



Тактика контроля и оценка клинической эффективности терапии детей с бронхиальной астмой, ассоциированной с микоплазменной инфекцией

Л. Г. ГОРИНА¹, Н. А. КРЫЛОВА², И. В. РАКОВСКАЯ¹, С. А. ГОНЧАРОВА¹, О. И. БАРХАТОВА¹

¹ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н. Ф. Гамалеи» МЗ РФ, Москва, РФ

²ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский университет), Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Причиной неконтролируемого течения бронхиальной астмы (БА) у детей и снижения эффективности стандартных схем терапии может являться недооценка инфекционного фактора.

Цель: изучение особенностей течения и лечения микоплазменной инфекции, совершенствование методов контроля терапии при БА у детей раннего, дошкольного возраста.

Материалы и методы. Под наблюдением находилось 320 детей, больных БА, в возрасте от 1 до 7 лет. В работе использовали *Mycoplasma pneumoniae* (FH), *Mycoplasma hominis* (H-34), *Ureaplasma urealyticum* (8-й серотип), *Mycoplasma fermentans* (PG18) и *Mycoplasma arthritidis* (PG6), которые выращивали на жидкой среде, используемой для культивирования микоплазм и уреоплазм. Для выделения ЦИК из проб сыворотки крови использовали метод преципитации их 3,5%-ным полиэтиленгликолем (ПЭГ, 6 000 Да), для идентификации антигенов микоплазм использовали РАГА, реакцию РИФ, ДНК клеток микоплазм выявляли методом ПЦР с диагностическими наборами «Интер-ЛабСервис». Изучены данные 47 пациентов с длительной антигемией микоплазм до и через 1,5-3 мес. после курса азитромицина.

Результаты. Лабораторное исследование 320 проб сыворотки крови детей с БА показало, что частота выявления в РАГА антигенов *M. pneumoniae* составила 60,9%, *M. hominis* – 43,4%, *U. urealyticum* – 44,8%, *M. arthritidis* – 29,7%, *M. fermentans* – 45,3%. Исследование связи *M. pneumoniae*, *M. hominis* с обострением БА показало, что антигены *M. pneumoniae* и *M. hominis* обнаружены у 216 детей (в единственном числе или ассоциации). После курса азитромицина число обострений БА в течение 3 мес. уменьшилось в 2,4 раза и снизилось число проб, положительных по антигенам и ДНК клеток микоплазм в свободном состоянии и в составе ЦИК. Персистенция антигенов, ДНК клеток *M. pneumoniae* и *M. hominis* до лечения 47 детей составила 80,9 и 66,0% случаев, после лечения азитромицином – 31,9 и 25,5% случаев соответственно ($p < 0,001$). В составе ЦИК, выделенных из сыворотки крови пациентов, антигены *M. pneumoniae* и *M. hominis* до лечения были обнаружены в РИФ у в 63,8 и 70,2% детей, после лечения – у 31,9 и 23,4% соответственно, $p < 0,001$. В образцах крови ДНК клеток *M. pneumoniae* и *M. hominis* выявлены в ПЦР до лечения в 8,5 и 34,0%, после лечения – в 6,4% ($p = 0,318$) и 19,1% случаев соответственно ($p = 0,009$), а в составе ЦИК, выделенных из сыворотки крови, в 27,7 и 48,9% случаев и в 8,5 и 34,0% соответственно ($p = 0,009$).

Ключевые слова: бронхиальная астма, микоплазмы, циркулирующие иммунные комплексы, персистенция, диагностика, лечение

Для цитирования: Горина Л. Г., Крылова Н. А., Раковская И. В., Гончарова С. А., Бархатова О. И. Тактика контроля и оценка клинической эффективности терапии детей с бронхиальной астмой, ассоциированной с микоплазменной инфекцией // Туберкулез и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 5. – С. 35-41. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-5-35-41>

Control tactics and evaluation of clinical efficacy of therapy in children with bronchial asthma associated with mycoplasma infection

L. G. GORINA¹, N. A. KRYLOVA², I. V. RAKOVSKAYA¹, S. A. GONCHAROVA¹, O. I. BARKHATOVA¹

¹National Research Center for Epidemiology and Microbiology Named after Honorary Academician N. F. Gamaleya, Moscow, Russia

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

The uncontrolled course of bronchial asthma (BA) in children and insufficient efficacy of standard therapy regimens may be due to underestimated infectious factors.

ABSTRACT

The objective: to study specific parameters of the course and treatment of mycoplasma infection, improve monitoring over BA therapy in children of the tender and preschool age.

Subjects and methods. 320 children with BA in the age from 1 to 7 years old were followed up. In this work, *Mycoplasma pneumoniae* (FH), *Mycoplasma hominis* (H-34), *Ureaplasma urealyticum* (serotype 8), *Mycoplasma fermentans* (PG18) and *Mycoplasma arthritidis* (PG6) were used, they were cultured on a liquid medium for cultivation of mycoplasmas and ureaplasmas. To isolate CIC from blood serum samples, we used the method of precipitation with 3.5% polyethylene glycol (PEG, 6000 Da), hemagglutination assays and IFA were used to identify mycoplasma antigens, mycoplasma DNA was detected by PCR with InterLabService diagnostic kits. The data of 47 patients with prolonged mycoplasma antigenemia were assessed at the baseline and in 1.5-3 months after the treatment course of azithromycin.

Results. 320 blood serum samples from children with BA were tested, and the detection rate by hemagglutination assays of *M. pneumoniae* antigens was 60.9%, *M. hominis* – 43.4%, *U. urealyticum* – 44.8%, *M. arthritidis* – 29.7%, *M. fermentans* – 45.3%. The assessment of relationship between of *M. pneumoniae*, *M. hominis* and asthma exacerbation showed that antigens of *M. pneumoniae* and *M. hominis* were found in 216 children (single or associated). After treatment with azithromycin, the frequency of BA exacerbations within 3 months decreased by 2.4 times, as well as there was a reduction in the number of samples positive for antigens and DNA of mycoplasma in a free state and within CIC. The persistence of antigens, DNA of *M. pneumoniae* and *M. hominis* before treatment of 47 children was 80.9 and 66.0% of cases, after treatment with azithromycin – 31.9 and 25.5% of cases, respectively ($p < 0.001$). Within CIC isolated from the blood serum of patients, antigens to *M. pneumoniae* and *M. hominis* before treatment were detected by IFA in 63.8 and 70.2% of children, after treatment – in 31.9 and 23.4%, respectively. $p < 0.001$. In blood samples, DNA of *M. pneumoniae* and *M. hominis* was detected by PCR before treatment in 8.5 and 34.0%; after treatment in 6.4% ($p = 0.318$) and 19.1% of cases, respectively ($p = 0.009$), and within CIC isolated from blood serum, in 27.7 and 48.9% of cases before treatment and 8.5 and 34.0% after it, respectively ($p = 0.009$).

Key words: bronchial asthma, mycoplasma, circulating immune complexes, persistence, diagnostics, treatment

For citations: Gorina L.G., Krylova N.A., Rakovskaya I.V., Goncharova S.A., Barkhatova O.I. Control tactics and evaluation of clinical efficacy of therapy in children with bronchial asthma associated with mycoplasma infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, Vol. 99, no. 5, P. 35-41. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-5-35-41>

Для корреспонденции:

Горина Луиза Георгиевна
E-mail: lugor@bk.ru

Correspondence:

Luiza G. Gorina
Email: lugor@bk.ru

В последние годы особое внимание в генезе хронического воспалительного процесса при бронхиальной астме (БА) уделяется микоплазменной инфекции. Одной из причин неконтролируемой астмы и снижения эффективности стандартных схем терапии является недооценка влияния инфекционного фактора на течение заболевания [1, 15, 17]. Микоплазменная инфекция может поддерживать или даже утяжелять аллергическое воспаление в дыхательных путях при БА [14, 17]. Доказано, что *Mycoplasma pneumoniae* может увеличивать воспаление в дыхательных путях за счет активации воспалительных механизмов, вызывать усиление Th2-зависимого иммунного ответа [8, 10]. В исследованиях также было показано, что *M. pneumoniae* является не только инфекционным агентом, но и аллергеном. Белок P1 *M. pneumoniae* может индуцировать выработку P1-специфического IgE [19]. Выделяемый *M. pneumoniae* специфический CARDS-токсин (community acquired respiratory distress syndrome toxin) взаимодействует с высокой степенью аффинности с SP-A белком сурфактанта, способен проникать внутрь клеток и оказывать прямое повреждающее действие на клетки респираторного эпителия, вызывать вакуолизацию клеток бронхиального эпителия и оказывать цитотоксическое действие на эпителий респираторного тракта. CARDS-токсин способствует развитию аллергического воспаления в легких, продукции цитокинов Th2-типа и играет важную роль в развитии воспаления и дисфункции дыхательных путей [9, 13].

Данные о влиянии микоплазменной инфекции на возникновение обострений БА противоречивы: одни авторы не отмечают значимого влияния [18], другие указывают на важное значение [11, 16]. Показано, что в период обострения БА у больных часто выявлялись *M. pneumoniae* и *Mycoplasma hominis*, при этом наблюдался феномен длительной циркуляции в крови пациентов антигенов микоплазм [3].

Важным является способность микоплазм длительно персистировать в организме, что может являться причиной хронического течения патологического процесса с периодическими обострениями. Длительная персистенция микоплазм на клетках хозяина может быть связана с их мембранным паразитизмом, позволяющим ускользать от фагоцитоза. Незавершенность фагоцитоза приводит к длительной антигенной стимуляции клеток мононуклеарно-фагоцитирующей системы, усилению продукции цитокинов, в том числе вызывающих

хронизацию воспалительного процесса. Описана способность *M. pneumoniae* расти в виде биопленки, что имеет важное значение для понимания причин длительного персистирования в организме и разработки новых подходов к методам лечения затяжных и хронических форм инфекционных процессов, вызванных *M. pneumoniae* [2]. Известно, что при микоплазменных инфекциях человека антигены микоплазм способны длительно сохраняться в организме в различных формах: в виде корпускулярных антигенов живых и погибших клеток, растворимых макромолекулярных соединений, циркулирующих в крови в свободном состоянии или в циркулирующих иммунных комплексах (ЦИК). Развитие иммунопатологических процессов часто является одним из главных компонентов формирования БА. В исследованиях была показана возможность длительной персистенции антигенов, ДНК и целых клеток микоплазм как в свободном состоянии, так и в составе ЦИК у больных с респираторной патологией. ЦИК являются своеобразным депо не только различных клеточных компонентов, но и живых клеток микоплазм [4].

Препаратами выбора в терапии микоплазменной инфекции у детей раннего и дошкольного возраста являются макролиды. В последние годы отмечается рост резистентности микоплазм к макролидным антибиотикам. Обнаружены точечные мутации в гене 23S р-РНК микоплазмы, связанные с этой устойчивостью [7, 20]. Выявлена также резистентность к различным антибиотикам микоплазм, формирующих микроколонии [12]. Однако большинство штаммов микоплазм чувствительны к макролидам. Азитромицин относится к группе макролидных антибиотиков, обладает антимикробным, противовоспалительным и иммуностимулирующим действием, легко проходит через гистогематические барьеры. Препарат проникает через мембраны клеток и создает в них высокие концентрации. Фагоциты доставляют азитромицин в места локализации инфекции, где он высвобождается в процессе фагоцитоза. В течение 5-7 дней после приема последней дозы препарат в очаге воспаления сохраняется в эффективных концентрациях. Представляется важным усовершенствование схем терапии микоплазменной инфекции и оценка их эффективности при БА у детей.

Цель: изучение особенностей течения и лечения микоплазменной инфекции при БА у детей раннего, дошкольного возраста и усовершенствование методов контроля терапии.

Материалы и методы

Под наблюдением в Клинике детских болезней КИДЗ им. Н. Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова находилось 320 детей, больных БА. У 102 (31,9%) детей была легкая форма БА, у 191 (59,7%) – среднетяжелая, у 27 (8,4%) – тяжелая. Возраст составлял от 1 года до 7 лет (средний возраст $4,0 \pm 1,3$ года); 183 (57,2%) – мальчики и 137 (42,8%) – девочки. Диагноз БА устанавливали на основании анамнестических, клинических данных, общеклинического, аллергологического и инструментального обследования. Спектр сенсибилизации оценивали по результатам кожных проб и при определении аллергенспецифических IgE-антител. Все дети находились на базисной терапии в зависимости от тяжести течения БА, однако базисная терапия у них была недостаточно эффективна.

Обследование детей на микоплазменную инфекцию проводилось в лаборатории микоплазм и L-форм бактерий ФГБУ «НИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи» Минздрава России. При обследовании использовали штаммы *M. pneumoniae* (FH), *M. hominis* (H-34), *Mycoplasma arthritidis* (Pg6), *Mycoplasma fermentans* (Pg18), *Ureaplasma urealyticum* (8-й серотип), которые выращивали на жидкой среде, приготовленной по обычной методике, используемой для культивирования микоплазм [5]. Для идентификации антигенов микоплазм и уреоплазм использовали реакцию агрегат-гемагглютинации (РАГА), метод прямой иммуофлюоресценции (РИФ). Постановку РАГА, РИФ осуществляли по методикам, описанным ранее [5]. Общие ЦИК выделяли из сыворотки крови путем преципитации их 3,5%-ным полиэтиленгликолем (6 000 Да). Для обнаружения ДНК микоплазм использовали метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) с диагностическими наборами ИнтерЛабСервис «АмплиСенсMycoplasmapneumoniae-Eph», «АмплиСенсMycoplasma hominis-Eph», «МИК-КОМ-Eph» для выявления ДНК *Mycoplasma species* (spp).

Для изучения тактики ведения пациентов с длительной антигенемией микоплазм применяли ком-

плексный подход к лабораторной диагностике: для обнаружения антигенов и ДНК клеток микоплазм в пробах сыворотки крови использовали РАГА и реакцию ПЦР; выявление антигенов в составе выделенных из сыворотки крови пациентов ЦИК проводили методом РИФ. Комплексное обследование проводилось у 47 детей до и через 1,5-3,0 мес. после проведения курса лечения микоплазменной инфекции.

Обработку данных проводили с использованием пакета статистических программ SPSS (США). Статистическая обработка выполнена с использованием стандартных статистических методов [6].

Результаты и исследования

По данным обследования 320 детей с помощью РАГА антигены *M. pneumoniae* выявлены у 195 (60,9%) больных, *M. hominis* – у 139 (43,4%), *U. urealyticum* – у 142 (44,8%), *M. arthritidis* – у 95 (29,7%), *M. fermentans* – у 145 (45,3%) пациентов.

Более детально исследована связь *M. pneumoniae*, *M. hominis* и БА у детей, которая заключалась в изучении длительности персистенции антигенов, ДНК клеток *M. pneumoniae* и *M. hominis* в организме. Антигены *M. pneumoniae* и *M. hominis* обнаружены у 216 (67,5%) детей (в единственном числе или ассоциация антигенов), у остальных 104 (32,5%) детей эти микоплазмы не выявлены. В работе проводился анализ анамнестических данных пациентов, которые представлены в табл. 1.

У родителей детей с БА, ассоциированной с микоплазменной инфекцией, значимо чаще, чем с неассоциированной, выявлялись хронические бронхиты, хронические пиелонефриты. У матерей часто отмечался неблагоприятный акушерско-гинекологический анамнез: у 24 (11,1%) матерей в анамнезе были выкидыши и интранатальная гибель плода; у 104 (48,1%) – настоящая беременность протекала с угрозой выкидыша. Дети с БА, ассоциированной с микоплазменной инфекцией, значимо чаще, по сравнению с неассоциированной, имели в анамнезе: перенесенные пневмонии, $p < 0,001$; конъюнктивиты,

Таблица 1. Характеристика обследованных детей с БА

Table 1. Characteristics of the examined children with BA

Анамнестические данные	Дети, антигены микоплазм (АМП)		p	
	выявлены (+), n = 216, абс. (%)	не выявлены (-), n = 104, абс. (%)		
Наличие хронического бронхита у родителей	28 (13,0)	6 (5,8)	0,03	
Наличие хронического пиелонефрита у родителей	32 (14,8)	7 (6,7)	0,02	
Острая пневмония у детей в анамнезе	69 (31,9)	14 (13,5)	< 0,001	
Конъюнктивиты у детей в анамнезе	24 (11,1)	5 (4,8)	0,04	
Инфекции мочевыводящих путей у детей в анамнезе	15 (6,9)	3 (2,9)	0,09	
Первая обструкция в возрасте:	до 1 года	82 (38,0)	14 (13,5)	< 0,001
	с 1 года до 2 лет	52 (24,1)	32 (30,8)	0,21
	с 2 до 3 лет	58 (26,9)	31 (29,8)	0,59
	после 3 лет	24 (11,1)	27 (26,0)	0,002

ты, $p = 0,04$; инфекции мочевыводительных путей, $p = 0,09$.

Большинство детей с БА и АМП+ переносили острую пневмонию в возрасте до 1 года – 32 (14,8%) ребенка, причем у 9 (4,2%) детей ставили диагноз внутриутробной пневмонии.

У детей с БА при АМП+ первый обструктивный синдром возникал значительно чаще, чем у АМП-, на первом году жизни ($p < 0,001$), с 1 года до 2 лет ($p = 0,21$). После 3 лет первый обструктивный синдром чаще наблюдался у детей с АМП-, чем у детей с АМП+ ($p = 0,002$), что сочеталось с началом посещения детских учреждений и увеличением количества контактов.

После выявления микоплазменной инфекции дети получали три курса лечения азитромицином в дозе 10 мг/кг массы тела в течение 3 дней с интервалом в 4 дня (с учетом возможности накопления азитромицина в пораженных тканях и сохранения терапевтической концентрации в них в течение 5-7 дней).

Нами проводился анализ числа обострений БА у 124 детей, которым базисная терапия БА не менялась в течение 3 мес. до начала терапии азитромицином и в течение такого же периода после окончания лечения.

В течение 3 мес. до назначения курса азитромицина на одного больного в среднем приходилось $2,7 \pm 0,8$ обострения БА ($M \pm SD$, где M – среднее значение, SD – стандартное отклонение), а в течение такого же периода после окончания курса – $1,2 \pm 0,4$ обострения ($p < 0,001$). Комплексное обследование проведено 47 детям до и через 1,5-3,0 мес. после курса лечения. У 1 ребенка наблюдалась аллергическая реакция на азитромицин в виде сыпи, препарат был отменен. У остальных детей переносимость препарата была хорошей. Результаты обследования детей представлены в табл. 2, 3.

Как видно из табл. 2, статистически значимые различия до и после лечения достигнуты по частоте

положительных проб по выявлению ДНК и антигенов *M. pneumoniae*: по РАГА ($p < 0,001$), в составе ЦИК по РИФ ($p < 0,001$), в ЦИК методом ПЦР ($p = 0,003$).

Как видно из табл. 3, частота выявления антигенов и ДНК *M. hominis* у детей после лечения азитромицином статистически значимо снизилась: в РАГА ($p < 0,001$), в общих ЦИК методом РИФ ($p < 0,001$), в ПЦР в свободном состоянии ($p = 0,009$), в составе ЦИК ($p = 0,009$).

Из 7 образцов ЦИК, положительных на ДНК *M. hominis*, и 2 образцов, положительных на ДНК *M. pneumoniae*, удалось выделить культуры, которые в РИФ и ПЦР были идентифицированы как *M. hominis* и *M. pneumoniae* соответственно. Эти культуры представляли собой неизвестный ранее морфотип колоний: «мини-колонии», по размеру в 100 раз меньше классических колоний микоплазм. Клетки, образующие такие колонии, существенно отличались от клеток классических колоний микоплазм по своим морфологическим и физиологическим свойствам, причем мини-клетки никогда не возвращались в типичные колонии и были устойчивы ко многим антибиотикам [12].

После проведенного курса лечения наблюдалось значительное снижение числа проб, положительных по антигенам и ДНК в свободном состоянии и в составе ЦИК. По нашим данным, обнаружение ДНК в ЦИК является более информативным методом, чем обнаружение ДНК в сыворотке крови.

Таким образом, использование указанной схемы терапии микоплазменной инфекции азитромицином оказалось высокоэффективным и безопасным. Применение азитромицина для лечения микоплазменной инфекции снижало риск возникновения обострений БА и улучшало течение заболевания. Детям, у которых наблюдалась неполная элиминация антигенов и ДНК клеток *M. pneumoniae* и *M. hominis*, показано проведение

Таблица 2. Частота выявления ДНК и антигенов *M. pneumoniae* у пациентов до и после лечения азитромицином

Table 2. The frequency of detection of *M. pneumoniae* DNA and antigens in patients before and after treatment with azithromycin

Показатель	Всего пациентов, абс. (%)	Положительные пробы в РАГА, абс. (%)	ДНК в сыворотке крови (ПЦР), абс. (%)	ДНК в ЦИК (ПЦР), абс. (%)	Антигены в ЦИК РИФ, абс. (%)
До лечения	47 (100)	38 (80,9)	4 (8,5)*	13 (27,7)	30 (63,8)
p, χ^2 (тест МакНемара)		< 0,001	0,318	0,003	< 0,001
После лечения	47 (100)	15 (31,9)	3 (6,4) *	4 (8,5)*	15 (31,9)

Примечание: * – исследование небольших чисел не дает устойчивые значимые результаты

Таблица 3. Частота выявления ДНК и антигенов *M. hominis* у пациентов до и после лечения азитромицином

Table 3. The frequency of detection of *M. hominis* DNA and antigens in patients before and after treatment with azithromycin

Показатель	Всего пациентов	Положительные пробы в РАГА, абс. (%)	ДНК в сыворотке крови (ПЦР), абс. (%)	ДНК в ЦИК (ПЦР), абс. (%)	Антигены в ЦИК РИФ, абс. (%)
До лечения, n (%)	47 (100)	31 (66,0)	16 (34,0)	23 (48,9)	33 (70,2)
p, χ^2 (тест МакНемара)		< 0,001	0,009	0,009	< 0,001
После лечения, n (%)	47 (100)	12 (25,5)	9 (19,1)	16 (34,0)	11 (23,4)

повторного курса лечения. Уникальным исследованием явился случай обнаружения в составе ЦИК ДНК микоплазмы у ребенка, который в течение 2017-2019 гг. проходил шестикратное обследование по поводу БА. В течение всех сроков исследования, даже после проведения этиотропной терапии, у него упорно обнаруживались ЦИК, содержащие ДНК *M. hominis*.

Заключение

При микоплазменной инфекции часто наблюдается длительная персистенция антигенов микоплазм в составе иммунных комплексов. Для определения тактики ведения пациентов с длительной антигенемией и совершенствования методов контроля терапии микоплазменной инфекции показано определение специфических антигенов и ДНК в свободном и в связанном с ЦИК состоянии.

Комплексное обследование больных позволяет улучшить выявление микоплазменной инфекции при БА, контролировать ее течение. Использование макролидов в комплексе лечения БА, ассоциированной с микоплазменной инфекцией, значительно улучшает течение и прогноз заболевания у детей.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

- Агафонова О. В., Гриценко Т. А., Богданова Ю. В., Булгакова С. В., Косыкова Ю. А., Давыдкин И., Данилова О. Е., Дзюбайло А. В., Дьячков В. А., Захарова Н. О., Золотовская И. А., Колсанов А. В., Котельников Г. П., Кривова С. П., Кудлай Д. А., Купаев В. И., Куртов И. В., Лебедева Е. А., Мензул Е. В., Назаркина И. М. и др. Поликлиническая терапия: учебник / под ред. Давыдкина И. Л., Шукина Ю. В. - 2-е изд., перераб. и доп. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. - 840 с. - ISBN 978-5-9704-5545-6.
- Бархатова О. И., Андреевская С. Г., Алексеева Н. В., Жуховицкий В. Г., Раковская И. В. Образование биопленки in vitro возбудителем респираторного микоплазмоза *Mycoplasma pneumoniae* // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. - 2019. - № 3. - С. 122-127.
- Горина Л. Г., Раковская И. В., Бархатова О. И., Гончарова С. А. Этиологическая расшифровка вспышки внебольничной пневмонии, вызванной *Mycoplasma pneumoniae* // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. - 2014. - № 6. - С. 117-120.
- Горина Л. Г., Раковская И. В., Бархатова О. И., Гончарова С. А., Левина Г. А., Крылова Н. А. Циркулирующие иммунные комплексы как депо сохранения клеточных компонентов микоплазм // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. - 2013. - № 2. - С. 74-82.
- Горина Л. Г., Гончарова С. А., Игумнов А. В. Лабораторная диагностика микоплазмозов человека // Вестник АМН СССР. - 1991. - № 6. - С. 44-47.
- Мамаев А. Н., Кудлай Д. А. Статистические методы в медицине. - М.: Практическая медицина, 2021. - 136 с. ISBN 978-5-98811-635-6.
- Эйдельштейн И. А., Эйдельштейн М. В., Романов А. В., Зайцев А. А., Раковская И. В., Бархатова О. И. и др. Четыре случая выявления мутаций в гене 23S рРНК *Mycoplasma pneumoniae*, выделенных от военнослужащих с пневмонией, находящихся на лечении в военном госпитале // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. - 2017. - Т. 19, № 3. - С. 248-253.
- Alane Blythe C. Dy, Sasipa Tanyaratsrisakul, Dennis R. Voelker2 and Julie G Ledford. The emerging roles of surfactant protein-A in asthma // J. Clin. Cell. Immunol. - 2018. - Vol. 9, № 4. - 553. DOI: 10.4172/2155-9899.1000553.

REFERENCES

В то же время необходимо учитывать возможность длительной персистенции микоплазм в форме «мини-колоний», резистентных к большинству используемых антибиотиков.

Таким образом, можно констатировать, что причиной неконтролируемого течения БА у детей может являться недооценка влияния инфекционного фактора. Микоплазменная инфекция поддерживает аллергическое воспаление в дыхательных путях при БА. Длительная персистенция микоплазм может являться причиной хронического течения патологического процесса с периодическими обострениями. Для определения тактики ведения пациентов с длительной антигенемией и совершенствования контроля лечения микоплазменной инфекции необходимо знать, персистируют ли в организме живые клетки или сохраняются антигены погибших клеток. Важную роль в патогенезе БА играют иммунные комплексы, являющиеся депо длительного хранения не только антигенов, но и живых микроорганизмов. Комплексный подход к диагностике значительно повышает эффективность лечения микоплазменной инфекции макролидами у детей раннего и дошкольного возраста и позволяет улучшить течение и прогноз БА.

- Agafonova O.V., Gritsenko T.A., Bogdanova Yu.V., Bulgakova S.V., Kosyakova Yu.A., Davydkin I., Danilova O.E., Dzyubaylo A.V., Dyachkov V.A., Zakharova N.O., Zolotovskaya I.A., Kolsanov A.V., Kotelnikov G.P., Krivova S.P., Kudlay D.A., Kupaev V.I., Kurtov I.V., Lebedeva E.A., Menzul E.V., Nazarkina I.M. et al. *Poliklinicheskaya Terapiya. Uchebnik*. [Polyclinic therapy. Handbook]. Davydkin I.L., Schukin Yu.V., eds., 2nd edition, reviewed and supplemented, Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2020, 840 p. ISBN 978-5-9704-5545-6.
- Barkhatova O.I., Andreevskaya S.G., Alekseeva N.V., Zhukhovitskiy V.G., Rakovskaya I.V. In vitro biofilm formation by *Mycoplasma pneumoniae*, the germ causing respiratory mycoplasmosis. *Molekulyarnaya Genetika, Mikrobiologiya i Virusologiya*, 2019, no. 3, pp. 122-127. (In Russ.)
- Gorina L.G., Rakovskaya I.V., Barkhatova O.I., Goncharova S.A. Etiological interpretation of the outbreak of community-acquired pneumonia caused by *Mycoplasma pneumoniae*. *Journal Mikrobiologii, Epidemiologii i Immunobiologii*, 2014, no. 6, pp. 117-120. (In Russ.)
- Gorina L.G., Rakovskaya I.V., Barkhatova O.I., Goncharova S.A., Levina G.A., Krylova N.A. Circulating immune complexes as a depot for preservation of cellular components of mycoplasma. *Journal Mikrobiologii, Epidemiologii i Immunobiologii*, 2013, no. 2, pp. 74-82. (In Russ.)
- Gorina L.G., Goncharova S.A., Igumnov A.V. Laboratory diagnostics of human mycoplasmosis. *Vestnik AMN SSSR*, 1991, no. 6, pp. 44-47. (In Russ.)
- Mamaev A.N., Kudlay D.A. *Statisticheskiye metody v meditsine*. [Statistical methods in medicine]. Moscow, Prakticheskaya Meditsina Publ., 2021, 136 p. ISBN 978-5-98811-635-6.
- Eydelshtein I.A., Eydelshteyn M.V., Romanov A.V., Zaytsev A.A., Rakovskaya I.V., Barkhatova O.I. et al. Four cases of detecting mutations in the 23S rRNA gene of *Mycoplasma pneumoniae* isolated from military personnel with pneumonia being treated in a military hospital. *Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya*, 2017, vol. 19, no. 3, pp. 248-253. (In Russ.)
- Alane Blythe C. Dy, Sasipa Tanyaratsrisakul, Dennis R. Voelker2 and Julie G Ledford. The emerging roles of surfactant protein-A in asthma. *J. Clin. Cell. Immunol.*, 2018, vol. 9, no. 4, 553. doi: 10.4172/2155-9899.1000553.

9. Maselli D. J., Medina J. L., Brooks E. G., Coalson J. J., Kannan T. R., Winter V. T. et al. The immunopathologic effects of *Mycoplasma pneumoniae* and community-acquired respiratory distress syndrome toxin. A primate model // *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* – 2018. – Vol. 58, № 2. – P. 53-260. DOI: 10.1165/rcmb.2017-0006OC.
10. Medjo B., Atanaskovic-Markovic M., Nikolic D., Radic S., Lazarevic I., Cirkovic I. et al. Increased serum interleukin-10 but not interleukin-4 level in children with *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia // *J. Trop. Pediatr.* – 2017. – Vol. 63, № 4. – P. 294-300. DOI:1093/tropej/fmw091.PMID: 28057814.
11. Medina J. L., Brooks E. G., Chaparro A., Dube P. H. *Mycoplasma pneumoniae* CARDS toxin elicits a functional IgE response in Balb/c mice // *PLoS One.* – 2017. – Vol. 12, № 2. – P. e0172447. DOI: 10.1371/journal.pone.0172447.
12. Rakovskaya I. V., Ermolaeva S. A., Levina G. A., Barkhatova O. I., Mukhachev A. Y., Andreevskaya S. G. et al. Microcolonies: a novel morphological form of pathogenic *Mycoplasma* spp. // *J. Med. Microbiol.* – 2019. – Vol. 68, № 12. – P. 1747-1758. DOI: 10.1099/jmm.0.001081.
13. Ramasamy K., Balasubramanian S., Manickam K., Pandrangi L., Taylor A. B., Hart P. J. et al. *Mycoplasma pneumoniae* community-acquired respiratory distress syndrome toxin uses a Novel KELED sequence for retrograde transport and subsequent cytotoxicity // *mBio.* – 2018. – Vol. 9, № 1. – P. e01663-17. DOI: 10.1128/mBio.01663-17.
14. Schaunaman N., Sanchez A., Dimasuy K. G., Pavelka N., Numata M., Alam R. et al. Interleukin 1 Receptor-Like 1 (IL1RL1) promotes airway bacterial and viral infection and inflammation // *Infect. Immun.* – 2019. – Vol. 87, № 7. – P. e00340-19. DOI: 10.1128/IAI.00340-19.
15. Søndergaard M. J., Friis M. B., Hansen D. S., Jørgensen I. M. Clinical manifestations in infants and children with *Mycoplasma pneumoniae* infection // *PLoS One.* – 2018. – Vol. 13, № 4. – P. e0195288. DOI: 10.1371/journal.pone.0195288.
16. Sun W., Pan L., Zhang W. Risk Factors for readmission of children hospitalized with acute asthma attacks in South China // *J. Asthma.* – 2019. – № 29. – P. 1-10. DOI: 10.1080/02770903.2019.1705334.
17. Totten A. H., Xiao L., Luo D., Briles D., Hale J. Y., Crabb D. M. et al. Allergic airway sensitization impairs antibacterial ige antibody responses during bacterial respiratory tract infections // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2019. – Vol. 143, № 3. – P. 1183-1197.e7. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.07.021.
18. Wood P. R., Kampschmidt J. C., Dube P. H., Cagle M. P., Chaparro P., Ketchum N. S. et al. *Mycoplasma pneumoniae* and health outcomes in children with asthma // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* – 2017. – Vol. 119, № 2. – P. 146-152. e2. DOI: 10.1016/j.anai.2017.05.022.
19. Ye Q., Mao J. H., Shu Q., Shang S. Q. *Mycoplasma pneumoniae* induces allergy by producing P1-specific immunoglobulin E // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* – 2018. – Vol. 121, № 1. – P. 90-97. DOI: 10.1016/j.anai.2018.03.014.
20. Yuan C., Min F. M., Ling Y. J., Li G., Ye H. Z., Pan J. H. et al. Clinical characteristics and antibiotic resistance of *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in hospitalized chinese children // *Comb. Chem. High Throughput Screen.* – 2018. – Vol. 21, № 10. – P. 749-754. DOI: 10.2174/138620732266619011112946.
9. Maselli D.J., Medina J.L., Brooks E.G., Coalson J.J., Kannan T.R., Winter V.T. et al. The immunopathologic effects of *Mycoplasma pneumoniae* and community-acquired respiratory distress syndrome toxin. A primate model. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.*, 2018, vol. 58, no. 2, pp. 53-260. doi: 10.1165/rcmb.2017-0006OC.
10. Medjo B., Atanaskovic-Markovic M., Nikolic D., Radic S., Lazarevic I., Cirkovic I. et al. Increased serum interleukin-10 but not interleukin-4 level in children with *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. *J. Trop. Pediatr.*, 2017, vol. 63, no. 4, pp. 294-300. DOI:1093/tropej/fmw091.PMID: 28057814.
11. Medina J.L., Brooks E.G., Chaparro A., Dube P.H. *Mycoplasma pneumoniae* CARDS toxin elicits a functional IgE response in Balb/c mice. *PLoS One*, 2017, vol. 12, no. 2, pp. e0172447. doi: 10.1371/journal.pone.0172447.
12. Rakovskaya I.V., Ermolaeva S.A., Levina G.A., Barkhatova O.I., Mukhachev A.Y., Andreevskaya S.G. et al. Microcolonies: a novel morphological form of pathogenic *Mycoplasma* spp.. *J. Med. Microbiol.*, 2019, vol. 68, no. 12, pp. 1747-1758. doi: 10.1099/jmm.0.001081.
13. Ramasamy K., Balasubramanian S., Manickam K., Pandrangi L., Taylor A.B., Hart P.J. et al. *Mycoplasma pneumoniae* community-acquired respiratory distress syndrome toxin uses a Novel KELED sequence for retrograde transport and subsequent cytotoxicity. *mBio*, 2018, vol. 9, no. 1, pp. e01663-17. doi: 10.1128/mBio.01663-17.
14. Schaunaman N., Sanchez A., Dimasuy K.G., Pavelka N., Numata M., Alam R. et al. Interleukin 1 Receptor-Like 1 (IL1RL1) promotes airway bacterial and viral infection and inflammation. *Infect. Immun.*, 2019, vol. 87, no. 7, pp. e00340-19. doi: 10.1128/IAI.00340-19.
15. Søndergaard M.J., Friis M.B., Hansen D.S., Jørgensen I.M. Clinical manifestations in infants and children with *mycoplasma pneumoniae* infection. *PLoS One*, 2018, vol. 13, no. 4, pp. e0195288. doi: 10.1371/journal.pone.0195288.
16. Sun W., Pan L., Zhang W. Risk Factors for readmission of children hospitalized with acute asthma attacks in South China. *J. Asthma*, 2019, no. 29, pp. 1-10. doi: 10.1080/02770903.2019.1705334.
17. Totten A.H., Xiao L., Luo D., Briles D., Hale J.Y., Crabb D.M. et al. Allergic airway sensitization impairs antibacterial ige antibody responses during bacterial respiratory tract infections. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2019, vol. 143, no. 3, pp. 1183-1197.e7. doi: 10.1016/j.jaci.2018.07.021.
18. Wood P.R., Kampschmidt J.C., Dube P.H., Cagle M.P., Chaparro P., Ketchum N.S. et al. *Mycoplasma pneumoniae* and health outcomes in children with asthma. *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, 2017, vol. 119, no. 2, pp. 146-152. e2. doi: 10.1016/j.anai.2017.05.022.
19. Ye Q., Mao J.H., Shu Q., Shang S.Q. *Mycoplasma pneumoniae* induces allergy by producing P1-specific immunoglobulin E. *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, 2018, vol. 121, no. 1, pp. 90-97. doi: 10.1016/j.anai.2018.03.014.
20. Yuan C., Min F.M., Ling Y.J., Li G., Ye H.Z., Pan J.H. et al. Clinical characteristics and antibiotic resistance of *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in hospitalized chinese children. *Comb. Chem. High Throughput Screen*, 2018, vol. 21, no. 10, pp. 749-754. doi: 10.2174/138620732266619011112946.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н. Ф. Гамалеи» МЗ РФ,
123098, Москва, ул. Гамалеи, 18.
Тел.: 8 (499) 190-43-68.

Горина Луиза Георгиевна

доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник
лаборатории микоплазм и L-форм бактерий.
E-mail: lugor@bk.ru

Раковская Ирина Валентиновна

доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник,
заведующая лабораторией микоплазм и L-форм бактерий.
E-mail: rakovskaya35@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

National Research Center for Epidemiology and Microbiology
Named after Honorary Academician N.F. Gamaleya,
18, Gamaleya St.,
Moscow, 123098.
Phone: +7(499) 190-43-68.

Luiza G. Gorina

Doctor of Biological Sciences, Leading Researcher
of Laboratory of *Mycoplasma* and L-forms of Bacteria.
Email: lugor@bk.ru

Irina V. Rakovskaya

Doctor of Biological Sciences, Leading Researcher,
Head of Laboratory of *Mycoplasma* and L-forms of Bacteria.
Email: rakovskaya35@mail.ru

Гончарова Светлана Александровна

кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории микоплазм и L-форм бактерий.

Бархатова Ольга Ивановна

кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории микоплазм и L-форм бактерий.

Крылова Наталья Алексеевна

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова МЗ РФ, кандидат медицинских наук, доцент кафедры детских болезней КИДЗ им. Н. Ф. Филатова.

119991, г. Москва, ул. Трубецкая д. 8, стр. 2.

Тел.: 8 (495) 609-14-00.

E-mail. nat.seliverstova@mail.ru

Svetlana A. Goncharova

Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher of Laboratory of Mycoplasma and L-forms of Bacteria

Olga I. Barkhatova

Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher of Laboratory of Mycoplasma and L-forms of Bacteria

Natalya A. Krylova

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Pediatric Diseases Department, Children of Pediatric Health Clinical Institute named after N.F. Filatov

8, Bd. 2, Trubetskaya St., Russia Moscow, 119991.

Phone: +7 (495) 609-14-00.

Email. nat.seliverstova@mail.ru

Поступила 24.10.2020.

Submitted as of 24.10.2020

ВЫЗОВ

привычному подходу

ТИВИКАЙ — ингибитор интегразы ВИЧ второго поколения¹, бросающий вызов привычному подходу

- Мощное и стойкое снижение вирусной нагрузки²⁻⁵
- Высокий барьер для развития резистентности²⁻⁵
- Низкая частота лекарственных взаимодействий^{6,7,8}



Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Тивикай
Торговое наименование препарата: Тивикай/Tivikay. **Регистрационный номер:** ЛП-002536. **МНН:** долутеграви́р/dolutegravir. **Лекарственная форма:** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка содержит: активное вещество: долутеграви́р натрия 52,6 мг (эквивалентно 50 мг долутеграви́ра). **Показания к применению:** Лечение ВИЧ-1 инфекции у взрослых и детей с 12 лет и массой тела 40 кг и более в составе комбинированной антиретровирусной терапии. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к долутегравиру или любому другому компоненту, входящему в состав препарата. Одновременный прием с дофетилдомом, пилсикаинидом или фампридином (также известным как дальфампридин), детский возраст до 12 лет и массой тела менее 40 кг. **С осторожностью:** Печеночная недостаточность тяжелой степени (класс С по шкале Чайлд-Пью); при одновременном применении с лекарственными препаратами (рецептурными и безрецептурными), которые могут изменить действие препарата Тивикай, либо лекарственными препаратами, действие которых может измениться под действием препарата Тивикай. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания:** Долутеграви́р следует применять во время беременности только в том случае, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Женщинам, способным к деторождению, необходимо пройти тест на беременность до начала применения долутеграви́ра и рекомендуется использовать эффективные методы контрацепции на всем протяжении терапии. При планировании беременности или подтверждении беременности в течение первого триместра на фоне применения долутеграви́ра следует оценить риски и пользу продолжения приема долутеграви́ра по сравнению с переходом на другой режим антиретровирусной терапии и рассмотреть возможность перехода на альтернативный режим терапии. ВИЧ-инфицированным женщинам по возможности рекомендован отказ от грудного вскармливания во избежание возможности передачи ВИЧ-инфекции ребенку. **Способ применения и дозы:** Препарат Тивикай можно принимать независимо от приема пищи. **Взрослым (от 18 лет и старше)** пациентам без резистентности к ингибиторам интегразы (ИИИ) рекомендованная доза препарата Тивикай - 50 мг 1 раз в сутки; при одновременном применении с эфавирензом, неврирапином, рифампицином и тиразонови́ром в сочетании с ритонави́ром - 50 мг 2 раза в сутки; пациентам с резистентностью к ИИИ (документированной или подозреваемой клинически) - 50 мг 2 раза в сутки. **Детям** в возрасте от 12 до 18 лет и массой тела 40 кг и более, которые ранее не получали лечение ИИИ, рекомендованная доза препарата Тивикай - 50 мг 1 раз в сутки. Недостаточно данных для рекомендации дозы препарата Тивикай детям в возрасте от 12 до 18 лет с резистентностью к ИИИ. **Побочные действия:** Головная боль, тошнота, диарея, бессонница, необычные сновидения, депрессия, головокружение, рвота, метеоризм, боль в верхних отделах живота, боль в области живота, дискомфорт в области живота, сыпь, зуд, утомляемость, повышение активности АЛТ, АСТ, КФК, гиперчувствительность, синдром восстановления иммунитета, оппортунистические инфекции, суицидальное мышление или попытка суицида (особенно у пациентов с депрессией или психическими заболеваниями в анамнезе). В течение первой недели лечения препаратом Тивикай отмечалось повышение концентрации креатинина сыворотки крови, которое сохранялось в течение 48 недель. Данное изменение не считается клинически значимым, поскольку оно не отражает изменения скорости клубочковой фильтрации. **Передозировка:** Данные о передозировке препарата Тивикай ограничены. Специфическое лечение передозировки отсутствует. **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами:** Долутеграви́р выводится, главным образом, путем метаболизма УДФ-ГТ1А1. Долутеграви́р также является субстратом УДФ-ГТ1А3, УДФ-ГТ1А9, СУР3А4, Ррр и ВСРР; поэтому лекарственные препараты, которые индуцируют данные ферменты или переносчики, теоретически могут снижать концентрацию долутеграви́ра в плазме крови и уменьшать его терапевтический эффект. Одновременное применение препарата Тивикай и других лекарственных препаратов, которые ингибируют

УДФ-ГТ1А1, УДФ-ГТ1А3, УДФ-ГТ1А9, СУР3А4 и/или Ррр, может повысить концентрацию долутеграви́ра в плазме крови. Рекомендованная доза препарата Тивикай составляет 50 мг 2 раза в сутки при одновременном применении с этравиринем (без усиления ингибиторами протеазы), эфавирензом, неврирапином, тиразонови́ром/ритонави́ром, рифампицином, карбамазепином, фенитоином, фенобарбиталом и препаратами зверобоя продырявленного. Рекомендуется применять препарат Тивикай за 2 часа до или через 6 часов после применения антацидов, содержащих поливалентные катионы, а также кальцийсодержащих или железосодержащих препаратов, поливитаминных препаратов. Препарат Тивикай повышает концентрации метформина. **Особые указания:** При применении ИИИ, в том числе препарата Тивикай, регистрировались реакции гиперчувствительности. Следует принять во внимание, что у ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих АРТ, в том числе препарат Тивикай, может возникнуть воспалительная реакция на бессимптомные или остаточные оппортунистические инфекции, обычно во время начала АРТ у пациентов с тяжелым иммунодефицитом; могут развиваться оппортунистические инфекции либо другие осложнения ВИЧ-инфекции. Возможно применение долутеграви́ра в составе двухкомпонентной терапии с рилпивиринем для лечения инфекции ВИЧ-1 у пациентов с вирусологической супрессией (РНК ВИЧ-1 < 50 копий/мл) только при отсутствии известной или подозреваемой резистентности к любому из компонентов АРТ. Возможно применение долутеграви́ра в составе двухкомпонентной терапии с ламивуди́ном для лечения инфекции ВИЧ-1 только при отсутствии известной или подозреваемой резистентности к препаратам класса ингибиторов интегразы или к ламивуди́ну. **Форма выпуска:** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг. По 30 таблеток, покрытых пленочной оболочкой, в непрозрачный флакон белого цвета из полиэтилена высокой плотности, снабженный полиэтиленовой термолабильной пленкой и навинчивающейся крышкой из полипропилена с защитой от вскрытия детьми. По 1 флакону вместе с инструкцией по применению в пачку картонную. **Условия отпуска:** По рецепту.

Перед применением следует ознакомиться с полной версией инструкции по медицинскому применению препарата. Если Вы хотите сообщить о нежелательном явлении на фоне применения продуктов GSK, пожалуйста, обратитесь по адресу: 125167, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 37а, к. 4, БЦ «Ариус III» – АО «АксисСмитКлайн Трейдинг»; или телефону: +7 495 777-89-00, факс +7 495 777-89-04; или по электронной почте: EAEU.PV4customers@gsk.com, или в Федеральную службу по надзору в сфере здравоохранения по адресу: 109074, г. Москва, Славянская площадь, 4, стр.1, или телефону: +7 495 698-45-38, +7 495 578-02-30, или по электронной почте: pharm@roszdravnadzor.ru.

Материал предназначен для медицинских и фармацевтических работников. Перед применением следует ознакомиться с полной версией инструкции по медицинскому применению препарата.

Литература: 1. Hoffmann C, J.Rockstroh. HIV 2015/16; Medizin Fokus Verlag, Hamburg – 2015, 776. 2. Walmsley S et al. N Engl J Med. 2013; 369(19):1807-1818. 3. Clotet B et al, on behalf of the ING114915 Study Team. Lancet. 2014; 383(9936):2222-2231. 4. Raffi F et al. Lancet. 2013; 381(9868):735-743.5. Cahn P et al. Lancet. 2013; 382(9893):700-708. 6. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Тивикай. Регистрационное удостоверение ЛП 002536 от 10.03.2020. 7. University of Liverpool. Drug interactions chart. <http://www.hiv-druginteractions.org> (дата обращения: 14.10.2019). 8. Shah BM et al. Pharmacotherapy. 2013;33(10):1107-16.

PM-RU-DLT-ADVT-200007_ноябрь 2020
Реклама



Материал предназначен для специалистов здравоохранения



Товарный знак принадлежит группе компаний ViiV Healthcare или используется по лицензии группой компаний ViiV Healthcare © Группа компаний ViiV Healthcare или ее лицензиар, 2020