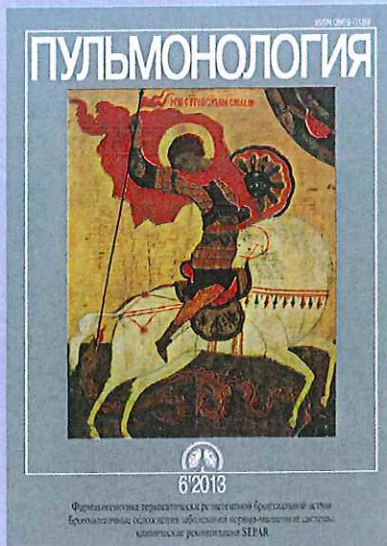


ПУЛЬМОНОЛОГИЯ



6'2013

Фармакогенетика терапевтически резистентной бронхиальной астмы
Бронхолегочные осложнения заболеваний нервно-мышечной системы:
клинические рекомендации SEPAR



Научно-практический журнал
Выходит 6 раз в год
Основен в 1990 году

Чудо св. Георгия о змие. XV в.

Новгородская школа иконописи в XV в. развивалась параллельно с московской и частично испытала на себе ее воздействие. Но для новгородских икон больше характерна непосредственность и простодушие, в них больше отзвуков народного творчества. Любимый цвет новгородских мастеров – это яркая киноварь. Преобладание теплых тонов подчеркивается контрастом с холодными тонами, в частности с зеленым. Новгородская икона всегда производит ликующее впечатление.

В прекрасной новгородской иконе XV в. "Георгий" святой воин вонзает копье в раскрытую пасть змия и тут же скачет прочь от него, оглядываясь на свою жертву. Борьба дает повод проявиться отваге героя, его бесстрашию, ловкости и уверенности в своей правоте. Отсюда в иконе Георгия столько жизнерадостности и бодрости. Подобно воинским песням, такие иконы зовут людей к победе. Мастер смело обошелся с традиционной иконографией и приоровил ее к своим задачам. В истории искусства много прекрасных образов бесстрашного рыцаря, но только новгородская икона с одного взгляда вселяет уверенность, что Георгий должен победить, что победа его неизбежна как победа света над тьмой.

М.В.Алпатов

Министерство здравоохранения Российской Федерации Российское респираторное общество

Содержание

Передовая статья

- Миронова Ж.А., Трофимов В.И., Дубина М.В.**
Фармакогенетические аспекты терапевтически резистентной
бронхиальной астмы5

Клинические рекомендации

- Бронхолегочные осложнения заболеваний нервно-мышечной системы:
клинические рекомендации Испанского общества пульмонологов
и торакальных хирургов11

Оригинальные исследования

- Вершинина М.В., Нечаева Г.И., Гринберг Л.М., Хоменя А.А., Говорова С.Е.**
Клинические варианты бронхолегочного синдрома при дисплазии
соединительной ткани21
- Кадушкин А.Г., Таганович А.Д., Картун Л.В., Ходосовская Е.В., Чурик В.Н.**
Уровень цитокинов в плазме крови некурящих и курящих пациентов
с хронической обструктивной болезнью легких27
- Лямина С.В., Шмигелашвили Ш.Л., Веденикин Т.Ю. Малышева Е.В.,
Ларионов Н.П., Малышев И.Ю.**
Нарушение функционального фенотипа альвеолярных макрофагов при
действии факторов риска хронической обструктивной болезни легких:
возрастная и генетическая предрасположенность33
- Игнатова Г.Л., Родионова О.В.**
Клиническая эффективность вакцинации конъюгированной
пневмококковой вакциной пациентов с хронической бронхолегочной
патологией в Городском пульмонологическом центре Челябинска38
- Дзюблик А.Я., Симонов С.С., Ячник В.А.**
Клиническая эффективность и безопасность противовирусного
препарата Ингавирин в комплексном лечении больных с обострением
бронхиальной астмы, ассоциированным с ОРВИ43
- Елисеева Т.И., Геппе Н.А., Соодаева С.К.**
Комплексная оценка уровня контроля над бронхиальной астмой
у детей на основе определения содержания метаболитов оксида азота
в конденсате выдыхаемого воздуха и спирографических параметров51
- Таганович А.Д., Анищенко С.Л., Котович И.Л., Рутковская Ж.А.**
Морфологическое обоснование и коррекция повреждения легких
новорожденных морских свинок свободными радикалами57
- Кирюхина Л.Д., Гаверилов П.В., Савин И.Б., Тамм О.А., Володич О.С.,
Павлова М.В., Арчакова Л.И., Зильбер Э.К., Яблонский П.К.**
Вентиляционная и газообменная функции легких у больных
с локальными формами туберкулеза легких65
- Боровицкий В.С.**
Эффективность и переносимость лечения по 2Б-режиму химиотерапии
впервые выявленного деструктивного инфильтративного туберкулеза
легких с использованием комбинированного противотуберкулезного
препарата в лечебном учреждении Федеральной службы исполнения
наказаний69

Обзоры

- Гервазиева В.Б., Сверановская В.В., Конищева А.Ю.**
Связь аллергических заболеваний с аутоиммунитетом72
- Шмелев Е.И.**
Современные возможности коррекции одышки у больных хронической
обструктивной болезнью легких79
- Сычева М.Г., Грушина Т.И.**
Медикаментозные средства предотвращения и минимизации лучевых
повреждений легких85

Даниленко А.А., Шахтарина С.В.

Ранние и поздние легочные осложнения лучевой терапии лимфомы Ходжкина92

Мухарлямов Ф.Ю., Сычева М.Г., Рассулова М.А., Разумов А.Н.

Пульмонологическая реабилитация: современные программы и перспективы99

Ретроспектива

Боткин С.П.

О расширении легких106

Заметки из практики

Авдеев С.Н., Царева Н.А., Неклюдова Г.В.

Комбинированная терапия ингаляционным флуоростом и бозентаном у больной идиопатической легочной гипертензией112

Пушкин С.Ю., Белян А.С., Медведчиков-Ардия М.А.

Торакоскопическая лобэктомия при внутрилегочной секвестрации легкого117

Зайцев А.А., Антипушина Д.Н., Сивокозов И.В.

Практические возможности ПЭТ / КТ в оценке активности и распространенности саркоидоза119

Юбилей

Юлий Михайлович Перельман. К 60-летию со дня рождения123

Новости ERS

Contents

Editorial

Mironova Zh.A., Trofimov V.I., Dubina M.V.

Pharmacogenetic aspects of resistant bronchial asthma5

Clinical guidelines

Pulmonary complications of neuromuscular disease: clinical guidelines of the Spanish society of pulmonology and thoracic surgery11

Original studies

Vershinina M.V., Nechaeva G.I., Grinberg L.M., Khomenya A.A., Govorova S.E.

Clinical phenotypes of respiratory syndrome in patients with connective tissue dysplasia21

Kadushkin A.G., Taganovich A.D., Kartun L.V., Khodosovskaya E.V., Chupik V.N.

Plasma cytokine levels in non-smoking and smoking patients with chronic obstructive pulmonary disease27

Lyamina S.V., Shimshelashvili Sh.L., Vedenikin T.Yu., Malysheva E.V., Larionov N.P., Malyshev I.Yu.

Changes in alveolar macrophage functional phenotype under an influence of age and genetic susceptibility as risk factors for chronic obstructive pulmonary disease33

Ignatova G.L., Rodionova O.V.

Clinical efficacy of vaccination of patients with chronic lung diseases with conjugated pneumococcal vaccine in Chelyabinsk pulmonological centre38

Dzyublik A.Ya., Simonov S.S., Yachnik V.A.

Clinical efficacy and safety of antiviral drug Ingavirin in patients with asthma exacerbations caused by an acute respiratory viral infection (ARVI)43

Редакционная коллегия журнала

Чучалин А.Г. — главный редактор

Дидковский Н.А. — зам. главного редактора

Солдатов Д.Г. — ответственный секретарь

Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Васильева О.С., Величковский Б.Т., Волков И.К., Гепле Н.А., Гуцин И.С., Дворецкий Л.И., Илькович М.М., Козлов Р.С., Кокосов А.Н., Котляров П.М., Медников Б.Л., Овчаренко С.И., Пискунов Г.З., Приймак А.А., Соодаева С.К., Стручков П.В., Федосеев Г.Б., Чернеховская Н.Е., Черняев А.Л., Шмелев Е.И.

Редакционный совет

Абросимов В.Н. (Рязань),
Визель А.А. (Казань),
Кириллов М.М. (Саратов),
Лещенко И.В. (Екатеринбург),
Луценко М.Т. (Благовещенск),
Масуев К.А. (Махачкала),
Перельман Ю.М. (Благовещенск),
Сидорова Л.Д. (Новосибирск),
Симбирцев С.А. (Санкт-Петербург),
Суханова Г.И. (Владивосток),
Трубников Г.В. (Барнаул),
Шойхет Я.Н. (Барнаул),
Dierkesmann R. (Германия),
Massard G. (Франция),
Voisin C. (Франция)

Адрес редакции:

105077, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, корп. 4
ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России,
редакция журнала "Пульмонология"
телефон / факс: 465-48-77
e-mail: pulmo@pulmonology.ru
http://www.pulmonology.ru

Журнал "Пульмонология" включен в систему
Российского индекса научного цитирования
и в каталог "Ulrich's International Periodicals Directory"

Свидетельство о регистрации № 75 от 14.09.90

Решением Президиума Высшей аттестационной
комиссии Министерства образования и науки
Российской Федерации журнал "Пульмонология"
внесен в перечень ведущих рецензируемых научных
журналов и изданий, в которых должны быть
опубликованы основные научные результаты
диссертации на соискание ученой степени
доктора и кандидата наук.
http://vak.ed.gov.ru

Ответственный редактор Пархоменко Т.В.
Научный редактор Авдеев С.Н.
Редактор Чучера Л.В.
Перевод Чикина С.Ю.
Компьютерная верстка Стариковская Л.Б.
Художественный редактор Ефремов П.П.

Подписано в печать 14.03.2014. Формат 60 x 90 1/8.
Печать офсет. Тираж 2 000 экз. Заказ № 35
ООО Научно-практический журнал "Пульмонология"
Отпечатано с готовых диапозитивов
ООО "Эрудит"
© Пульмонология, 2014

А.Я.Дзюблик, С.С.Симонов, В.А.Ячник

Клиническая эффективность и безопасность противовирусного препарата Ингавирин в комплексном лечении больных с обострением бронхиальной астмы, ассоциированным с ОРВИ

ГУ "Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии имени Ф.Г.Яновского НАМН Украины": 03680, Украина, Киев, ул. Амосова, 10

A. Ya. Dzyublik, S. S. Simonov, V. A. Yachnik

Clinical efficacy and safety of antiviral drug Ingavirin in patients with asthma exacerbations caused by an acute respiratory viral infection (ARVI)

Summary

We examined a role of respiratory viruses in occurrence of asthma exacerbation associated with ARVI. Viruses were suggested as a cause of asthma exacerbations in 51.7 % of cases. In patients with confirmed viral infection, rhinovirus dominated (in 55 % of cases). Other respiratory viruses were found less frequently: bocavirus in 10.0 % of cases; metapneumovirus 8.3 %; respiratory syncytial virus in 6.7 %; influenza A and influenza B viruses in 5.0 % each; coronavirus in 3.4 %; adenovirus and parainfluenza virus in 3.3 % each. Administration of Ingavirin in patients with asthma exacerbation associated with ARVI increased the treatment effectiveness: fever period reduced, systemic manifestations decreased, number of bacterial complications decreased by 15 %. The drug was well tolerated and safe.

Key words: asthma, infection-related exacerbation, respiratory viruses, treatment.

Резюме

Изучалась роль респираторных вирусов в возникновении инфекционного обострения бронхиальной астмы (БА). Вирусная природа обострения БА выявлена в 51,7 % случаев. Среди выявленных возбудителей преобладал риновирус – 55 %. Бокавирус выделен у 10,0 % пациентов, метапневмовирус – в 8,3 %, респираторно-синцитиальный вирус – у 6,7 %, вирус гриппа А и В – поровну у 5,0 % больных соответственно; коронавирусы – у 3,4 %, аденовирус и вирус парагриппа – также поровну – у 3,3 % пациентов соответственно. Применение препарата Ингавирин в комплексном лечении больных с обострением БА, ассоциированным с острой респираторной вирусной инфекцией, позволило повысить эффективность терапии – сократился период лихорадки, уменьшились проявления интоксикации, снизилось число инфекционных осложнений на 15 %. Отмечена хорошая переносимость и безопасность препарата.

Ключевые слова: бронхиальная астма, инфекционное обострение, респираторные вирусы, лечение.

Бронхиальная астма (БА) является одним из самых распространенных хронических заболеваний органов дыхания. Распространенность заболевания среди населения разных стран находится на уровне 1–18 %. Сегодня БА страдают около 300 млн человек, что наносит значительный материальный и социальный ущерб, который связан не только с затратами на лечение, но и с потерей трудоспособности и инвалидизацией населения. Число больных с диагнозом БА стремительно растет, удваиваясь каждые 15 лет; ежегодно заболевание уносит жизни > 250 тыс. человек [1].

По данным многочисленных клинических исследований установлено, что тяжелое течение заболевания и значительное количество летальных случаев при БА прежде всего связаны с несвоевременной и неадекватной медицинской помощью во время обострения болезни.

Обострения БА представляют собой эпизоды прогрессирующей нарастающей одышки, кашля, свистящих хрипов, заложенности в грудной клетке или какой-либо комбинации перечисленных симптомов [1, 2].

Известно, что обострение болезни возникает вследствие контакта с факторами риска (инфекция, факторы внешней среды, многочисленные поллютанты) и / или недостаточного базисного лечения. Однако в последние годы возникновение БА и ее обострение связывают со сложным взаимодействием генетической предрасположенности и факторов окружающей среды, особое значение уделяется респираторной инфекции, в частности вирусной, которая играет значительную роль в реализации воздействия окружающей среды на развитие БА и ее обострение [3, 4]. Связь между острой респираторной вирусной инфекцией (ОРВИ) и обострением БА установлена по результатам многих эпидемиологических исследований. Ежегодно ОРВИ является причиной заболевания значительного числа людей [5, 6], что составляет ≤ 50 % всех острых случаев заболевания. Кроме того, каждый человек в течение 1 года несколько раз болеет ОРВИ, поэтому становятся понятными роль и значение ОРВИ в возникновении обострений БА. В частности, определяется прямая корреляция между сезонным подъемом уровня заболеваемости ОРВИ и частотой госпитализации в связи

с обострением БА. Наиболее ярко это проявляется у детей, но также характерно и для взрослых [7]. Клинико-эпидемиологическими исследованиями подтверждено, что $\approx 80-85\%$ всех случаев обострения БА у детей и $60-75\%$ — у взрослых в качестве основных триггеров выступают респираторные вирусы [7, 8]. Указанные вирусы являются одними из основных факторов, способных косвенно вызывать обструкцию дыхательных путей [9–11].

В работе [4] указано, что причиной обострения БА у взрослых и детей старшего возраста чаще всего являются риновирусы ($\approx 80\%$ случаев), 15% — вирусы гриппа, 4% — энтеровирусы и метапневмовирусы, респираторный синцитиальный вирус — 2% случаев всех вирусиндуцированных обострений. Также причиной бронхообструкции могут быть аденовирусы, вирусы парагриппа 1–3-го типов, коронавирусы, энтеровирусы [4].

Вирусная инфекция не только вызывает обострение БА, но и значительно осложняет и пролонгирует его течение. У больных БА с симптомами ОРВИ наблюдаются более выраженные нарушения вентиляционной функции легких. Также обнаружена непосредственная связь между вирусной инфекцией и летальным исходом болезни вследствие ее обострения [5–9].

Отмечено, что наиболее часто у больных ОРВИ старшего возраста встречаются коронавирусы ($32,3\%$), риновирусы ($22,6\%$), вирусы парагриппа ($19,5\%$), гриппа ($9,7\%$), респираторный синцитиальный вирус человека ($8,6\%$), метапневмовирус ($4,2\%$) и бокавирус ($3,1\%$) (рис. 1) [12].

Восприимчивость к различным респираторным вирусам в определенной степени обусловлена возрастом пациента, что объясняет некоторые различия спектра этих этиопатогенов в разных возрастных группах. Так, по данным [13], вирусные возбудители у детей с обострением БА были выявлены в $72,5 \pm 3,8\%$ случаев. Наибольшую этиологическую значимость среди них имел бокавирус — у $35,1\%$ больных; значительно реже — респираторный синцитиальный вирус ($18,9\%$), метапневмовирус ($13,6\%$), риновирус ($10,8\%$), вирус парагриппа и аденовирус (по $8,1\%$), вирус гриппа А и В ($5,4\%$) (рис. 2).

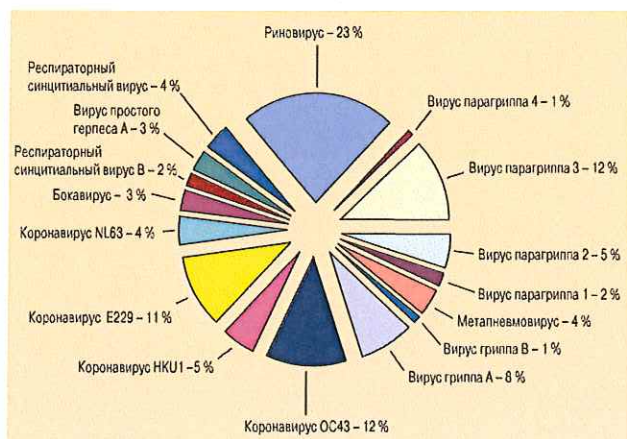


Рис. 1. Частота встречаемости вирусных возбудителей у взрослых больных ОРВИ [12]

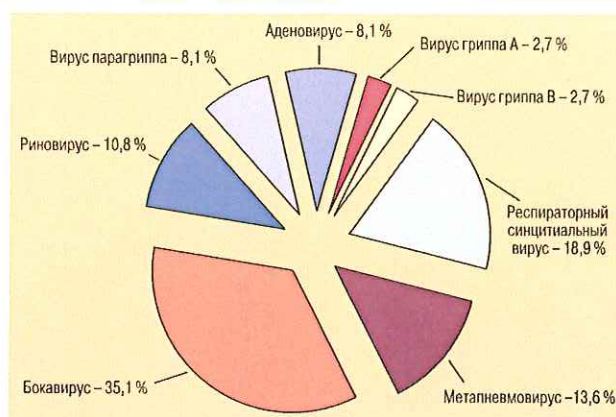


Рис. 2. Спектр вирусных возбудителей у детей во время обострения БА [13]

Несмотря на доказанную роль вирусных агентов в развитии и обострении БА, вопросы диагностики, лечения и профилактики вирусиндуцированного обострения БА окончательно не решены [3, 5, 9]. В значительной степени это связано с большим количеством известных респираторных вирусов (> 200 видов), трудностями их верификации, особенностями патогенеза вирусной инфекции (внутриклеточная репликация вирусов и необходимость проведения адекватного этиотропного лечения, прежде всего в начале заболевания), ограниченным арсеналом противовирусных препаратов с доказанной клинической эффективностью в отношении респираторных возбудителей и т. п. [1–3]. Этими обстоятельствами объясняется и отсутствие информации в международных и национальных рекомендациях по вопросам диагностики и лечения вирусиндуцированного обострения БА [3, 5, 9, 10].

Согласно рекомендациям национальных и международных консенсусов, основой обоснованного лечения больных БА и ее обострения считается использование противовоспалительных препаратов (прежде всего ингаляционных глюкокортикостероидов — ИГКС) в сочетании с бронхолитиками — ингаляционными β_2 -агонистами короткого или пролонгированного действия, теофиллинами, модификаторами лейкотриенов и т. п. [1, 2]. При этом объем лечебных мероприятий определяется только тяжестью течения БА и ее обострения без учета этиологических факторов. При наличии инфекционной этиологии обострения БА такой подход может снизить эффективность лечения и обусловить большую вероятность возникновения осложнений. Это требует поиска новых терапевтических решений вопроса лечения больных с вирусным обострением БА [9].

Современный подход к лечению больных с обострением БА, ассоциированным с ОРВИ, должен определяться особенностями влияния вирусной инфекции на организм пациента. С одной стороны, это супрессивное действие на иммунную систему, что способствует присоединению бактериальной флоры, с другой — снижение резистентности организма в целом. В связи с этим в комплексную терапию, наряду с усиленной базисной терапией БА согласно степени тяжести ее течения (адекватные дозы

ГКС, бронхолитиков, отхаркивающих средств и т. п.), возможно, следует включать противовирусные, иммуномодулирующие препараты, а при наличии микст-инфекции – антибактериальные препараты (АБП) [1–4].

Несмотря на наличие новых высокоэффективных химиопрепаратов с доказанной противовирусной активностью, их эффективность и безопасность в лечении пациентов с инфекционным, в частности вирусиндуцированным обострением БА, остается неопределенной. Для оптимального их использования необходимы современные локальные данные по спектру вирусных возбудителей и роли отдельных этиопатогенов в развитии обострения БА, определение особенностей, эффективности и безопасности противовирусных препаратов в комплексном лечении таких пациентов.

Целью данного исследования явилось установление частоты и спектра вирусных возбудителей при обострении БА и изучение эффективности и безопасности противовирусного препарата Ингавирин® в комплексном лечении таких больных.

Материалы и методы

По единому протоколу открытого проспективного сравнительного (в 2 параллельных группах) рандомизированного IV фазы исследования обследованы пациенты ($n = 167$) с инфекционным обострением БА. Обследование проводилось при условии подписания добровольного информированного согласия с целями и объемом запланированных обследований. У всех больных с установленным диагнозом БА в последние 3 мес. были отмечены клинические проявления ОРВИ и проведена адекватная базисная терапия. Сроки проведения исследования – январь 2011 – декабрь 2013 г.

Из исследования были исключены больные с тяжелой декомпенсированной или нестабильной соматической патологией, угрожающей жизни или ухудшающей прогноз заболевания; с осложненным течением основного заболевания в виде бактериальной инфекции дыхательных путей (пневмония), которое определялось клинически и / или лабораторно; принимавшие в начале наблюдения любые противовирусные препараты (в т. ч. препараты или индукторы интерферона – IFN) и / или АБП и имеющие в анамнезе аллергическую реакцию на исследуемый препарат, а также пациенты, у которых с момента появления первых признаков обострения БА прошло > 10 суток.

Согласно приведенным критериям в исследование включены больные ($n = 167$) с обострением БА: 86 (51,5 %) мужчин и 81 (48,5 %) женщина в возрасте 19–76 лет (средний возраст – $40,2 \pm 2,0$ года), которые обследовались и лечились в амбулаторных или стационарных условиях в ГУ "Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г.Яновского НАМН Украины" (Киев).

Оценка общего состояния и клинико-инструментальных признаков обострения БА проводилась в начале наблюдения (1-й визит), через 2–3 дня (2-й визит), на 7–10-й (3-й визит) и 20–22-й день (4-й визит).

На 1-м визите и последующих этапах наблюдения всем пациентам выполнялось исследование функции внешнего дыхания, при наличии клинически значимых нарушений – клинический анализ крови, мочи, биохимическое исследование крови, а также рентгенологическое обследование и электрокардиография.

Для выявления основных вирусных агентов инфекционного обострения БА всем больным проводилось вирусологическое исследование биологического материала (мазки со слизистой носовой полости). Материал отбирался в наиболее ранние сроки, не позднее 2 суток от начала заболевания. Исследование материала проводилось на кафедре вирусологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л.Шупика при участии заведующей кафедрой И.В.Дзюблик.

Для определения частоты встречаемости вирусных этиопатогенов и установления их спектра был разработан алгоритм лабораторной диагностики, который заключался в использовании современных экспресс-тестов, основанных на специфическом взаимодействии антигенов и антител на хроматографической мембране после нанесения на нее исследуемого образца (иммунохроматографический анализ – ИХА) в сочетании с молекулярно-биологической диагностикой (полимеразная цепная реакция – ПЦР) (рис. 3).

Для экспресс-диагностики гриппа А и В, аденовируса и респираторного синцитиального вируса использовались быстрые тесты *Cito Test Influenza A & B* (Фармаско, Украина) и *Certest RSV-Adenorespbliser Test (SerTest)*, Испания). В качестве материала для исследования использовался мазок со слизистой носовой полости пациента.

Для изучения спектра вирусных возбудителей применялись различные модификации ПЦР, в т. ч. с гибридизационной идентификацией продуктов амплификации, мультиплексная ПЦР, а также ПЦР в режиме реального времени (PCR-FRT). Мультиплексная, мультипраймерная ПЦР – реакция, в которой одновременно используется > 1 пары олигонуклеотидных праймеров, что приводит к коамплификации нескольких ДНК-матриц. Данный метод был выбран в целях экономии времени проведения диагностики (для экспресс-идентификации) и скрининга сразу по нескольким вирусным возбудителям: в 1 пробирке проводится и детектируется в режиме реального времени 2–6 независимых реакций [14, 15].

Экстракция ДНК / РНК из исследуемого биологического материала и обратная транскрипция проводились при помощи набора реагентов РИБО-преп АмплиСенс®, ОРВИ-скрин-FL (ФБУН ЦНИИЭ, Российская Федерация). Для анализа и интерпретации результатов использовался прибор *QIAGEN Rotor-Gene Q* для PCR-FRT (Германия).

В исследовании использовались системы на основе мультиплексной ПЦР в режиме реального времени для идентификации респираторно-синцитиального вируса, метапневмовируса, вирусов парагриппа 1–4-го типов, коронавирусов, риновирусов, аденовирусов групп В, С, Е и бокавируса.

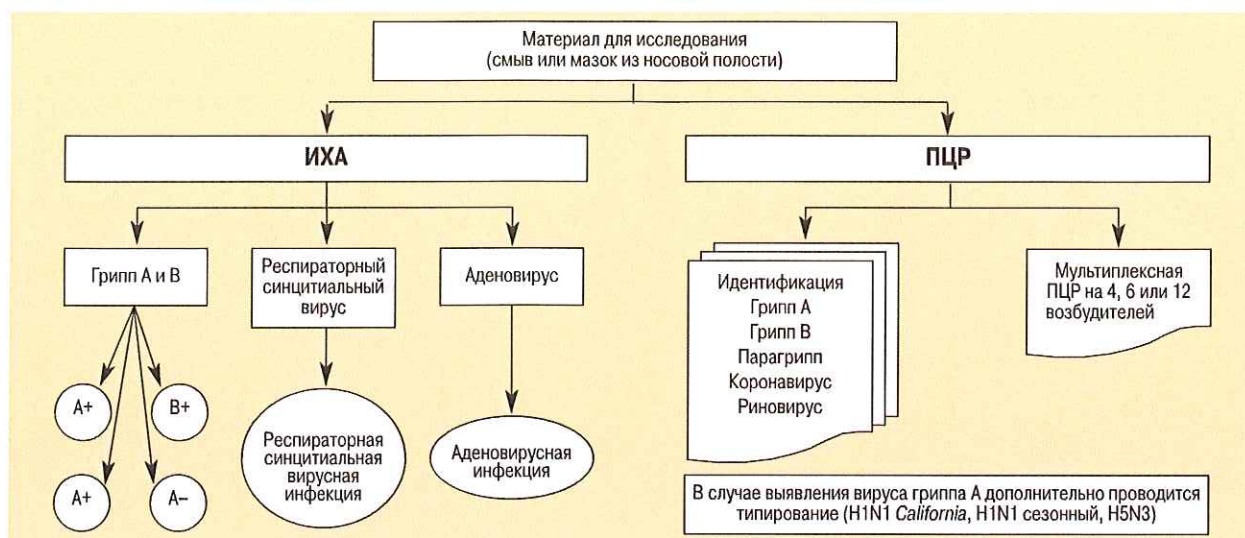


Рис. 3. Алгоритм лабораторной диагностики вирусных возбудителей у больных с вирусиндуцированным обострением БА

Медикаментозная терапия больных ($n = 66$) с обострением БА (1-я группа) проводилась в соответствии с рекомендациями, приведенными в Приказе от 19.03.07 № 128 МОЗ Украины, основу которой составили противовоспалительные препараты (ингаляционные и системные ГКС) в сочетании с бронхолитиками (β_2 -агонисты и холинолитики короткого или длительного действия), ксантины, муколитики, мукорегуляторы. В зависимости от степени тяжести обострения и ответа на лечение определялись объем терапевтических мероприятий, путь введения препаратов (ингаляционный, пероральный или парентеральный) и режим проведения лечения (амбулаторный, стационарный).

Пациентам 2-й группы ($n = 63$) дополнительно к основной схеме лечения был назначен противовирусный препарат системного действия – имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты – Ингавирин (ОАО "Валента Фарм", Россия) перорально в дозе 90 мг 1 раз в сутки. Длительность противовирусной терапии составила 5 дней, во всех случаях она была эмпирической (до получения результатов вирусологического исследования).

Клиническая эффективность терапии определялась по результатам анализа комплекса клинико-функциональных и лабораторных показателей с учетом критериев, приведенных в Европейском руководстве по клинической оценке антимикробных лекарственных средств. Клинически эффективным лечение считалось в случае полного исчезновения у больного по завершении исследования симптомов и функциональных признаков обострения заболевания (выздоровление) или значительно уменьшения их выраженности (улучшение).

Безопасность терапии оценивалась по частоте возникновения нежелательных явлений, их тяжести и появлению клинически значимых изменений лабораторных показателей. Нежелательным считалось любое неблагоприятное явление (в т. ч. клинически значимое отклонение лабораторных показателей), возникшее у пациента во время проведения клини-

ческого исследования, независимо от связи с приемом исследуемого препарата.

Результаты и обсуждение

Интерmittирующая БА диагностирована у 15,6 % пациентов, персистирующая – у 84,4 % (легкое течение – у 23,4 % больных, средней тяжести – у 66,5 %, тяжелое – у 10,2 %). По данным АСТ-теста (*Asthma Control Test*), во время обследования отмечено преобладание пациентов с частично контролируемым (62,9 %) или неконтролируемым (20,9 %) течением БА в начале данного обострения. Полный контроль течения БА отмечен только у 16,2 % пациентов. По клинико-функциональным и инструментальным признакам тяжести обострения болезни легкая степень текущего обострения диагностирована у 36,5 % больных, средняя – у 58,7 %, тяжелая – у 4,8 %.

По данным вирусологического обследования, у 60 (51,7 ± 4,6 %) из 116 взрослых пациентов идентифицированы вирусные возбудители. С помощью ПЦР идентифицированы 60 штаммов вирусов. Методом ИХА (быстрые тесты *Influenza virus A + B*, *RS-virus + Adenovirus*) обнаружено 11 штаммов. Наибольшую этиологическую значимость среди вирусных возбудителей инфекционного обострения БА имел риновирус – в 55,0 % случаев. Значительно реже выявлялся бокавирус – в 10,0 % случаев, метапневмовирус – в 8,3 %, респираторный синцитиальный вирус – в 6,7 %, вирус гриппа А и В – в 5,0 % случаев соответственно, коронавирус – в 3,4 %, аденовирус и вирус парагриппа – в 3,3 % случаев соответственно (табл. 1, рис. 4).

У больных с обострением БА вирусные возбудители выявлялись преимущественно в зимне-весенний период: в декабре-феврале – у 32,7 % обследованных, в марте-мае – у 45,5 %, что в целом совпадало с сезонностью заболевания ОРВИ, обусловленными этими возбудителями.

Частота выявления вирусных возбудителей существенно зависела от срока обследования больных. В первые 3 дня обострения частота выявления вирусных возбудителей составила 64,4 ± 5,6 %, что досто-

Таблица 1
Частота идентификации вирусных этиопатогенов у больных при обострении БА по данным методов мультиплексной ПЦР и ИХА

Вирус	Количество идентифицированных штаммов		Распространенность, %	
	мультиплексная ПЦР	ИХА	среди больных, n = 116	среди выделенных вирусов, n = 60
Аденовирус	2	2	1,7 ± 1,2	3,3 ± 2,3
Бокавирус	6	–	5,2 ± 2,1	10,0 ± 3,9
Риновирус:	33	–	28,5 ± 4,2	55,0 ± 6,4
1	–	–	–	–
2	–	–	–	–
3	–	–	–	–
4	1	–	0,9 ± 0,9	1,7 ± 1,7
Респираторный синцитиальный вирус	4	3	3,5 ± 1,7	6,7 ± 3,2
Метапневмовирус	5	–	4,3 ± 1,9	8,3 ± 3,6
Коронавирус:	2	–	1,7 ± 1,2	3,4 ± 2,3
WL-63229E	1	–	0,9 ± 0,9	1,7 ± 1,7
НКИ-10С-42	1	–	0,9 ± 0,9	1,7 ± 1,7
Вирус гриппа:				
А	3	3	2,6 ± 1,5	5,0 ± 2,8
В	3	3	2,6 ± 1,5	5,0 ± 2,8
Вирус парагриппа:	2	–	1,7 ± 1,2	3,3 ± 2,3
1	–	–	–	–
2	–	–	–	–
3	2	–	1,7 ± 1,2	3,3 ± 2,3
Всего	60	11	51,7 ± 4,6	100,0

верно ($p < 0,05$) больше позитивных результатов вирусологического исследования на 4–7-е сутки обострения – $40,6 \pm 8,7 \%$, на 8-е сутки и позже вирусные возбудители не были обнаружены (табл. 2).

По результатам оценки общего состояния и клинико-инструментальных признаков обострения БА в начале наблюдения (1-й визит) достоверных различий не отмечено ($p < 0,05$), что свидетельствует о сопоставимости обеих групп исследования (табл. 3).

В процессе лечения (2-й и 3-й визиты) обращала на себя внимание более быстрая динамика исчезновения клинических проявлений интоксикации и катаральных симптомов у больных 2-й группы по сравнению с пациентами 1-й: достоверное ($p < 0,05$) уменьшение числа больных с лихорадкой ($77,3 \pm 5,2 \%$ и $87,3 \pm 4,2 \%$ соответственно), мышечной болью (0 % и $1,5 \pm 1,5 \%$ соответственно), светобоязнью (0 % и $1,5 \pm 1,5 \%$ соответственно), гиперемией слизистых оболочек и конъюнктивы, затрудненным носовым дыханием, кашлем и т. п. В то же время достоверного уменьшения проявлений бронхообструкции в обеих группах не отмечено – при аускультации сухие хрипы (диффузные или одиночные при форсированном выдохе) выслушивались у 28,8 % больных 1-й группы и у 20,6 % – 2-й.

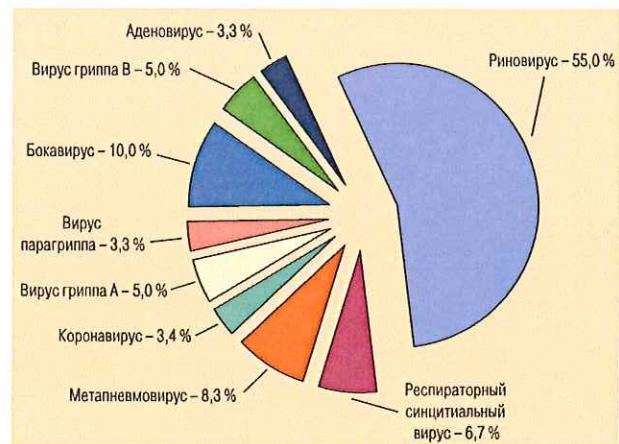


Рис. 4. Частота встречаемости вирусных возбудителей у больных с обострением БА

В результате анализа клинико-функциональных показателей в конце наблюдения (4-й визит) показано, что проводимая терапия способствовала достижению положительных результатов в обеих группах сравнения: у всех больных 1-й и 2-й групп достоверно ($p < 0,05$) улучшилось общее состояние и повысился уровень физической активности, уменьшились клинические признаки бронхообструкции (отсутствие

Таблица 2
Частота выявления вирусных возбудителей обострения БА в зависимости от срока обследования пациентов

Время обследования пациентов от начала обострения БА, дни	Обследованные пациенты с обострением БА, n = 116	Пациенты, у которых выявлен вирусный возбудитель, n = 60	Частота выявления вирусных возбудителей, %
1–3-й	73	47	64,4 ± 5,6*
4–7-й	32	13	40,6 ± 8,7*
≥ 8	11	0	0

Примечание: * – достоверные различия между показателями в группах наблюдения ($p < 0,05$).

Таблица 3
Клиническая характеристика пациентов с инфекционным обострением БА до начала лечения (1-й визит)

Показатель	Частота встречаемости в группах, %	
	1-я, n = 66	2-я, n = 63
Общее состояние:		
удовлетворительное	56,1 ± 6,1	39,7 ± 6,2
средней тяжести	43,9 ± 6,1	60,3 ± 6,2
тяжелое	0	0
Сознание:		
не нарушено	92,4 ± 3,3	98,4 ± 1,6
возбужденное	7,6 ± 3,3	1,6 ± 1,6
спутанное	0	0
Одышка:		
отсутствует	51,5 ± 6,2	46,0 ± 6,3
при обычной физической нагрузке	19,7 ± 4,9	34,9 ± 6,0
при незначительной физической нагрузке	25,8 ± 5,4	15,9 ± 4,6
в состоянии покоя	3,0 ± 2,1	3,2 ± 2,2
Кашель:		
отсутствует	0	0
незначительный	22,7 ± 5,2	30,2 ± 5,8
умеренно выраженный	54,5 ± 6,1	55,6 ± 6,3
сильный	22,7 ± 5,2	14,3 ± 4,4
Количество мокроты, мл:		
отсутствует	33,3 ± 5,8	28,6 ± 5,7
< 30	45,5 ± 6,1	47,6 ± 6,3
30–50	21,2 ± 5,0	23,8 ± 5,4
50–100	0	0
> 100	0	0
Характер мокроты:		
отсутствует	33,3 ± 5,8	36,5 ± 6,1
слизистая	45,5 ± 6,1	39,7 ± 6,2
слизисто-гнойная	16,7 ± 4,6	22,2 ± 5,2
гнойная	4,5 ± 2,6	1,6 ± 1,6
с примесью крови	0	0
Обильное потоотделение	54,5 ± 6,1	68,3 ± 5,9
Слабость	54,5 ± 6,1	46,0 ± 6,3
Светобоязнь	42,4 ± 6,1	38,1 ± 6,1
Суставные и мышечные боли	45,5 ± 6,1	41,3 ± 6,2
Головная боль	57,6 ± 6,1	68,3 ± 5,9
Гиперемия мягкого нёба и задней стенки зева	87,9 ± 4,0	90,5 ± 3,7
Гиперемия конъюнктивы	80,3 ± 4,9	82,5 ± 4,8
Затрудненное носовое дыхание	87,9 ± 4,0	82,5 ± 4,8
Участие в дыхании вспомогательной мускулатуры:		
отсутствует	81,8 ± 4,7	90,5 ± 3,7
присутствует	18,2 ± 4,7	9,5 ± 3,7
парадоксальные движения	0	0
Аускультативные данные:		
единичные хрипы на форсированном выдохе	12,1 ± 4,0	11,1 ± 4,0
диффузные сухие хрипы	78,8 ± 5,0	84,1 ± 4,6
влажные хрипы	9,1 ± 3,5	4,8 ± 2,7
хрипов нет	0	0
Температура тела, °C:		
< 37	21,2 ± 5,0	15,9 ± 4,6
37–38	63,6 ± 5,9	76,2 ± 5,4
> 38	15,2 ± 4,4	7,9 ± 3,4
Частота дыхания в минуту:		
< 20	40,9 ± 6,1	34,9 ± 6,0
20–24	53,0 ± 6,1	60,3 ± 6,2
25–30	6,1 ± 2,9	4,8 ± 2,7
> 30	0	0
Артериальное давление, мм рт. ст.:		
нормотония	69,7 ± 5,7	66,7 ± 5,9
гипертензия (> 150 / 90)	24,2 ± 5,3	27,0 ± 5,6
гипотензия (< 100 / 60)	6,1 ± 2,9	6,3 ± 3,1

Частота сердечных сокращений в минуту:		
60–90	78,8 ± 5,0	87,3 ± 4,2
тахикардия (> 100)	21,2 ± 5,0	12,7 ± 4,2
брадикардия (< 60)	0	0
Ограничение активности	95,5 ± 2,6	93,7 ± 3,1
Дневные симптомы, в сутки	2,6 ± 0,2	2,8 ± 0,2
Ночные симптомы и / или пробуждения по поводу БА, в сутки	2,3 ± 0,1	1,9 ± 0,2
Использование бронхолитиков при необходимости, в сутки	3,5 ± 0,3	3,3 ± 0,2
Сатурация крови, %	96,1 ± 0,2	95,8 ± 0,2

Примечание: достоверных различий между группами наблюдения не выявлено ($p < 0,05$).

аускультативных проявлений бронхообструкции отмечено у 66,7 % больных 1-й и у 82,5 % – 2-й группы); сократилась частота дневных и / или ночных симптомов с $2,3 \pm 0,1$ до $0,1 \pm 0,5$ эпизода в сутки у пациентов 1-й группы и с $1,9 \pm 0,2$ до $0,1 \pm 0,6$ – 2-й; потребность в скорпомощных препаратах – с $3,3 \pm 0,2$ до $0,3 \pm 0,5$ раза в сутки – у пациентов 1-й группы и с $3,3 \pm 0,2$ до $0,2 \pm 0,7$ раза – 2-й. Средняя продолжительность катарального и интоксикационного синдромов, длительность обострения БА была достоверно короче ($p < 0,05$) в группе пациентов, получавших в составе комплексной терапии Ингавирин (рис. 5).

Обострение БА полностью купировано у 80,0 ± 5,4% больных 1-й группы и у 85,4 ± 5,5% – 2-й; улучшение достигнуто в 20,0 ± 5,4 и 14,6 ± 5,5 % случаев соответственно.

На фоне проводимой терапии клинические признаки бактериального осложнения (появление гнойной мокроты и увеличение ее количества на фоне сохраняющейся лихорадки), подтвержденные лабораторными данными, развились у 20,0 ± 5,4 % больных 1-й группы и 4,9 ± 3,4 % – 2-й, что требовало назначения АБП и продления срока лечения (рис. 6).

Преждевременного прекращения лечения вследствие плохого комплаенса и развития побочных реакций, в т. ч. токсико-аллергических, у больных 2-й группы не отмечено. Таким образом, в результате обследования пациентов с инфекционным обострением БА вирусные агенты выявлены у 51,7 %, что подтверждает ведущую роль этих этиопатогенов в развитии обострения БА. У пациентов с выявленным вирусным возбудителем отмечено преобладание риновируса (55 %).

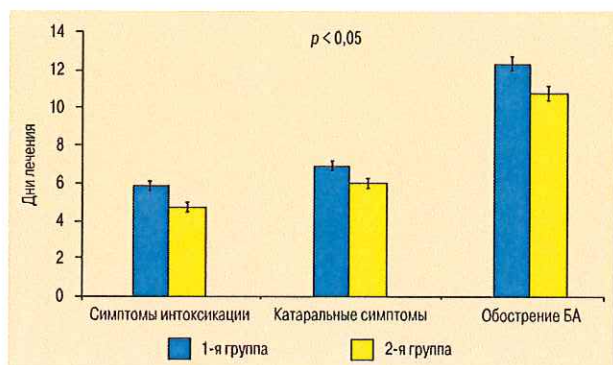






Рис. 5. Средняя продолжительность катарального, интоксикационного синдромов и длительность обострения БА

ГРОЗА ГРИППА И ОРВИ



-  ИННОВАЦИОННЫЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ БОРЬБЫ С ВИРУСАМИ ГРИППА И ОРВИ
-  УНИКАЛЬНЫЙ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ
-  УДОБНАЯ СХЕМА ПРИЁМА
-  ВЫСОКИЙ ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ

Реклама

ОАО «Валента Фармацевтика», Рег. № ЛСР-006330/08

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ
НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

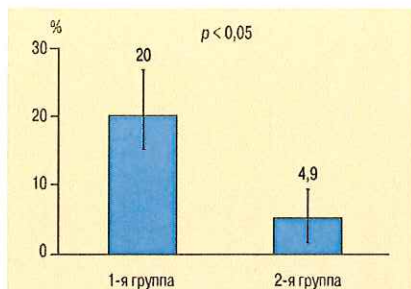


Рис. 6. Частота возникновения бактериальных осложнений у пациентов групп сравнения

Заключение

Результаты применения Ингавирина в составе комплексного лечения больных с вирусассоциированным обострением БА свидетельствуют об эффективности и безопасности препарата. Терапевтическая эффективность заключалась в достоверном сокращении (в среднем на 1–2 дня) периода лихорадки, уменьшении проявлений и продолжительности симптомов интоксикации, катаральных симптомов, а также снижении частоты развития бактериальных осложнений на 15 %.

Ингавирин является новым противовирусным препаратом, эффективным в отношении вирусов гриппа типа А (А / H1N1, в т. ч. А (H1N1) pdm09, А / H3N2, А / H5N1), типа В, аденовирусной инфекции, парагриппа, респираторно-синцитиальной инфекции. Проведенные экспериментальные токсикологические исследования свидетельствуют о низком уровне токсичности и высоком профиле безопасности препарата (LD50 превышает терапевтическую дозу в > 3 000 раз). Препарат не обладает мутагенными, иммунотоксическими, аллергизирующими и канцерогенными свойствами, не оказывает местно-раздражающего действия. Ингавирин не влияет на репродуктивную функцию, не оказывает эмбриотоксического и тератогенного действия. Препарат не метаболизируется и выводится из организма в неизменном виде кишечником (77,0 %) и почками (23,0 %).

Терапевтическая эффективность и безопасность препарата показана в ряде клинических исследований [16]. Ингавирин имеет уникальный механизм действия, а именно: усиливает чувствительность клеток к внешним сигналам за счет увеличения синтеза интерфероновых клеточных рецепторов (IFN AR1, IFN AR2). Пораженные вирусом клетки в присутствии Ингавирина индуцируют антивирусный статус (активация Stat-1, pPKR и MxA белка) и, предположительно, становятся мишенями для лимфоцитов и иммунокомпетентных клеток, которые, активируясь, ускоряют клиренс вирусной инфекции [17]. Способность Ингавирина эффективно восстанавливать врожденный иммунный ответ выборочно в инфицированных вирусом клетках объясняет клиническую эффективность, широкий спектр действия и безопасность препарата.

Ингавирин может быть рекомендован в составе комплексной терапии для лечения вирусиндуцированного обострения БА, особенно в первые 36 ч от начала обострения.

Литература

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2012) [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.ginasthma.org>
2. Наказ МОЗ України № 128 від 19.03.07 "Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Пульмонологія". Київ: ТОВ "Велес"; 2007.
3. Dulek D.E., Peebles R.S. Viruses and asthma. *Biochim. Biophys. Acta* 2011; 2: 1–10.
4. Murray C.S., Simpson A., Custovic A. Allergens, Viruses, and asthma exacerbations. *Proc. Am. Soc. Thorac.* 2004; 1 (2): 99–104.
5. Papadopoulos N.G., Psarras S., Manoussakis E., Saxonipapageorgiou P. The role of respiratory viruses in the origin and exacerbations of asthma. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2003; 3 (1): 39–44.
6. Dimopoulos G., Lerikou M., Tsioufas S. et al. Viral epidemiology of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2012; 25 (1): 12–18.
7. Yamaya M. Virus Infection-induced bronchial asthma exacerbation. *Pulm. Med.* 2012; 2012: 834826. Doi: 10.1155/2012/834826.
8. Kurai D., Saraya T., Ishii H., Takizawa H. Virus-induced exacerbations in asthma and COPD. *Front. Microbiol.* 2013; 4: 293.
9. Busse W.W., Lemanske R.F. Jr., Gern J.E. Role of viral respiratory infections in asthma and asthma exacerbations. *Lancet* 2010; 376 (9743): 826–834.
10. Мачарадзе Д.Ш. Вирусы и астма: больше вопросов, чем ответов. *Лечащий врач* 2009; 10: 15–21.
11. Guilbert T.W., Denlinger L.C. Role of infection in the development and exacerbation of asthma. *Expert. Rev. Respir. Med.* 2010; 4 (1): 71–83.
12. Garbino J., Soccac P.M., Aubert J.D. et al. Respiratory viruses in bronchoalveolar lavage: a hospital-based cohort study in adults. *Thorax* 2009; 64 (5): 399–404.
13. Охотникова Е.Н., Дзюблик И.В., Руденко С.Н. Острые респираторные вирусные инфекции у детей и их роль в развитии вирусиндуцированной бронхиальной астмы. *Педиатрия. Восточная Европа*. 2013; 3 (03): 118–127.
14. Никонова А.А., Файзулов Е.Б., Оксанич А.С. и др. Выявление респираторных вирусов человека в биологических образцах методом мультиплексной ПЦР. *Актуал. вопр. эпидемиол. инфекц. бол.* 2006; 8: 737–741.
15. Дзюблик И.В., Горovenko Н.Г. Полімеразна ланцюгова реакція в лабораторній діагностиці інфекційних хвороб: Навчально-методичний посібник. Київ: НМАПО; 2012.
16. Колобухина Л.В., Меркулова Л.Н., Григорян С.С. и др. Эффективность и безопасность препарата Ингавирин® в лечении гриппа и других ОРВИ у взрослых. *Consilium Medicum* 2009; 11: 1–6.
17. Egorov A. A novel antiviral drug Ingavirin® restores the cellular antiviral response in influenza A virus-infected cells and enhances viral clearance in ferrets. *Options for the control of influenza (VIII)*. Cape Town, 2013. Abs. 612.

Информация об авторах

Дзюблик Александр Ярославович – д. м. н., профессор, зав. отделением технологий лечения неспецифических заболеваний легких ГУ "Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г.Яновского НАМН Украины"; тел.: (38 044) 270-35-61; e-mail: Treat@pulmon.kiev.ua
 Симонов Сергей Сергеевич – к. м. н., доцент кафедры фтизиатрии и пульмонологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л.Шупика; тел.: (38 044) 270-35-61; e-mail: ssimonov54@mail.ru
 Ячник Виталий Анатольевич – младший научный сотрудник отделения технологий лечения неспецифических заболеваний легких, ГУ "Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г.Яновского НАМН Украины"; тел.: (38 044) 270-35-50; e-mail: Vitaliiy@pulmon.kiev.ua

Поступила 24.01.14

© Коллектив авторов, 2013

УДК 615.281.8.035:616.248