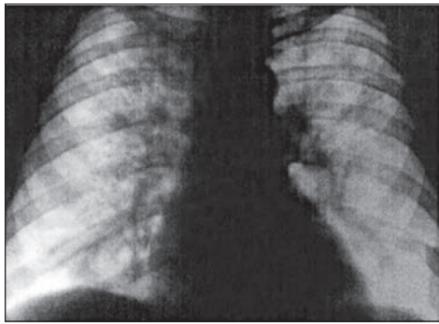


Рис. 2. Рентгенограма органів грудної клітки хворого Ш.

скаргами на біль у животі, головний біль. На рентгенограмі в той час патологічних змін в легенях не було. В аналізі сечі виявлено лейкоцитурію, і хворого переведено в нефрологічне відділення обласної лікарні. При фіброгастроскопії виявлено ерозивний гастрит. Стан хворого швидко погіршувався, з'явилася задишка.

Аналіз крові: ер. –  $2,6 \times 10^{12}/л$  Нб – 70 г/л, лейк. –  $13,0 \times 10^9/л$ , еоз. – 0, п. – 5%, с. – 79%, л. – 13%, м. – 3%, ШОЕ – 45 мм/год. Аналіз сечі: відносна густина – 1,008, білок – 1,65 г/л, лейкоцити вкривають половину поля зору, еритроцити – 5-6 в полі зору, багато бактерій.

На рентгенограмі грудної клітки (рис. 2), виконаній через 9 днів після першої, в обох легенях у верхньосередніх відділах і параклірально – вогнища різної величини без чітких контурів, місцями зливного характеру. Межі серця розширені.

З діагнозом дисемінованого туберкульозу легень і туберкульозу нирок хворий переведений в тубдиспансер.

Об'єктивно: стан пацієнта тяжкий, задишка в спокої, шкіра бліда з жовтуватим відтінком, губи ціанотичні, під

очима і на нижніх кінцівках набряки. Пульс 104/хв, АТ – 200 і 120 мм рт. ст. Ліва межа серця розширена на 1,5 см, тони приглушені, акцент II тону над аортою. Частота дихання – 28/хв. Над легенями деяке притуплення перкуторного звуку паравертебрально з обох боків. Аускультативно на тлі жорсткого дихання в середніх і нижніх відділах обох легень прослуховуються середньопухирчасті вологі хрипи. Нижній край печінки на 3 см нижче реберної дуги.

Через 2 дні після попередньої виконано повторно рентгенограму грудної клітки, на якій у прикореневих ділянках обох легень видно масивні інфільтративні тіні, що нагадують крила кажана. Серце збільшене за розмірами (рис. 3).

**Біохімічний аналіз крові:** сечовина – 16,6 ммоль/л, креатинін – 685 мкмоль/л, білірубін – 16,93 мкмоль/л, АЛТ – 0,45 од., АСТ – 0,50 од., глюкоза – 5,2 ммоль/л. **Аналіз мокротиння:** МБТ методом простої бактеріоскопії і флотації не виявлені. В осаді сечі МБТ не виявлені. **Проба Манту** з 2 ТО – папула 3 мм.

**Обговорення.** В нефрологічному відділенні у хворого запідозрили дисемінований туберкульоз легень у поєднанні з туберкульозом нирок. Рентгенологічна картина (рис. 1) дійсно дуже нагадує дисемінований туберкульоз легень: вогнища без чітких контурів розміщені симетрично, переважно у верхньосередніх відділах легень. Виражена лейкоцитурія та інші зміни в аналізі сечі могли бути проявом туберкульозу нирок. Проте у хворого сумнівна реакція на туберкулін, в мокротинні та у сечі МБТ не виявлено. Масивні зміни в легенях розвинулися надто швидко (9 днів тому у хворого не було патологічних змін на рентгенограмі).



Рис. 3. Повторна рентгенограма грудної клітки хворого Ш. (через 2 дні після попередньої)

Остаточо виключити діагноз дисемінованого туберкульозу легень дозволяє клінічний перебіг захворювання з швидким прогресуванням задишки, набряків і формуванням протягом 2 днів масивних інфільтративних тіней в прикореневих ділянках легень, нетипових для туберкульозу (рис. 3).

Двобічна полісегментарна пневмонія може мати подібну рентгенологічну картину, швидко прогресувати. Проте для пневмонії характерна виражена інтоксикація, висока температура тіла, зсув лейкоцитарної формули вліво. У хворого температура тіла нормальна, в клінічній картині переважають явища серцевої і ниркової недостатності.

Системним захворюванням сполучної тканини властива системність ураження. Тому одночасні зміни в легенях, нирках, високий артеріальний тиск могли бути проявами системного захворювання. Проте при цій патології часто спостерігають ураження шкіри, артралгії, міалгії, нейропатії, чого немає у хворого. Патологія нирок при системних захворюваннях сполучної тканини проявляється переважно симптомами гломерулонефриту, а у пацієнта наявні клініко-лабораторні ознаки пієлонефриту:

в аналізі сечі лейкоцити вкривають половину поля зору, багато бактерій. Високий артеріальний тиск і ознаки ниркової недостатності є, очевидно, наслідком хронічного пієлонефриту з формуванням вторинно зморщеної нирки. Тому діагноз системного захворювання малоімовірний.

Зміни в легенях, що швидко прогресують і мають вигляд масивних інфільтратів у прикореневих ділянках («крила кажана»), є проявами набряку легень. Для нього характерна також наростаюча задишка, вологі хрипи в середніх і нижніх відділах легень. Набряк легень в цьому випадку був наслідком хронічного пієлонефриту, який призвів до формування вторинно зморщеної нирки, симптоматичної гіпертензії та уремії (сечовина 16,6 ммоль/л, креатинін 685 мкмоль/л). Наслідком уремії є також ерозивний гастрит, який було виявлено під час фіброгастроскопії.

**Синдром легеневої дисемінації охоплює значну кількість як поширених, так і рідкісних захворювань і є по суті міждисциплінарною проблемою. Результати загальноприйнятих методів обстеження деколи однотипні при різній патології, тому за відсутності етіологічного підтвердження туберкульозу легень важливе їх співставлення з клінічною картиною хвороби, іноді використання тест-терапії, біопсійних методів, а також консультацій фахівців різного профілю.**

#### Література

1. Гаврисюк В.К. Фиброзирующие альвеолиты // Клінічна імунологія Алергологія Інфектологія. – 2011. – № 3. – С. 5-12.
2. Диссеминированные процессы в легких / Под ред. Н.В. Путова. – М. Медицина, 1984. – 204 с.
3. Boehme C.C. Nabet P, Hillemann D. et al. Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampicin resistance // N. Engl. J. Med. – 2010; 363: 1005-1015.

## Пищевая аллергия и непереносимость: теоретические и практические аспекты

Продолжение. Начало на стр. 28.

Эффективность и безопасность применяемых антигистаминных препаратов существенно отличаются, что подтверждают результаты клинических исследований. Более высокая эффективность цетиризина (10 мг) над фексофенадином (180 мг) была показана в рандомизированном двойном слепом исследовании. В другом многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании левоцетиризин был более эффективен, чем дезлоратадин. В серии сравнительных исследований различных антигистаминных препаратов второго поколения по оценке подавления индуцированных гистамином кожных реакций цетиризин и его дериват левоцетиризин были всегда более эффективными, чем другие неседативные антигистаминные препараты. Тем не менее новое исследование эффективности 20 мг биластина и 10 мг цетиризина не продемонстрировало значительной разницы между общим ингибированием кожных проявлений (M. Sanchez-Borges et al., 2012).

При назначении высоких доз антигистаминных препаратов, как правило, поднимаются вопросы в отношении их безопасности. Исследования, проведенные до сих пор, не подтвердили серьезных опасений в отношении предсказуемых или новых побочных эффектов, при увеличении доз новых антигистаминных препаратов вплоть до 4-кратного уровня. Головная боль была наиболее частым побочным эффектом при применении фексофенадина и рупатадина, но ее частота была не выше, чем в группе плацебо. Использование повышенных доз дезлоратадина, левоцетиризина и биластина не ассоциировалось с побочными эффектами. Кроме того, пациенты, принимающие высокие дозы левоцетиризина и дезлоратадина, демонстрировали парадоксальное снижение сонливости, что было связано с избавлением от дискомфорта, вызванного крапивницей, и улучшением качества сна.

Заведующий кафедрой клинической фармации, фармакотерапии и медицинской стандартизации Львовского национального медицинского университета им. Данила Галицкого, доктор медицинских наук, профессор Андрей Борисович Зименковский остановился на спорных вопросах витаминотерапии.



– Согласно отчету «Global Vitamins, Minerals & Supplements Review 2011» компании Nicholas Hall за октябрь 2011 г. потребление витаминов в мире продолжает увеличиваться, а ежегодный прирост доходов от их продажи в различных сегментах составляет 5-15%. Впрочем, потребление повышенных доз витаминов может вызвать серьезные осложнения. Согласно данным Кокрановского обзора за 2004 г., который включил данные исследований за последние 10 лет, прием здоровыми лицами повышенных доз витаминов А, С, Е однозначно повышает риск рака органов пищеварения. Прием здоровыми лицами дополнительных доз витамина А ассоциируется с несколько повышенным уровнем смертности.

В экспериментальном исследовании, проведенном в южной Каролине (США) в 2005 году, прием повышенных доз витамина С сопровождался неблагоприятным утолщением стенок мозговых артерий. В британском исследовании (2007) по изучению влияния регулярного приема поливитаминов в течение 20 лет женщинами в возрасте 49-83 года продемонстрирован рост риска заболевания раком молочной железы на 20%.

В исследовании, проведенном во Франции Национальным центром по редким заболеваниям кожи (National Centre for Rare Skin Diseases, 2007), было показано, что ежедневный прием поливитаминов повышает риск меланомы в 4 раза.

Другое исследование с участием 41 тыс. женщин в возрасте 55-69 лет, которые применяли витаминные добавки в течение 19 лет, показало увеличение риска смерти на фоне употребления мультивитаминов, витамина В<sub>6</sub>, фолиевой кислоты, Cu, Mg, Zn, Fe. В то же время потребление кальция значительно снижало риск смерти по сравнению с общей популяцией (J. Mursu et al., 2011).

Метаанализ 78 клинических исследований, в котором приняли участие более 296 тыс. здоровых лиц и пациентов, принимавших антиоксиданты, в том числе в сочетании с витаминами и минералами продолжительностью от 28 дней до 12 лет, продемонстрировал рост смертности на фоне приема высоких доз β-каротина, витаминов Е и А (G. Vjelakovic et al., 2012).

В то же время непродолжительное употребление витаминов может оказывать определенные преимущества при определенных патологических состояниях. В частности, пероральный прием витамина А вместе с витамином Е способствует улучшению заживления после лазерной хирургии глаза (уровень доказательности В). Витамин С улучшает всасывание железа, в высоких дозах может уменьшать продолжительность простуды на 1-1,5 дня, однако витамин С оказался неэффективным в качестве средства для профилактики простуды (уровень доказательности В). Ежедневный прием комплекса, включающего витамин В<sub>12</sub> (1 мг), фолиевую кислоту (2,5 мг), витамин В<sub>6</sub> (50 мг), целесообразно использовать для профилактики возрастной макулярной дегенерации (уровень доказательности В). Комплекс витаминов Е (400 МЕ в день) и С (1000 мг в день) эффективен для предотвращения высокого артериального давления (преэклампсии) во время беременности у женщин высокого риска.

Приведенные данные свидетельствуют об отсутствии необходимости в широком применении в медицинских целях лекарственных средств – витаминов. Применение витаминов является эффективным при их остром дефиците. Некоторые витамины доказательно показаны лишь при достаточно ограниченных болезнях.

Английское агентство по пищевым стандартам (Food Standards Agency, FSA) официально рекомендует отдавать приоритет питанию перед употреблением минералов и витаминов.

Подготовил Вячеслав Килимчук

# Пероральный цефалоспориновый антибиотик Цефодокс для лечения пневмонии у детей

**Внебольничная пневмония (ВП) является широко распространенным и потенциально опасным инфекционным заболеванием, поражающим детей во всем мире, особенно в возрасте младше 5 лет. В этой возрастной группе в Европе и Северной Америке ежегодная заболеваемость достигает 34-40 случаев на 1000 детей. В развивающихся странах ВП является еще более распространенным и более тяжелым заболеванием и выступает основной причиной смерти детей указанного возраста. Недавно было показано, что количество детей с тяжелой ВП растет во всем мире. По данным ВОЗ за 2006 год, более 2 млн детей умирают ежегодно от пневмонии, что составляет практически каждую пятую смерть во всем мире. Ученые из Школы общественного здравоохранения Университета Джона Хопкинса установили, что сегодня примерно треть детей младше 5 лет умирают от острых респираторных инфекций и пневмонии.**

Определения пневмонии варьируют в широких пределах. Некоторые из них требуют только наличия инфильтратов на рентгенограмме органов грудной клетки, тогда как другие – только определенных респираторных симптомов или признаков. Но, как правило, случаи с наличием симптомов и признаков, согласующихся с острой инфекцией нижних дыхательных путей, в сочетании с новым затемнением на рентгенограмме, для которых нет альтернативного объяснения, можно лечить как пневмонию. Рентгенография органов грудной клетки позволяет подтвердить наличие пневмонии, а также выявить осложнения, такие как абсцесс легкого или эмпиема.

Сделать правильный выбор антибиотика для лечения пневмонии у детей можно, зная этиологический фактор или идентифицировав возбудителя. Однако в настоящее время экспресс-тесты недостаточно надежны и не всегда доступны. Таким образом, противомикробный препарат часто выбирают эмпирически с учетом наиболее вероятного возбудителя, характерных симптомов, возраста пациента, времени развития и локализации заболевания. Результаты последних исследований показывают, что точность эмпирического выбора противомикробных средств может быть очень высокой.

Целью данной работы была оценка эффективности и переносимости перорального цефалоспоринового третьего поколения Цефодокс в лечении ВП у детей.

## Пациенты и методы

В исследование были включены 270 детей в возрасте от 1 до 14 лет. Пациенты были разделены на три возрастные группы: 1-4, 4-8 и 8-12 лет. Мальчиков было 170, а девочек, соответственно, 100, то есть соотношение детей по полу составило 1,7:1.

В исследование не включали пациентов с иммунодефицитом, сердечными заболеваниями, болезнями печени и почек. Пациенты, которые принимали какие-либо антибиотики в течение предшествующих 5 дней, также были исключены.

Диагностическими критериями пневмонии для всех больных были:

- 1) клинические признаки и симптомы (лихорадка, кашель, увеличение частоты дыхания);
- 2) физикальные признаки (укорочение звука при перкуссии, локальные мелкопузырчатые хрипы при аускультации, крепитация, ослабленное дыхание);
- 3) рентгенологические признаки (легочная инфильтрация).

Всем пациентам с диагнозом пневмонии был назначен Цефодокс в дозе 10 мг/кг/сут в 2 приема после еды

в течение 10 дней. Опрос и физикальное обследование пациентов проводилось на 5-й и 10-й день после начала лечения, рентгенография органов грудной клетки – на 10-й день.

Эффективность препарата Цефодокс оценивали по динамике клинических симптомов (исчезновение признаков интоксикации, нормализация температуры тела, изменение характера кашля, его прекращение наряду с исчезновением респираторного дистресса в виде одышки и тахипноэ), данных физикального обследования (перкуссии, аускультации) и результатов рентгенографии.

## Результаты

У всех участников исследования исходно наблюдались симптомы интоксикации (100%). Повышение температуры тела отмечено у 250 (92,6%) пациентов, одышка в покое – у 220 (81,5%), одышка при физической нагрузке – у 50 (18,5%). Частый кашель наблюдался у 230 (85%) больных, причем у 110 (40,7%) – сухой, а у 120 (44,5%) – влажный малопродуктивный. Притупление перкуторного звука было отмечено у 190 (70,4%) пациентов, ослабление дыхательных шумов по данным аускультации – у 200 (74%), наличие мелкопузырчатых хрипов – у 100 (37%), крепитация – у 50 (18,5%).

Улучшение состояния наблюдалось на 3-4-й день после начала лечения и проявлялось в виде уменьшения выраженности симптомов интоксикации, изменения характера кашля с облегчением отхождения мокроты, улучшения аппетита и сна. Температура тела начинала снижаться со второго дня лечения, нормализовавшись на третий день у 150 (55,5%) больных, на четвертый – у 170 (62,9%). Одышка в покое исчезла на второй день у 20 (7,4%) пациентов, на третий – у 50 (18,5%), на четвертый – у 130 (48,1%). На 7-8-е сутки лечения признаки интоксикации отсутствовали у 260 (96,2%) больных, а к завершению курса лечения – у 100%. Рентгенография, которую выполняли всем пациентам на 10-й день лечения, показала значительное уменьшение легочной инфильтрации.

Наблюдение показало, что 255 детей (94,4%) хорошо переносят терапию и что в 189 (70%) случаях отмечался отличный комплаенс. Каких-либо осложнений или серьезных побочных эффектов во время и после лечения Цефодоксом отмечено не было.

## Обсуждение

Острые инфекции нижних дыхательных путей у детей чаще всего ассоциируются с грамположительными бактериями (стафилококки и стрептококки),

внутриклеточными патогенами (микопlasма, хламидии) и вирусами. Последние исследования показывают, что ключевые возбудители инфекций верхних и нижних дыхательных путей (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis*), а также большинство грамотрицательных микроорганизмов (*Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *Escherichia coli*) часто устойчивы ко многим антибиотикам.

Эксперты подчеркивают, что к развитию резистентности микроорганизмов приводит неадекватная антибиотикотерапия и нерациональное неконтролируемое потребление противомикробных препаратов. Для адекватной антибиотикотерапии необходимы знания об этиологических агентах инфекционных заболеваний и их восприимчивости к противомикробным средствам. По возможности следует выбирать наиболее эффективные препараты с меньшим количеством побочных эффектов.

Среди антибиотиков, используемых в настоящее время в клинической практике, одну из ведущих позиций занимают цефалоспорины. Это обусловлено целым рядом преимуществ данной группы препаратов: широкий спектр бактерицидной активности, низкая частота резистентности микроорганизмов, устойчивость ко многим бета-лактамазам, хорошая переносимость и низкая частота побочных эффектов, простота и удобство применения.

Цефалоспорины разделяют на 4 поколения в зависимости от спектра их противомикробного действия. Препараты I поколения обладают высокой активностью против грамположительных кокков, в том числе золотистого стафилококка, пневмококка, бета-гемолитического стрептококка, однако их эффективность в отношении грамотрицательных кокков невысока, а против атипичных микроорганизмов они не эффективны. Цефалоспорины II поколения демонстрируют более высокую активность против грамотрицательных бактерий, особенно *H. influenzae*, и более устойчивы к бета-лактамазам при сохранении высокой активности в отношении грамположительных бактерий. Препараты III поколения имеют гораздо больший спектр активности по сравнению с более старыми представителями класса, особенно в отношении грамотрицательных бактерий, включая госпитальные штаммы. Цефалоспорины IV поколения обладают наиболее широким спектром антимикробной активности, в том числе против некоторых анаэробных микроорганизмов.

Цефодоксима прокетил (Цефодокс) является цефалоспорином III поколения с широким спектром антибактериальной активности и благоприятным фармакокинетическим профилем, который позволяет принимать препарат перорально два раза в день. Цефодоксим *in vitro* показывает высокую активность в отношении основных бактериальных патогенов, ответственных за наиболее частые инфекции дыхательных путей, в том числе острый средний отит, острый синусит и тонзиллофарингит. Цефодоксим активен не только в отношении чувствительных к пенициллину штаммов *S. pneumoniae*, но и штаммов с промежуточной устойчивостью. Он также показывает хорошую активность против *H. influenzae* (в том числе штаммов, продуцирующих бета-лактамазы). В исследовании, проведенном в США, цефодоксим *in vitro* продемонстрировал более высокую активность в отношении *S. pneumoniae*, чем цефаклор, цефуроксим, цефпрозил или цефиксим. На основании этих характеристик цефодоксима прокетил может быть признан адекватным выбором для лечения распространенных бактериальных инфекций у детей.

## Выводы

Это исследование показало, что применение перорального цефалоспоринового III поколения Цефодокс у детей с пневмонией является эффективным, безопасным и хорошо переносимым. Авторы рекомендуют Цефодокс в качестве адекватного выбора для эмпирической терапии внебольничной пневмонии у детей.

## Справка 3У

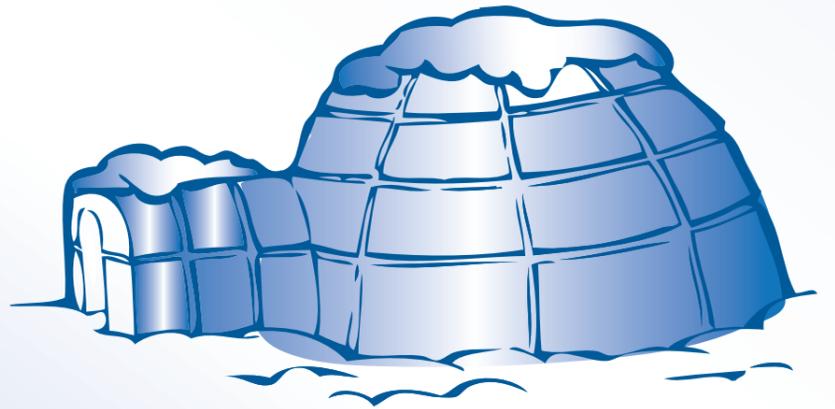
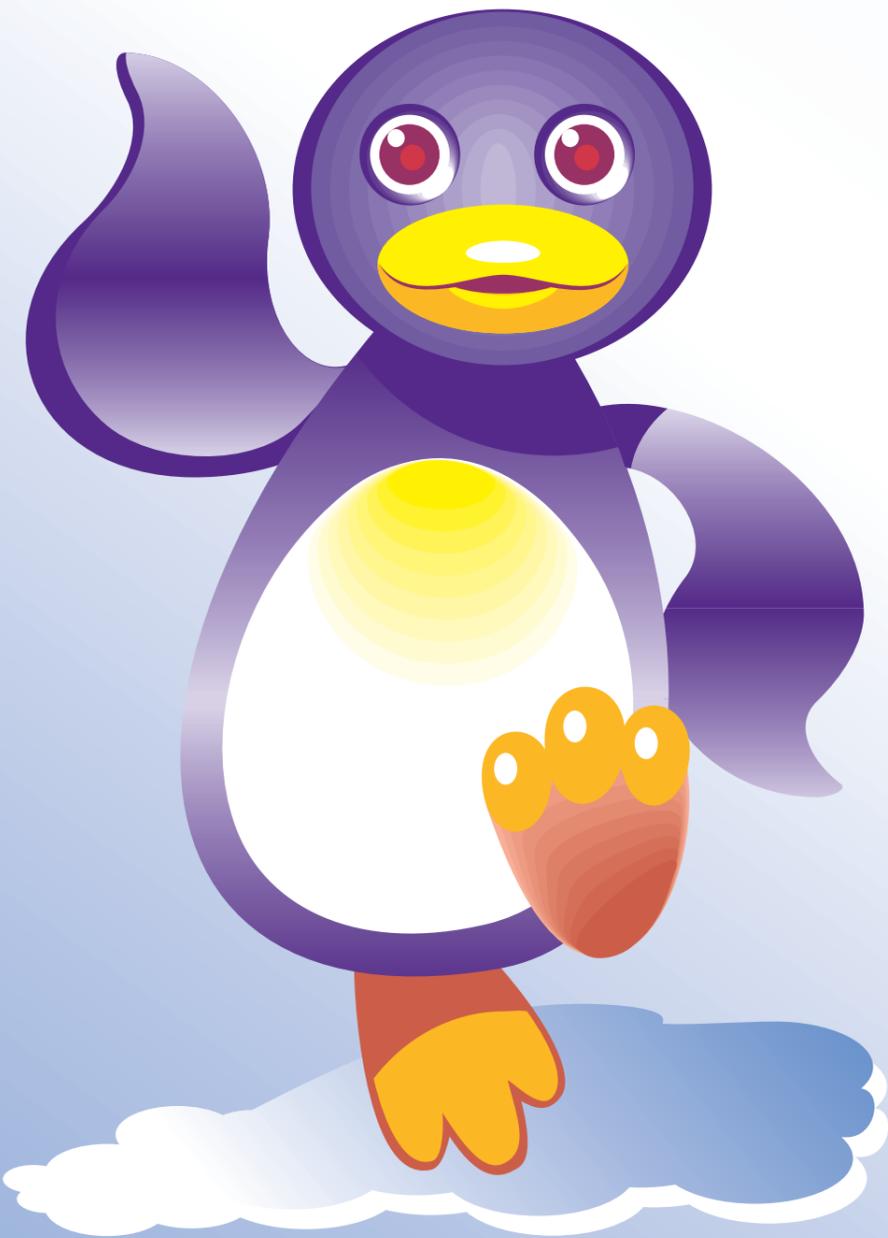
### 10 причин выбрать Цефодокс для лечения респираторных инфекций у детей и взрослых:

1. Цефодокс обладает широким спектром антимикробной активности, включающим многочисленные грамположительные и грамотрицательные возбудители, в том числе штаммы, вырабатывающие бета-лактамазы.
2. Препарату присуще быстрое начало действия: он хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта, а его концентрация в плазме крови достигает максимальных значений уже через 2-3 ч после перорального приема.
3. Цефодокс создает концентрацию, превышающую в несколько раз МПК90 для большинства инфекционных агентов, во всех тканях и органах дыхательной системы, в том числе в миндалинах, бронхах, легких, плевральной жидкости и др.
4. Цефодоксима прокетил дезацетируется в тонкой кишке, превращаясь в активный метаболит цефодоксим только в процессе всасывания, что минимизирует негативное влияние на микрофлору кишечника.
5. Препарат применяется перорально 2 раза в день, что удобно для пациентов, исключает психологический дискомфорт и возможные осложнения, характерные для инъекционного пути введения, а также позволяет проводить терапию не только в стационаре, но и в амбулаторных условиях.
6. Цефодокс также можно применять как второй этап ступенчатой терапии среднетяжелых и тяжелых инфекций в условиях стационара после стартового парентерального применения цефалоспоринов, что делает лечение более комфортным за счет уменьшения количества инъекций.
7. Цефодокс характеризуется благоприятным профилем безопасности с минимальным риском побочных эффектов.
8. Цефодокс в форме суспензии можно применять у детей начиная с 5-месячного возраста, причем эта лекарственная форма обладает хорошими органолептическими характеристиками, что делает препарат высоко востребованным в педиатрической практике.
9. Клиническая эффективность и безопасность препарата была доказана в многочисленных исследованиях, в том числе отечественными авторами (Н.Л. Арьев и соавт., 2009; А.И. Дядык и соавт., 2009; А.Е. Абагуров и соавт., 2011; А.П. Волосовец и соавт., 2011; Ю.И. Фещенко и соавт., 2012).
10. Цефодокс доступен широкому кругу украинских пациентов.

Cefpodoxime Proxetil

# Цефодокс

Дружній,  
завдяки технології Prodrug\*



\* Проліки

## Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ЦЕФОДОКС

Склад: діюча речовина: cefpodoxime: 1 таблетка містить цефподоксиму (у формі проксетилу) 100 мг або 200 мг; 5 мл суспензії містять цефподоксиму (у формі проксетилу) 50 мг або 100 мг. Лікарська форма: таблетки, вкриті плівковою оболонкою; порошок для оральної суспензії. Показання. Інфекції, спричинені чутливими до цефподоксиму збудниками: ЛОР-органів (включаючи синусит, тонзиліт, фарингіт); для лікування тонзиліту і фарингіту Цефодокс призначають у разі хронічної або рецидивуючої інфекції, а також у випадках відомої або підозрюваної нечутливості збудника до широкозастосовуваних антибіотиків; дихальних шляхів (включаючи гострий бронхіт, рецидиви або загострення хронічного бронхіту, бактеріальну пневмонію); неускладнені інфекції верхніх і нижніх сечовивідних шляхів (включаючи гострий пієлонефрит і цистит); шкіри та м'яких тканин (абсцеси, целюліт, інфіковані рани, фурункули, фолікуліт, пароніхія, карбункули і виразки); неускладнений гонококовий уретрит. Протипоказання. Підвищена чутливість до препаратів групи цефалоспоринів, пеніцилінів. Дитячий вік до 12 років (таблетки). Спадкова непереносимість фруктози або недостатність сахарози-ізомальтази. Спосіб застосування та дози. Суспензія Цефодокс призначена для застосування у педіатрії. Готову суспензію слід приймати внутрішньо під час вживання їжі для посилення абсорбції. Таблетки Цефодокс слід приймати внутрішньо під час вживання їжі для посилення абсорбції. Немає необхідності змінювати дози для дітей з печінковою недостатністю. Порушення функції нирок: немає необхідності змінювати дозу лікарського засобу Цефодокс якщо кліренс креатиніну >40 мл/хв., якщо концентрація креатиніну нижче 40 мл/хв., фармакокінетичні дослідження вказують на збільшення періоду напіввиведення та максимальної концентрації у плазмі крові, тому доза препарату повинна бути відкорегована; хворим, які перебувають на гемодіалізі, призначають розраховану залежно від маси тіла разову дозу після кожного сеансу діалізу. Дітям віком від 5 місяців до 12 років препарат призначати у дозі 10 мг/кг маси тіла на добу (максимальна добова доза – 400 мг), яку слід застосовувати у 2 прийоми з інтервалом 12 годин (максимальна разова доза – 200 мг). Для дорослих і дітей віком від 12 років з нормальною функцією нирок рекомендовані такі дози: синусит – 200 мг двічі на добу, інші інфекції ЛОР-органів (у т.ч. тонзиліт, фарингіт) – 100 мг двічі на добу; інфекції дихальних шляхів (включаючи гострий бронхіт, рецидиви або загострення хронічного бронхіту, бактеріальну пневмонію) – 100-200 мг двічі на добу; неускладнені інфекції верхніх сечовивідних шляхів (гострий пієлонефрит) – 200 мг двічі на добу, неускладнені інфекції нижніх сечовивідних шляхів (цистит) – 100 мг двічі на добу; інфекції шкіри та м'яких тканин (абсцеси, целюліт, інфіковані рани, фурункули, фолікуліт, пароніхія, карбункули і виразки) – 200 мг двічі на добу, неускладнений гонококовий уретрит – 200 мг одноразово. Термін лікування залежить від тяжкості захворювання і визначається індивідуально. Пацієнти літнього віку: немає необхідності змінювати дозу пацієнтам літнього віку з нормальною функцією нирок. Побічні реакції. Застосовується така класифікація частоти виникнення побічних ефектів: дуже часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), рідко (≥1/10 000, <1/1000), дуже рідко (<1/10 000). Інфекції та інвазії: рідко – суперінфекція, спричинена деякими грибами роду Candida, нечутливими до цефподоксиму; дуже рідко – коліт, пов'язаний із застосуванням антибіотиків. З боку кровотворення: рідко – еозиніфілія; дуже рідко – лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія, тромбоцитоз, агранулоцитоз, зниження концентрації гемоглобіну, гемолітична анемія. З боку імунної системи: рідко – гіперчутливість, анафілактичні реакції. Метаболічні порушення: рідко – зневоднення, подагра, периферійний набряк, збільшення маси тіла. З боку кістково-м'язової системи: рідко – міалгія. З боку нервової системи: нечасто – цефалгія; рідко – вертиго; дуже рідко – запаморочення, безсоння, сонливість, невроз, роздратованість, нервозність, незвичні сновидіння, погіршення зору, сплутаність свідомості, нічні жахи, парестезія. З боку дихальної системи: рідко – астма, кашель, носова кровотеча, риніт, свистяче дихання, бронхіт, ядуха, плевральний випіт, пневмонія, синусит. З боку травного тракту: рідко – діарея; нечасто – біль у животі, нудота; рідко – відчуття спраги, тенезми, здуття живота, блювання, диспепсія, сухість у роті, зменшення апетиту, запор, кандидозний стоматит, анорексія, відрижка, гастрит, виразки у роті, псевдомембранозний коліт. З боку гепатобіліарної системи: рідко – холестатичне ураження печінки. З боку шкіри та підшкірних тканин: рідко – висипання, свербіж, кропив'янка, підвищена пітливість, макульозні висипання, грибовий дерматит, злущування, сухість шкіри, випадання волосся, везикулярні висипання, сонячна еритема, пурпура, бульозні реакції (включаючи синдром Стівенса-Джонсона), токсичний епідермальний некроліз, мультиформна еритема. З боку сечостатевої системи: рідко – гематурія, інфекції сечових шляхів, метрорагія, дизурія, часті сечовиділення, протеїнурія, вагінальний кандидоз. З боку серцево-судинної системи: рідко – застійна серцева недостатність, мігрень, прискорене серцебиття, вазодилатація, гематома, артеріальна гіпертензія або гіпотензія. З боку органів чуття: рідко – порушення смакових відчуттів, подразнення очей, шум у вухах. Загальні розлади: рідко – дискомфорт, втомлюваність, астенія, медикаментозна гарячка, біль у грудях (біль може надавати у попереку), гарячка, генералізований біль, мікробіологічне дослідження, кандидоз, абсцес, алергічна реакція, набряк обличчя, бактеріальні інфекції, паразитарні інфекції. Лабораторні показники: рідко – підвищення показників функціональних печінкових тестів АсАТ, АлАТ, рівня лужної фосфатази, білірубину, сечовини і креатиніну, псевдопозитивна реакція Кумбса. Передозування. Симптоми: нудота, блювання, абдомінальний біль, діарея. У разі передозування, особливо у пацієнтів з нирковою недостатністю, можливе виникнення енцефалопатії. Випадки енцефалопатії, як правило, оборотні при низьких рівнях цефподоксиму у плазмі крові. Лікування. Гемодіаліз, перитонеальний діаліз. Терапія симптоматична.

Р.л.: UA/4152/01/01, UA/4152/02/01, UA/4152/01/02, UA/4152/02/02

# Различные клинические формы одной болезни: аллергический ринит, конъюнктивит, отит

**В последние годы появляется все больше данных о том, что различные формы аллергических заболеваний (АЗ) носят не локальный, а системный воспалительный характер, что можно трактовать как различные проявления одной болезни. Так, аллергический ринит (АР) тесно связан с другими заболеваниями слизистых оболочек дыхательных путей, в частности с бронхиальной астмой (БА), риносинуситом, экссудативным средним отитом и аллергическим конъюнктивитом (АК). Поскольку АР относится к наиболее частым клиническим проявлениям алергопатологии, то в рамках данной статьи мы хотим обговорить проблему его сочетания с АК и аллергическим отитом (АО).**

## Аллергический ринит

В постоянно обновляемых документах Программы ВОЗ «Аллергический ринит и его влияние на астму» (ARIA) в сотрудничестве с GA<sup>2</sup>LEN и AllerGen ринитом называется воспаление слизистой оболочки носа, которое характеризуется ринореей, чиханием, блокадой носа и/или зудом в носу. При этом указанные симптомы возникают в течение по крайней мере 2 дней подряд и сохраняются более 1 ч большую часть дней. Актуальность проблемы АР обусловлена системным характером заболевания, его способностью индуцировать (до 64% случаев) развитие БА, высокой распространенностью аллергического и неаллергического ринита в популяции (от 10 до 40%), негативным влиянием на качество жизни пациентов (в течение жизни человек страдает от ринита на протяжении не менее 1-2 лет, взрослые болеют 2-5 раз в год, дети – 7-10, нарушения сна, способности к труду, обучению, отдыху), значительными экономическими потерями общества (ринит приводит к отсутствию на работе в 40% и пропускам в школе – в 30% случаев, прямые экономические потери только от АР в США составляют от 2 до 5 млрд долларов ежегодно, а непрямые – еще 2-4 млрд долларов).

В 2011 году ЕААСИ предложила такую классификацию ринитов:

1) АР (интермиттирующий/персистирующий, легкий/среднетяжелый/тяжелый, профессиональный);

2) инфекционный (вирусный, бактериальный, невирусный, небактериальный – простейшие/грибы);

3) неаллергический, неинфекционный (НеАР):

а) лекарственно-индуцированный (β-блокаторы, вазодилаторы, контрацептивы, аспирин, НПВП);

б) неаллергический ринит с эозинофильным синдромом (NARES), возможно с локальной продукцией IgE;

в) профессиональный (низкомолекулярные химические соединения/ирританты, атрофический/ринит пожилых людей, идиопатический). Американская академия отоларингологии (American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Surgery Foundation, 2014) предложила разделять АР:

1) по причинам развития:

а) сезонный;

б) круглогодичный;

в) эпизодический (редкий контакт с аллергенами);

2) по частоте симптомов:

а) интермиттирующий (симптомы <4 дней в неделю или <4 недель в году);

б) персистирующий;

3) по степени тяжести симптомов:

а) умеренно выраженный (мягкий);

б) более сильно (серьезно) выраженный.

Этиология и патогенез АР, как и других IgE-зависимых АЗ, к которым относятся АК и АО, в последние годы подробно освещены в многочисленных публикациях. В основе развития этих форм АЗ лежит гиперчувствительность к аллергенам домашней и библиотечной пыли, клещей домашней пыли, эпидермиса и экскрементов

животных или птиц, пыльцевых аллергенов, аэроаллергенов насекомых (тараканы, комары, муравьи, моль, мотыль и др.), аллергенов плесневых и дрожжевых грибов, реже – профессиональных (в том числе химических) аллергенов, пищевых продуктов, лекарственных средств. АР, АК и АО относятся к группе атопических заболеваний, в основе которых лежит IgE-зависимый (немедленный) тип аллергической реакции по классификации Джелла-Кумбса, что отражается на особенностях их клинической картины, подходах к диагностике и лечению. Так, при контакте с причинно-значимым аллергеном у предрасположенных к развитию АЗ пациентов сенсibilизация сопровождается гиперпродукцией В-лимфоцитами специфических IgE-антител (реагинов) при участии различных цитокинов и Т-хелперов. При повторном контакте с «виновным» аллергеном в организме происходит его связывание с IgE, которые фиксированы на рецепторах тучных клеток и базофилов. В дальнейшем это приводит к деградации клеток-мишеней, высвобождению гистамина, лейкотриенов, простагландинов, брадикинина, тромбоцит-активирующего фактора и развития аллергического воспаления, которое сопровождается гиперсекрецией слизи и отеком слизистой оболочки полости носа, а также соответствующих симптомов со стороны органов зрения и слуха. Кроме эозинофильного воспаления в слизистой оболочке носа, слуховой трубы и глаза, повышенной экспрессии эндотелиальных и эпителиальных молекул адгезии, продукции соответствующих цитокинов и хемокинов, в особенности патогенеза данных АЗ следует отметить активацию и повышенную продолжительность жизни эозинофилов, которая обусловлена дополнительной наработкой этими клетками крови таких цитокинов, как IL-5, GM-CSF. Это, в свою очередь, приводит к повышенной инфильтрации слизистой оболочки тучными клетками, базофилами, эозинофилами. Ранняя фаза аллергической реакции развивается в течение нескольких минут после воздействия аллергена, однако через 4-6 часов у половины больных наблюдается поздняя фаза аллергического воспаления. Именно Т-лимфоциты (преимущественно Th2-типа) и участвуют в поздней фазе патогенеза АР, АК и АО. На этом измененном фоне дальнейшее попадание аллергена в организм вызывает все более выраженную клиническую симптоматику. Такое воспаление даже после однократного действия аллергена может продолжаться несколько дней. При указанных АЗ возникает гипер- и метаплазия эпителия, утолщение базальной мембраны, инфильтрация лимфоцитами, эозинофилами, моноцитами, гистиоцитами, фибробластами, повышенное количество тучных клеток. При прогрессировании АР может развиваться полипоз носа, который еще больше отягощает состояние соответствующей категории больных.

Симптомы АР включают назальные и неназальные проявления. Основными назальными симптомами АР являются зуд

в носу, чихание, ринорея, заложенность носа. Среди неназальных симптомов отмечаются в первую очередь глазные симптомы – зуд и покраснение глаз, слезотечение, отечность век, что свидетельствует в пользу развития АК. Кроме того, АР сопровождают другие симптомы – стекание выделений в носоглотку, кашель, покашливание, дискомфорт в горле, охриплость голоса, ухудшение вкусовых качеств, зуд в области неба, глотки, ушей, снижение слуха, боль в ухе, что часто свидетельствует в пользу присоединения к АР АО. На фоне общей симптоматики АР развивается слабость, повышенная утомляемость, раздражительность, снижение концентрации внимания, способности к труду и обучению, ухудшение аппетита и нарушения сна. Иногда эти симптомы могут быть в большей степени выражены, чем назальные, и они в еще большей степени нарушают качество жизни пациента.

При физикальном обследовании пациента с АР может быть выявлен один или более из следующих признаков:

- ротовое дыхание;
- складки Денне-Моргана (дополнительные складки под нижними веками);
- аллергические «синяки» (синеватая пигментация кожи под глазами);
- конъюнктивальная инъекция, узелковые уплотнения слизистой оболочки конъюнктивы, слизеподобные выделения из глаз;
- складка на носу (поперечная складка, возникшая из-за постоянного вытирания и тербления носа);
- бледность и отек слизистой оболочки полости носа, отек носовых раковин;
- обильные прозрачные выделения из носа;
- наличие слизи на задней стенке глотки.

## Аллергический конъюнктивит

Частым (до 75% случаев) заболеванием, сопровождающим АР, является АК, особенно часто развивающийся при сезонном АР, что позволяет говорить о наличии у пациентов двух проявлений одного и того же заболевания. АК является одним из наиболее распространенных АЗ, поскольку он может отмечаться у 15% населения земного шара, что делает его серьезной проблемой для алергологов, офтальмологов и врачей общей практики. АК называется заболеванием, характеризующееся наличием вызванного причинно-значимым аллергеном воспаления конъюнктивы глаза и клинически проявляющееся слезотечением, ощущением инородного тела в глазах, гиперемией конъюнктивы, отеком и зудом век. АК может быть самостоятельным заболеванием, но значительно чаще он сопровождается другими АЗ: сезонный и круглогодичный АР, БА, атопический дерматит, крапивницу, лекарственную, пищевую аллергию и пр. Острое и затяжное течение АК существенно снижает качество жизни пациентов и может сопровождаться развитием осложнений, таких как помутнение роговицы, васкулит и пр., часто приводящих к существенному снижению остроты зрения.



С.В. Зайков

Существуют различные классификации АК. Так, предлагается подразделять его на поллинозный конъюнктивит, весенний кератоконъюнктивит, лекарственный АК, хронический АК, АК при ношении контактных линз. Р.М. Хаитов и соавт. (2002) выделяют: сезонные АК у больных поллинозом, АК, аллергический кератоконъюнктивит, крупнопиллярный конъюнктивит, аллергию при синдроме сухого глаза. Ведущий специалист в области диагностики и лечения АК Ю.Ф. Майчук (1999-2002) подразделяет их на сезонные поллинозные конъюнктивиты, лекарственную аллергию, весенний кератоконъюнктивит, атопический кератоконъюнктивит, крупнопиллярный конъюнктивит, хронический АК, аллергию при синдроме сухого глаза, аллергические проявления при острых инфекционных заболеваниях глаз. Однако для практикующих врачей значительно удобнее подразделять АК на сезонный и круглогодичный. Кроме того, по степени тяжести выделять: легкое, среднетяжелое и тяжелое течение АК, а по стадиям течения – обострение и ремиссию. При сезонном АК, как и при сезонном АР, симптомы обострения заболевания возникают ежегодно в один и тот же сезон, что обусловлено сенсibilизацией пациентов к пыльцевым и/или грибковым аллергенам. Однако при этом время появления симптомов АК все же может варьировать, что связано с различной концентрацией аллергенов в воздухе, погодными условиями и пр. При круглогодичном АК, как и при АР, симптомы могут появляться эпизодически и лишь в условиях достаточно тесного контакта с причинно-значимыми бытовыми, эпидермальными, пищевыми, инсектными, грибковыми, химическими, лекарственными аллергенами. При этом возможно развитие симптомов и в определенный сезон, что обусловлено активацией размножения клещей домашней пыли, тараканов, образованием спор грибов. У ряда пациентов возможно круглогодичное течение АК с более четко выраженными сезонными обострениями, что связано с наличием сопутствующей пыльцевой сенсibilизации.

Как уже указывалось выше, к основным жалобам пациентов с АК относятся:

- слезотечение;
- ощущение «инородного тела в глазах»;
- гиперемия и отечность конъюнктив;
- зуд глаз и в ряде случаев отек век;
- иногда светобоязнь.

Однако в связи с тем, что АК часто сочетается с АР, БА, атопическим дерматитом, лекарственной, пищевой, инсектной аллергией и пр., то у больных появляются

дополнительные жалобы, характерные для этих АЗ. Необходимо также отметить, что при наличии нескольких АЗ ряд пациентов рассматривают жалобы со стороны глаз как менее значимые и нередко не жалуются на глазные симптомы без специального вопроса врача. При физикальном обследовании больных АК можно обнаружить отечность и гиперемии конъюнктив, слезотечение, а при более тяжелом течении заболевания – отек век, лица, темные круги под глазами, а также, как указывалось выше, клинические признаки содружественных АЗ.

Симптомы АК чаще развиваются остро, обычно спустя несколько минут и максимум до 12 часов после контакта с причинно-значимым аллергеном. При этом заболевании, как правило, возникает двустороннее поражение глаз. Особенно мучительным симптомом для значительной части больных АК является резкий зуд глаз, который еще больше усиливается при их растирании. При осмотре глаз характерно наличие гиперемии конъюнктив, их отечности различной степени тяжести, слезотечения, обусловленного спазмом гладких мышц слезовыводящих путей и гиперсекрецией слезной жидкости под влиянием медиаторов аллергической реакции.

#### Аллергический отит

У пациентов с АР часто нарушается функция евстахиевой трубы, что способствует развитию АО и, как и в случае с АК, позволяет говорить о наличии у пациентов двух-трех проявлений одного и того же заболевания. При этом на взаимосвязь АР с экссудативным средним отитом указывает наличие ряда интерлейкинов (IL-4 и IL-5) в выпоте из среднего уха. АО называется воспалением наружного или среднего уха, вызванное причинно-значимыми аллергенами. АО чаще болеют дети грудного и младшего возраста, но заболевание регистрируется и в других возрастных группах пациентов. Так, хронический средний серозный отит, к которому чаще относится и АО, является самой частой причиной тугоухости у детей в США. Аллергический генез рецидивирующего среднего отита у детей в этой стране диагностируется в 14-18% случаев. АО может быть самостоятельным заболеванием, но чаще он, как и АК, сопровождается другими АЗ. Необходимо отметить, что АО существенно снижает качество жизни пациентов, в первую очередь за счет развития тугоухости, которая негативно отражается на социальном статусе больных, снижает их работоспособность, способность к обучению, отдыху, занятию спортом, общению и пр.

В силу анатомического расположения уши так же часто, как и слизистая оболочка носа и глаза, подвергаются воздействию бытовых (особенно клещей рода *Dermatophagoides*), пылевых, бактериальных и грибковых, реже эпидермальных и инсектных (тараканы и прочие насекомые) аллергенов, а также лекарственных препаратов, пищевых и продуктов бытовой химии, косметических веществ. При этом роль пищевых аллергенов особенно велика (до 78% случаев) в развитии АО у детей, что подтверждается данными Т.М. Nsouli и соавт. (1994). У взрослых аллергическое поражение наружного уха по типу контактного дерматита чаще ассоциируется с наружным применением лекарственных (например, неомидина) или косметических средств. Важное значение в развитии АО играют предрасполагающие факторы, такие как: 1) анатомические нарушения – гипертрофия аденоидной вегетации, небных миндалин, расщелина неба, опухоли носоглотки, отек слизистой и большое количество отделяемого в носоглотке, вызванные развитием АЗ или инфекционной патологии; 2) функциональные нарушения – спадение стенок слуховой трубы вследствие снижения эластичности, неполное раскрытие глоточного отверстия слуховой трубы вследствие дисфункции мышцы, натягивающей мягкое

небо; 3) сопутствующие АЗ и прежде всего АР, поскольку отек слизистой оболочки носа нарушает регуляцию давления в полости среднего уха, в результате чего при глотании содержимое носоглотки под давлением поступает в среднее ухо.

Общепринятой классификации АО, принятой для других АЗ, пока не существует, а применяемая реально в клинической практике классификация основана на анатомическом принципе и подразумевает разделение АО на аллергическое поражение наружного уха с развитием гиперемии, отечности и инфильтрации кожи ушных раковин, слухового прохода, с заложностью уха и нередким вовлечением в аллергический процесс барабанной перепонки, о чем свидетельствуют обнаруживаемые при отоскопии мутность и отечность ее, поражение среднего уха, сопровождающееся слизистыми или водянистыми выделениями из уха, гиперемией, отеком, иногда перфорацией барабанной перепонки.

Клинические проявления АО во многом сходны с симптомами инфекционных поражений уха, что требует проведения дифференциальной диагностики. Так, к основным жалобам пациентов с АО относятся: шум, тупая боль в ушах, чувство тяжести в голове; тугоухость – самый частый и тяжелый симптом АО; ощущения зуда в ухе; наличие слизисто-серозных, реже слизисто-гнойных выделений из уха. Однако в связи с тем, что АО, как и АК, часто сочетается с АР, БА, атопическим дерматитом, лекарственной, пищевой, инсектной аллергией и пр., то у больных появляются дополнительные жалобы, характерные для этих АЗ. Необходимо подчеркнуть, что при наличии нескольких АЗ ряд пациентов рассматривают жалобы со стороны уха как менее значимые и не связанные с основной аллергопатологией, в связи с чем обследуемые нередко не указывают симптомы со стороны уха без специального вопроса врача. Тугоухость у больных АО может быть временной, чередоваться с периодами улучшения слуха или постепенно нарастать. Слух понижается по типу поражения звукопроводящего аппарата, может быть снижена и костная проводимость. Иногда появляются аутофония, ощущение переливания жидкости в ухе. Особенно трудно выявить тугоухость у детей младшего возраста, которые еще плохо говорят. Дети, страдающие тугоухостью, обычно медлительны, невнимательны и непослушны. Родителям нередко приходится говорить с ними громче обычного или несколько раз повторять сказанное. Для детей младшего возраста также характерны раздражительность и нарушения сна, а дети старшего возраста обычно испытывают трудности в общении и учебе. Тугоухость может привести к отставанию в речевом и психическом развитии и нарушению социальной адаптации. Кроме того, у детей АО может принимать упорный, рецидивирующий характер, поскольку у них параллельно развивается отек слизистой оболочки носоглотки и слуховой трубы, что дополнительно ухудшает прогноз при этом заболевании. Важное значение в диагностике АО имеет физикальное исследование и инструментальные методы обследования уха, носа и его придаточных пазух, которые проводятся оториноларингологами. При физикальном исследовании пациента можно обнаружить аллергическое поражение наружного уха с развитием гиперемии, отечности и инфильтрации кожи ушных раковин, слухового прохода, экзематозного его поражения, а также признаки содружественных АЗ, на частое сочетание АО с которыми мы указывали выше.

#### Диагностика

Методы диагностики АР, АК и АО включают:

- сбор жалоб, анамнеза, выявление возможных наследственных факторов;
- оценку условий окружающей среды;
- оценку наличия сопутствующих заболеваний (прежде всего аллергических);

- физикальный осмотр (поиск коморбидных состояний – астма, атопический или аллергический контактный дерматит, крапивница, ангионевротический отек, апноэ и пр.);

- определение уровня аллергенспецифических IgE (кожные и/или лабораторные тесты с аллергенами как ведущий критерий для разграничения аллергического и неаллергического ринита);

- назальные и/или конъюнктивальные провокационные тесты с аллергенами (при сомнительных результатах определения аллергенспецифических IgE) с использованием риноманометрии;

- исследование функции внешнего дыхания для исключения или подтверждения сопутствующей БА.

В ряде случаев рекомендуется проведение дополнительных методов обследования, включающих цитологическое исследование мазков-отпечатков и смывов из полости носа, эндоскопическое исследование полости носа, активную переднюю риноманометрию и акустическую ринометрию, пиковую скорость вдоха через нос (пиковый назальный инспираторный поток), исследование порогов обоняния и мукоцилиарного транспорта, рентгенографию, компьютерную томографию полости носа и околоносовых пазух (при осложненных формах ринита), бактериологическое исследование материала со слизистой оболочки носа.

В рекомендациях ARIA предлагается пошаговый (поэтапный) подход к диагностике АР:

- на первом этапе проводится анкетирование пациентов для выявления симптомов, характерных для больных АР или НеАР;

- на втором этапе лицам с симптомами, похожими на АР, предлагается физикальное обследование, передняя риноскопия, эндоскопия носовой полости, пробная терапия антигистаминными препаратами (АГП) или ингаляционными кортикостероидами, кожное тестирование с аллергенами или определение аллергенспецифического IgE в сыворотке;

- на третьем этапе определяется форма и степень тяжести заболевания, если диагноз АР у пациента становится очевидным;
- на четвертом этапе назначается терапия, которая основывается на результатах обследования больного на третьем этапе.

Важное значение в диагностике АК, содружественного АР, имеет офтальмологическое обследование, которое заключается в проведении:

- биомикроскопии роговицы и конъюнктивы с использованием щелевой лампы;

- исследования щелевой лампой после инстиляции 0,5% раствора флюоресцеина (для выявления поражений роговицы) и 1% раствора бенгальского розового (для выявления сухости конъюнктивы и роговицы);

- пробы Ширмера для выявления гипосекреции слезной жидкости;

- офтальмоскопии и измерения внутриглазного давления (выявление противопоказаний к применению глюкокортикостероидов).

При проведении офтальмоскопии отмечается отечность век, гиперемия и отечность конъюнктив. При исследовании передней камеры глаза отмечается гиперсекреция водянистой влаги, в которой нет крови, гноя и других патологических примесей, но содержится повышенное количество эозинофилов (от 10 до 100%), особенно при обострении АК.

С целью диагностики АО проводятся следующие инструментальные методы исследования:

- отоскопия (позволяет оценить состояние полости уха и выявить уменьшение подвижности барабанной перепонки);

- исследование с помощью камертона (выявление нейросенсорной и кондуктивной тугоухости);

- акустическая импедансометрия (точный и высокочувствительный метод, позволяющий одновременно оценить

подвижность барабанной перепонки и слуховых косточек, а также проходимость слуховой трубы);

- тимпанометрия (позволяет установить причину нарушений, выявленных с помощью импедансометрии);

- определение порога акустического рефлекса (позволяет выявить кондуктивную тугоухость любой степени даже у детей младше 3 лет);

- аудиометрия (субъективная проводится у детей старше 5 лет и взрослых, а объективная – у детей младше 5 лет; аудиометрию у детей младшего возраста проводят при рецидивирующем среднем отите, отставании в речевом развитии, а также в тех случаях, когда родители предполагают, что у ребенка тугоухость; при сомнительных результатах аудиометрии показано исследование слуховых вызванных потенциалов ствола мозга; с помощью этого метода можно обследовать даже новорожденных; тимпанометрия позволяет выявить поражение барабанной перепонки и слуховых косточек или нарушение проходимости слуховых труб, аудиометрия – тугоухость);

- парацентез (пункция барабанной полости).

При АО барабанная перепонка обычно не гиперемирована. Чаще она бледная, хотя может быть и серого, розового, янтарного, бледно-желтого или синего цвета. Обычно барабанная перепонка тусклая, утолщенная или морщинистая, несколько выбухает, иногда через нее можно увидеть уровень жидкости или пузырьки газа. Патогномичный признак хронического среднего серозного отита, который часто наблюдается и при АО, – белая рукоятка молоточка. В некоторых случаях костные ориентиры полностью отсутствуют. При парацентезе появляется вязкая, тягучая слизь, содержащая большое количество эозинофилов. Такая же жидкость обнаруживается в воздухоносных клетках сосцевидного отростка, однако она может приобретать и гноевидный характер. При присоединении инфекции серозное отделяемое из уха становится гнойным, а слизистая барабанной полости гиперплазируется. Необходимо отметить, что характер жидкости, скапливающейся в барабанной полости, зависит от стадии заболевания. На ранних стадиях она обычно желтая с относительно низкой вязкостью, по мере прогрессирования заболевания – темнеет и становится более вязкой. На поздних стадиях содержимое барабанной полости приобретает серо-голубой цвет и становится очень вязким и клейким, препятствуя движениям слуховых косточек и барабанной перепонки.

Общелабораторные и инструментальные методы обследования пациентов также важны для диагностики и дифференциальной диагностики АР, АК и АО. К ним относятся клинический анализ периферической крови, цитологическое, бактериологическое и вирусологическое исследование отделяемого из уха, носа, глаз, инструментальные методы исследования при наличии сопутствующих АЗ. Наличие эозинофилии в периферической крови относится к возможному, но необязательным признакам указанных АЗ. Ее отсутствие нельзя расценивать как отсутствие аллергической реакции, а наличие эозинофилии может указывать на паразитарные заболевания, микозы, заболевания крови и пр. Наличие повышенного количества эозинофилов (от 10 до 100%) в содержимом из носа, глаза и уха также не является обязательным для данных АЗ. Бактериологическое и вирусологическое исследование отделяемого из носа, уха и глаз помогают в проведении дифференциальной диагностики с ринитами, конъюнктивитами и отитами инфекционной природы, а также позволяют выявить присоединение к аллергическому процессу вторичной микрофлоры.

Продолжение на стр. 36.



С.М. Пухлик, д.мед.н., профессор, заведующий кафедрой оториноларингологии Одесского национального медицинского университета

# Аденоиды — исторический экскурс

**Миндалины глоточная (t. pharyngea, PNA, BNA; f. pharyngica, JNA; син.: Лушки миндалина, носоглоточная миндалина, третья миндалина) — непарная миндалина, расположенная в слизистой оболочке свода носовой части глотки. Аденоиды — (аденоидные разращения, аденоидные вегетации) — патологическое разращение (гиперплазия, гипертрофия) глоточной (носоглоточной) миндалины. Могут встречаться изолированно или в сочетании с увеличенными небными миндалинами. Глоточная миндалина хорошо развита в детском возрасте; приблизительно с 12 лет она становится меньше, а у взрослых нередко полностью атрофируется. Аденоиды чаще всего наблюдаются у детей 3-10 лет, но могут быть обнаружены и в первые годы жизни, и после периода полового созревания (БМЭ).**

Еще Гиппократ описывает болезненные состояния, которые можно трактовать как аденоидные вегетации (Гиппократ, книга 6-я «Об эпидемиях»), соответствующие указания мы находим и у Плиния. Долгое время существование глоточной миндалины оставалось неизвестным даже анатомам. В 1655 году С.V. Schneider дает некоторые неясные указания на существование этой анатомической формации, в 1724 г. Santorini впервые описывает этот орган «удивительно ясно, резкими и верными чертами», — как отмечает в своей докторской диссертации П. Богословский (1903). «Santorini упоминает о сходстве этого органа с небными миндалинами, описывает обилие и свойства его секрета и с гениальной прозорливостью предугадывает чрезвычайно важную роль, которую этому органу суждено играть в жизни соседних частей».

Интересна история взглядов о патогенезе данного заболевания. Долгое время причину возникновения аденоидов видели в хроническом воспалении. Wendt (1890), Fraenkel (1896) рассматривали аденоиды как прямую аномалию питания и роста. Простуда, климат, внешние влияния (пыль, газ, раздражающие химические вещества), острые инфекции, наследственность, общие расстройства питания — вот причины, которые, по мнению упомянутых авторов, способствуют аденоидным вегетациям.

Подробное описание случая наблюдения аденоидов у 20-летней девушки (22.10.1867 г.) было сделано датским врачом Wilhelm Meuer; о своем открытии он рассказал в датском журнале «Hospitals-Tidende» 4 и 11 ноября 1868 г., а в 1873-1874 гг. в немецком журнале «Archiv für Ohrenheilkunde» появилась его классическая монография «Об аденоидных разращениях в носоглотке». В этой работе он привел результаты наблюдения 175 пациентов с нарушениями слуха, у которых были выявлены наросты в полости носа.

Клинически Мейер рассматривает их как «по-разному образованные, чаще множественные, в форме шишки, гребешка или пластин всегда доброкачественные новообразования». По результатам гистологических исследований использованное им определение «аденоидной субстанции с чрезмерным развитием сосудов» адекватно распространенному сегодня понятию «аденоидных разрастаний/вегетаций». В качестве характерных симптомов он приводит типичное выражение лица, затрудненное носовое дыхание, ощущение инородного тела в глотке, слизисто-гнойные дорожки на задней стенке глотки, привычные головные боли, кровянистую слюну (что часто приводило к ошибочным диагнозам — скрофулеза или туберкулеза). Обследовав 2 тыс. школьников в Копенгагене и 700 в Лондоне, Мейер поставил диагноз — «обширные аденоидные разрастания»,



Вильгельм Мейер (1824-1895)

в 33 случаях — только на основании особенностей произношения. Эта особенность заключалась в «отсутствии резонанса, неспособности произносить носовые звуки» — они не могли чисто произнести носовые звуки в словах, предлагаемых при испытании («commendatore Commarini»). Мейер охарактеризовал такое произношение как «гнусавое».

На основании выявленного им факта «частого совпадения наличия аденоидных вегетаций с заболеваниями органов слуха» В. Мейер приходит к выводу, который сегодня так же очевиден, как и в то время: «при любых заболеваниях органов слуха никогда не следует пренебрегать обследованием носоглотки на предмет аденоидных вегетаций». Только одно это уже можно считать первостепенным открытием!

Для диагностики Мейер стремился всегда сначала проводить риноскопию. О пальцевом обследовании, с помощью которого он впервые обнаружил аденоиды, Мейер пишет: «Этот способ обследования стоит рекомендовать прежде всего из-за простоты его выполнения, не требующей предварительной подготовки пациентов любого возраста, а также точности полученных результатов».

Следующим достижением Мейера была его систематическая разработка методов лечения, в которых он не ориентировался на гальвано-каустические процедуры, как Вольтолини и Бреслау, а был нацелен на оперативное вмешательство — удаление аденоидной вегетации — **аденотомию**, которую он превратил во вполне обыденную операцию.

При проведении ставших уже во всем мире обыденностью операций мы не должны забывать тех, кто первыми разработал их еще на заре оториноларингологии, так как сами идеи и создание операционной техники в то время были не менее сложным делом, чем некоторые из сегодняшних новшеств. В качестве классического примера можно привести **аденотомию** — ту операцию, которая является

не только самым распространенным оперативным вмешательством у детей, а, пожалуй, может считаться самым успешным хирургическим методом лечения вообще, так как с ее помощью (если она проведена вовремя и правильно) можно оказать влияние на работу органов дыхания и слуха, физическое и умственное развитие ребенка и решительным образом определить его дальнейший жизненный путь. Эта операция проводится уже многими поколениями врачей во всем мире в самых обычных медицинских учреждениях в огромном количестве. Именно **Вильгельм Мейер** 148 лет назад (в феврале 1868 года) в Копенгагене впервые провел удаление глоточной миндалины по собственной методике и сконструированными им самим инструментами.

Ганс Вильгельм Мейер родился в 1824 году в семье датского военного врача в Fredericia. В 1853 году в Копенгагене он занялся врачебной практикой, посвятив себя лечению слабослышащих детей и подростков. Применяя в отоларингологической практике оперативный метод удаления «аденоидных вегетаций в полости носоглотки», Мейер (по высказыванию Н. Mygind) стал «первооткрывателем» в этой области. Н. Mygind отмечал прежде всего его гуманизм, тщательность проведения обследований, настойчивость в лечении, а также острый взгляд врача-практика, который позволил ему обнаружить связь между заболеваниями органами слуха и всего организма. Из врача-практика Мейер превратился в ученого-отолога, специалиста, обладающего детальным знанием предмета как теоретически, так и на практике, а также огромным терпением, с которым он самым тщательным образом обследовал и изучал все проявления заболеваний. Н. Mygind называет его подлинным основателем датской отиатрии. В 1895 году Мейер предпринял путешествие в Италию, где заразился тифом и умер в Венеции. После смерти Мейера благодарные матери Копенгагена выступили инициаторами создания памятника в его честь, для чего был начат сбор средств во многих странах. Вскоре в Копенгагене состоялось открытие памятника, на котором с речью, посвященной памяти врача и ученого, выступил Sir Felix Semon. Памятник возвышается на территории Rigshospital (больницы) в Копенгагене. На фронтоне написаны имя, даты рождения и смерти, на обратной стороне — названия стран, из которых пришли добровольные пожертвования на сооружение памятника: Австралия, Австрия, Бельгия, Великобритания, США, Дания, Германия, Испания, Франция, Венгрия, Италия, Норвегия, Польша, Россия.

До широкого внедрения операции аденотомии в практику до 60% населения страдало хроническим отитом, и средняя продолжительность жизни



С.М. Пухлик

таких больных составляла в среднем 10-15 лет после развития воспаления в ухе. Это приводило к огромной смертности, особенно у молодых людей, так как хронические отиты развиваются у детей с аденоидами в 3-7-летнем возрасте. Сегодня в нашей стране распространенность хронических отитов составляет 0,06% населения. Почувствуйте разницу! Я понимаю, что не только аденотомия явилась в этом решающим фактором, а создание специальности и активная работа врачей-оториноларингологов, широкое применение антибактериальной терапии и пр. Но надо четко понимать, что без аденотомии не было бы достигнуто таких успехов современным здравоохранением. Почему-то никто об этом не упоминает, не акцентирует внимание на огромной роли именно оториноларингологов в снижении смертности среди населения и, соответственно, увеличении средней продолжительности жизни. На протяжении моей более чем 40-летней практики можно наглядно оценить снижение числа хронических отитов и, соответственно, отогенных внутричерепных осложнений. Сегодня большинство отогенных внутричерепных осложнений вызваны острыми отитами и мастоидитами, значительно меньшая часть — хроническими отитами.

Я застал еще старых врачей, которые называли глоточную миндалину «Миндалиной Люшка». Мои поиски причины наличия такого термина привели к личности **Лущка Губерта** (Luschka Hubert, 1820-1875) — немецкого анатома. Родился он в Констанце. Медицинское образование получил во Фрейбурге и Гейдельберге. В 1849 году — прозектор, затем профессор анатомии в Тюбингене (1849-1866). Губерт Лущка — автор многих работ по анатомии: «Анатомия шеи человека» (1862), «Анатомия живота человека» (1863), «Анатомия груди человека» (1863), «Гортань человека» (1871). Губерт Лущка — автор учебника анатомии человека, который был опубликован в трех томах с 1863 по 1869 г. В 1873 году он описал анатомию и физиологию гортани. Также он создал классическое описание глоточной сумки (сумка Лущки) — кистозной остаток хорды, который иногда наблюдается в задней стенке носоглотки и в нижней части глоточной миндалины; сегодня ее принято называть сумкой Торнвальда.

История медицины — это составная часть развития и движения человечества. Великими людьми Вольтер называет только тех, кто оказал великие услуги человечеству. Я думаю, что Вильгельм Мейер относится к их числу и должен особо почитаться оториноларингологами.

## У взрослых больных бронхиальной астмой риск возникновения опоясывающего лишая выше на 70%

Согласно данным исследования, опубликованного в журнале *Allergy and Clinical Immunology*, у лиц в зрелом возрасте, страдающих бронхиальной астмой (БА), повышен риск развития опоясывающего лишая (*Herpes zoster*). Ученые из департамента детской и подростковой медицины Клиники Mayo (г. Рочестер, Миннесота, США) и департамента медицины Католического университета Кореи (г. Сеул) проанализировали медицинскую документацию 371 больного (средний возраст – 66,8±10,7 года; 66% – женщины) с диагнозом опоясывающего лишая и 742 участников контрольной группы.

В результате у 87 (23%) из 371 пациента в группе опоясывающего лишая была диагностирована БА по сравнению со 114 (15%) участниками группы контроля. Риск развития опоясывающего лишая у больных, страдающих БА, был на 70% выше такового у лиц без аналогичного диагноза (отношение шансов – ОШ – 1,73; 95% доверительный интервал – ДИ – 1,26-2,39;  $p < 0,001$ ). Специалисты отмечают, что такая связь характерна и для других атопических состояний. Так, частота возникновения опоясывающего лишая у пациентов с атопическим дерматитом и представителей контрольной группы составила 12 и 8% соответственно.

Ученые не исключают, что иммунный дисбаланс при БА и прием кортикостероидов могут обуславливать реактивацию вируса ветряной оспы. Если в дальнейших рандомизированных контролируемых исследованиях наличие связи между БА и опоясывающим лишаем подтвердится, то целесообразно будет проводить иммунизацию всех больных БА в возрасте  $\geq 50$  лет.

[Kwon H.J., Bang D.W., Kim E.N. et al. Asthma as a risk factor for zoster in adults: A population-based case-control study. J Allergy Clin Immunol. 2015 Dec 11. http://www.medscape.com/viewarticle/856794](http://www.medscape.com/viewarticle/856794)

## Оценка содержания маркеров гемостаза у больных БА

Согласно результатам нового исследования уровень маркеров гемостаза увеличивается в соответствии с тяжестью течения БА, что объясняет повышенный риск возникновения тромбозов легочной артерии (ТЭЛА).

В ходе исследования у 33 здоровых участников, 31 больного с легкой, 32 – с тяжелой и 30 пациентов с гормонзависимой контролируемой БА определяли содержание маркеров воспаления (нейтрофилов и эозинофилов) и гемостаза (эндогенного тромбинового потенциала (ETP), D-димера, фактора Виллебранда (VWF), комплексов тромбин-антитромбин и плазмин- $\alpha_2$ -антиплазмин, ингибитора активатора плазминогена 1 типа – PAI-1). В результате у пациентов с БА было обнаружено повышение уровней ETP ( $p < 0,01$ ), комплекса плазмин- $\alpha_2$ -антиплазмин ( $p = 0,04$ ), PAI-1 ( $p = 0,02$ ) и VWF ( $p < 0,01$ ) по сравнению со здоровыми участниками. Повышение уровней ETP, PAI-1 и VWF коррелировало с тяжестью течения БА. Также изменение уровней ETP и VWF было связано с увеличением количества нейтрофилов ( $p < 0,01$ ).

Нарушение гемостаза у таких больных обусловлено как системным воспалением, так и приемом кортикостероидов. Первостепенная причина до сих пор остается неясной. Описанные изменения отражают наличие отчетливой гиперкоагуляции, максимально выраженной при тяжелой форме заболевания. Помимо тяжести течения БА, специалисты должны учитывать и другие факторы риска ТЭЛА (возраст, индекс массы тела больных, а также проведение заместительной гормональной терапии).

[Sneeboer M., Majoor C.J., de Kievit A. et al. Prothrombotic state in patients with severe and prednisolone-dependent asthma. J Allergy Clin Immunol. 2015 Dec 20. http://www.jacionline.org](http://www.jacionline.org)

## Увеличение заболеваемости бронхиальной астмой среди детей старшего возраста и детей из малообеспеченных семей

Распространенность бронхиальной астмы (БА) среди детей варьирует от 1,5 до 10%. Манифестация болезни возможна в любом возрасте: у 50% пациентов симптомы возникают к 2 годам, у 80% – к школьному возрасту.

Несмотря на то что общая распространенность БА в детской популяции в целом снижается, в последнее время была отмечена тенденция к увеличению этого показателя у детей из малообеспеченных семей и детей старшей возрастной группы. Это подтверждает ретроспективный анализ исследования National Health Interview Survey, в который включили данные 152 387 детей, полученные за период с 2001 по 2013 год. Его результаты были представлены в журнале *Pediatrics*.

Распространенность БА среди детей в возрасте до 5 лет за последние годы (2009-2013 гг.) значительно сократилась, в возрастной группе 5-9 лет – не изменилась, тогда как в группе детей 10-17 лет – возросла. Однако неблагоприятные исходы течения БА, в том числе частота обращений в отделения неотложной помощи и госпитализаций, регистрировались чаще среди детей младшего возраста.

[Akinbami L.J. et al. Pediatrics 2015; DOI: 10.1542/peds.2015-2534.](http://dx.doi.org/10.1542/peds.2015-2534)

## Влияние мотивационных консультаций на приверженность к лечению у взрослых пациентов с бронхиальной астмой

Соблюдение ежедневного режима применения ингаляционных кортикостероидов (ИКС) является одним из наиболее важных факторов для достижения контроля симптоматики бронхиальной астмы (БА). В качестве методики повышения самоэффективности у пациентов с БА используются мотивационные консультации. Такие мероприятия способны оказывать влияние на поведение пациентов, включая приверженность к лечению, при других заболеваниях, однако их эффективность при БА ранее не изучалась. Цель данного пилотного исследования – оценить целесообразность применения мотивационных консультаций для улучшения приверженности к лечению и контроля симптоматики у пациентов с БА.

Методы. В исследовании приняли участие 54 пациента с БА с недостаточным контролем симптомов и очень низким уровнем приверженности к лечению. Участников рандомизировали в 2 группы: основную и контрольную. Участники основной группы ( $n=26$ ) получали по 3 мотивационные консультации длительностью 30 мин в течение 6 нед, а пациенты контрольной группы ( $n=28$ ) – стандартную медицинскую помощь. Через 6 и 12 мес оценивались изменения в приверженности к применению ИКС по количеству заливок ингаляторов, а также улучшение контроля симптомов БА с помощью соответствующих опросников и тестов. Результаты коррелировались с учетом известных дополнительных факторов, включая исходный уровень приверженности. Кроме того, пациенты основной группы предоставили свои отзывы о пользе мотивационных консультаций.

Результаты. Среднее изменение в количестве заливок ингаляторов через 6 мес после начала исследования составило 13 и 6% в основной и контрольной группах соответственно. В основной группе улучшение приверженности, связанное с мотивационными консультациями, составило 6%. Через 12 мес изменение количества заливок составило 11 и 7% для основной и контрольной групп соответственно. Улучшение контроля симптомов БА, связанное с мотивационными консультациями, по данным опросника и теста по контролю симптомов, составило -0,2 и +0,7 соответственно. Улучшение самоэффективности в основной группе (что и являлось основной целью мотивационных консультаций) составило +0,4 и +0,4 через 6 и 12 мес соответственно. Пациенты основной группы в подавляющем большинстве случаев оценивали мотивационные консультации положительно в отношении пользы, уместности, целесообразности и способности влиять на приверженность к лечению.

Выводы. Результаты исследования свидетельствуют о том, что мотивационные консультации, направленные на улучшение приверженности к применению ИКС, могут существенно улучшать качество жизни, контроль симптомов и самоэффективность пациентов с БА при очень низкой исходной приверженности. Проведение дальнейших исследований эффективности мотивационных консультаций при БА является оправданным.

[Lavoie K.L. et al. Efficacy of brief motivational interviewing to improve adherence to inhaled corticosteroids among adult asthmatics: results from a randomized controlled pilot feasibility trial. Patient Prefer Adherence. 2014 Nov 10; 8: 1555-1569.](http://dx.doi.org/10.1177/1555156914266111)

## Систематический обзор исследований связи между факторами окружающей среды и риском развития БА у детей в возрасте до 9 лет

В педиатрической популяции БА представляет собой сложное патологическое состояние, причиной развития которого могут быть различные экологические факторы. Цель данного исследования – провести систематический обзор научных публикаций, посвященных изучению связи между факторами окружающей среды и развитием БА у детей в возрасте до 9 лет.

Методы. В систематический обзор были включены исследования, проведенные до ноября 2013 г. В общей сложности выполнен скрининг 14 691 абстракта с целью выявления удовлетворительности критериям обзора. Исследования, описывающие влияние факторов окружающей среды на обострения уже приобретенной БА, не учитывались. Все публикации классифицировались по следующим факторам: пассивное курение, вдыхание химических веществ, воздействие повышенного влажного воздуха и плесени в жилых помещениях, вдыхание аллергенов, загрязнение воздуха, бытовое сжигание, влияние продуктов питания, респираторные вирусы и фармакотерапия. В исследованиях принимали участие дети в возрасте до 9 лет. В качестве первичной конечной точки рассматривались диагностированная БА и появление хрипов.

Результаты. В данный обзор были включены 135 исследований, 15 из которых представляли собой систематические обзоры, 6 – метаанализы, 14 – интервенционные исследования. В этих публикациях были предоставлены убедительные доказательства взаимосвязи пассивного курения, вдыхания химических веществ, воздействия плесени, загрязнения воздуха, дефицита некоторых веществ в диете матери и респираторных вирусов на риск развития БА у детей (ОШ 1,5-2,0). В отношении влияния таких факторов, как проживание с домашними животными, грудное вскармливание и питание детей, данные оказались менее убедительными. Отмечалась также существенная взаимосвязь между риском развития БА и назначением антибиотиков и парацетамола в раннем детском возрасте. Кроме того, имелись доказательства отсутствия взаимосвязи между воздействием домашних пылевых клещей и развитием БА. Данные обсервационных и интервенционных исследований свидетельствовали о том, что взаимодействие между различными факторами оказывало существенное влияние на причинно-следственную связь.

Выводы. На сегодняшний день существует множество публикаций, подтверждающих связь между факторами окружающей среды и риском развития БА у детей в возрасте до 9 лет. Результаты данного систематического обзора свидетельствуют о наличии сложного взаимодействия различных факторов.

[Dick S. et al. A systematic review of associations between environmental exposures and development of asthma in children aged up to 9 years. BMJ Open. 2014 Nov 24; 4 \(11\).](http://dx.doi.org/10.1186/s12916-014-0411-1)

## Обзор исследований влияния дыхательных упражнений на состояние пациентов с ХОЗЛ

Целью данного исследования было изучить эффективность упражнений по контролю дыхания и тренировки дыхательной мускулатуры на выраженность одышки, качество жизни и другие симптомы у лиц, подверженных ХОЗЛ.

Методы. Проведен обзор научных публикаций по тренировке дыхательной мускулатуры и упражнениям по контролю дыхания при ХОЗЛ в период с 2002 по 2013 г. Для оценки качества исследований использовались критерии AMSTAR.

Результаты. После изучения 642 отчетов было выявлено 7 систематических обзоров по тренировке дыхательной мускулатуры и упражнениям по контролю дыхания, 3 из которых предоставляли данные высокого качества, 3 – среднего и 1 – низкого. В двух систематических обзорах высокого качества было заявлено о значительных положительных эффектах тренировки дыхательной мускулатуры на одышку, а в одном – на качество жизни, связанное с ХОЗЛ, а также на утомляемость пациентов. Данные для этих систематических обзоров были получены из нескольких (от 3 до 14) рандомизированных контролируемых исследований. В одном систематическом обзоре качество рандомизированных исследований оценивалось между 5-ю и 7-ю баллами по 10-балльной шкале, а в другом – от 30-83% от максимальной оценки. В одном систематическом обзоре высокого качества сообщалось о значительном положительном эффекте упражнений по контролю дыхания на одышку на основании данных двух рандомизированных контролируемых исследований. В одном из этих исследований использовалась техника диафрагмального дыхания, а в другом – техника дыхания в йоге. Качество исследований определено авторами обзоров как среднее и низкое.

Выводы. На основании данных трех систематических обзоров высокого качества можно утверждать, что тренировка дыхательной мускулатуры оказывает влияние на одышку, утомляемость и качество жизни пациентов с ХОЗЛ. Существуют также доказательства влияния диафрагмального дыхания и дыхания в йоге на качество жизни таких пациентов. Тем не менее в связи с недостаточным количеством и качеством данных влияние упражнений по контролю дыхания и тренировки дыхательной мускулатуры на состояние больных с ХОЗЛ требует проведения новых исследований и систематических обзоров.

[Borge C.R. et al. Effects of controlled breathing exercises and respiratory muscle training in people with chronic obstructive pulmonary disease: results from evaluating the quality of evidence in systematic reviews. BMC Pulm Med. 2014 Nov 21; 14 \(1\): 184.](http://dx.doi.org/10.1186/s12916-014-0411-1)

# ЛУКАСТ®

Дихайте глибше!



- ЛУКАСТ покращує довгостроковий контроль астми.\*
- ЛУКАСТ - ефективний вибір для лікування алергічного риніту і загострення інтермітуючої бронхіальної астми.\*
- ЛУКАСТ добре переноситься та володіє високим профілем безпеки.\*

\* Ю.І. Феценко, Л.О. Яшина. Результати дослідження застосування модифікаторів лейкотриєнів у хворих на бронхіальну астму//Астма та алергія. - 2011, №4, с. 5-12.

#### Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Лукаст.

Фармакотерапевтична група. Антагоністи лейкотриєнових рецепторів. Код АТС R03D C03. Показання: профілактика та тривале лікування бронхіальної астми, включаючи запобігання денних та нічних симптомів захворювань; лікування бронхіальної астми у пацієнтів з підвищеною чутливістю до ацетилсаліцилової кислоти; попередження бронхоспазму, спричиненого фізичним навантаженням; зняття симптомів сезонного алергічного риніту. Протипоказання. Підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату. Спосіб застосування та дози. Дорослим та дітям старше 15 років призначають 1 таблетку 10 мг на добу. Побічні реакції. Побічні ефекти зазвичай незначні і, як правило, не потребують відміни лікування, при цьому частота побічних ефектів препарату порівнянна з такою для плацебо. Алергічні реакції: анафілаксія, ангіоневротичний набряк, висип, свербіж, кропивниця; рідко – еозинофільні інфільтрати печінки; з боку

центральної нервової системи: патологічні сновидіння, галюцинації, сонливість, дратівливість, збудження, агресивна поведінка, втомлюваність, безсоння, парестезія; рідко – судомні напади; з боку травної системи: нудота, блювання, диспепсія, діарея, сухість у роті, підвищення АЛТ і АСТ і, дуже рідко, холестатичний гепатит; з боку опорно-рухового апарату: артралгія, міалгія, м'язові судоми; інші: тенденція до посилення кровоточивості, утворення підшкірних крововиливів; прискорення серцебиття; набряки. Передозування. Симптоми: біль в абдомінальній ділянці, сонливість, спрага, головний біль, блювання та гіперактивність. Лікування: симптоматична терапія.

Р.п.:№UA/10555/01/01

**MEGAKOM**  
Сприяємо здоров'ю

З повною інформацією про препарат можна ознайомитись в інструкції для медичного застосування.

Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я.

# Обновленное клиническое руководство по ведению детей с экссудативным средним отитом

Это обновление совместного клинического руководства, которое было разработано Американской академией отоларингологии, хирургии головы и шеи (AAO-HNS), Американской академией педиатрии (AAP) и Американской академией семейных врачей (AAFP) и впервые опубликовано в 2004 году. Документ содержит научно обоснованные рекомендации по ведению пациентов с экссудативным средним отитом. При обновлении были учтены новые данные 4 клинических руководств, 20 систематических обзоров и 49 рандомизированных контролируемых исследований по сравнению с предыдущей версией консенсуса.

## Введение

Экссудативным средним отитом (ЭСО) называют наличие жидкости в среднем ухе (рис. 1) без признаков или симптомов острой ушной инфекции. К наиболее распространенным синонимам ЭСО относятся негнойный, секреторный, серозный средний отит.

Данное состояние является достаточно распространенным, что позволяет называть его «профессиональным» заболеванием детей раннего возраста. В среднем примерно 90% детей хотя бы однократно переносят ЭСО. В возрасте 5-6 лет, то есть в начальной школе, жидкость в одном или обоих ушах выявляют у 1 из 8 детей.

Ежегодно в США диагностируется около 2,2 миллиона случаев ЭСО, лечение которых обходится в 4 млн долларов. Вероятно, косвенные расходы гораздо выше, поскольку ЭСО часто остается незамеченным, но приводит к нарушениям слуха у детей и проблемам с успеваемостью в школе.

ЭСО может возникнуть вследствие инфекции верхних дыхательных путей, спонтанно из-за дисфункции евстахиевой трубы или как результат воспаления, сохраняющегося после острого среднего отита (ОСО). У детей евстахиева труба короче, более подвижна и расположена более горизонтально, что делает ее менее эффективной для вентиляции и защиты среднего уха, чем у взрослого человека (рис. 2).

В противоположность ЭСО, ОСО является инфекционным заболеванием и характеризуется быстрым появлением признаков и симптомов воспаления в среднем ухе, часто сопровождается ушной болью и выпячиванием барабанной перепонки (рис. 3).

Большинство эпизодов ЭСО разрешаются спонтанно в течение 3 месяцев, но примерно у 30-40% детей возникают повторные эпизоды, причем от 5-10% из них длится  $\geq 1$  года.

Жидкость в полости среднего уха приводит к снижению подвижности барабанной перепонки и мешает звукопроводимости. Поэтому ЭСО может ассоциироваться со снижением слуха, плохой успеваемостью в школе, поведенческими расстройствами, снижением качества жизни.

Научно обоснованные рекомендации этого руководства отображают как качество доказательной базы, так и предполагаемый баланс между пользой и вредом в случае следования этим положениям. Их классификация представлена в таблице 1.

## Ключевые положения

**ПОЛОЖЕНИЕ 1а. ПНЕВМАТИЧЕСКАЯ ОТОСКОПИЯ.** Для установления диагноза ЭСО у ребенка врач должен документировать наличие экссудата в барабанной полости с помощью пневматической отоскопии (табл. 2). *Сильная рекомендация.*

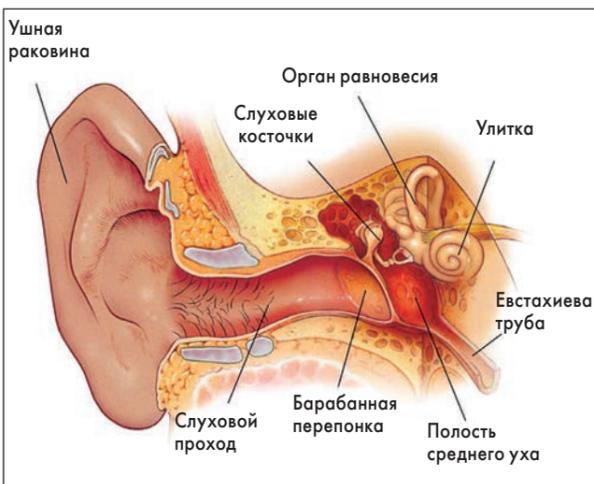


Рис. 1. Строение уха

**ПОЛОЖЕНИЕ 1б. ПНЕВМАТИЧЕСКАЯ ОТОСКОПИЯ.** Врач должен провести пневматическую отоскопию (табл. 2) для исключения или подтверждения ЭСО у ребенка с оталгией и/или снижением слуха. *Сильная рекомендация.*

**ПОЛОЖЕНИЕ 2. ТИМПАНОМЕТРИЯ.** Проведение тимпанометрии (рис. 4, 5) показано у детей с подозрением на ЭСО, когда пневматическая отоскопия дала неопределенные результаты. *Сильная рекомендация.*

**ПОЛОЖЕНИЕ 3. НЕВЫПОЛНЕННЫЙ АУДИОЛОГИЧЕСКИЙ СКРИНИНГ НОВОРОЖДЕННЫХ.** Необходимо информировать родителей детей с ЭСО, которые не прошли аудиологический скрининг в период новорожденности, о важности последующего наблюдения, чтобы убедиться в том, что слух после разрешения ЭСО восстановился и для исключения нейросенсорной тугоухости; консультирование следует документировать в медицинской карте. *Рекомендация.*

**ПОЛОЖЕНИЕ 4а. ВЫЯВЛЕНИЕ ДЕТЕЙ ГРУППЫ РИСКА.** Следует определить, входит ли ребенок с ЭСО в группу повышенного риска развития проблем с речью или успеваемостью из-за физических, когнитивных, поведенческих и других факторов. *Рекомендация.*

**ПОЛОЖЕНИЕ 4б. ОБСЛЕДОВАНИЕ ДЕТЕЙ ГРУППЫ РИСКА.** Детей из группы риска необходимо обследовать на наличие ЭСО сразу после диагностики состояний, связанных с риском, а затем повторно

в возрасте 12-18 месяцев, если в группу риска они были включены в более младшем возрасте. *Рекомендация.*

**ПОЛОЖЕНИЕ 5. СКРИНИНГ ЗДОРОВЫХ ДЕТЕЙ.** Рутинный скрининг на ЭСО детей, которые не находятся в группе риска и не имеют указывающих на ЭСО симптомов (снижение слуха, нарушение равновесия, плохая успеваемость в школе, поведенческие расстройства или дискомфорт в ухе), не целесообразен. *Рекомендация против.*

**ПОЛОЖЕНИЕ 6. ОБУЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ.** Следует информировать семьи детей с ЭСО о природе и течении заболевания, необходимости дальнейшего наблюдения и возможных осложнениях. *Рекомендация.*

**ПОЛОЖЕНИЕ 7. ВЫЖИДАТЕЛЬНАЯ ТАКТИКА.** Детям с ЭСО, которые не находятся в группе риска, показано динамическое наблюдение в течение 3 мес с момента начала заболевания или постановки

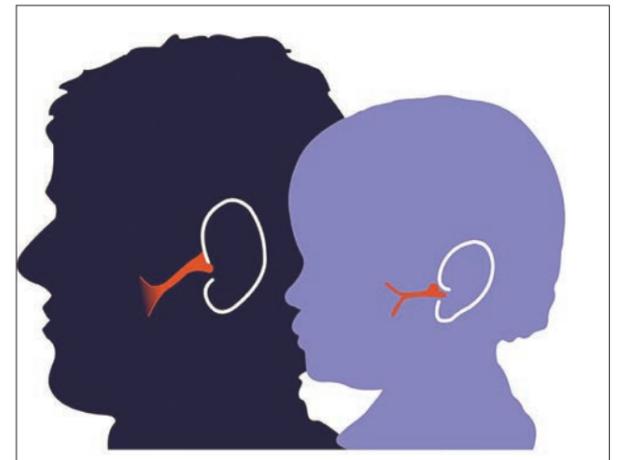


Рис. 3. Положение евстахиевой трубы (изображена красным цветом) у ребенка (справа) и у взрослого человека (слева)

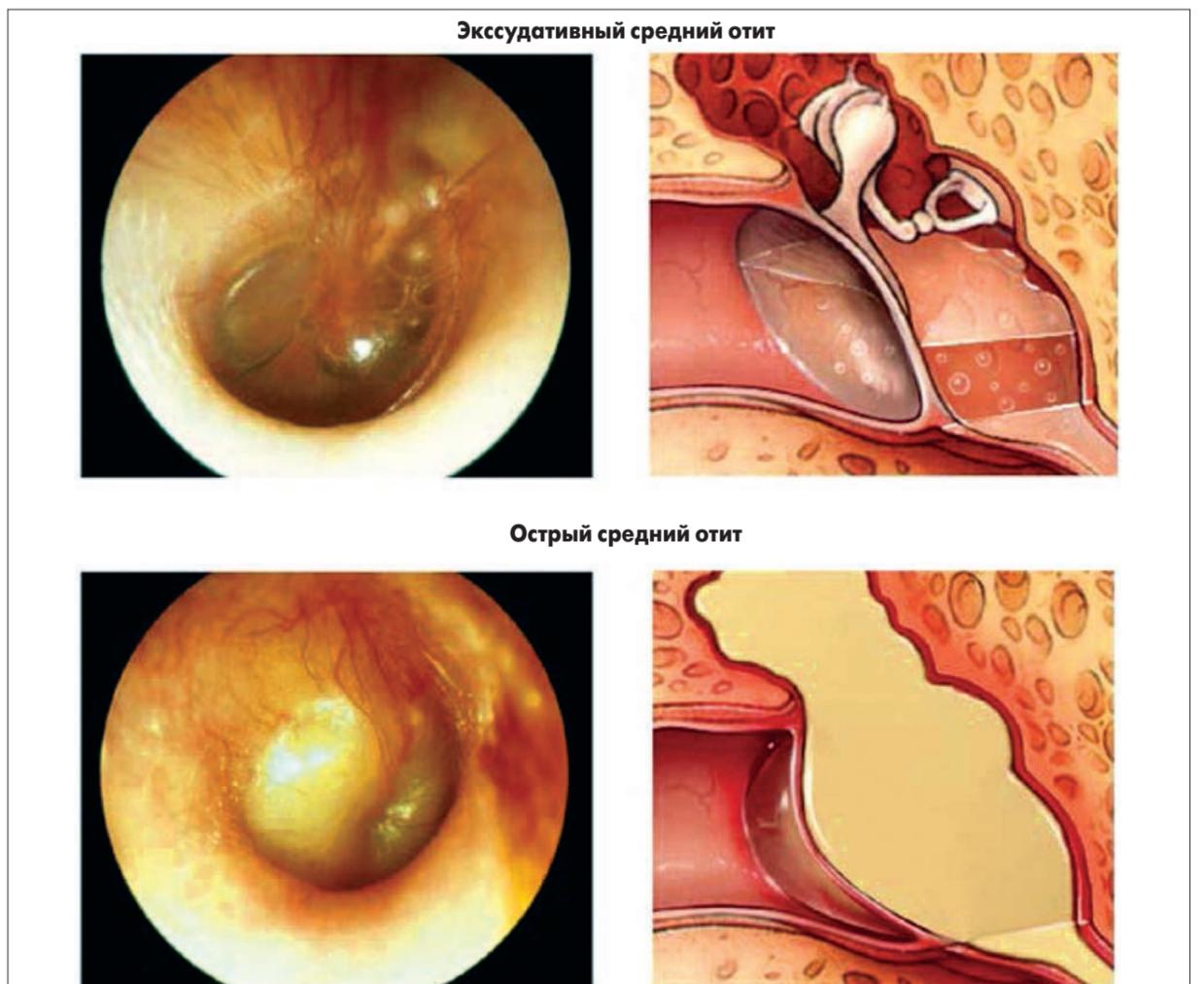


Рис. 2. Экссудативный (вверху) и острый (внизу) средний отит. Слева – внешний вид барабанной перепонки при отоскопии, справа – схематическое изображение полости среднего уха

диагноза, если время начала заболевания неизвестно. **Сильная рекомендация.**

**ПОЛОЖЕНИЕ 8а. КОРТИКОСТЕРОИДЫ.** Не рекомендуется применять интраназальные или системные кортикостероиды для лечения ЭСО. **Сильная рекомендация против.**

**ПОЛОЖЕНИЕ 8б. АНТИБИОТИКИ.** Не рекомендуется применять системные антибиотики для лечения ЭСО. **Сильная рекомендация против.**

**ПОЛОЖЕНИЕ 8в. АНТИГИСТАМИННЫЕ СРЕДСТВА И ДЕКОНГЕСТАНТЫ.** Не рекомендуется применять антигистаминные средства и/или деконгестанты для лечения ЭСО. **Сильная рекомендация против.**

**ПОЛОЖЕНИЕ 9. АУДИОМЕТРИЯ.** Следует проводить соответствующее возрасту аудиометрическое

исследование, если ЭСО длится  $\geq 3$  месяцев или при любой продолжительности ЭСО у детей из группы риска. **Рекомендация.**

**ПОЛОЖЕНИЕ 10. РЕЧЬ.** Необходимо информировать семьи с детьми с билатеральным ЭСО и документированным снижением слуха о потенциальном воздействии патологии на развитие речи. **Рекомендация.**

**ПОЛОЖЕНИЕ 11. НАБЛЮДЕНИЕ ЗА ДЕТЬМИ С ХРОНИЧЕСКИМ ЭСО.** Детей с хроническим ЭСО следует осматривать каждые 3-6 месяцев до разрешения заболевания, выявления значительного снижения слуха или подозрения на структурные аномалии барабанной перепонки или среднего уха. **Рекомендация.**

**ПОЛОЖЕНИЕ 12а. ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ДЕТЕЙ <4 ЛЕТ (табл. 3).** При показаниях для

хирургического лечения ЭСО у детей <4 лет следует рекомендовать тимпаностомию. Аденоидэктомия не показана при отсутствии четких показаний для ее проведения помимо ЭСО (например, назальная обструкция, хронический аденоидит). **Рекомендация.**

**ПОЛОЖЕНИЕ 12б. ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ДЕТЕЙ  $\geq 4$  ЛЕТ (табл. 3).** При показаниях для хирургического лечения детей  $\geq 4$  лет следует рекомендовать тимпаностомию, аденоидэктомия или обе операции. **Рекомендация.**

**ПОЛОЖЕНИЕ 13. ОЦЕНКА ИСХОДОВ.** При ведении ребенка с ЭСО врачу следует фиксировать в истории болезни разрешение ЭСО, улучшение слуха или повышение качества жизни. **Рекомендация.**

Ключевые положения руководства и их связь между собой представлены в виде алгоритма на рисунке 6.

Сила	Определение	Подразумеваемые обязательства
Сильные рекомендации	Сильные рекомендации означают, что польза от их применения явно превышает нежелательные последствия (или в случае с сильными отрицательными рекомендациями – нежелательные последствия явно превышают пользу) с высоким качеством доказательств (уровень А или В). В некоторых четко определенных обстоятельствах сильные рекомендации могут быть даны при более низком уровне доказательной базы: когда невозможно получить доказательства высокого качества и когда предполагаемая польза значительно перевешивает риск нежелательных последствий	Клиницисты должны придерживаться сильных рекомендаций, если четкого и убедительного обоснования для альтернативного подхода нет
Обычные рекомендации	Обычные рекомендации означают, что польза от их применения превышает нежелательные последствия (или в случае с отрицательными рекомендациями – нежелательные последствия превышают пользу) с невысоким качеством доказательств (уровень В или С). В некоторых четко определенных обстоятельствах обычные рекомендации могут быть даны на основании доказательств более низкого уровня: когда невозможно получить доказательства достаточно высокого качества и когда предполагаемая польза превышает риск нежелательных последствий	В целом клиницистам следует придерживаться этих рекомендаций, но при этом следует внимательно следить за новой информацией и обращать внимание на предпочтения пациентов
Опционально	Это означает, что рекомендация основана или на мнении экспертов (уровень доказательств D), или на хорошо выполненных исследованиях с уровнем доказательности А, В или С, показавших небольшое, но явное преимущество одного подхода над другим	Клиницистам следует быть гибкими в принятии решений о выборе соответствующей практики, хотя они могут ограничивать использование альтернативных методов; кроме того, существенное влияние на решение врача должны оказывать предпочтения пациента

Рекомендация	Обоснование
После присоединения рефлектора к отоскопу полностью сожмите резиновую грушу, а затем прочно прикройте отверстие рефлектора и отпустите грушу	Груша должна оставаться сжатой, если нет утечки воздуха. Если она распрямляется, то убедитесь, что рефлектор плотно прилегает и что в груше и соединительной трубке нет утечек
Выберите рефлектор, который немного шире, чем наружный слуховой проход для обеспечения герметичного соединения	Слишком узкий рефлектор не сможет обеспечить должную герметизацию и будет давать ложно-положительные результаты
Сожмите грушу наполовину, а затем введите рефлектор в слуховой проход	Предварительное частичное сжатие груши позволяет использовать как отрицательное (отпуская грушу), так и положительное давление (сжимая грушу)
Вставьте рефлектор достаточно глубоко в наружный слуховой проход, чтобы получить герметичное соединение, но не настолько, чтобы причинить боль	Ограниченное введение рефлектора в наружную (хрящевую) часть слухового прохода безболезненно, тогда как более глубокое введение, которое затрагивает костную часть ушного канала и надкостницу, может быть очень болезненным
Исследование подвижности барабанной перепонки проводится путем очень легкого и осторожного сжатия и отпуская грушу несколько раз	У многих детей имеется отрицательное давление в полости среднего уха, поэтому, чтобы в полной мере оценить подвижность барабанной перепонки нужно проводить оба приема – как положительное давление (сжимая грушу), так и отрицательное (отпуская грушу). Осторожное изменение давления позволит избежать ненужной боли
ЭСО диагностируется в случае, когда подвижность барабанной перепонки снижена; полное отсутствие подвижности не требуется.	При отсутствии ЭСО барабанная перепонка будет хорошо двигаться при минимальном изменении давления. При ЭСО подвижность существенно снижается, но при достаточном давлении почти всегда возможна некоторая подвижность

Продолжение на стр. 42.

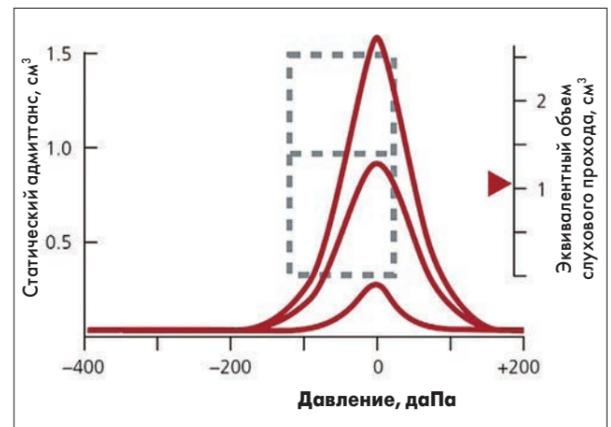


Рис 4. Варианты нормальной тимпанограммы (тип А), включая AD (гиперподвижность барабанной перепонки) и AS (жесткое ухо), которое от ЭСО отличается наличием четко выраженного пика

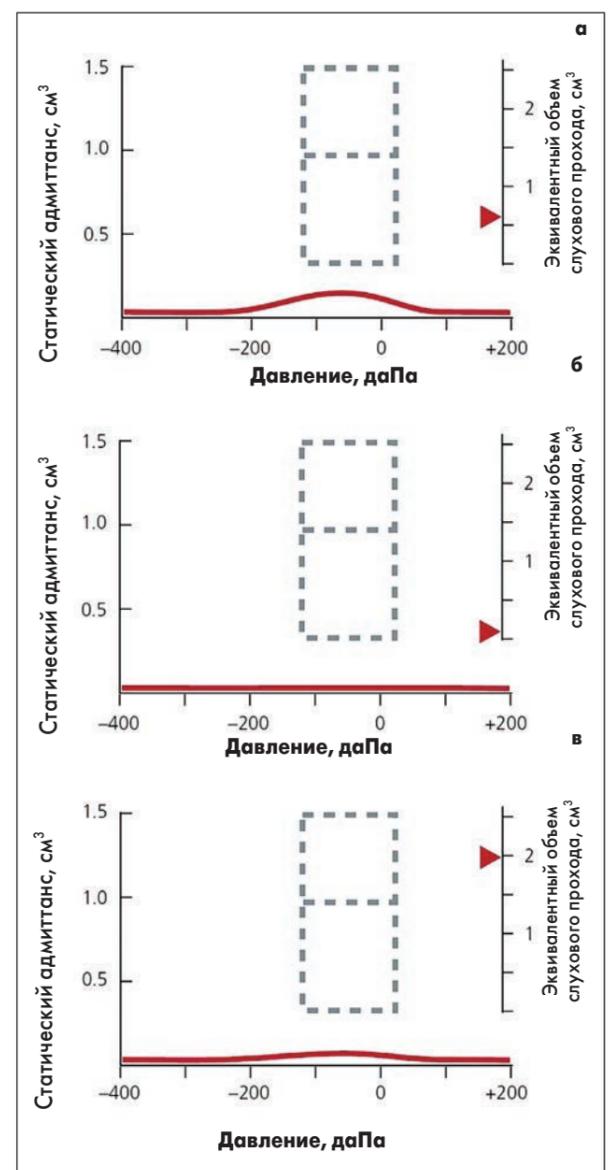


Рис 5. Патологические варианты тимпанограммы (тип В) а) выпот в среднем ухе, б) засорение зонда ушной серой или контакт с ушным каналом; в) наличие тимпаностомической трубки или перфорации барабанной перепонки

# Обновленное клиническое руководство по ведению детей с экссудативным средним отитом

Таблица 3. Обобщенная таблица для врачей и родителей для принятия решения относительно хирургического лечения ЭСО

Часто задаваемые вопросы	Выжидательная тактика	Тимпаностомия	Аденоидэктомия
Существуют ли возрастные ограничения?	Может применяться в любом возрасте	Может применяться в любом возрасте	Не рекомендуется в возрасте до 4 лет в качестве лечения ЭСО
В чем заключается вмешательство?	Отоскопия каждые 3-6 мес, периодически может выполняться аудиометрия	Размещение крошечной трубки в барабанной перепонке для уменьшения скопления жидкости в среднем ухе с периодической проверкой у врача (может выпасть)	Удаление большей части аденоидов и последующее наблюдение, чтобы убедиться, что ЭСО разрешился
Сколько времени занимает лечение?	Пока жидкость в среднем ухе не исчезнет (от нескольких месяцев до нескольких лет)	Операция занимает около 10-20 минут и обычно требует общей анестезии	Операция занимает около 30 минут и требует общей анестезии
Сколько времени требуется для восстановления?	-	Несколько часов	1-2 дня
Каковы преимущества?	Дает ребенку возможность выздороветь самостоятельно	Быстро уменьшает накопление жидкости в среднем ухе и нарушения слуха, предотвращает рецидив во время нахождения трубки в барабанной перепонке при сохранении ее проходности	Уменьшает время нахождения жидкости в среднем ухе, снижает необходимость в тимпаностомии в будущем, уменьшает заложенность носа и частоту респираторных инфекций (если таковые есть)
Каковы потенциальные риски и побочные эффекты?	Персистирование жидкости может привести к снижению слуха, беспокоить ребенка и, в редких случаях, может повредить барабанную перепонку. Если жидкость в конце концов не исчезнет сама по себе, то выжидательная тактика становится причиной задержки более эффективного лечения	Примерно у каждого четвертого ребенка может вызвать ушную инфекцию, которая лечится ушными каплями. Примерно в 2-3 случаях из 100 в барабанной перепонке сохраняется маленькое отверстие, которое не закрывается после извлечения трубки и может нуждаться в хирургической коррекции. Существует очень маленький риск серьезных проблем при анестезии	Есть небольшая вероятность кровотечения (что может потребовать визита к врачу или госпитализации), инфекции (лечится антибиотиками) или замедленного выздоровления. Существует очень маленький риск нарушения голоса (слишком много воздуха проходит через нос) или серьезных проблем при анестезии
Что обычно происходит в долгосрочной перспективе?	Жидкость в среднем ухе и потеря слуха рано или поздно исчезают или же пробуются другие лечение	Большинство трубок выпадают примерно через 12-18 месяцев. Примерно 1 из 4 детей может нуждаться в их замене.	После аденоидэктомии вероятность, что ребенку потребуются тимпаностомия, снижается примерно на 50%
Есть ли какие-то особые меры предосторожности?	Можно принимать ванну и плавать. В зависимости от того, сколько жидкости находится в ухе, полеты в самолете могут вызывать боль или даже повреждение барабанной перепонки	Можно принимать ванную, плавать и летать самолетами. Некоторым детям могут потребоваться беруши, если их беспокоит попадание воды в уши во время приема ванны с окунанием головы и дайвинга (более чем 6 футов под водой), а также они необходимы всем детям во время купания в озере или грязной воде	Можно принимать ванну и плавать. В зависимости от того, сколько жидкости находится в ухе, полеты на самолете могут вызывать боль или даже повреждение барабанной перепонки

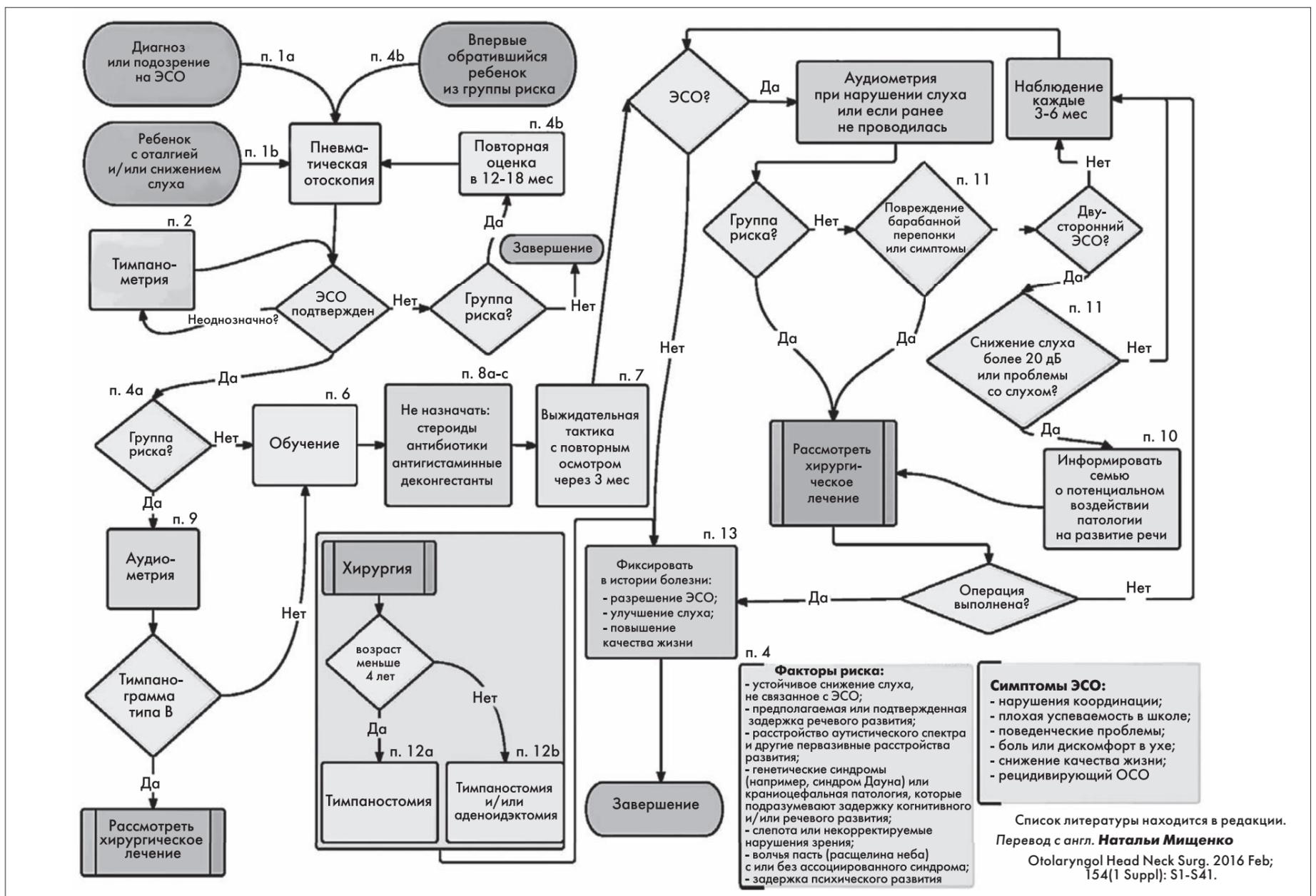


Рис. 6. Алгоритм ведения пациента с ЭСО

Список литературы находится в редакции.  
Перевод с англ. **Натальи Мищенко**  
Otolaryngol Head Neck Surg. 2016 Feb;  
154(1 Suppl): S1-S41.

Додає  
цінність діагнозу



ЕКСПЕРТ У ЛАБОРАТОРНІЙ  
ДІАГНОСТИЦІ

**В.С. Копча, А.М. Бондаренко, І.В. Ліпковська**, Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського;  
Центр діагностики і лікування інфекційних хвороб, м. Кривий Ріг; Одеський токсоплазмозний діагностичний кабінет

## Діагностика токсоплазмозу вагітних і внутрішньоутробної інвазії плода *T. gondii*

**Останнім часом істотно виріс рівень вродженої патології (майже на 30%), пов'язаної з внутрішньоутробним інфікуванням, яка сьогодні становить від 10 до 50% [1]. Одне з провідних місць у її структурі займають внутрішньоутробні TORCH-інфекції і передусім токсоплазмоз, рівень захворюваності на який у новонароджених може досягати більше 10-12 на 10 тис. населення, а летальність – 10% [2]. Актуальність проблеми підтверджується високою інфікованістю токсоплазмами (*T. gondii*) населення в різних регіонах світу – 30-90%, серед яких переважають жінки. Так, в Україні інфікованість жінок токсоплазмами досягає майже 50-70% [3]. Сьогодні ця інвазія залишається ще недостатньо вивченою, незважаючи на те що токсоплазмоз активно вивчається з початку минулого століття. Дотепер повною мірою ще не вирішені питання діагностики токсоплазмозу. Клінічною особливістю захворювання є те, що токсоплазмоз в більшості випадків у імунокомпетентних осіб перебігає безсимптомно або субклінічно й тільки в 1% з них має виразну клінічну симптоматику. Крім цього, суттєвою особливістю захворювання є те, що після первинного інфікування більше ніж у 95-98% випадків воно стає хронічним [3, 4].**

Сьогодні має місце повсюдна гіпердіагностика хронічного токсоплазмозу, оскільки зазвичай такий діагноз базується тільки на серологічному методі дослідження – виявленні протитоксоплазмозних Ig G. Але для підтвердження діагнозу хронічного токсоплазмозу необхідний досить широкий комплекс клінічних, молекулярно-генетичних, паразитологічних та інструментальних методів дослідження, які вказували б на реактивацію цієї інвазії, її прогресування, що супроводжуються низкою відповідних клінічних чи/або параклінічних проявів [3, 5]. Без таких додаткових даних коректно говорити тільки про інфікування (свіже чи давне) токсоплазмами.

Як правило, тільки в осіб з імунодефіцитами, рівень яких сьогодні неухильно росте, первинне інфікування токсоплазмами або реактивація хронічної інвазії нерідко призводять до генералізованих і тяжких форм токсоплазмозу. До імунодефіцитів варто також віднести й вагітність з огляду на механізми формування у матері імунної толерантності до плода, а також за рахунок зниження резервних і адаптаційних можливостей її організму задля захисту і забезпечення життєдіяльності плода. Тому очевидні ризик і висока вірогідність внутрішньоутробної інвазії плода при первинному ураженні вагітної *T. gondii* [6]. У разі хронічного латентного токсоплазмозу його реактивація в імунокомпетентних вагітних украй рідкісна та можлива, як правило, тільки за наявності вродженого або набутого імунодефіциту. Відомо, що при інфікуванні вагітної *T. gondii* в I-II триместрі вірогідність внутрішньоутробного ураження плода становить близько 35-40%, а в III триместрі – більше 60%. Поряд з цим інфікування плода *T. gondii* на ранніх термінах його розвитку (I триместр вагітності) призводить до його загибелі в 60-70% випадків. В II триместрі вагітності суттєве пошкодження плода відбувається в 25% випадків. В III триместрі інфікування плода токсоплазмами перебігає, як правило, безсимптомно [6-8]. Тому вкрай важливо виявити інфікування матері й плода якомога раніше для вирішення питання про необхідність переривання вагітності або призначення адекватної хіміотерапії.

Внутрішньоутробне ураження плода можливе при первинному інфікуванні жінки *T. gondii* або при реактивації хронічної токсоплазмозної інвазії під час вагітності. Також інфікування плода у вагітної можливе в разі, якщо первинне інфікування жінки токсоплазмами або

реактивація у неї хронічної інвазії сталися протягом 6 міс до настання вагітності. Як правило, в імунокомпетентних жінок, інфікованих *T. gondii* за 6 міс до вагітності, реактивація токсоплазмозу не відбувається. Навпаки, наявність хронічної латентної форми токсоплазмозу в імунокомпетентної жінки до вагітності є сприятливим фактором відносно практичної неможливості внутрішньоутробної інвазії плода *T. gondii*. Навіть у випадку первинної інвазії імунокомпетентної вагітної і внутрішньоутробного зараження її плода *T. gondii* наступні вагітності вже через 6-8 міс можна вважати практично безпечними відносно виникнення вродженого токсоплазмозу в дитини [7, 9]. Однак це стосується тільки імунокомпетентних жінок, але не є абсолютним, тому що в низці випадків при хронічному токсоплазмозі можлива реактивація інвазії, а отже й внутрішньоутробна інвазія плода *T. gondii*, хоча це і малоімовірно.

Тактика діагностики токсоплазмозу у вагітних включає наступні етапи:

1 – встановити наявність або відсутність інфікування *T. gondii* (оптимально при плануванні вагітності до її настання);

2 – у разі інфікування визначити клінічну форму паразитозу – гострий (первинна інвазія) або хронічний;

3 – при хронічній формі токсоплазмозу встановити або виключити її реактивацію;

4 – за наявності первинного інфікування *T. gondii* або реактивації хронічної форми токсоплазмозу у вагітної встановити або виключити внутрішньоутробне інфікування плода *T. gondii* [3].

Останнє є найважливішим у діагностиці токсоплазмозу вагітних, тому що від цього залежить подальша терапевтична тактика стосовно вагітної та її майбутньої дитини.

При первинній інвазії чи реактивації хронічного токсоплазмозу під час вагітності або за 6 міс до неї, у випадку доведеної відсутності інфікування плода призначається специфічна етіотропна терапія вагітної препаратами, що практично не проходять через плаценту (спіраміцин), які кумулюються в ній, унеможливаючи вертикальний шлях передачі *T. gondii* від матері до плода. Таку терапію можна вважати щадною, тому що вона практично не впливає на плід, що розвивається, однак і її призначення має бути суворо обґрунтованим, оскільки зазначене антипаразитарне лікування повинно тривати до кінця вагітності. Ще суворішим має бути обґрунтування наявності

інфікування плода *T. gondii*, тому що в такій ситуації необхідно вирішувати питання про внутрішньоутробну антипаразитарну терапію або переривання вагітності, якщо йдеться про значні вади розвитку плода чи ушкодження, несумісні з подальшою життєдіяльністю дитини. Варто відразу наголосити, що в такому випадку остаточне рішення про переривання вагітності залишається за самою жінкою [3, 10].

У разі необхідності антипаразитарної терапії плода її проводять етіотропними препаратами, що проникають через плаценту. На жаль, практично всі ці препарати мають тератогенні й токсичні властивості (хлоридин, сульфонаміди, метронідазол, тетрацикліни, макроліди). Зазначена терапія повинна тривати не тільки до кінця вагітності, але й пролонгуватися вже і новонародженій дитині (призначатися немовляті) [3].

У більшості (>95%) первинно інфікованих *T. gondii* вагітних паразитоз перебігає безсимптомно або субклінічно. Украй рідко (в 1-3%) в інфікованих вагітних мають або мали місце протягом останніх 6 міс гарячка, лімфаденопатія, збільшення печінки і селезінки, міалгії, ознаки міокардиту, хоріоретиніту. Отже, клініцистові при вирішенні питання про первинне інфікування або реактивацію хронічного токсоплазмозу вагітної, а також при діагностиці вродженого токсоплазмозу здебільшого доводиться опиратися тільки на дані лабораторних досліджень (переважно імунологічних), рідше – висновки сонологічного дослідження плода та ще рідше – на дані досліджень суміжних фахівців (окуліста і кардіолога).

Та все ж за будь-яких обставин основою діагностики токсоплазмозу вагітних і внутрішньоутробного інфікування плода є лабораторне дослідження, на вірогідність даних якого впливає чимало факторів, передусім якість діагностичних тест-систем, обладнання і професійний рівень лаборантів.

Усе це зумовлює найвищий ступінь відповідальності лікаря, якому доводиться вирішувати комплекс вкрай складних проблем, пов'язаних з діагностикою токсоплазмозу у вагітних. У такій ситуації значна частина відповідальності клініциста лягає й на лікаря-лаборанта, який проводив необхідні дослідження і відповідає за їх вірогідність. Питання про відповідальність лікаря в цьому випадку обумовлене можливістю серйозних наслідків його дій щодо вагітної та її майбутньої дитини. Передусім це стосується необ-

ґрунтованого переривання вагітності, немотивованого призначення тератогенної і токсичної антипаразитарної хіміотерапії або, навпаки, відмови лікарів від неї у разі її потреби. У більшості наукових і практичних робіт, присвячених токсоплазмозу, не розглядаються складності діагностики токсоплазмозу вагітних, жорстка залежність терапевтичної тактики від діагностики, а також відповідальність лікаря за наслідки такого лікування. Підтвердженням цьому є те, що, незважаючи на високу технічну оснащеність медичних лабораторій, навіть у США на сьогодні немає референс-лабораторії з діагностики внутрішньоутробного і вродженого токсоплазмозу. У разі потреби така діагностика проводиться в Канаді [11].

Вирішальне значення у лабораторній діагностиці токсоплазмозу сьогодні належить імунологічним методам, серед яких провідні позиції займає імуноферментний аналіз (ІФА). Використовуючи ІФА, у крові пацієнтки можна виявити антибіла різних класів. На практиці використовують визначення Ig M, Ig G і рідше – Ig A не тільки якісно, але й кількісно, а також досліджують ступінь авідності Ig G та рівень високо- і низькоавідних специфічних Ig G. Це дає можливість визначити гостроту процесу, термін інфікування і динаміку перебігу токсоплазмозу. Відомо, що наявність у крові пацієнтки специфічних Ig M та Ig A свідчить про недавнє інфікування або реактивацію хронічної інвазії. Однак динаміка рівня специфічних Ig A при токсоплазмозі вивчена недостатньо [12].

Суттєву роль відіграє динаміка рівня Ig G. Так, при гострому інфікуванні в ранній період вагітності (2-3 тиж) Ig G можуть не визначитися, але це не означає, що при гострому інфікуванні у крові й тканинах їх немає. Це зумовлено межею рівня чутливості методу і його діагностичною можливістю. Так, для ІФА-тест-систем різних виробників чутливість може коливатися від 5 до 20 МО/мл [3, 13]. Через 2-3 тиж при гострому інфікуванні *T. gondii* відмічається поява Ig G до антигенів *T. gondii*, а ще через 2-4 тиж – істотний ріст їх рівня. При хронічному токсоплазмозі протягом 2-4 тиж після реактивації також відмічається ріст рівня специфічних Ig G. Діагностично значущим вважають підвищення рівня Ig G в 2-4 рази, але не менше ніж в 2 рази. Початковий рівень Ig G до *T. gondii* при одноразовому дослідженні не має суттєвого діагностичного значення. Найбільш важлива динаміка їх рівня [3]. Відповідно до рекомендацій ВООЗ, рівень Ig G до *T. gondii* більше 200 МО/мл є одним з критеріїв первинного інфікування *T. gondii* або реактивації хронічного токсоплазмозу. Але варто відмітити діагностичну обмеженість згаданих рекомендацій ВООЗ з огляду на низький рівень можливих варіантів (йдеться тільки про 9 варіантів рівня Ig G) і динамічних комбінацій, так як вони складені тільки з урахуванням динаміки рівнів Ig M та Ig G до *T. gondii*, без оцінки авідності

Продовження на стор. 44.



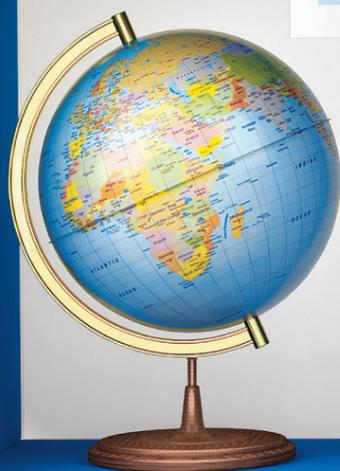
**СІНЕВО**  
медична лабораторія

# СПІВПРАЦЯ З «СІНЕВО» — СУЦІЛЬНИЙ ПЛЮС ДЛЯ ЛІКАРЯ

Повний спектр  
досліджень  
на кращому  
світовому  
обладнанні



Міжнародний контроль  
якості досліджень  
і довіра понад 20 тисяч  
лікарів в Україні



**20000**  
**ЛІКАРІВ**



72 медичні  
лабораторії  
у 16 країнах Європи



Інформаційна підтримка  
та зручні онлайн сервіси  
для лікарів і пацієнтів

0 800 50 70 30 безкоштовно зі стаціонарних телефонів по території України

044 20 500 20

[www.synevo.ua](http://www.synevo.ua)

 [synevolab](https://www.facebook.com/synevolab)

# Роваміцин®

Спіраміцин

Коли безпека важлива



- Широкий спектр антимікробної дії, включаючи типові та атипові збудники<sup>1</sup>
- Найменший рівень лікарської ваємодії серед макролідів<sup>2</sup>
- Відсутність прокінетичної активності<sup>3</sup>

**Склад.** 1 таблетка містить спіраміцину 1 500 000 МО або 3 000 000 МО. **Показання.** Лікування інфекцій, спричинених мікроорганізмами, чутливими до спіраміцину: Підтверджений тонзиллофарингіт, спричинений бета-гемолітичними стрептококами групи А (як альтернатива лікуванню бета-лактамами антибіотиками, особливо якщо вони не можуть бути застосовані); гострий синусит (зважаючи на мікробіологічні характеристики інфекції, застосування макролідів показане, коли лікування бета-лактамами антибіотиками є неможливим); суперінфекція при гострому бронхіті; загострення хронічного бронхіту; негоспітальна пневмонія у пацієнтів, які не мають факторів ризику, тяжких клінічних симптомів, клінічних факторів, які свідчать про пневмококову етіологію захворювання. У разі підозри на атипову пневмонію застосування макролідів є доцільним незалежно від тяжкості захворювання та анамнезу. Інфекції шкіри з доброякісним перебігом: імпетиго, імпетиголізація, ектіма, інфекційний дермо-гіподерміт (особливо бешіха), еритразма; інфекції ротової порожнини; неганококові генітальні інфекції; хіміопрофілактика рецидивів гострої ревматичної гарячки у хворих, у яких алергія на бета-лактамі антибіотики; токсоплазмоз у вагітних жінок; профілактика менінгококового менінгіту в осіб, яким протипоказане застосування рифампіцину. Спосіб застосування та дози. Таблетки, що містять 3 000 000 МО спіраміцину, не застосовують дітям. Таблетки, що містять 1 500 000 МО спіраміцину, не застосовують дітям віком до 6 років через ризик розвитку ядухи. Таблетки Роваміцин®, вкриті оболонкою, дрібнити та ділити не можна! Пацієнтам з нормальною функцією нирок таблетки препарату Роваміцин® рекомендовано приймати у таких дозах: дорослим по 6 000 000-9 000 000 МО (2-6 таблеток на добу за 2-3 прийоми); дітям віком від 6 років – 1 500 000-3 000 000 МО на кожні 10 кг маси тіла на добу за 2-3 прийоми. Пацієнтам з нирковою недостатністю немає необхідності коригувати дозування. **Побічні реакції.** Шлунково-кишковий тракт: диспепсія, зокрема біль у шлунку, нудота, блювання, діарея. Реакції гіперчутливості, включаючи висипання, кропив'янка, свербіж, почервоніння шкіри; Серцеві порушення. Подовження інтервалу QT, шлуночкова аритмія, шлуночкова тахікардія, двонаправлена (поліморфна) шлуночкова тахікардія (torsades de pointes), які можуть призвести до зупинки серця. Вагітність. У разі необхідності спіраміцин можна призначати у період вагітності. Дотепер не було виявлено ніяких тератогенних чи фетотоксичних ефектів при широкому застосуванні препарату вагітним жінкам. Упаковка. Роваміцин® по 1 500 000 МО: № 16 (8x2): по 8 таблеток у блістері, по 2 блістери в картонній коробці. Роваміцин® по 3 000 000 МО: №10 (5x2): по 5 таблеток у блістері, по 2 блістери в картонній коробці або №10 (10x1): по 10 таблеток у блістері, по 1 блістеру в картонній коробці.



SAUA.SPI.16.01.0002

<sup>1</sup> Справочник по антимикробной терапии: справочник врача/ Под ред. Р.С.Козлова. – 3-е изд., перераб. и дополн. – К.: ООО «Доктор-Медиа», 2012. – 460 с. – (Серия «Библиотека «Здоров'я України»)

<sup>2</sup> Арефьева М.О. Макролиды в лечении негоспитальной пневмонии у беременных // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2010. – № 7/3. – С. 12–16.

<sup>3</sup> Жаркова Л.П. Возможности применения спирамицина в лечении респираторных инфекций в педиатрической практике // Фарматека. – 2012. – № 2/12. – С. 74–79.

Інформація про лікарський засіб для розміщення у виданнях, призначених для медичних та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Інформація надана в скороченому вигляді.

З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату Роваміцин®

Р.П. МОЗ України № UA/6053/01/01, № UA/6053/01/02. Наказ № 6 від 11.01.2016

ТОВ «Санofi-Авентіс Україна». Київ, 01033, вул. Жилиняська, 48–50а, тел.: +38 (044) 354 20 00, факс: +38 (044) 354 20 01.

**SANOFI**