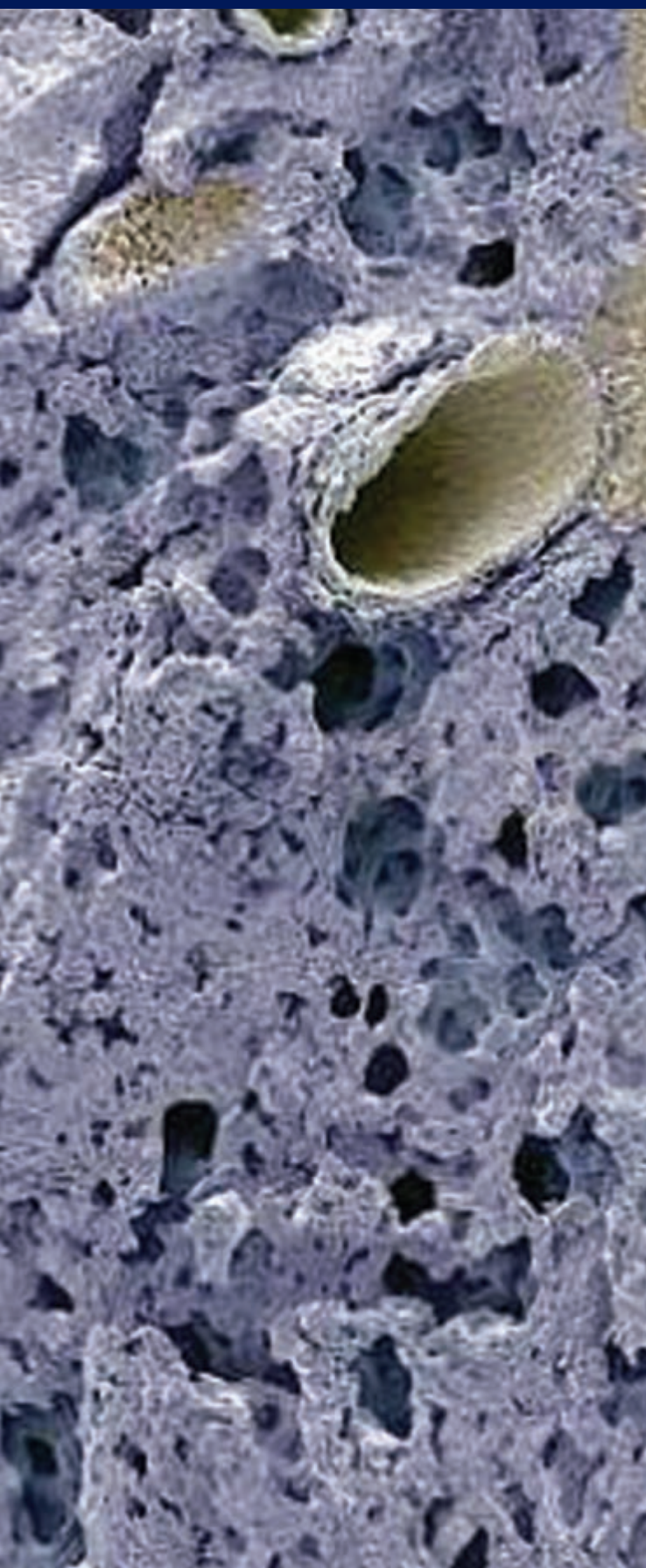


CONSILIUM MEDICUM [пульмонология | ЛОР]

ОСНОВАННАЯ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ МЕДИЦИНА ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ



Бронхообструктивные синдромы.
Врачебная тактика

Рациональная фармакотерапия
заболеваний респираторного тракта.
Проблемы. Особенности.
Рекомендации

Биологические маркеры
респираторной патологии.
Клиническое значение

Современные подходы к лечению
и профилактике заболеваний
ЛОР-органов

Папилломатоз гортани. Генетические
исследования и моделирование
степени тяжести болезни

Тенденции в лечении острой
сенсоневральной тугоухости

Лазерная хирургия
в оториноларингологии

Редакционный совет

№11, том 16, 2014 г.

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

Авторы, присылающие статьи для публикации, должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским договором. Информация на сайте www.hrmp.ru.

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

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

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



объединённая редакция

Телефон/факс: +7 (499) 500–38–83
E-mail: or@hrmp.ru

Медицинский директор:

Б.А. Филимонов

Исполнительный директор:

Э.А. Батова

Научные редакторы:

А.В. Шухова (руководитель отдела),

М.Б. Капелович, Е.В. Наумова,

Д.А. Катаев

Арт-директор:

Э.А. Шадзевский



MEDIAMEDICA

ММА «МедиаМедика»

Адрес: 115054, Москва,

Жуков проезд, стр. 19

Почтовый адрес: 127055, Москва, а/я 37

Телефон/факс: +7(495) 926-2983

E-mail: media@con-med.ru

Электронная версия: www.con-med.ru

Директор:

Т.Л. Скоробогат

tatiana@con-med.ru

Менеджер по работе с ключевыми

клиентами:

Н.А. Зуева

nelly@con-med.ru

Директор по рекламе:

Н.М. Сурова

Менеджеры по рекламе:

Т.А. Романовская, С.Ю. Шулыгина,

Е.Д. Кандина, А.С. Баринава

Менеджер по работе с подписчиками:

Телефон: +7 (495) 926-2983 (доб. 125)

E-mail: subscribe@con-med.ru

Акушерство и гинекология

И.А. Аполихина

И.В. Кузнецова

А.Д. Макацария

В.Н. Прилепская

В.Н. Серов

В.П. Сметник

Аллергология и иммунология

Н.И. Ильина

Е.С. Феденко

Р.М. Хаитов

Ангиология

В.Ю. Богачев

И.А. Золотухин

В.М. Кошкин

А.В. Покровский

Ю.М. Стойко

Анестезиология и интенсивная терапия

А.В. Бутров

Б.Р. Гельфанд

И.В. Молчанов

В.А. Руднов

А.И. Салтанов

Л.Е. Цыпин

Е.М. Шифман

Внутренние болезни

О.М. Драпкина

Л.Б. Лазебник

А.Л. Сыркин

Гастроэнтерология и гепатология

Ю.В. Васильев

В.Т. Ивашкин

А.В. Калинин

И.В. Маев

О.Н. Минускин

М.Ю. Надинская

А.И. Парфенов

С.Д. Подымова

П.Л. Щербаков

Гематология

А.Г. Румянцев

Гериатрия

Л.И. Дворецкий

Ю.В. Конев

Дерматология и венерология

В.И. Кисина

Н.Г. Кочергин

Ю.К. Скрипкин

С.М. Федоров

А.А. Халдин

Инфекции и антимикробная терапия

Н.В. Белобородова

В.Б. Белобородов

И.И. Деревянко

С.В. Сидоренко

С.В. Яковлев

Кардиология

Ю.Н. Беленков

Ю.А. Бунин

М.А. Гуревич

А.И. Мартынов

О.Д. Остроумова

Б.А. Сидоренко

С.Н. Терещенко

И.Е. Чазова

Е.В. Шляхто

Клиническая фармакология

Ю.Б. Белоусов

А.Л. Верткин

Т.Е. Морозова

Е.А. Ушкालова

Е.В. Ших

Неврология и нейрохирургия

А.Н. Бойко

О.В. Воробьева

Е.И. Гусев

И.В. Дамулин

Т.Л. Демина

П.Р. Камчатнов

В.В. Крылов

О.С. Левин

Л.Б. Лихтерман

В.И. Скворцова

А.И. Федин

Н.Н. Яхно

Неотложная помощь

Б.М. Блохин

Нефрология

Л.В. Козловская

Н.А. Мухин

Онкология

А.М. Гарин

И.В. Поддубная

Оториноларингология

М.Р. Богомилский

С.Я. Косяков

А.И. Крюков

А.С. Лопатин

А.Ю. Овчинников

Педиатрия и детская хирургия

А.А. Баранов

Н.Н. Ваганов

Н.А. Геппе

О.В. Зайцева

И.Н. Захарова

Ю.Ф. Исаков

Н.А. Коровина

В.А. Ревякина

Г.А. Самсыгина

В.К. Таточенко

В.Ф. Учайкин

Профессиональные болезни

С.А. Бабанов

В.В. Косарев

Психиатрия и наркология

Ю.А. Александровский

Н.Н. Иванец

А.Б. Смулевич

Пульмонология

С.Н. Авдеев

А.С. Белевский

А.А. Визель

М.М. Илькович

Н.П. Княжеская

В.Е. Ноников

С.И. Овчаренко

А.И. Синопальников

А.Г. Чучалин

Ревматология

Н.В. Бунчук

Е.Л. Насонов

Н.А. Шостак

Стоматология и челюстно-лицевая хирургия

И.М. Макеева

Е.А. Скатова

Урология

Ю.Г. Аляев

Л.М. Горилловский

К.И. Забиров

О.Б. Лоран

Д.Ю. Пушкарь

Фтизиатрия

С.Е. Борисов

В.Ю. Мишин

Е.И. Шмелев

Хирургия

М.Д. Дибиров

А.И. Кириенко

В.П. Кочуков

Эндокринология

Ан.А. Александров

А.С. Аметов

И.И. Дедов

И.Ю. Демидова

Г.А. Мельниченко

Е.А. Трошина

В.В. Фадеев

М.В. Шестакова

СОДЕРЖАНИЕ

РЕСПИРАТОРНАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Антибактериальная терапия инфекционных обострений ХОБЛ: место левофлоксацина Л.И.Дворецкий	5
---	---

Терапия хронической обструктивной болезни легких: возможности индакатерола Н.П.Княжеская	13
---	----

Антилейкотриеновые препараты в лечении бронхиальной астмы И.А.Баранова	18
---	----

ОБЗОРЫ И РЕКОМЕНДАЦИИ

Клиническое значение мозгового натрийуретического пептида у больных с хронической обструктивной болезнью легких Н.А.Кароли, А.В.Бородкин, М.А.Курносова, А.П.Ребров	23
--	----

Нарушения функции внешнего дыхания при сочетанном течении ХОБЛ и ИБС Г.Л.Игнатова, В.Н.Антонов, О.В.Родионова	28
--	----

Резолюция Саммита специалистов по антимикробной терапии	33
---	----

Биологические маркеры воспаления при внебольничной пневмонии А.А.Зайцев, Ю.В.Овчинников, Т.В.Кондратьева	36
---	----

РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Противовоспалительное действие фенспирида А.В.Безлепко, Е.А.Безлепко	42
---	----

Современные подходы к лечению и профилактике воспалительных заболеваний верхних отделов дыхательных путей В.М.Свиштушкин, Д.М.Мустафаев	48
--	----

Антибактериальная терапия и профилактика обострений хронической обструктивной болезни легких А.А.Зайцев, А.И.Синопальников	51
---	----

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИИ

Генетическая ассоциация аллели DQB1 0301 HLA с папилломатозом гортани О.М.Колесникова	55
--	----

Современные тенденции в лечении острой сенсоневральной тугоухости А.Г.Атанесян	57
---	----

Безопасность анестезиологического обеспечения микрохирургических вмешательств в гортани Л.В.Колотилов, С.А.Карпищенко, В.Е.Павлов	64
--	----

Роль конусно-лучевой компьютерной томографии в диагностике дисфункции носового клапана А.Н.Александров, А.Э.Шахназаров, А.Ю.Пинежская	68
--	----

Полипозный риносинусит: современный подход к лечению Д.Л.Ялымова, В.В.Вишняков, И.В.Сосновская	69
---	----

Лазерная хирургия в оториноларингологии С.А.Карпищенко, М.А.Рябова, М.Ю.Улупов	73
---	----

Адгезивный отит как следствие воспалительных заболеваний носоглотки и среднего уха Е.А.Левина	77
--	----

CONTENTS

RESPIRATORY PHARMACOLOGY

Antibiotic therapy of infectious exacerbations of COPD: a place of levofloxacin L.I.Dvoretzky	5
--	---

COPD therapy: indacaterol possibilities N.P. Knyazheskaya	13
--	----

Antileukotriene drugs in the treatment of bronchial asthma I.A.Baranova	18
--	----

REVIEWS AND RECOMMENDATIONS

The clinical significance of brain natriuretic peptide in patients with chronic obstructive pulmonary disease N.A.Karoli, A.V.Borodkin, M.A.Kurnosova, A.P.Rebrov	23
--	----

Violations of respiratory function in the combined chronic obstructive pulmonary disease and coronary heart disease G.L.Ignatova, V.N.Antonov, O.V.Rodionova	28
---	----

Antimicrobial therapy practioners Summit resolution	33
---	----

Biological markers of inflammation in community-acquired pneumonia A.A.Zaytsev, Yu.V.Ovchinnikov, T.V.Kondrateva	36
---	----

RATIONAL PHARMACOTHERAPY

Anti-inflammatory effect of fenspiridum A.V.Bezlepko, E.A.Bezlepko	42
---	----

Modern approaches to the treatment and prevention of inflammatory diseases of the upper respiratory tract V.M.Svistushkin, D.M.Mustafayev	48
--	----

Antibacterial therapy and prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease A.A.Zaytsev, A.I.Sinopalnikov	51
---	----

MODERN OTORHINOLARYNGOLOGY AND ITS TOPICAL PROBLEMS

The genetic association of HLA alleles DQB1 0301 with laryngeal papillomatosis O.M.Kolesnikova	55
---	----

Current trends in the treatment of acute sensorineural deafness A.G.Atanesian	57
--	----

Anesthesiological support safety of microsurgical operations in the larynx L.V.Kolotilov, S.A.Karpischenko, V.E.Pavlov	64
---	----

The role of cone beam computed tomography in the diagnosis of nasal valve dysfunction A.N.Aleksandrov, A.E.Shahnazarov, A.Yu.Pinezhskaya	68
---	----

Polypoid rhinosinusitis: a modern approach to treatment D.L.Yalymova, V.V.Vishnyakov, I.V.Sosnovskaya	69
--	----

Laser surgery in otolaryngology S.A.Karpischenko, M.A.Ryabova, M.Y. Ulupov	73
---	----

Adhesive otitis as a consequence of inflammatory diseases of the nasopharynx and the middle ear E.A.Levina	77
---	----

Антибактериальная терапия инфекционных обострений ХОБЛ: место левофлоксацина

Л.И.Дворецкий

ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России

Резюме

Основная причина обращения больных ХОБЛ за медицинской помощью – развитие обострений, часто требующих не только назначения дополнительной терапии, но и госпитализации. Бактериальная инфекция – ведущая причина обострения ХОБЛ. Своевременная адекватная антимикробная терапия позволяет значительно улучшить прогноз пациентов. Одним из основных критериев выбора антибиотика являются знание спектра ключевых микроорганизмов в развитии обострений ХОБЛ и вероятность этиологической роли того или иного микробного патогена в конкретной клинической ситуации. В ситуациях с высоким риском антибиотикорезистентности предпочтительнее назначение защищенных пенициллинов или респираторных фторхинолонов. К числу современных перспективных препаратов для терапии больных с обострением ХОБЛ относится левофлоксацин. Его высокая клиническая и микробиологическая эффективность при обострении ХОБЛ была продемонстрирована в крупных рандомизированных контролируемых исследованиях.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, обострение хронической обструктивной болезни легких, респираторные фторхинолоны, левофлоксацин.

Antibiotic therapy of infectious exacerbations of COPD: a place of levofloxacin

L.I.Dvoretzky

Summary

The main reason for the treatment of COPD patients for medical care is the development of exacerbations requiring not only the appointment of additional therapy, but hospitalization as well. Bacterial infection is the main cause of COPD exacerbations. Timely and appropriate antimicrobial therapy can significantly improve the patients prognosis. In situations with a high risk of antibiotic resistance it is preferable to secure the use of penicillins or respiratory fluoroquinolones. Among today's promising drugs for the treatment of patients with acute exacerbation of COPD is levofloxacin. High clinical and microbiological efficacy of this drug during exacerbation of COPD was demonstrated in large randomized controlled trials.

Key words: COPD, COPD exacerbation, respiratory fluoroquinolones, levofloxacin.

Сведения об авторе

Дворецкий Леонид Иванович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. госпитальной терапии №2 ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – заболевание, характеризующееся периодически возникающими обострениями, частота которых увеличивается с нарастанием тяжести заболевания. Каждое обострение, с одной стороны, вносит свой вклад в прогрессирование ХОБЛ, а с другой – нарушает качество жизни пациента и является одной из частых причин обращений за неотложной медицинской помощью [1]. Основными причинами обострений ХОБЛ (до 80%) являются бактериальные и вирусные респираторные патогены [2, 3]. В остальных случаях обострения возникают вследствие неинфекционных факторов, включающих атмосферные поллютанты, декомпенсацию сопутствующей патологии (сердечная недостаточность, нарушения ритма, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, хроническая почечная недостаточность и др.), лекарственные воздействия, неадекватную базисную терапию заболевания [4, 5].

Инфекционное обострение ХОБЛ можно определить как декомпенсацию респираторного статуса больного вследствие превышения порога бактериальной нагрузки бронхиальной слизи и проявляющуюся утяжелением клинической симптоматики, усилением бронхиальной обструкции и ухудшением качества жизни. Инфекционные обострения могут иметь место как у больных ХОБЛ, так и среди пациентов с хроническим бронхитом (ХБ), не сопровождающимся исходными нарушениями бронхиальной проходимости или исчезающими после купирования обострения. Поэтому в литературе принято говорить об обострениях ХОБЛ (acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease – АЕСОРD) или об обострениях не-обструктивного ХБ (acute exacerbations of chronic bronchitis – АЕСВ). Независимо от нозологической формы и функционального состояния, и в той и другой ситуациях речь идет об усилении выраженности воспалительного процесса бронхиального дерева, об-

условленного инфекцией, что и определяет терапевтическую тактику. Фактически речь всегда идет о ХБ как о воспалительном процессе (инфекционном или неинфекционном) – в одних случаях в рамках ХОБЛ, в других – без признаков бронхиальной обструкции. С учетом изложенного в дальнейшем будет использоваться аббревиатура ХБ/ХОБЛ.

Накопленный материал в виде результатов клинических, микробиологических и других исследований дает основание выделить две концепции обострений ХБ/ХОБЛ. Первая концепция «падения–подъема» предусматривает значение степени бактериальной нагрузки респираторными патогенами в развитии обострения заболевания [6]. Согласно другой концепции в основе обострения заболевания лежит появление новых штаммов респираторных патогенов [7].

Принятие решения о назначении антибактериальной терапии больным с обострением ХБ/ХОБЛ

Большой удельный вес бактериальной инфекции при обострениях ХОБЛ дает основание проводить в подобных случаях антибактериальную терапию (АТ). Однако вопрос о целесообразности и обоснованности назначения антибактериальных препаратов (АП) у данной категории пациентов до недавнего времени был отнюдь не риторическим, поскольку, как известно, многие обострения могут затихать и без назначения АП. В 2002 г. в одном из журналов в рубрике «Медицинские дебаты, основанные на доказательствах» была опубликована статья, в названии которой звучали вопрос и ответ: «Нужны ли антибиотики при обострении ХОБЛ? Нет» [8], что в известной мере отражало неоднозначность подхода к АТ при обострениях ХБ/ХОБЛ.

Полученные к настоящему времени результаты исследований, отвечающих принципам доказательной медицины, позволили говорить о преимуществах АТ при инфекционных обострениях ХБ/ХОБЛ по сравне-

нию с плацебо [9, 10]. Классическими признаками, характеризующими обострение заболевания, являются критерии, предложенные N.Anthonisen и соавт. [11]: появление или усиление одышки; увеличение объема отделяемой мокроты и усиление гнойности мокроты. Наличие всех трех указанных критериев описывается как 1-й тип, двух из них – как 2-й тип, одного – как 3-й тип обострения заболевания. Следует подчеркнуть, что наибольшая эффективность АП была отмечена у больных с 1 и 2-м типом обострений ХБ по N.Anthonisen [11], т.е. в клинических ситуациях, наиболее соответствующих инфекционным обострениям заболевания.

В более поздних плацебо-контролируемых исследованиях было показано преимущество АТ перед плацебо в виде снижения летальности, неудач в лечении и гнойности мокроты на 77, 53 и 44% соответственно [12]. В большинстве исследований по лечению обострений ХБ/ХОБЛ полученные результаты расценивались как доказанный позитивный эффект АТ, превосходящий плацебо у данной категории пациентов [13].

Выбор АП у больных с инфекционным обострением ХБ/ХОБЛ

Принятие решения о назначении АТ больному с инфекционным обострением ХБ/ХОБЛ неизбежно в первую очередь ставит вопрос о выборе АП. Оптимальным следует считать АП, отвечающий следующим основным требованиям:

- Активность АП против этиологически значимых респираторных патогенов.
- Устойчивость АП к разрушающему действию β-лактамаз.
- Минимальный уровень антибиотикорезистентности основных возбудителей обострений.
- Оптимальная фармакокинетика АП.
- Удобный режим дозирования АП.
- Безопасность и хорошая переносимость АП.

Активность АП против ключевых бактериальных патогенов

Одним из основных критериев выбора первоначального АП является знание спектра ключевых микроорганизмов в развитии обострений ХБ/ХОБЛ и веро-

ятность этиологической роли того или иного микробного патогена в конкретной клинической ситуации. С учетом этого АП прежде всего должен быть активным в отношении наиболее вероятных возбудителей обострения заболевания.

Спектр возбудителей инфекционных обострений ХБ/ХОБЛ хорошо известен и в большинстве ситуаций достаточно предсказуем. Основными респираторными патогенами, выделяемыми у больных с обострениями заболевания, являются *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, реже другие возбудители. По данным Н.В.Дубровской [14], преобладающими возбудителями обострений ХОБЛ являются *H. influenzae* (38%) и *H. parainfluenzae* (21%). Среди других микроорганизмов были выделены *S. pneumoniae* (13%), *Enterobacteriaceae* (13%), *St. aureus* (11%). Особенно актуальна этиологическая роль *H. influenzae* при обострении ХОБЛ у курильщиков.

В известной мере помощь в выборе оптимального АП может оказать стратификация пациентов в зависимости от тяжести обострения ХБ/ХОБЛ. Так, при легком обострении наиболее частыми этиологически значимыми микроорганизмами являются *H. influenzae* (нетипируемые и некапсулированные формы), *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*. При более тяжелых обострениях (выраженная дыхательная недостаточность, декомпенсация сопутствующей патологии и др.), требующих нередко госпитализации в отделения интенсивной терапии, удельный вес названных микроорганизмов снижается и увеличивается доля грамотрицательных бактерий, в частности различных видов *Enterobacteriaceae*, вплоть до *Pseudomonas aeruginosa*. В одном из исследований [15, 16] было показано, что по мере усиления выраженности бронхиальной обструкции у больных ХБ/ХОБЛ возрастает этиологическая роль грамотрицательных микроорганизмов группы *Enterobacteriaceae*, а также *P. aeruginosa*. По некоторым данным, *P. aeruginosa* выделяется у 15% больных ХОБЛ [17]. Поскольку ключевым респираторным патогеном при обострениях ХБ/ХОБЛ является *H. influenzae*, продуцирующая β-лактамазу, то назначаемый АП должен быть устойчивым к разрушающему действию β-лактамаз. Частота β-лактамазпродуцирующих штаммов *H. influenzae* достигает у больных

Таблица 1. Динамика резистентности <i>S. pneumoniae</i> к АП в РФ						
Антибиотик	Устойчивые/ резистентные, %	Резистентные, %	Устойчивые/ резистентные, %	Резистентные, %	Устойчивые/ резистентные, %	Резистентные, %
	ПЕГАС-1 1999–2003 гг. (n=791)		ПЕГАС-2 2004–2005 гг. (n=913)		ПЕГАС-3 2006–2009 гг. (n=715)	
Пенициллин	7,8	1,9	6,9	1,2	9,1	2,1
Амоксициллин	0	0,1	0	0,3	0,4	0
Амоксициллин/клавуланат	0	0	0	0,3	0,4	0
Цефтриаксон/цефотаксим	1,4	0,4	0,9	1,1	0,4	0,6
Цефиксим	–	–	–	–	2,2	4,6
Цефтибутен	–	–	–	–	6,2	6,7
Азитромицин	0,5	7,6	0,2	6,2	0,9	6,4
Кларитромицин	0,5	7,5	0,3	6,1	1,6	5,7
Левифлоксацин	0	0	0	0,1	0	0
Моксифлоксацин	0,3	0	0,1	0	0	0
Ципрофлоксацин	–	–	–	–	6,4	1,4
Тетрациклин	2,4	24,9	4,8	24,8	3,1	21,5
Ко-тримоксазол	26,3	5,4	29,1	11,8	22,4	16,6

Таблица 2. Результаты исследований по оценке чувствительности <i>S. pneumoniae</i> к макролидам в РФ (% нечувствительных изолятов) [21].		
	14- и 15-членные макролиды	16-членные макролиды. Клиндамицин
Регионы РФ, 2006–2009 гг.	6,4	4,3
Москва, 2004–2007 гг.	11,4	8,9
Москва, 2009–2013 гг.	26,0	20,0
Санкт-Петербург, 2010–2013 гг.	31,2	14,8

ХОБЛ с выраженной бронхиальной обструкцией (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду – ОФВ₁ < 35% от должных значений) 63% от всех бактериальных изолятов [15]. Устойчивостью к действию β-лактамов обладают ингибиторозащищенные пенициллины, респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин).

Антибиотикорезистентность

При выборе АП у больных с инфекционным обострением ХБ/ХОБЛ важно учитывать все факторы риска антибиотикорезистентности, к которым относятся пожилой возраст, коморбидность, частое назначение АП, пребывание в домах длительного проживания. Вероятность антибиотикорезистентности определяется также региональными особенностями. По данным широкомасштабного исследования, резистентность *S. pneumoniae* к левофлоксацину колеблется в различных географических регионах: Гонконг – 4,3%, Южная Корея – 2,9%, США – 1,8%, Мексика – 1,5%, Канада – 1,4%, Япония – 1,3%, Австралия – резистентные штаммы не выявлены [18]. Более поздние данные свидетельствуют о низком уровне резистентности *S. pneumoniae* к левофлоксацину в странах Южной Европы, особенно в Италии и Испании, достигающем 2–3% [19]. Частота выделения в Европе штаммов *H. influenzae*, резистентных к левофлоксацину, также невысока [20]. В России уровень пенициллинрезистентности *S. pneumoniae* не превышает 10%, причем существует перекрестная резистентность возбудителя к макролидам. В то же время сохраняется низкий уровень резистентности *S. pneumoniae* и *H. influenzae* к респираторным фторхинолонам, в частности к левофлоксацину (табл. 1).

В табл. 2 представлены результаты оценки чувствительности *S. pneumoniae* к основным представителям 2 групп АП – макролидам и клиндамицину.

В период с 2004 по 2007 г. уровень устойчивости к макролидам (прежде всего к 14- и 15-членным) в Москве был почти в 2 раза выше, чем среднему по РФ. Наиболее существенные изменения в уровне устойчивости к макролидам произошли в последние годы: в Москве уровень устойчивости достиг 26%, в Санкт-Петербурге – 31%.

Несмотря на то что левофлоксацин используется в клинической практике на протяжении более 10 лет, не выявлено тенденции к росту резистентных к нему штаммов. Показано преимущество левофлоксацина перед азитромицином у больных с обострением ХБ/ХОБЛ **с наличием резистентного к пенициллину и азитромицину *S. pneumoniae*** [22].

Минимальная подавляющая концентрация всех макролидов в отношении *H. influenzae* существенно выше, чем в отношении грамположительных бактерий. Фармакодинамические расчеты свидетельствуют, что концентрации макролидных АП, создающиеся в очаге инфекции, недостаточны для эрадикации *H. influenzae* [23]. Эти данные подтверждают точку зрения Европейского комитета по оценке антибиотикочувствительности (EUCAST) о том, что *H. influenzae* следует считать природноустойчивым микроорганизмом к макролидным АП и обосновывают скептическое отношение к многочисленным публикациям о низкой частоте устойчивости *H. influenzae* к макролидам [24].

В ситуациях с высоким риском антибиотикорезистентности предпочтительнее назначение защищенных пенициллинов или респираторных фторхинолонов.

Фармакокинетика АП

Среди фармакокинетических параметров особое практическое значение приобретают биодоступность АП при приеме внутрь, накопление в бронхиальном секрете, период полувыведения, минимальное взаимо-

действие с другими медикаментами. Поскольку в большинстве случаев лечение обострений ХОБЛ проводится амбулаторно, то предпочтительнее назначение АП, имеющего высокую биодоступность при приеме внутрь.

Левофлоксацин обладает хорошей биодоступностью (99%) после приема внутрь, эквивалентной таковой при внутривенном введении [25].

У пожилых больных (средний возраст 62 года) после приема левофлоксацина в суточной дозе 500 мг в течение 5 дней концентрация препарата левофлоксацина в жидкостях, выстилающих эпителий и в альвеолярных макрофагах, полученных после диагностической бронхоскопии, в 2–6 раз превышает таковую в плазме [26].

Нежелательные побочные явления и безопасность АП

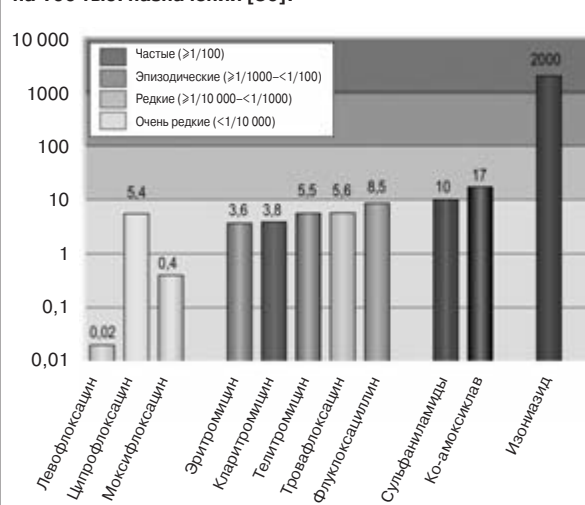
При назначении АП больным с обострением ХБ/ХОБЛ немаловажным является вопрос о его переносимости и безопасности. Среди респираторных фторхинолонов левофлоксацин является одним из самых безопасных АП [27]. Следует отметить, что в июле 2008 г. Европейское медицинское агентство (ЕМА) рекомендовало ограничить применение моксифлоксацина в форме таблеток при респираторных инфекциях (обострение ХБ, внебольничная пневмония, острый синусит) ввиду возможности развития серьезных побочных реакций со стороны печени, сердца, кожи. Принимая во внимание данное предупреждение столь авторитетной организации, при выборе АП среди респираторных фторхинолонов для лечения больных с обострением ХБ/ХОБЛ следует отдавать предпочтение левофлоксацину. При АТ пожилых больных с обострением ХБ/ХОБЛ необходимо иметь в виду большую чувствительность к развитию мышечно-суставного синдрома и удлинению интервала Q–T, особенно у лиц, получающих кортикостероиды [28].

Что касается макролидов, то при выборе АП этого класса следует иметь в виду риск кардиоваскулярных осложнений, особенно в отношении азитромицина и кларитромицина [29], а также нежелательные эффекты в виде гепатотоксичности. На рис. 1 представлены данные о частоте гепатотоксичности при использовании различных АП.

Как видно, левофлоксацин среди различных групп антибиотиков обладает минимальной гепатотоксичностью, опережая по низкой частоте как макролиды, так и другие фторхинолоны, в том числе моксифлоксацин.

Развитие нежелательных явлений на фоне АТ, а также неудобный режим дозирования АП снижают compla-

Рис. 1. Гепатотоксичность АП в расчете на 100 тыс. назначений [30].



Leitner JM et al. Infection 2010; 38 (1): 3–11.

ентность больных, что влияет на результаты лечения. Имеются данные, что 54% американских пациентов не завершают предписанного врачом курса АТ, преждевременно прекращая лечение или уменьшая дозу АП по мере улучшения своего самочувствия. 56% больных не выполняют режима дозирования, что, вероятно, связано с необходимостью приема препарата более 2 раз в сутки. 82% пациентов предпочитают прием АП 1 или 2 раза в сутки, и только 5% выполняют назначение препарата в течение 2 нед [31]. Около 30% амбулаторных больных не выполняют врачебные назначения, причем режим приема АП нарушали 14,9% больных при однократном и 27% больных при трехкратном и более частом приеме препарата [32, 33]. С целью обеспечения высокой приверженности больных назначенный АП должен приниматься внутрь 1 раз в сутки. В режиме однократного приема используются респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин).

Сравнительная эффективность АП у больных с обострением ХБ/ХОБЛ

В европейском исследовании [34] клиническая эффективность левофлоксацина и антибиотика сравнения цефуроксима составляла 82,4 и 74% для больных ХБ, 78,9 и 73,1% – для ХБ в сочетании с одним фактором риска плохого ответа и 75 и 58,3% – для больных с двумя факторами риска плохого ответа. Бактериологическая эффективность в указанных группах была 77,2, 81 и 75% для левофлоксацина и 59,8, 54,2 и 31,6% – для цефуроксима соответственно. Исследователи подчеркивают более высокую эффективность левофлоксацина, особенно при наличии одного и более факторов риска, что следует учитывать при выборе АП у больных с риском плохого ответа на лечение. Полученные результаты обусловлены более высокой эрадикационной активностью левофлоксацина по сравнению с цефуроксимом аксетилем [35].

В открытом рандомизированном исследовании показана сравнимая клиническая эффективность и переносимость 10-дневного курса кларитромицина (500 мг 2 раза в сутки), цефуроксима аксетила (250 мг 2 раза в сутки) и левофлоксацина (500 мг 1 раз в сутки) у больных с инфекционным обострением ХБ/ХОБЛ [36]. Еще в одном более позднем исследовании была показана сравнимая эффективность левофлоксацина и цефуроксима (82,6 и 77,3% соответственно при отсутствии статистической достоверности), а также одинаково хо-

рошая переносимость обеих АП у больных с обострением ХБ/ХОБЛ [37].

Заслуживает внимания открытое рандомизированное сравнительное исследование эффективности левофлоксацина (500 мг/сут в течение 10 дней) и цефуроксима (250 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней) у 689 больных с обострением ХБ. Клиническая эффективность левофлоксацина и цефуроксима составляла 94,6 и 93,8% соответственно.

Ценность данного исследования заключалась в том, что оценивались не только ближайшие, но и отдаленные результаты лечения, в том числе длительность безрецидивного периода при наблюдении на протяжении 6 мес [38].

Завоевавший заслуженную популярность левофлоксацин был использован как эталонный АП для сравнения с ним других АП, в частности прюлифлоксацина, нового фторхинолона, активного против грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, в том числе *P. aeruginosa*, и предназначенного для лечения урологических инфекций и обострений ХБ [39]. В многоцентровом рандомизированном двойном слепом в параллельных группах исследовании оценивалась эффективность прюлифлоксацина (600 мг/сут 7 дней) в сравнении с левофлоксацином (500 мг/сут 7 дней) у больных с тяжелым обострением ХБ/ХОБЛ. Исследование включало 346 больных (172 – прюлифлоксацин, 174 – левофлоксацин). Оценивались как непосредственные результаты лечения (уменьшение одышки, интенсивности кашля, количества и гнуйности мокроты), так и длительность безрецидивного периода. Благоприятный непосредственный клинический эффект был достигнут с одинаковой частотой у больных, получавших прюлифлоксацин и левофлоксацин (92,5 и 96,5% соответственно). Через 6 мес после окончания лечения у более 95% больных в обеих группах рецидива обострения не наблюдалось [40].

По данным Европейского центра по предупреждению и контролю заболеваний, респираторные фторхинолоны составили 10% от всех хинолонов, используемых амбулаторными больными в 17 странах. Кроме того, левофлоксацин и ципрофлоксацин оказались наиболее широко используемыми АП в Европе, где их назначение превышало 50% использования фторхинолонов во всех странах [41]. Группа экспертов по респираторным инфекциям рекомендует назначение респираторных фторхинолонов (левофлоксацин, моксифлоксацин) больным с выраженной

Таблица 3. Выбор АП с учетом тяжести и наиболее вероятных возбудителей обострения ХОБЛ [42]			
Тяжесть течения ХОБЛ	ОФВ ₁	Наиболее частые микроорганизмы	Выбор АП
ХОБЛ легкого и среднетяжелого течения, без факторов риска	>50%	<i>H. influenzae</i>	Амоксициллин Макролиды (азитромицин, кларитромицин) Цефалоспорины III поколения (цефиксим и др.)
		<i>M. catarrhalis</i>	
		<i>S. pneumoniae</i>	
		<i>Chlamydia pneumoniae</i>	
		<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	
ХОБЛ легкого и среднетяжелого течения, с факторами риска*	>50%	<i>H. influenzae</i>	Амоксициллин/клавуланат
		<i>M. catarrhalis</i>	
		PRSP	
ХОБЛ тяжелого течения	30–50%	<i>H. influenzae</i>	Респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, гемифлоксацин, моксифлоксацин)
		<i>M. catarrhalis</i>	
		PRSP	
		Энтеробактерии, грамотрицательные	
ХОБЛ крайне тяжелого течения	<30%	<i>H. influenzae</i>	Ципрофлоксацин и другие препараты с антисинегнойной активностью
		PRSP	
		Энтеробактерии, грамотрицательные	
		<i>P. aeruginosa</i> **	
Примечание. PRSP – пенициллинрезистентные <i>S. pneumoniae</i> . *Факторы риска: возраст 65 лет и старше, сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, частые обострения (2 и более в год). **Предикторы инфекции <i>P. aeruginosa</i> : частые курсы антибиотиков (более 4 за последний год).			

бронхиальной обструкцией, коморбидностью, частыми обострениями заболевания, т.е. пациентам с факторами риска плохого ответа на АП [17]. В табл. 3 представлены рекомендации Российского респираторного общества по выбору АП у больных с обострением ХОБЛ.

В данной статье уместно привести данные плацебо-контролируемого исследования, в котором было показано, что снижение респираторной бактериальной нагрузки на 7-й день лечения левофлоксацином сопровождается уменьшением выраженности «нейтрофильного» воспаления бронхиальных слизистых у больных ХБ/ХОБЛ в стабильном состоянии и с высокой (более 10^6 КОЕ/мл) бактериальной нагрузкой [43]. Хотя полученные результаты требуют дальнейшего подтверждения, они представляют интерес с точки зрения возможности использования не только антибактериальных свойств левофлоксацина, но и его влияния на бронхиальное воспаление при ХОБЛ с последующим улучшением функциональных показателей, симптомов заболевания, качества жизни пациентов, а возможно, и профилактикой обострений.

Оценка эффективности АП у больных с обострением ХБ/ХОБЛ

Существенное значение при ведении больных с обострением ХБ/ХОБЛ приобретает методология оценки эффективности АТ. В большинстве проведенных клинических исследований эффективность АП оценивалась на основании динамики клинических симптомов обострения заболевания, в частности критериев, предложенных в свое время N.Anthonisen [11], – интенсивности кашля, одышки, объема отделяемой мокроты и ее гнойности. Однако наиболее важным результатом АТ является не столько наступление ремиссии, которая при обострениях ХОБЛ может, как известно, наблюдаться и спонтанно, сколько ее полноценность и продолжительность, обеспечивающие качество жизни пациента. Поэтому истинная эффективность того или иного АП при обострении ХБ/ХОБЛ в конечном счете должна определяться на основании длительного мониторинга больных после купирования обострения заболевания. При этом основными критериями эффективности АП следует считать следующие:

- сроки наступления и частота последующих обострений;
- тяжесть последующих обострений (декомпенсация сопутствующей патологии, дыхательная недостаточность, необходимость госпитализации и т.д.);
- потребность в назначении АП;
- качество жизни больных после купирования обострения;
- затраты на лечение, связанное с наступившим обострением.

Нами было проведено исследование, целью которого была оценка клинической и бактериологической эффективности левофлоксацина и макролидов (азитромицин и кларитромицин) у больных с инфекционным обострением ХБ/ХОБЛ на основании клинического мониторинга больных на протяжении 1 года [44]. При длительном мониторинге средняя продолжительность безрецидивного периода у больных, леченных левофлоксацином или макролидами, составляла 289,1 дня и 164,9 дня соответственно ($p < 0,05$). На рис. 2 представлены результаты длительного мониторинга больных после купирования инфекционного обострения ХБ/ХОБЛ.

Как видно, к концу мониторинга, продолжавшегося на протяжении года, более 1/2 больных, леченных левофлоксацином, находились в фазе ремиссии, в то время как среди получавших макролиды ремиссия сохранялась менее чем у 20% пациентов. Кроме того, после-

Рис. 2. Результаты клинического мониторинга больных с обострением ХБ/ХОБЛ после лечения левофлоксацином и макролидами.

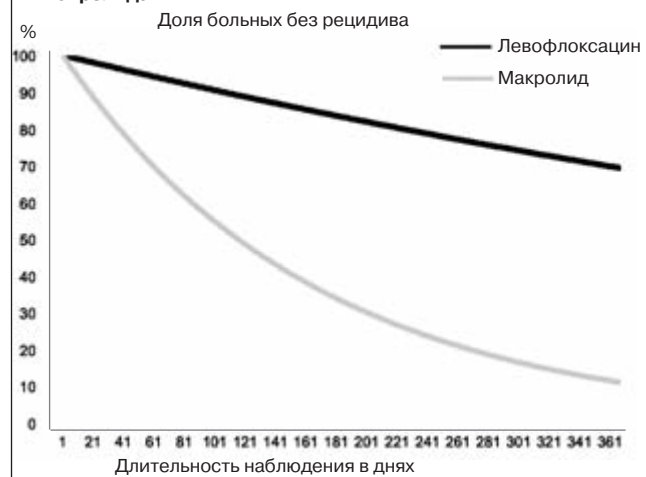
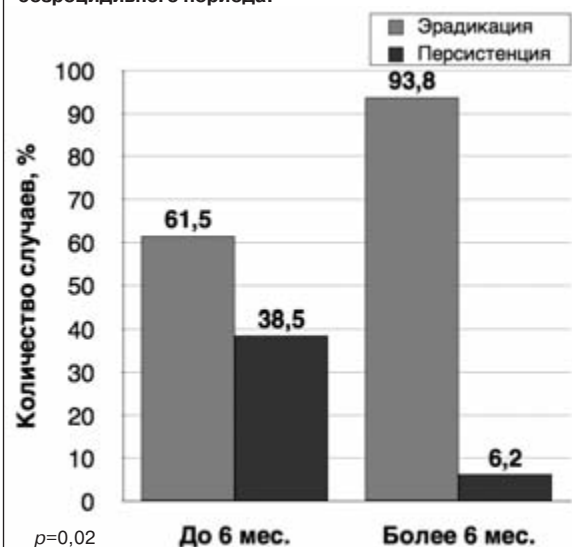
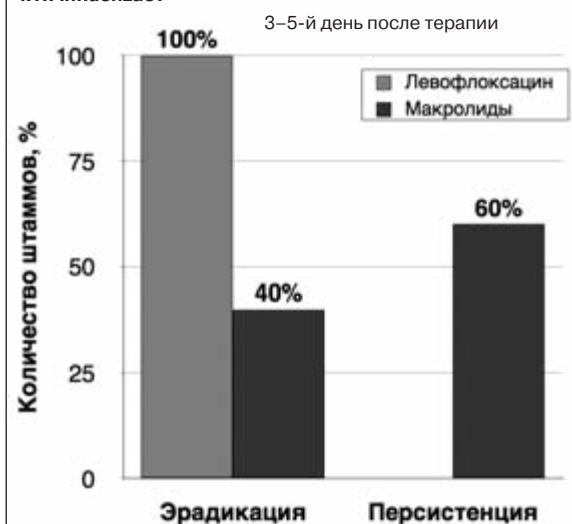


Рис. 3. Число больных с микробной эрадикацией и персистенцией в зависимости от длительности безрецидивного периода.



Н.В.Дубровская, 2005.

Рис. 4. Бактериологическая эффективность АТ у больных с инфекционным обострением ХБ/ХОБЛ по отношению к *H. influenzae*.



Н.В.Дубровская, 2005.

дующие обострения заболевания у больных, леченных левофлоксацином, были менее тяжелые, протекали без декомпенсации сопутствующей патологии и практически не требовали госпитализации. Так, 1-й тип обострений по *N.Antibonisen* среди больных, леченных левофлоксацином и макролидами, регистрировался в 7,1 и 43% случаев соответственно. Такой эффект левофлоксацина обусловлен его выраженной эрадикационной способностью по отношению к этиологически значимым возбудителям обострений ХБ/ХОБЛ. О роли микробной эрадикации в длительности безрецидивного периода свидетельствуют данные бактериологического исследования мокроты больных с обострением ХБ/ХОБЛ на фоне АТ. Так, среди больных, у которых очередное обострение регистрировалось на протяжении первых 6 мес после окончания АТ, эрадикация и персистенция микроорганизмов отмечалась у 61,5 и 38,5% больных соответственно. В то же время, если очередное обострение возникало в сроки от 6 до 12 мес, т.е. при более продолжительном безрецидивном периоде, то персистенция респираторных патогенов наблюдалась всего лишь у 6,2% пациентов (рис. 3).

Особое значение в длительности безрецидивного периода приобретает эрадикация *H. influenzae* – ключевого респираторного патогена у данной категории пациентов (рис. 4).

Таким образом, эффективность АП при лечении обострений ХБ/ХОБЛ определяется его эрадикационной способностью. Имеется зависимость между степенью микробной эрадикации и длительностью безрецидивного периода заболевания. При полной эрадикации возбудителя время, требующееся для достижения в последующем количества микроорганизмов выше порога клинической манифестации, оказывается более длительным, что обеспечивает более продолжительный безрецидивный период. В случаях неполной эрадикации микроорганизмов назначение АП лишь уменьшает микробную нагрузку ниже порога клинической манифестации, однако ремиссии в этих случаях нестойкие и непродолжительные. Кроме того, неполная эрадикация и персистенция респираторных патогенов способствует селекции резистентных штаммов. С учетом изложенного назначения адекватного АП следует рассматривать не только как способ купирования текущего, но и профилактику последующих обострений ХБ/ХОБЛ.

Обеспечение длительного безрецидивного периода благодаря полноценной эрадикации возбудителя имеет целый ряд преимуществ в виде снижения потребности в АП, сокращения визитов к врачу, уменьшения частоты госпитализаций по поводу тяжелых обострений ХБ/ХОБЛ. Это в свою очередь позволяет снизить сум-

марные расходы на лечение и ведение больного ХБ/ХОБЛ (рис. 5).

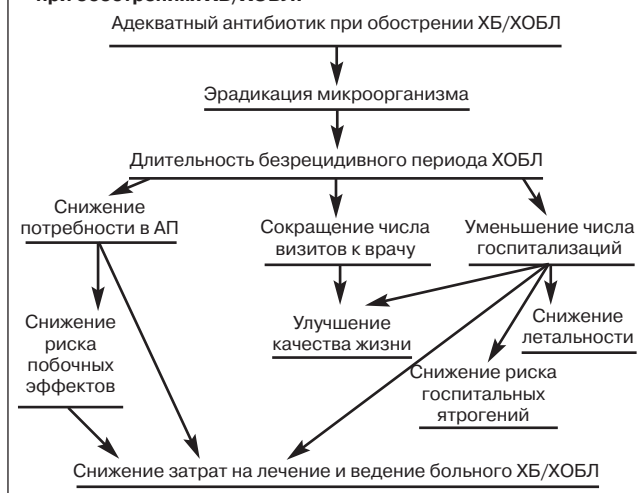
С учетом изложенного левофлоксацин является оптимальным антибиотиком по соотношению эффективности/безопасности и обладает следующими преимуществами при лечении пациентов с инфекциями нижних дыхательных путей:

- минимальная резистентность респираторных патогенов;
- высокая эрадикационная способность по отношению к этиологически значимым микроорганизмам;
- значительное сокращение количества обострений ХБ/ХОБЛ за год по сравнению с традиционной противомикробной терапией;
- высокая биодоступность (99%) при приеме внутрь;
- минимальное влияние на гепатобилиарную систему [30];
- привлекательный фармакоэкономический профиль: на рынке РФ появился левофлоксацин – Левостар (Актавис) с доступной стоимостью.

Литература

1. Seemungal TAR, Donaldson GC, Paul EA et al. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1418–22.
2. Страчунский Л.С. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. М., 2007.
3. Sethi S. Infectious etiology of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Chest* 2000; 117 (5 Suppl. 2): s380–5.
4. Papi A, Bellettato CM, Braccioni F et al. Infections and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1114–21.
5. Veeramachaneni SB, Sethi S. Pathogenesis of bacterial exacerbations of COPD. *COPD* 2006; 3: 109–15.
6. Miravilles M. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease when are bacteria important? *Eur Respir J* 2002; 20 (Suppl. 36): 9–19.
7. Sethi S, Evans N, Grant BJB, Murphy TF. New strains of bacteria and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2002; 347: 465–71.
8. Hirschman JV. Do acute exacerbations of chronic bronchitis need to be treated with antibiotics. *Curr Treat Options Infect Diseases* 2002; 4: 381.
9. Allegra L, Grassi C, Grossi E, Pozzi E. Ruolo degli antibiotici nel trattamento delle riacutizzazioni della bronchite cronica. *Ital J Chest Dis* 1991; 45: 138–48.
10. Saint S, Bent S, Vittinghof E, Grady D. Antibiotics in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. A meta-analysis. *JAMA* 1995; 273: 957–60.
11. Antibonisen NR, Manfreda J, Warren CP et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987; 106: 196–204.
12. Ram F, Rodriguez-Roisin R, Granados-Navarrete A et al. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 2CD004403.
13. Blasi F, Ewig S, Torres A, Huchon G. A review of guidelines for antibacterial use in acute exacerbations of chronic bronchitis. *Pulm Pharmacol Ther* 2006; 19: 361–9.
14. Дубровская Н.В. Автореф. дис. ... канд. мед. наук, 2005.
15. Eller J, Ede A, Schaberg T et al. Infective exacerbations of chronic bronchitis: relation between bacteriologic etiology and lung function. *Chest* 1998; 113: 1542–8.
16. Canton R, Lodeb H, Graninger W, Milkovich G. Respiratory tract infections: at-risk patients, who are they? Implications for their management with levofloxacin. *Int J Antimicrob Agents* 2006; 28: s115–27.
17. Torres A, Liapikou A. Levofloxacin for the treatment of respiratory tract infections. *Exp Opin Pharmacother* 2012; 13 (8): 1203–12.
18. Canton R, Morosini M, Enright MC, Morrissey I. Worldwide incidence, molecular epidemiology and mutations implicated in fluoroquinolone-resistant *Streptococcus pneumoniae*: data from the global PROTEKT surveillance programme. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52 (6): 944–52.
19. Campa de la AG, Ardanuy C, Balsalobre L et al. Changes in fluoroquinolone-resistant *Streptococcus pneumoniae* after 7-valent conjugate vaccination. Spain. *Emerg Infect Dis* 2009; 15: 905–11.
20. Ubukata K. Mechanisms of beta-lactam and quinolone resistance in *Haemophilus influenzae*. *Nihon Rinsbo* 2012; 70 (2): 247–50.

Рис. 5. Преимущества назначения адекватного АП при обострениях ХБ/ХОБЛ.



21. Сидоренко С.В., Волкова М.О., Калиногорская О.С. и др. Антибиотикорезистентность *Streptococcus pneumoniae*: клиническое значение и тенденции распространения. *Вестн. практич. врача*. 2014; 2: 9.
22. Charlene Laino. Antimicrobial-resistant *Streptococcus pneumoniae* isolated from patients with acute bacterial exacerbation of chronic bronchitis. The 100th International Conference of the American Thoracic Society. ORLANDO, FL 2004. Abstr. A47. Poster E28.
23. Jacobs MR. How can we predict bacterial eradication? *International journal of infectious diseases IJID: official publication of the International Society for Infectious Diseases* 2003; 7 (Suppl. 1): s13–20.
24. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике. *Рос. практич. рекомендации*. М., 2014.
25. Levaquin (levofloxacin tablets, oral solution, injection): US Prescribing Information. Ortho-McNeil Pharmaceutical, Inc. Raritan (NJ), 2008.
26. Capitano B, Mattoes HM, Shore E et al. Steady-state intrapulmonary concentrations of moxifloxacin, levofloxacin, and azithromycin in older adults. *Chest* 2004; 125 (3): 965–97.
27. European Medicines Agency, press-release: EMA recommends restricting the use of oral moxifloxacin-containing medicines. London, 2008. EMEA/CHMP/382927/2008; <http://www.emea.europa.eu>
28. Community-Acquired Pneumonia Recovery in the Elderly (CAPRIE): efficacy and safety of moxifloxacin therapy vs. that of levofloxacin therapy. *Clin Infect Dis* 2006; 42 (1): 73–81; Erratum in: *Clin Infect Dis* 2006; 42 (9): 1350.
29. Grandy JK. Clinical update: Macrolides and cardiovascular death. *J Pharmacy Pharmaceutical Sciences* 2013; 1 (2): 14–8.
30. Leitner JM et al. *Infection* 2010; 38 (1): 3–11.
31. Niederman MS. What are the benefits of antibiotics in acute exacerbations of COPD? 13th ERS Annual Congress. Vienna, 2003.
32. Pechere J, Hughes D, Kardas P, Cornaglia G. Non compliance with antibiotic therapy for acute community infections: a global survey. *Int J Antimicrob Agents* 2007; 29: 245–53.
33. Kardas P. Comparison of patient compliance with once-daily and twice-daily antibiotic regimens in respiratory tract infections: results of a randomized trial. *J Antimicrob Chemother* 2007; 59 (3): 531–6.
34. Peiffer G, Veyssier P, Zuck P. Efficacy of levofloxacin (LVF) in the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis (AECB) in patients with risk factors. *Eur Resp J* 2003; 22 (Suppl. 45): 3558A.
35. Shab PM, Maesen FP, Dolmann A et al. Levofloxacin vs. cefuroxime axetil in the treatment of acute exacerbation of chronic bronchitis: results of a randomized, double-blind study. *J Antimicrob Chemother* 1999; 43: 529–39.
36. Weiss LR. Open-label, randomized comparison of the efficacy and tolerability of clarithromycin, levofloxacin, and cefuroxime axetil in the treatment of adults with acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. *Clin Ther* 2002; 24: 1414–25.
37. Kolasani BP, Ditya S, Kandavalli S. Efficacy and safety of levofloxacin and cefuroxime axetil in acute exacerbation of chronic bronchitis: A comparative study. *Int J Pharmacol and Clin Sci* 2013; 2: 1–8.
38. Petitpretz P, Choné C, Trémolières F. Investigator Study Group. Levofloxacin 500 mg once daily vs. cefuroxime 250 mg twice daily in patients with acute exacerbations of chronic obstructive bronchitis: clinical efficacy and exacerbation-free interval. *Int J Antimicrob Agents* 2007; 30: 52–9.
39. Grassi C, Salvatori E, Rosignoli MT et al. Randomized, double-blind study of prulifloxacin vs. ciprofloxacin in patients with acute exacerbation of chronic bronchitis. *Respiration* 2002; 69: 217–22.
40. Blasi F, Schaberg T, Centanni S et al. Prulifloxacin vs. levofloxacin in the treatment of severe COPD patients with acute exacerbations of chronic bronchitis. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*, 2013.
41. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): out patient quinolone use in Europe (1997–2009). N. Adriaenssens, S. Coenen, A. Versporten et al. behalf of the ESAC Project Group.
42. Чучалин А.Г. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. М., 2014.
43. Silva R, Bafadhel M, Monteiro W et al. Effect of levofloxacin on neutrophilic airway inflammation in stable COPD: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *International J COPD* 2014; 9: 179–86.
44. Дворецкий Л.И., Дубровская Н.В., Грудинина С.А. и др. Левофлоксацин и макролиды при обострении хронического бронхита. Результаты длительного мониторинга больных. *Инфекции и антимикробная терапия*. 2005; 1: 20–7.



Терапия хронической обструктивной болезни легких: возможности индакатерола

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

Резюме

Число пациентов, страдающих хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), значительно выше, чем зарегистрировано в лечебных учреждениях. Поздняя диагностика ХОБЛ – одна из актуальных проблем, так как при ранних стадиях болезни пациенты долгое время считают себя здоровыми людьми, а ее симптомы (кашель, отделение мокроты и появление одышки при физической нагрузке) объясняют другими причинами. Следует подчеркнуть, что ХОБЛ является не только большой медицинской проблемой, но и крайне сложной социальной проблемой, заключающейся в высокой степени социальной дезадаптации пациентов преимущественно пожилого возраста. Одно из центральных мест в фармакотерапии ХОБЛ занимают бронхолитики, применение которых позволяет уменьшить выраженность одышки и увеличить толерантность к физической нагрузке. В настоящее время в клинической практике стал широко применяться представитель класса β_2 -агонистов с быстрым и ультрадлительным (24-часовым) действием – индакатерол (Онбрес® Бризхалер®). Важной особенностью препарата является высокая кардиобезопасность. Применение препарата Онбрес® Бризхалер® позволит снизить количество обострений, увеличить толерантность к физической нагрузке, повысить качество жизни пациентов с ХОБЛ.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, толерантность к физической нагрузке, гиперинфляция, индакатерол, интервал QT, β_2 -агонисты ультрадлительного действия.

COPD therapy: indacaterol possibilities

N.P. Knyazbeskaya

Summary

The number of patients suffering from COPD is much higher than reported in hospitals. Late diagnosis of COPD is one of their current problems, as in the early stages of the disease for a long time, patients consider themselves healthy, and the symptoms (such as cough, sputum production and the emergence of dyspnea on exertion) are often attributed to other causes. It should be emphasized that COPD is not only a great health problem but also an extremely complex social problem as the high degree of social exclusion of patients is present, mostly in elderly people. A central place in the pharmacotherapy of COPD is taken by bronchodilators, the use of which reduces the severity of dyspnea and increased exercise tolerance. Currently in clinical practice a class of β_2 -agonists with fast and ultra-long (24-hour) action such indacaterol (Ombres® Breezhaler®) has gained a wider use. An important feature of the drug is its high level of cardiac safety. Use of Ombres® Breezhaler® will reduce the number of exacerbations, as well as increase exercise tolerance and improve the quality of life of patients with COPD.

Key words: COPD, exercise tolerance, hyperinflation, indacaterol, interval QT, β_2 -agonists, ultra-long-acting.

Сведения об авторе

Княжеская Надежда Павловна – канд. мед. наук, доц. каф. пульмонологии факультета усовершенствования врачей ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России

Актуальность

Хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ) следует рассматривать как чрезвычайно серьезную социальную и медицинскую проблему. Ежегодно от ХОБЛ умирают 200–300 тыс. человек в Европе и 2,74 млн населения в мире, прогнозируется, что к 2020 г. ХОБЛ выйдет на 3-е место среди причин смерти и обусловит 4,7 млн смертей в год [1–4]. Основной причиной развития ХОБЛ является курение табака, хотя выделяют и другие факторы риска: производственные ингаляционные вредности, загрязнение воздуха атмосферы и внутри жилищ, рецидивирующую инфекцию респираторного тракта, низкий социально-экономический уровень, генетическую предрасположенность, гиперреактивность дыхательных путей, нарушение роста и развития легких [5, 6]. Во время курения образующиеся активные формы кислорода поступают в легкие с сигаретным дымом, а также образуются непосредственно в легких воспалительными клетками (макрофагами, лимфоцитами, нейтрофилами и тучными клетками). Оксидативный стресс приводит к необратимым повреждениям структур паренхимы легких и дыхательных путей, гиперинфляции и нарушает местный иммунный ответ [7, 8]. Действие медиаторов воспаления и продуктов оксидативного стресса и гипоксемия не ограничиваются легочной тканью: скелетная мускулатура теряет мышечную массу и силу, а сами миоциты подвергаются выраженным дистрофическим изменениям, что приводит к ограничению физической нагрузки у больных ХОБЛ.

Физическая нагрузка данной категории пациентов сопровождается одышкой – симптомом, который не-

редко впервые заставляет пациента обратиться к врачу. По мере прогрессирования заболевания одышка усиливается, что в свою очередь заставляет пациентов снижать уровень физической активности. Так, в клинических исследованиях было показано, что уровень физической активности у больных ХОБЛ был значительно снижен даже на начальной стадии заболевания [9]. Взаимозависимость появления одышки при физической нагрузке и вследствие этого – снижение самой физической активности представляет собой «порочный круг», в котором происходит постепенное ухудшение симптомов заболевания, влекущее за собой все менее подвижный образ жизни и как следствие – снижение качества жизни пациента [10]. B. Waschki и соавт. продемонстрировали, что снижение уровня физической активности и уменьшение количества пройденных шагов в день сопровождается повышением относительного риска смерти. Таким образом, объективно измеренные показатели физической активности имеют важное прогностическое значение при оценке смертности от ХОБЛ [11].

Очевидно также, что одышка при нагрузке и малоподвижный образ жизни оказывают системное влияние на пациентов с ХОБЛ. В снижение физической толерантности вовлечены такие факторы, как ограничение вентиляции, нарушения газообмена и сердечно-сосудистой деятельности, дисфункция дыхательной и скелетной мускулатуры. Дисфункция периферических мышц может быть связана с малоподвижным образом жизни, системным воспалением, окислительным стрессом, нарушением газообмена и уменьшением мышечной массы [10]. Кроме того, у пациентов с тяжелым течением ХОБЛ отмечен высокий

риск переломов и снижения плотности костной ткани [12].

Патофизиологические аспекты одышки

Развитие одышки при физической нагрузке у пациентов с ХОБЛ связано с изменением физиологических объемов легких. Уменьшение эластического сопротивления паренхимы вследствие эмфизематозных изменений ведет к спаданию бронхиол, в результате формируются «воздушные ловушки», что приводит к увеличению общего объема легких – гиперинфляции. По мере прогрессирования заболевания общий объем легких увеличивается, в то время как функциональная жизненная емкость и объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) снижаются [9, 13]. Физическая нагрузка у здорового человека вызывает увеличение дыхательного объема, тогда как функциональная остаточная емкость легких изменяется лишь незначительно. А у пациентов с ХОБЛ физическая нагрузка приводит к резкому увеличению функциональной остаточной емкости на фоне уменьшения емкости вдоха (динамическая гиперинфляция) [9]. По мере прогрессирования заболевания гиперинфляция увеличивается, что приводит в свою очередь к уплощению диафрагмы, тем самым затрудняя маневр выдоха, усиливая одышку и отрицательно влияя на сердечно-сосудистую деятельность.

Концепция гиперинфляции как ведущей причины нарушения функции легких важна для понимания стратегии терапии, направленной на коррекцию легочных объемов при помощи длительно действующих бронходилататоров (ДДБД). Препараты этого класса в отличие от короткодействующих бронходилататоров поддерживают воздухоносные пути в состоянии дилатации в течение всего периода дозирования, предотвращая формирование воздушной ловушки. Нормализуя объемы легкого, ДДБД снижают давление на диафрагму и уменьшают дискомфорт при выполнении физической активности [14]. Предполагается, что именно стойкое уменьшение гиперинфляции объясняет снижение частоты и тяжести обострений при терапии ДДБД. Согласно международным рекомендациям ДДБД превосходят короткодействующие препараты по улучшению функциональных показателей легких, снижению одышки и улучшению качества жизни пациентов [15].

Индакатерол – β_2 -агонист ультрадлительного действия в терапии ХОБЛ

Основные цели лечения больных ХОБЛ четко сформулированы в международной программе «GOLD: диагностика, лечение и профилактика хронической обструктивной болезни легких», созданной на основе принципов доказательной медицины [1]. Они направлены на предупреждение прогрессирования болезни, повышение толерантности к физической нагрузке, уменьшение симптоматики, улучшение качества жизни, профилактику и лечение обострений и осложнений. При всех стадиях рекомендуются противогриппозная вакцинация, исключение факторов риска, при этом наиважнейшее значение имеет отказ от курения. Еще раз следует отметить, что именно повышение толерантности к физической нагрузке является одной из ключевых задач терапии ХОБЛ.

На сегодняшний день не существует однозначных рекомендаций по выбору отдельных классов бронхолитиков для регулярной терапии пациентов с ХОБЛ в стабильном состоянии. Эксперты, принимавшие участие в создании GOLD, считают, что выбор между длительно действующими β_2 -агонистами, М-холинолитиками или совместным применением этих препаратов должен проводиться индивидуально, с учетом персональных особенностей ответа на терапию, доступности этих лекарственных препаратов, риска нежела-

тельных реакций [1]. Клинические исследования показали высокую эффективность β_2 -агонистов длительно-го действия в терапии ХОБЛ. Препараты этого класса положительно влияют на динамику симптомов и качество жизни больных ХОБЛ, обладая при этом высокой кардиоваскулярной безопасностью.

Индакатерол (Онбрез® Бризхалер®) – первый представитель класса β_2 -агонистов ультрадлительного (24-часового) действия. Молекула индакатерола состоит из гидрофильной головной группы (такой же, как у формотерола), что обеспечивает скорость наступления эффекта, и липофильного хвоста, более ригидного и короткого по сравнению с таковым у сальметерола. Препарат имеет высокое сродство с липидными рафтами мембраны клетки [16–19]. Задерживаясь в них, индакатерол способен действовать 24 ч, тем самым позволяя использовать его 1 раз в сутки. В работе D.Lombardi (2009 г.) [20] было отмечено, что сродство индакатерола с липидными рафтами более чем в 2 раза выше, чем у сальметерола. Показано, что индакатерол является частичным агонистом, однако по отношению к изопrenalину он в большей степени полный агонист (73%), чем сальметерол (38%). К тому же он обладает вдвое большей внутренней симпатомиметической активностью, чем сальбутамол или сальметерол. Такой профиль фармакологической активности объясняет, почему индакатерол не вызывает тахифилаксии и не блокирует бронхорасширяющее действие короткодействующих β_2 -адреномиметиков [20].

Профиль активности (24-часовой) является значительным преимуществом не только благодаря удобству применения и повышению комплаенса пациентов, но и, как было описано, ультрадлительное 24-часовое действие бронхолитика положительно влияет на уменьшение гиперинфляции и нормализацию объема легких. Поддержание воздухоносных путей в максимально дилатированном состоянии в течение всего периода дозирования, известное как феномен «фармакологического стентирования», предотвращает возникновение воздушных ловушек, обеспечивая стойкое увеличение ОФВ₁ и емкости вдоха [21].

К настоящему времени индакатерол имеет обширную доказательную базу эффективности и безопасности в терапии ХОБЛ. Программа INERGIZE включала в себя 4 основных исследования III фазы: INVOLVE, INHANCE, INLIGHT-1, INLIGHT-2. Кроме того, были завершены 11 исследований, подтвердившие эффективность индакатерола по влиянию на легочную функцию, показатели одышки, качество жизни, частоту использования короткодействующих препаратов, риск обострений, а также его безопасность [22–25].

Улучшение функции легких было продемонстрировано в 6-месячном клиническом исследовании INLIGHT-2, рандомизированном двойным слепым плацебо-контролируемом исследовании с участием 1002 пациентов с ХОБЛ средней и тяжелой степени тяжести. Индакатерол (150 мкг 1 раз в сутки) сравнивали с сальметеролом (50 мкг 2 раза в сутки) и плацебо. Уже на 2-й день терапии бронхолитический эффект в группе индакатерола был достоверно более выраженным по сравнению с плацебо, ОФВ₁ составил 1,43 и 1,3 л соответственно; разница была клинически значимой. На 12-й неделе терапии бронхолитический эффект индакатерола достоверно превосходил таковой не только при использовании плацебо, но и сальметерола. Достоверное превосходство индакатерола в улучшении функции легких по сравнению с сальметеролом сохранялось до 26-й недели терапии [23].

В исследовании INVOLVE (годовое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование пациентов с очень тяжелой ХОБЛ) достоверное превосходство индакатерола над формотеролом в улучшении функции легких сохранялось до

52 нед [24]. Также было показано преимущество индакатерола по влиянию на одышку, оцененную по показателю TDI, по сравнению с сальметеролом (INLIGHT 2) [23], формотеролом (INVOLVE) [24] и тиотропием (INHANCE) [25].

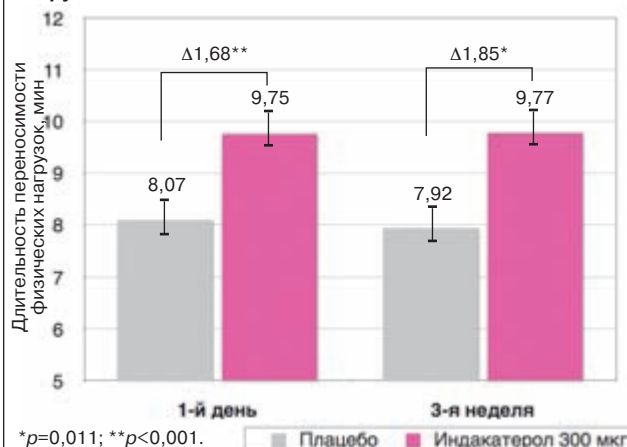
Для изучения влияния индакатерола на гиперинфляцию и толерантность к физической нагрузке было проведено двойное слепое рандомизированное исследование INABLE. В ходе 3-недельного периода оценивались спирометрические показатели и переносимость субмаксимальной (75% от максимальной) нагрузки на велоэргометре у пациентов со среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ (рис. 1, 2). Исследование продемонстрировало, что индакатерол достоверно увеличивал емкость вдоха как в покое, так и после нагрузки, свидетельствуя о снижении гиперинфляции, а также значительно повышал толерантность к нагрузке уже в 1-й день и после 3 нед применения. На основании полученных результатов был сделан вывод, что уменьшение гиперинфляции является важным фактором, обеспечивающим повышение физической выносливости [26]. Исследователи также предположили, что повышение толерантности к нагрузке объясняет улучшение качества жизни, выявленное в ходе предыдущих, более продолжительных исследований пациентов, принимавших индакатерол. Однако оценка функциональных параметров, характеризующих толерантность к физическим нагрузкам, демонстрирует, какие нагрузки пациент в состоянии выполнять теоретически. В то же время особенно важным представляется понимание, какой объем нагрузок выполняет в течение дня пациент с ХОБЛ на самом деле (работа по дому, профессиональные обязанности и другие виды активности).

H.Watz и соавт. в рандомизированном перекрестном исследовании оценили влияние терапии индакатеролом 150 мкг на физическую активность у пациентов со среднетяжелой ХОБЛ (средний ОФВ₁=64%). Физическая активность оценивалась по количеству шагов, пройденных в день, а также времени, в течение которого пациент выполнял как минимум умеренную физическую нагрузку, и регистрировалась с помощью сенсорного акселерометра.

Было показано, что на фоне терапии индакатеролом количество пройденных шагов за день увеличилось на 722, а время выполнения умеренной нагрузки – на 28 мин в день по сравнению с плацебо ($p=0,019$ и $p=0,017$ соответственно). Результаты коррелировали с улучшением показателей легочной гиперинфляции: пиковая емкость вдоха увеличилась на 210 мл по сравнению с плацебо [27]. Учитывая, что значительное ограничение физической активности наблюдается уже у пациентов со среднетяжелой ХОБЛ, важно предотвратить снижение двигательной активности, которое, как было показано ранее, является важным предиктором смерти у больных с данной нозологией [11]. Важно подчеркнуть, что увеличение толерантности к физической нагрузке не только существенно улучшает течение заболевания, но и расширяет возможность физической реабилитации пациентов с ХОБЛ [26].

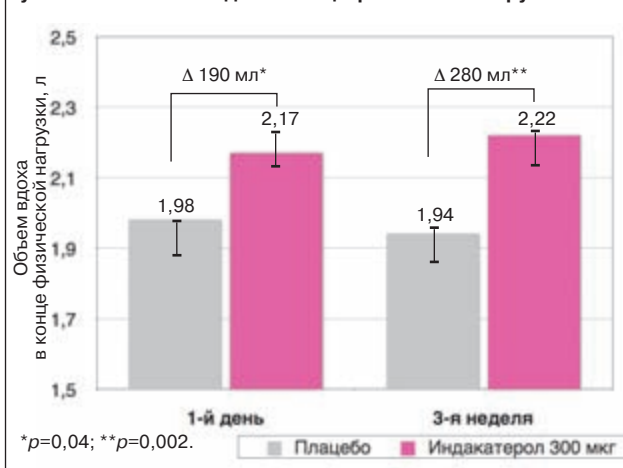
Было показано, что индакатерол достоверно уменьшал потребность в ингаляционных β_2 -агонистах короткого действия и снижал риск обострений ХОБЛ (увеличение времени до следующего обострения). В сводном анализе трех крупных исследований III фазы, входивших в программу клинической разработки индакатерола, были изучены влияние индакатерола на время до первого обострения ХОБЛ и частоту обострений в течение 6 мес (по сравнению с плацебо). Известно, что обострения ХОБЛ отрицательно сказываются на качестве жизни, уменьшают выживаемость больных и создают значительную нагрузку на систему здравоохранения. Индакатерол, применяемый в дозах 150 и 300 мкг

Рис. 1. INABLE. Индакатерол (Онбрез® Бризхалер®) увеличивает длительность переносимости физических нагрузок.



O'Donnell et al. Effect of indacaterol on exercise endurance in patients with moderate-to-severe COPD. ATS. 2010.

Рис. 2. INABLE. Индакатерол (Онбрез® Бризхалер®) увеличивает объем вдоха в конце физической нагрузки.



O'Donnell et al. Effect of indacaterol on exercise endurance in patients with moderate-to-severe COPD ATS. 2010.

1 раз в сутки, статистически значимо снижал риск и частоту обострений, что является важнейшим результатом лечения ХОБЛ [28].

Особенно важно заметить, что, имея существенные преимущества, индакатерол обладает благоприятным профилем безопасности, сопоставимым и даже превышающим таковые у других ДДБД, в том числе в отношении сердечно-сосудистой системы. Профиль кардиобезопасности индакатерола целенаправленно рассматривался в исследовании на здоровых добровольцах. В этом исследовании приняли участие 404 человека, которые были рандомизированы и получали индакатерол (150 мкг, n=108; 300 мкг, n=108; 600 мкг, n=54; плацебо, n=107; или плацебо/моксифлоксацин как препарат, значимо увеличивающий интервал QT для подтверждения высокой чувствительности исследования; n=27). Больные (388 человек) завершили исследование. По данным этого исследования, не отмечалось клинически значимого увеличения интервала QTc [29]. Индакатерол не увеличивал риск кардио- и цереброваскулярных событий по сравнению с плацебо. Это исследование также подтверждает отсутствие проаритмогенного потенциала индакатерола. В других рандомизированных исследованиях, которые оценивали профиль безопасности индакатерола по значению интервала QTc, все показатели, связанные с профилем кардиологической безопасности, соответствовали данным групп сравнения [30–32].

Среди побочных эффектов, связанных с приемом, зарегистрировано, что в среднем у 17–20% пациентов возникал спорадический кашель, который начинался в течение 15 с после ингаляции и продолжался не более 5 с. Этот кашель обычно хорошо переносился пациентами и не приводил к прекращению участия больного в исследованиях. Данных о том, что постингаляционный кашель связан с бронхоспазмом, осложнениями, увеличением тяжести заболевания или снижением эффективности лечения, нет [31].

Особенности приема

В клинических исследованиях была продемонстрирована одинаковая эффективность однократного утреннего или вечернего приема индакатерола. Однако в последние несколько лет все чаще в медицинской литературе уделяется внимание ранним утренним симптомам и их влиянию на течение ХОБЛ [33, 34]. Именно поэтому для пациентов с ХОБЛ немаловажным является возможность произвести «первый вдох» сразу после ночного просыпания, что обеспечивает уменьшение симптомов в течение дня, а самое главное, увеличивает

и сохраняет толерантность к физической нагрузке. Следовательно, Онбрез® Бризхалер® стоит рекомендовать пациентам принимать именно утром, после пробуждения.

Заключение

Индакатерол – β_2 -агонист ультрадлительного действия, обеспечивает наступление бронхолитического эффекта в течение 5 мин после ингаляции и максимальную бронходилатацию в течение 24 ч и более при применении 1 раз в сутки. Кроме того, к препарату не формируется тахифилаксии. Его использование в качестве монотерапии или в комбинации с ингаляционными глюкокортикостероидами и М-холинолитиками будет способствовать увеличению функции внешнего дыхания, повышению толерантности к физическим нагрузкам и улучшению качества жизни пациентов с ХОБЛ [35]. Помимо высокой эффективности препарат имеет высокий профиль безопасности, в том числе и кардиоваскулярный.

Для высокой эффективности препарата важную роль играет также и устройство, которое должно гарантировать доставку в орган-мишень (легкие) нужной дозы препарата при минимальных потерях. Индакатерол выпускается в капсулах, доставляется в дыхательные пути с помощью устройства Бризхалер®. Это простой в использовании, компактный прибор. Для пациентов очень важно осознавать правильность применения ингаляционного препарата, что в свою очередь повышает приверженность терапии. Применение Бризхалера подтверждает, что доза принята, звуковым сигналом (при вдохе раздается характерное жужжание), пациент ощущает сладковатый вкус порошка (лактозы), видит по окончании ингаляции, что капсула пуста. В итоге осуществляется звуковой, вкусовой и визуальный контроль.

Таким образом, выраженная клиническая эффективность, быстрое начало действия, стабильная и длительная (24 ч) бронходилатация, повышение толерантности к физической нагрузке, а также высокая кардиоваскулярная безопасность, преимущества устройства для доставки и однократное суточное применение – все это позволяет индакатеролу занять особое место как в моно-, так и в комбинированной терапии пациентов с ХОБЛ.

Литература

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2014. <http://www.goldcopd.org/>

2. European Lung Foundation. COPD Burden in Europe. 2009 www.european-lung-foundation.org
3. Lopez AD, Shibuya K, Rao C et al. Chronic Obstructive Lung Disease: current burden and future projections. *Eur Respir J* 2006; 27 (1): 188–207.
4. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349 (9064): 1498–504.
5. Респираторная медицина. Руководство. Под ред. А.Г. Чучалина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.
6. Anthonisen NR, Connett JE, Murray RP and The Lung Health Study Research Group. Smoking and lung function of Lung Health Study participants after 11 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 675–9.
7. Чучалин А.Г. Система оксиданты и антиоксиданты и пути коррекции. *Пульмонология*. 2004; 4: 111–5.
8. Соодаева С.К. Роль свободнорадикального окисления в патогенезе ХОБЛ. *Атмосфера. Пульмонология и аллергология*. 2000; 5: 27–31.
9. Thomas M, Decramer M, O'Donnell DE. No room to breathe: the importance of lung hyperinflation in COPD. *Prim Care Respir J* 2013; 22 (1): 101–11.
10. Reardon JZ, Lareau SC, ZuWallack R. Functional status and quality of life in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 2006; 119: 32–7.
11. Waschki B, Kirsten A, Holz O et al. Physical activity is the strongest predictor of all-cause mortality in patients with COPD: a prospective cohort study. *Chest* 2011; 140 (2): 331–42.
12. Ryttilä P, Rehn T, Ilumets H et al. Increased oxidative stress in asymptomatic current chronic smokers and GOLD stage 0 COPD. *Respir Res* 2006; 28 (7): 69.
13. Dellacà RL, Pompilio PP, Walker PP et al. Effect of bronchodilation on expiratory flow limitation and resting lung mechanics in COPD. *Eur Respir J* 2009; 33 (6): 1329–37.
14. Thomas M et al. No room to breathe: the importance of lung hyperinflation in COPD. *Prim Care Respir J* 2013; 22 (1): 101–11; Rossi review 2014.
15. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease: a statement of the American Thoracic Society and European Respiratory Society. American Thoracic Society, European Respiratory Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 629–34.
16. Naline E, Trifilieff A, Fairhurst RA et al. Effect of indacaterol, a novel long-acting β_2 -adrenoceptor agonist, on human isolated bronchi. *Eur Respir J* 2007; 29: 575–81.
17. Battram C, Charlton SJ, Cuenoud B et al. In vitro and in vivo pharmacological characterization of 5-[(R)-2-(5,6-diethyl-indan-2-ylamino)-1-hydroxy-ethyl]-8-hydroxy-1H-quinolin-2-one (indacaterol), a novel inhaled β_2 -adrenoceptor agonist with a 24-h duration of action. *J Pharmacol Exp Ther* 2006; 317: 762–70.
18. Sturton RG, Trifilieff A, Nicholson AG, Barnes PJ. Pharmacological characterization of indacaterol, a novel once daily inhaled β_2 -adrenoceptor agonist, on small airways in human and rat precision-cut lung slices. *J Pharmacol Exp Ther* 2008; 324: 270–5.
19. Mibäلتan F. Indacaterol – a new hope for maximising bronchodilation? *Pneumologia* 2011; 60 (1): 21–5.
20. Lombardi D, Cuenoud B, Krämer SD. Lipid membrane interactions of indacaterol and salmeterol: do they influence their pharmacological properties? *Eur J Pharm Sci* 2009; 38 (5): 533–47.
21. Beeb KM, Beier J. The short, the long and the «ultra-long»: why duration of bronchodilator action matters in chronic obstructive pulmonary disease. *Adv Ther* 2010; 27 (3): 150–9.
22. Feldman G, Siler T, Prasad N et al. Efficacy and safety of indacaterol 150 mg once-daily in COPD: a double-blind, randomised, 12-week study. *BMC Pulm Med* 2010; 10: 11.
23. Kornmann O, Dabl R, Centanni S et al. INLIGHT-2 (Indacaterol Efficacy Evaluation Using 150-mg Doses with COPD Patients) study investigators. Once-daily indacaterol versus twice-daily salmeterol for COPD: a placebo-controlled comparison. *Eur Respir J* 2011; 37 (2): 273–9.
24. Dabl R, Chung KF, Buhl R et al. On behalf of the INVOLVE Study Investigators. Efficacy of a new once-daily, long-acting inhaled β_2 -agonist indacaterol versus twice-daily formoterol in COPD. *Thorax* 2010; 65: 473–9.
25. Donohue JF, Fogarty C, Lötvall J et al. INHANCE Study Investigators. Once-daily bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease: indacaterol versus tiotropium. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182 (2): 155–62.
26. O'Donnell DE, Casaburi R, Vincken W et al. INABLE 1 study group. Effect of indacaterol on exercise endurance and lung hyperinflation in COPD. *Respir Med* 2011; 105 (7): 1030–6.
27. Watz H, Krippner F, Kirsten A et al. Indacaterol improves lung hyperinflation and physical activity in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease – a randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *BMC Pulm Med* 2014; 14: 158.
28. Rennard S, Bantje T, Centanni S et al. A dose-ranging study of indacaterol in obstructive airways disease, with a tiotropium comparison. *Respir Med* 2008; 102: 1033–44.
29. Khindri S, Sabo R, Harris S et al. Cardiac safety of indacaterol in healthy subjects: a randomized, multidose, placebo- and positive-controlled, parallel-group thorough QT study. *BMC Pulm Med* 2011; 26 (1): 31.
30. Milic M, Bao X, Rizos D et al. Literature review and pilot studies of the effect of QT correction formulas on reported β_2 -agonist-induced QTc prolongation. *Clin Ther* 2006; 28: 582–90.
31. Worth H, Chung KF, Felser JM et al. Cardio- and cerebrovascular safety of indacaterol vs formoterol, salmeterol, tiotropium and placebo in COPD. *Respir Med* 2011; 105: 571–9.
32. Pascoe S, Reynolds C, Pleskow W et al. Safety, tolerability and pharmacokinetics of single escalating doses of indacaterol, a once-daily β_2 -agonist bronchodilator, in subjects with COPD. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2011; 49: 153–61.
33. Partridge MR, Karlsson N, Small IR. Patient insight into the impact of chronic obstructive pulmonary disease in the morning: an internet survey. *Curr Med Res Opin* 2009; 25: 2043–8.
34. Partridge MR, Schuermann W, Beckman O et al. Effect on lung function and morning activities of budesonide/formoterol versus salmeterol/fluticasone in patients with COPD. *Ther Adv Respir Dis* 2009; 3: 1–11.
35. Wedzicha JA, Dabl R, Buhl R et al. Pooled safety analysis of the fixed-dose combination of indacaterol and glycopyrronium (QVA149), its monocomponents, and tiotropium versus placebo in COPD patients. *Respir Med* 2014; 108 (10): 1498–507.



Антилейкотриеновые препараты в лечении бронхиальной астмы

И.А.Баранова
ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России, Москва

Резюме

Обсуждаются распространенность, патофизиология, классификация, фенотипы и подходы к терапии бронхиальной астмы. Рассмотрена роль лейкотриенов в процессах воспаления и ремоделирования. Особое внимание уделено клиническим рекомендациям по применению ингибиторов лейкотриенов в терапии бронхиальной астмы. Обсуждаются проблема приверженности пациентов назначенному лечению, а также важная роль снижения стоимости лечения благодаря применению биоэквивалентных генерических препаратов монтелукаста (Синглон).

Ключевые слова: бронхиальная астма, лечение, ингибиторы лейкотриенов, монтелукаст, Синглон.

Antileukotriene drugs in the treatment of bronchial asthma

IABaranova

Summary

The article discusses the prevalence, pathophysiology, classification, phenotypes and approaches to therapy of bronchial asthma. The role of leukotrienes in the processes of inflammation and remodeling. Particular attention is given to clinical guidelines on the use of leukotriene inhibitors in the treatment of asthma. The problem of adherence to the prescribed treatment of patients, as well as the importance of reducing the cost of treatment through the use of bioequivalent generic drugs of montelukast (Singlon).

Key words: bronchial asthma, treatment, leukotriene inhibitors, montelukast, Singlon.

Сведения об авторе

Баранова Ирина Александровна – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии педиатрического факультета ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России

Бронхиальная астма (БА) является одним из распространенных заболеваний, по данным Global Initiative for Asthma (GINA), в мире БА страдают 300 млн человек, т.е. каждый 20-й. Болезнь поражает людей всех возрастных групп вне зависимости от расовой и этнической принадлежности [1]. В настоящее время доказано, что адекватное лечение позволяет контролировать клинические проявления БА: у больного нет ночных и дневных симптомов, выраженных обострений, отсутствует или низкая потребность в препаратах неотложной помощи, сохраняется нормальная жизненная активность, в том числе и физическая, показатели функции внешнего дыхания близки к нормальным величинам. При контролируемой БА характерно не более чем случайное возобновление симптомов и крайне редкое развитие тяжелых обострений заболевания.

Воспаление и ремоделирование

По определению астма – это хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей (ДП). Концепция о роли воспаления как основного патологического процесса при БА появилась более 100 лет назад при исследовании морфологических и гистологических изменений крупных ДП [2]. В хронический воспалительный процесс при БА вовлечены разные клетки и медиаторы. В настоящее время идентифицировано свыше 100 разных медиаторов. К основным из них относят хемокины, цистеиниловые лейкотриены (ЦЛТ), цитокины, гистамин, оксид азота, простагландин D₂. Хроническое воспаление обуславливает развитие бронхиальной гиперреактивности, которая приводит к повторяющимся эпизодам свистящих хрипов, одышки, чувства заложенности в груди и кашля, особенно по ночам или ранним утром. Эти эпизоды обычно связаны с обструкцией ДП вследствие сокращения гладкой мускулатуры бронхов, отека ДП и гиперсекреции слизи. Обструкция ДП вариабельна и часто обратима. Помимо воспалительной реакции в ДП больных БА также выявляются характерные структурные изменения, которые часто рассматривают как процесс ремоделирования бронхов. Происходит увеличение гладкомышечного слоя за счет

гипертрофии и гиперплазии, утолщение базальной мембраны, пролиферация сосудов бронхиальной стенки, метаплазия слизистых клеток, развивается фиброз стенки бронха. Структурные изменения коррелируют с тяжестью заболевания и могут стать причиной снижения обратимости обструкции бронхов [1].

Классификация БА и подходы к терапии

В настоящее время в России используют две классификации БА. Ранее принятую классификацию по степени тяжести (интермиттирующая, легкая персистирующая, персистирующая средней тяжести, тяжелая персистирующая) целесообразно использовать при первичной диагностике и выборе лечения. Однако с ее помощью трудно предсказать объем терапии, в которой будет нуждаться пациент, и ответ пациента на терапию. Кроме того, степень тяжести БА у конкретного пациента может меняться с течением времени (через несколько месяцев или лет).

Более удобна современная классификация, основанная на оценке степени контроля БА на текущий момент. Выделяют три уровня контроля над течением заболевания (контролируемая, частично контролируемая, неконтролируемая БА) в зависимости от наличия ночных и дневных симптомов, необходимости приема препаратов скорой помощи, показателей функции внешнего дыхания и физической активности. Помимо текущего контроля необходима оценка будущего риска (риск обострений, нестабильности, быстрого снижения функции легких, побочные эффекты проводимой терапии). К признакам, ассоциируемым с неблагоприятными будущими осложнениями, относят плохой контроль над БА, частые обострения в течение последнего года, любую госпитализацию в отделение неотложной помощи по поводу БА, низкий объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁), воздействие табачного дыма, высокие дозы лекарственных препаратов. Любое обострение должно сопровождаться пересмотром базисной терапии БА.

Оценка уровня контроля и ступенчатая терапия БА взаимосвязаны. Целью лечения БА является достижение поддержания контроля над клиническими проявления-

ми заболевания с использованием оптимальных доз лекарственных препаратов при минимальных возможных побочных эффектах терапии. Помимо этого, лечение направлено на уменьшение риска обострений и предупреждение снижения функциональных легочных показателей. Препараты для поддерживающей терапии принимают ежедневно и длительно, так как благодаря своему противовоспалительному действию они обеспечивают контроль над клиническими проявлениями БА. К этой группе препаратов относятся ингаляционные (ИГКС) и системные глюкокортикостероиды (ГКС), антилейкотриеновые средства, ингаляционные β_2 -агонисты длительного действия в комбинации с ИГКС, теофиллин замедленного высвобождения, кромоны, антитела к иммуноглобулину Е и другие системные стероидсберегающие средства. ИГКС являются наиболее эффективными из всех существующих препаратов для поддерживающей терапии [1].

Фенотипы

Безусловно, БА, как и многие другие хронические заболевания, неоднородна по клиническим проявлениям и ответу больного на проводимую терапию. Это часто описывается термином «фенотипы». На основании клинических и прочих характеристик определено несколько разных клинических фенотипов заболевания, например аллергическая БА, аспиринная БА, БА с частыми обострениями.

Большинство работ посвящено воспалительным фенотипам. В 2010 г. эксперты GINA выделили в зависимости от типа воспаления 2 фенотипа: с эозинофильным воспалением (при котором ИГКС эффективны) и неэозинофильным воспалением (при котором ИГКС менее эффективны). В связи с этим единый подход к назначению больным ИГКС или их комбинации с β_2 -агонистами длительного действия не всегда позволяет достичь ожидаемых результатов у разных больных. В настоящее время для лечения БА есть возмож-

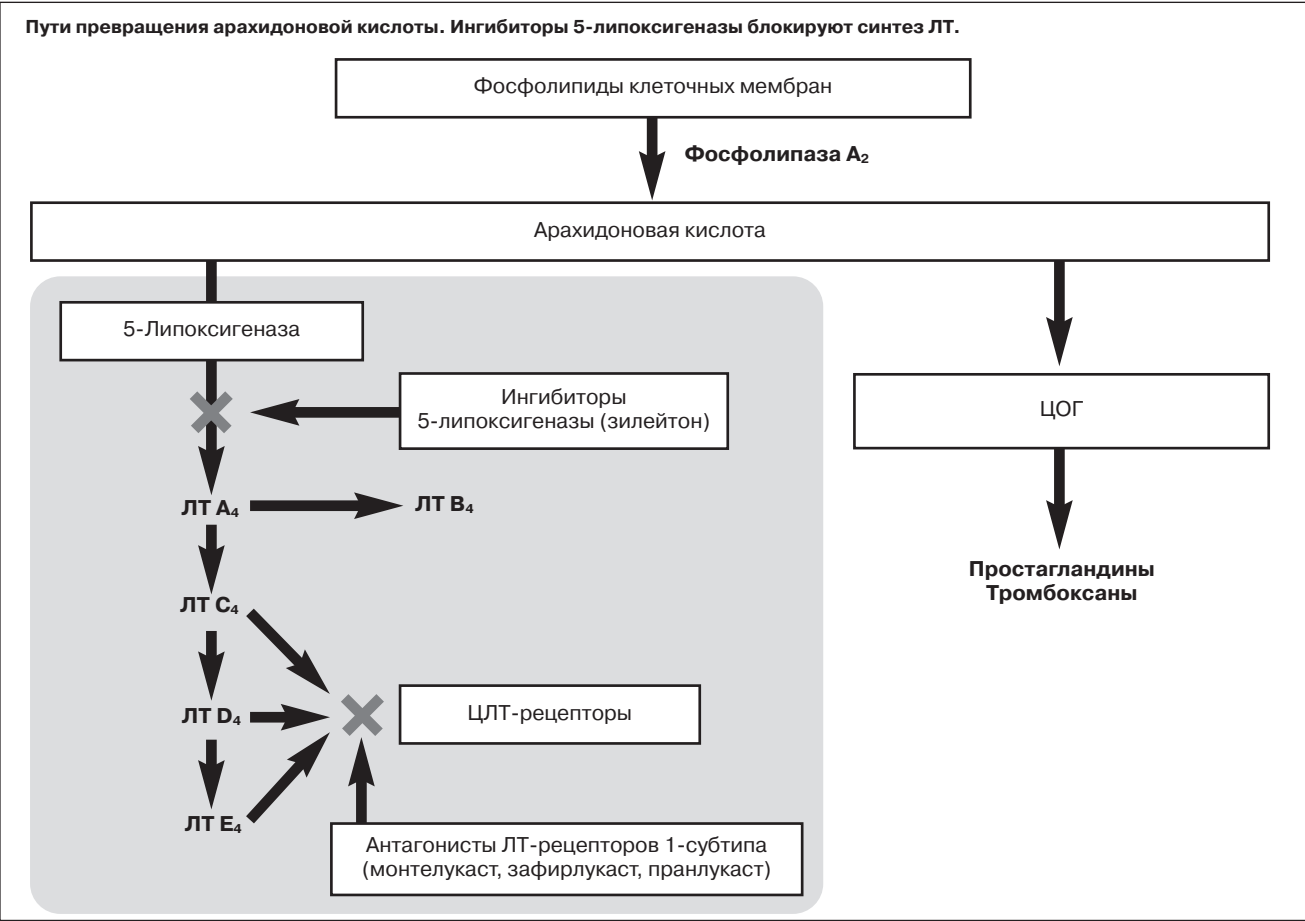
ность использования разных вариантов терапии. Немаловажное значение имеют антилейкотриеновые препараты как в виде монотерапии, так и в комбинации с ИГКС и другими противовоспалительными средствами.

Роль лейкотриенов в процессах воспаления и ремоделирования

ЦЛТ C_4 , D_4 и E_4 являются ключевыми медиаторами хронического воспаления при БА. До сих пор многим врачам известен термин «медленно реагирующая субстанция анафилаксии», введенный W.Brocklehurst в 1960 г. [3]. Химическая структура медленно реагирующей субстанции анафилаксии была определена B.Samuelsson и соавт. в 1979 г. [4]. Оказалось, что она неоднородна и состоит из семейства биологически активных жирных кислот, образуемых из арахидоновой кислоты под воздействием 5-липоксигеназы (см. рисунок). Поскольку впервые эти медиаторы были выделены из лейкоцитов, имеют конъюгированную триеновую структуру, они были названы «лейкотриены» (ЛТ). ЛТ C_4 , D_4 , E_4 содержат цистеин и поэтому называются «цистеиниловыми».

ЦЛТ продуцируются на плазматической мембране воспалительных (включая эозинофилы, моноциты/макрофаги, тучные клетки, базофилы, лимфоциты, дендритные клетки) и структурных клеток (эпителиальные, гладкомышечные, фибробласты/миоциты) [5] при воздействии триггеров, например холода, взаимодействия антиген-антитело и повышении внутриклеточной концентрации кальция. Эти вещества были выделены из бронхоальвеолярного лаважа и мочи больных БА в период обострения заболевания. Уровень ЦЛТ в мокроте значимо выше у пациентов с БА, чем у здоровых лиц [6]. В результате связывания с рецепторами, прежде всего 1-субтипа, на клетках-мишенях ЦЛТ:

- индуцируют бронхоспазм;
- увеличивают сосудистую проницаемость;
- усиливают продукцию слизи;



- уменьшают мукоцилиарный транспорт;
- увеличивают хемотаксис эозинофилов в ДП;
- вызывают ремоделирование ДП.

Ингаляционное введение ЛТ C_4 и D_4 вызывает в 1 тыс. раз более выраженный бронхоспазм у здоровых лиц, чем гистамин, и этот эффект более длителен [7], увеличивается гиперреактивность бронхов к гистамину и метахолину [8].

В исследованиях *in vivo* показано, что ИГКС или пероральные ГКС не могут значительно снизить продукцию ЛТ при БА. Так, по данным исследования I.Pavord и соавт., утяжеление течения заболевания сопровождалось повышением уровней ЛТ в мокроте, несмотря на регулярное применение ИГКС [9]. В другом исследовании терапия пероральным преднизолоном не приводила к значимому снижению уровня ЦЛТ в жидкости бронхоальвеолярного лаважа и моче больных атопической БА после провокации аллергеном [10]. Поскольку ГКС неспособны блокировать ЛТ-механизм воспаления, возникла необходимость создания препаратов, которые бы давали возможность обеспечить более успешный контроль симптомов БА у пациентов, получающих оптимальные дозы ИГКС. Эти лекарственные препараты с разными механизмами действия приводят к предотвращению активности ЛТ. К ним относятся антагонисты рецепторов ЦЛТ 1-субтипа – препараты, препятствующие взаимодействию ЛТ с их рецепторами (монтелукаст, пранлукаст, зафирлукаст), а также ингибитор синтеза ЛТ, блокирующий активность 5-липоксигеназы (зилейтон); см. рисунок. По данным проведенных исследований, ингибиторы ЛТ уменьшают активность воспаления. В исследованиях на экспериментальных животных введение монтелукаста предотвращало ремоделирование ДП – метаплазию слизистых клеток, утолщение гладкомышечного слоя, субэпителиальное отложение коллагена [11].

Ингибиторы лейкотриенов в клинических рекомендациях по лечению бронхиальной астмы

По данным рандомизированных клинических исследований, ингибиторы ЛТ снижают частоту обострений БА, обладают бронхорасширяющим эффектом, уменьшают выраженность симптомов астмы и потребность в использовании короткодействующих бронходилататоров [12–14]. Как монотерапия, они оказывают менее выраженный эффект, чем ИГКС [15]. Тем не менее их использование в дополнение к ИГКС может позволить уменьшить дозу последних, необходимую для лечения БА средней или тяжелой степени, и улучшить контроль над БА у пациентов с недостаточной эффективностью низких или высоких доз ИГКС [1]. Комбинация ИГКС и антилейкотриенового препарата уступает по своему эффекту комбинации ИГКС с ингаляционными β_2 -агонистами длительного действия [16–19].

Назначение ингибиторов ЛТ рассматривается на всех этапах ступенчатой терапии БА (кроме ступени 1) в качестве препаратов 2-го выбора для контроля над течением БА. Они могут применяться в монотерапии как альтернатива ИГКС у взрослых с легкой персистирующей астмой на ступени 2, в сочетании с низкими дозами ИГКС на ступени 3 и в дополнение к комбинации средних/высоких доз ИГКС с ингаляционными β_2 -агонистами длительного действия на ступени 4 [1].

Унифицированный подход клинических рекомендаций не позволяет полностью рассмотреть преимущества антилейкотриеновых препаратов в лечении БА. Обладая системным воздействием, они способны оказывать влияние на воспалительный процесс в мелких ДП, недоступных воздействию обычных ингаляционных препаратов [20, 21]. Антилейкотриеновые препараты эффективны при аллергической БА, сочетании БА и заболеваний верхних ДП (аллергический ринит – АР и

полипозный риносинусит) и при других фенотипах БА, не полностью контролируемых стандартной терапией и имеющих отличия в характере воспалительного процесса, такие как астма физического усилия, БА у курящего человека, аспириновая БА, астма у больных с ожирением.

Аспириновая бронхиальная астма

До 28% взрослых больных и небольшая часть детей страдают от обострений БА, вызванных приемом ацетилсалициловой кислоты (АСК) и других нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). От 36 до 96% с непереносимостью АСК страдают полипозом носа, а у 29–70% больных с полипами может развиваться БА. Этот синдром чаще встречается при тяжелой БА [1]. По сравнению с больными, толерантными к АСК, у пациентов с аспириновой БА определяются повышенные ЦЛТ в ДП и крови [22, 23] и развитие гиперреактивности ДП в ответ на ингаляцию ЦЛТ [24]. В биоптатах бронхов таких больных наблюдается повышенная экспрессия ЛТ C_4 -синтазы в эозинофилах и тучных клетках [25], что может быть следствием частого полиморфизма гена ЛТ C_4 [26].

Основой терапии аспириновой БА по-прежнему остаются ГКС, но в качестве дополнительного средства, улучшающего контроль над основным заболеванием и позволяющего снизить дозу ИГКС, логично применение антилейкотриеновых препаратов [1]. По данным проведенных исследований, назначение ингибиторов ЛТ даже у пациентов, уже принимающих ИГКС, приводило к повышению ОФВ₁, снижению выраженности симптомов, в том числе ночных приступов, уменьшению потребности в бронходилататорах короткого действия, более редкому развитию обострений [27]. Показана эффективность ингибиторов ЛТ в предупреждении развития бронхообструкции, вызванной АСК и НПВП [28]. В исследованиях с небольшим числом больных БА и сопутствующим полипозным риносинуситом терапия антилейкотриеновыми препаратами в монотерапии или в комбинации с топическими ГКС приводила к уменьшению размеров полипов, значительному снижению выраженности назальных симптомов, уменьшению концентрации воспалительных медиаторов в назальном лаваже [29, 30].

Астма физического усилия

Физическая активность является важной причиной появления симптомов БА у большинства больных, у некоторых она является единственной причиной. Однако развитие бронхоспазма при физической нагрузке часто указывает на отсутствие адекватного контроля над БА. Астма физического усилия встречается у 90% больных, не принимающих противовоспалительную терапию [31].

У больных астмой, не контролируемой приемом ИГКС, добавление к лечению монтелукаста более длительно и клинически значимо предупреждало развитие бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой, чем применение сальметерола [32]. Монтелукаст имеет преимущества перед сальметеролом при длительном лечении больных астмой физического усилия, так как при использовании сальметерола может развиваться толерантность [33, 34].

Кашлевой вариант бронхиальной астмы

Кашлевой вариант БА – вариант течения заболевания, характеризующийся гиперреактивностью ДП, эозинофильным воспалением и кашлем как доминирующим или единственным симптомом БА. Кашель – частый, интенсивный, сухой или с незначительным количеством мокроты – досаждают самому пациенту и вызывает тревогу у окружающих, нарушает повседневную активность и сон больного. В мокроте таких паци-

ентов повышен уровень ЦЛТ. Антагонисты ЛТ-рецепторов оказывают противовоспалительный эффект при этом варианте течения БА, обладают противокашлевым эффектом и уменьшают количество эозинофилов в мокроте [35].

Астма и сопутствующий аллергический ринит

Хотя БА и ринит являются разными заболеваниями, они тесно взаимосвязаны. Ринит является фактором риска развития астмы независимо от наличия или отсутствия аллергии [36]. Приблизительно 50% больных АР имеют сезонную гиперреактивность ДП или верифицированный диагноз БА, в то же время более 80% пациентов с БА страдают от сопутствующего АР [36, 37]. Это послужило поводом к созданию концепции «единые ДП, единая болезнь» [36]. Сопутствующий АР может быть причиной плохого контроля над астмой, развития обострения, необходимости в госпитализации, и наоборот, потеря контроля над астмой утяжеляет течение ринита. Имеется достаточно доказательств, что БА и АР имеют одинаковые патогенетические и иммунологические механизмы. АР характеризуется хроническим воспалением слизистой носа, которое во многом схоже с воспалением ДП при БА, включая накопление тучных клеток и эозинофилов, активацию Т-лимфоцитов и увеличение продукции цитокинов. Как и при БА, ЦЛТ играют важную роль в патофизиологии АР. По данным неинвазивных исследований доказано наличие воспаления нижних ДП (повышение эозинофилов в мокроте и оксида азота в выдыхаемом воздухе) у пациентов с сезонным АР как в сезон пыльца, так и вне его. В современных клинических рекомендациях подчеркивается важность комбинированной стратегии диагностики и лечения БА с сопутствующим АР [36].

В исследованиях у больных сезонным АР в сочетании с БА монтелукаст в сравнении с плацебо снижал выраженность не только назальных симптомов в период поллиноза, но и симптомов БА, уменьшал необходимость использования β_2 -агонистов короткого действия [38, 39]. Более значимый эффект наблюдался у пациентов с активным и клинически выраженным течением заболевания. Это согласуется с результатами большого исследования, в котором сравнивали комбинированную терапию монтелукастом (10 мг/сут) и будесонидом (800 мкг/сут) с увеличением в 2 раза дозы будесонида (1600 мкг/сут). В подгруппе паци-

ентов с астмой и сопутствующим АР комбинированная терапия оказывала более значимое положительное влияние на проявления АР и функцию легких, чем более высокая доза ИГКС [40].

Астма у курящих

По сравнению с некурящими астма у курильщиков хуже контролируется ИГКС. Это связано с изменением типа воспаления (с эозинофильного на нейтрофильный), а также вовлечением в процесс воспаления и ремоделирования мелких периферических ДП, доступных только экстрамелкодисперсным ИГКС.

Терапия ингибиторами ЛТ снижает воспаление мелких ДП [20, 21]. Эти препараты также дополняют эффект ИГКС, оказывая влияние на такие показатели, как толщина

стенки ДП, концентрация альвеолярного оксида азота, резистентность ДП, уровень эозинофильного катионного белка и количество эозинофилов в поздней фазе индуцированной мокроты [41, 42]. Недавно проведенные исследования показали, что монтелукаст обладает противовоспалительными свойствами, не только опосредованными блокадой цистеиниловых рецепторов 1-субтипа. Он также подавляет провоспалительную активность нейтрофилов по механизму, связанному с ингибированием фосфодиэстеразы циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) и повышением внутриклеточной концентрации нейтрофилов (цАМФ) [43].

Оптимальная терапия у больных БА и табакокурением не разработана, но предварительные данные позволяют предположить, что ан-

тагонисты ЛТ-рецепторов могут оказывать положительный эффект у курильщиков с легкой персистирующей БА [44]. По данным исследования, сравнившего эффективность флютиказона 500 мкг/сут, монтелукаста 10 мг/сут и плацебо у активных курильщиков с БА, флютиказон более эффективно, нежели монтелукаст, контролировал течение заболевания при анамнезе курения ≤ 11 пачко-лет и менее, и наоборот, монтелукаст был эффективнее флютиказона при анамнезе курения свыше > 11 пачко-лет [45].

Обострение

Эффективность монтелукаста была оценена у 600 взрослых больных с обострением БА и $\text{ОФВ}_1 \leq 50\%$ от должных величин. Препарат в дозе 7 мг или плацебо вводились внутривенно в дополнение к стандартной терапии. Назначение монтелукаста по сравнению с плацебо привело к значимому повышению ОФВ_1 через 10 мин после начала лечения, и эффект сохранялся на протяжении всех 2 ч наблюдения [46]. В недавно опубликованном систематическом обзоре Кохрановской электронной библиотеки суммированы данные 8 исследований у детей и взрослых с обострением разной тяжести. При введении внутрь и внутривенном введении монтелукаста у взрослых отмечено увеличение ОФВ_1 . По данным двух исследований определена тенденция к снижению риска госпитализаций при внутривенном введении препарата, однако она не достигала критериев значимости. Полученные данные свидетельствуют о необходимости проведения дополнительных исследований для оценки эффективности и отработки режимов введения монтелукаста при обострении БА [47].

Приверженность терапии

Противовоспалительные препараты нерегулярно принимают 30–70% больных БА, 20% не принимают их вообще [48]. Методы повышения приверженности терапии включают обучение больных, назначение одного ингалятора вместо нескольких, упрощение способа ингаляции, назначение препаратов с более редким введением.

Использование монотерапии антилейкотриеновыми препаратами в качестве альтернативы ИГКС в лечении БА легкого течения может рассматриваться у пациентов, которые не желают использовать ИГКС, или у больных, у которых ИГКС вызывают труднопереносимые побочные эффекты (например, постоянную хриплость голоса) [1]. Они также могут быть препаратами выбора у больных, которые не могут правильно ингалировать лекарственные средства. К ним, например, относятся пожилые пациенты с артритом мелких суставов, тремором рук и низкой координацией движений. Стоимость лечения антагонистами ЛТ-рецепторов может быть снижена при использовании генерических препаратов с доказанной биоэквивалентностью оригинальным средствам.

Так, совсем недавно появился препарат Синглон® (монтелукаст) венгерской фармацевтической компании «Гедесон Рихтер», который биоэквивалентен по всем формам выпуска оригинальному препарату. Он применяется внутрь 1 раз в сутки. Синглон® выпускается в трех дозировках: 4, 5 и 10 мг, по 28 таблеток в упаковке, для детей с 2 лет и взрослых. Препарат имеет высокий профиль безопасности.

Показания к применению:

- в качестве дополнительной терапии для лечения персистирующей БА легкой и средней степени тяжести у пациентов, у которых заболевание не контролируется приемом ИГКС и используемые при необходимости β_2 -агонисты кратковременного действия не обеспечивают должного клинического эффекта;

- как альтернативная терапия низким дозам ИГКС для пациентов с персистирующей БА легкой степени тяжести без выраженных приступов в предшествующий период, требующих приема внутрь ИГКС;
- для пациентов, неспособных применять ИГКС;
- для профилактики БА, преобладающим компонентом которой является бронхоспазм, возникающий на фоне физической нагрузки.

Заключение

В настоящее время роль антилейкотриеновых препаратов в лечении БА доказана большим количеством проведенных исследований. Они оказывают противовоспалительный и бронходилатирующий эффект, обладают высоким профилем безопасности, эффективны как монотерапия и дополняют действие стандартной терапии для улучшения контроля астмы. Эти препараты оказывают быстрый эффект, просты в применении. Антилейкотриеновые препараты воздействуют на верхние отделы респираторного тракта и мелкие периферические ДП, оказывают влияние на воспаление, которое недостаточно контролируется ИГКС. Назначение антилейкотриеновых препаратов позволяет персонализировать терапию, в том числе при разных фенотипах БА. Введение генерических форм с доказанной биоэквивалентностью оригинальному препарату позволяет снизить стоимость и повысить приверженность больных лечению.

Литература

1. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. Пересмотр 2006 г. Пер. с англ. под ред. А.Г. Чучалина. М., 2007.
2. Curschmann H. Dtsch Arch Klin Med 1882; 32: 1.
3. Brocklehurst WE. J Physiol 1960; 151: 416.
4. Murphy RC et al. Proc Natl Acad Sci USA 1979; 76: 4275.
5. Peters Golden M, Henderson WR. N Engl J Med 2007; 357: 1841.
6. Pavord ID et al. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160: 1905.
7. Barnes NC et al. Thorax 1984; 39: 500.
8. O'Hickey SP et al. Am Rev Respir Dis 1991; 144: 1053.
9. Pavord ID et al. Am J Respir Crit Care Med 1999; 60: 1905.
10. Dworski R et al. Am J Respir Crit Care Med 1994; 149: 953.
11. Henderson WR Jr et al. Am J Respir Crit Care Med 2006; 173: 718.
12. Lipworth BJ. Lancet 1999; 353: 57.
13. Drazen JM et al. N Engl J Med 1999; 340: 197.
14. Barnes NC et al. Thorax 2000; 55 (6): 478.
15. Chaubhan BF, Ducharme FM. Cochrane Database Syst Rev 2012; 16 (5): CD002314.
16. Nelson HS et al. J Allergy Clin Immunol 2000; 106 (6): 1088.
17. Fish JE et al. Chest 2001; 120 (2): 423.
18. Ringdal N et al. Respir Med 2003; 97 (3): 234.
19. Deykin A et al. Am J Respir Crit Care Med 2007; 175 (3): 228.
20. Chen X et al. J Asthma 2013; 50 (7): 695.
21. Yasui H et al. Respir Med 2012; 106 (4): 508.
22. Picado C. Allergy 2002; (Suppl. 72): 58.
23. Szczeklik A. Eur Respir J 1990; 3: 588.
24. Arm JP et al. Am Rev Respir Dis 1989; 140: 148.
25. Cowburn AS et al. J Clin Invest 1998; 101: 834.
26. Sanak M et al. Lancet 1997; 350: 1599.
27. Dablen SE et al. Am J Respir Crit Care Med 2002; 165 (1): 9.
28. Park JS et al. Allergy Asthma Immunol Res 2010; 2 (1): 48.
29. Schäper C et al. J Invest Allergol Clin Immunol 2011; 21 (1): 51.
30. Nonaka M et al. J Nippon Med Sch 2010; 77 (1): 21.
31. De Benedictis FM et al. Drugs Today (Barc) 2008; 44 (11): 845.
32. Storms W et al. Respir Med 2004; 98 (11): 1051.
33. Villaran C et al. J Allergy Clin Immunol 1999; 104 (3 Pt 1): 547.
34. Edelman JM et al. Ann Intern Med 2000; 132 (2): 97.
35. Takemura M et al. Respiration 2012; 83 (4): 308.
36. Bousquet J et al. Allergy 2008; 63 (Suppl. 86): 8.
37. Greisner WA et al. Allergy Asthma Proc 1998; 19 (4): 185.
38. Philip G et al. Curr Med Res Opin 2004; 20: 1549.
39. Busse WW et al. Ann Allergy Asthma Immunol 2006; 96: 60.
40. Price DB et al. Allergy 2006; 61 (6): 737.
41. Chen X et al. J Asthma 2013; 50 (7): 695.
42. Yasui H et al. Respir Med 2012; 106 (4): 508.
43. Anderson R et al. Br J Pharmacol 2009; 156: 105.
44. Thomson NC, Chaudhuri R. Curr Opin Pulm Med 2009; 15 (1): 39.
45. Price D et al. J Allergy Clin Immunol 2013; 131 (3): 763.
46. Camargo CA Jr et al. J Allergy Clin Immunol 2010; 125 (2): 374.
47. Watts K, Chavasse RJ. Cochrane Database Syst Rev 2012; 5: CD006100.
48. Wilson SR et al. Am J Respir Crit Care Med 2010; 181: 566.

Клиническое значение мозгового натрийуретического пептида у больных с хронической обструктивной болезнью легких

Н.А.Кароли¹, А.В.Бородкин¹, М.А.Курносова², А.П.Ребров¹

¹ГБОУ ВПО Саратовский государственный медицинский университет им. В.И.Разумовского Минздрава России;

²ГУЗ Областная клиническая больница, Саратов

Резюме

Основными причинами одышки у пациентов старшей возрастной группы являются хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Эти заболевания имеют общие факторы риска, схожие черты клинической картины и общность звеньев патогенеза. В последние годы важными принципами диагностики ХСН является использование инструментальных (ЭхоКГ, МРТ) и лабораторных (BNP и NT-proBNP) маркеров. В настоящее время надежно и строго доказательно обосновано, что выявление повышенных концентраций BNP и NT-proBNP свидетельствует о наличии у пациента дисфункции миокарда и сердечной недостаточности. В статье приводятся данные о роли и значении натрийуретических пептидов в диагностике наличия и выраженности сердечной недостаточности у больных ХОБЛ.

Ключевые слова: ХОБЛ, маркеры ХОБЛ, мозговой натрийуретический пептид.

The clinical significance of brain natriuretic peptide in patients with chronic obstructive pulmonary disease

NAKaroli, AVBorodkin, MAKurnosova, APRebrou

Summary

The main causes of dyspnea in patients of the older age group are chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and chronic heart failure (CHF). These diseases share common risk factors, similarities and common clinical pathogenesis. In recent years, important principles of diagnosis of CHF consist of using a tool and laboratory (BNP and NT-proBNP) markers. Currently, it is securely and strictly evidence-based, that the detection of elevated concentrations of BNP and NT-proBNP indicates the presence of the patient's myocardial dysfunction and heart failure. The article presents data on the role and significance of natriuretic peptides in the diagnosis of the presence and severity of heart failure in patients with COPD.

Key words: COPD, COPD markers, brain natriuretic peptide.

Сведения об авторах

Кароли Нина Анатольевна – д-р мед.наук, проф. каф. госпитальной терапии лечебного факультета ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И.Разумовского

Бородкин Андрей Владимирович – аспирант каф. госпитальной терапии лечебного факультета ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И.Разумовского

Курносова Мария Анатольевна – врач-кардиолог ГУЗ Областная клиническая больница, Саратов

Ребров Андрей Петрович – д-р мед.наук, проф., зав. каф. госпитальной терапии лечебного факультета ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И.Разумовского

Клиницисты на разных этапах оказания медицинской помощи часто встречаются с пожилыми пациентами, предъявляющими жалобу на одышку. Основными причинами одышки у больных старшей возрастной группы являются хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и хроническая сердечная недостаточность (ХСН). ХОБЛ – болезнь второй половины жизни, клинически проявляется в большинстве случаев после 40 лет, и, как правило, к этому времени возникает сопутствующая патология. Распространенность ХСН в популяции составляет не менее 1,8–2%, а среди лиц старше 65 лет частота встречаемости возрастает до 6–10%, при этом декомпенсация становится самой частой причиной госпитализации пациентов пожилого возраста. По данным разных авторов, в 30–62% наблюдений среди больных ХОБЛ старших возрастных групп выявлена ХСН [1–4]. Риск ее развития у пациентов с ХОБЛ в 4,5 раза выше, чем в общей популяции. Эти заболевания имеют общие факторы риска, схожие черты клинической картины и общность некоторых звеньев патогенеза, а их сочетание представляет собой определенные трудности для диагностики и лечения.

Диагностика

Диагностика сердечной недостаточности (СН), особенно на ранних стадиях, может вызывать определенные затруднения. Обычно пациент с СН обращается за медицинской помощью именно из-за возникновения у него симптомов, многие из которых имеют низкую специфичность и не позволяют с уверенностью отличить СН от других заболеваний. По данным L.Nielsen, приблизительно 50% больных направляются врачами общей практики к кардиологам с недиагностируемой СН [5, 6]. В то же время необходимость оказания неотложной помощи (например, при острой СН) требует

быстрого проведения диагностических мероприятий для точного установления диагноза.

Маркеры

В последние годы важным принципом диагностики ХСН является использование инструментальных (эхокардиография – ЭхоКГ, магнитно-резонансная томография) и лабораторных (BNP и NT-proBNP) маркеров. Поскольку симптомы и клинические признаки СН неспецифичны, то у многих больных с клиническим подозрением на СН при ЭхоКГ не удастся выявить сколько-нибудь значимых нарушений со стороны сердца.

Натрийуретические пептиды

Альтернативный диагностический подход подразумевает измерение концентрации в крови натрийуретических гормонов – семейства пептидов, секреция которых возрастает при органических поражениях сердца, повышении гемодинамической нагрузки на сердце (например, при фибрилляции предсердий, тромбоэмболии легочной артерии), а также ряде внесердечных состояний (например, при почечной недостаточности) [6, 7]. В настоящее время известно 3 натрийуретических пептида – предсердный (А-тип), мозговой (В-тип) и сосудистый (С-тип). Предсердный натрийуретический пептид секретируется преимущественно в предсердиях в ответ на дилатацию полости. Сосудистый натрийуретический пептид продуцируется и высвобождается эндотелиальными клетками в ответ на изменение напряжения сдвига. Мозговой натрийуретический пептид (BNP) был выделен в 1988 г. T.Sudoh и соавт. из мозга свиньи [8, 9]. Все натрийуретические пептиды имеют сходную молекулярную структуру, состоящую из 17 аминокислот, которые образуют кольцевой фрагмент с N-концевыми «хвосты-

ками». Предшественником натрийуретического пептида типа В (BNP) является пропептид, состоящий из 108 аминокислотных остатков (proBNP), который синтезируется преимущественно в кардиомиоцитах левого желудочка (ЛЖ) и хранится в секреторных гранулах. При высвобождении специфическая протеаза расщепляет proBNP на N-терминальный фрагмент (NT-proBNP), биологически инертную молекулу из 76 аминокислот и собственно физиологически активную часть – BNP, состоящую из 32 аминокислот. В результате оба компонента попадают в кровоток в эквивалентных концентрациях.

BNP обладает выраженной физиологической активностью, которая направлена на процессы усиления натрийуреза и как бы противостоит гемодинамическим эффектам ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Ведущими стимулами секреции BNP и NT-proBNP желудочками сердца являются повышение растяжимости отдельных участков миокарда в камерах сердца, региональное или глобальное нарушение систолической или диастолической функции ЛЖ. В последнее время появились данные, что одной из причин индукции пептидов может быть локальная ишемия. Менее выраженным стимулирующим эффектом обладают глюкокортикоиды, тиреоидные гормоны, эндотелин-1 и ангиотензин II. Они стимулируют синтез proBNP независимо от гемодинамических эффектов [6, 9, 10]. Кроме того, уровень BNP несколько выше у женщин, чем у мужчин, у пожилых людей по сравнению с молодыми.

Изначально разработанные иммунохимические методы были направлены на определение BNP. Однако вскоре выяснилось, что методы, определяющие NT-proBNP, в равной степени могут быть использованы в клинической практике, и, более того, определение этого компонента в крови имеет ряд преимуществ относительно детекции гормонально активной молекулы. В частности, период полувыведения NT-proBNP составляет 60–120 мин, тогда как BNP выводится из кровотока достаточно быстро (20 мин). Кроме того, выяснилось, что концентрация NT-proBNP в отличие от BNP не зависит от суточных колебаний, а сам фрагмент высоко стабилен в плазме при комнатной температуре (до 5 дней). Именно поэтому в последние годы большинство исследований клинического характера были проведены именно с использованием теста на NT-proBNP. Имеется 4 исследования, в которых проводилось сравнительное изучение BNP и NT-proBNP в диагностике СН. В 3 из них диагностическая значимость была сопоставима, а в 1 исследовании BNP обладал преимуществами в популяции пациентов старше 65 лет [10].

Доказательная база

В настоящее время надежно и строго доказательно обосновано, что выявление повышенных концентраций BNP и NT-proBNP свидетельствует о наличии у пациента дисфункции миокарда и СН. По результатам метаанализа, включавшего данные 5508 пациентов из 10 исследований, был сделан вывод, что NT-proBNP может с успехом применяться в практике с целью исключения СН у больных до проведения ЭхоКГ. Уровень NT-proBNP <125 пг/мл позволял исключить диагноз СН [11]. BNP и NT-proBNP являются важным дополнением к клиническим данным, что позволяет улучшить диагностику СН на первичном этапе обследования и выбрать правильную тактику ведения пациента.

Систолическая функция

Традиционно ХСН связывают со снижением систолической функции ЛЖ, сопровождающимся увеличением объемов сердца и снижением насосной функции. Однако значительная часть пациентов с СН имеет нормальную или почти нормальную фракцию выброса

(ФВ) ЛЖ (>45–50%). В таких случаях целесообразно говорить о СН с сохраненной систолической функцией (СН–ССФ) или, что более правильно, о СН с сохраненной ФВ ЛЖ (СН–СФВ ЛЖ). Частота встречаемости пациентов с СН–СФВ ЛЖ зависит от тяжести обследуемой популяции и критериев оценки ФВ ЛЖ. Так, среди тяжелых декомпенсированных стационарных пациентов с СН доля лиц с СН–СФВ ЛЖ, как правило, не превышает 20% [7]. Среди всех больных с диагнозом СН в стационарной и поликлинической практике доля пациентов с СН–СФВ ЛЖ может достигать 30–50%. Точная диагностика диастолической формы СН затруднена. Это состояние часто остается нераспознанным. По некоторым оценкам, диастолической СН сейчас во всем мире страдают 15–20 млн человек. Симптомы заболевания неспецифичны и нередко наблюдаются при других состояниях. В настоящее время доплеровская регистрация трансмитрального диастолического потока является ведущим неинвазивным методом оценки диастолической функции ЛЖ. Кроме того, перспективным методом считается использование тканевой доплерографии. Однако указанные инструментальные методы позволяют оценить лишь характер заполнения ЛЖ, который может варьировать под воздействием не только изменений собственно диастолических свойств ЛЖ, но и изменений нагрузочных условий заполнения камер сердца, и таким образом лишь косвенно отражают особенности функционирования сердца в диастоле. Кроме того, использование тканевой доплерографии зачастую недоступно в больницах общего профиля. До сих пор не разработаны четкие критерии для выявления диастолической дисфункции у больных с мерцательной аритмией, стенозом левого атриовентрикулярного отверстия и других патологий, при которых деформируется спектр митрального кровотока.

В большинстве имеющихся работ продемонстрирована взаимосвязь между BNP/NT-proBNP и ФВ ЛЖ [9], хотя эта взаимосвязь и не была однонаправленно строгой. В то же время, поскольку по мере роста диастолического давления в полости ЛЖ возрастает секреция мозгового натрийуретического гормона, было высказано предположение, что уровни BNP или NT-proBNP могут достаточно точно отражать тяжесть имеющихся диастолических расстройств у пациентов с ССФ ЛЖ. C.Tschöpe и соавт. (2005 г.) было проведено исследование, в котором изучалась роль NT-proBNP в диагностике диастолической дисфункции ЛЖ. У 68 пациентов с симптоматической изолированной диастолической дисфункцией (I–III функциональный класс) при ФВ ЛЖ >50% и у 50 пациентов без признаков СН (группа контроля) определялись показатели диастолической функции методом тканевой доплерографии, и проводилось инвазивное определение параметров гемодинамики (катетеризация правых и левых отделов сердца). Оказалось, что медиана уровня NT-proBNP у пациентов с доказанной диастолической дисфункцией была выше, чем у лиц группы контроля (189,54 и 51,89 пг/мл; $p < 0,001$) [12]. В то же время в работе Y.Iwanaga и соавт. (2006 г.) установлено, что уровень BNP в большей степени связан с конечным диастолическим размером стенки ЛЖ, чем с другими параметрами систолической и диастолической СН [13], в связи с чем уровень BNP значительно выше при систолической дисфункции ЛЖ, чем при диастолической.

Другие факторы

Необходимо учитывать, что помимо функции ЛЖ значительное количество факторов может влиять на уровни циркулирующих BNP или NT-proBNP [9]. В их числе: возраст, женский пол, снижение индекса массы тела, нарушение почечных функций, гипертрофия ЛЖ, анамнез инфаркта миокарда и имеющаяся ишемия

миокарда, тромбоэмболия легочной артерии, нарушения ритма сердца.

В то же время у пациентов с ожирением отмечается более низкий уровень BNP по сравнению с теми, кто имеет индекс массы тела менее 30 кг/м^2 , что может быть связано с тем, что адипоциты имеют рецепторы, которые связывают и катаболизируют BNP, тем самым снижая его уровень в периферической крови [9, 10].

Одышка

Важной задачей в отделениях неотложной терапии является верификация причины остро возникшей одышки. Результаты одного из первых, опубликованных в 1994 г. небольших исследований, свидетельствовали о возможности использования BNP в качестве тестового маркера СН. Однако лишь после появления быстрых аналитических систем для его определения, проведения специальных исследований и публикации в 2002 г. результатов первого крупного исследования (1586 пациентов, поступающих в отделение неотложной помощи по поводу одышки) показатель начал входить в клиническую практику [9]. По результатам этого исследования BNP являлся точным диагностическим маркером СН, обеспечивающим более качественную диагностику наличия СН по сравнению с клиническим заключением.

Аналогичные данные были получены позднее для NT-proBNP в проспективном исследовании PRIDE с участием 599 пациентов с остро возникшей одышкой на догоспитальном этапе. Диагноз острой СН был поставлен врачами на основании клинических признаков, традиционных данных обследования. Медиана уровня NT-proBNP у пациентов с одышкой, которым был установлен диагноз острой СН, составила $3,382 \text{ пг/мл}$, а у лиц без острой СН – медиана составила 115 пг/мл [9, 14]. Уровни NT-proBNP более 450 пг/мл для пациентов моложе 50 лет и более 900 пг/мл для пациентов старше 50 лет обладали высокой диагностической чувствительностью и специфичностью. Был сделан вывод, что тест на NT-proBNP имеет большую значимость в диагностике острой СН, чем оценка клинических проявлений.

Неотложные состояния

В 2008 г. были опубликованы данные метаанализа по результатам 10 исследований, в которых определялись уровни BNP или NT-proBNP у пациентов, обратившихся за неотложной помощью по поводу одышки [15]. Авторами было отмечено, что BNP и NT-proBNP имеют сходные возможности в диагностике СН.

Клиническое направление в использовании BNP и NT-proBNP получило развитие при создании экспресс-метода определения маркера – в рамках «Point of Care». Использование метода дало возможность начать применение детекции NT-proBNP в диагностике неотложных состояний. Первая работа с применением «быстрого» теста NT-proBNP в условиях многопрофильного стационара продемонстрировала, что в приемном отделении пропускается 15% случаев декомпенсации СН, а у 11% пациентов с диагнозом ХСН выявляется другая причина клинической симптоматики. Использование «прикроватного» теста позволило бы правильно установить или исключить СН в 96% случаев неуточненного диагноза.

Стоимость обследования

В ряде крупных международных исследований было показано, что применение в клинической практике тестов NT-proBNP и BNP позволяет снизить стоимость обследования больных с СН и достаточно точно предсказывать наличие или отсутствие дисфункции ЛЖ до проведения ЭхоКГ. В одном из исследований 55 пациентам с СН был определен уровень BNP и не проводилась ЭхоКГ, тест на NT-proBNP был проведен 51 паци-

енту. У 6 пациентов с СН тест на BNP оказался отрицательным (ложноотрицательный результат), в то время как тест на NT-proBNP был ложноотрицательным у 1 больного с установленной СН. Результаты исследования продемонстрировали, что применение на ранних этапах диагностики тестов на NT-proBNP и BNP приводит к экономии средств из-за отсутствия необходимости в проведении дорогостоящего исследования – ЭхоКГ [6]. Экономическая эффективность NT-proBNP в диагностике и ведении пациентов с одышкой в отделениях неотложной терапии была также убедительно показана в исследовании PRIDE. В исследовании Canadian IMPROVE-CHF, включавшем 501 пациента, было продемонстрировано, что использование NT-proBNP позволяет снизить стоимость затрат на 1000 дол. США [9].

Прогностическая значимость

Нельзя также не упомянуть о прогностической значимости BNP и NT-proBNP в определении риска смертности и госпитализации по поводу СН [9]. В ряде исследований продемонстрировано, что у пациентов с острой СН уровни BNP и NT-proBNP при выписке обладают большей прогностической значимостью, чем уровни при поступлении [9].

Роль натрийуретических гормонов особенно актуальна у больных с сочетанной патологией при недостаточной информативности ЭхоКГ в связи с измененными легкими. У пациентов с ХОБЛ определение плазменных уровней натрийуретических пептидов является быстрым и чувствительным способом диагностики сопутствующей ХСН [2, 16]. Все исследования по изучению натрийуретических пептидов у больных ХОБЛ можно разделить на группы: определение уровня пептидов в период обострения (диагностика сопутствующей острой или хронической СН) и в период ремиссии респираторного заболевания, а также определение уровня пептидов у пациентов с наличием и отсутствием предшествующей СН. C.Lang и соавт. (1992 г.) одними из первых продемонстрировали повышение BNP у пациентов с ХОБЛ и острой дыхательной недостаточностью [17]. E.Bozkanat и соавт. (2005 г.) сообщили, что пациенты со стабильной ХОБЛ (как с наличием, так и с отсутствием СН) имеют более высокий уровень BNP, чем пациенты группы контроля [18]. В работе Y.Inoue и соавт. (2009 г.) установлено, что в период обострения ХОБЛ уровень BNP достоверно выше, чем в период ремиссии [19]. В то же время в период ремиссии уровень BNP также достоверно выше у пациентов с ХОБЛ, чем у здоровых лиц и больных бронхиальной астмой. Аналогичные данные по значимости BNP в диагностике дисфункции ЛЖ у пациентов с обострением ХОБЛ были получены в ретроспективном когортном исследовании K.Gariani и соавт. (2011 г.) [22] и работе K.Nishimura и соавт. (2014 г.) [16]. Причины повышения уровня BNP у пациентов с ХОБЛ без СН в настоящее время окончательно не выяснены. В большинстве работ не получено взаимосвязи уровня BNP или NT-proBNP с тяжестью ХОБЛ, величиной объема форсированного выдоха за 1-ю секунду, выраженностью гипоксемии [19]. Причинами, приводящими к повышению натрийуретических пептидов у больных ХОБЛ, называются повышенное давление в легочной артерии, развитие синдрома ночного апноэ, гиперинфляция со снижением ФВ ЛЖ в период обострения респираторного заболевания, тромбоз легочных сосудов [19].

В одном из исследований было показано, что повышенный уровень NT-proBNP отмечается у 91% пациентов с ХОБЛ и острой СН или декомпенсацией ХСН (в сравнении с 39% клиническими суждениями о наличии острой СН) [20]. В работе С.П.Тертичной и соавт. (2011 г.) было показано увеличение BNP у пациентов с ХОБЛ и ХСН по сравнению с больными с ишемической болезнью сердца без ХСН, в то же время этот по-

казатель был ниже аналогичного параметра у пациентов без ХОБЛ, причиной усиления одышки у которых явилась декомпенсация СН [21].

Нормальное содержание натрийуретических гормонов при отсутствии предшествующего лечения фактически исключает значимое поражение сердца. В таких случаях целесообразно сосредоточиться на поиске внесердечных причин имеющихся у больного симптомов и клинических признаков. В ходе многочисленных исследований были определены так называемые «пороговые значения» для натрийуретических гормонов. У больных с разным началом симптомов используют различные пороговые значения.

В ряде работ была показана значимость NT-proBNP и BNP в диагностике СН, и прежде всего – в плане диагностики ее отсутствия [10, 23]. При остром начале симптомов или резком их нарастании для исключения СН уровень BNP должен быть менее 100 пг/мл, а его N-концевого предшественника (NT-proBNP) – менее 300 пг/мл [2, 4, 7]. В работе L.Morrison и соавт. (2002 г.) показано, что отрицательный предикторный уровень BNP < 80 пг/мл составляет 99% [24]. В BNP Multinational Study было показано, что среди взрослой популяции пациентов, поступающих в отделение неотложной помощи в связи с одышкой (25% имели обструктивные заболевания легких), уровень BNP 100 пг/мл обладает чувствительностью 93,1%, специфичностью 77,3%, положительная предикторная вероятность в отношении СН составляет 51,9%, в то время как отрицательная – 97,7% [25].

В то же время уровень BNP > 500 пг/мл у пациента с известной ХОБЛ, обращающегося по поводу прогрессирующей одышки, свидетельствует о наличии у больного левожелудочковой недостаточности вне зависимости от того, была ли она диагностирована ранее. Данный уровень BNP не позволяет дифференцировать респираторный или кардиальный генез одышки как причины клинического ухудшения состояния пациента, однако свидетельствует о том, что терапия СН должна быть начата или изменена в дополнение к лечению ХОБЛ. Уровень BNP 100–500 пг/мл может свидетельствовать о правожелудочковой СН (что также характерно для пациентов с ХОБЛ), умеренной левожелудочковой СН или их сочетании, в связи с чем также рекомендуется начать терапию ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, β-адреноблокаторами и, возможно, петлевыми диуретиками [2, 4]. Соответственно, для NT-proBNP уровень более 450 пг/мл (для пациентов моложе 50 лет) и 900 пг/мл (для пациентов 50 лет и более) свидетельствует о наличии декомпенсированной ХСН у пациентов с ХОБЛ и нарастанием одышки [2, 4]. Аналогичные данные по диагностическому уровню NT-proBNP у больных с обострением хронического бронхита были получены в работе Q.Wang и соавт. [26]. Показано, что при уровне NT-proBNP > 935 пг/мл чувствительность в отношении левожелудочковой недостаточности составляет 94,4%, специфичность – 68,2%, точность – 74,3%. При этом авторы демонстрируют, что включение уровня NT-proBNP в диагностический алгоритм позволяет значимо повысить вероятность диагностики левожелудочковой недостаточности у пациентов с обострением хронического бронхита, чем при ориентации врачей только на клинические симптомы, данные рентгенографии, электрокардиографии.

В работе E.Rutten и соавт. (2005 г.) были обследованы 200 стабильных пациентов с ХОБЛ в возрасте 65 лет и старше [23]. Ранее не диагностированная СН была выявлена у 51 из 200 пациентов (25,5%). Было показано, что уровни BNP и NT-proBNP для исключения СН составляют 35 и 125 пг/мл соответственно. В связи с тем, что 20–25% амбулаторных пациентов с ХСН имеют уровень BNP < 100 пг/мл, то при постепенном начале симптомов для исключения СН уровень BNP должен

быть менее 35 пг/мл, а NT-proBNP – менее 125 пг/мл. При уровне NT-proBNP > 160 пг/мл вероятность выявления дисфункции ЛЖ повышается в 10 раз [27]. Чувствительность и специфичность тестов на BNP и NT-proBNP при постепенном начале симптомов ниже, чем при остром начале СН [7].

Легочная гипертензия

Обсуждая развитие ХСН у больных ХОБЛ, нельзя не упомянуть про легочную гипертензию и декомпенсацию хронического легочного сердца (ХЛС). Легочная гипертензия является одной из важных проблем современной медицины. По данным ряда авторов, ХОБЛ сопровождается развитием легочной гипертензии в 30–50% случаев. Наличие легочной гипертензии утяжеляет прогноз и становится одним из основных факторов, определяющих выживаемость пациентов с ХОБЛ. Отмечено, что прогноз жизни больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких становится неблагоприятным при стабилизации легочной гипертензии и развитии недостаточности кровообращения. Больные ХОБЛ (2/3) умирают в период от 15 мес до 5 лет после появления декомпенсации кровообращения. Для декомпенсации ХЛС более характерна правожелудочковая недостаточность, которая на определенном этапе становится тесно связанной с левожелудочковой недостаточностью.

В связи с этим необходимо отметить, что повышение уровня BNP и NT-proBNP у пациентов с ХОБЛ может быть связано не только с развитием левожелудочковой недостаточности, но и с легочной гипертензией и правожелудочковой недостаточностью вследствие ХЛС [3, 4, 9, 10, 15, 17, 18, 19, 24, 28, 29]. По данным M.Bando и соавт. (1999 г.), уровень BNP у пациентов с легочным сердцем выше, чем у здоровых лиц, больных без легочного сердца [29], но не достигает уровня, характерного для левожелудочковой СН [24]. Плазменный уровень BNP выше 500 пг/мл был выявлен у пациентов с легочной артериальной гипертензией вследствие легочного фиброза, ХОБЛ, туберкулеза [10]. По данным исследований, уровень BNP коррелирует с давлением в легочной артерии [3, 19, 29]. Согласно рекомендациям BNP Consensus Panel (2004 г.) для ХЛС характерен уровень BNP 100–500 пг/мл [2]. В то же время имеется ряд работ, в которых показана невысокая диагностическая значимость NT-proBNP для выявления правожелудочковой СН [15].

В стабильный период у больных ХОБЛ уровень BNP выше, чем у здоровых людей, но в среднем не превышает 50 пг/мл [24]. Аналогичные данные имеются и по NT-proBNP [28]. В то же время имеются указания, что в период обострения ХОБЛ, особенно в период тяжелого обострения с развитием острой гипоксемии у больных выявляется повышение уровня BNP, хотя и не достигающее уровня декомпенсированной левожелудочковой недостаточности [28–32]. Такое повышение связывают с перегрузкой правого желудочка давлением или объемом. В исследовании D.Stolz и соавт. (2008 г.) BNP являлся независимым предиктором потребности в интенсивной терапии у пациентов с обострением ХОБЛ [33]. Показана прогностическая значимость NT-proBNP для определения долгосрочного риска смертности после обострения ХОБЛ [34].

Значимость

Включение BNP в комплексный план обследования пациентов приводит к более раннему началу терапии, снижает частоту госпитализаций, уменьшает длительность пребывания больного в стационаре, снижает общие затраты на лечение. В проспективном рандомизированном исследовании BASEL проводились «быстрые» тесты BNP у 452 пациентов с остро возникшей одышкой [9]. Такая диагностическая стратегия на уровне от-

делений неотложной помощи позволила уменьшить объем экстренной помощи, сократить время до выписки, снизить общие затраты на лечение по сравнению с обычным оказанием неотложной помощи без определения BNP. По данным C. Mueller и соавт. (2006 г.), полученным при обследовании 226 пациентов с респираторными заболеваниями, диагностическая стратегия с использованием определения BNP позволяет снизить необходимость госпитализации (81% vs 91%; $p=0,034$), длительность госпитализации (9 дней для BNP-группы и 12 дней для контрольной группы; $p=0,001$) и общие затраты на лечение (4841 дол. США в группе с определением BNP и 5671 дол. США во 2-й группе; $p=0,008$) [35].

Таким образом, ХСН остается одним из часто встречающихся (21–30%) коморбидных состояний при ХОБЛ. В то же время отмечаются явные сложности с диагностикой ХСН у больных ХОБЛ, в связи с чем определение BNP и NT-proBNP находит все более широкое применение не только при кардиоваскулярной патологии.

Литература

- Egred M, Shaw S, Mohammad P et al. Under-use of beta-blockers in patients with ischaemic heart disease and concomitant chronic obstructive pulmonary disease. *Q J Med* 2005; 98: 493–7.
- De Miguel Díez J, Cebanefe Morgan J, Jiménez García R. The association between COPD and heart failure risk: a review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2013; 8: 305–12.
- Hawkins NM, Petrie MC, Jhund PS et al. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic pitfalls and epidemiology. *Eur J Heart Fail* 2009; 11 (2): 130–9.
- Le Jemtel TH, Padeletti M, Jelic S. Diagnostic and therapeutic challenges in patients with coexistent chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49 (2): 171–80.
- Nielsen LS, Svanegaard J, Wiggers P, Egeblad H. The yield of a diagnostic hospital dyspnoe clinic for the primary health care section. *J Intern Med* 2001; 250: 422–8.
- Сапрыгин Д.Б., Мошина В.А. Клиническое применение мозгового натрийуретического пептида (аминотерминального фрагмента) – NT-proBNP в кардиологической практике. *Уральский медицинский журнал*. 2007; 7: 95–102.
- Национальные рекомендации ОССН, ПКО и PHMOT по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). Сердечная недостаточность. 2013; 81: 1–94.
- Sudoh T, Minamino N, Kangawa K, Matsuo H. C-type natriuretic peptide (CNP): a new member of natriuretic peptide family identified in porcine brain. *Biochem Biophys Res Commun* 1990; 168: 863–70.
- Omland T. Advances in congestive heart failure management in the intensive care unit: B-type natriuretic peptides in evaluation of acute heart failure. *Crit Care Med* 2008; 36 (1 Suppl): S17–27.
- Jelic S, Le Jemtel T. Diagnostic Usefulness of B-Type Natriuretic Peptide and Functional Consequences of Muscle Alterations in COPD and Chronic Heart Failure. *Chest* 2006; 130 (4): 1220–30.
- Hildebrandt P, Collinson PO, Doughty RN et al. Age-dependent values of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide are superior to a single cut-point for ruling out suspected systolic dysfunction in primary care. See comment in PubMed Commons below. *Eur Heart J* 2010; 31 (15): 1881–9.
- Tschöpe C, Kasner M, Westermann D, Gaub R et al. The role of NT-proBNP in the diagnostics of isolated diastolic dysfunction: correlation with echocardiographic and invasive measurements. *Eur Heart J* 2005; 26 (21): 2277–84.
- Ivanaga Y, Nishi I, Furuichi S, Noguchi T et al. B-type natriuretic peptide strongly reflects diastolic wall stress in patients with chronic heart failure: comparison between systolic and diastolic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47 (4): 742–8.
- O'Donoghue M, Kenney P, Oestreicher E, Anwaruddin S et al. Usefulness of aminoterminal pro-brain natriuretic peptide testing for the diagnostic and prognostic evaluation of dyspneic patients with diabetes mellitus seen in the emergency department (from the PRIDE Study). *Am J Cardiol* 2007; 100 (9): 1336–40.
- Abroug F, Ouannes-Besbes L. Detection of acute heart failure in chronic obstructive pulmonary disease patients: role of B-type natriuretic peptide. *Curr Opin Crit Care* 2008; 14 (3): 340–7.
- Nishimura K, Nishimura T, Onishi K et al. Changes in plasma levels of B-type natriuretic peptide with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014; 9: 155–62.
- Lang CC, Coutie WJ, Struthers AD et al. Elevated levels of brain natriuretic peptide in acute hypoxaemic chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Sci* 1992; 83: 529–33.
- Bozkanat E, Tozkoparan E, Baysan O et al. The significance of elevated brain natriuretic peptide levels in chronic obstructive pulmonary disease. *J Int Med Res* 2005; 33 (5): 537–44.
- Inoue Y, Kawayama T, Iwanaga T, Aizawa H. High plasma brain natriuretic peptide levels in stable COPD without pulmonary hypertension or cor pulmonale. See comment in PubMed Commons below. *Intern Med* 2009; 48 (7): 503–12.
- Tung RH, Jr Camargo CA, Krauser D et al. Amino-terminal pro-brain natriuretic peptide for the diagnosis of acute heart failure in patients with previous obstructive airway disease. *Ann Emerg Med* 2006; 48 (1): 66–74.
- Тертичная С.П., Паршукова В.Н. Мозговой натрийуретический пептид в диагностике сердечной недостаточности у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Клин. практика*. 2011; 4: 29–34.
- Gariani K, Delabays A, Perneger TV et al. Use of brain natriuretic peptide to detect previously unknown left ventricular dysfunction in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Swiss Med Wkly* 2011; 141: w13298.
- Rutten FH, Moons KG, Cramer MJ et al. Recognizing heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease in primary care: cross sectional diagnostic study. *BMJ* 2005; 331 (7529): 1379–86.
- Morrison LK, Harrison A, Krishnaswamy P et al. Utility of a rapid B-natriuretic peptide assay in differentiating congestive heart failure from lung disease in patients presenting with dyspnea. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39 (2): 202–9.
- Laratta CR, Van Eeden S. Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: cardiovascular links. *Biomed Res Int* 2014; Article ID 528789.
- Wang QP, Cao XZ, Wang XD et al. Utility of NT-proBNP for identifying LV failure in patients with acute exacerbation of chronic bronchitis. *PLoS One* 2013; 8 (1): e52553.
- Macchia A, Rodriguez Moncalvo JJ, Kleinert M et al. Unrecognised ventricular dysfunction in COPD. *Eur Respir J* 2012; 39 (1): 51–8.
- Баймаканова Г.Е., Авдеев С.Н. Диагностическая и прогностическая значимость конечного N-отрезка мозгового натрийуретического пептида (Nt-proBNP) при обострении хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2011; 6: 80–86.
- Bando M, Ishii Y, Sugiyama Y, Kitamura S. Elevated plasma brain natriuretic peptide levels in chronic respiratory failure with cor pulmonale. *Respir Med* 1999; 93 (7): 507–14.
- Boschetto P, Fucili A, Stendero M et al. Occurrence and impact of chronic obstructive pulmonary disease in elderly patients with stable heart failure. *Respirology* 2013; 18 (1): 125–30.
- Agarwal SK, Heiss G, Barr RG et al. Airflow obstruction, lung function, and risk of incident heart failure: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Eur J Heart Fail* 2012; 14 (4): 414–22.
- Inoue Y, Kawayama T, Iwanaga T, Aizawa H. High plasma brain natriuretic peptide levels in stable COPD without pulmonary hypertension or cor pulmonale. *Intern Med* 2009; 48 (7): 503–12.
- Stolz D, Breidtbardt T, Christ-Crain M et al. Use of B-type natriuretic peptide in the risk stratification of acute exacerbations of COPD. *Chest* 2008; 133 (5): 1088–94.
- Høise AD, Omland T, Hagve TA et al. NT-proBNP independently predicts long term mortality after acute exacerbation of COPD – a prospective cohort study. *Respir Res* 2012; 13: 97.
- Mueller C, Laule-Kilian K, Frana B et al. Use of B-type natriuretic peptide in the management of acute dyspnea in patients with pulmonary disease. *Am Heart J* 2006; 151 (2): 471–7.



Нарушения функции внешнего дыхания при сочетанном течении ХОБЛ и ИБС

Г.Л.Игнатова, В.Н.Антонов, О.В.Родионова

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

Резюме

Цель: проведение анализа влияния особенностей нарушений функции внешнего дыхания у больных с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) на фоне ишемической болезни сердца (ИБС); оценка эффективности вакцинопрофилактики (Превенар-13) у пациентов с сочетанным течением заболеваний респираторной и сердечно-сосудистой систем.

Материал и методы. В исследование были включены 153 пациента мужского пола с диагнозом ХОБЛ и ИБС (стабильная стенокардия I–III функционального класса) и 66 пациентов с ИБС (стабильная стенокардия I–III функционального класса), проходившие лечение в ОКБ №4 г. Челябинска в 2012–2013 гг. Всем больным было проведено комплексное клиническое обследование, которое включало клиническую оценку жалоб, данных анамнеза; физикальное, лабораторное и инструментальные исследования. Проанализированы корреляционные взаимосвязи влияния сочетанного течения ХОБЛ и ИБС на основные показатели респираторной функции легких и сократительной способности миокарда.

Результаты и выводы. У пациентов с сочетанным течением ХОБЛ и ИБС наблюдаются более выраженные нарушения функции внешнего дыхания по сравнению с больными с изолированной формой. Изменения показателей функций внешнего дыхания происходят односторонне и параллельно с изменениями систолической функции сердца. Прослеживаются прямые взаимосвязи между степенью тяжести ХОБЛ и функциональным классом стенокардии. Пациентам с ХОБЛ и ИБС рекомендована профилактика пневмококковой вакциной для уменьшения частоты обострений и госпитализаций.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, ишемическая болезнь сердца, вакцинация, профилактика обострений, Превенар.

Violations of respiratory function in the combined chronic obstructive pulmonary disease and coronary heart disease

G.L.Ignatova, V.N.Antonov, O.V.Rodionova

Summary

Objective. To analyze the influence of respiratory function disorders features in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) against the coronary heart disease background (CHD); to assess the effectiveness of vaccination (Prevnam-13) in patients with concomitant diseases of the respiratory passage and cardiovascular systems.

Material and methods. The study included 153 male patients with COPD and coronary heart disease, stable angina pectoris I–III functional class, and 66 patients without COPD with coronary artery disease, stable angina pectoris I–III functional class is being treated at RCH №4 in Chelyabinsk 2012–2013 years. All patients underwent a comprehensive clinical examination that included a clinical assessment of the complaint and clinical history; physical, laboratory and instrumental investigations. The impact of correlations combined COPD and coronary heart disease in the main indicators of respiratory lung function and myocardial contractility.

Results and Conclusions. In patients with both COPD and coronary heart disease more severe violations of respiratory function are observed, compared with patients with isolated forms. Changes in lung function occur unidirectional and parallel with changes in systolic function of the heart. There is a direct correlation between the severity of COPD and the functional class of angina. Patients with COPD and CHD prevention of pneumococcal vaccine are recommended to reduce the frequency of exacerbations and hospitalizations.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, coronary heart disease, vaccination, prevention of exacerbations, Prevnam.

Сведения об авторах

Игнатова Галина Львовна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии ФДПО ГБОУ ВПО ЮУТМУ. E-mail: iglign@mail.ru

Антонов Владимир Николаевич – канд. мед. наук, ассистент каф. терапии ФДПО ГБОУ ВПО ЮУТМУ. E-mail: ant-vn@yandex.ru

Родионова Ольга Васильевна – канд. мед. наук, доц. каф. терапии ФДПО ГБОУ ВПО ЮУТМУ

Введение

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) в настоящее время является глобальной проблемой [1]. В мире зарегистрированы более 44 млн больных ХОБЛ, и ежегодно диагностируют 25% новых случаев [2]. По официальной статистике, в России ХОБЛ страдают 1 млн человек, но по расчетам с использованием эпидемиологических маркеров количество больных ХОБЛ составляет 11 млн [3]. Другой, не менее острой, проблемой является распространение ишемической болезни сердца (ИБС), которая занимает лидирующее место в классе сердечно-сосудистой патологии. ХОБЛ и ИБС тесно ассоциированы [4]. В структуре сопутствующих заболеваний при ХОБЛ ИБС принадлежит 62%, что обусловлено общими факторами риска: курением, возрастом, дисфункцией сосудистого эндотелия, приемом некоторых лекарственных средств и другими [5]. У пациентов с ХОБЛ и сердечно-сосудистыми заболеваниями, как правило, наблюдается взаимоотгоражающее влияние друг на друга, что увеличивает риск инвалидизации и смертности [4, 6]. Последние исследования свидетельствуют о том, что при ХОБЛ имеют место иммуносупрессивные состояния, которые являются неблагоприятным фоном для течения хронического воспалительного процесса и могут способствовать частым обострениям заболевания [7, 8]. В свя-

зи с этим специфические методы профилактики, направленные на предотвращение будущих обострений бактериальной этиологии, должны применяться как можно быстрее. Большие перспективы связывают с вакцинацией [8–10].

Коморбидность ХОБЛ с сердечно-сосудистыми заболеваниями неизбежно сопровождается изменениями функции внешнего дыхания (ФВД) [6, 11], характер и динамика которых до конца не изучены, что делает актуальным их дальнейшее изучение.

Цель исследования: уточнить особенности нарушений ФВД у больных ХОБЛ на фоне ИБС.

Материал и методы

В исследование были включены 153 пациента мужского пола с ХОБЛ и ИБС со стабильной стенокардией II–III функционального класса (ФК) и 66 пациентов без ХОБЛ с ИБС, стабильной стенокардией II–III ФК, проходившие лечение в областной клинической больнице №4 г. Челябинска в 2012–2013 гг. Диагноз ХОБЛ выставлялся на основании критериев постановки диагноза Глобальной инициативы по ХОБЛ (GOLD) 2011 г. [7]. Диагноз ИБС соответствовал критериям нозологии согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (2006 г.) и Всероссийского научного общества кардиологов (2008 г.) [9].

ФК стенокардии соответствовал классификации Канадской ассоциации кардиологов (1976 г.). Средний возраст исследуемых групп составил 62,09±9,22 года, структура пациентов представлена в табл. 1, 2. Всем больным было проведено комплексное клиническое обследование, которое включало клиническую оценку; жалобы; данные анамнеза; физикальное, лабораторное и инструментальные исследования. Проведена пульсоксиметрия; определена ФВД – спирография на аппарате Microlab (Англия), общая бодиплетизмография на приборе MasterScreen Body (Jaeger, Германия), трансторакальная эхокардиография на эхосканере Vivid E9 (Норвегия).

После подтверждения диагноза ХОБЛ и ИБС больные были разделены на 2 группы: 1-я группа (n=72) – пациенты с ХОБЛ и ИБС, 2-я группа (n=66) – с ХОБЛ без ИБС. Группы однородны по возрасту и числу паци-

ентов. В контрольную группу вошли 15 мужчин без подтвержденного диагноза ХОБЛ, без анамнестических и физикальных данных ИБС.

Кроме того, в исследование оценки эффективности вакцинопрофилактики были включены 31 пациент с ХОБЛ без ИБС и 25 больных с ХОБЛ и ИБС. Использовалась 13-валентная пневмококковая конъюгированная вакцина (ПКВ13) Превенар-13. В 1-ю группу был отнесен 31 пациент с ХОБЛ, средний возраст 63,3 года, во 2-ю группу отнесены 25 больных с ХОБЛ и ИБС, средний возраст 62,4 года.

Для статистической обработки полученных результатов использовалась программа Statistica для Windows 7. Использовался t-тест с неравными дисперсиями треххвостовой. При анализе связей внутри групп применялся линейный парный коэффициент корреляции К.Пирсона.

Результаты и обсуждение

Основные исследуемые показатели приведены в табл. 3.

В структуре пациентов с разными степенями тяжести ХОБЛ преобладали больные с тяжелой и крайне тяжелой патологией – 54% от общего числа обследованных. При этом отмечается достоверное увеличение степени тяжести ХОБЛ ($p<0,05$). В общей группе, объединяющей пациентов с ХОБЛ и ИБС, прослеживается статистически значимая тенденция к уменьшению объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) и модифицированного индекса Тиффно (МИТ) по мере увеличения степени тяжести, что полностью соответствует положениям GOLD по критериям постановки диагноза. В то же время, как видно из приведенных данных, у обследуемых пациентов отмечалось достоверное уменьшение показателей систолической функции миокарда – снижение фракции выброса (ФВ) и фракции сокращения (ФС), особенно выраженное у больных с тяжелой и крайне тяжелой ХОБЛ. Эти данные полностью согласуются с результатами многоцентровых исследований о взаимном влиянии ХОБЛ и ИБС на функциональные показатели респираторной и сердечно-сосудистой системы [12]. Это позволило выдвинуть логичную и взвешенную теорию связи хронического воспаления в дыхательных путях с прогрессированием атеросклеротического процесса в сосудистой стенке [11].

Таблица 1. Возрастной состав обследуемых пациентов с ХОБЛ и ИБС

Степень тяжести ХОБЛ (по GOLD)	Число пациентов, n	Возраст, М±m
Контрольная группа	15	51,34±9,34
Легкая (1)	24	62,14±9,84
Средняя (2)	31	65,79±10,14
Тяжелая (3)	42	65,16±8,24
Крайне тяжелая (4)	41	66,04±8,54
Всего...	153	62,09±9,22

Таблица 2. Возрастной состав обследуемых пациентов без ХОБЛ с ИБС

ФК стенокардии	Число пациентов, n	Возраст, М±m
I	10	61,56±5,34
II	24	65,12±8,62
III	32	62,19±8,85
Всего...	66	62,95±7,61

Таблица 3. Основные данные исследования пациентов с ХОБЛ и ИБС

Степень тяжести (по GOLD)	n	ОФВ ₁	МИТ	ФВ, %	ФС, %
Контрольная группа	15	75,85±6,13	82,74±9,12	64,09±8,48	34,36±3,29
Легкая (1)	24	83,80±5,73	62,55±6,38	63,97±7,46	31,00±4,64
Средняя (2)	31	62,48±7,19	61,84±7,19	63,00±7,28	31,00±5,48
Тяжелая (3)	42	45,82±6,26*	51,85±8,29*	60,10±5,29*	30,70±4,91
Крайне тяжелая (4)	41	39,66±7,84*	50,47±7,28*	60,64±7,16*	29,14±5,19

* $p<0,05$.

Таблица 4. Пациенты с ХОБЛ без ИБС

Степень тяжести (по GOLD)	n	ОФВ ₁	МИТ	ФВ, %	ФС, %
Контрольная группа	15	75,85±6,13	82,74±9,12	64,09±8,48	34,36±3,29
Легкая (1)	14	83,93±6,27	63,13±5,28	64,12±6,17	31,86±4,19
Средняя (2)	16	63,81±9,21	62,14±7,12	63,34±7,32	31,12±6,34
Тяжелая (3)	20	47,18±8,46*	52,86±5,47*	61,16±4,27*	30,70±5,19
Крайне тяжелая (4)	22	39,34±4,18*	50,85±7,19*	60,94±7,13*	29,46±3,24

* $p<0,05$.

Таблица 5. Группа пациентов без ХОБЛ с ИБС

ФК стенокардии	n	ОФВ ₁	МИТ	ФВ, %	ФС, %
Контрольная группа	15	75,85±6,13	82,74±9,12	64,09±8,48	34,36±3,29
I	10	81,67±7,02	71,19±6,64	58,14±4,28	31,19±3,93
II	24	80,56±6,97	71,84±6,39	54,11±4,78	28,13±3,73
III	32	79,87±7,28	62,28±8,19*	53,26±5,12*	27,16±4,17*

*p<0,05

Таблица 6. Клинико-функциональные показатели до и после вакцинации

Группа	Число пациентов, n	Степень одышки, баллы		ОФВ ₁ , %		ФВ, %	
		до вакцинации	после вакцинации	до вакцинации	после вакцинации	до вакцинации	после вакцинации
1-я	31	2,76±0,62	1,57±0,51	50,12±5,86	52,18±6,72	61,24±4,18	61,35±5,16
2-я	25	2,89±0,87*	1,45±0,44*	47,63±7,12*	51,16±4,24*	60,11±6,36	62,17±5,48

*p<0,05.

Таблица 7. Динамика частоты обострений, госпитализаций и пневмоний до и после вакцинации

Группа	Число пациентов, n	Количество обострений в год		p	Количество госпитализаций в год		p	Количество пневмоний в год	
		до вакцинации	после вакцинации		до вакцинации	после вакцинации		до вакцинации	после вакцинации
1-я	31	62	13	<0,05	36	4	–	6	0
2-я	25	71	12	<0,05	44	4	<0,05	5	0

Кроме того, были проанализированы взаимосвязи степени тяжести ХОБЛ и ФК стенокардии. В подгруппах с тяжелой и крайне тяжелой ХОБЛ преобладали пациенты с более тяжелыми классами (20 пациентов со II и 22 – с III ФК).

На следующем этапе исследования были проанализированы те же показатели у пациентов с ХОБЛ без сопутствующей ИБС (n=72). Результаты приведены в табл. 4.

В зависимости от степени тяжести ХОБЛ прослеживаются те же тенденции, что и в основной группе, но за исключением крайне тяжелой ХОБЛ, где отмечаются статистически значимые увеличения показателей респираторной и систолической функции.

При сравнении 2 групп показатели респираторной и систолической функций были меньше у больных с сочетанным течением ХОБЛ и ИБС, но эти значения не достигали статистически значимых величин. Кроме того, обращает на себя внимание, что с увеличением степени тяжести ХОБЛ различия между группами были незначительными.

В группе пациентов с ИБС, но без ХОБЛ функциональные показатели респираторной системы не превышали нормативных возрастных значений. При этом ФВ и ФС соответствовали критериям ФК (табл. 5).

В популяционном исследовании (D.Sin, 2005) с участием 1861 пациента было показано, что риск сердеч-

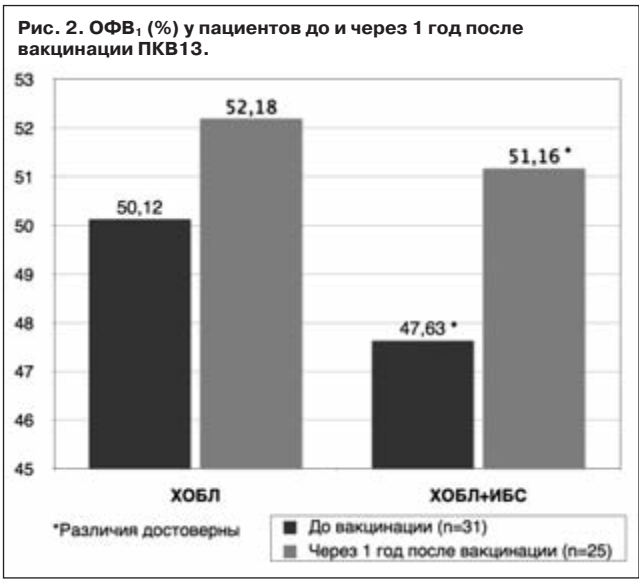
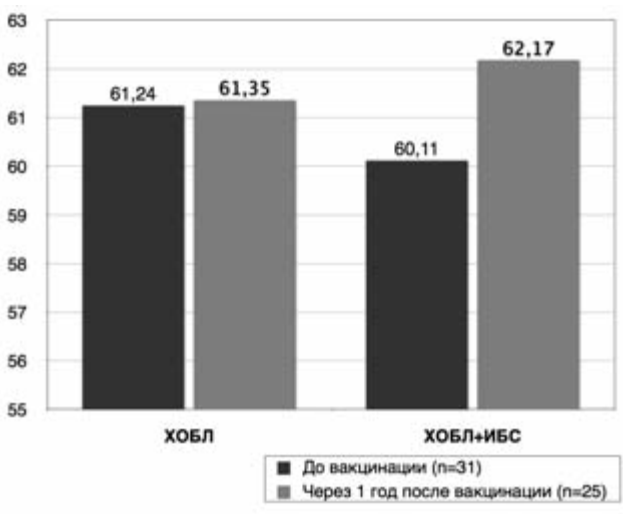


Рис. 3. ФВ (%) у пациентов до и через 1 год после вакцинации ПКВ13.



но-сосудистой летальности среди пациентов с низкими показателями ОФВ₁ был более чем вдвое выше, чем в группе с более высоким уровнем ОФВ₁ [13]. Похожие результаты были получены в Фрамингемском и Готенбургском исследованиях [12]. P.Jousilahti и соавт. на большой выборке (19 444 пациента) при длительном сроке наблюдения (13 лет) показали, что хронический бронхит является предиктором риска ИБС независимо от наличия других факторов сердечно-сосудистого риска [14]. D.Sin и S.Man, обобщая данные исследований, указывают, что снижение ОФВ₁ на 10% увеличивает риск сердечно-сосудистой смертности на 28%, а нефатальных коронарных событий – на 20% [13]. Полученные результаты заставляют задуматься о том, что такое положение вещей можно расценивать именно как синтропию, а не простой набор болезней, объединенных одним фактором риска [11].

Таким образом, проблема ведения больных с сопутствующими заболеваниями ХОБЛ и ИБС не столько носит исследовательский интерес, сколько лежит в практической плоскости. Данный факт должен учитываться в оценке риска осложнений, как пульмонологических, так и кардиальных, а также в выборе рациональной медикаментозной терапии [11].

Профилактические аспекты

С учетом изложенных фактов взаимного влияния ХОБЛ и ИБС на функциональные показатели больных

был проанализирован комплекс немедикаментозной и медикаментозной терапии данной группы пациентов. В частности, наше внимание привлекли профилактические аспекты, а именно применение вакцинопрофилактики. Как известно, воспаление слизистой оболочки дыхательных путей и увеличение вязкости бронхиального секрета создают благоприятные условия для колонизации микроорганизмами. Следствием указанных процессов являются угнетение факторов местной иммунной защиты слизистых оболочек и дальнейшее прогрессирование воспалительного процесса [10, 15].

По данным российских исследователей, пневмококк намного опережает других возбудителей по частоте выявления при воспалительных заболеваниях органов дыхания. Иммунитет при пневмококковой инфекции типоспецифичен. В ходе инфекционного процесса вырабатываются антитела ко всем пневмококковым антигенам, но наибольшую протективную роль играют антитела к капсульным антигенам. Полисахариды капсулы плохо метаболизируются и долго задерживаются в организме в случае их введения в качестве вакцины, что обеспечивает длительный антигенный стимул [15, 16].

Иммунопрофилактика инфекционных проявлений при ХОБЛ имеет два стратегических направления. Первое – вакцинация против респираторных инфекций, что является важным компонентом профилактики обострений и вторичных осложнений у больных с данной патологией. С этой целью применяют вакцины против гриппа, гемофильной инфекции типа b и пневмококковой инфекции [10]. Второе направление – это вакцинация и ревакцинация против бактериальных и вирусных инфекций в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок [10, 15].

В рамках данного исследования было оценено проспективное влияние назначения пневмококковой вакцины Превенар-13 у больных с сочетанным течением ХОБЛ и ИБС. Оценивались динамика функциональных показателей респираторной (ОФВ₁ и МИТ) и сердечно-сосудистой (ФВ и ФС) системы, частота обострений заболеваний и развития осложнений (в частности, пневмоний) в течение 1 года с момента вакцинации. Результаты представлены в табл. 6, 7 и на рис. 1–6.

В обеих группах наблюдался прирост функциональных показателей как респираторной, так и сердечно-сосудистой системы, статистически значимые изменения наблюдались в группе сочетанного течения ХОБЛ и ИБС. В этой же группе пациенты отмечали более выраженное улучшение субъективной симптоматики, уменьшение степени одышки.

Рис. 4. Количество обострений в год до и через 1 год после вакцинации ПКВ13.

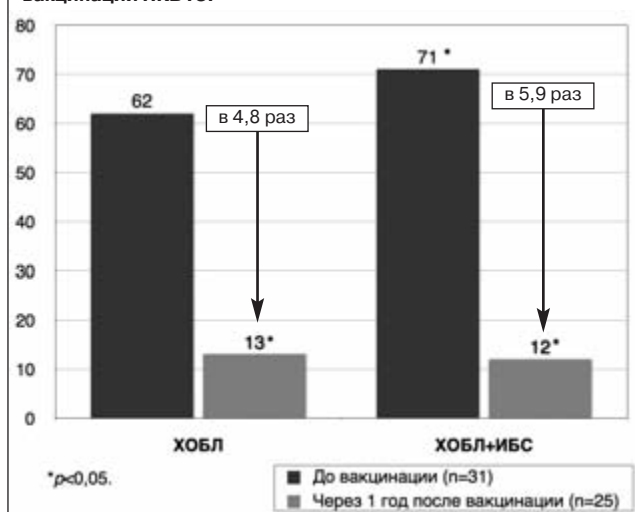


Рис. 5. Количество госпитализаций в год до и через 1 год после вакцинации ПКВ13.

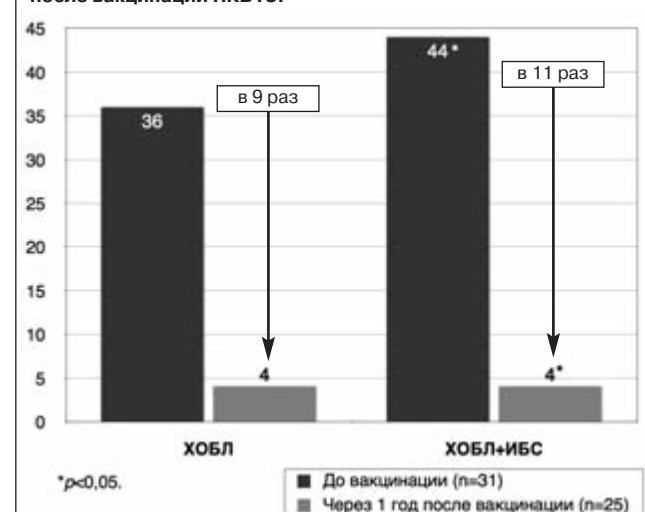
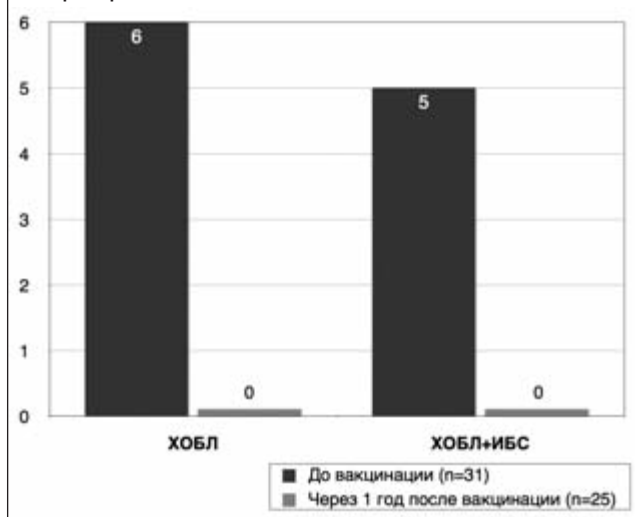


Рис. 6. Количество пневмоний в год до и через 1 год после вакцинации ПКВ13.



Таким образом, с учетом полученных данных целесообразно рекомендовать обязательную вакцинопрофилактику в программы ведения больных с сочетанным течением ХОБЛ и ИБС.

Выводы

1. У пациентов с сочетанным течением ХОБЛ и ИБС наблюдаются более выраженные нарушения ФВД по сравнению с больными с изолированной формой.
2. Изменения показателей ФВД происходят односторонне и параллельно с изменениями систолической функции сердца.
3. Прослеживаются прямые взаимосвязи между степенью тяжести ХОБЛ и ФК стенокардии.
4. Пациентам с ХОБЛ и ИБС рекомендована профилактика пневмококковой вакциной для уменьшения частоты обострений и госпитализаций.

Литература

1. Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Авдеев С.Н. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. РМЖ. 2014; 5: 331–48.
2. Залогина Н.Г. Моделирование качества жизни у больных хронической обструктивной болезнью легких. Проблемы туберкулеза и болезней легких. 2008; 8: 11–6.
3. Федосеев Г.Б. Аллергология. Частная аллергология. Т. 2. СПб.: Нормед-Издат, 2001.
4. Козлова Л.И. Хронические обструктивные заболевания легких и ишемическая болезнь сердца: некоторые аспекты функциональной диагностики. Пульмонология. 2001; 2: 9–12.
5. Багреева С.М. Антиишемическая эффективность ивабрадина и влияние его на микроциркуляцию у больных ИБС, ассоциированной с хронической обструктивной болезнью легких. Дис. канд. мед. наук. Томск, 2010.
6. Козлова Л.И. Хронические обструктивные болезни легких у больных ишемической болезнью сердца: 15-летнее наблюдение. Терапевт. арх. 2001; 3: 27–32.
7. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2011 г.). Пер. с англ. под ред. А.С.Белевского. М.: Российское респираторное общество, 2012.
8. Игнатова Г.Л. и др. Вакцинация конъюгированной пневмококковой вакциной пациентов с хронической бронхолегочной патологией: клиническая и экономическая эффективность. Cons. Med. 2014; 3: 27–31.
9. Национальные рекомендации ВНОКИ ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр). Сердечная недостаточность. 2010; 11 (1): 3–58.
10. Протасов А.Д. Вакцинация против пневмококковой инфекции больных с хронической бронхолегочной патологией (обзор литературы). Вестн. соврем. клин. медицины. 2013; 6 (вып. 2): 60–5.
11. Куценко М.А., Чучалин А.Г. Парадигма коморбидности: синтропия ХОБЛ и ИБС. РМЖ. 2014; 5: 389–93.
12. Sin DD, Wu L, Man SF. The relationship between reduced lung function and cardiovascular mortality: a population-based study and a systematic review of the literature. Chest 2005; 127: 1952–9.
13. Sin DD, Man SF. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. Proc Am Thorac Soc 2005; 2 (1): 8–11.
14. Jousilahti P, Vartiainen E, Tuomilehto J, Puska P. Symptoms of chronic bronchitis and the risk of coronary disease. Lancet 1996; 348 (9027): 567–72.
15. Протасов А.Д. и др. Эффект комплексной вакцинации против пневмококковой, гемофильной типа b инфекций и гриппа у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2011; 4: 80–4.
16. Хаитов Р.М. Роль респираторных вирусов в течении хронических обструктивных заболеваний респираторного тракта. Рос. респираторн. журн. 2005; 6: 65–9.
17. Sorlie PD, Kannel WB, O'Connor G. Mortality associated with respiratory function and symptoms in advanced age. The Framingham Study. Am Rev Respir Dis 1989; 140: 379–84.



Резолюция Саммита специалистов по антимикробной терапии

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

Т.А.Завалко – канд. мед. наук, зав. оториноларингологическим отд-нием ГБУЗ СО Самарская медико-санитарная часть №1 Промышленного района

В.В.Кулагина – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной педиатрии ГБОУ ВПО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России

В.И.Купаев – д-р мед. наук, проф., зав. каф. семейной медицины ИПО ГБОУ ВПО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России

А.В.Лямин – канд. мед. наук, ст. преп. каф. общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии ГБОУ ВПО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России

А.П.Мирошниченко – канд. мед. наук, доц., зав. каф. оториноларингологии им. акад. И.Б.Солдатова ГБОУ ВПО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России

О.В.Мищенко – канд. мед. наук, доц. каф. терапии ИПО ГБОУ ВПО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России

М.И.Седых – канд. мед. наук, доц. каф. клинической медицины НОУ ВПО Медицинский институт «РЕАВИЗ», Самара

И.Л.Соловьева – д-р мед. наук, проф. каф. педиатрии ФГБОУ ВПО Ульяновский государственный университет

В.В.Стадлер – канд. мед. наук, доц. каф. реаниматологии и скорой медицинской помощи ИПО ГБОУ ВПО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России

Н.И.Танаева – канд. мед. наук, доц. каф. общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии ГБОУ ВПО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России

С.Ф.Фищенко – зав. пульмонологическим отд-нием №2 ГБУЗ СО Самарская городская больница №4

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

2 октября 2014 г. в Самаре под эгидой Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ) состоялся Саммит специалистов по антимикробной терапии, прошедший под лозунгом «Меньше слов, больше дела!».

Основной темой заседания стало обсуждение целого ряда вопросов, касающихся распространенности бактериальных инфекций, трудностей микробиологической диагностики, текущей ситуации с антибиотикорезистентностью и перспектив использования разных классов антибактериальных препаратов при лечении внебольничных инфекций дыхательных путей как на амбулаторном этапе, так и в стационаре.

Рассматривались и вопросы разумного разделения ответственности врача и пациента при назначении антимикробных препаратов. В связи с этим не осталась без внимания и такая важная тема, как нежелательные явления при применении лекарственных средств. Участники саммита обменялись мнениями в

отношении эффективности и безопасности разных оригинальных и генерических антибактериальных препаратов.

Подробно были рассмотрены вопросы эмпирической монотерапии и комбинированной терапии бактериальных инфекций на амбулаторном и госпитальном этапе. В процессе дискуссии обсуждались критерии для выбора и назначения β-лактамов, макролидов или фторхинолонов при лечении инфекций дыхательных путей. Всеми участниками была подчеркнута важность обучения врачей-терапевтов и врачей общей практики основам рационального выбора и назначения антимикробных препаратов.

Профессор Р.С.Козлов выступил с сообщением на тему антибиотикорезистентности основных респираторных патогенов и безопасности применения антимикробных препаратов. В его докладе было подчеркнуто, что для применения в амбулаторной практике у врачей были и остаются 3 основных класса антимикробных препаратов – β-лактамы, макролиды и фторхинолоны. К сожалению, за последнее десятилетие перечисленные группы антибиотиков не пополнились новыми препаратами. Однако большинство широко используемых представителей каждой из указанных групп сохраняют свою активность в отношении большинства патогенов, вызывающих инфекции во внебольничных условиях.

Общеизвестной проблемой является рост устойчивости пневмококков к пенициллину и макролидам. Так, в США от 28 до 35% штаммов пневмококка являются резистентными к макролидам, а наибольшая распространенность штаммов пневмококка, резистентных к макролидам, характерна для азиатского региона.

В России состояние резистентности основных респираторных патогенов в 1999–2009 гг. было изучено в ходе многоцентровых проспективных исследований ПеГАС I, II и III. Частота выделения пневмококков, не чувствительных к пенициллину, в нашей стране не превышает 11%. Также остается невысокой резистентность *Streptococcus pneumoniae* к макролидам: частота выявления штаммов, не чувствительных к кларитромицину и азитромицину, составляет 7,3%, к спирамицину – 6,3%.

По данным проспективных исследований, частота штаммов *Streptococcus pyogenes*, не чувствительных к кларитромицину, в России не превышает 0,6%. Что касается *Haemophilus influenzae*, то, по российским данным, наиболее высокая частота устойчивости отмечается к ко-тримоксазолу (24,1%). Нечувствительность к амоксициллину составляет не более 1,2%. Не выявлено штаммов, резистентных к цефтриаксону, азитромицину и кларитромицину. *Moraxella catarrhalis* в большинстве случаев продуцирует β -лактамазы, что диктует необходимость использования защищенных пенициллинов, современных макролидов или респираторных фторхинолонов.

В лечении респираторных инфекций наибольшее значение среди группы макролидов принадлежит «новым макролидам». Типичный представитель этой группы – кларитромицин – активен в отношении большинства актуальных возбудителей, вызывающих бактериальный тонзиллофарингит, острый средний отит и риносинусит. В многочисленных сравнительных исследованиях он показал высокую клиническую и бактериологическую эффективность, сопоставимую с амоксициллином/клавуланатом, цефалоспорином и фторхинолоном.

Эффективность кларитромицина при лечении инфекционного обострения хронической обструктивной болезни легких и при внебольничной пневмонии (ВП) продемонстрирована в большом количестве клинических исследований. Кларитромицин доказал свою эффективность и при лечении госпитализированных пациентов с ВП. Проведенные сравнительные исследования доказали равноценную эффективность комбинированного режима антибактериальной терапии (цефтриаксон + кларитромицин) и монотерапии респираторным фторхинолоном у госпитализированных больных с ВП. При лечении ВП одним из важнейших моментов является то, что раннее назначение комбинации β -лактамов и макролидов позволяет уменьшить летальность у пациентов с тяжелой ВП.

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

Профессор Р.С.Козлов отметил, что в последние годы резко возросла поддержка со стороны органов исполнительной и законодательной власти, а также Министерства здравоохранения Российской Федерации, исследований, направленных на сдерживание антибиотикорезистентности. Так, например, Экспертный совет по здравоохранению при Комитете по социальной политике Совета Федерации активно занимается разра-

боткой стратегических направлений по данной проблеме.

Во время дискуссии участники саммита отметили, что в регионе имеются микробиологические лаборатории, обеспечивающие качественную диагностику инфекций. Однако часть из них выдает результаты в течение 10 и более дней, что не всегда удобно на амбулаторном этапе. Одним из возможных вариантов уменьшения сроков диагностики при сохранении приемлемого качества являются централизация микробиологических исследований (проведение исследований на базе крупной центральной лаборатории) и внедрение экспресс-тестов не только в стационарах, но и в первичное звено здравоохранения, в частности, для диагностики стрептококковой, пневмококковой и легионеллезной инфекции. Однако, несмотря на положительные примеры централизации бактериологических исследований, это может негативно отразиться на контроле за нозокомиальными инфекциями, так как при централизации есть риск потерять контакт с госпитальными эпидемиологами и перевести данный пласт работы микробиологических лабораторий в формальность. С другой стороны, централизация микробиологической диагностики на амбулаторном этапе является разумным решением «микробиологического хаоса» в этом разделе работы. Возможно, качество мониторинга за возбудителями нозокомиальной инфекции было бы выше, если бы врачи-микробиологи получили документ, в котором четко были бы прописаны все действия по его осуществлению, что позволило бы сократить лишнюю работу, с одной стороны, а с другой – стандартизировать данное направление. Кроме того, участники саммита выразили желание создать инициативную группу по разработке современных методических указаний по микробиологическим исследованиям клинического материала, которые бы отменили действие приказа №535, устаревшего по целому ряду показателей с обязательным предоставлением врачам-бактериологам возможности участия на официальном уровне в принятии решения о клинической значимости выделенных микроорганизмов.

Все участники единодушно: для оценки текущей ситуации с антибиотикорезистентностью в регионах необходим регулярный микробиологический мониторинг. Такой мониторинг уже проводится в стационарах, например, в Самарской областной клинической больнице, но нужно стремиться к проведению широкомасштабных и регулярных исследований. Профессор Р.С.Козлов отметил, что в НИИ антимикробной химиотерапии ГБОУ ВПО Смоленская ГМА Минздрава России начата реализация проекта по мониторингу антибиотикорезистентности с использованием облачных технологий, одним из компонентов которого является карта антибиотикорезистентности в разных регионах России в режиме реального времени. Для этого будет выбран целый ряд локальных микробиологических лабораторий в регионах. Один из главных критериев выбора – регулярный контроль работы лабораторий за счет системы внешней оценки качества. Реализация этого проекта позволит получать перспективные данные об антибиотикорезистентности в очень короткие сроки.

При обсуждении перспектив использования разных классов антибактериальных препаратов в лечении внебольничных инфекций дыхательных путей участники саммита отметили, что в современных условиях при лечении респираторных инфекций как в стационаре, так и в амбулаторных условиях современные макролиды используются наряду с аминопенициллинами. У пациентов с тяжелым течением ВП в качестве стартовой терапии предпочтение отдается комбинации β -лактама с современным макролидом.

Была затронута и важная тема выбора стартовой антибактериальной терапии респираторных инфекций. Существует мнение, что препаратами выбора при лечении респираторных инфекций должны быть β -лактамы антибиотиков (например, пенициллины или цефалоспорины), а современные макролиды и фторхинолоны назначаются только при непереносимости β -лактамов или пациентам с факторами риска/более тяжелым течением заболевания. При этом врачи не всегда уточняют у больного факт предшествующей антибактериальной терапии. Например, если пациент принимал β -лактамный антибиотик в течение предшествующего месяца, в такой ситуации необходимо назначение современного макролида и наоборот. Участники совещания подчеркнули, что тщательный сбор анамнеза с указанием предшествующей антибактериальной терапии в медицинской документации должен стать правилом хорошего тона для всех докторов, занимающихся лечением инфекций.

При обсуждении вопроса разумного разделения ответственности врача и пациента при назначении антимикробных препаратов участники дискуссии отметили, что растет информированность пациентов об инфекционных заболеваниях и методах их лечения, появляются группы пациентов, активно работает организация «Лига защиты прав пациентов», все это накладывает дополнительную ответственность на врача, что в свою очередь создает дополнительный стимул для непрерывного обучения. Доктора единогласно поддержали мысль о том, что лечащий врач в итоге несет ответственность за назначенную антибактериальную терапию. При этом одним из способов уменьшения рисков для доктора является четкое соблюдение актуальной инструкции по медицинскому применению: использование препаратов только по показаниям, соблюдение доз (суточных и курсовых) и длительности лечения.

Участники саммита отметили, что нежелательные явления при применении лекарственных средств становятся неизбежным явлением и должны учитываться при назначении того или иного препарата. Однако прекращение назначения целого класса препаратов из-за мифов о гепато- и кардиотоксичности недопустимо, так как это может привести к избыточному потреблению оставшихся классов антибиотиков и росту устойчивости микроорганизмов.

Всеми участниками саммита было отмечено, что, несмотря на то что генерические препараты являются важным инструментом снижения общих затрат здравоохранения, по целому ряду из них отсутствуют адекватные исследования эффективности и безопасности по сравнению с оригинальными препаратами. Существуют исследования в Российской Федерации, показывающие наличие более низких концентраций активных субстанций в ряде «псевдогенериков», что потенциально может приводить не только к снижению эффективности терапии у конкретного пациента, но и к более быстрому росту резистентности к целому классу антибиотиков.

Также была подчеркнута важность обучения врачей-терапевтов и врачей общей практики основам рационального выбора и назначения антимикробных препаратов.

Заключение

Подводя итоги, необходимо отметить, что β -лактамы, современные макролиды и респираторные фторхинолоны сохраняют свое место в лечении внебольничных бактериальных инфекций. Профиль резистентности основных возбудителей амбулаторных инфекций свидетельствует о возможности использования «новых макролидов» в качестве препаратов выбора при лечении данных инфекций. Более чем 20-летний

успешный опыт безопасного применения кларитромицина и доказанная клиническая эффективность позволяют использовать его для терапии разных инфекций у амбулаторных и стационарных пациентов, включая детей, пациентов пожилого возраста и больных с сопутствующей патологией. Нежелательные побочные реакции при применении современных анти-

микробных препаратов при правильном режиме дозирования и пути введения, а также соблюдении пациентом правил приема, в подавляющем большинстве случаев представляют собой функциональные изменения со стороны разных органов и систем, являющиеся обратимыми и самостоятельно разрешаются после завершения лечения.

Биологические маркеры воспаления при внебольничной пневмонии

А.А.Зайцев¹, Ю.В.Овчинников², Т.В.Кондратьева³

¹ФГКУ Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н.Бурденко Минобороны России, Москва

²Главное военно-медицинское управление Минобороны России, Москва

³ФГКУ Окружной военный клинический госпиталь 1586 Минобороны России, Подольск

Резюме

Публикация посвящена анализу диагностических и прогностических возможностей таких биологических маркеров воспалительного ответа, как С-реактивный белок и прокальцитонин, при внебольничной пневмонии (ВП). Авторами приводится подробный обзор зарубежных и отечественных исследований, посвященных изучению роли биомаркеров при ведении больных с ВП. Представлены результаты собственного клинического исследования, целью которого явилось изучение практических возможностей применения биомаркеров (С-реактивный белок, прокальцитонин) при лечении госпитализированных пациентов с ВП. В исследование были включены 240 больных. Показано, что использование «биомаркер-ориентированной» терапии при ВП характеризуется снижением длительности применения антибиотиков и сопровождается лучшей переносимостью лечения.

Ключевые слова: маркеры воспалительного ответа, С-реактивный белок, прокальцитонин, внебольничная пневмония.

Biological markers of inflammation in community-acquired pneumonia

AAZaytsev, Yu.V.Ovchinnikov, T.V.Kondratyeva

Summary

The publication is devoted to the analysis of diagnostic and prognostic capabilities of biological markers of inflammatory response as C-reactive protein and procalcitonin in community-acquired pneumonia (CAP). The author gives a detailed overview of the foreign and domestic research on the role of biomarkers in the management of patients with CAP. The results of our own clinical studies, the aim of which was to study the feasibility of the use of biomarkers (CRP, PCT) in the treatment of hospitalized patients with CAP. The study included 240 patients. It is shown that the use of «biomarker-oriented» treatment for CAP is characterized by a decrease in the duration of antibiotic use and accompanied by the better tolerated treatment.

Key words: inflammatory response markers, C-reactive protein, procalcitonin, community-acquired pneumonia.

Сведения об авторах

Зайцев Андрей Алексеевич – д-р мед. наук, гл. пульмонолог Минобороны России, нач. пульмонологического отд-ния ФГКУ ГВКГ им. Н.Н.Бурденко Минобороны России. E-mail: a-zaitsev@yandex.ru

Овчинников Юрий Викторович – д-р мед. наук, гл. терапевт Минобороны России

Кондратьева Татьяна Валерьевна – зав. пульмонологическим кабинетом ФГКУ Окружной военный клинический госпиталь 1586 Минобороны России

Воспаление и повреждение тканей индуцируют специфическую реакцию организма, известную как острофазовая реакция. В настоящее время в литературе описаны более 30 острофазовых реагентов, концентрация которых возрастает во время воспалительных процессов. Среди них С-реактивный белок (СРБ), прокальцитонин (ПКТ), гаптоглобин, церулоплазмин, фибриноген, фактор некроза опухоли α , интерлейкины (ИЛ)-6, 8 и др. Белки острой фазы воспаления характеризуются неспецифичностью по отношению к первопричине воспаления, но при этом демонстрируют высокую чувствительность концентраций в крови, коррелирующую с тяжестью заболевания, массивностью повреждения, что определяет их диагностическую и прогностическую ценность. Одним из наиболее изученных и широко используемых в клинической практике острофазовых белков является СРБ, очевидные преимущества которого связаны с доступностью его определения, в том числе количественным способом, практически в любом лечебном учреждении. В настоящее же время перспективы ведения больных пневмонией связаны с «новым» биомаркером воспалительного ответа – ПКТ. Анализу практических

возможностей их определения у пациентов с внебольничной пневмонией (ВП) и посвящена данная статья.

С-реактивный белок

СРБ, получивший свое название вследствие способности вступать в реакцию преципитации с С-полисахаридом пневмококков в присутствии ионов кальция, был обнаружен в 1930 г. исследователями W.Tillet и T.Francis именно в сыворотке больных пневмококковой пневмонией [1]. Впоследствии, в 40-х годах прошлого столетия, в процессе изучения СРБ было отмечено повышение его концентрации в острой фазе воспаления при инфекционно-воспалительных заболеваниях разной локализации, а также при травмах, ожогах и в послеоперационном периоде [2], что позволило считать его неспецифическим, но чувствительным белком острой фазы воспалительного ответа. СРБ является α_2 -глобулином, принадлежащим к семейству плазменных белков пентраксинов. В его молекуле содержится 5 одинаковых субъединиц, связанных между собой в кольцевую симметричную структуру [3]. Выработка СРБ гепатоцитами начинается под контролем провоспалительных цитокинов, главным образом

ИЛ-6, в меньшей степени ИЛ-1 и фактора некроза опухоли α , в ответ на воспаление или повреждение тканей. Его сывороточная концентрация повышается более уровня 5 мг/л в течение 6 ч, достигая максимума в течение 48 ч. Период полувыведения СРБ в среднем составляет 19 ч и остается неизменным как у здоровых лиц, так и во время заболевания, т.е. концентрация сывороточного СРБ целиком определяется скоростью его синтеза, которая отражает интенсивность патологического процесса. При обратном развитии воспаления концентрация циркулирующего СРБ быстро уменьшается в течение 4–9 ч [4].

По сравнению с наиболее часто используемыми показателями воспаления, такими как уровень лейкоцитов и скорость оседания эритроцитов, показатель сывороточного СРБ не зависит от суточного диуреза, приема пищи, наличия анемии/полицитемии, формы эритроцитов, концентрации сывороточных белков, что позволяет применять его в режиме экспресс-диагностики. В случае печеночной недостаточности продукция СРБ снижается [5]. Уровень СРБ как у мужчин, так и у женщин одинаковый, лишь на поздних стадиях беременности его концентрация незначительно повышается.

У здоровых лиц содержание СРБ в сыворотке крови не превышает 10 мг/л, а медиана составляет 0,8 мг/л [6]. Повышенные концентрации СРБ, связанные с инфекционной патологией, находятся в интервале от 5 до 500 мг/л. Нижняя граница области определения при использовании высокочувствительных методов составляет порядка 0,5 мг/л.

Методы определения СРБ в сыворотке (плазме) крови или другой биологической жидкости подразделяются на неиммунологические и иммунологические (иммунохимические). Неиммунологические методы, разработанные в 1930–40-е годы, представляют лишь исторический интерес. Использование иммунохимических методов определения СРБ началось с работы Н.Андерсона и М.МакКарти [7], впервые применивших для этой цели соответствующую антисыворотку. В 1950-е годы было разработано несколько вариантов полуколичественных иммунохимических методов определения концентрации СРБ: латексной и гемагглютинации, реакции связывания комплемента, преципитации в геле, причем полуколичественный метод латексной агглютинации до сих пор применяется в ряде клинических лабораторий. Перечень количественных иммунохимических методов определения СРБ, используемых в настоящее время, представлен в табл. 1.

Каждый из перечисленных тестов имеет свои достоинства (быстрота анализа, точность, чувствительность, воспроизводимость и пр.) и недостатки (трудоемкость выполнения анализа, потребность в сложном оборудовании, длительность реакции, необходимость предварительной обработки исследуемого образца и пр.), обуславливающие целесообразность их клинического применения в зависимости от поставленной задачи. Так, радиальная иммунодиффузия (РИД) является

достаточно чувствительным, точным и самым простым в выполнении методом, не требующим аппаратного оснащения. Однако метод РИД имеет существенный недостаток – большую длительность проведения анализа, что ограничивает его применение в ургентной практике. Поэтому наиболее перспективным методом является иммунонефелометрия (ИНМ), позволяющая получить результат в течение нескольких минут.

Многочисленные исследования позволяют говорить о высокой значимости определения СРБ при ВП. Отмечено, что его использование облегчает диагностику, в том числе этиологическую, оценку тяжести и прогноза ВП, а его снижение на фоне лечения свидетельствует об адекватности и достаточности антибактериальной терапии (АБТ) [8, 9].

В то же время следует отметить, что, по данным разных авторов, пороговые значения СРБ для диагностики ВП варьируют от исследования к исследованию, что обусловлено различиями обследуемых пациентов по возрасту, полу, этиологии ВП и сопутствующим заболеваниям и, вероятно, разными методиками определения СРБ. По мнению большинства авторов, диагностический пороговый уровень СРБ при ВП должен превышать 50 мг/л [11, 12]. Высокоспецифичным для пневмонии является уровень СРБ > 100 мг/л, позволяя в сомнительных случаях решить вопрос о необходимости проведения эмпирической АБТ [11, 13]. В исследовании А.Кастро-Гардиола и соавт. (2000 г.) показано, что значения СРБ > 100 мг/л служат наилучшим маркером для дифференциации ВП от других заболеваний (чувствительность 70%, специфичность 96%) [10]. Значение СРБ, при котором диагноз ВП практически исключен, по мнению С.Фландерса и соавт. (2004 г.) [11] и Ж.Алмиралл (2004 г.) [11], составляет менее 11 мг/л (чувствительность 94%, специфичность 95%).

При наличии обострения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), которое необходимо дифференцировать от ВП, определение сывороточного уровня СРБ является весьма ценным. Пороговое значение СРБ, разделившее больных ВП и пациентов с обострением ХОБЛ, составляет порядка 33 мг/л (чувствительность 83%, специфичность 44%) [13]. У больных с обострением ХОБЛ, бронхиальной астмой значение СРБ > 48 мг/л обладало чувствительностью 91% (95% доверительный интервал 80–97%) и специфичностью 93% (95% доверительный интервал 86–98%) для выявления больных с пневмонией [15]. В отечественном исследовании показано, что при диагностике ВП у больных ХОБЛ пороговое значение СРБ составляет 51,5 мг/л и более [16].

Интересным и весьма востребованным в клинической практике фактом является, как правило, низкий уровень сывороточного СРБ при специфическом легочном процессе. Исследование Young Ae Kang и соавт. (2009 г.) показало значимое различие в уровнях СРБ (88,8 vs 52,7 мг/л; $p < 0,001$) и ПКТ (0,514 vs 0,029 нг/мл; $p < 0,001$) при ВП и туберкулезе легких. Таким образом,

Таблица 1. Современные методы определения концентрации СРБ

Метод	Чувствительность	Время анализа
ЭИД	6 мкг/мл	5–22 ч
РИД	2–3 мкг/мл	24–48 ч
ИНМ	1–2 мкг/мл	0,15–3 ч
ЛА+ИНМ	30–50 нг/мл	0,5–1 ч
ФИА	20 нг/мл	12 ч
РЭИД	10 нг/мл	9 дней
ИФА	4–8 нг/мл	12–16 ч
РИА	3 нг/мл	24 ч

Примечание. ЭИД – электроиммунодиффузия, ЛА+ИНМ – латексная агглютинация с учетом результатов реакции ИНМ, ФИА – флуоресцентно-иммунный анализ, РЭИД – радиоэлектроиммунодиффузия, РИА – радиоиммунный анализ.

уровень СРБ наряду с уровнем ПКТ может служить дополнительным параметром в дифференциальной диагностике этих двух заболеваний [17].

Ценность СРБ для этиологической диагностики ВП исследуется давно, однако авторы расходятся в определении точных значений, коррелирующих с определенным возбудителем ВП. Поэтому в практической деятельности для разграничения вирусной и бактериальной пневмонии [18], а также типичной и атипичной флоры, применимы лишь ориентировочные уровни СРБ. Проведенные в 1990-х годах исследования показали, что для бактериальной инфекции характерны концентрации СРБ, превышающие 40 мг/л. Сходный показатель 40 мг/л рекомендован M.Korppi и соавт. (1997 г.) для разграничения вирусной и бактериальной пневмонии [19]. Однако в исследовании E.García Vazquez и соавт. (2003 г.) [21] СРБ при вирусной пневмонии составил 140 мг/л, у K.Lehtomaki и соавт. (1998 г.) – 50 мг/л [20], а в исследовании J.Almirall и соавт. (2004 г.) – 98 мг/л [13]. Впрочем, учитывая, что в подавляющем числе случаев при тяжелых изначально вирусных пневмониях происходит присоединение бактериальных агентов, вариабельность СРБ не выглядит удивительной.

Атипичные возбудители (*Chlamydomphila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*), имеющие значительный удельный вес среди нетяжелых пневмоний, также демонстрируют вариабельные значения СРБ – от 60 [20] до 130 мг/л [21]. В исследованиях S.Krüger и соавт. (2009 г.), P.Esrafi и соавт. (2012 г.) у пациентов с тяжелой ВП наиболее высокие уровни СРБ, как правило, определялись у пациентов с выявленными типичными при пневмонии микроорганизмами (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* и пр.), но разделение их от случаев атипичной (*C. pneumoniae*, *M. pneumoniae*) или вирусной пневмонии оказалось невозможным [22, 23].

Таким образом, в отношении вирусов и атипичных возбудителей СРБ может лишь дополнять этиологическую диагностику, тогда как пневмококковая и легионеллезная пневмония хорошо коррелируют с высоким уровнем СРБ. Так, при пневмококковой этиологии ВП концентрации СРБ, как правило, выше 160 мг/л. Для легионеллезной инфекции этот показатель еще выше. В исследовании J.Almirall и соавт. (2004 г.) средний уровень СРБ при легионеллезной пневмонии составил 178 мг/л, в работе E.García Vazquez и соавт. (2003 г.) – 250 мг/л [13, 21].

Уровень СРБ коррелирует с тяжестью пневмонического процесса и прогнозом [13, 22–24]. Пороговая концентрация СРБ, по мнению ряда авторов, определяющая потребность в госпитализации, составляет порядка 100–110 мг/л [25]. Значение СРБ >150 мг/л можно считать неблагоприятным лабораторным признаком тяжелого течения ВП и дополнительным показанием к проведению интенсивной АБТ и дезинтоксикационной терапии.

Это свойство СРБ позволяет выявлять пациентов, не только требующих более интенсивного лечения, но и оценивать его эффективность. По данным U.Hohenthal и соавт., 2009 г. (в исследование включены 384 госпитализированных пациента с ВП), сохранение концентрации СРБ >100 мг/л на 4-е сутки терапии свидетельствовало о неэффективной терапии и развитии осложнений

($p < 0,01$) [25]. В исследовании R.Smith и соавт. (1995 г.) также были показаны развитие осложнений и увеличение риска смертности при росте сыровоточного уровня СРБ на фоне проводимой антибиотикотерапии [26]. Оценка адекватности АБТ с помощью СРБ проведена в проспективном исследовании у 289 больных с тяжелой ВП [27]. Уровень СРБ измерялся при поступлении в стационар, а также на 3 и 7-е сутки госпитализации. Стартовая АБТ была адекватной у 38,8% больных. При снижении уровня СРБ менее чем на 60% на 3-и сутки госпитализации и менее чем на 90% на 7-е сутки отмечена связь с повышенной вероятностью неэффективной АБТ (отношение шансов – ОШ 6,98 и 3,74 соответственно). Таким образом, замедление нормализации уровня СРБ у больных ВП служит отражением неадекватности АБТ. В исследовании A.Ruiz-González и соавт. (2010 г.) определялась полезность СРБ для дифференциации истинной неэффективности лечения от медленного ответа на лечение. Уровень СРБ определялся при поступлении и на 4-е сутки госпитализации. У 78 (27,4%) из 285 пациентов на 4-е сутки состояние не стабилизировалось. Среди них у 56 (78,1%) выздоровление наступило без смены антибиотика, а у 22 больных (28,2%) стартовая эмпирическая терапия была модифицирована. На 4-е сутки уровень СРБ снизился у 52 (92,9%) пациентов с медленно разрешающейся ВП и только у 7 (31,8%) – с поздней неэффективностью лечения ($p < 0,001$). Авторами был разработан алгоритм выделения пациентов с истинной неэффективностью лечения, включающий динамику концентрации СРБ на 4-е сутки антибиотикотерапии [28].

Определение СРБ при ВП также может быть использовано при прогнозировании неблагоприятного исхода заболевания. В исследовании R.Ménendez и соавт. (2009 г.) у 453 пациентов с ВП, стратифицированных по шкалам PORT, CURB-65 и CRB-65, исследовалась совокупность биомаркеров воспаления для прогнозирования 30-дневной летальности, которая наблюдалась в 7,8%. Добавление СРБ к PSI увеличило AUC (количественная интерпретация ROC-анализа – площадь под ROC-кривой) с 0,80 до 0,85, к CURB-65 – с 0,82 до 0,85 и к CRB-65 – с 0,79 до 0,85. При использовании одновременно двух шкал (PSI и CURB-65/CRB-65) и СРБ AUC составила 0,88 [29]. В исследовании J.Chalmers и соавт. (2008 г.) участвовали 570 больных с ВП, которым определяли СРБ при поступлении и на 4-е сутки терапии. Тридцатидневная летальность составила 9,6%. Уровни СРБ обладали высокой отрицательной предсказательной ценностью для исключения 30-дневной летальности (уровень ниже 10 мг/л – 100%; ниже 50 мг/л – 99,1%; ниже 100 мг/л – 98,9%; ниже 200 мг/л – 94,9%). Пороговый уровень сыровоточного СРБ <100 мг/л при поступлении был достоверно ассоциирован с меньшим риском 30-дневной летальности (ОШ=0,18), потребности в респираторной и/или инотропной поддержке (ОШ=0,21) и риском развития осложнений пневмонии (ОШ=0,05). Снижение уровня СРБ на 4-е сутки менее 50% от исходного, напротив, повышало риск 30-дневной летальности (ОШ=24,5), потребности в искусственной вентиляции легких и/или вазопрессорах (ОШ=7,1) и возникновении осложнений пневмонии (ОШ=15,4); $p=0,0001$ [30].

В подобном исследовании при тяжелых пневмониях, требующих лечения в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), снижение

Таблица 2. Интерпретация результатов измерения концентрации ПКТ

Уровень ПКТ, нг/мл	Возможная причина
<0,5	При соответствующей клинической картине вероятно наличие локализованной инфекции, сепсис исключается
0,5–2	Локализованная инфекция с высокой вероятностью генерализации, начинающийся сепсис
2–10	Сепсис
>10	Тяжелый сепсис, септический шок

уровня СРБ в течение 2 сут ассоциировалось с летальностью 15,4%, тогда как сохранение высоких концентраций СРБ сопровождалось летальностью 60,9% [31]. L.Coelho и соавт. (2007 г.) ежедневно определяли концентрацию СРБ в сыворотке у 53 больных тяжелой ВП. Уровень СРБ на 3-и сутки госпитализации выше 50% от исходного уровня оказался маркером плохого прогноза (чувствительность 91%, специфичность 59%). В зависимости от динамики СРБ больные были разделены на 4 группы: быстрый ответ, медленный ответ, двухфазный ответ и отсутствие ответа. Среди больных с быстрым ответом выживаемость составила 96%, с медленным ответом – 74%, с двухфазным ответом – 67%, с отсутствием ответа – 0 ($p<0,001$) [32].

Определение СРБ регламентировано в ряде международных документов по ведению пациентов с ВП. Например, согласно рекомендациям Британского торакального общества рекомендуется измерять концентрацию СРБ в начале и после нескольких дней терапии у взрослых больных, госпитализированных в стационар по поводу ВП [7]. Пороговые значения СРБ >100 мг/л положены в основу диагностического алгоритма при ВП, созданного европейскими экспертами [14]. Так, в случае повышения концентрации СРБ >100 мг/л диагноз «пневмония» (при наличии клинических симптомов респираторной инфекции) является наиболее вероятным и требует незамедлительного назначения АБТ. Напротив, уровень СРБ <20 мг/л определяет необходимость альтернативного диагностического поиска (тромбоэмболии легочной артерии, сердечная недостаточность, обострение хронического бронхита и пр.) [14].

Прокальцитонин

В 1984 г. J.Le Moules и соавт. [33] был описан ПКТ – белок, состоящий из 116 аминокислот. ПКТ представляет собой прогормон – предшественник кальцитонина. Кальцитонин регулирует метаболизм костей и кальция, а также ингибирует резорбцию кости остеокластами. Предшественники кальцитонина и сам кальцитонин вырабатываются главным образом в нейроэндокринных С-клетках щитовидной железы и легких, где и запасается зрелый гормон. У здоровых и больных ПКТ определяются на уровне 0,01 нг/мл [34]. Время полувыведения ПКТ равно 36–48 ч, что дает ему диагностическое преимущество при диагностике инфекции перед СРБ (19 ч) и цитокинами (около 24 ч) [35]. Интерпретация результатов измерения концентрации ПКТ представлена в табл. 2.

Влияния антимикробной химиотерапии, вазоактивных лекарственных препаратов, болеутоляющих средств, антикоагулянтов или мочегонных средств на измерение ПКТ не выявлено. Для определения клинической тактики рекомендуется измерять концентрацию ПКТ как минимум 1 раз в день в течение курса противовоспалительной терапии. В целом 50% снижение концентрации ПКТ в течение нескольких дней указывает на эффективность терапии (хирургической, антибактериальной). Устойчиво высокая или повышающаяся концентрация ПКТ указывает на неконтролируемое течение заболевания и необходимость изменения терапии [36].

Одни из первых исследований ПКТ были посвящены возможностям его применения при медулярном раке щитовидной железы и мелкоклеточной карциноме легкого, в которых ПКТ рассматривался как маркер неопластического процесса [37]. Во время войны в Персидском заливе ПКТ использовался в качестве потенциального маркера тяжелого повреждения легких, вызванного вдыханием токсичных газов. При ретроспективном анализе полученных данных были установлены высокие концентрации ПКТ у ожоговых больных с тяжелым сепсисом и септическим шоком. Это

навело на мысль о взаимосвязи уровня ПКТ и сепсиса. С того момента, как ПКТ привлек внимание в качестве биомаркера воспаления [38], исследование его роли велось в основном в области неотложной медицины. Этот интерес был вызван патогенетически обусловленными высокими значениями уровня ПКТ при состояниях, сопровождающихся системным воспалительным ответом.

Стимулирующее действие на выработку ПКТ оказывает липополисахарид бактериальной стенки, причем при тяжелой инфекции повышение уровня ПКТ, в отличие цитокинов, происходит достаточно быстро и сохраняется длительно, что делает его специфическим маркером сепсиса. Ранее при нетяжелой пневмонии как локальной инфекции без бактериемии исследование уровня ПКТ считалось необоснованным. Однако в последние несколько лет интерес к исследованию биомаркеров при ВП находится на этапе все возрастающего роста. В то время как в работах, посвященных ведению тяжелых пневмоний, практическая ценность ПКТ подтверждена многократно, выводы работ о целесообразности определения ПКТ при нетяжелой пневмонии противоречивы. Однако авторы единодушно отмечают диагностическое и прогностическое преимущество ПКТ над такими привычными маркерами воспаления, как СРБ, скорость оседания эритроцитов, уровень лейкоцитов крови и пр. [23, 39–41].

Возможность применения ПКТ для дифференциальной диагностики ВП и туберкулеза легких показана в исследовании W.Niu и соавт. (2013 г.) [42]. В исследовании M.Bafadhel и соавт. (2011 г.) получены результаты, свидетельствующие о значимом повышении ПКТ при ВП по сравнению с обострением ХОБЛ и бронхиальной астмы. При ВП уровень ПКТ составил 1,27 нг/мл, при обострении астмы – 0,03 нг/мл и ХОБЛ – 0,05 нг/мл [15].

Этиологическая направленность лечения увеличивает шансы на эффективность стартовой АБТ, в связи с чем растет интерес к ПКТ как к критерию этиологической диагностики ВП. В исследовании P.España и соавт. (2012 г.) пороговое значение ПКТ для различения бактериальной и атипичной/вирусной этиологии ВП составило 0,1 нг/мл (ОШ 8,3). Для пневмококковой этиологии ВП пороговое значение ПКТ было выше 0,15 нг/мл (ОШ 21,7) [23]. В исследованиях M.Horie и соавт. (2012 г.) и M.Tamura и соавт. (2014 г.), каждое из которых включало более 100 пациентов, подтверждена значимая ассоциация уровня ПКТ с пневмококковой этиологией ВП ($p<0,05$) [43, 44]. Сходные результаты получены испанскими учеными (A.Julián-Jiménez и соавт., 2014) – предсказательная ценность ПКТ в сочетании со шкалами прогноза ВП PSI и CURB-65 для диагностики пневмококковой этиологии процесса составила 0,952 ($p<0,0001$) [45].

В ряде зарубежных исследований показано, что уровень ПКТ может применяться в качестве дополнительного критерия тяжести ВП. Использование ПКТ совместно со шкалой прогноза и степени тяжести ВП CURB-65 безопасно сокращает долю госпитализируемых пациентов, а также помогает скорректировать и сократить использование антибиотиков [23]. В этом исследовании уровень ПКТ $>0,15$ нг/мл был лучшим показателем необходимости госпитализации. В 2014 г. M.Tamura и соавт. показали, что уровень ПКТ значимо коррелировал с тяжестью ВП, определенной по шкалам PSI ($r=0,380$, $p<0,001$) и A-DROP ($r=0,422$, $p<0,001$) [44]. Столь же высокая корреляция ($r=0,408$, $p<0,01$) уровня ПКТ с балльной оценкой тяжести ВП по шкалам PSI и CURB-65 выявлена в работе J.Kim и соавт. (2013 г.) [46]. В другом исследовании уровень ПКТ 10 нг/мл достоверно коррелировал с необходимостью лечения в ОРИТ [47].

Неменьшую значимость демонстрирует ПКТ как предиктор неблагоприятных исходов ВП, к которым отно-

Таблица 3. Сравнительные показатели эффективности и безопасности АБТ по группам

	Первая группа (стандартная терапия)	Вторая группа («биомаркер-ориентированная» терапия)	p
Продолжительность АБТ, сут	7,7±2,8	6,1±2,5	0,058253
Сроки нормализации температуры тела, сут	2,7±0,9	2,8±1,1	0,317545
Сроки нормализации анализа крови, сут	10,1±2,9	10,4±3,8	0,711483
Сроки рентгенологического разрешения, сут	10,8±3,8	11,6±4,9	0,619300
Частота развития НЯ, %	28,3	18,3	0,08423

сят неэффективность стартовой терапии, развитие осложнений и летальность. Так, повышение ПКТ на 3-и сутки госпитализации достоверно связано с ростом 30-дневной летальности, неэффективностью стартовой терапии [44, 46].

Особый интерес представляет перспектива использования ПКТ для оптимизации назначения АБТ. В ряде исследований показано, что назначение антибактериальных препаратов при инфекциях дыхательных путей в случае уровня ПКТ<0,1 нг/мл нецелесообразно, тогда как при значении ПКТ>0,25 нг/мл вероятность принятия правильного решения о начале АБТ составляет 83% [48]. W.Long и соавт. (2011 г.) доказали, что в группе ПКТ-контролируемой терапии антибиотики назначались на 13,1% реже и длительность АБТ снижалась с 7 до 5 сут [49]. В исследовании ProHOSP [50], посвященном ведению пациентов с инфекциями нижних дыхательных путей, было показано отсутствие различий в частоте неблагоприятных исходов в группах ПКТ-контролируемой (15,8%) и стандартной терапии (18,3%). Средняя длительность АБТ в группе ПКТ оказалась ниже как у всех пациентов (5,7 vs 8,7 сут), так и в группах ВП, обострения ХОБЛ и острого бронхита. Кроме того, в группе ПКТ-контролируемой терапии реже отмечались антибиотикоассоциированные нежелательные явления (НЯ), чем в группе с использованием стандартного лечения (19,8% vs 28,1%). Результаты многоцентрового европейского исследования ProREAL также демонстрируют, что использование ПКТ при лечении инфекций нижних дыхательных путей эффективно снижает использование антибиотиков без увеличения риска развития осложнений [51]. В мета-анализе исследований ПКТ с 1996 по 2010 г. показано значительное сокращение частоты назначений антибактериальных препаратов и продолжительности применения антибиотиков в группах ПКТ-контролируемой терапии по сравнению со стандартной терапией. Кроме того, использование ПКТ-контролируемой АБТ не влияло на летальность, госпитализацию в ОРИТ и длительность госпитализации [52].

В обзоре P.Schuetz и соавт. (2013 г.), включившем 14 исследований 4221 пациента, «ПКТ-ориентированная» терапия характеризовалась более короткими сроками приема антибиотика, нежели стандартное лечение, и, как следствие, меньшим числом НЯ [53].

В собственном исследовании изучались практические возможности применения биомаркеров (СРБ, ПКТ) при лечении госпитализированных больных ВП. В исследование включены 240 пациентов, госпитализированных в пульмонологическое отделение стационара. Больные, последовательно поступавшие в пульмонологическое отделение, были рандомизированы на 2 группы для последующего анализа. В 1-ю группу входили 120 пациентов, средний возраст 19,7±1,8 года. Во 2-ю группу были включены также 120 больных, средний возраст которых составил 20,1±1,9 года. У пациентов 2-й группы при поступлении и на 4-е сутки АБТ исследовались уровни ПКТ и СРБ. Исследование уровня ПКТ в сыворотке крови проводилось методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью набора реагентов «Прокальцитонин-ИФА-Бест» (Россия). Количественное определе-

ние СРБ в сыворотке крови осуществлялось иммуно-турбидиметрическим методом с использованием реагентов «SS CPRW» (США).

Все пациенты получали стандартную терапию в соответствии с национальными рекомендациями по лечению ВП [54]. Однако в 1-й группе длительность антибиотикотерапии определялась динамикой клинических симптомов заболевания, рентгенологической картиной и результатами лабораторной диагностики. Во 2-й группе сроки проведения АБТ определялись в том числе с использованием анализа динамики снижения уровней СРБ и ПКТ («биомаркер-ориентированная» терапия).

Результаты исследования продемонстрировали значимое снижение уровней обоих биологических маркеров на 4-е сутки эффективной АБТ ($p<0,0001$). При этом средний показатель снижения уровня ПКТ на 4-е сутки составил 70,4±41,8%, а средний показатель снижения СРБ – 72,3±20,3%.

Сравнительные показатели эффективности и безопасности лечения по группам представлены в табл. 3.

В группе стандартной терапии (1-я группа) средняя продолжительность АБТ составила 7,7±2,8 сут, средний срок нормализации температуры тела – 2,7±0,9 сут, средний показатель нормализации клинического анализа крови – 10,1±2,9 сут, средний срок рентгенологического разрешения пневмонии – 10,8±3,8 сут. Возникновение НЯ в ходе лечения отмечено у 34 пациентов (28,3%).

В группе биомаркеров (2-я группа), где длительность АБТ определялась динамикой сывороточных уровней ПКТ и СРБ, средняя продолжительность АБТ составила 6,1±2,5 сут, средний срок нормализации температуры тела – 2,8±1,1 сут, средний показатель нормализации клинического анализа крови – 10,4±3,8 сут, средний срок рентгенологического разрешения пневмонии – 11,6±4,9 сут. НЯ в ходе лечения зафиксированы у 22 (18,3%) пациентов.

По результатам исследования можно отметить, что снижение сывороточного уровня обоих биомаркеров на 70% и более на 4-е сутки АБТ является дополнительным критерием достаточности АБТ. Применение «биомаркер-ориентированной» терапии при ВП характеризуется снижением длительности применения антибиотиков и сопровождается лучшей переносимостью лечения.

Таким образом, определение ПКТ и СРБ количественным способом является ценным методом диагностики и мониторинга эффективности лечения ВП. Наличие доступных лабораторных наборов позволяет рекомендовать данные методы к более широкому использованию в практической деятельности лечебных учреждений при ведении больных ВП.

Литература

1. Tillet W, Francis T. Serological reaction in pneumonia with a non-protein somatic fraction of *Pneumococcus*. *J Exp Med* 1930; 52: 561–71.
2. MacLeod C, Avery O. The occurrence during acute infections of a protein not normally present in the blood: II. Isolation and properties of the reactive protein. *J Exp Med* 1941; 73 (2): 183–90.
3. Hirschfield G, Pepys M. C-reactive protein and cardiovascular disease: new insights from an old molecule. *Q J Med* 2003; 96 (11): 793–807.

4. Young B et al. C-reactive protein: a critical review. *Pathology* 1991; 23: 118–24.
5. Pepys M, Hirschfield G. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest* 2003; 111: 1805–12.
6. Shine B et al. Solid phase radioimmunoassays for human C-reactive protein. *Clin Chim Acta* 1981; 117: 13–23.
7. Anderson H, McCarty M. *Am J Med* 1950; 8: 445.
8. Bauer S, Lamy O. Role of C-reactive protein in the diagnosis, prognosis and follow-up of community-acquired pneumonia. *Rev Med Suisse* 2010; 6 (269): 2068–70, 2072–3.
9. Van der Meer V, Neven A, van den Broek P, Assendelft W. Diagnostic value of C reactive protein in infections of the lower respiratory tract: systematic review. *BMJ* 2005; 331 (7507): 26.
10. Castro-Guardiola A, Armengou-Arxé A, Viejo-Rodríguez A et al. Differential diagnosis between community-acquired pneumonia and non-pneumonia diseases of the chest in the emergency ward. *Eur J Intern Med* 2000; 11: 334–9.
11. Flanders S et al. Performance of a bedside C-reactive protein test in the diagnosis of community-acquired pneumonia in adults with acute cough. *Am J Med* 2004; 116: 529–35.
12. Macfarlane J, Holmes W, Gard P et al. Prospective study of the incidence, aetiology and outcome of adult lower respiratory tract illness in the community. *Thorax* 2001; 56: 109–14.
13. Almirall J, Bolibar I, Toran P et al. Contribution of C-reactive protein to the diagnosis and assessment of severity of community-acquired pneumonia. *Chest* 2004; 125: 1335–42.
14. Woodhead M, Blasi F, Ewig S et al. New guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17 (6): 1–59.
15. Bafadbel M, Clark T, Reid C et al. Procalcitonin and C-reactive protein in hospitalized adult patients with community-acquired pneumonia or exacerbation of asthma or COPD. *Chest* 2011; 139 (6): 1410–8.
16. Авдеев С.Н., Баймаканова Г.Е., Зубаирова П.А. Возможности С-реактивного белка в диагностике бактериальной инфекции и пневмонии у больных с обострением хронической obstructивной болезни легких. *Уральский мед. журн.* 2008; 13: 19–24.
17. Young Ae Kang, Sung-Youn Kwon, Ho IL Yoon et al. Role of C-Reactive Protein and Procalcitonin in Differentiation of Tuberculosis from Bacterial Community Acquired Pneumonia. *Korean J Intern Med* 2009; 24 (4): 337–42.
18. McCarthy P, Frank A, Ablow R et al. Value of the C-reactive protein test in the differentiation of bacterial and viral pneumonia. *J Pediatr* 1978; 92: 454–6.
19. Korppi M, Heiskanen-Kosma T, Leinonen M et al. White blood cells, C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in pneumococcal pneumonia in children. *Eur Respir J* 1997; 10: 1125–9.
20. Lehtomaki K. Clinical diagnosis of pneumococcal, adenoviral, mycoplasmal and mixed pneumonias in young men. *Eur Respir J* 1988; 1: 324–9.
21. Garcia Vazquez E, Martinez J, Mensa J et al. C-reactive protein levels in community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2003; 21: 702–5.
22. Krüger S, Ewig S, Papassotiriou J et al. CAPNETZ Study Group. Inflammatory parameters predict etiologic patterns but do not allow for individual prediction of etiology in patients with CAP: results from the German competence network CAPNETZ. *Respir Res* 2009; 10 (1): 65.
23. España P, Capelastegui A, Bilbao A et al. Population Study of Pneumonia (PSoP) Group. Utility of two biomarkers for directing care among patients with non-severe community-acquired pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012; 31 (12): 3397–405.
24. Agapakis D, Tsantilis D et al. Coagulation and inflammation biomarkers may help predict the severity of community-acquired pneumonia. *Respirology* 2010; 15 (5): 796–803.
25. Hobenthal U, Hurme S et al. Utility of C-reactive protein in assessing the disease severity and complications of community-acquired pneumonia. *Clin Microbiol Infect* 2009; 15 (11): 1026–32.
26. Smith R. C-reactive protein in simple community-acquired pneumonia. *Chest* 1995; 107: 1028–31.
27. Bruns A, Oosterbeert J, Hak E, Hoepelman A. Usefulness of consecutive C-reactive protein measurements in follow-up of severe community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2008; 32: 726–32.
28. Ruiz-González A, Falguera M, Porcel JM et al. C-reactive protein for discriminating treatment failure from slow responding pneumonia. *Eur J Int Med* 2010; 21: 548–52.
29. Ménendez R, Martínez R et al. Biomarkers improve mortality prediction by prognostic scales in community-acquired pneumonia. *Thorax* 2009; 64 (7): 587–91.
30. Chalmers J, Singanayagam A, Hill A. C-reactive protein is an independent predictor of severity in community-acquired pneumonia. *Am J Med* 2008; 121: 219–25.
31. Lobo S, Lobo F, Bota D et al. C-reactive protein levels correlate with mortality and organ failure in critically ill patients. *Chest* 2003; 123: 2043–9.
32. Coelho I, Póvoa P, Almeida E et al. Usefulness of C-reactive protein in monitoring the severe community-acquired pneumonia clinical course. *Crit Care* 2007; 11 (4): 92.
33. Le Moullec J, Jullienne A, Chenais J et al. The complete sequence of human preprocalcitonin. *FEBS* 1984; 167: 93–7.
34. Becker K, Müller B, Nysten E et al. Calcitonin gene family of peptides. Becker K, ed. *Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism*. Philadelphia: J.B. Lippincott, 2001; p. 520–34.
35. Моррисон В.В., Божedomов А.Ю. Значение определения концентрации прокальцитонина плазмы крови в диагностике септических состояний. *Саратовский науч.-мед. журн.* 2010; 6 (2): 261–7.
36. Meisner M. Procalcitonin – a new, innovative infection parameter. Berlin, *Brabms Diagnostica*, 1996; 3–41.
37. Bobuon C. A brief history of procalcitonin. *Intensive Care Med* 2000; 26 (S2): 146–7.
38. Assicot M, Gendrel D, Carsin H et al. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993; 341 (8844): 515–8.
39. Christ-Crain M, Opal S. Clinical review: The role of biomarkers in the diagnosis and management of community-acquired pneumonia. *Crit Care* 2010; 14 (1): 203.
40. Krüger S, Ewig S et al. CAPNETZ Study Group. Procalcitonin predicts patients at low risk of death from community-acquired pneumonia across all CRB-65 classes. *Eur Respir J* 2008; 31 (2): 349–55.
41. Upadhyay S, Niederman M. Biomarkers: What is Their Benefit in the Identification of Infection, Severity Assessment, and Management of Community-acquired Pneumonia? *Infect Dis Clin North Am* 2013; 27 (1): 19–31.
42. Niu W, Wan Y, Li M et al. The diagnostic value of serum procalcitonin, IL-10 and C-reactive protein in community acquired pneumonia and tuberculosis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013; 17 (24): 3329–33.
43. Horie M, Ugajin M, Suzuki M et al. Diagnostic and prognostic value of procalcitonin in community-acquired pneumonia. *Am J Med Sci* 2012; 343 (1): 30–5.
44. Tamura M, Watanabe M, Nakajima A et al. Serial quantification of procalcitonin (PCT) predicts clinical outcome and prognosis in patients with community-acquired pneumonia (CAP). *J Infect Chemother* 2014; 2: 97–103.
45. Julián-Jiménez A, Timón Zapata J et al. Diagnostic and prognostic power of biomarkers to improve the management of community acquired pneumonia in the emergency department. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2014. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24182623>
46. Kim J, Seo J et al. Usefulness of plasma procalcitonin to predict severity in elderly patients with community-acquired pneumonia. *Tuberc Respir Dis* 2013; 74 (5): 207–14.
47. Ugajin M, Yamaki K et al. Predictive Values of Semi-Quantitative Procalcitonin Test and Common Biomarkers for the Clinical Outcomes of Community-Acquired Pneumonia. *Respir Care* 2014; 59 (4): 564–73.
48. Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R et al. Procalcitonin Guidance of Antibiotic Therapy in Community-acquired Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 84–93.
49. Long W, Deng X et al. Procalcitonin guidance for reduction of antibiotic use in low-risk outpatients with community-acquired pneumonia. *Respirology* 2011; 16 (5): 819–24.
50. Schuetz P, Suter-Widmer I, Chaudri A et al. Procalcitonin-Guided Antibiotic Therapy and Hospitalisation in Patients with Lower Respiratory Tract Infections (ProHOSP) Study Group. Prognostic value of procalcitonin in community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2011; 37 (2): 384–92.
51. Albrich W, Dusemund F, Bucher B et al. ProREAL Study Team. Effectiveness and safety of procalcitonin-guided antibiotic therapy in lower respiratory tract infections in «real life»: an international, multicenter poststudy survey (ProREAL). *Arch Intern Med* 2012; 172 (9): 715–22.
52. Hui Li, Yi-Feng Luo et al. Meta-Analysis and Systematic Review of Procalcitonin-Guided Therapy in Respiratory Tract Infections. *Antimicrob Agents and Chemother* 2011; 55 (12): 5900–6.
53. Schuetz P, Müller B, Christ-Crain M et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. *Evid Based Child Health* 2013; 8 (4): 1297–371.
54. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов П.С. и др. Внебольничная пневмония у взрослых. Практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. М., 2010.

Противовоспалительное действие фенспирида

А.В.Безлепко, Е.А.Безлепко

ФГКУ Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н.Бурденко Минобороны России, Москва

Резюме

Анализ данных клинических исследований по изучению эффективности и безопасности препарата с противовоспалительным действием фенспирид в комплексном лечении инфекций нижних и верхних дыхательных путей у детей и взрослых дает основание для его широкого применения в лечении острых респираторно-вирусных инфекций, острых заболеваний верхних отделов дыхательных путей (трахеит, бронхит), оториноларингологической патологии, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). В 7-летнем открытом сравнительном исследовании в параллельных группах были изучены эффективность и безопасность фенспирида при лечении больных легкой и среднетяжелой ХОБЛ.

При сравнении результатов исследования выявлены преимущества комбинированной терапии фенспиридом и бронхолитиками у больных с легкой и среднетяжелой (с объемом форсированного выдоха за 1-ю секунду более 60%) степенью тяжести по сравнению с обычной терапией.

Ключевые слова: фенспирид, хроническая обструктивная болезнь легких, противовоспалительная терапия, болезни органов дыхания, Эреспал.

Anti-inflammatory effect of fenspiridum

A.V.Bezlepko, E.A.Bezlepko

Summary

Analysis of data from clinical studies on the effectiveness and safety of the drug with anti-inflammatory effect fenspiridum in treatment of infections of the lower and upper respiratory tract in children and adults, provides the basis for a wide application in the treatment of SARS, acute diseases of the upper respiratory tract (tracheitis, bronchitis) ENT disease, chronic obstructive pulmonary disease (COPD). In the open comparative study of seven years in parallel groups the efficacy and safety of fenspiridum in patients with mild and moderate COPD was researched.

When comparing the results of the study the benefits of combination therapy with bronchodilators fenspiridum and in patients with mild to moderate (forced expiratory volume in 1 second over 60%) degrees of severity, in comparison to conventional therapy were revealed.

Key words: fenspiridum, chronic obstructive pulmonary disease, anti-inflammatory therapy, respiratory diseases, Erespal.

Сведения об авторах

Безлепко Александр Викторович – канд. мед. наук, доц., зав. пульмонологическим отд-нием ФГКУ ГВКГ им. акад. Н.Н.Бурденко Минобороны России. E-mail: a.bezlepko@mail.ru

Безлепко Евгений Александрович – зав. аллергологическим кабинетом ФГКУ ГВКГ им. акад. Н.Н.Бурденко Минобороны России. E-mail: ea_dok@mail.ru

Острые и хронические заболевания респираторного тракта являются актуальной проблемой здравоохранения, занимая 1-е место в структуре причин временной утраты трудоспособности населения. В основе их патогенеза лежит воспаление, которое определяет симптомы заболевания. В связи с этим большую актуальность приобретают создание и изучение лекарственных средств, предназначенных для лечения воспаления в органах дыхания [1, 2].

Наиболее часто в настоящее время с этой целью используют нестероидные противовоспалительные препараты – НПВП. В связи с тем что НПВП не обладают избирательной активностью в отношении респираторного тракта, они не могут применяться в качестве базисной противовоспалительной терапии при ряде хронических заболеваний легких. Системные глюкокортикостероиды (СГКС), располагающие выраженной противовоспалительной активностью, при длительном применении приводят к большому количеству нежелательных реакций. Роль ингаляционных глюкокортикостероидов – ГКС (ИГКС) при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) ограничена и сводится к их применению по специальным показаниям [1, 2].

Особое место в этой связи среди препаратов с противовоспалительным действием занимает фенспирид.

Механизм действия

Механизм действия фенспирида в течение ряда лет являлся предметом внимания многих исследователей. С химической точки зрения фенспирид не относится ни к группе стероидных гормонов, ни к НПВП. Тем не менее спектр фармакологических свойств позволяет с успехом использовать его при заболеваниях верхних и нижних дыхательных путей, в основе которых лежит воспаление.

Экспериментальные исследования показали, что фенспирид уменьшает выработку всех метаболитов

арахидоновой кислоты: не только простагландинов, но и лейкотриенов, соединений, которые обладают сильным провоспалительным, ulcerогенным и бронхоконстриктивным действием. Именно этим механизмом действия объясняется его способность угнетать экссудацию и развитие отека в I фазе воспаления, а также оказывать спазмолитическое действие на гладкую мускулатуру бронхиального дерева и предотвращать гиперсекрецию слизи.

Воздействие фенспирида на метаболизм арахидоновой кислоты осуществляется путем влияния на поступление в клетку кальция, регулирующего активность фосфолипазы A₂. Установлено, что фенспирид уменьшает поступление ионов кальция внутрь макрофагов [3–5]. Это приводит к понижению депо кальция, которого становится недостаточно для активации фосфолипазы A₂ (рис. 1).

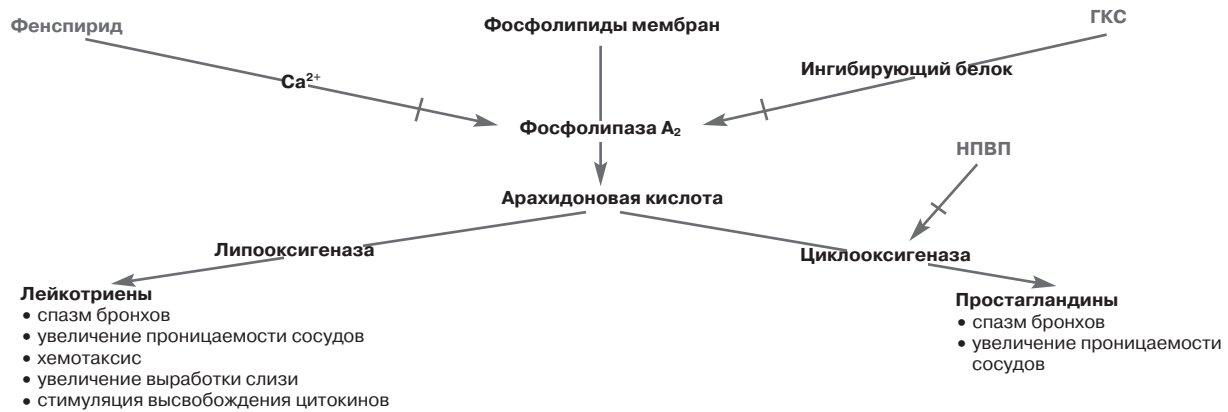
Выявлено, что действие фенспирида не ограничивается влиянием на метаболизм арахидоновой кислоты, а включает в себя регуляцию других медиаторов воспаления, таких как цитокины (интерлейкин-1, интерлейкин-6 и фактор некроза опухоли α – ФНО- α), участвующих в воспалении. Экспериментальными данными установлено, что фенспирид из всех цитокинов в наибольшей степени ингибирует синтез одного из важнейших провоспалительных цитокинов – ФНО- α [6, 7].

Фенспирид является активным антагонистом H₁-гистаминовых рецепторов и β_1 -адренорецепторов, оказывая спазмолитическое действие на гладкую мускулатуру бронхов и уменьшая секрецию слизи [8, 9].

Кроме того, имеются данные, что фенспирид может ограничивать продукцию свободных радикалов, а также ингибировать миграцию нейтрофилов, таким образом воздействуя на интенсивность оксидативных нарушений в тканях [10].

Следовательно, механизм противовоспалительного действия фенспирида многообразен (рис. 2).

Рис. 1. Механизм действия противовоспалительных препаратов на метаболизм арахидоновой кислоты.



Фенспирид и острые инфекции верхних и нижних дыхательных путей

Противовоспалительная эффективность фенспирида у больных с острыми и хроническими заболеваниями верхних и нижних дыхательных путей продемонстрирована многочисленными клиническими исследованиями, а также опытом из практической работы с препаратом не только зарубежными, но и отечественными врачами.

Острые респираторные инфекции остаются одной из актуальных проблем настоящего времени как для взрослых, так и для детей. Одним из основных симптомов острого респираторного заболевания является кашель. Некоторые вирусные инфекции, особенно РС-вирусные, метапневмовирусные, риновирусные, сопровождаются синдромом бронхиальной обструкции. В работе коллектива авторов показано, что применение фенспирида при острых респираторных заболеваниях у детей позволяет сократить длительность кашля, уменьшить синдром бронхиальной обструкции, ускорить сроки выздоровления и избежать назначения дополнительных лекарственных средств [11].

В исследовании, проведенном педиатрами в 9 регионах России, в котором приняли участие 2582 пациента в возрасте от 3 мес до 16 лет с острыми инфекционно-воспалительными респираторными заболеваниями преимущественно верхних отделов, которые протекали в среднетяжелой форме, показаны высокая эффективность и безопасность фенспирида, особенно при назначении в первые дни болезни [12].

Противовоспалительная эффективность фенспирида продемонстрирована в полученных результатах открытого рандомизированного исследования «ЭСКУЛАП», в

котором приняли участие 730 взрослых пациентов с разными формами острых респираторно-вирусных инфекций (ОРВИ). Данные исследования позволили сделать вывод о том, что применение фенспирида в комплексном лечении позволяет в более короткие сроки купировать симптомы ОРВИ, тем самым сократить сроки выздоровления пациентов и быстрее восстановить трудоспособность [13].

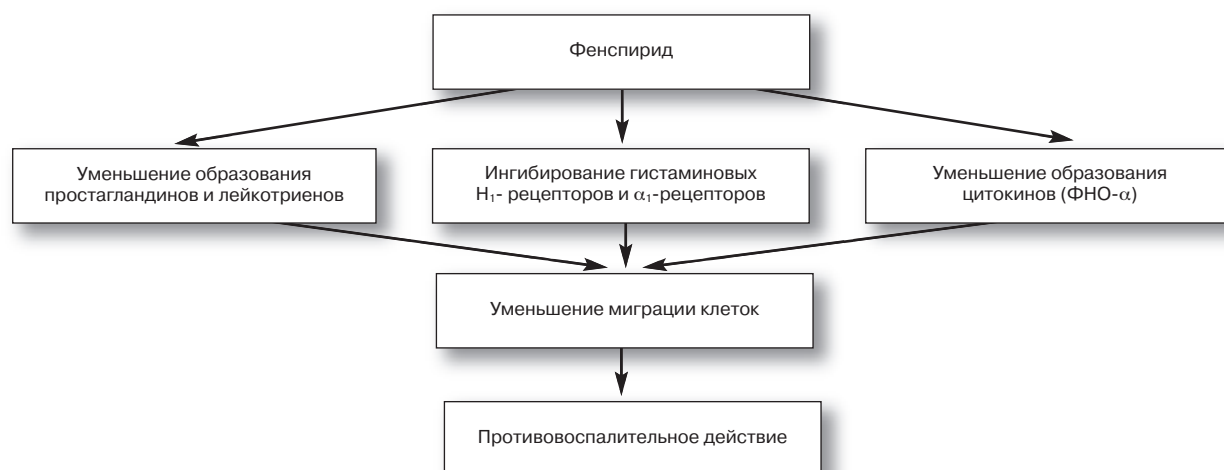
В работе, выполненной в ФГБВОУ ВПО Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова Минобороны России (Санкт-Петербург), показана эффективность фенспирида в лечении пациентов молодого возраста с внебольничной пневмонией. Анализ данных показал, что у больных, которые получали фенспирид, длительность, интенсивность и продуктивность кашля уменьшались гораздо быстрее, чем в группе сравнения. Обращено внимание и на то, что применение фенспирида у пациентов с пневмонией с реакцией плевры гораздо быстрее купирует болевой синдром [14].

Хроническая обструктивная болезнь легких

Большое число работ посвящено изучению влияния фенспирида, применяемого в комплексном лечении пациентов с ХОБЛ.

Хроническое персистирующее воспаление лежит в основе не только прогрессирования болезни, но и многообразия внелегочных проявлений заболевания. ИГКС, а тем более СГКС не рекомендованы в базисной противовоспалительной терапии у пациентов с легкой и среднетяжелой степенью болезни [1, 2]. Вместе с тем противовоспалительный эффект применяемых бронходилататоров у больных данной категории сводится к минимуму.

Рис. 2. Механизм действия фенспирида на разные звенья воспалительного процесса.



Собственные данные

В 7-летнем открытом рандомизированном исследовании нами изучалось влияние противовоспалительной терапии на течение ХОБЛ у больных с легкой и среднетяжелой степенью заболевания. Диагноз ХОБЛ подтвержден данными анамнеза, клинической картины, функциональными и рентгенологическими методами исследования.

Дизайн исследования заключался в том, что в течение первых двух лет (96 нед) все пациенты основной группы, кроме базисной терапии, которая проводилась короткодействующими бронходилататорами (КДБА), в течение двух лет принимали фенспирид 160 мг/сут. Эти больные не получали базисные СГКС, ИГКС и фиксированные комбинации (ФК) ИГКС и длительно действующих β_2 -агонистов – ДДБА (ФК ИГКС + ДДБА). Лечение проводилось амбулаторно в течение 3 мес постоянно. В дальнейшем, после трехмесячного перерыва, терапию фенспиридом проводили постоянно в течение 1,5 года. В последующем больным, у которых данная терапия была малоэффективной или неэффективной, фенспирид отменяли и назначали в виде базисной терапии либо ИГКС (флутиказона пропионат), либо ФК ИГКС + ДДБА (Серетид Мультидиск или Симбикорт). Пациенты группы сравнения весь период наблюдения получали терапию только КДБА или формотеролом (ДДБА).

Показаниями для продолжения терапии фенспиридом в основной группе были: ухудшение клинических, лабораторных и функциональных показателей больных при отсутствии признаков обострения ХОБЛ; изменение соотношения клеточного состава слизистой бронхов и бронхоальвеолярного лаважа в пользу нейтрофилов.

Контрольные обследования больных осуществлялись в стационаре (3–4 дня) в первые 3 мес в конце каждого месяца (М1, М2, М3) лечения фенспиридом, затем – через каждые 3 мес (М6, М9, М12) в течение первого года лечения, в последующем – каждые 4 мес амбулаторно или в стационаре.

Весь период исследования пациенты ежедневно вели дневник самоконтроля. Оценке подлежали: кашель, мокрота, одышка, чувство стеснения в груди, пиковая скорость выдоха, прием антибиотиков и СГКС, госпитализация по поводу обострения ХОБЛ.

В исследование включены 162 больных ХОБЛ, все мужчины в возрасте от 40 до 80 лет (средний возраст – $61,2 \pm 18,1$). Из них 152 (93,8%) курящих и 10 (6,2%) прекративших курить в течение нескольких лет. Среднее количество выкуриваемых сигарет составило $33,65 \pm 12,85$ пачко-лет. Пациенты (109 человек; 67,3%)

связывали развитие ХОБЛ с частыми простудными заболеваниями, 82 (50,6%) – с перенесенными острыми пневмониями. Профессиональные вредности в анамнезе (переохлаждение, контакт с токсическими парами и газами, радиация, ионизирующее излучение, запыленность) имели 32 (19,8%) больных. Средняя длительность заболевания составила $15,75 \pm 11,95$ года. Обострения были в среднем 2 раза в год и требовали медицинского вмешательства.

В начале исследования пациенты методом случайной выборки распределялись в основную группу и группе сравнения в зависимости от принимаемой ими базисной терапии и стадии ХОБЛ. Стадия ХОБЛ оценивалась в соответствии с классификациями, принятыми федеральной программой «Хроническая обструктивная болезнь легких» (1998 и 2004 г.) и международной программой «Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких» (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD, 2001, 2003, 2006). При обследовании у 45 (27,8%) больных диагностирована легкая стадия ХОБЛ, у 117 (72,2%) – среднетяжелая.

По разным причинам из исследования выбыли 22 (12,0%) пациента. Семилетний период исследования окончили 140 больных. Пациенты основной группы: 19 (20%) больных легкой степенью ХОБЛ (1-я группа) и 76 (80%) пациентов со среднетяжелой степенью ХОБЛ (2-я группа) в течение первых двух лет принимали фенспирид в сочетании с короткодействующими бронходилататорами (КДБА). Пациенты группы сравнения: 13 (28,9%) больных с легкой степенью ХОБЛ (3-я группа) и 32 (71,1%) со среднетяжелой степенью ХОБЛ (4-я группа) в течение этого же периода принимали только КДБА.

Сравнивались основная группа и группа сравнения одной и той же стадии ХОБЛ (1-я группа с 3-й и 2-я группа с 4-й). На момент включения в исследование сформированные группы существенно не различались по выраженности клинических симптомов, потребности в бронхолитиках короткого действия, лабораторным, функциональным и эндоскопическим показателям. Однако больные со среднетяжелой степенью ХОБЛ по выраженности кашля, одышки, хрипов в легких, изменениям функциональных показателей и кумулятивному индексу достоверно отличались от пациентов с легкой степенью ХОБЛ (табл. 1).

При эндоскопическом исследовании только у 15 (10,7%) больных картина трахеобронхиального дерева была нормальной; у 89 (63,6%) пациентов выявлены признаки диффузного катарального эндоbronхита.

Таблица 1. Выраженность респираторной симптоматики больных ХОБЛ в период ремиссии заболевания, $M \pm \sigma$

Признаки, баллы	Группы больных в зависимости от степени тяжести ХОБЛ			
	Основная группа (n=95)		Группа сравнения (n=45)	
	Легкая (1-я) n=19 (%)	Средняя (2-я) n=76 (%)	Легкая (3-я) n=13 (%)	Средняя (4-я) n=32 (%)
Кашель	$1,46 \pm 0,16$	$2,38 \pm 0,31$	$1,49 \pm 0,15$	$2,42 \pm 0,28$
Выделение мокроты	$1,18 \pm 0,21$	$1,97 \pm 0,24$	$1,15 \pm 0,18$	$1,96 \pm 0,23$
Характер мокроты	$1,27 \pm 0,23$	$1,86 \pm 0,17$	$1,23 \pm 0,16$	$1,82 \pm 0,15$
Одышка (шкала MRC)	$0,97 \pm 0,13$	$2,48 \pm 0,12$	$0,96 \pm 0,15$	$2,52 \pm 0,10$
Одышка (шкала Borg)	$0,92 \pm 0,82$	$2,67 \pm 0,86$	$0,94 \pm 0,78$	$2,68 \pm 0,82$
Хрипы сухие в легких	$0,88 \pm 0,11$	$1,64 \pm 0,14$	$0,84 \pm 0,12$	$1,64 \pm 0,21$
Кумулятивный индекс	$1,11 \pm 0,28$	$2,17 \pm 0,31$	$1,12 \pm 0,29$	$2,19 \pm 0,27$
SaO ₂ , %	$96,22 \pm 0,21$	$95,84 \pm 0,42$	$96,16 \pm 0,11$	$95,92 \pm 0,23$
ФЖЕЛ	$101,2 \pm 1,23$	$92,32 \pm 1,16$	$99,86 \pm 0,68$	$94,18 \pm 1,32$
ОФВ ₁	$81,2 \pm 0,12$	$65,3 \pm 13,2$	$81,2 \pm 0,14$	$64,8 \pm 13,6$

Примечание. Шкала MRC – шкала одышки Medical Research Council, шкала Borg – шкала одышки Борга, ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких.

Таблица 2. Характеристика эндоскопической картины больных ХОБЛ в период ремиссии заболевания, М±σ

Эндоскопические признаки	Стадия ХОБЛ	
	Легкая (n=32)	Среднетяжелая (n=108)
Норма	11 (34,4%)	4 (3,7%)
Катаральный эндобронхит	19 (59,4%)	70 (64,8%)
Катарально-слизистый эндобронхит	2 (6,2%)	27 (25,0%)
Слизисто-гнойный эндобронхит	–	7 (6,5%)

Таблица 3. Клеточный состав слизистой бронхов больных ХОБЛ в период ремиссии, М±σ

Эндоскопические признаки	Стадия ХОБЛ	
	Легкая (n=32)	Среднетяжелая (n=108)
Макрофаги	26,8±1,28	16,4±1,22
Нейтрофилы	58,2±2,32	68,6±2,16
Лимфоциты	12,9±0,15	5,1±0,9

Секрет в бронхиальном дереве обнаружен у 36 (25,7%) больных: у 29 – слизистого и у 7 – слизисто-гнойного характера (табл. 2).

Сопоставление результатов цитогрaмм бронхоальвеолярного лаважа и браш-биопсии слизистой бронхов не выявило достоверного различия между материалом исследования ($p>0,05$), что свидетельствует о взаимозаменяемости этих методов для изучения клеточного состава трахеобронхиального дерева.

Данные цитологического исследования лаважной жидкости и мазков слизистой бронхов свидетельство-

вали о наличии практически у всех больных признаков воспаления, что проявлялось в значительном преобладании нейтрофилов над макрофагами и лимфоцитами (табл. 3).

Результаты

После 1-го месяца лечения большинство пациентов основной группы отметили улучшение самочувствия, что проявлялось в уменьшении выраженности кашля, отделяемой мокроты и одышки (рис. 3), чего не отмечено у больных группы сравнения.

Однако в период лечения фенспиридом (М1–М3) клинико-лабораторные и функциональные показатели больных были лучше по сравнению с периодом, когда фенспирид был отменен (М3–М6). После трехмесячного перерыва всем пациентам основной группы базисная терапия фенспиридом была возобновлена.

Положительная динамика клинической картины основной группы коррелировала с данными лабораторных и функциональных показателей и достоверно была лучше ($p > 0,05$), чем в группе сравнения. Существенно изменился и клеточный состав слизистой трахеобронхиального дерева (рис. 4).

В цитограмме значительно увеличилось количество макрофагов. Соотношение клеточных элементов практически у всех пациентов приблизилось к показателям, соответствующим норме, и только у 9 (11,8%) больных среднетяжелой степени ХОБЛ сохранились умеренные признаки воспаления.

Купирование явлений воспаления трахеобронхиального дерева сопровождалось также нормализацией иммуноглобулинов периферической крови и лаважной жидкости.

Исследования по изучению эффективности и безопасности фенспирида в лечении ХОБЛ, проведенные ранее, имели в основном 6-месячный период наблюдения, что, по нашему мнению, является недостаточным для объективной оценки влияния препарата на такие важные показатели, как обострение ХОБЛ, госпитализации, связанные с заболеванием, показатель ежегодного падения объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) и качества жизни. В этой связи в нашем исследовании лечение фенспиридом всех больных основной группы проводилось в течение двух лет. За данный период отмечено, что у пациентов основной группы с легкой степенью ХОБЛ все оцениваемые показатели были достоверно лучше ($p < 0,05$) в сравнении с больными той же степени тяжести группы сравнения, а также с лицами основной группы со среднетяжелой степенью ХОБЛ. Это обстоятельство послужило поводом для разделения больных среднетяжелой степени ХОБЛ на две подгруппы: пациенты с ОФВ₁ более 60% (подгруппа А; $n=19$) продолжили терапию фенспиридом в течение последующих 5 лет; лица с ОФВ₁ менее 60%, у которых терапия фенспиридом в течение двух лет была малоэффективной (подгруппы Б, В, Г), переведены на базисную терапию флутиказоном пропионатом 1000 мкг/сут в сочетании с КДБД ($n=15$), ФК ИГКС и ДДБА в сочетании с КДБД ($n=42$). В группе сравнения 13 больных с ОФВ₁ более 60% в последующие 5 лет продолжили терапию КДБД, остальные 19 пациентов с ОФВ₁ менее 60% из-за малой эффективности лечения переведены на терапию ДДБА в сочетании с КДБД.

В течение периода наблюдения у больных основной группы выраженность кашля, количества отделяемой мокроты, одышки достоверно была меньше, чем в группе сравнения (рис. 5).

Положительная динамика респираторной симптоматики ХОБЛ у больных основной группы, принимающих фенспирид постоянно в течение 7 лет коррелировала с рядом показателей, которые оценивались в период наблюдения за пациентами. Так, больные основной группы использовали внепланово КДБД в среднем на 2,6 ингаляции меньше, чем в группе сравнения; падение ОФВ₁ у лиц из основной группы за 7 лет составило $252 \pm 13,6$ мл, а в группе сравнения данный показатель достоверно был выше ($p < 0,05$) и составил $336 \pm 22,4$ мл; количество госпитализаций на одного больного в основной группе было $0,3 \pm 0,12$, а в группе сравнения – $1,4 \pm 0,16$ (до начала исследования: $1,34 \pm 0,16$ и $1,36 \pm 0,14$ соответственно).

Наиболее достоверным показателем оценки воспаления трахеобронхиального дерева является изучение

Рис. 3. Динамика выраженности клинических показателей основной группы.

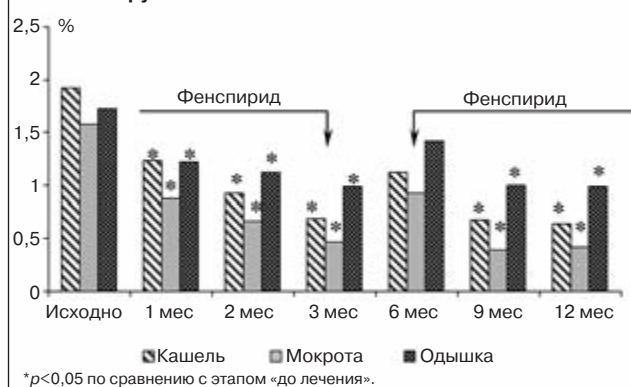


Рис. 4. Показатели клеточного состава слизистой бронхов пациентов основной группы.

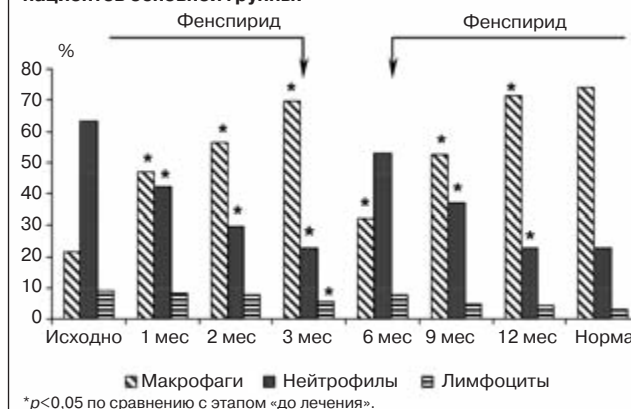


Рис. 5. Динамика респираторной симптоматики (по кумулятивному индексу) у пациентов основной группы.

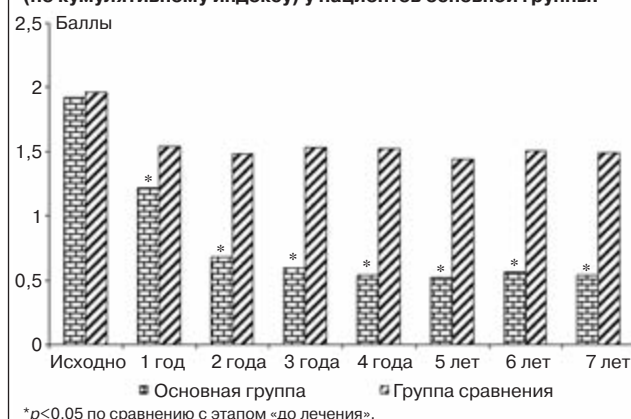
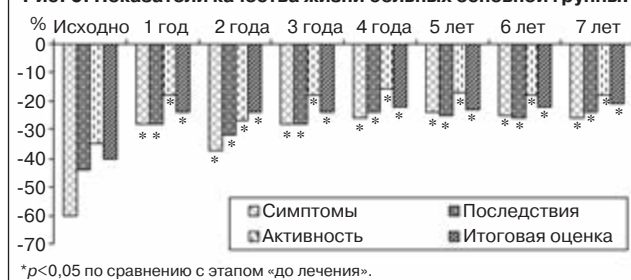


Рис. 6. Показатели качества жизни больных основной группы.



его клеточного состава. У больных основной группы на протяжении всего периода наблюдения количество нейтрофилов, маркеров воспаления было достоверно меньше ($p < 0,05$), чем в группе сравнения, и приближалось к нормальным значениям.

Одним из методов оценки состояния здоровья является изучение качества жизни – показателя, интегрирующего большое число физических и психологических характеристик больного, отражающих его способность адаптироваться к проявлению болезни.

Результаты анализа качества жизни, представленные на рис. 6, позволяют сделать вывод, что применение фенспирида может уменьшить выраженность симптомов ХОБЛ и неблагоприятных психологических последствий болезни, а также увеличить физическую активность больных. Таких результатов не получено у пациентов группы сравнения.

Безопасность

В ходе лечения фенспиридом нами не выявлено отклонений в лабораторных показателях, отражающих функцию печени, почек и других органов, а также изменений электрокардиограммы. Нежелательные явления, связанные с приемом фенспирида, отмечены у 9 (9,1%) больных. Из них у 4 (4%) пациентов рецидивировала язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, у 2 (2%) регистрировалась гипотония, а у 2 (2%) возникала тахикардия. В связи с нежелательными явлениями эти пациенты были выведены из исследования в его начальном периоде. У 1 (1%) больного отмечалась сонливость, которая прошла после адаптации к препарату.

Выводы

Многочисленными исследованиями показана эффективность противовоспалительного действия фенспирида в комплексном лечении инфекций нижних и верхних дыхательных путей у детей и взрослых, что дает основание для широкого применения препарата в лечении ОРВИ, острых заболеваний ЛОР-органов, острого трахеита и бронхита, пневмонии.

У больных ХОБЛ даже в период стабильного течения заболевания вне зависимости от степени тяжести заболевания имеются признаки воспаления трахеобронхиального дерева, что подтверждается данными цитологического исследования. Наличие персистирующего воспаления, вероятнее всего, лежит в основе прогрессирующего течения ХОБЛ. В связи с этим противовоспалительная терапия должна начинаться с легкой стадии ХОБЛ и составлять основу базисного лечения.

Длительное применение фенспирида в сочетании с бронхолитическими препаратами позволяет контролировать воспаление в трахеобронхиальном дереве у

больных легкой и среднетяжелой стадией ХОБЛ, с ОФВ₁ не ниже 60%, уменьшить клинические проявления заболевания, а также улучшить качество жизни пациентов с ХОБЛ.

Литература

1. Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2011): Пер с англ. Под ред А.С.Белевского. М.: Российское респираторное общество, 2012.
2. Чучалин А.Г. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. Пульмонология. 2014; 3: 15–36.
3. Pinelli E, Cambon C, Crambes O, Pipry B. Fenspiride inhibits calcium influx induced by hexachlorocyclohexane in mouse inflammatory peritoneal macrophages. *Eur Respir J* 1993; 6 (Suppl. 17): 3055–776.
4. Sozzani P, Cambon C, Frisach MF et al. Fenspiride inhibits phosphatidyl inositol hydrolysis in mouse inflammatory peritoneal macrophages. *Eur Respir J* 1993; 6 (Suppl. 17): 3055–775.
5. Pinelli E, Frisach MF, Crambes O, Pipry B. Fenspiride inhibits the production of eicosanoids after stimulation of airways epithelial cell by histamine. *Eur Respir J* 1994.
6. Pipry B, Eurard Y. Inflammation experimentale et effets du fenspiride sur les cytokines, les metabolites de l'acide arachidonique et la migration cellulaire. *La Lettre du Pharmacologue* 1992; 6 (Suppl. 7): 13–9.
7. Tbaradin JF, Beraud M, Seguelas MH et al. Inhibition of LPS-induced TNF α production in mouse inflammatory macrophages by fenspiride. *Eur Respir J* 1993; 6 (Suppl. 17): 268S.
8. Pipry B, Quartulli F, Pinelli E et al. Histamine H1 receptor mediated calcium increase and eicosanoid production in WI 26V44 human lung epithelial cell line: effect of fenspiride. *Eur Respir J* 1995; 8 (Suppl. 19): 43S.
9. Eurard Y, Kato G, Bodinier MC, Chapelain B. Fenspiride et inflammation en pharmacologie experimentale. *Eur Respir Rev* 1991; 1 (Rev. 2): 33–40.
10. Jankowski R. ENT inflammation and importance of fenspiride. *Presse Med* 2002, Spec. 1: HS7–10.
11. Спичак Т.В. Место противовоспалительной терапии при острых респираторных заболеваниях у детей. *Педиатрия*. 2012; 5: 67–73.
12. Самсыгина Г.А. и др. Результаты многоцентрового исследования эффективности фенспирида гидрохлорида (эреспала) при лечении острой респираторной инфекции у детей. *Педиатрия*. 2002; 2: 81–5.
13. Дворецкий Л.И., Полевицков А.В., Соколов А.С. Эффективность противовоспалительной терапии при острых респираторных вирусных инфекциях у взрослых в амбулаторной практике: результаты программы «ЭСКУЛАП». *Cons. Med*. 2006; 10: 3–7.
14. Казанцев В.А. Особенности течения и некоторые аспекты патогенетической терапии внебольничной пневмонии у лиц молодого возраста. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб, 2002.



Современные подходы к лечению и профилактике воспалительных заболеваний верхних отделов дыхательных путей

В.М.Свистушкин¹, Д.М.Мустафаев²

¹ГБОУ ВПО Первый МГМУ им И.М.Сеченова Минздрава России;

²ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского

Резюме

Воспалительные процессы глотки относятся к наиболее частым причинам обращаемости пациентов к врачам разных специальностей. Клиническая эффективность лечения неспецифических инфекционно-воспалительных заболеваний глотки во многом определяется индивидуальным подходом к терапии и дифференцированным выбором лекарственного средства. Среди препаратов, применяемых в настоящее время для лечения заболеваний глотки, заметная роль принадлежит лекарственным средствам растительного происхождения (например, препарату Тонзилгон Н). Включение препарата в комплексную терапию целесообразно и способствует повышению ее эффективности, сокращению длительности заболевания.

Ключевые слова: тонзиллит, фарингит, лечение заболеваний глотки, Тонзилгон Н.

Modern approaches to the treatment and prevention of inflammatory diseases of the upper respiratory tract

V.M.Svistushkin, D.M.Mustafayev

Summary

Inflammations of the pharynx are among the most frequent causes of patients complaints to doctors of different specialties. Clinical efficacy of treatment of nonspecific infectious and inflammatory diseases of the pharynx is largely determined by individual approach to therapy and differentiated selection of the medication. Among the drugs currently used to treat diseases of the throat, a prominent role belongs to herbal medicines (eg. drug Tonsilgon N). The inclusion of the drug in the complex therapy is appropriate and enhances its efficiency, reducing the period of disease.

Key words: tonsillitis, pharyngitis, treatment of diseases of the pharynx, Tonsilgon N.

Сведения об авторах

Свистушкин Валерий Михайлович – д-р мед. наук, проф. клиники и каф. болезней уха, горла и носа ГБОУ ВПО Первый МГМУ им И.М.Сеченова Минздрава России. E-mail: svvt3@yandex.ru

Мустафаев Джавадшир Мамед-оглы – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. клиники оториноларингологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского. E-mail: mjavansbir@mail.ru

Восенне-зимний период частота воспалительных заболеваний верхних отделов дыхательных путей резко возрастает. Причина – воздействие холода и сырости, приводящее к активизации возбудителей и одновременно вызывающее снижение эффективности защитных механизмов слизистой оболочки дыхательных путей [3, 9].

Современные представления о патогенезе воспаления в области верхних отделов дыхательных путей основаны на определении разных механизмов защиты, препятствующих проникновению возбудителя в толщу слизистой оболочки, колонизации и развитию сначала локального, а затем и диффузного воспалительного процесса. Среди этих механизмов ведущими являются мукоцилиарный барьер и иммунная защита. Существующие методы лечения острых респираторных заболеваний (ОРЗ) предполагают воздействие на разные звенья патологического процесса. В частности, применяющиеся в настоящее время препараты позволяют не только влиять непосредственно на возбудителя инфекции, но и модулировать воспалительный процесс, индуцировать местные и общие иммунные реакции, как специфические, так и неспецифические [3, 4, 22].

Острые респираторно-вирусные инфекции (ОРВИ) относятся к самым распространенным заболеваниям, которые на протяжении многих лет по числу случаев превосходят все другие инфекционные заболевания вместе взятые. По данным Всемирной организации здравоохранения, в мире ежегодно регистрируется до 1 млрд случаев ОРВИ [3]. В России ежегодно регистрируется более 37 млн случаев ОРВИ [3, 15]. Столь частые заболевания респираторного тракта объясняются многообразием этиологических факторов (насчитывается более 300 возбудителей респираторных инфекций), а также быстротой и легкостью передачи возбу-

дителей (воздушно-капельный путь), их высокой контагиозностью и изменчивостью [9]. Наиболее распространены ОРВИ в детском возрасте. Их доля совместно с гриппом составляет не менее 70% в структуре всей заболеваемости у детей [3, 15].

В России удельный вес ОРВИ в общей структуре заболеваний дыхательной системы составляет 80–90% от всех регистрируемых инфекций. ОРВИ характеризуются высокой заболеваемостью в России: по данным 2010 г., зарегистрировано до 20 тыс. случаев на 100 тыс. населения [17]. Особенно неблагоприятно складывается ситуация в Москве: уровень заболеваемости превышает средние данные по стране в 1,3 раза у взрослых и в 1,4 раза у детей [3, 17]. В осенне-зимний период этот показатель составляет около 10% от общей заболеваемости населения, что в количественном отношении составляет порядка от 800 до 1 тыс. заболевших на 10 тыс. населения в неделю [3, 15].

Высокая заболеваемость ОРВИ приносит большой урон для экономики страны. Суммарные потери внутреннего валового продукта вследствие ОРВИ и ассоциированной с ними временной нетрудоспособности населения достигают 1,32% [3]. Кроме непосредственных затрат на лечение к указанным потерям относятся также потери вследствие нетрудоспособности по ОРВИ, потери по уходу за ребенком одного трудоспособного родителя и потери вследствие нетрудоспособности по острому синуситу [3].

Любая ОРВИ может вызвать осложнения как собственно вирусные, так и возникающие вследствие наложения бактериальной инфекции. Вероятность развития осложнений выше у детей до 3 лет, особенно до 1 года, лиц пожилого возраста, с тяжелой соматической патологией (сахарный диабет) и хроническими нарушениями кровообращения, после перенесенного хирургиче-

ского вмешательства, с иммунодефицитами (ВИЧ, врожденная патология иммунной системы) [15, 16, 19].

Наиболее частыми осложнениями являются острый тонзиллофарингит, постинфекционный риносинусит, острый средний отит и т.д.

Тонзиллофарингит

Термин «тонзиллофарингит» пришел в отечественную медицину с Запада. В нашей стране принято разделять тонзиллит и фарингит как заболевания, хотя и имеющие сходный этиопатогенез, но значительно различающиеся по клинической картине и тяжести течения. Спектр возбудителей тонзиллита и фарингита отличается чрезвычайным разнообразием. Примерно в 90% случаев возбудителями тонзиллофарингита являются вирусы. Причиной вирусного острого фарингита и тонзиллита могут быть аденовирусы, риновирус, коронавирус, вирусы гриппа и парагриппа, вирус Эпштейна–Барр, вирус Коксаки А и др. Гораздо реже встречаются бактериальные возбудители – это стрептококки группы С и G, *Arcanobacterium haemolyticum*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Corynebacterium diphtheriae* (дифтерия), анаэробы и спирохеты (ангина Симановского–Плаута–Венсана), крайне редко – микоплазмы и хламидии [1, 15, 16, 18].

Дифференциальный диагноз между вирусными и бактериальными тонзиллофарингитами достаточно труден. Критериями бактериального фарингита, вызванного β-гемолитическим стрептококком группы А, являются лихорадка, воспаление миндалин, увеличение передних шейных лимфатических узлов, отсутствие кашля. Если у пациента присутствуют все 4 критерия, то антибактериальная терапия может назначаться эмпирически до получения результатов бактериологического исследования при наличии эпидемиологических и клинических данных, указывающих на стрептококковую этиологию. Наличие двух или трех из перечисленных критериев + положительный тест на стрептококк группы А являются показанием к назначению антибиотиков.

Необходимо отметить, что наличие респираторных симптомов (кашель, ринит, охриплость и др.), а также сопутствующие конъюнктивит, стоматит или диарея, как правило, указывают на вирусную этиологию острого фарингита [1, 15, 16, 18].

Лечение тонзиллофарингитов вирусной этиологии в основном местное и состоит в исключении раздражающей пищи, назначении ингаляций и пульверизации теплых щелочных растворов. На сегодняшний день существует огромное количество препаратов для местного лечения воспалительных заболеваний глотки [1, 4, 5, 15, 16, 18].

При выраженном болевом синдроме, сопровождающем острый фарингит, системные анальгетики (нестероидные противовоспалительные препараты) часто оказываются малоэффективными и применяются лишь в качестве антипиретиков. Для снятия болевого синдрома в оториноларингологии чаще всего используются ацетилсалициловая кислота, парацетамол, ибупрофен или напроксен, сочетающие в себе как анальгетический, так и антипиретический эффект [1, 10, 15, 16, 18].

Бактериальное поражение верхних отделов дыхательных путей может быть первичным или развиваться как суперинфекция после перенесенной острой вирусной инфекции.

Хотелось бы отметить, что при стрептококковом тонзиллофарингите могут возникать метатонзиллярные заболевания – ревматизм, инфекционно-аллергический миокардит и полиартрит, холецистохолангит, гломерулонефрит. Показано, что в 1/3 случаев ревматическая лихорадка является следствием стрептококкового тонзиллита, протекающего со стертой клинической симптоматикой (удовлетворительное общее состояние, температура тела нормальная или субфеб-

рильная, небольшое чувство першения в глотке, исчезающее через 1–2 дня), когда большинство больных не обращаются за медицинской помощью, а проводят лечение самостоятельно, без применения соответствующих антибиотиков. В этой связи лечение острого процесса необходимо проводить чрезвычайно тщательно под контролем специалиста [17].

В настоящее время общепризнано, что диагноз «стрептококковая ангина» или «стрептококковый фарингит» является показанием для проведения системной антибактериальной терапии. Больные ангиной независимо от тяжести состояния и периода болезни (даже в периоде выздоровления) нуждаются в антибактериальном лечении для предупреждения развития в последующем ревматизма, миокардита, гломерулонефрита [3, 13].

К сожалению, врачи часто «перестраховываются», назначая антибактериальную терапию при отсутствии показаний, при вирусном заболевании. Противомикробные средства системного действия, представленные самыми разнообразными антибиотиками, используются при воспалительных респираторных заболеваниях в течение многих десятилетий. Исследования показали, что более чем в 70% случаев больным, обращающимся в поликлинику по поводу ОРЗ, назначаются системные антибиотики.

Широкое применение системных антибиотиков без должных на то оснований, особенно с использованием неадекватно малых доз и недостаточное по продолжительности, приводит к появлению резистентных к данному антибиотику штаммов возбудителей, воздействие на которых в последующем потребует разработки новых, еще более эффективных антибактериальных средств [14, 21].

Антибиотикорезистентность является глобальной проблемой. Микроорганизмы с новыми механизмами устойчивости к антибиотикам могут легко распространяться между континентами. Мировые лидеры в области здравоохранения уже называют антибиотикорезистентные микроорганизмы «бактериями из ночного кошмара» и указывают, что они представляют «катастрофическую угрозу» для людей в каждой стране мира. Каждый год в Соединенных Штатах Америки, по крайней мере у 2 млн человек причиной заболевания становятся бактерии, устойчивые к одному или более антибиотикам. Примерно 23 тыс. из них умирают вследствие неэффективности лечения. Оценки дополнительных затрат США на лечение антибиотикорезистентных инфекций варьируются, предварительно называется цифра 20 млрд дол. США [23].

Проблема антибиотикорезистентности делает необходимым поиск лекарственных препаратов, с одной стороны обладающих комплексным действием для избежания полипрагмазии при острой респираторной инфекции (ОРИ), с другой – способствующих эффективной профилактике осложнений.

В настоящее время препарат растительного происхождения Тонзилгон® Н («Бионорика СЕ», Германия) успешно применяется при разных инфекционных заболеваниях у детей и взрослых пациентов. Тонзилгон® Н – аллопатический лекарственный растительный препарат комплексного действия для лечения и профилактики ОРИ и воспалительных заболеваний ротоглотки у детей от 1 года и взрослых. У часто болеющих детей препарат Тонзилгон® Н наиболее эффективен при назофарингите, остром и хроническом тонзиллите и фарингите [8, 11, 12, 20].

Состав

В состав препарата Тонзилгон® Н входят корень алтея, трава одуванчика, хвоща и тысячелистника, цветки ромашки, листья грецкого ореха и кора дуба. Благодаря такому сочетанию препарат оказывает комплексное

действие: местное анальгезирующее/обволакивающее, противовоспалительное, местное антисептическое и иммуномодулирующее.

Эффективность

Эффективность Тонзилгона Н в терапии ОРИ, в том числе его способность устранять воспаление и боль в горле и повышать иммунитет, была продемонстрирована в исследовании Г.И.Смирновой с участием часто болеющих детей. Были показаны более короткое и легкое течение ОРИ (без интоксикации и осложнений), а также уменьшение числа эпизодов ОРИ в 1,5 раза на фоне терапии Тонзилгоном Н. Иммуномодулирующее действие препарата подтверждено значимым возрастанием концентраций α - и γ -интерферона [20].

В исследовании Т.И.Гаращенко и Е.Ю.Радциг также была подтверждена эффективность препарата в терапии острых заболеваний верхних отделов дыхательных путей и хронического тонзиллита. Исследователи отметили значимое снижение числа рецидивов острых заболеваний и хронического тонзиллита после терапии Тонзилгоном Н [7].

При обострении хронических фарингитов Тонзилгон® Н также эффективно борется с местным воспалением, быстро снижая интенсивность боли в горле и выраженность парестезий (першение, саднение, сухость в горле), и уменьшает частоту рецидивов [2].

Профилактика респираторных заболеваний остается актуальной задачей современной медицины. Методы профилактики основаны на повышении местной и общей резистентности организма [19–21]. Важно учитывать, что эффективное предупреждение воспалительных заболеваний верхних отделов дыхательных путей наряду с методами медикаментозной профилактики возможно только в сочетании с испытанными традиционными средствами: закаливанием, своевременной санацией очагов инфекции и др., а также исключением вредных привычек (курения, алкоголя и др.).

Тонзилгон® Н показал высокую эффективность по защите детей школьного возраста от гриппа и ОРВИ. Так, в период эпидемии из получавших Тонзилгон® Н заболели только 16% детей, тогда как в группе школьников, не получавших профилактику, заболели 58%. Заболеваемость по сравнению с группой детей, не получавших профилактических препаратов, уменьшилась в 3,6 раза [6].

В заключение следует отметить, что при неосложненных респираторных инфекциях предпочтение должно отдаваться средствам местного воздействия на слизистую оболочку верхних отделов дыхательных путей. Однако появление признаков осложнений требует проведения комплексной терапии с использованием адекватного системного антибактериального лечения, а также препаратов, позволяющих воздействовать на разные звенья патологического процесса.

Список использованной литературы

1. Азнабаева Л.Ф., Арефьева Н.А. Иммунологические аспекты хронического тонзиллита. *Вестн. оториноларингологии*. 2013; 4: 4–9.
2. Арефьева Н.А., Васяева А.А. Иммуноterapia при хронических фарингитах: показания, результаты. *РМЖ*. 2010; 18 (30): 1864–9.
3. Беляев А.Л., Слепушкин А.Н. Современное состояние проблем гриппа и острых респираторных заболеваний (ОРЗ). *РЭТ-инфо*. 2004; 4: 29–33.
4. Бобров М.В. Клинико-экономическое обоснование этиотропного лечения респираторных вирусных инфекций. Автореферат дис. ... канд. мед. наук. Волгоград, 2006.
5. Вялов С.С., Кузнецов В.И. Острые респираторные вирусные инфекции: как лечить и предупреждать эффективно? *Поликлиника*. 2009; 5: 28–31.
6. Гаращенко М.В., Ильенко Л.И., Гаращенко Т.И. Тонзилгон в сезонной профилактике ОРВИ и их осложнений в организованных детских коллективах. *Вестн. педиатрической фармакологии и нутрициологии*. 2005; 2 (4): 57–9.
7. Гаращенко Т.И., Радциг Е.Ю. Эффективность консервативной терапии хронических тонзиллитов у детей препаратом

Тонзилгон Н. IX Российский национальный конгресс «Человек и лекарство».

8. Дрынов Г.И., Иванюшина О.К., Дьякова Ф.Н. Результаты лечения детей с хроническим тонзиллитом препаратом Тонзилгон Н. *Детский доктор*. 2001; 1: 67–9.

9. Евстропов А.Н. Возбудители острых респираторных вирусных инфекций человека. *Клин. антимикробная химиотерапия*. 2001; 3 (1–20).

10. Еришов Ф.И., Касьянова Н.В., Полонский В.О. Возможна ли рациональная фармакотерапия гриппа и других ОРВИ? *Cons. Med. Инфекция и антимикробная терапия*. 2003; 6 (50): 56–9.

11. Климова И.И., Баженов Д.В. Эффективность препарата Тонзилгон Н в лечении детей с хроническим аденоидитом. *Вестн. оториноларингологии*. 2014; 2: 75–8.

12. Кривоносов С.П. Оптимизация лечения респираторных инфекций у детей. Современные возможности фитотерапии на основе концепции фитониринга. *Здоровье Украины*. 2007; 18: 73.

13. Лучихин Л.А., Полякова Т.С. Возможности снижения антибиотического прессинга в ЛОР-практике с использованием иммуномодуляторов. *Вестн. оториноларингологии*. 2004; 5: 49–51.

14. Овчинников Ю.М., Левин А.М., Фитилев С.Б. Местная антибактериальная терапия в лечении острых респираторных заболеваний. *Лечащий врач*. 2000; 4: 74–5.

15. Ратникова Л.И., Стенько Е.А. Новый подход в терапии острых респираторных вирусных инфекций и гриппа. *Поликлиника*. 2009; 2: 70–2.

16. Свистушкин В.М., Никифорова Г.Н., Овчинников А.Ю. Тонзиллофарингит как одно из клинических проявлений острых респираторных вирусных инфекций. *Cons. Med.* 2005; 10: 824–7.

17. Свистушкин В.М., Мустафаев Д.М. Оториноларингология. Фармакотерапия без ошибок. Руководство для врачей. Под ред. В.Т.Пальчуна, А.И.Крюкова. М.: Е-нот, 2013.

18. Сидоренко С.В., Гучев И.А. Тонзиллофарингит: вопросы диагностики и антибактериальной терапии. *Cons. Med.* 2004; 6 (4): 120–6.

19. Синопальников А.И., Клячкина И.Л. Место муколитических препаратов в комплексной терапии болезней органов дыхания. *Рос. мед. вестн.* 2001; 2 (4): 9–18.

20. Смирнова Г.И. Опыт применения Синупрета и Тонзилгона Н для профилактики и лечения острых респираторных заболеваний у часто болеющих детей. *Детский доктор*. 2001; 1: 25–9.

21. Туровский А.Б. Роль симптоматической терапии при заболеваниях носа и околоносовых пазух. *Вестн. оториноларингологии*. 2006; 3: 49–52.

22. Antibiotic resistance threats in the United States, 2013. U.S. Department of Health and Human Services Centers for Disease Control and Prevention; p. 44.

Антибактериальная терапия и профилактика обострений хронической обструктивной болезни легких

А.А.Зайцев¹, А.И.Синопальников²

¹ФГКУ Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н.Бурденко Минобороны России;

²ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России, Москва

Резюме

В публикации рассматриваются современные подходы к антибактериальной терапии и профилактике обострений хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Представлены эпидемиология заболевания, этиология обострений, показания к антибактериальной терапии и тактика назначения антибиотиков с учетом современных клинических рекомендаций. Особое внимание уделено вопросам профилактики инфекционных обострений ХОБЛ, в том числе представлены исследования, посвященные анализу профилактической эффективности бактериальных лизатов у больных ХОБЛ.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, обострение, антибактериальная терапия, профилактика.

Antibacterial therapy and prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease

AAZaytsev, AISinopalnikov

Summary

The article reviews current approaches to antibiotic therapy and prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and presents the epidemiology of the disease, the etiology of exacerbations, indications for antibiotic therapy and tactics antibiotics with current clinical guidelines. Particular attention is paid to the prevention of infectious exacerbations of COPD, including the presented research on the analysis of the prophylactic efficacy of bacterial lysates in patients with COPD.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, exacerbation, antibiotic therapy, prevention.

Сведения об авторах

Зайцев Андрей Алексеевич – д-р мед. наук, гл. пульмонолог Минобороны России, нач. пульмонологического отделения ФГКУ ГВКГ им. Н.Н.Бурденко Минобороны России. E-mail: a-zaitsev@yandex.ru

Синопальников Александр Игоревич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. пульмонологии ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из наиболее актуальных проблем современного здравоохранения ввиду широкой распространенности с отчетливой тенденцией к увеличению числа больных и роста смертности. Так, по данным эпидемиологических исследований, ХОБЛ страдают 4–15% взрослого населения развитых стран [1–4], а ежегодное число умерших достигает 3 млн человек [5]. Кроме всего прочего, ХОБЛ является лидером по величине расходов на ведение больных среди всех заболеваний органов дыхания. Так, в США ежегодные расходы здравоохранения на лечение больных ХОБЛ в 2002 г. составили 18 млрд дол. США, а общий экономический ущерб от заболевания превысил 32 млрд дол. США [6].

Обострения болезни

Важнейшим фактором, определяющим темпы прогрессирования бронхиальной обструкции, а также качество жизни пациентов с ХОБЛ и величину экономических затрат, является частота обострений заболевания [7–9]. Лица с ХОБЛ переносят от 1 до 4 обострений и более в течение года, при этом в более чем 1/2 случаев требуется лечение в условиях стационара. Стоит отметить, что риск смертности среди пациентов с обострением ХОБЛ, требующих госпитализации, выше по сравнению с амбулаторными больными и увеличивается в случае частых повторных обострений [10–11]. Так, в исследовании J.Soler-Cataluña и соавт. (2005 г.) отмечено, что частые обострения заболевания являются

важным прогностическим показателем неблагоприятного прогноза. Наибольший риск летального исхода наблюдается у пациентов, переносящих 3 обострения ХОБЛ и более в течение года [11]. Частые обострения сопровождаются длительным ухудшением вентиляционной и газообменной функции легких [12]. Говоря об экономической составляющей, необходимо отметить, что именно обострение «забирает» порядка 60% затрат на ведение пациентов с ХОБЛ [13]. Таким образом, предотвращение/снижение частоты обострений является одним из основных направлений в программе ведения лиц с ХОБЛ и позволяет влиять на качество жизни пациентов и их долгосрочный прогноз [1–2].

Под обострением ХОБЛ понимают ухудшение в состоянии пациента, возникающее остро, сопровождающееся усилением кашля, увеличением объема отделяемой мокроты и/или изменением ее цвета, появлением/нарастанием одышки, которое выходит за рамки ежедневных колебаний и является основанием для модификации терапии [1–2, 14].

Причины

В патогенезе обострений ХОБЛ выделяют инфекционные и неинфекционные факторы. К числу неинфекционных причин (~20%) обострения ХОБЛ относят:

- невыполнение врачебных предписаний (низкая комплаентность пациентов);
- воздействие аэрополлютантов (нахождение в районах с загрязнением воздуха);
- декомпенсация сопутствующих заболеваний внутренних органов;
- ятрогении (неадекватное использование седативных препаратов, β-адреноблокаторов);
- травмы грудной клетки;
- тромбозы ветвей легочной артерии.

Однако подавляющее число обострений ХОБЛ (75–80%) имеет инфекционную природу, из них порядка 50% вызывают бактериальные патогены и 30% – вирусы. Доминирующими микроорганизмами при бактериологическом исследовании образцов мокроты (бронхиального секрета) у больных, переносящих обострение ХОБЛ, являются *Haemophilus influenzae*, а также *Streptococcus pneumoniae* и *Moraxella catarrhalis* [15–17]. Реже выделяются *Haemophilus parainfluenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* и представители семейства *Enterobacteriaceae*. Удельный вес *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae* в развитии обострений составляет порядка 5% [18], однако точная распространенность данных инфекций неизвестна ввиду трудностей диагностики. До 30% случаев обострений ХОБЛ имеют вирусную природу (табл. 1) [16, 19].

Результаты исследований свидетельствуют, что степень тяжести ХОБЛ коррелирует с типом возбудителя [20–21]. Так, у пациентов с ХОБЛ легкого, среднетяжелого течения обострение чаще всего обусловлено *S. pneumoniae*, по мере прогрессирования болезни (снижение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду – ОФВ₁, частые обострения) выявляют *H. influenzae*, *M. catarrhalis* и *Enterobacteriaceae*. В случае тяжелого обострения нередко обнаруживают *P. aeruginosa*. Факторами риска синегнойной инфекции являются: выраженная бронхиальная обструкция (ОФВ₁<30%); бронхоэктатическая болезнь; хроническое гнойное отделяемое; предшествующее выделение *P. aeruginosa* из мокроты; частое применение антибиотиков (4 курса в течение года) [2, 14].

Критерии

Классическими признаками, характеризующими обострение заболевания, являются критерии, предложенные N.Anthonisen и соавт. [22]: появление или усиление

Таблица 1. Значение микроорганизмов в обострении ХОБЛ [16]

Микроорганизм	Частота обнаружения, %
<i>H. influenzae</i>	20–30
<i>S. pneumoniae</i>	10–15
<i>M. catarrhalis</i>	10–15
<i>P. aeruginosa</i>	5–10
<i>Enterobacteriaceae</i>	Редко
<i>H. parainfluenzae</i>	Редко
<i>S. aureus</i>	Редко
<i>Chlamydophila pneumoniae</i>	3–5
<i>M. pneumoniae</i>	1–2
Вирусы	
Риновирусы	20–25
Вирусы парагриппа	5–10
Вирусы гриппа	5–10
Респираторно-синцитиальный вирус	5–10
Коронавирусы	5–10
Аденовирусная инфекция	3–5
Человеческий метапневмовирус	3–5

одышки; увеличение объема отделяемой мокроты и усиление гнойности мокроты. Наличие всех трех указанных критериев описывается как 1-й тип, двух из них – как 2-й тип, одного – как 3-й тип обострения заболевания.

Терапевтические возможности

Назначение антибактериальных препаратов оправдано у пациентов с 1-м типом обострения ХОБЛ, так как в данном случае наиболее вероятна инфекционная природа обострения [1–2, 14]. Кроме того, показаниями к назначению антимикробной терапии являются 2-й тип обострения ХОБЛ (при наличии гнойной мокроты), а также тяжелое обострение (т.е. сопровождаемое признаками острой дыхательной недостаточности). В последние годы появляются свидетельства того, что использование биологических маркеров воспалительного ответа может с успехом применяться для решения о назначении антибиотиков при обострении ХОБЛ. Так, повышение уровня С-реактивного белка более 10–15 мг/л при обострении ХОБЛ является чувствительным признаком бактериальной инфекции [2].

В настоящее время предлагается следующий подход [2, 14, 23] к назначению антибиотиков у больных, переносящих инфекционное обострение ХОБЛ. Антибиотиками выбора у пациентов с легким и среднетяжелым обострением ХОБЛ без факторов риска (менее 2 обострений заболевания в течение года, возраст до 65 лет, отсутствие сердечно-сосудистых заболеваний, умеренные нарушения бронхиальной проходимости – ОФВ₁≥50% от должных значений) являются амоксициллин, «современные» макролиды (азитромицин, кларитромицин), цефуроксима аксетил, цефиксим.

У больных с тяжелой ХОБЛ и/или при наличии факторов риска (возраст 65 лет и старше, сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, частые обострения – 2 раз в год и более) рекомендуется применение респираторных фторхинолонов (левофлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин) или ингибиторозащитных пенициллинов (амоксициллин/клавуланат).

Присутствие же факторов риска синегнойной инфекции (ОФВ₁<30% от должных значений, хроническое отделение гнойной мокроты, наличие бронхоэктазов, предшествующее выделение *P. aeruginosa* из мокроты) определяет выбор в пользу левофлоксацина в дозе 750 мг/сут или ципрофлоксацина.

Одним из важных факторов развития обострений ХОБЛ является вирусная инфекция. Доказано, что вакцинация противогриппозными вакцинами способна

снизить частоту тяжелых обострений ХОБЛ [24]. Таким образом, ежегодная вакцинация противогриппозными вакцинами должна проводиться всем пациентам, страдающим ХОБЛ.

Использование 23-валентной пневмококковой вакцины позволяет снизить частоту обострений ХОБЛ и развитие внебольничной пневмонии [25], в этой связи вакцинация рекомендована пациентам старших возрастных групп (>65 лет) и больным с тяжелой ХОБЛ (ОФВ₁<40%) вне зависимости от возраста. В исследовании *AFurumoto* и соавт. (2008 г.) было показано, что применение комбинированной вакцинации с использованием 23-валентной пневмококковой вакцины и вакцины против гриппа достоверно снижает частоту обострений ($p=0,022$) у пациентов с ХОБЛ по сравнению с моновакцинацией против гриппа [26].

В отношении профилактического применения антибиотикотерапии с целью уменьшения частоты и выраженности обострений ХОБЛ до настоящего времени не утихают дискуссии. В ряде исследований была доказана эффективность химиопрофилактики, показаны целевые группы (пациенты с частыми обострениями более 4 раз в год) [27–28], однако в других действенность данного метода подвергается серьезному сомнению [29–30]. Стоит заметить, что указанные исследования проводились достаточно давно, и, возможно, дальнейшие исследования позволят определить целевые группы и показания для химиопрофилактики обострений ХОБЛ. Так, в недавно проведенном исследовании, включившем 1142 пациента с ХОБЛ при ежедневном приеме азитромицина 250 мг/сут в течение 1 года отмечалось снижение частоты обострений [31]. Однако пока эксперты программы GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) не рекомендуют широкое профилактическое использование антибиотиков при ХОБЛ [1].

В настоящее время пристальное внимание в программах ведения больных с частыми инфекционными обострениями ХОБЛ уделяется бактериальным лизатам. Интерес к данным препаратам связан в том числе с новыми формами, получаемыми с помощью механического лизиса. При механическом лизисе происходит разрушение бактериальной клеточной стенки путем воздействия высокого давления, без присутствия химических веществ, растворяющих антигенные структуры.

В бактериальном лизате, полученном механическим лизисом, сохраняются поверхностные антигены фрагментов клеточной стенки, сти-

мулирующие как неспецифический, так и специфический иммунитет; крупнодисперсные антигены сохранены и лучше распознаются иммунной системой. Таким образом, бактериальные лизаты, полученные при помощи механического лизиса, имеют высокий иммуногенный потенциал, подтвержденный клиническими исследованиями.

В настоящее время опубликован целый ряд исследований, показавших профилактическую эффективность бактериальных лизатов при ХОБЛ. Так, в рамках открытого наблюдательного исследования [32] оценивалась эффективность препарата Исмиген® (в состав которого входят бактериальные лизаты 13 штаммов микроорганизмов – 6 серотипов *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella ozaenae*, *Streptococcus pyogenes*,

Streptococcus viridians, *S. aureus*, *Neisseria catarrhalis*) у пациентов, страдающих ХОБЛ. Период наблюдения за больными составил 2 года. В исследование были включены 57 пациентов старше 75 лет, которые не получали профилактической терапии в 1-й год наблюдения, напротив, на следующий год те же самые пациенты получали Исмиген® в соответствии со стандартным режимом лечения.

Было установлено, что профилактический прием препарата сопровождался снижением частоты обострений на 60% по сравнению с контрольным периодом. Кроме того, абсолютное количество дней антибиотикотерапии по поводу обострений ХОБЛ снизилось с 496 во время контрольного периода до 247 во время лечения [32]. Клинико-экономический анализ показал, что

Таблица 2. Наиболее вероятные возбудители обострения с учетом тяжести течения ХОБЛ и направления антибактериальной терапии [2]

Тяжесть течения ХОБЛ	ОФВ ₁ , %	Наиболее частые микроорганизмы	Выбор антибактериальных препаратов
ХОБЛ легкого и среднетяжелого течения, без факторов риска	>50	<i>H. influenzae</i> <i>M. catarrhalis</i> <i>S. pneumoniae</i> <i>C. pneumoniae</i> <i>M. pneumoniae</i>	Амоксициллин, макролиды (азитромицин, кларитромицин), цефуроксима аксетил, цефиксим
ХОБЛ легкого и среднетяжелого течения, с факторами риска*	>50	<i>H. influenzae</i> <i>M. catarrhalis</i> Пенициллинрезистентные <i>S. pneumoniae</i>	Амоксициллин/клавуланат, респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, гемифлоксацин, моксифлоксацин)
ХОБЛ тяжелого течения	30–50	<i>H. influenzae</i> <i>M. catarrhalis</i> Пенициллинрезистентные <i>S. pneumoniae</i> Энтеробактерии, грамотрицательные	
ХОБЛ крайне тяжелого течения	<30	<i>H. influenzae</i> Пенициллинрезистентные <i>S. pneumoniae</i> Энтеробактерии, грамотрицательные <i>P. aeruginosa</i> **	Левифлоксацин, ципрофлоксацин и другие препараты с антисинегнойной активностью

*Факторы риска: возраст 65 лет и старше, сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, частые обострения (2 и более в год).

**Предикторы инфекции *P. aeruginosa*: частые курсы антибиотиков (>4 за последний год), ОФВ₁<30%, выделение *P. aeruginosa* в предыдущие обострения, частые курсы системных глюкокортикостероидов (>10 мг преднизолона в последние 2 нед), бронхоэктазы.

добавление к фармакотерапии больного ХОБЛ препарата Исмиген® сопровождается и экономическими преимуществами за счет снижения частоты обострений и уменьшения времени приема антибиотика.

В исследовании Cazzola и соавт. (2006 г.) была проведена оценка продолжительности и степени тяжести обострений ХОБЛ. В группе, получавшей Исмиген®, средняя продолжительность обострения составила 10,6 дня, в группе, получавшей плацебо, – 15,8 дня ($p<0,05$). Таким образом, было показано, что применение Исмигена характеризуется снижением длительности обострений ХОБЛ на 34% по сравнению с плацебо [33]. Также было установлено, что общее число дней госпитализации было на 50% ниже в группе больных, получающих Исмиген®, что обеспечивает очевидные экономические преимущества его профилактического применения. В настоящее время опубликованы результаты метаанализа [34], которые указывают на существование положительной тенденции, связанной со снижением частоты обострений, при применении бактериального лизата (Исмиген®) у пациентов с ХОБЛ.

Литература

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2011. <http://www.goldcopd.org/>
2. Чучалин АГ, Айсанов ЗР, Авдеев С.Н. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. М., 2014. http://www.pulmonology.ru/publications/guide.php?clear_cache=Y
3. Roche N, Huchon G. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Rev Prat* 2004; 54 (13): 1408–13.
4. Fuhrman C, Delmas M. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease in France. *Rev Mal Respir* 2010; 27 (2): 160–8.
5. World Health Report 2000. Health systems: improving performance. Annex table 3. 2000 World Health Organization. Geneva, Switzerland.
6. Mapel D, Chen J, George D et al. The cost of chronic obstructive pulmonary disease and its effects on managed care. *Manag Care Interface* 2004; 17 (4): 61–6.
7. Fein A, Fein AM. Management of acute exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med* 2000; 6 (2): 122–26.
8. Donaldson GC, Seemungal T, Bhowmik A et al. The relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002; 57: 847–52.
9. Niewoebner D. Relation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations to FEV(1) – An Intricate Tango. *Respiration* 2009; 77 (2): 229–35.
10. Soler-Cataluña J, Martinez-Garcia M, Sanches L et al. Severe exacerbations and BODE index: two independent risk factors for death in male COPD patients. *Respir Med* 2009; 103 (5): 692–9.
11. Soler-Cataluña J, Martinez-Garcia M, Roman Sanches P et al. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005; p. 925–31.
12. O'Donnell D, Parker C. COPD exacerbations: Pathophysiology. *Thorax* 2002; 57: 847–52.

13. Dussier D. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbations and their impact on the long-term natural history of the disease. *Presse Med* 2008; 37 (11): 1599–603.

14. Синопальников АИ, Козлов П.С., Романовских АГ, Рачина СА. Инфекционное обострение ХОБЛ: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. *Рос. мед. вестн.* 2006; 11 (1): 4–18.

15. Setbi S. Bacteria in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *The Proceedings of the American Thoracic Society* 2004; 1: 109–14.

16. Setbi S, Murphy T. Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008; 359: 2355.

17. Murphy T, Parameswaran G. *Moraxella catarrhalis*, a human respiratory tract pathogen. *Clin Infect Dis* 2009; 49 (1): 124–31.

18. Diederer B, Van der Valk P, Khuytmans J et al. The role of atypical respiratory pathogens in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2007; 30: 240–4.

19. Kherad O, Rutschmann O. Viral Infections as a Cause of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Exacerbation. *Praxis* 2010; 99 (4): 235–40.

20. Lode H, Allewelt M, Balk S et al. A prediction model for bacterial etiology in acute exacerbations of COPD. *Infection* 2007; 35: 143–9.

21. Eller J, Ede A, Schaberg T et al. Infective exacerbations of chronic bronchitis: relation between bacteriologic etiology and lung function. *Chest* 1998; 113 (6): 1542–8.

22. Antonissen NR, Manfreda J, Warren CP et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987; 106: 196–204.

23. Зайцев АА. Обострение ХОБЛ. Практические рекомендации. Фарматека. 2014; 15: 51–7.

24. Wongsurakiat P, Maranetra KN, Wasi C et al. Acute respiratory illness in patients with COPD and the effectiveness of influenza vaccination: a randomized controlled study. *Chest* 2004; 125 (6): 2011–20.

25. Jackson LA, Neuzil KM, Yu O et al. Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine in older adults. *N Engl J Med* 2003; 348 (18): 1747–55.

26. Furumoto A, Obkusa Y, Chen M et al. Additive effect of pneumococcal vaccine and influenza vaccine on acute exacerbation in patients with chronic lung disease. *Vaccine* 2008; 26 (33): 4284–9.

27. Black P, Staykova T, Chacko E et al. Prophylactic antibiotic therapy for chronic bronchitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 1: CD004105.

28. Murphy T, Setbi S. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Respir Dis* 1992; 146: 1067–83.

29. Fletcher C, Ball J, Carstairs L et al. Value of chemoprophylaxis and chemotherapy in early chronic bronchitis. A report to the Medical Research Council by their working party on trials of chemotherapy in early chronic bronchitis. *BMJ* 1966; 1 (5499): 1317–22.

30. Johnston R, McNeill R, Smith D et al. Five-year winter chemoprophylaxis for chronic bronchitis. *Br Med J* 1969; 4 (678): 265–9.

31. Albert R, Connett J, Bailey W et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011; 365: 689–98.

32. Cogo R, Ramponti A, Scivoletto G, Rippoli R. Prophylaxis for acute exacerbations of chronic bronchitis using an antibacterial sublingual vaccine obtained through mechanical lysis: a clinical and pharmacoeconomic study. *Acta Biomed* 2003; 74 (74): 81–7.

33. Cazzola M. A new bacterial lysate protects by reducing infectious exacerbations in moderate to very severe COPD. *Trends in medicine* 2006; 6 (3): 199–207.

34. Cazzola M, Anapurapu S, Page C. Polyvalent mechanical bacterial lysate for the prevention of recurrent respiratory infections: a meta-analysis. *Pulm Pharmacol Ther* 2012; 25 (1): 62–8.

Генетическая ассоциация аллели DQB1 0301 HLA с папилломатозом гортани

О.М. Колесникова

ГБОУ ВПО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова
Минздрава России

Резюме

Рецидивирующий респираторный папилломатоз является заболеванием, индуцированным вирусом папилломы человека 6 и 11-го типа. Однако присутствия специфического вируса при папилломатозе гортани недостаточно для развития заболевания, необходимы механизмы его активации. В статье проанализирована ассоциация аллели DQB1 0301 HLA с папилломатозом гортани. У больных папилломатозом гортани часто встречалась аллель DQB1 0301, наблюдаемая у 77,8% больных. В группе сравнения данная аллель определялась только у 11,1% пациентов. Полученная закономерность не исключает наличия ассоциации папилломатоза гортани с аллелью DQB1 0301 главного комплекса гистосовместимости.

Ключевые слова: рецидивирующий папилломатоз гортани, генетическая предрасположенность, DQB1 0301.

The genetic association of HLA alleles DQB1 0301 with laryngeal papillomatosis

О.М. Колесникова

Summary

Recurrent respiratory papillomatosis is a disease induced by human papillomavirus of types 6 and 11. However, in the presence of a specific virus laryngeal papillomatosis is not enough for the development of the disease, it is necessary mechanisms "activation". The article analyzed the association of HLA alleles DQB1 0301 with laryngeal papillomatosis. In patients with laryngeal papillomatosis is often met allele DQB1 0301, which was observed in 77,8% of patients. In the comparison group, this allele was determined only in 11,1% of patients. The resulting pattern does not rule out an association with laryngeal papillomatosis allele DQB1 0301 major histocompatibility complex.

Key words: recurrent laryngeal papillomatosis, genetic predisposition, DQB1 0301.

Сведения об авторе

Колесникова Ольга Михайловна – канд. мед. наук, врач-оториноларинголог Клиники оториноларингологии ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. E-mail: olga_lozo@mail.ru

Рецидивирующий респираторный папилломатоз (РРП) является доброкачественным новообразованием гортани, преимущественно индуцированным вирусом папилломы человека (ВПЧ) 6 и 11-го типа, однако встречается 16, 18-й тип [1, 2]. РРП может наблюдаться на всем протяжении дыхательных путей, хотя гортань является предпочтительным местом [3, 4].

Предположение о вирусной этиологии папилломатоза гортани было впервые высказано Ullmann в 1923 г. [5] и подтверждено выявлением ВПЧ 6 и 11-го типа с помощью метода полимеразной цепной реакции в 1987 г. [6].

Заболевание подразделяется на ювенильную и взрослую форму в зависимости от возраста постановки диагноза. Ювенильный папилломатоз гортани может развиваться сразу после родового периода, но чаще диагностируется между 2 и 4 годами. Пик заболеваемости взрослой формой папилломатоза гортани колеблется от 20 до 40 лет и начинается с дисфонии и осиплости [7]. Несмотря на то что папилломатоз гортани – доброкачественное заболевание, быстрое разрастание папиллом может привести к стенозу гортани и асфиксии. Летальность у детей с папилломатозом гортани составляет 5,7% [8].

За рубежом предложено разделение рецидивирующего папилломатоза гортани на агрессивный и неагрессивный. Папилломатоз гортани определяется как агрессивный у пациентов, которым проведено 10 и более операций по удалению папиллом, или более 3 операций за год, или при распространении процесса на подголосовой отдел гортани [9].

Считается, что дети с папилломатозом гортани инфицируются ВПЧ от матери. Существует предположение о 3 путях передачи инфекции:

1. Периконцептуальная передача (с помощью зараженного сперматозоида). Выявлено наличие ДНК ВПЧ у 8–64% здоровых мужчин в сперматозоидах [10].
2. Перинатальный путь (в течение беременности). В амниотической жидкости и пуповинной крови распространенность ВПЧ варьирует от 15 до 65% и от 0 до 13,5% соответственно [11].

3. Перинатальная передача (во время и сразу после родов). R. Rombaldi обнаружил, что перинатальная передача ДНК ВПЧ от матери к плоду происходит в 24,5% во время прохождения ребенка по родовым путям [12].

Однако инфицирование детей, чьи матери не являются носителями ВПЧ, вскоре после рождения возможно через поцелуи отца, братьев, сестер и через инфицированные игрушки [11].

Несмотря на высокую частоту инфицирования ВПЧ, папилломатоз дыхательных путей развивается не у всех. Частота встречаемости папилломатоза гортани в популяции – 2 на 100 тыс. среди взрослых и 4 на 100 тыс. среди детей, причем в случаях папилломатоза взрослых несколько чаще болеют мужчины, а среди детей склонность к нему у обоих полов одинакова [13].

Таким образом, присутствие специфического вируса для развития папилломатоза гортани недостаточно для развития заболевания, необходимы поиски механизмов активации вируса.

Известно, что клеточный иммунитет играет важную роль в контроле ВПЧ-опосредованных заболеваний. Т-клетки распознают белки на поверхности вируса в соответствии специфической последовательности малых пептидов, представленной системой HLA (от англ. Human Leukocyte Antigens – антигены лейкоцитов человека).

HLA, главный комплекс генов тканевой (гисто-) совместимости человека (другое название – МНС – major histocompatibility complex), компактно расположен на 6-й хромосоме человека. Название HLA было дано в связи с тем, что эти молекулы наиболее полно представлены на поверхности лейкоцитов. Каждый человек обладает индивидуальным набором HLA-молекул и, соответственно, индивидуальным набором HLA-генов, кодирующих эти молекулы. Ребенок наследует по одному аллельному варианту (разный или одинаковый) каждого HLA-гена от своих биологических родителей. Выделяют «классические» и «неклассические» гены HLA. Главная функция белков «классических» генов

HLA – представление клеткам иммунной системы как собственных, так и чужеродных фрагментов белка, что необходимо для инициации высокоспецифического и эффективного HLA адаптивного иммунного ответа. «Классические» гены HLA подразделяют на I (A, B, C) и II класс (DRB1, DQA1, DQB1, DPB1). Гены HLA класса II играют ключевую роль в развитии приобретенного иммунного ответа на антигены чужеродных белков, их основная физиологическая функция – обеспечение устойчивости человека к инфекциям, оборотной стороной которой могут являться аутоиммунные заболевания. Диагностика HLA-системы – это HLA-типирование, включающее в себя определение конкретных вариантов генов (или белков, которые они кодируют) из всех возможных.

Распознавание ВПЧ-антигенов продуктами генов основного комплекса гистосовместимости HLA I и II класса необходимо для элиминации вирусинфицированных клеток. Поскольку гены HLA I и II класса отличаются генетическим полиморфизмом, предполагают, что иммунологическая чувствительность к инфекции ВПЧ генетически предопределена. Многочисленные исследования, проведенные в разных популяциях, показали, что среди женщин с раком шейки матки (РШМ), в опухолях которых определялся ВПЧ, чаще встречаются определенные варианты генов HLA I и II класса. Однако частота распространения того или иного варианта HLA I и II классов варьирует в разных популяциях.

HLA класса II – гены DRB1 и DQB1 – были оценены у 315 женщин с инвазивным РШМ и 381 контрольного субъекта. Повышенный риск РШМ (где выявлен ВПЧ 16-го типа) был связан с DRB1*1001, DRB1*1101 и DQB1*0301, и снижение рисков было связано с DRB1*0301 и DRB1*13. Эти результаты доказывают, что определенный класс HLA II аллели или аллелей в комбинации, или гены, делают некоторых женщин более восприимчивыми к РШМ. Таким образом, выявлена ассоциация инфицирования ВПЧ 16-го типа с РШМ и HLA DQB1 0301 [14].

Ассоциация с особым классом II генных продуктов HLA с антигеном может вызвать либо стимулирующие, либо подавляющие иммунные реакции, что возможно с помощью разных подтипов. Ген DQ регулирует антиген-специфическое подавление или активацию Т-хелперов или Т-супрессоров.

Некоторые аллели главного комплекса гистосовместимости (HLA) молекулы DQ могут быть маркерами риска папилломатоза гортани, которые имеют клиническое значение в качестве биомаркеров для целевого скрининга или разработки новых методов лечения. Учитывая, что папилломатоз гортани является вирусиндуцированным заболеванием, в том числе и ВПЧ 16-го типа, возможно наличие ассоциации данного заболевания с аллелью DQB1 0301.

Цель – оценить встречаемость аллели DQB1 0301 главного комплекса гистосовместимости HLA у больных РПП.

Материалы и методы

Обследованы две группы больных: 1-я – 9 человек с папилломатозом гортани и 2-я (группа сравнения) – 9 человек с хроническим ларингитом.

Первая группа пациентов обоего пола (4 мужчины и 5 женщин) в возрасте от 18 до 43 лет с диагнозом «респираторный папилломатоз гортани». В исследуемой группе только 1 больной был со взрослой формой папилломатоза гортани, 4 (44,5%) пациентов имели агрессивное течение заболевания, 3 из 9 человек были постоянными канюленосителями с детского дошкольного возраста.

Вторая группа пациентов обоего пола (6 женщин и 3 мужчин) в возрасте от 27 до 63 лет: 5 (67,7%) пациентов с субатрофической формой хронического ларин-

гита и 5 (33,3%) – с гиперпластической формой хронического ларингита.

Всем пациентам производился забор венозной крови для проведения типирования генов гистосовместимости человека (HLA) II класса. HLA-типирование выполнялось по трем генам: DRB1 (13 специфичностей на уровне «низкого разрешения»: 01, 03, 04, 07, 08, 09, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16), DQA1 (8 аллелей: 0101, 0102, 0103, 0201, 0301, 0401, 0501, 0601) и DQB1 (13 аллелей: 0201, 0301, 0302, 0303, 0304, 0305, 04, 0501, 0502/4, 0503, 0601, 0602-8), – методом мультипраймерной полимеразной цепной реакции.

Результаты и обсуждение

При генетическом исследовании у 7 (77,8%) из 9 пациентов, страдающих РПП, выявлена аллель DQB1 0301. В то время как в группе сравнения у больных хроническим ларингитом аллель DQB1 0301 наблюдалась у 1 (11,1%) пациентки с гиперпластическим ларингитом. Учитывая небольшую группу наблюдений, полученные результаты требуют дальнейшего уточнения. Полученная закономерность не исключает наличия ассоциации папилломатоза гортани с аллелью DQB1 0301 главного комплекса гистосовместимости.

В здоровой популяции HLA DQB1 0301, по данным разных авторов, встречается от 16,05 [15] до 32% [16].

В зарубежной литературе имеются единичные исследования ассоциаций определенных генов HLA комплекса II класса с рецидивирующим папилломатозом гортани. В русскоязычной научной литературе данных о HLA-типировании при папилломатозе гортани нет. Необходимо отметить, что преобладание определенных аллелей для данного заболевания в каждой конкретной популяции может несколько отличаться и требует выявления своих закономерностей.

Для респираторного папилломатоза V. Bonagura выявил ассоциацию аллелей HLA-DRB1*0301, DQB1*0201 и DQB1*0202 с тяжестью болезни, предположив, что эти аллели могут регулировать тяжесть заболевания [17]. У корейских пациентов встречаемость аллели DQB1 0301 у больных папилломатозом гортани наблюдалась в 36,4%, а в группе контроля – в 14,5% [18].

Возможно, аллель DQB1 0301 HLA-системы, выявленная при РПП и папилломатозе гортани, является одним из механизмов активации вирусиндуцированных заболеваний.

Понимание механизмов, с помощью которых HLA DQ-гаплотипы могут моделировать тяжесть болезни, позволит дать важную информацию, необходимую для оптимизации профилактической и терапевтической вакцины против вирусиндуцированных заболеваний.

Литература

1. Мирошниченко Е.И., Меркулова Е.П., Баранова Е.А. Факторы риска респираторного папилломатоза детей. *Folia Otorhinolaryng* 2014; 20 (3): 53–60.
2. Gissmann L, Diehl V, Schultz-Coulon HJ, Hausenzur H. Molecular cloning and characterization of human papilloma virus DNA derived from a laryngeal papilloma. *J Virol* 1982; 44: 393–400.
3. Плужников М.С., Рябова М.А., Карпищенко С.А., Каминас Е.Б. Современные подходы к комбинированному лечению рецидивирующего респираторного папилломатоза. *Вестн. оториноларингологии*. 2008; 4: 29–37.
4. Strong MS, Vaughan CW, Cooperband SR et al. Recurrent respiratory papillomatosis: management with the CO2 laser. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1976; 85: 508–16.
5. Ullmann On the actiology of laryngeal papilloma. *Acta Otolaryngology* 1923; p. 317–25.
6. Abramson AL, Steinberg BM, Winkler B. Laryngeal papillomatosis: clinical, histopathologic and molecular studies. *Laryngoscope* 1987; 97: 678–85.
7. Larson DA, Derkey CS. Epidemiology of recurrent respiratory papillomatosis. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand* 2010; 118 (6–7): 450–4.
8. Антониу В.Ф., Мицконас А.С., Антониу Т.В., Матела И.И. Папилломатоз гортани. Роль вируса папилломы человека, перспективы диагностики и лечения. *Вестн. оториноларингологии*. 2004; 3: 23–6.
9. Katsenos S, Becker HD. Recurrent respiratory papillomatosis: a rare chronic disease, diffi cult to treat, with potential to lung cancer transfor-

mation: apropos of two cases and a brief literature review. *Case Rep Oncol* 2011; 4 (1): 162–71.

10. Syrjänen S. Current concepts on human papillomavirus infections in children. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand* 2010; 118 (6–7): 494–509.

11. Sarkola ME, Grénman SE, Rintala MA et al. Human papillomavirus in the placenta and umbilical cord blood. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008; 87 (11): 1181–8.

12. Rombaldi RL, Serafini EP, Mandelli J et al. Perinatal transmission of human papillomavirus DNA. *Virology* 2009; 6 (83): 1–12.

13. Goon P, Somnath C, Jani P et al. Recurrent respiratory papillomatosis: an overview of current thinking and treatment. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2008; 265 (2): 147–51.

14. Madeleine MM, Brumback B, Cushing-Haugen KL et al. Human leukocyte antigen class II and cervical cancer risk: a population-based study. *J Infect Dis* 2002; 186: 1565–74.

15. Delgado JC. A common major histocompatibility complex class II allele HLA-DQB1*0301 is present in clinical variants of pemphigoid. *Proc Natl Acad Sci USA*; 93: 8569–71.

16. Frank C et al. Molecular Analysis of Major Histocompatibility Complex Alleles Associated with the Lupus Anticoagulant. *J Clin Invest* 1991; 87: 1490–5.

17. Bonagura V, Vambutas A, DeVoti J et al. HLA alleles, IFN-gamma responses to HPV-11 E6, and disease severity in patients with recurrent respiratory papillomatosis. *Hum Immunol* 2004; 65 (8): 773–82.

18. Song EY, Shin S, Park KU et al. Associations of HLA-DRB1 and -DQB1 alleles with severe recurrent respiratory papillomatosis in Korean patients. *Hum Immunol* 2013; 74 (8): 961–4. Doi: 10.1016/j.humimm.2013.04.020.

Современные тенденции в лечении острой сенсоневральной тугоухости

А.Г.Атанесян

ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования Минздрава России, Москва

Резюме

В статье представлен обзор современных сведений по лечению острой сенсоневральной тугоухости (ОСНТ). Отмечено, что в настоящее время среди всех методов лечения наиболее эффективным методом является стероидная терапия. Представлены и проанализированы результаты современных исследований относительно эффективности разных методов лечения ОСНТ; алгоритм лечения ОСНТ.

Ключевые слова: острая сенсоневральная тугоухость, стероидная терапия, интратимпанальная стероидная терапия.

Current trends in the treatment of acute sensorineural deafness

A.G. Atanesian

Summary

The paper presents an overview of current information on the treatment of acute sensorineural hearing loss. It is noted that at the present time among all treatments the most effective method is steroid therapy. Presented and analyzed are the results of current research on the effectiveness of different methods of treatment of acute sensorineural hearing loss; algorithm for the treatment of acute sensorineural hearing loss.

Key words: acute sensorineural hearing loss, steroid therapy, intratympanic steroid therapy.

Сведения об авторе

Атанесян Арусяк Грачьяевна – канд. мед. наук, ассистент каф. оториноларингологии ГБОУ ДПО РМАПО. E-mail: arusyak@inbox.ru

Острую сенсоневральную тугоухость (ОСНТ) впервые описал De Kleyn в 1944 г. С тех пор проведено огромное количество исследований, посвященных данной патологии, однако, наверное, нет ни одного ЛОР-заболевания, где было бы такое количество противоречий как по этиологии и патогенезу заболевания, так и в отношении лечения.

В настоящее время для лечения ОСНТ предложено огромное количество разных препаратов, методов и схем лечения. К ним относят: разные вазоактивные и гемодилюционные препараты, гипербарическую оксигенацию, седативные препараты, диуретики, простагландины E₁, витамины B, E и C, экстракорпоральные методы, стероидные препараты и т.д.

Так как причину ОСНТ удастся найти редко, лечение проводится в основном эмпирически.

Спонтанное восстановление слуха, по разным данным, наблюдается в 30–65% случаев. Выздоровление наблюдается в 90% случаев при незначительной потере слуха и 5% – в случаях глубокого снижения слуха [4]. Слух лучше восстанавливается при снижении менее 80 дБ [5], по некоторым данным, прогноз уже ухудшается при снижении более 50 дБ [6].

Также этот показатель может зависеть от таких факторов, как наличие головокружения и/или других вестибулярных нарушений (прогноз ухудшается), возраст пациента (возраст старше 60 и младше 16 ухудшает прогноз), состояние слуховой функции на противоположное ухо, тип аудиограммы, уровень разборчивости речи. Начатое лечение более чем через 2 нед от начала заболевания имеет негативное влияние на про-

гноз выздоровления. Высокое артериальное давление и сахарный диабет (СД) также являются прогностически неблагоприятными факторами [7].

Схемы лечения ОСНТ отечественных и зарубежных авторов отличаются друг от друга. В большей мере это касается принятого за рубежом «золотого стандарта» – лечения с помощью стероидных препаратов.

Существует огромное число работ, посвященных лечению ОСНТ, среди них лишь немногие являются рандомизированными контролируемые исследованиями (РКИ).

В России до сих пор основным методом лечения чаще всего является сосудистая терапия, направленная на улучшение кровообращения внутреннего уха.

L. Zivic и соавт. в своем исследовании применяли такие вазоактивные препараты, как пентоксифиллин и ксантинола никотинат в сочетании с витаминами. Авторы показали хорошие результаты при применении этих препаратов: полное выздоровление наблюдалось у 62% с минимальным и незначительным снижением слуха; слух частично восстановился у 24% с умеренным снижением слуха; у пациентов с тяжелой или глубокой потерей слуха улучшения не наблюдалось. Авторы приводят положительные результаты, которые, однако, не отличаются от уровня спонтанного восстановления слуха; более того, в исследовании нет группы контроля [8].

Многие авторы оценивали действие разных вазоактивных и гемодилюционных препаратов, таких как пентоксифиллин, декстран, гинкго билоба, нифедипин и их разные комбинации [9–12]. Не было получено достоверных различий между основной и контрольной группами.

Существует 4 проспективных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследования, где оценивалась эффективность противовирусной терапии (ацикловир, валацикловир) в сочетании со стероидами и плацебо в сочетании со стероидами [13–16]. При этом было показано, что нет статистически достоверной разницы между двумя изучаемыми группами.

Интересные данные приводят A.Conlin, L.Parnes, которые проанализировали 20 РКИ, посвященных изучению разных видов лечения у пациентов с ОСНТ. Были получены следующие результаты: не было никакой разницы между пациентами, получавшими стероиды системно и плацебо, между антивирусной терапией в сочетании со стероидами и плацебо в сочетании со стероидами, а также не было разницы между стероидами и другими разными видами лечения [17].

Системная стероидная терапия

С 1980 г., после проведенного W.Wilson и соавт. исследования относительно эффективности стероидной терапии при ОСНТ, системная стероидная терапия стала «золотым стандартом» в лечении ОСНТ.

В литературе существует ряд работ, посвященных изучению терапии со стероидами по сравнению с плацебо или «ноль-терапией», но только 2 являются проспективными двойными слепыми рандомизированными плацебо-контролируемыми исследованиями.

W.Wilson и соавт. наблюдали пациентов с ОСНТ. 67 пациентов были рандомизированы для получения стероидов (33 пациента) или плацебо (34 пациента), также была выделена группа контроля (52 пациента), не получающая никакого лечения. Пациенты также были разделены по типу аудиограмм. Были получены следующие результаты: из 52 пациентов контрольной группы у 29 наблюдалось спонтанное восстановление слуха (56%). В группе пациентов, получающих стероиды, восстановление наблюдалось у 61% в сравнении с плацебо (32%); различия были статистически достоверны. Пациенты со снижением слуха на средние частоты все восстановились без стероидов. При глубоком снижении слуха у 76% слух не восстановился, а у 24% – лишь частично; при этом у группы, получавшей стероиды, не было преимуществ. В группе со снижением слуха 40–85 дБ 78% восстановления наблюдалось в группе стероидов, тогда как только 33% – в группе плацебо. Относительная разница (relative odds – RO) для восстановления в группе со стероидами и группе плацебо – 4,95:1; RO для стероидов и контрольной группы – 4,06:1; RO для контроля и плацебо – 1,22:1 [18].

Таким образом, авторы подчеркивают эффективность терапии со стероидами при лечении ОСНТ, однако указывая, что при глубокой потере слуха прогноз относительно восстановления слуха неблагоприятен.

Другое исследование по влиянию стероидов при ОСНТ провели U.Cinamon и соавт. Пациенты (41 человек) были разделены на группы: 1-я – получающие преднизон 1 мг/кг в сутки, 2-я – плацебо, 3-я – ингаляции карбогена по 30 мин 6 раз в день, 4-я – ингаляции комнатного воздуха 30 мин 6 раз в день. Терапия проводилась в течение 5 дней. Улучшением считали увеличение порогов тональной аудиометрии не менее чем на 15 дБ. Улучшение отмечалось у 80% в группе стероидов, у 81% – в группе плацебо, у 55% – в группе с ингаляциями карбогена и у 77% – при ингаляции комнатного воздуха. Таким образом, авторы делают вывод, что эффект от приема преднизона достоверно не отличается от такового при приеме плацебо. Также были получены следующие результаты (однако статистически недостоверные): пациенты с низкочастотной потерей слуха восстанавливались лучше, чем с высокочастотной; пациенты без головокружения имели лучший прогноз, чем с головокружением [19].

D.Mattox, F.Simmons показали, что у 20 (71%) из 28 нелеченых пациентов и у 63 (72%) из 88 получающих

глюкокортикоиды слух восстановился частично или полностью. Таким образом, разницы между основной и контрольной группами не было [3].

D.Moskovitz и соавт. указывают, что 24 (89%) из 27 пациентов, получавших дексаметазон, восстановили слух на 50%; подобные показатели наблюдали в группе контроля у 4 (44%) из 9 пациентов без какого-либо лечения. Однако группа «без лечения» слишком мала, чтобы делать статистически достоверные выводы [20].

То же касается и работы J.Veldmann и соавт., где указывается на положительный результат при применении глюкокортикоидов у 6 (50%) из 12 пациентов, спонтанное восстановление наблюдалось у 6 (32%) из 19 нелеченых пациентов [21].

C.Alexiou и соавт. провели ретроспективный анализ аудиограмм пациентов, получавших только реологическую терапию (301 человек) или реологическую терапию в сочетании с преднизолоном (302 человека). Авторами было показано, что в группе пациентов, получающих преднизолон, отмечались достоверно лучшее восстановление слуха на низкие, средние частоты, в том числе у пациентов с панкохлеарной формой, в сравнении с группой не получающих преднизолон [2].

Напротив, S.Kitajiri и соавт. в своем ретроспективном нерандомизированном исследовании указывают, что результаты в группе пациентов, получавших преднизолон в сочетании со стандартной терапией (42 человека), не отличаются от таковых у пациентов, получающих только стандартную терапию (36 человек); авторы изучали аудиограммы пациентов только с низкочастотной потерей слуха. В контрольной группе выздоровление наблюдалось у 81%, в группе преднизолона – 79%. Авторы делают вывод о неэффективности стероидов при низкочастотном снижении слуха [22].

Ранние исследования терапии со стероидами в низких дозах в течение короткого периода показали неутешительные результаты, однако дальнейшие исследования с использованием высоких доз в течение длительного времени являются многообещающими.

Выздоровление и восприимчивость к стероидам обусловлены многими факторами, включая возраст пациента, интервал между началом заболевания и началом лечения, степень снижения слуха и тип аудиограммы, степень разборчивости речи, наличие головокружения или гипорефлексии лабиринта при калорической пробе. В основном выздоровление происходит в течение первых 2 нед после начала заболевания, следовательно, прогноз для излечения ухудшается при длительной потере слуха. Восстановление при низко- и среднечастотной потере слуха происходит чаще, чем при высокочастотной и «flat-type» (горизонтальный тип аудиометрической кривой). Чем больше снижение слуха, тем меньше шанс восстановления, глубокая потеря слуха имеет исключительно низкую вероятность восстановления. Также к плохим прогностическим факторам относятся: детский возраст, возраст старше 60 лет, пониженная разборчивость речи, головокружения, особенно в сочетании с высокочастотной потерей слуха.

На сегодняшний день существует крайне малое число рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований, изучающих эффективность стероидных препаратов при лечении ОСНТ. При этом проводится большое количество «индивидуальных» исследований, в которых доказывается эффективность или неэффективность системной терапии со стероидами при ОСНТ. Недостатками подобных работ являются, как правило, отсутствие контрольной группы, недостаточное число включенных в исследование пациентов.

Инtratимпанальная стероидная терапия

Раньше пациенты, которые не отвечали на системную стероидную терапию или у которых не полностью

восстановился слух после проведенной системной терапии, не имели альтернативы дальнейшего лечения. С появлением в последнее время многочисленных публикаций относительно эффективности интратимпанальной стероидной терапии после проведенной системной терапии ситуация изменилась. Также интратимпанальная терапия может быть использована как основной и первичный метод лечения у пациентов, которые не могут получать системную стероидную терапию по медицинским показаниям, например у пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, остеопорозом, синдромом Иценко–Кушинга, почечной недостаточностью, СД, тяжелой артериальной гипертензией, глаукомой, туберкулезом и др.

В то же время некоторые авторы в своих работах показали минимальный риск развития нежелательных эффектов от системной терапии со стероидами. J.Garcia-Bergosa и соавт. изучали побочные эффекты при системной терапии (метилпреднизолон) в дозировке 1 мг/кг в течение 3–4 нед. Авторы указывают, что умеренные побочные эффекты развиваются у 7,1% пациентов, в то время как тяжелые – у 0,9% (некроз головки бедренной кости, пептическая язва) [23].

При системном использовании стероидов оптимальная доза и длительность лечения неизвестны и поэтому часто выбираются эмпирически и являются неточными. Кроме этого, терапевтический эффект стероидов при системном введении не может быть идеальным в низких дозах, поскольку они имеют ограниченную способность проникновения через гематоэнцефалический барьер. Так, в работе M.Bührer и соавт. было продемонстрировано, что после внутривенного введения преднизолона его концентрация в cerebrospinalной жидкости составляет около 1/3 его концентрации в плазме [24]. L.Parnes и соавт. измеряли концентрацию метилпреднизолона в перилимфе морских свинок через час после внутривенного введения. Авторы указывают, что этот показатель составляет лишь 1/6 от введенной концентрации [25].

Интратимпанальное введение препаратов во внутреннее ухо впервые применил R.Barany в 1935 г.; он использовал лидокаин для лечения ушного шума [26]. H.Schuknecht в 1956 г. один из первых использовал интратимпанальное введение стрептомицина для лечения болезни Меньера [27]. F.Bryant в 1973 г. вводил стероиды интратимпанально при параличе лицевого нерва [28]. В настоящее время данный метод широко используется для лечения разных кохлеовестибулярных нарушений. Наиболее часто используемая форма лечения интратимпанальным способом – это инъекция гентамицина в среднее ухо для селективной химической абляции лабиринта при болезни Меньера. Увеличивается количество публикаций, посвященных применению глюкокортикоидов при ОСНТ, болезни Меньера, ушном шуме. Разные типы препаратов, включая факторы роста, местные анестетики, нейротрансмиттеры, антиоксиданты, ингибиторы апоптоза, являются сосредоточием интереса исследователей. Особенно интересны исследования местного воздействия вирусных и невирусных генов для лечения ОСНТ. Все это продемонстрировало действительно эффективную альтернативу системным методам терапии.

Интратимпанальный способ введения имеет два теоретических преимущества. Во-первых, становится возможным прямое проникновение стероидов через мембрану круглого окна (МКО), которое приводит к высокой концентрации препарата в перилимфе. Во-вторых, при интратимпанальном введении в отличие от системного удастся избежать токсического воздействия и абсорбции стероидов.

При применении стероидов интратимпанально они проникают во внутреннее ухо через МКО. При этом достигается высокая концентрация препарата в «конеч-

ном органе» при минимальной системной всасываемости. Интратимпанально препарат можно ввести с помощью инъекций через барабанную перепонку, через шунт, установленный в барабанной перепонке, через отверстие в перепонке, произведенное с помощью лазера, продолжительно через микрокатетер или перфузией через микропомпу (Micro Wick). Во всех случаях требуется такое положение пациента, чтобы препарат действовал 20–30 мин.

Побочные действия при интратимпанальном введении стероидов минимальны. Так, L.Parnes и соавт. лечили 37 пациентов путем интратимпанального введения стероидов. Авторы указывают, что у 3 пациентов развился острый средний отит, который разрешился после антибиотикотерапии. Ни одного случая ухудшения слуха или формирования стойкой перфорации зафиксировано не было [25].

B.Herr, S.Marzo указывают на следующие побочные эффекты: перфорация барабанной перепонки, формирование хронического гнойного среднего отита, расстройство равновесия и нарушения вкуса [29]. W.Slattey и соавт. наблюдали несколько случаев перфорации барабанной перепонки и тошноты после интратимпанального введения [30].

S.Chandrasekhar, A.Banerjee, L.Parnes, H.Gouveris и соавт., J.Shi и соавт., R.Kiliç и соавт. не отмечали побочных эффектов ни у одного из леченных авторами пациентов (10, 26, 40, 21 и 19 человек соответственно) [1, 31–34].

Существует ряд работ, посвященных экспериментальному изучению стероидов, введенных интратимпанально.

N.Shirwany и соавт. изучали эффект при транстимпанальном введении стероидов на кохлеарный кровоток, слуховую чувствительность и гистологическую картину у морских свинок. Дексаметазон (4 мг/мл) вводили через передненижний отдел барабанной перепонки. Было выявлено увеличение кохлеарного кровотока на 29,2% через 30 мин без значимого влияния на слуховую чувствительность. Данный эффект наблюдался как минимум в течение часа после введения. Никаких гистологических изменений не было найдено. Авторы делают вывод, что интратимпанальное введение дексаметазона не влияет отрицательно на внутреннее ухо, а эффект увеличения кохлеарного кровотока может объясняться фармакологическим действием стероидов на внутреннее ухо [35].

Другое исследование провели L.Parnes и соавт. Авторы определяли концентрации метилпреднизолона, дексаметазона и гидрокортизона в плазме, эндолимфе, перилимфе после перорального, внутривенного и интратимпанального введения. Наибольшие концентрации стероидов в жидкостях внутреннего уха были выявлены при интратимпанальном введении препаратов. При этом наибольшая концентрация, которая сохранялась дольше, чем у гидрокортизона и дексаметазона, была обнаружена у метилпреднизолона [25].

Местное применение базируется на рациональном подходе. При местном применении, несмотря на низкую дозировку, при доставке непосредственно к круглому окну концентрация препарата может достигать высоких активных уровней в жидкостях внутреннего уха по сравнению с системным применением. Последние фармакокинетические исследования подтвердили эту гипотезу. Возможные системные побочные явления могут быть обойдены при местном лечении. Таким образом, препараты, имеющие ограничения и противопоказания, связанные с системным их применением, могут назначаться местно в низких дозах.

В настоящее время протоколы лечения и способы введения сформированы эмпирически. Разные результаты, полученные при лечении болезни Меньера интратимпанальным введением гентамицина, служат примером отсутствия четкой стратегии. Некоторые ав-

торы описывают нежелательно возникшую тугоухость или глухоту более чем у 20% пациентов [36, 37] и даже у 80% [38] как результат интратимпанального лечения гентамицином. В связи с этим необходимо оценить знания о достаточном распределении препарата в жидкостях внутреннего уха после его местного применения.

В отличие от циркулирующей крови, жидкости внутреннего уха не столь «взбаламучены», поэтому местно примененный препарат не так быстро распределяется вдоль всего внутреннего уха. В связи с этим недостаточно знать только объем жидкостей внутреннего уха и количество примененного препарата для расчета концентраций препарата во внутреннем ухе. Внутреннее ухо представляет собой геометрический комплекс многокамерных структур с несколькими поверхностями между камерами и между внутренним ухом и внешней средой (например, системным кровотоком). Местно примененные препараты распределяются в соответствии с законами физики в отдельных пространствах внутреннего уха и между ними. Диффузия является основным процессом в основе распределения частиц в жидкостях улитки [39–41]. Коэффициент диффузии зависит от вязкости жидкости, в которой диффузия происходит, и нескольких структурных характеристик диффундирующих частиц или молекул (основную роль играет молекулярная масса) [42–44].

Переход препарата через МКО в барабанную лестницу является довольно пассивным процессом (диффузия). Активный транспорт допускается в отношении крупных молекул и частиц, однако наличие его до настоящего времени не подтверждено. Уровень, при котором препарат проникает сквозь МКО во внутреннее ухо, зависит от гистологических особенностей, размера и геометрии МКО. Эксперименты на животных показали, что МКО ведет себя как полупроницаемая мембрана, несмотря на свое трехслойное строение [42, 43].

Антибиотики (особенно аминогликозиды), метаболиты арахидоновой кислоты, местные анестетики, бактериальные экзо- и эндотоксины, альбумины, глюкокортикоиды, антиоксиданты, нейротрансмиттеры (и их антагонисты), нейротрофины, вирусы и другие агенты применяли для изучения проницаемости МКО. Их проникновение через МКО изучали гистоморфологически, измерением концентраций или косвенным методом – измерением их физиологического эффекта (например, по сдвигу порогов слуха) [45].

В последнее время проведено большое количество клинических и обзорных исследований по оценке эффективности интратимпанального введения стероидов при ОСНТ. Однако большинство из них носит лишь описательный характер, отсутствуют группы контроля или выборка пациентов слишком мала, следовательно, результаты данных работ не могут оцениваться однозначно, нужны дополнительные двойные слепые рандомизированные плацебо-контролируемые исследования.

S.Chandrasekhar ретроспективно оценил результаты лечения 10 пациентов с помощью интратимпанального введения 0,5 мг дексаметазона. Было получено достоверное улучшение слуха. Однако в данной работе не было группы контроля и выборка пациентов была слишком мала для оценки достоверности результатов [1].

A.Banerjee, L.Parnes провели ретроспективное исследование 26 пациентов, получавших интратимпанально стероиды. Было показано улучшение слуха на $27,2 \pm 5,7$ дБ, показатели разборчивости речи улучшились на $25,4 \pm 6,2\%$. Авторы подчеркивают, что данный метод является безопасным и потенциально эффективным [31].

R.Battista провел проспективное исследование 25 пациентов с глубокой потерей слуха, леченных при помощи интратимпанального введения дексаметазона. Автор указывает, что лишь у 3 пациентов отмечалось

улучшение слуха, у 2 из которых лечение было начато в течение 9 дней от начала заболевания. Не было получено статистически достоверных данных об эффективности данного метода лечения у пациентов с глубокой потерей слуха [46].

Y.Choung и соавт. провели проспективное исследование, в которое вошли 33 пациента основной группы и 33 пациента группы контроля. У всех 66 больных предшествующая терапия стероидами перорально была неэффективна. Основной группе проводили двухнедельный курс интратимпанальных инъекций. Улучшение слуха было отмечено у 39,4% основной группы и у 6,1% – контрольной по данным тональной пороговой аудиометрии [47].

Аналогичную работу провели R.Kiliç и соавт. – 19 пациентам основной группы вводили интратимпанально метилпреднизолон 5 раз с 3-дневными интервалами. Данные сравнивали с группой контроля (18 человек). Все пациенты имели предшествующую неэффективную системную терапию стероидами. Улучшение слуха наблюдалось у 73,6% основной группы (повышение средних значений порогов на 10 дБ), при этом в контрольной группе не было отмечено улучшения слуха. Авторы указывают, что данный метод может применяться как самостоятельно, так и в сочетании с системной терапией стероидами [34].

S.Plontke и соавт. ретроспективно проанализировали результаты проведенного лечения стероидами интратимпанально после неэффективной системной терапии со стероидами у 23 пациентов с тяжелой и глубокой потерей слуха. В качестве группы контроля взяты больные, которым после системной терапии лечение продолжено не было. Было показано, что в основной группе слух улучшился в среднем на 19 дБ по сравнению с группой контроля, где пороги понизились только на 5 дБ [48].

Другое многоцентровое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование S.Plontke и соавт. продолжительного и непрерывного введения дексаметазона фосфата через катетер к нише круглого окна при тяжелой и глубокой тугоухости показало следующие результаты: у пациентов в группе лечения слух улучшился на 13,9 дБ, в группе плацебо – на 5,4 дБ. Разница была статистически не значима [49].

Аналогичные исследования провели P.Lefebvre и H.Staecker; B.Herr и S.Marzo; G.Plaza и C.Herráiz. Авторы вводили стероиды интратимпанально больным (6, 9 и 17 человек соответственно) с предшествующей неэффективной системной терапией со стероидами. Было показано улучшение слуха более чем на 15 дБ. В работах делается вывод об эффективности интратимпанального введения стероидов [6, 29, 50]. Однако выборка пациентов в данных исследованиях слишком мала, чтобы переносить результаты на генеральную совокупность.

H.No и соавт. изучали эффективность интратимпанального введения дексаметазона. Авторы предварительно использовали стандартную терапию (метилпреднизолон, никаметат, витамин В, флудиазепам, карбоген) у 39 пациентов с ОСНТ, после чего были отобраны 29 пациентов (74%), у которых применяемая терапия оказалась недостаточно эффективной (улучшение слуха менее чем на 30 дБ). Эти больные были разделены на 2 группы – 15 получали дексаметазон интратимпанально, 14 – продолжали получать стандартную терапию (исключая метилпреднизолон и карбоген). Авторы указывают, что пациенты, получавшие дексаметазон интратимпанально, показали достоверно лучшие результаты в сравнении с контрольной группой [51].

J.Ahn и соавт. изучали эффективность интратимпанального введения дексаметазона (0,3 мл на 1, 2 и 5-й дни) в сочетании с системным введением метилпреднизолонa 48 мг/сут (основная группа) и только си-

стемного введения метилпреднизолона (контрольная группа). Всего были обследованы 120 человек. Было показано, что общий уровень восстановления слуха составляет 73,3% в основной и 70% – в контрольной группах. Авторы делают вывод, что дополнительное интратимпанальное введение стероидов не приводит к достоверно лучшим результатам [52].

Y.Peng и соавт. провели проспективное рандомизированное исследование, в котором изучали разные виды введения дексаметазона при ОСНТ. Пациенты были разделены на 4 группы по 21 человек в каждой. Больные получали стандартную терапию в сочетании со стероидами при их разном введении: 1) дексаметазон перорально; 2) дексаметазон внутривенно; 3) интратимпанальное введение через наружный слуховой проход; 4) интратимпанальное введение трансгубарно. Авторами было показано, что в группах 1, 2, 3 и 4 средние пороги слуха понизились на 21,3, 27,5, 43,2 и 48,8 дБ соответственно (статистически достоверные различия между группами 1, 2 и группами 3, 4). У пациентов со снижением слуха ниже чем 70 дБ не было различий между изучаемыми группами. Однако при снижении слуха более 70 дБ отмечались статистически достоверные отличия между группами 1, 2 и группами 3, 4. Авторы делают вывод, что применение стероидов интратимпанально более эффективно, чем системно; при снижении слуха более 70 дБ необходимо интратимпанальное введение стероидов [53].

S.Kakehata и соавт. указывают на более высокую эффективность местной терапии стероидами по сравнению с системной у пациентов с СД [54].

S.Hong и соавт. провели РКИ. Сравнивали эффективность интратимпанального дексаметазона как самостоятельного метода лечения и перорального преднизолона и пришли к выводу, что значимых различий между этими методами лечения нет [55].

В 2011 г. был опубликован систематический обзор исследований относительно эффективности интратимпанальной стероидной терапии при ОСНТ с 1970 по 2010 г. Обзор включал 176 исследований, из которых 32 – репрезентативные исследования эффективности интратимпанальной стероидной терапии, первичной или после проведенной системной терапии, которые включали 6 рандомизированных исследований и только 2 РКИ. Авторы пришли к выводам, что, несмотря на незначительное количество хорошо выполненных исследований, подавляющее большинство исследований интратимпанальной терапии после системной терапии показали преимущество интратимпанальной терапии. Интратимпанальные стероиды потенциально могут улучшить слух на определенную степень после проведенной системной терапии, однако до сих пор не ясно, насколько эта разница клинически значима. Интратимпанальная терапия как первичное лечение эквивалентна стандартной терапии высокими дозами перорального преднизолона [56].

Собственные данные

На базе кафедры оториноларингологии автором данной статьи и С.Я.Косяковым также были проведены исследование эффективности интратимпанального введения стероидов в лечении ОСНТ и сравнение интратимпанального введения с внутривенным введением стероидов и традиционной схемой лечения ОСНТ. Были сделаны следующие выводы:

- Эффективность интратимпанального введения стероидов в течение 1 мес не отличается от традиционной терапии и терапии только стероидами. Традиционное лечение и системная терапия только стероидами по эффективности не отличаются.
- При исследовании влияния терапии на разные диапазоны частот через 1 мес выявлен более высокий эффект интратимпанального введения стероидов на

диапазон высоких частот по сравнению с традиционной терапией и системной монотерапией стероидами.

- При длительной терапии в течение 6 мес путем интратимпанального введения стероидов эффективность данного вида лечения выше, чем традиционной терапии и терапии только стероидами. Выявлено, что через 6 мес наибольшие отличия между группами заключаются в частоте полных восстановлений слуха.
- Сроки местной терапии путем интратимпанального введения стероидов индивидуальны для каждого пациента.

Под нашим наблюдением, кроме пациентов, вошедших в основное исследование, находились еще 10 пациентов с диагнозом «сенсоневральная тугоухость» после проведенной ранее неэффективной традиционной терапии. Эти пациенты получали непрерывный курс интратимпанальной терапии дексаметазоном (через шунт) в течение всего периода лечения. Лечение продолжалось до тех пор, пока наблюдалась положительная динамика, и прекращалось при отсутствии динамики на следующей аудиограмме. У 3 из 10 пациентов было отмечено улучшение слуха.

Исходя из данных литературы, которые существуют на сегодняшний день, и наших личных наблюдений, в нашей клинике был разработан следующий алгоритм лечения пациентов с ОСНТ.

Первая линия терапии

1. Системная стероидная терапия (основной метод лечения). Мы проводим системное внутривенное капельное введение преднизолона 1 мг/кг + 200 мл 0,9% раствора натрия хлорида или эквивалентной дозы дексаметазона ежедневно в течение 10 дней.
2. При наличии соматической сопутствующей патологии (гипертоническая болезнь, атеросклероз, патология щитовидной железы и т.д.) проводятся консультации специалистов и соответствующая терапия.
3. При ОСНТ после вирусной инфекции и при наличии активной стадии вирусной инфекции дополнительно проводится противовирусная терапия, при наличии интоксикации – дезинтоксикационная терапия.

Вторая линия терапии. Интратимпанальное введение стероидов проводится:

- при наличии противопоказаний к системной стероидной терапии;
- после проведенной неэффективной системной терапии;
- при неполном восстановлении слуха после проведенной системной терапии.

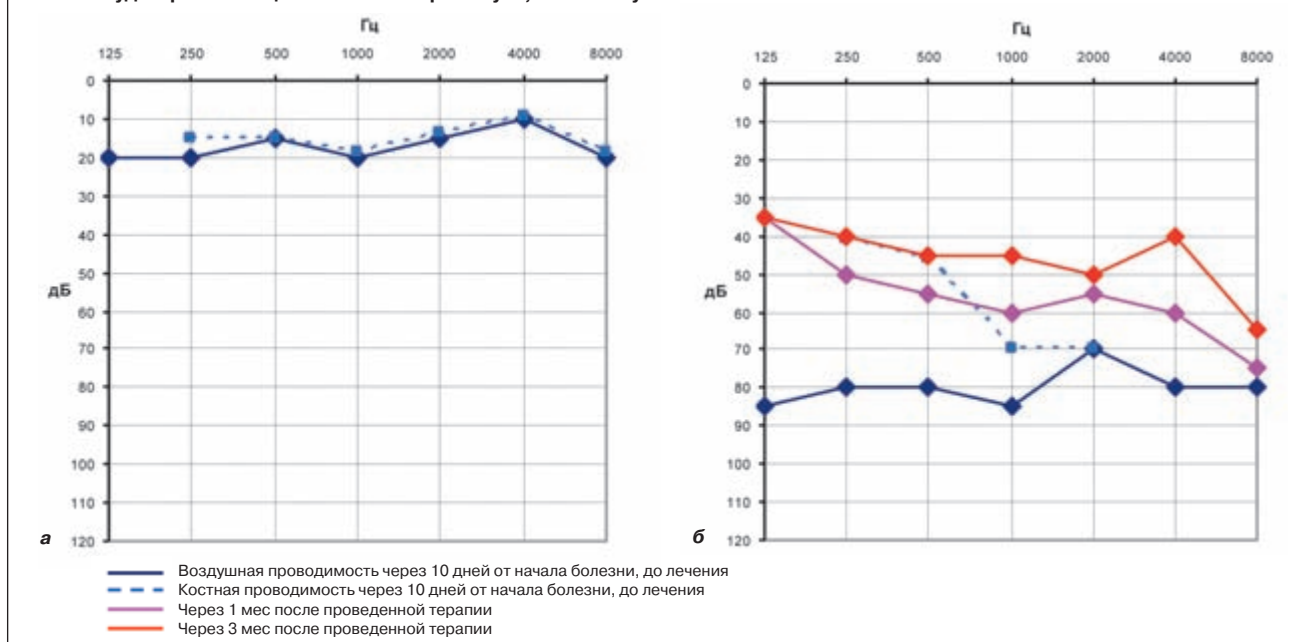
Интратимпанальное введение проводится с помощью инъекции через барабанную перепонку или через шунт, установленный в барабанной перепонке. Вводится дексаметазон в дозе 4 мг/мл в зависимости от степени тугоухости ежедневно, через день или 2 раза в неделю. При введении препарата в барабанную полость голову больного необходимо ориентировать таким образом, чтобы раствор покрывал нишу круглого окна в течение 30 мин. Пациент по возможности не должен делать глотательных движений для уменьшения потери препарата через слуховую трубу.

Интратимпанальную терапию следует проводить до тех пор, пока наблюдается положительная динамика, например до получения 2 одинаковых аудиограмм с интервалом в 2 нед.

Клинические примеры

Пациентка М. 1955 года рождения находилась на стационарном лечении в течение 10 дней и еще в течение 6 мес наблюдалась амбулаторно по поводу острой левосторонней сенсоневральной тугоухости (4-я сте-

Рис. 1. Аудиограммы пациентки М.: а – правое ухо, б – левое ухо.



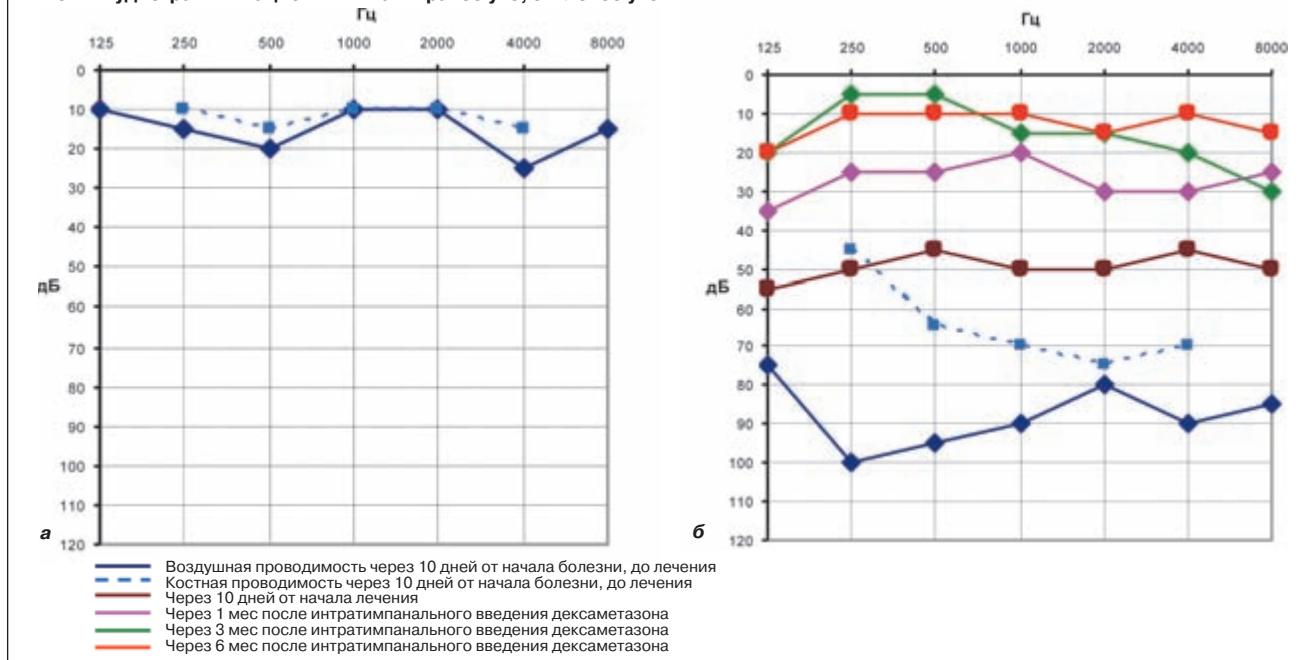
пень). Пациентка поступила в клинику с жалобами на внезапную потерю слуха на левое ухо, головокружения. Обратилась в клинику через 10 дней от начала заболевания, которое связывала со стрессом. По данным тональной пороговой аудиометрии (рис. 1) – снижение слуха по типу нарушения звуковосприятия 4-й степени. При проведении тимпанометрического исследования – тимпанометрические кривые типа А с двух сторон. Пациентке была проведена комплексная системная терапия, включая стероидную терапию. Через 1 мес после проведенной терапии пациентка отметила некоторое улучшение слуха, уменьшение приступов головокружения. В последующем динамики отмечено не было.

Пациентка П. 1954 года рождения находилась на стационарном лечении в течение 10 дней и еще в течение 6 мес на амбулаторном лечении/наблюдении по поводу острой левосторонней сенсоневральной тугоухости (4-я степень). Пациентка поступила в клинику с жалобами на внезапную потерю слуха на левое ухо. Об-

ратилась в клинику через 2 нед от начала заболевания, начало заболевания ни с чем не связывала. По данным тональной пороговой аудиометрии (рис. 2) – снижение слуха по типу нарушения звуковосприятия 4-й степени. При проведении тимпанометрического исследования – тимпанометрические кривые типа А с двух сторон. Пациентке был установлен шунт в барабанной перепонке и проведена интратимпанальная стероидная терапия через шунт. Через 3 мес слух полностью восстановился.

Как видно из клинических примеров, пациентки очень похожи по исходным данным тональных пороговых аудиограмм. Однако у пациентки, которая получала системную терапию, наблюдалось улучшение слуха через 1 мес от начала лечения на 21,3 дБ, позже особой динамики не было. В то же время у пациентки, которая получала интратимпанальную терапию, через 10 дней наблюдались улучшение слуха на 41,3 дБ, через 1 мес – частичное восстановление слуха, а через 3 мес – полное восстановление слуха.

Рис. 2. Аудиограммы пациентки П.: а – правое ухо, б – левое ухо.



Данные клинические примеры наглядно демонстрируют возможности восстановления слуха при более длительной терапии. Многие авторы также указывают на эффективность интратимпанального введения стероидов после ранее проведенной неэффективной системной терапии.

Заключение

Основным методом лечения ОСНТ является стероидная терапия. У пациентов, имеющих противопоказания к системной терапии стероидами, и с преимущественно высокочастотной тугоухостью интратимпанальная терапия ОСНТ стероидами может быть самостоятельным и первичным методом лечения. Интратимпанальная терапия также может проводиться как дополнительный метод лечения ОСНТ при неэффективности или неполном восстановлении слуха после системной терапии.

Литература

1. Cbandrasekhar SS. Intratympanic dexamethasone for sudden sensorineural hearing loss: clinical and laboratory evaluation. *Otol Neurotol* 2001; 22 (1): 18–23.
2. Alexiou C et al. Sudden sensorineural hearing loss. Does application of glucocorticoids make sense? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 127 (3): 253–8.
3. Mattox DE, Simmons FB. Natural history of sudden sensorineural hearing loss. *Ann Otol* 1977; 86 (4 Pt 1): 463–80.
4. Nordang L, Laurent C, Mollnes TE. Complement activation in sudden deafness. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 124 (6): 633–6.
5. Fujimura T et al. Hyperbaric oxygen and steroid therapy for idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2007; 264 (8): 861–6.
6. Lefebvre PP, Staeker H. Steroid perfusion of the inner ear for sudden sensorineural hearing loss after failure of conventional therapy: a pilot study. *Acta Otolaryngol* 2002; 122 (7): 698–702.
7. Zhao H et al. Prognostic factors for patients with the idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi* 2008; 43 (9): 660–4.
8. Zivic L, Zivic D, Stojanovic S. Sudden hearing loss – our experience in treatment with vasoactive therapy. *Srp Arh Celok Lek* 2008; 136 (3–4): 91–4.
9. Probst R et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of dextran-pentoxifylline medication in acute acoustic trauma and sudden hearing loss. *Acta Otolaryngol* 1992; 112 (3): 435–43.
10. Burschka MA et al. Effect of treatment with Ginkgo biloba extract EGb 761 (oral) on unilateral idiopathic sudden hearing loss in a prospective randomized double-blind study of 106 outpatients. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2001; 258 (5): 213–9.
11. Reisser CH, Weidauer H. Ginkgo biloba extract EGb 761 or pentoxifylline for the treatment of sudden deafness: a randomized, reference-controlled, double-blind. *Acta Otolaryngol* 2001; 121 (5): 579–84.
12. Kronenberg J et al. Vasoactive therapy versus placebo in the treatment of sudden hearing loss: a double-blind clinical study. *Laryngoscope* 1992; 102 (1): 65–8.
13. Uri N et al. Acyclovir in the treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 128 (4): 544–9.
14. Stokroos RJ, Albers FWJ, Tenvergert EM. Antiviral treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss: a prospective, randomized, double-blind clinical trial. *Acta Otolaryngol* 1998; 118 (4): 488–95.
15. Westerlaken BO et al. Treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss with antiviral therapy: a prospective, randomized, double-blind clinical trial. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2003; 112 (11): 993–1000.
16. Tucci DL et al. Treatment of sudden sensorineural hearing loss with systemic steroids and valacyclovir. *Otol Neurotol* 2002; 23 (3): 301–8.
17. Conlin AE, Parnes LS. Treatment of sudden sensorineural hearing loss. I. A systematic review. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 133 (6): 573–81.
18. Wilson WR, Byl FM, Laird N. The efficacy of steroids in the treatment of idiopathic sudden hearing loss. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1980; 106 (12): 772–6.
19. Cinamon U, Bendet E, Kronenberg J. Steroids, carbogen or placebo for sudden hearing loss: a prospective double-blind study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2001; 258 (9): 477–80.
20. Moskowitz D, Lee KJ, Smith HW. Steroid use in idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Laryngoscope* 1984; 94 (5 Pt 1): 664–6.
21. Veldman JE, Hanada T, Meuwissen F. Diagnostic and therapeutic dilemmas in rapidly progressive sensorineural hearing loss and sudden deafness. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1993; 113 (3): 303–6.
22. Kitajiri S et al. Is corticosteroid therapy effective for sudden-onset sensorineural hearing loss at lower frequencies? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 128 (4): 365–7.
23. Garcia-Berrolcal JR et al. Adverse effects of glucocorticoid therapy for inner ear disorders. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2008; 70 (4): 271–4.
24. Bubrer M, Frey FJ, Frey BM. Prednisolone concentrations in cerebrospinal fluid after different prednisolone prodrugs. *Br J Pharmacol* 1991; 31 (1): 111–3.
25. Parnes LS, Sun AH, Freemant DJ. Corticosteroids pharmacokinetics in the inner ear fluids: an animal study followed by clinical application. *Laryngoscope* 1999; 109 (7 Pt 2): 1–17.
26. Barany R. Die Beeinflussung des Ohrens ausens durch intravenos injizierte Localanasthetica. *Acta Otolaryngol* 1935; 23: 201–7.
27. Schuknecht HF. Ablation therapy for the relief of Meniere's disease. *Laryngoscope* 1956; 66: 859–70.
28. Bryant FL. Intratympanic injection of steroid for treatment of facial paralysis. *Laryngoscope* 1973; 83 (5): 700–6.
29. Herr BD, Marzo SJ. Intratympanic steroid perfusion for refractory sudden sensorineural hearing loss. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 132 (4): 527–31.
30. Slattery WH et al. Intratympanic steroid injection for treatment of idiopathic sudden hearing loss. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 133 (2): 251–9.
31. Banerjee A, Parnes LS. Intratympanic corticosteroids for sudden idiopathic sensorineural hearing loss. *Otol Neurotol* 2005; 26 (5): 878–81.
32. Gouveris H, Selivanova O, Mann W. Intratympanic dexamethasone with hyaluronic acid in the treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss after failure of intravenous steroid and vasoactive therapy. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2005; 262 (2): 131–4.
33. Sbi J et al. Intratympanic dexamethasone medication for sudden sensorineural hearing loss: clinical evaluation. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi* 2006; 20 (16): 749–51.
34. Kilic R et al. Intratympanic methylprednisolone for sudden sensorineural hearing loss. *Otol Neurotol* 2007; 28 (3): 312–6.
35. Shrivany NA, Seidman MD, Tang W. Effect of transtympanic injection of steroids on cochlear blood flow, auditory sensitivity, and histology in the guinea pig. *Am J Otol* 1998; 19 (2): 230–5.
36. Lange G, Maurer J, Mann W. Long-term results after interval therapy with intratympanic gentamicin for Meniere's disease. *Laryngoscope* 2004; 114 (1): 102–5.
37. Thomsen J, Charabi S, Tos M. Preliminary results of a new delivery system for gentamicin to the inner ear in patients with Meniere's disease. *European archives of oto-rhino-laryngology* 2000; 257 (7): 362–5.
38. Schoendorf J, Neugebauer P, Michel O. Continuous intratympanic infusion of gentamicin via a microcatheter in Meniere's disease. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 124: 203–7.
39. Salt AN. Simulation of methods for drug delivery to the cochlear fluids. *Adv Otorhinolaryngol* 2002; 59: 140–8.
40. Salt AN, Ma Y. Quantification of solute entry into cochlear perilymph through the round window membrane. *Hear Res* 2001; 154 (1–2): 88–97.
41. Salt AN, Plontke SK. Local inner-ear drug delivery and pharmacokinetics. *Drug Discovery Today* 2005; 10 (19): 1299–306.
42. Plontke SK et al. Cochlear pharmacokinetics with local inner ear drug delivery using a three-dimensional finite-element computer model. *Audiol Neurotol* 2007; 12 (1): 37–48.
43. Plontke SK et al. Dexamethasone concentration gradients along scala tympani after application to the round window membrane. *Otol Neurotol* 2008; 29 (3): 401–6.
44. Plontke S et al. Technical Note on Microcatheter Implantation for Local Inner Ear Drug Delivery: Surgical Technique and Safety Aspects. *Otol Neurotol* 2006; 27 (7): 912–7.
45. Goycoolea MV. Clinical aspects of round window membrane permeability under normal and pathological conditions. *Acta Otolaryngol* 2001; 121 (4): 437–47.
46. Battista RA. Intratympanic dexamethasone for profound idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 132 (6): 902–5.
47. Choung YH et al. Intratympanic dexamethasone injection for refractory sudden sensorineural hearing loss. *Laryngoscope* 2006; 116 (5): 747–52.
48. Plontke S et al. Outcomes research analysis of continuous intratympanic glucocorticoid delivery in patients with acute severe to profound hearing loss: basis for planning randomized controlled trials. *Acta Otolaryngol* 2005; 125 (8): 830–9.
49. Plontke S et al. Randomized, double blind, placebo controlled trial on the safety and efficacy of continuous intratympanic dexamethasone delivered via a round window catheter for severe to profound sudden idiopathic sensorineural hearing loss after failure of systemic therapy. *Laryngoscope* 2009; 119: 359–69.
50. Plaza G, Herráiz C. Intratympanic steroids for treatment of sudden hearing loss after failure of intravenous therapy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 137 (1): 74–8.
51. Ho HG et al. Effectiveness of intratympanic dexamethasone injection in sudden-deafness patients as salvage treatment. *Laryngoscope* 2004; 114 (7): 1184–9.
52. Abn JH et al. Therapeutic effectiveness over time of intratympanic dexamethasone as salvage treatment of sudden deafness. *Acta Otolaryngol* 2008; 128 (2): 128–31.
53. Peng Y et al. Clinical investigation of different routes of administration of dexamethasone on sudden deafness. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi* 2008; 22 (10): 442–5.
54. Kakebata S et al. Comparison of intratympanic and intravenous dexamethasone treatment of sudden sensorineural hearing loss with diabetes. *Otol Neurotol* 2006; 27 (5): 604–8.
55. Hong S, Park C, Lee J. Hearing outcomes of daily intratympanic dexamethasone alone as a primary treatment modality for ISSHL. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2009; 141: 579–83.
56. Spear S, Schwartz S. Intratympanic Steroids for Sudden Sensorineural Hearing Loss: A Systematic Review. *Otolaryngol Head and Neck Surg* 2011; 145 (4): 534–43.

Безопасность анестезиологического обеспечения микрохирургических вмешательств в гортани

Л.В.Колотилов¹, С.А.Карпищенко², В.Е.Павлов²

¹ГБОУ ВПО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург;

²ГБОУ ВПО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова Минздрава России

Резюме

В статье представлены стратегия и тактика достижения безопасности анестезиологического обеспечения эндоскопических операций на гортани. В основе лежит целенаправленный выбор метода струйной вентиляции и способа введения инсuffляционного катетера в зависимости от характера патологического образования, его локализации, распространенности и вида эндоларингеального вмешательства, достижение безопасности которых обеспечивается эффективным взаимодействием оториноларинголога и анестезиолога на всех этапах лечебно-диагностического процесса, включающего предоперационное обследование больного и координацию действий в периоперационном периоде. Реализация стратегии и тактики позволила резко снизить количество осложнений при использовании струйных методов вентиляции.

Ключевые слова: анестезия, микрохирургия гортани, струйная вентиляция легких, ларинготрахеальная и транстрахеальная струйная вентиляция, безопасность.

Anesthesiological support safety of microsurgical operations in the larynx

LVKolotilov, SAKarpischenko, VEPavlov

Summary

The article presents the concept of the achievement of anesthesiological safety during endoscopic operations on the larynx. The base of concept is the goal-directed selection of jet ventilation technique and the insertion of insufflation catheter as consistent with the nature of pathological object, its localization, extension and kind of endolaryngeal operation. Safety of the fulfillment of endoscopic laryngeal operations is ensured by the effective cooperation of otorhinolaryngologist and anesthesiologist at all stages of the diagnostic and surgical treating process, which includes the preoperative patient examination and coordination of actions during the perioperative period. The practical realization of concept made it possible to reduce sharply the quantity of complications with the use of jet ventilation methods.

Key words: anaesthesia, endolaryngeal surgery, jet ventilation of lungs, laryngotracheal and transtracheal jet ventilation, safety.

Сведения об авторах

Колотилов Леонид Вадимович – канд. мед. наук, доц. каф. анестезиологии и реаниматологии им. ВЛ.Ваневского ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И.Мечникова. E-mail: leon956@yandex.ru

Карпищенко Сергей Анатольевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. оториноларингологии ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. акад. И.П.Павлова. E-mail: karpischenkos@mail.ru

Павлов Владимир Евгеньевич – канд. мед. наук, врач анестезиолог-реаниматолог ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. акад. И.П.Павлова. E-mail: Pavlov-vladimir2007@yandex.ru

Введение

Микрохирургические операции сопровождаются значительными трудностями вследствие того, что оториноларинголог и анестезиолог работают в одной анатомической зоне, невозможно использовать стандартное анестезиологическое оборудование, так как эндотрахеальные трубки и инсuffляционные катетеры в просвете голосовой щели затрудняют или исключают доступ к объекту вмешательства [1–3]. Доказано, что струйная вентиляция (СВ) позволяет поддерживать газообмен без герметизации дыхательного контура, но, к сожалению, сопровождается риском баротравмы легких [4]. Использование транстрахеальной СВ предполагает введение инсuffляционного катетера в просвет трахеи путем пункции конической или межкошечковой связи трахеи, однако выполнение данной инвазивной методики связано с опасностью ряда травматических осложнений [4–6]. Применение лазерного инструментария и выполнение вмешательств при стенозах гортани и верхних отделов трахеи создают дополнительные ограничения и анестезиологические проблемы [1, 2, 7–9]. Известны случаи термических осложнений во время лазерных эндоларингеальных микрохирургических вмешательств [1, 9, 10]. В настоящее время при эндоскопических операциях в гортани используются разные методы респираторной поддержки, что говорит об отсутствии оптимального способа [6, 11–13] и единой точки зрения по данному вопросу.

По-прежнему остается актуальной проблемой и привлекает внимание многих исследователей обеспечение анестезиологической безопасности ларингоскопических операций.

Цель настоящего исследования – повышение безопасности анестезиологического обеспечения эндоскопических вмешательств на гортани.

В связи с поставленной целью были сформулированы следующие задачи:

1. Провести анализ случаев применения разных способов респираторной поддержки во время эндоларингеальных микрохирургических вмешательств.
2. Установить число и характер возникающих осложнений.
3. Разработать стратегию и тактику достижения безопасности анестезиологического обеспечения путем обоснования выбора методов респираторной поддержки.

Материалы и методы

Исследовано 847 случаев анестезиологического обеспечения с использованием струйных методов вентиляции во время выполнения эндоскопических вмешательств у больных с патологией гортани и верхних отделов трахеи на протяжении последних 22 лет. Из них было 449 (53%) мужчин и 398 (47%) женщин. В группе до 20 лет число больных составило 42 (4,9%), 21–40 лет – 192 (22,7%), 41–60 лет – 370 (43,7%),

61–80 лет – 240 (28,3%) и старше 80 лет – 3 (0,4%). У больных, которым выполняли СВ при эндоскопических вмешательствах на гортани и верхних отделах трахеи, были следующие заболевания: папилломатоз в 161 случае, новообразования – 246, паралитический стеноз – 115, рубцовый стеноз гортани и трахеи – 98, одиночные полипы – 90, фибромы, гемангиомы, ангиофибромы, гранулемы – 36, ларингит – 22, ларингит Рейнке – 25, кисты – 17, другие редкие заболевания – 37.

Выделено 2 группы больных: в 1-й (402 пациента) отработывались технические вопросы разных методов СВ, проводились клинические методы оценки эффективности респираторной поддержки во время выполнения эндоларингеальных вмешательств, во 2-й (445 больных) осуществляли детальное дооперационное обследование и проводили расширенный интраоперационный мониторинг физиологических показателей.

У пациентов, включенных в настоящее исследование, во время предоперационной подготовки проводили клиническую оценку дыхательной и сердечно-сосудистой системы на основании анамнеза, данных инструментальных исследований: функции внешнего дыхания (ФВД), газов артериальной крови, рентгенографии, компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов шеи и грудной клетки, электрокардиографии (ЭКГ) и эхо-кардиографии, расчета индекса массы тела. При использовании во время анестезиологического обеспечения СВ оценивали по физиологическим показателям эффективность респираторной поддержки, а также частоту и характер обусловленных ею осложнений. Во время эндоскопических вмешательств применяли нормочастотную и высокочастотную СВ через инжектор ларингоскопа, ларинготрахеальный катетер, транстрахеальный катетер и трахеостому.

Выбор метода СВ основывался на диагнозе основной патологии, наличии или отсутствии трахеостомы, а способ введения инсуффляционного катетера определяли в соответствии с согласованным алгоритмом действий в зависимости от характера патологического объекта, его протяженности и локализации (в передних, средних или задних отделах дыхательных путей), наличия стеноза и вида вмешательства [7, 8, 14]. Наш выбор способа введения инсуффляционного катетера в зависимости от локализации патологического очага в области голосовой щели представлен на рис. 1. Учитывали также предполагаемую зону оперативного вмешательства.

В случае локализации патологического образования в зоне 1 и 2 или выполнении операций по поводу паралитических стенозов гортани транстрахеальный катетер для высокочастотной СВ устанавливали в задней комиссуре (см. рис. 1). Если образование распространялось на подскладковую область, то трахеопункцию выполняли таким образом, чтобы инсуффляционный катетер находился вне зоны операции. Пункцию трахеи выполняли в 1–2-м, 2–3-м межкошечных промежутках. При операциях в зоне 2 способ введения катетера выбирали с учетом локализации очага, объема оперативного вмешательства, необходимости использования лазерного инструментария, степени угрозы послеоперационного отека. Катетер для манипуляций в зоне 1 устанавливали ларинготрахеально, таким образом, чтобы он находился на поверхности задней стенки гортани и трахеи (см. рис. 1).

Степень стеноза и вид эндоларингеального вмешательства также определяли способ введения инсуффляционного катетера. У больных со стенозами гортани 1-й степени при диагностических и микрохирургических операциях в просвете гортани в зависимости от локализации патологического образования, мы счи-

таем, возможна СВ как через ларинготрахеальный, так и транстрахеальный инсуффляционный катетер, а при стенозе 2-й степени – только транстрахеальный вариант. В отсутствие стеноза, по нашему мнению, предпочтительнее ларинготрахеальное введение катетера, а транстрахеальный способ следует использовать только в тех случаях, когда другие невозможны.

Результаты и их обсуждение

Результаты, полученные нами, показали, что все использованные способы СВ обеспечивают адекватный газообмен и стабильные физиологические показатели сердечно-сосудистой системы во время анестезиологического обеспечения эндоскопических вмешательств на гортани и верхних отделах трахеи. В течение всей ларингоскопической операции поддерживались нормальные показатели газов артериальной крови и кислотно-основного состояния при использовании газовой смеси с фракцией подаваемого кислорода от 100 до 21%. Возможность применения сжатого воздуха крайне важна в случаях применения высокоэнергетического хирургического лазера.

Как данные собственных стендовых экспериментов, подкрепленных многолетним опытом клинических исследований [7, 8, 14], так и сведения других авторов по рассматриваемой проблеме позволили разработать стратегию эффективного использования имеющихся ресурсов для достижения безопасности респираторной поддержки во время анестезиологического обеспечения эндоларингеальных вмешательств [5, 6, 11, 12]. Составляющие стратегии и тактика выбора метода респираторной поддержки, т.е. инструмент реализации стратегии, которые стали основой научно-обоснованной концепции, представлены на рис. 2, 3.

Основой разработанной нами концепции достижения максимальной безопасности анестезиологического обеспечения является аргументированный и целенаправленный выбор респираторной поддержки. Реализация концепции достигается целым рядом совместных шагов на всех этапах участия оториноларинголога и анестезиолога, начиная с предоперационного обследования и заканчивая пробуждением больного и восстановлением самостоятельного дыхания. Составляющими разработанного алгоритма действий являются мероприятия по профилактике осложнений, которые предполагают строгое выполнение утвержденных протоколов. Все компоненты концепции имеют техническое или клиническое подтверждение. Большинство составляющих подробно освещалось нами в ранних публикациях [4, 7–9, 14].

Мы глубоко убеждены в том, что безопасность респираторной поддержки во время анестезиологического обеспечения эндоскопических вмешательств на гортани может быть достигнута только эффективным взаимодействием оториноларинголога и анестезиолога на всех этапах предоперационного обследования и интраоперационного периода.

На основании нашего опыта можно говорить о том, что современным требованиям эндоларингеальной хирургии удовлетворяют два способа введения инсуффляционного катетера: ларинготрахеальный – через просвет голосовой щели и транстрахеальный – путем пункции крикотиреоидной мембраны или связки между кольцами трахеи. Использование инъекционной СВ допустимо при диагностических вмешательствах на гортани, однако необходимо следить за правильным расположением операционного ларингоскопа вдоль центральной оси дыхательных путей. Залогом поддержания адекватного газообмена являются обеспечение необходимого минутного объема вентиляции легких, контроль внутритрахеального давления. Наилучшая подача газовой смеси в легкие больного достигается использованием конструкций катетеров и устройств,

фиксирующих сопло инсуффляционного катетера вдоль центральной оси трахеи [15–17].

Мы сформулировали принципы, включающие 10 основных правил эффективного взаимодействия хирурга и анестезиолога при выполнении эндоскопических вмешательств на гортани и верхних отделах трахеи:

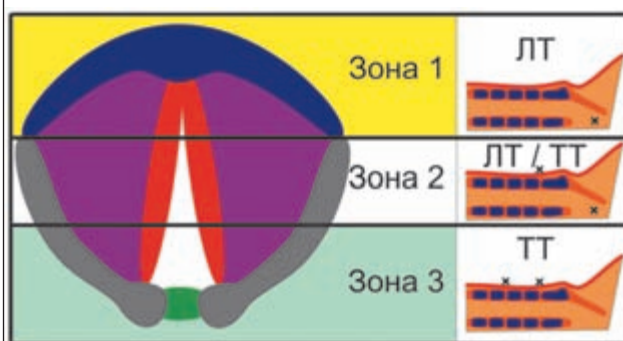
1. Понимание общих задач.
2. Знание анестезиологом особенностей патологии и основных этапов эндоскопических вмешательств на гортани.
3. Знание хирургом особенностей разных методов и способов респираторной поддержки: преимуществ, недостатков и осложнений.
4. Согласование предоперационного обследования больного с патологией гортани.
5. Участие анестезиолога в некоторых инструментальных исследованиях больного.
6. Наличие основного и «запасного» метода респираторной поддержки.
7. Соблюдение протокола выполнения транстрахеальной СВ.
8. Выполнение требований безопасности лазерных эндоскопических вмешательств в просвете дыхательных путей.
9. Выполнение протокола действий при развитии термических осложнений.
10. Выполнение протокола действий при возникновении баротравматических осложнений в результате использования СВ.

Первые четыре принципа предполагают знание определенных разделов другой специальности, а последние четыре – выполнения соответствующих утвержденных протоколов и требований.

Как показала практика последних лет, строгий подход к использованию транстрахеальной СВ на основе утвержденного протокола дал несомненно положительный результат в резком снижении количества осложнений. Фактически показаниями к транстрахеальной СВ остались хирургические вмешательства, в том числе лазерные, при стенозах 2-й степени, распространенном папилломатозе или другом патологическом образовании, захватывающем несколько зон, при расположении патологического очага в области задней комиссуры или подскладковом пространстве. Выбор конико- или трахеопункции определяется уровнем нахождения патологического объекта: транстрахеальный катетер при использовании лазерного инструментария располагался вне, т.е. ниже объекта вмешательства (см. рис. 1).

Безопасность самого метода СВ достигали следующими составляющими: эффективной альвеолярной вентиляцией, которая обеспечивается достаточным минутным объемом вентиляции; использованием режимов СВ, исключающих баротравму легких; мониторингом внутритрахеального давления; предупреждением термических осложнений за счет приме-

Рис. 1. Выбор способа введения инсуффляционного катетера в зависимости от локализации патологического очага в области голосовой щели.



Примечание. Слева – схематическое изображение ларингоскопической картины гортани: зона 1 – область передней комиссуры, надгортанник, гортанные желудочки, валлекулы, основание языка; зона 2 – вестибулярные складки, средняя треть голосовых складок, глоточно-надгортанные складки; зона 3 – задняя комиссура, черпаловидно-надгортанные складки, черпаловидные хрящи, задняя стенка гортани. Справа – ЛТ (ларинготрахеальный) и ТТ (транстрахеальный) способы, а x – точки введения инсуффляционного катетера при разной локализации патологического очага.

нения газовой смеси с содержанием кислорода до 50% и удаления инсуффляционного катетера из зоны лазерного воздействия.

Профилактические мероприятия баротравматических осложнений кроме выбора режимов включали контроль эффективного выдоха обеспечением релаксации голосовых складок, видеомониторинг операционного поля в целом и движения голосовых складок в частности. Использование высокочастотной СВ позволяло обеспечивать гарантированный эффективный газообмен у всех категорий больных, предупреждением аспирации при неподвижном операционном поле.

В течение 2008–2012 гг. в клинике были разработаны научно обоснованные алгоритмы выбора метода СВ. Общее число больных, которым выполнялись эндоскопические вмешательства в эти годы, колебалось от 45 до 115 в год. Отмечена тенденция увеличения числа больных в последние годы: в 2010 г. – 78 человек, в 2011 г. – 115 и в 2012 г. – 102. Не было значительных отличий по годам в характере патологии гортани и верхних отделов трахеи у больных, которые были оперированы в ЛОР-клинике ГБОУ ВПО «ПСПбГМУ им. акад. И.П.Павлова».

Внедрение научно обоснованной стратегии обеспечения безопасности анестезии за счет целенаправленного выбора респираторной поддержки с использованием СВ легких, в том числе протокола выполнения транстрахеальной СВ в зависимости от имеющейся патологии, ее локализации, объема и характера вмешательства на гортани, а также технических характеристик используемого оборудования, привело к значительным изменениям в структуре используемых способов СВ [18].

Рис. 2. Составляющие концепции достижения безопасности респираторной поддержки во время предоперационной подготовки анестезиологического обеспечения эндоларингеальных вмешательств.

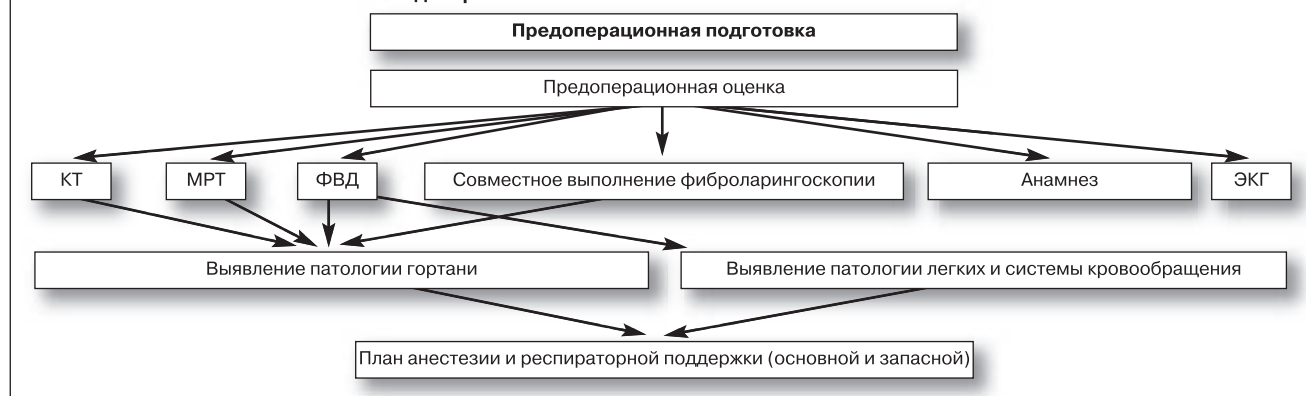
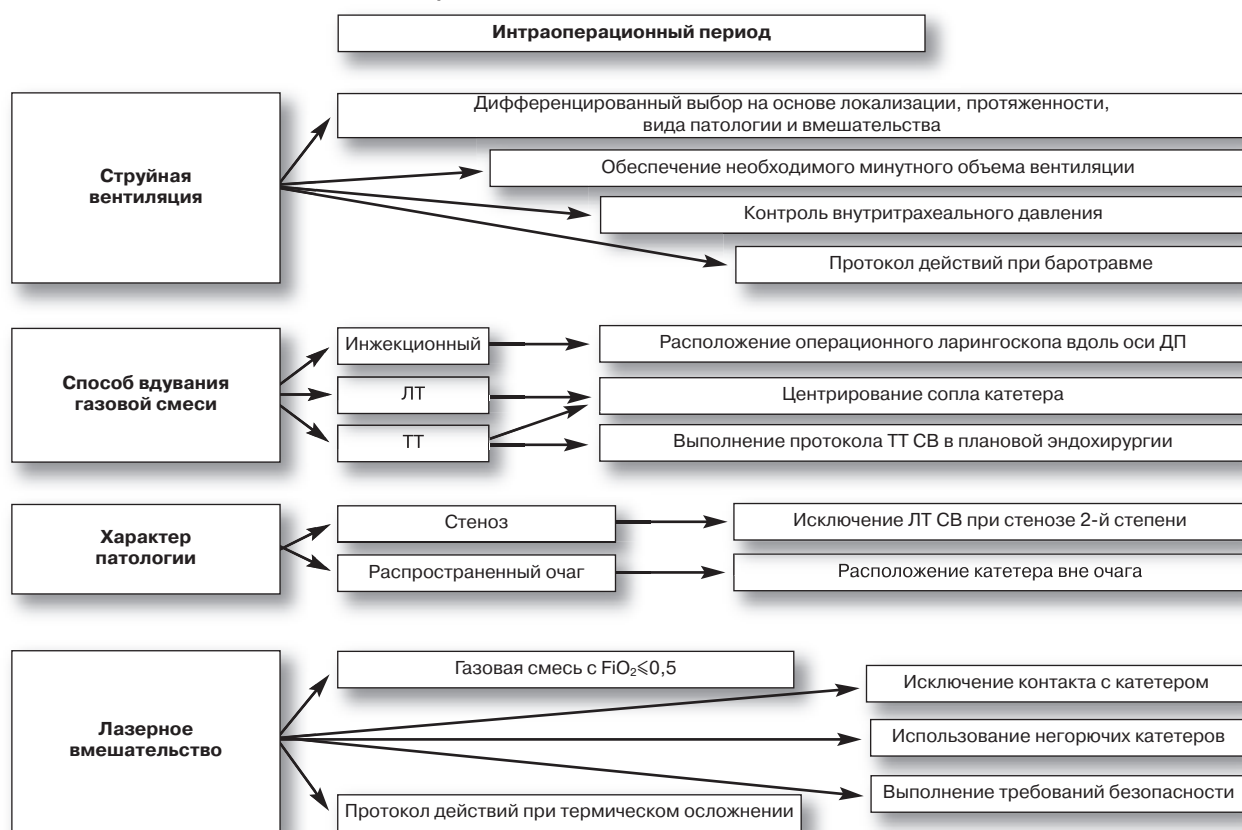


Рис. 3. Составляющие концепции достижения безопасности респираторной поддержки во время интраоперационного периода анестезиологического обеспечения эндоларингеальных вмешательств.



Примечание. ДП – дыхательные пути.

Выводы

1. Выбор метода СВ легких и способа введения инсuffляционного катетера во время ларингоскопических операций с учетом локализации, тяжести, протяженности патологического образования, зоны и вида вмешательства позволяет свести к минимуму риск развития возможных осложнений.
2. Высокий уровень безопасности анестезиологического обеспечения эндоларингеальных вмешательств с использованием СВ достигается реализацией концепции выбора респираторной поддержки на основе эффективного взаимодействия оториноларинголога и анестезиолога на всех этапах лечебно-диагностического процесса.

Литература

1. Плужников М.С. Контактная лазерная фонохирургия. Под ред. М.С. Плужникова, С.А. Карпищенко, М.А. Рябовой. СПб.: Эскулап, 2005.
2. Barakate M et al. Anaesthesia for microlaryngeal and laser laryngeal surgery: impact of subglottic jet ventilation. *J Laryngol Otol* 2010; 124 (6): 641–5.
3. Flory S. Special considerations in anesthesia for laryngeal cancer surgery. *Otolaryngol Clin Int J* 2010; 2 (3): 185–90.
4. Колотилев Л.В. Возможности и проблемы транстрахеальной струйной вентиляции в эндохирургии гортани. *Вестн. анестезиол. и реаниматол.* 2012; 9 (4): 5–61.
5. Jaquet Y et al. Complications of different ventilation strategies in endoscopic laryngeal surgery: a 10-year review. *Anesthesiology* 2006; 104 (1): 52–9.
6. Cook T.M. Major complications during anaesthesia for elective laryngeal surgery in the UK: a national survey of the use of high-pressure source ventilation. *Br J Anaesth* 2008; 101 (2): 266–72.
7. Павлов В.Е. Стенозы гортани как анестезиологическая проблема эндоларингеальной микрохирургии. *Рос. оторинолар.* 2011; 1: 126–8.
8. Павлов В.Е. Респираторная поддержка при анестезиологическом обеспечении эндоскопических микрохирургических

вмешательств по поводу стенозов гортани. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. СПб., 2011.

9. Колотилев Л.В. Проблемы анестезии в лазерной эндоскопической хирургии гортани. Обзор литературы. *Вестн. оториноларингол.* 2011; 4: 22–6.
10. Oswal V.H. Principles and practice of lasers in otorhinolaryngology and head and neck surgery. Netherlands 2002.
11. Friedrich G et al. Jet ventilation in laryngotracheal surgery. *HNO* 2008; 56 (12): 1197–206.
12. Rubin J.S. Subglottic jet ventilation for suspension microlaryngoscopy. *J Voice* 2005; 19 (1): 146–50.
13. Davies J.M. The Hunsaker Mon-Jet tube with jet ventilation is effective for microlaryngeal surgery. *Can J Anaesth* 2009; 56 (4): 284–90.
14. Колотилев Л.В. Экспериментально-техническое обоснование выбора режимов чрескатетерной струйной высокочастотной вентиляции легких для эндоскопических вмешательств по поводу стенозов гортани. *Эфферентная терапия.* 2011; 18 (4): 45–9.
15. Березин Ю.Д., Журба В.М., Иванов Б.С., Колотилев Л.В. Авт. свидетельство №424856. СССР, МПКА 61 М 25/00. Эндотрахеальная трубка. №4087825/28-14.
16. Колотилев Л.В., Карпищенко С.А., Павлов В.Е. Пат. 113151. Российская Федерация, МПКА 61 М 25/04. Фиксатор транстрахеального двупросветного катетера для струйной вентиляции легких. Патентообладатель ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» МЗ и СР РФ. №2011134907/14.
17. Павлов В.Е., Колотилев Л.В., Карпищенко С.А. Патент №128998. Российская Федерация, МПКА 61 М 25/04. Транстрахеальный однопросветный катетер для струйной вентиляции легких. Патентообладатель ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» МЗ и СР РФ. №2012126187/14.
18. Колотилев Л.В. Респираторная поддержка в анестезиологическом обеспечении эндоскопических вмешательств на гортани. Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук.
19. Колотилев Л.В. Высокочастотная вентиляция легких как компонент анестезиологического обеспечения эндоларингеальных микрохирургических вмешательств (экспериментально-клиническое исследование). Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. 1988.

Роль конусно-лучевой компьютерной томографии в диагностике дисфункции носового клапана

А.Н.Александров, А.Э.Шахназаров, А.Ю.Пинежская

ГБОУ ВПО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова Минздрава России

Резюме

Область носового клапана играет важную роль в формировании адекватной внутриносовой аэродинамики, регулируя поток воздушной струи и носовое сопротивление. Исследование данной анатомической области у пациентов перед любым хирургическим вмешательством, направленным на устранение носовой обструкции, является обязательным. Конусно-лучевая компьютерная томография – один из ведущих методов в исследовании дисфункции области носового клапана. Данная методика позволяет получить качественное изображение при минимальном облучении пациента, выбрать оптимальный операционный доступ, определить последовательность действий в процессе операции.

Ключевые слова: носовой клапан, конусно-лучевая компьютерная томография, септопластика.

The role of cone beam computed tomography in the diagnosis of nasal valve dysfunction

A.N.Aleksandrov, A.E.Shabnazarov, A.Yu.Pinezhskaya

Abstract

Nasal valve region plays a key role in the formation of an adequate intranasal aerodynamics, regulating the air flow and nasal resistance. The research of the anatomy in patients before any surgical intervention aimed at alleviating nasal obstruction is mandatory. Cone-beam computed tomography is one of the leading methods in the study of the nasal valve dysfunction. This technique allows you to get high-quality image with minimal exposure to the patient, to choose the optimal surgical approach, to determine the sequence of steps in the process of operation.

Key words: nasal valve, cone-beam computed tomography, septoplasty.

Сведения об авторах

Александров Алексей Никитич – канд. мед. наук, доц. каф. оториноларингологии ГБОУ ВПО СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова. E-mail: rhin19@yandex.ru

Шахназаров Альберт Эдуардович – зав. оториноларингологич. отд.-нием поликлиники с КДЦ ГБОУ ВПО СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова

Пинежская Анастасия Юрьевна – врач-оториноларинголог каф. оториноларингологии ГБОУ ВПО СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова

Компьютерная томография (КТ) – метод неразрушающего послойного исследования внутренней структуры объекта, основанный на измерении и сложной компьютерной обработке разности ослабления рентгеновского излучения различными по плотности тканями. КТ дает возможность аппаратного представления в разных анатомических плоскостях (проекциях) одно-кратно полученных КТ-данных, а также трехмерной реконструкции. Внедрение КТ в медицинскую практику позволяет детально изучать структурные особенности органов и даже некоторые физиологические характеристики.

В 2002 г. компания J.Morita MFG (Япония) представила первый аппарат для конусно-лучевой КТ (КЛКТ). Буквально через несколько лет данный метод исследования был широко внедрен в стоматологию.

При проведении обследования с применением КЛКТ доза рентгеновского облучения в 9–10 раз меньше, чем при использовании традиционной мультиспиральной КТ. Кроме того, за счет заложенных в конструкцию возможностей инновационных конусно-лучевых компьютерных томографов стало доступно даже изменение уровня излучения с учетом размеров головы [1]. Благодаря высокому разрешению КЛКТ и взаимосвязи полученных данных можно не только точнее дифференцировать существующую патологию, но и производить необходимые измерения в трехмерном пространстве.

КТ демонстрирует корреляцию результатов, полученных при исследовании, с данными эндоскопического обследования и жалобами пациента. На практике рентгенографически визуализируемые области полости носа можно использовать для выявления клинически узких носовых клапанов (НК) с хорошей чувствительностью и специфичностью, обеспечивая новый простой способ оценки их дисфункции [2].

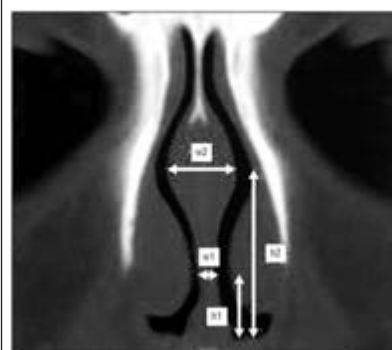
Предоперационная оценка

Определяющее значение в решении проблем, связанных с областью НК, имеет точная предоперацион-

ная оценка состояния этой анатомической области. В настоящее время для диагностики причин нарушения носового дыхания и для оценки площади поперечного сечения НК широко применяется акустическая ринометрия. Следует отметить, что существенным недостатком этого метода является то, что при значительном сужении области преддверия носа не представляется возможным достаточно точно оценить состояние более глубоких отделов носовой полости [3]. Однако КТ позволяет хирургу полноценно определить анатомические особенности области НК [4].

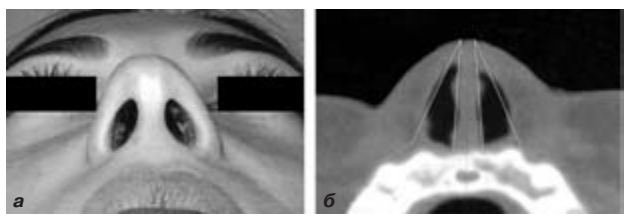
Рентгенологические исследования показывают, что верхние отделы перегородки в области внутреннего НК значительно шире, чем нижние отделы. Таким образом, самый широкий участок носовой перегородки лежит в области проекции внутреннего НК (рис. 1). Доступ к самой широкой части перегородки эндоназальным (закрытым) доступом возможен, но весьма ограничен по сравнению с открытым методом. Открытая же септоринопластика позволяет обеспечить широкий доступ ко всем отделам перегородки и внутренней области клапана носа без ограничения видимости. Однако анатомически открытый вариант септорино-

Рис. 1. КТ перегородки носа.



h1 – высота нижних носовых раковин;
h2 – высота максимальной толщины перегородки;
w1 – толщина перегородки у нижних носовых раковин;
w2 – максимальная толщина перегородки носа

Рис. 2. Измерение угла НК: а – изображение основания носа; б – КТ-проекция, параллельная основанию носа – NBV.



пластики может привести к более выраженным дефектам в верхней части перегородки и внутреннего НК, чем закрытый метод доступа [5].

Что касается угла НК, то традиционные томографические изображения придаточных пазух носа, полученные во фронтальной плоскости, не позволяют оценить его истинные размеры. Таким образом, для этого угла используется реконструкция томографического изображения относительно акустической оси, а не дна полости носа. Этот вид реконструкции получил название nasal base view – NBV, и он дает возможность произвести точное измерение угла НК (рис. 2).

И именно в тех исследованиях, где использовались КТ-изображения в проекции NBV, а не традиционные коронарные плоскости, корреляция с объективными

показателями акустической ринометрии была более высокой [3].

Заключение

Таким образом, КЛКТ является достаточно информативным способом исследования области НК. Рентгенологические изображения позволяют ринохирургу не только заблаговременно определить объем вмешательства, вид обезболивания и возможные доступы, которые будут использоваться для визуализации операционного поля, введения инструментов, но и осуществлять контроль в послеоперационном периоде.

Литература

1. Orban Hakki Karatas, Ebubekir Töy. Three-dimensional imaging techniques: A literature review. *Eur J Dent* 2014; 8 (1): 132–40.
2. Moche JA, Coben JC, Pearlman SJ. Axial computed tomography evaluation of the internal nasal valve correlates with clinical valve narrowing and patient complaint. *Int Forum Allergy Rhinol* 2013; 3 (7): 592–7.
3. Poetker DM, Rhee JS, Mocan BO, Michel MA. Computed tomography technique for evaluation of the nasal valve. *Arch Facial Plast Surg* 2004; 6 (4): 240–3.
4. Bloom JD, Sridharan S, Hagiwara M et al. Reformatted computed tomography to assess the internal nasal valve and association with physical examination. *Arch Facial Plast Surg* 2012; 14 (5): 331–5.
5. Gupta A, Brooks D, Stager S, Lindsey W. Surgical access to the internal nasal valve. *Arch Facial Plast Surg* 2003; 5 (2): 155–8.

Полипозный риносинусит: современный подход к лечению

Д.Л.Ялымова, В.В.Вишняков, И.В.Сосновская
ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова Минздрава России

Резюме

Полипозный риносинусит – хроническое воспалительное заболевание слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух, часто бывает одним из проявлений системной патологии дыхательных путей. В статье рассматриваются этиология, патогенез, классификация данного заболевания, современные рекомендации по лечению с позиции Европейского ринологического общества.

Ключевые слова: полипозный риносинусит, полипы в полости носа, эозинофилы, топические интраназальные глюкокортикоиды, эндоскопия.

Polypoid rhinosinusitis: a modern approach to treatment

D.L.Yalymova, V.V.Vishnyakov, I.V.Sosnovskaya

Summary

Polypoid rhinosinusitis (PRS) is a chronic inflammatory disease of the mucous membrane of the nasal cavity and paranasal sinuses, and it is often a manifestation of systemic disease of the respiratory tract. This article discusses the etiology, pathogenesis, classification of the disease, and the advanced options of treatment and recommendations from the perspective of the European rhinologic society.

Key words: polypoid rhinosinusitis, nasal polyps, eosinophils, topical nasal steroids, endoscopy.

Сведения об авторах

Ялымова Дарья Леонидовна – аспирант каф. оториноларингологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова

Вишняков Виктор Владимирович – д-р мед. наук, проф. каф. оториноларингологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова

Сосновская Ирина Витальевна – канд. мед. наук, ассистент каф. терапии, клин. фармакологии и скорой помощи ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова

Полипозный риносинусит (ПРС) – хроническое воспалительное заболевание слизистой оболочки (СО) полости носа и околоносовых пазух (ОНП), характеризующееся образованием и рецидивирующим ростом полипов, преимущественно из отечной ткани, инфильтрированной эозинофилами или нейтрофилами.

ПРС является одной из форм хронического риносинусита (ХРС). В Европейских и Американских протоколах принято разделение на две формы – ХРС с полипами и без полипов. Это заболевание часто бывает одним из проявлений системной патологии дыхательных путей, и его патогенез тесно связан с патогенезом бронхиальной астмы, нарушениями обмена арахидо-

новой кислоты и водно-солевого обмена в организме. В клинической практике нередко встречается сочетание ПРС с аллергическим ринитом, аспириновой триадой и такими системными заболеваниями, как синдром Чардж–Стросса, муковисцидоз, гранулематоз Вегенера, синдром Самтера.

В Российской Федерации количество новых случаев ПРС по данным обращаемости составляет около 70 тыс. в год. Исходя из этого ПРС могут страдать до 1 млн 400 тыс. человек. Распространенность клинически манифестированных форм составляет от 1 до 5%, в то же время субклинические и скрытые формы ПРС выявляются более чем в 25% случаев. У мужчин ПРС встречается чаще, чем у женщин. В детском и

юношеском возрасте заболевание бывает редко [1]. Частота рецидивов достигает 60%, особенно у пациентов с аспириновой триадой.

Этиология и патогенез

На сегодняшний день не существует однозначного мнения об этиологических факторах и патогенетических механизмах, лежащих в основе развития ПРС. С большой долей уверенности можно говорить о полиэтиологичности заболевания. При ПРС количество эозинофилов достигает 50% и более, а при ХРС, не сопровождающемся образованием полипов, – порядка 2%. Эозинофилы играют ключевую роль в патогенезе ПРС, но пока неизвестно, каким именно образом эозинофильное воспаление приводит к образованию и росту полипов. Предполагают, что процесс рекрутирования эозинофилов может регулироваться цитокинами. Продуцируемые Th2-лимфоцитами цитокины (в частности, интерлейкин – ИЛ-3 и ИЛ-5) могут вызывать эозинофилию, стимулируя пролиферацию эозинофилов в костном мозге и их выход в кровеносное русло, а также ингибируя их апоптоз. Недавние исследования дают основание предположить, что ИЛ-5 является ключевым фактором в патогенезе ПРС, индуцирующим процессы хоуминга эозинофилов, их миграции в ткани и дегрануляции. Одна из гипотез предполагает, что активированные эозинофилы мигрируют в СО, чтобы уничтожить грибки, которые попадают в полость ОНП при нормальном воздухообмене. В результате дегрануляции эозинофилов в просвете ОНП образуется очень густой муцин, содержащий большое количество токсичных белков. В частности, основной протеин оказывает повреждающее действие на СО, вызывая в ней хронический воспалительный процесс и рост полипов. Выделяемые из гранул эозинофилов токсичные белки могут действовать и на электролитный обмен эпителиальных клеток, блокируя натриевые насосы и усиливая выход ионов хлора из клетки. В результате развивается интерстициальный отек, который тоже способствует росту полипов [2, 3].

Исследователи среди причин выделяют также бактериальную и грибковую инфекцию, формирование биопленок на поверхности СО (что приводит к сенсибилизации фактора некроза опухоли α и деструкции эпителия, его морфологической перестройке и образованию полипов), суперантигенную стимуляцию иммунной системы (презентация суперантигенов *Staphylococcus aureus*, приводящая к дегрануляции тучных клеток и выработке поликлонального иммуноглобулина – IgE), анатомические аномалии в области остиомеатального комплекса, цилиарную дисфункцию, аллергию, вторичный иммунодефицит. Есть данные о роли рецидивирующей вирусной инфекции в патогенезе развития ПРС.

Еще один патогенетический механизм – нарушение метаболизма арахидоновой кислоты и непереносимость нестероидных противовоспалительных препаратов. У больных ПРС происходит ингибирование фермента циклооксигеназы, что ведет к активизации альтернативного пути метаболизма арахидоновой кислоты, катализируемого 5-липоксигеназой. Продукты липоксигеназного пути распада арахидоновой кислоты – лейкотриены – стимулируют миграцию эозинофилов в СО дыхательных путей, где в результате развивается характерный воспалительный процесс.

Согласно многофакторной теории ПРС в организме могут существовать врожденные или приобретенные биологические дефекты. Применительно к ПРС это может быть дисбаланс вегетативной нервной системы, включая гиперреактивность ее парасимпатического отдела. Данные дефекты могут проявляться клинически, если будут спровоцированы факторами внешней среды (инфекция, аллергены, механические, физические или химические воздействия).

Классификация

Термин ПРС объединяет в себе множество клинических проявлений. Это может быть локальная форма – крупные солитарные, антрохоанальные полипы или диффузная – полипозные изменения в пазухах без полипов в полости носа, единичные полипы в среднем носовом ходе, одно- или двустороннее поражение, тотальное поражение пазух и полости носа. Также выделяют две морфологические формы – эозинофильные и фиброзные, нейтрофильные полипы.

Клиническая картина

Главным симптомом заболевания является образование множественных слизистых полипов, обладающих способностью к безудержному росту. Они могут полностью обтурировать полость носа, нарушая его функции и продолжая расти в сторону носоглотки, преддверия носа, раздвигая костные структуры и деформируя наружный нос.

Основными жалобами пациентов с ПРС являются: затруднение носового дыхания/заложенность носа, выделения из полости носа слизистого или слизистогнойного характера, стекание слизи по задней стенке глотки ± снижение обоняния, аносмия ± лицевая боль или чувство давления. Ухудшается общее состояние: появляется плохой сон, ослабевают внимание, память, появляется тяжесть в голове.

Диагностические мероприятия

Диагностику ПРС проводят на основе жалоб больного, анамнеза, данных осмотра (наружный осмотр, передняя риноскопия, эндоскопия полости носа, лучше с



возможностью NBI – Network Bootable Image), исследования дыхательной и обонятельной функций носа. Большую роль в диагностике играет компьютерная томография (КТ) полости носа и ОНП (КТ ОНП). КТ ОНП необходимо проводить всем пациентам с впервые выявленным ПРС и больным, которым планируется хирургическое лечение. Обязательно проведение КТ ОНП в двух или трех проекциях (аксиальной, фронтальной с сагиттальной реконструкцией). Следует отметить, что полноценную информацию о состоянии полости носа и ОНП можно получить только при анализе диска с результатами обследования.

Степень тяжести ПРС определяют по визуальной аналоговой шкале – ВАШ (0–10 баллов), где 0 – симптомы не беспокоят, 10 – симптомы беспокоят настолько сильно, насколько можно представить. Легкий ПРС – ВАШ 0–3, средний – >3–7, тяжелый – >7–10 [4]. Оценка по ВАШ>5 свидетельствует о том, что заболевание влияет на качество жизни (см. рисунок).

Лечение

В 2007 г. Европейской академией аллергологии и клинической иммунологии (EAACI) и Европейским ринологическим обществом (ERS) принят основополагающий документ, определяющий стандарты лечения риносинуситов и носовых полипов – EPOS (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polypsis). Обновленная редакция документа датирована 2012 г. Следует отметить, что рекомендации EPOS составлены с учетом специфики подхода к лечению риносинусита в Европе, где этим в основном занимаются врачи общей практики и к оториноларингологу такие пациенты направляются при неэффективности терапии, для проведения оперативных вмешательств.

С позиции EPOS 2012 проблема ПРС должна рассматриваться в первую очередь с терапевтических позиций [4]. Учитывая, что развитие носовых полипов может иметь разный генез, лечение при различных формах и стадиях ПРС может быть только консервативным или комбинированным (хирургическое лечение + консервативная терапия), при некоторых формах – только хирургическим.

Препараты, эффективность которых не вызывает сомнения и неоднократно подтверждена в контролируемых клинических исследованиях, – это глюкокортикостероиды (ГКС). В настоящий момент они являются единственным средством, способным замедлять рост

полипов и удлинять периоды ремиссии при ПРС. Эти препараты обладают выраженным и быстро проявляющимся противовоспалительным и иммуносупрессивным действием. ГКС уменьшают количество тучных клеток и выделяемых ими медиаторов, а также количество эозинофилов, Т-лимфоцитов и клеток Лангерганса в СО дыхательных путей. Ингибируя синтез арахидоновой кислоты, ГКС уменьшают продукцию простагландинов и лейкотриенов, снижая за счет этого экстрavasацию плазмы и тканевой отек. ГКС уменьшают секрецию желез СО, чувствительность рецепторов СО носа к гистамину и механическим раздражителям. Таким образом, ГКС воздействуют практически на все звенья патогенеза ПРС [5, 6]. Независимо от стадии процесса, предшествующего или предстоящего хирургического вмешательства лечение должно включать кортикостероидную терапию.

Для лечения ПРС может использоваться системная и топическая терапия ГКС. При начальных стадиях полипоза без выраженной назальной обструкции используются топические интраназальные ГКС (ИнГКС). ИнГКС обязательно следует использовать в послеоперационном периоде, их необходимо назначать только после полного или почти полного завершения репаративных процессов в полости носа, поскольку считается, что ГКС замедляют заживление раневой поверхности, способствуют образованию корок и могут вызывать кровоточивость СО (табл. 1).

Системная терапия ГКС является одним из базисных методов лечения и должна использоваться в комбинации с ИнГКС. Показания к назначению системных ГКС следующие:

- неэффективность терапии ИнГКС;
- выраженная назальная обструкция;
- подготовка к хирургическому лечению;
- терапия в послеоперационном периоде;
- наличие противопоказаний к хирургическому лечению;
- при раннем рецидиве после хирургического лечения.

В качестве препаратов для системной терапии ГКС используют таблетированную форму преднизолона (предпочтительно в виде таблеток с защитной оболочкой) в дозе 0,5–1 мг/кг массы тела в сутки или инъекционную форму дексаметазона в дозе от 8 до 16 мг/сут. Курс лечения зависит от выраженности процесса. Оптимальный срок лечения составляет 10–14 сут с посто-

Таблица 1. Уровень доказательности и рекомендации по лечению ПРС у взрослых в послеоперационном периоде*

Терапия	Уровень доказательности	Уровень рекомендаций	Значимость
ТС (ИнГКС)	Ia	A	Да
Системные ГКС	Ia	A	Да
Пероральные антибиотики курсом до 4 нед	Ib	A	Да, незначительный эффект
Анти-ИЛ-5	Ib	A	Да
Пероральные антибиотики курсом до 12 нед	1b	C**	Да, если уровень IgE не превышен
Добавление пероральных АГП у пациентов с аллергией	Ib	C	Сомнительно
Фуросемид	III	D	Нет
Промывание физраствором	Нет данных	D	Сомнительно
Антилейкотриены	Ib (-)*	A (-)*#	Нет
Анти-IgE	Ib (-)	C	Сомнительно*

Примечание. Здесь и далее в табл. 2: Ib (-) – доказательство отрицательного результата, т.е. неэффективности, #A (-) – уровень рекомендаций A, что не нужно использовать; АГП – антигипертензивный препарат; *в некоторые исследования включены пациенты с ХРС без полипов; **уровень доказательности эффективности макролидов для лечения ПРС Ib, уровень рекомендаций C, так как результаты двух слепых плацебо-контролируемых исследований противоречивы. Имеются указания на лучшую эффективность у пациентов с ПРС при нормальном уровне IgE (уровень рекомендаций A). Нет данных об уровне рекомендаций для других антибиотиков.

Таблица 2. Уровень доказательности и рекомендации по лечению ПРС у взрослых*

Терапия	Уровень доказательности	Уровень рекомендаций	Значимость
ТС (ИнГКС)	Ia	A	Да
Пероральные ГКС	Ia	A	Да
Пероральные антибиотики курсом до 4 нед	Ib, Ib (-)	C#	Да, незначительный эффект
Пероральные антибиотики курсом до 12 нед	II	C***	Да, особенно если уровень IgE не повышен, незначительный эффект
Капсаицин	II	C	Нет
Ингибиторы протонной помпы	II	C	Нет
Десенсибилизация АСК	II	C	Сомнительно
Фуросемид	III	C	Нет
Иммуномодуляторы	IV	D	Нет
Промывание физраствором	Ib, нет данных	D	Да, для облегчения симптомов
Антибиотики местно	Нет данных	D	Нет
Анти-ИЛ-5	Нет данных	D	Сомнительно
Фитотерапия	Нет данных	D	Нет
Деконгестанты (интраназально или перорально)	Нет данных	D	Нет
Муколитики	Нет данных	D	Нет
Добавление пероральных АГП у пациентов с аллергией	Нет данных	D	Нет
Антибиотики местно	Ia (-)	A (-)	Нет
Антибиотики системно	Ib (-)*	A (-)#	Нет
Антилейкотриены	Ib (-)	A (-)	Нет
Анти-IgE	Ib (-)	A (-)	Нет

Примечание. Ia (-) – уровень доказательности неэффективности препарата Ia; ***антибиотики коротким курсом показали как положительный, так и отрицательный результат в двух исследованиях, уровень рекомендаций C.

янным снижением дозы препарата к концу курса. В силу высокой (100%) биодоступности системных ГКС и риска развития хорошо известных побочных явлений курсы такого лечения проводят не чаще 2 раз в год.

В отношении местной и системной противогрибковой терапии, длительной терапии низкими дозами макролидов, десенсибилизации ацетилсалициловой кислотой (АСК), антилейкотриеновых препаратов известны как подтверждения, так и опровержения их эффективности при ПРС. Инъекции депонированных ГКС в ткань носовых полипов и в СО полости носа из-за возможных серьезных осложнений (эмболия артерий сетчатки) и побочных эффектов не могут быть использованы в качестве альтернативы системной терапии ГКС и ИнГКС (табл. 2).

Хирургическое лечение проводится при неэффективности консервативных методов либо при наличии обтурирующих полипов в полости носа. Цель хирургического вмешательства: удаление полипов, коррекция анатомических аномалий (деформация перегородки носа, гипертрофия носовых раковин и др.), ревизия и коррекция размеров соустьев ОНП, удаление клеток решетчатого лабиринта вместе с полипами и полипов из верхнечелюстных пазух. Если нет болевого синдрома, то лобные пазухи вскрывать не надо. Операция должна быть достаточно радикальной, при этом минимально инвазивной и максимально щадящей по отношению к средним и носовым раковинам. Всемирно признанным оптимальным методом лечения ПРС является функциональная эндоскопическая хирургия.

Первичного хирургического вмешательства требуют локальные формы ПРС (связанные с наличием анатомических аномалий, крупные солитарные полипы, антрохоанальные полипы) для устранения причинных факторов. Однако это не исключает последующей терапии ИнГКС.

Необходимо понимать, что операция полностью не излечивает от заболевания, она облегчает носовое ды-

хание и создает оптимальные условия для доступа топических лекарственных препаратов в пораженные пазухи, где и происходит рост полипов. Также важным моментом в оперативном лечении является не сам объем операции (полипотомия или полисинусотомия), а то, что она должна выполняться под оптическим контролем, т.е. с использованием эндоскопа с видеокамерой или операционного микроскопа.

ПРС представляет собой очень серьезную нерешенную проблему современной медицины. В настоящее время единственным доказанным в клинических исследованиях средством являются ГКС. Лечение следует начинать с назначения топических ГКС, и лишь в случае их недостаточной эффективности может рассматриваться вопрос о системной терапии ГКС или хирургическом вмешательстве, за исключением случаев локальных форм ПРС, при которых первичным является хирургическое лечение. Наиболее оптимальная тактика лечения рецидивирующего ПРС – комбинация минимально инвазивного эндоскопического удаления полипов с короткими курсами системной и длительными курсами топической терапии ГКС.

Литература

1. Козлов В.С. Полипозный риносинусит, современное состояние проблемы. Выступление на XIII Российском конгрессе оториноларингологов «Наука и практика в оториноларингологии». М., 2014.
2. Лопатин А.С. Хронический риносинусит: патогенез, диагностика и принципы лечения. Клинические рекомендации. М.: Практик.мед. 2014; с. 3–61.
3. Пискунов Г.З. Лечение полипозного риносинусита. Материалы съезда оториноларингологов России, 2005.
4. European Position Paper On Rhinosinusitis and Nasal Polyps (EPOS), 2012.
5. Козлов В.С. Роль и значение интраназальных кортикостероидов в лечении риносинуситов. Рос. ринология. 2003; 3: 20–4.
6. Рязанцев С.В. Принципы этиопатогенетической терапии острых синуситов. Метод. рекомендации. СПб., 2007.

Лазерная хирургия в оториноларингологии

С.А.Карпищенко, М.А.Рябова, М.Ю.Улупов

ГБОУ ВПО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова
Минздрава России

Резюме

Лазеры ближнего инфракрасного диапазона (диодные лазеры с длиной волны 810–980 нм, лазер на неодим-иттрий-алюминиевом гранате – 1060 нм) являются чрезвычайно удобным хирургическим инструментом. Излучение с длиной волны 810–1060 нм преимущественно поглощается гемоглобином, поэтому для этих лазеров характерны прекрасные гемостатические свойства. Это излучение может эффективно передаваться по тонким кварцевым световодам и доставляться в самые труднодоступные области организма. Такие особенности часто востребованы в хирургии обильно кровоснабжаемых и недоступных для прямого осмотра ЛОР-органов. В статье представлен обзор вариантов применения хирургических лазеров ближнего инфракрасного диапазона в оториноларингологии, описаны режимы и методики лазерного воздействия при разных заболеваниях.

Ключевые слова: лазерная хирургия, лазерная хирургия ЛОР-органов.

Laser surgery in otolaryngology

SA. Karpischenko, MA. Ryabova, MY. Ulupov

Summary

Near-infrared lasers (diode lasers with a wavelength of 810–980 nm, laser NLAG - 1060 nm) are an extremely convenient surgical instrument. Radiation with a wavelength of 810–1060 nm is preferentially absorbed by hemoglobin, so excellent hemostatic properties are a typical characteristic of these lasers. This radiation can be effectively transmitted over a thin silica fibers and delivered in the most remote areas of the body. These features are particularly in demand in surgery of richly perfused and inaccessible for direct inspection of upper respiratory tract areas. The article provides an overview of applications of surgical lasers in the near infrared range of otorhinolaryngology, describing modes and methods of laser action in various diseases.

Key words: laser surgery, surgery laser, laser surgery otorhinolaryngology.

Сведения об авторах

Карпищенко Сергей Анатольевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. оториноларингологии ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. акад. И.П.Павлова. E-mail: karpischenkos@mail.ru

Рябова Марина Андреевна – д-р мед. наук, проф. каф. оториноларингологии ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. акад. И.П.Павлова. E-mail: marinaryabova@mail.ru

Улупов Михаил Юрьевич – канд. мед. наук, врач-оториноларинголог Клиники оториноларингологии ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. акад. И.П.Павлова. E-mail: mikelulupov@gmail.com

Лазерные методы хирургического лечения заболеваний ЛОР-органов получили широкое распространение неслучайно: возможность оперировать бескровно, точно, при наличии малого операционного угла, с минимальными реактивными явлениями в послеоперационном периоде создают не только клинические, но и экономические неоспоримые преимущества, так как позволяют лечить большинство заболеваний ЛОР-органов амбулаторно. В мировой практике для хирургии ЛОР-органов используются лазерные аппараты, излучающие электромагнитную энергию разной длины волны. Соответственно используемой длине волны и характеру патологического процесса должны применяться различные параметры и методы лазерного хирургического воздействия. Четкое понимание биологических эффектов воздействия лазерной энергии на ткани человека позволяет получить желаемый эффект безопасно, бескровно, с хорошим заживлением в послеоперационном периоде. Игнорирование методик использования лазеров с той или иной длиной волны, неправильное использование параметров воздействия, недооценка качественных свойств обработки световода могут привести к развитию осложнений, низкой эффективности лечения.

Для эндоскопической хирургии более удобны оптоволоконные системы доставки лазерного излучения к тканям. Хорошо зарекомендовали себя полупроводниковые приборы с длинами волн 810 и 970 нм, а также лазер на неодим-иттрий-алюминиевом гранате с длиной волны 1,06 мкм. Лазерное излучение с длиной волны 0,8–1,06 мкм практически не поглощается кварцем и может без потерь проводиться по стекловолокну. Это открывает перед эндоскопической хирургией, прежде всего в оториноларингологии, широкие перспективы. Так, тонкое световолокно (400 или 600 мкм), заключен-

ное в эластическую пластмассовую оболочку, может быть легко введено во все труднодоступные зоны ЛОР-органов. Это достигается не только за счет малого диаметра волокна, но и за счет определенного запаса гибкости, позволяющего повторять многие особенности рельефа ЛОР-органов. Световод может быть введен в рабочий канал большинства современных фиброскопов. Кроме того, для работы в конкретной зоне световод может быть введен в просвет специальных накопечников для придания необходимой жесткости и изгиба. Лазерное излучение с длиной волны 0,8–1,06 мкм преимущественно поглощается гемоглобином, что обуславливает их прекрасные гемостатические свойства, особенно востребованные в хирургии богато кровоснабжаемых ЛОР-органов.

На кафедре оториноларингологии с клиникой ГБОУ ВПО «ПСПбГМУ им. акад. И.П.Павлова» в течение 30 лет используются лазерные аппараты в лечении разной патологии ЛОР-органов [1]. Проведены исследования биологических эффектов лазерного воздействия разных длин волн при различной мощности, экспозиции, периодичности воздействия на разных тканях, что позволило разработать эффективные и безопасные методики лечения патологии ЛОР-органов (М.А.Рябова, 2008). Совершенствование лазерных аппаратов, вспомогательного оборудования, например эндоскопической техники, мощных аспираторов и т.д. привело к совершенствованию хирургических методов лечения, позволило сделать их менее инвазивными и трудоемкими, при этом более эффективными, безопасными.

При использовании традиционного инструментария хирургическое вмешательство на структурах полости носа всегда сопровождается кровотечением и тампонадой ввиду богатого кровоснабжения. Лазерная хирургия носовых раковин давно стала амбулаторной про-

цедурой, не требующей тампонады, госпитализации, больничного листа. Доказана эффективность лазерного воздействия на носовые раковины не только при катаральном, вазомоторном, гипертрофическом, но и при аллергическом рините [2]. Применение эндоскопической техники позволяет более точно осуществлять лазерное воздействие в области задних концов нижних носовых раковин, осуществлять эффективную элиминацию ткани при гиперплазии задних концов носовых раковин без риска кровотечения. Сочетание эндоскопической техники с преимуществами лазерной хирургии позволяет (с изменением в рамках одного вмешательства параметров воздействия) в один этап проводить не только воздействие на носовых раковинах, но и рассекать синехии, vaporизировать искривленные участки перегородки носа. Лазерная коррекция перегородки носа не предусматривает препарирования костно-хрящевой основы, проводится выпаривание наиболее значимых в функциональном отношении выступающих участков перегородки. Не стоит думать, что лазерная коррекция перегородки носа может заменить классическую операцию, однако она позволяет восстановить носовое дыхание у пожилых пациентов, лиц с нарушениями свертывания крови и другими противопоказаниями к обычной операции.

Полипозный риносинусит

Рецидивирующий характер течения полипозного риносинусита приводит к необходимости повторных вмешательств, что существенно нарушает качество и ритм жизни пациентов. При рецидивировании полипов после хирургического лечения полипозного риносинусита оптимальным является удаление полипов с помощью лазерных методов [3]. Различные варианты лазерного воздействия могут быть осуществлены в зависимости от размеров, расположения и количества полипов. При определенных ситуациях используется контактное, дистантное или интерстициальное лазерное воздействие в диапазоне мощностей от 1,5–2 Вт до 30 Вт. Лазерная полипотомия бескровна, не требует тампонады полости носа и может быть реализована без госпитализации, что создает неоспоримые преимущества метода у больных с сопутствующей бронхальной астмой и другими соматическими заболеваниями.

Удаление аденоидов

Применение эндоскопической техники существенно расширило возможности диагностики и лазерной хирургии заболеваний полости носа и носоглотки. Кисты, доброкачественные новообразования могут быть удалены под контролем эндоскопии с помощью лазерной хирургической техники, особенно привлекательным для хирурга и пациента стало ее использование при удалении аденоидов. Под контролем эндоскопии лазерное волокно вводится в ткань носоглоточной миндалины, и при низкой мощности осуществляется интерстициальный разогрев ткани, что приводит к коагуляции и денатурации белка и разрушению клеток. Подвергнутая лазерному низкотемпературному воздействию ткань носоглоточной миндалины элиминируется через 2–3 дня бескровно и безболезненно без воспалительной реакции. Операция проводится под местной анестезией и хорошо переносится пациентами. Носоглоточная миндалина может быть полностью элиминирована за 3–4 сеанса. Метод лазериндуцированной интерстициальной термотерапии позволяет радикально элиминировать патологическую ткань без риска кровотечения из самых труднодоступных отделов [4].

Биопсия

Лазерная коагуляция полезна при проведении биопсии новообразований полости носа и носоглотки.

При подозрении на злокачественную опухоль полости носа или околоносовых пазух хирургический лазер позволяет бескровно и прицельно производить биопсию достаточно объемных фрагментов опухоли, что существенно повышает информативность гистологического исследования. Абластичность разреза, отсутствие реактивных явлений после манипуляции являются дополнительными преимуществами данного метода.

Стриктуры слуховой трубы

Особенностью хирургии носоглотки и серьезным ограничением для манипуляций всегда была сложность ее анатомического строения и труднодоступность, в том числе и для визуального контроля. Одной из наиболее сложных ситуаций в лечении патологических состояний глоточного устья слуховой трубы, приводящих к ее дисфункции, являются рубцовые стриктуры. Рубцовые сужения глоточного устья слуховых труб чаще всего являются результатом хирургической травмы. Адекватное лазерное воздействие на рубцовую ткань может быть произведено непосредственно в устье слуховой трубы, впереди от него, в области тубарного валика и в розенмюллеровой ямке. Для обеспечения стойкого эффекта используется низкая мощность лазерного воздействия, не более 3 Вт. Экспозиция зависит от объема удаляемой рубцовой ткани. В контактном режиме производится поэтапная деструкция патологической ткани. Критерием адекватности вмешательства является появление просвета в области входного отверстия в момент глотания. Существенных воспалительных явлений в послеоперационном периоде не отмечается. Эпителизация раневой поверхности проходит 4 нед – стандартный срок заживления раневой поверхности после лазерного воздействия [5].

Тонзиллэктомия

Мы не используем лазерную лакунотомию в лечении хронического тонзиллита, понимая, что коагуляция отдельно взятых лакун не избавляет пациента от заболевания. При наличии показаний к тонзиллэктомии мы применяем высокоэнергетический лазер на большинстве этапов операции. Безопасность лазерного вмешательства обеспечивается выбором правильных параметров лазерного воздействия и скорости передвижения волокна, при которых не происходит глубокого разогрева тканей миндаликовой ниши, карбонизации их. В противном случае возникает риск кровотечения в послеоперационном периоде при отторжении фибрина из миндаликовой ниши. Использование оптимальных параметров лазерного воздействия и соблюдение правильной техники выделения миндалины позволяет оперировать бескровно, а стерилизующий эффект лазерного воздействия и отсутствие механической травмы обеспечивают минимальные реактивные явления в послеоперационном периоде.

Лечение храпа

Уже в середине XX в. были предложены первые способы хирургического лечения храпа [6]. В начале 1990-х годов были предложены методы лазерных операций на мягком небе, которые могут быть реализованы в условиях местной анестезии. Методы лазерной увулопалатопластики получили широкое распространение из-за технической простоты, бескровности, малоболезненности, отсутствия грубых реактивных явлений в послеоперационном периоде, возможности проведения под местной анестезией амбулаторно. Самым важным в выборе уровня лазерной резекции мягкого неба является удаление вибрирующей части мягкого неба при сохранении его замыкательной функции: при высокой резекции избытка мягких тканей возникают открытая ринолалия, нарушение глотания. При недостаточном удале-

нии мягких тканей храп сохраняется. Необходимо учитывать, что после проведения лазерного разреза раневой процесс протекает таким образом, что в результате коагуляции белка и некроза клеток происходит некоторое сокращение оставшейся ткани. Кроме того, при грубом воспалении в послеоперационном периоде могут наблюдаться некроз и лизис ткани по краю разреза, что увеличивает послеоперационный дефект тканей. С использованием лазерной техники могут быть выполнены разные типы увулопалатопластики. Предложенные на кафедре оториноларингологии ГБОУ ВПО «ПСПбГМУ им. акад. И.П.Павлова» новые виды лазерной увулопалатопластики выполняются с использованием лазеров с длиной волны 0,8–1,06 мкм в контактном режиме под местной анестезией и позволяют добиться стойкого положительного результата при строгом соблюдении показаний и критериев отбора больных [7]. Использование контактного режима лазерного хирургического воздействия позволяет избежать нежелательных биологических эффектов, наблюдаемых при дистантном лазерном излучении, нивелирует риск травмы задней стенки глотки во время операции. Контактная методика обеспечивает точность удаления гиперплазированных тканей глотки и быстрое заживление раны с образованием нежной рубцовой ткани. Хирургический лазер обладает важным преимуществом перед радиочастотным скальпелем при проведении увулопалатопластики, так как обеспечивает лучший гемостатический эффект [8]. У пациентов с начальной степенью гиперплазии мягкого неба выполняется первый вариант лазерной увулопалатопластики, при котором лазером контактно при мощности 7 Вт наносятся вертикальные насечки длиной до 5–7 мм по краю мягкого неба на всем его протяжении и на всю глубину без повреждения слизистой оболочки задней поверхности мягкого неба. Оперативное вмешательство при необходимости может сопровождаться иссечением небного язычка. Представленная операция позволяет изменить конфигурацию мягкого неба без иссечения большого объема тканей. Истончение свободного края мягкого неба происходит за счет формирования мягкой рубцовой ткани по его свободному краю. Мягкое небо в результате этого подтягивается по направлению к твердому небу, становится более ригидным, что исключает его флотацию во время сна и возникновение храпа. У больных с выраженной степенью гиперплазии мягкого неба выполняется второй вариант, при котором на первом этапе наносится контуры предстоящей резекции мягкого неба. Удаляемый отрезок мягкого неба оттягивается зажимом кпереди и иссекается на всем протяжении шириной 5–7 мм с иссечением небного язычка или без него. В некоторых случаях эта операция сочетается с нанесением насечек на участки слизистой оболочки мягкого неба по линии разреза. При «парусном» мягком небе у больных иссекается часть верхнего полюса задних дужек небных миндалин, дубликатуры слизистой оболочки мягкого неба на всем ее протяжении шириной 5–7 мм с небным язычком или формированием нового небного язычка. Послеоперационный период длится примерно 2,5–3 нед.

Лазерная микрохирургия гортани

Лазерная микрохирургия гортани обладает рядом несомненных преимуществ перед традиционными методами: точность воздействия в труднодоступной зоне, бескровность хирургического вмешательства, отсутствие необходимости в превентивном наложении трахеостомы, минимальная реакция тканей в послеоперационном периоде, функциональность в сочетании с радикализмом вмешательств. Лазерные хирургические вмешательства на гортани выполняются при прямой микроларингоскопии в условиях общей анестезии с миорелаксацией и высокочастотной вентиляцией лег-

ких через ларинготрахеальный или чрескожный трахеальный катетер. Метод позволяет обеспечить адекватную вентиляцию легких и освободить гортань для манипуляций. Доброкачественные образования голосовых складок, узелки певцов, полипы, доброкачественные неэпителиальные опухоли, неспецифические гранулемы и т.д. могут быть успешно удалены с помощью лазерной техники с хорошим функциональным результатом. На кафедре оториноларингологии ГБОУ ВПО «ПСПбГМУ им. акад. И.П.Павлова» в течение 30 лет успешно используется методика лазерной хирургии для восстановления голоса: точечным воздействием коагулируются приводящие сосуды доброкачественного образования, далее контактно проводится окаймляющий поверхностный разрез слизистой оболочки по верхней поверхности складки, образование захватывается чашечкообразными щипцами, слегка оттягивается и лазером контактно отсекается ножка. Оттягивание щипцами удаляемого образования предотвращает травматизацию подлежащей ткани при пересечении ножки, что выгодно влияет на качество голоса после операции. Если небольшое образование голосовой складки имеет тонкую ножку, то окаймляющий разрез не нужен, просто отсекается ножка после захватывания ткани щипцами.

При отечном ларингите Рейнке на нашей кафедре применяется одноэтапная методика лазерной хирургии. Контактным лазером проводится разрез слизистой оболочки по верхней поверхности голосовой складки. Через разрез производится аспирация желеобразного содержимого, затем при необходимости лазером экономно удаляется избыток слизистой оболочки голосовой складки. При сформировавшихся фиброзных гиперпластических изменениях не удастся восстановить форму голосовой складки при помощи аспирации желеобразной субстанции, в этом случае производится лазерная резекция баллотирующего края слизистой оболочки голосовой складки. Слизистая оболочка передней комиссуры остается интактной для профилактики рубцевания. При использовании данной техники хирургического вмешательства возможно одномоментное воздействие на двух голосовых складках.

Эндоскопическая лазерная хирургия паралистических стенозов гортани разработана R.Ossoff и соавт. (1984 г.) [9] с применением CO₂-лазера. Лазерная хордаритеноидэктомия в контактном режиме с применением высокочастотной вентиляции легких обладает рядом следующих преимуществ: возможность оперировать без превентивного наложения трахеостомы, бескровность вмешательства, точность воздействия, минимальное повреждение окружающих тканей, а значит, отсутствие реактивных явлений в послеоперационном периоде, стерильность воздействия. При хордаритеноидэктомии осуществляется экономная резекция задних отделов голосовой складки с голосовым отростком черпаловидного хряща, лазерная резекция тела черпаловидного хряща с сохранением его мышечного отростка. Данный метод операции обеспечивает удовлетворительную голосовую функцию за счет сохраненных передних отделов голосовых складок и существенное улучшение дыхательной функции при сохранении разделительной функции гортани. Непродолжительность операции, эндоскопический доступ, отсутствие кровопотери позволяют применять этот метод лечения у пожилых и соматически ослабленных больных.

Папилломатоз гортани, являясь доброкачественной опухолью, протекает с частыми рецидивами, принуждая больных к повторным хирургическим вмешательствам, а нередко инвалидизирует пациента при формировании рубцового стеноза или стойкого нарушения голоса. Применение эндоскопической лазерной микрохирургии папилломатоза гортани открыло но-

вые возможности: бескровность и точность хирургического вмешательства, отсутствие реактивных явлений в послеоперационном периоде позволяет оперировать больных без превентивного наложения трахеостомы, что существенно влияет на прогноз заболевания. Возможность удаления папилломы без нарушения целостности базальной мембраны с минимальным повреждающим действием на окружающие ткани предотвращает избыточное рубцевание в послеоперационном периоде. Различные варианты лазерной хирургии, такие как дистантное воздействие при мощности 30 Вт, лазерная интерстициальная термодеструкция папиллом при низкой мощности, вапоризация папиллом с одномоментной аспирацией денатурированной ткани и др., разработаны нами для разных вариантов роста папиллом и могут быть успешно реализованы при массивных распространенных процессах, солитарных папилломах, мелких или распространенных стелющихся процессах [10]. В ряде случаев лазерная хирургия может быть дополнена фотодинамической терапией с использованием отечественных фотосенсибилизаторов и лазеров соответствующей длины волны [4].

Удаления доброкачественных образований наружного уха

Высокоэнергетическое лазерное излучение может быть с успехом применено для удаления доброкачественных образований (папиллом, фибром, ангиофибром и т.д.) наружного уха. При локализации образования в области ушной раковины техника их удаления не отличается от техники удаления новообразований кожи других локализаций. При расположении новообразования в наружном слуховом проходе использование хирургического лазера является методом выбора, так как обеспечивает радикальность удаления образования в узком операционном поле с максимальным щажением окружающих тканей. Максимальные технические удобства предоставляет контактная техника лазерной операции. Для эвакуации дыма из операционного поля удобно использовать электроаспиратор, установленный у входа в наружный слуховой проход. В зависимости от площади основания новообразования в послеоперационном периоде может быть применен открытый способ ведения раны с применением латексного клея.

Стеноз гортани

Использование хирургических лазеров позволяет проводить большинство оперативных вмешательств при рубцовых стенозах гортани эндоскопически, избегая наружного рассечения передней стенки гортани, что существенно сокращает период реабилитации больного, уменьшает риск инфицирования. При сочетании лазерной хирургии рубцовых стенозов с баллонной дилатацией суженного участка гортани или трахеи можно исключить установку стента, сократить сроки лечения, в ряде случаев избежать наложения трахеостомы. Выбор параметров лазерного воздействия и типа вмешательства зависят от характера имеющегося рубцового процесса в гортани, локализации и его про-

тяженности. Необходимо избегать формирования обширных раневых поверхностей, лучше использовать небольшие насечки с помощью лазера, позволяющие при натяжении тканей обойтись без формирования зон глубокой карбонизации и некроза, что существенно снижает воспалительный фон в послеоперационном периоде и является профилактикой повторного стенозирования. Понимание фоновых состояний, влияющих на течение послеоперационного периода, позволяет составить индивидуальную медикаментозную программу лечения для профилактики рестенозирования.

Заключение

Применение высокоэнергетических лазеров в оториноларингологии позволило повысить эффективность лечения многих заболеваний ЛОР-органов. Бескровная малоболлезненная лазерная хирургия с минимальными реактивными явлениями в послеоперационном периоде может осуществляться амбулаторно. Возможность подведения лазерной энергии по световоду расширила возможности эндоскопической щадящей функциональной хирургии при разных заболеваниях ЛОР-органов.

Список использованной литературы

1. Плужников М.С., Лопотко А.И., Рябова М.А. Лазерная хирургия в оториноларингологии. Минск: АНАИМ-БДП, 2000.
2. Колесникова О.М. Роль вазомоторной формы дисфункции эндотелия в патогенезе вазомоторного и аллергического ринитов. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2008.
3. Карпищенко С.А., Шавгулидзе М.А., Зубарева А.А. Лазерная интерстициальная термотерапия в хирургии полипоза полости носа. Рос. ринология. 2014; 22 (3): 57–8.
4. Плужников М.С., Рябова М.А., Улюпов М.Ю. О применении фотодинамической терапии при рецидивирующем папилломатозе гортани. Рос. оториноларингология. 2007; 5: 140–4.
5. Карпищенко С.А., Скиданова И.А. Методика лазериндуцированной интерстициальной термотерапии в хирургическом лечении заболеваний носоглотки. Folia Otorhinolaryngol Pathol Respirator 2011; 4 (17): 30–8.
6. Ikematsu T. Clinical study of snoring for the past 30 years. In: E.Meyer, ed. New dimensions in otorhinolaryngology – head and neck surgery. Vol. 1. North Holland: Elsevier Science Publishers, 1985; p. 199–202.
7. Блоцкий А.А., Плужников М.С. Феномен храпа и синдром сонного апноэ. СПб., 2002.
8. Плужников М.С., Рябова М.А., Плоткина О.В. Сравнение гемостаза при проведении увулопалатопластики с помощью хирургического лазера (Nd:YAG, полупроводникового) и радиочастотного скальпеля. Материалы научно-практической конференции «Применение полупроводниковых лазеров в медицине». СПб.: Балтика, 2006; с. 38–9.
9. Ossoff RH, Sisson GA, Duncavage JA et al. Endoscopic laser arytenoidectomy for the treatment of bilateral vocal cord paralysis. Laryngoscope 1984; 94 (10): 1293–7.
10. Плужников М.С., Рябова М.А., Карпищенко С.А. и др. Патент №2221611 «Способ лечения папилломатоза гортани». 20.01.2004.
11. Плужников М.С., Карпищенко С.А., Рябова М.А. Контактная лазерная фонохирургия. СПб.: Эскулап, 2005.
12. Карпищенко С.А., Рябова М.А., Верещагина О.Е., Улюпов М.Ю. Лазерная хирургия в оториноларингологии. Учеб. пособие. СПб.: Эскулап, 2012.



Адгезивный отит как следствие воспалительных заболеваний носоглотки и среднего уха

Е.А.Левина

ФГБУ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи Минздрава России

Резюме

Одна из распространенных причин развития тугоухости – адгезивный средний отит. В современной оториноларингологической практике существует большое разнообразие методов лечения этого заболевания. Наряду с консервативными методами используется целый ряд хирургических методик. В статье рассматривается возможность применения протеолитических ферментов и, в частности, препарата Лонгидаза, не только подавляющего гиперплазию соединительной ткани, но и ингибирующего воспалительный процесс – причину гиперплазии.

Ключевые слова: адгезивный отит, лечение отита, ферментная терапия, Лонгидаза.

Adhesive otitis as a consequence of inflammatory diseases of the nasopharynx and the middle ear

EA Levina

Summary

One of the most common causes of hearing loss is adhesive otitis media. In modern ENT practice there is a large variety of treatments for this disease. Along with conservative methods used by a variety of surgical procedures, the possibility of using the proteolytic enzymes and, in particular, Longidaza not only suppresses hyperplasia of the connective tissue, and inhibits the inflammation which is a frequent cause of hyperplasia.

Key words: adhesive otitis media, otitis treatment, enzyme therapy, Longidaza.

Сведения об авторе

Левина Елена Алексеевна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. диагностики и реабилитации нарушений слуха ФГБУ Санкт-Петербургский НИИ уха, горла, носа и речи Минздрава России. E-mail: xramoval@gmail.com

Проблема развития адгезивного отита остается одной из актуальных в оториноларингологии. Согласно данным некоторых авторов [1] 30% всех случаев тугоухости вызваны одной из наиболее распространенных форм негнойного воспаления среднего уха – адгезивным средним отитом. При этом у 66% больных поражение бывает двусторонним [2].

Адгезивный средний отит (otitis media adhesive) относится к заболеваниям среднего уха, которое возникает как следствие острого, особенно вялотекущего среднего отита. В результате воспаления происходит выпот экссудата с большим количеством фибрина (конечный продукт свертывания крови) в барабанную полость [3, 4]. Воспалительные и деструктивные изменения, такие как десквамация эпителия, возникновение грануляций, инфильтрация слизистой оболочки клеточными элементами, приводят к образованию соединительнотканых утолщений, сращений, рубцовых перемычек между слуховыми косточками и стенками барабанной полости [3]. В результате развития спаек в среднем ухе происходит не только нарушение проходимости слуховой трубы, но и нарушение подвижности цепи слуховых косточек [4, 5]. В основе «слипчивого» процесса в среднем ухе основную роль играют два элемента: воспалительные заболевания среднего уха и накопление патологического содержимого в барабанной полости. Из-за этого возникают нарушение дренажной и вентиляционной функций слуховых труб, а затем транссудация и экссудация секрета в барабанную полость [1–4].

Наиболее частыми причинами развития адгезивных процессов в среднем ухе являются:

- Следствие воспалительных заболеваний слуховой трубы и барабанной полости неспецифического характера (катаральные и гипертрофические тубоотиты, экссудативные средние отиты, острые и хронические средние отиты). Развитию слипчивых процессов способствуют несвоевременная эвакуация содержимого из барабанной полости, нерационально проведенная антибиотикотерапия [4–6].

- Следствие специфических воспалительных заболеваний, таких как сифилис, туберкулез, склерома, проказа [5].
- Последствия травм уха – баротравмы, оперативные вмешательства на среднем ухе, в области носоглотки, глотки, основания черепа; контузии, травмы головы, инородные тела, ожоги носоглотки и т.д. [4, 5].

Следует подчеркнуть, что развитие адгезивного среднего отита возможно и без предшествующего острого или хронического отита. В таких случаях причиной его развития являются различные патологические процессы, затрудняющие проходимость слуховой трубы и препятствующие нормальной вентиляции барабанной полости [4, 5]. К ним относятся:

- острые заболевания верхних дыхательных путей (ринит, фарингит, трахеит, ларингит);
- хронический тонзиллит;
- аденоидит;
- хронические воспалительные процессы околоносовых пазух и полости носа (ринит, синусит, полипозный риносинусит, кисты придаточных пазух носа);
- гипертрофические изменения нижних носовых раковин;
- опухоли глотки и полости носа, искривление носовой перегородки.

Имеются наблюдения, что степень выраженности адгезивных процессов обусловлена иммунобиологическим статусом (дестабилизация лизосомальных мембран макрофагов) [3–5], генетическими факторами (например, группой крови, фенотипом быстрого и медленного ацетилирования) (Л.Н.Буловская, 1990; С.Г.Журавский, 2006), повышенным уровнем фибриногена и холестерина в крови, гидроксипролина и гекозамина в сыворотке крови (Р.А.Женчевский, 1989). Важнейшую роль в развитии адгезивных процессов играет ферментная система. Определенное значение придается ферменту энзим N-ацетилтрансфераза, который участвует в метаболизме ксенобиотиков и инактивации токсинов [7]. Его активность является генетически детерминированным

признаком с аутосомно-доминантным типом наследования. Безусловно, важную роль в развитии адгезивного процесса имеет система «протеиназы–ингибиторы» [7].

Ведущими симптомами адгезивного среднего отита являются постепенно прогрессирующее понижение слуха, иногда ощущение «заложенности» уха, «хлопки», «щелчки» в ушах, шум в ухе. В анамнезе таких больных можно выявить перенесенные ранее острые или хронические отиты, длительно беспокоящие насморки, заложенность носа. Поэтому для диагностики причины выявленных изменений слуха необходимо проведение целого ряда диагностических мероприятий и исключение других патологических процессов, приводящих к кондуктивной тугоухости (врожденные пороки развития среднего уха, отосклероз, травматическое повреждение структур среднего уха, новообразования среднего уха и пр.) [1, 2, 4, 5].

Диагностическое обследование при адгезивном среднем отите включает:

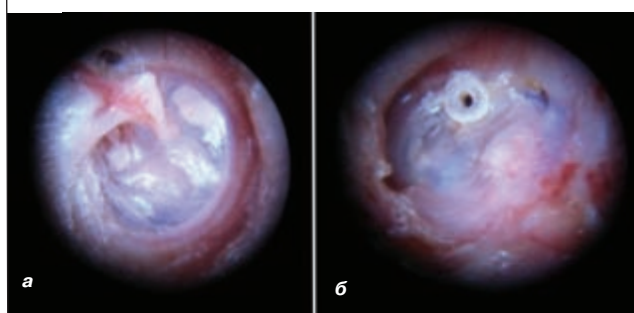
1. Наиболее важным моментом в диагностике адгезивного среднего отита является выявление характерной отоскопической картины заболевания. Отоскопия (в том числе с использованием микроскопа) определяет втяжение барабанной перепонки, ее помутнение и наличие рубцовых изменений, вызывающих деформацию перепонки. Подвижность барабанной перепонки резко снижена (рис. 1).
2. Проведение комплексного аудиологического исследования: акуметрия, камертональное исследование, тональная аудиометрия, импедансометрия.

Результаты проведения акуметрии, камертональных проб и тональной аудиометрии характерны для патологии звукопроводящего аппарата. В 60–70% случаев нарушения слуха при адгезивном отите носят смешанный характер. Присоединение нарушения звуковоспринимающей функции может быть обусловлено развитием сенсоневральной тугоухости, блоком основания стремени в окне преддверия улитки [4] (рис. 2).

При проведении импедансометрии возможна регистрация тимпанограмм типа C, As и B. Подвижность барабанной перепонки в большинстве случаев резко снижена. Проподимость слуховых труб выражено нарушена. Использование многочастотной тимпанометрии позволяет оценить степень вовлечения в процесс системы слуховых косточек. Акустические рефлексы в большинстве случаев регистрируются, амплитуда пиков снижена.

Поскольку, как правило, возникновению воспалительного процесса в слуховой трубе, а затем и в барабанной полости способствуют заболевания слизистой оболочки носа, околоносовых пазух, носоглотки, необходимы эндоскопический осмотр носоглотки, компьютерная томография придаточных пазух носа и височных костей [5].

Рис. 1. Барабанная перепонка: а – при адгезивном отите; б – при адгезивном отите после установки шунта.



В ряде случаев точный диагноз удастся поставить только при проведении диагностической тимпанотомии [4, 5, 8, 9].

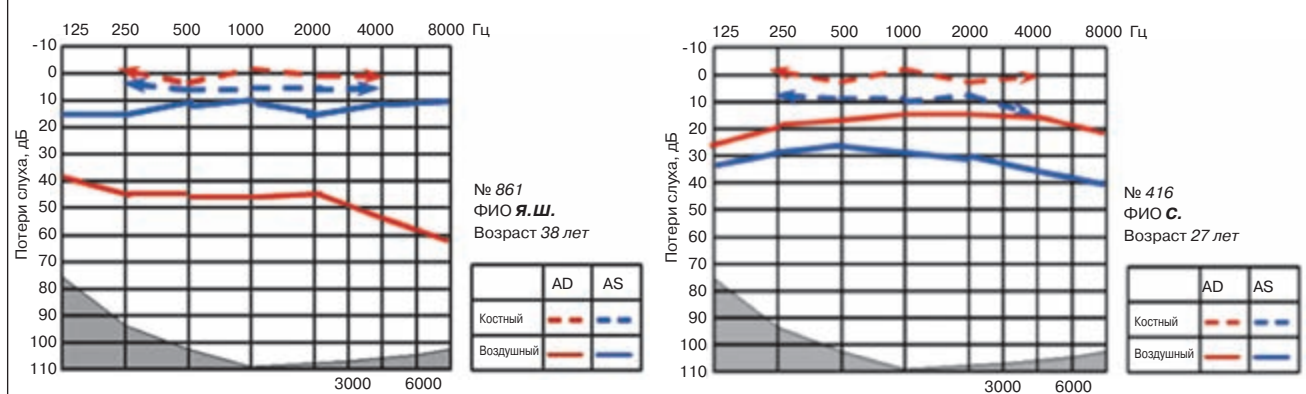
Лечение

Первым этапом в лечении адгезивного среднего отита является ликвидация факторов, приводящих к нарушению проходимости слуховой трубы [4, 6]. Сюда относятся санация носоглотки и носовых пазух, лечение аденоидита у детей, восстановление нормального дыхания через нос, купирование воспалительных процессов в глотке и носоглотке. В качестве консервативных методов лечения используют:

- продувание, самопродувание слуховых труб;
- механическую (пневмовибромассаж барабанных перепонок, массаж глоточных устьев слуховых труб, небной занавески);
- физиотерапевтическое лечение: микроволны, ультравысокочастотные токи, парафинотерапию, диатермию, ультразвуковой массаж валиков слуховой трубы, эндауральный электрофорез и/или фонофорез йодида калия, лидазы, коллалазина (комбинацию лидазы и коллалазина) [6];
- гирудотерапию (С.Г.Журавский, 2000) [5];
- катетеризацию слуховых труб с введением гидрокортизона, флуимуцила, химотрипсина, лидазы, дексаметазона;
- для стимуляции защитных реакций организма пациентам с адгезивным средним отитом рекомендовано парентеральное применение ФиБС (Филатовского биостимулятора), алоэ, стекловидного тела, витаминов группы В, аденозинтрифосфата, кокарбоксылазы [1, 4].

Протеолитические ферменты широко используются при лечении адгезивного отита [4, 5]. Их активно применяют в ЛОР-практике при катетеризации слуховых труб – введение препарата транстубарно 7–10 процедур; при проведении физиотерапевтического лечения – электрофорез, фонофорез эндаурально 10–15 сеансов (М.Ю.Котилеников, 1980). Результаты исследования протеолитического действия химотрипсина на фиброз

Рис. 2. Примеры аудиограмм при одностороннем и двухстороннем адгезивном процессе.



ную ткань, развившуюся в среднем ухе в результате воспалительного процесса, впервые были опубликованы в 1959 г. Causse и в дальнейшем применены Aubry, Causse и Pailer, Bauhe, Chaix и Hannequin и др. [1, 2, 4]. Обычно пользовались растворами ферментов в концентрации 1:1000–1:2000 или при плотных рубцах – 1:500 (Б.Л.Французов, К.Н.Веремесенко) [7]. Авторы использовали аппликацию к рубцовой ткани смоченных в растворе фермента небольших кусочков ваты или раствор к необходимому участку операционной полости на 5–10 мин. Местно во время операции с целью размягчения рубцовой ткани при адгезивном отите трипсин и химотрипсин в разведении 1:800 применялись Л.А.Зарицким и Л.В.Авраменко. Наиболее часто использовалась подгруппа «сериновых протеиназ», в частности трипсин и химотрипсин [4]. Однако основным компонентом густого вязкого экссудата при воспалительных заболеваниях уха являются протеогликианы [4, 10] – молекулы, состоящие из белков с ковалентно присоединенными к ним полисахаридными цепями: гликозаминогликанами (Р.Марри и соавт., 1993). Гликозаминогликаны составляют до 95% и более массы протеогликанов (Т.Т.Березов, Б.Ф.Коровкин, 1998) и определяют основные их физико-химические свойства (Е.А.Строев, 1986) [10]. Учитывая наличие в структуре таких гликозаминогликанов, как гиалуроновая кислота, кератансульфат I и II, гепарин и гепаринсульфат в-1,4-связей 2-ацетилглюкозамина (Р.Марри и соавт., 1993), в терапии адгезивных процессов возможно использование фермента кислая фосфатаза 3.2.1.35 (гиалуронидаза тестикулярного типа). Однако нестабильность ферментов в физиологических условиях, антигенность как чужеродных организму белков ограничивают использование ферментных препаратов [10].

Ковалентное связывание гиалуронидазы тестикулярного типа с физиологически активным высокомолекулярным носителем (Лонгидаза® 3000 МЕ) увеличивает устойчивость фермента к денатурирующим воздействиям и действию ингибиторов.

Лонгидаза® обладает двойным эффектом: подавляет гиперплазию соединительной ткани, а также ингибирует воспалительный процесс – причину гиперплазии.

Препарат Лонгидаза® [10]:

- обладает гиалуронидазной (ферментативной протеолитической) активностью пролонгированного действия, хелатирующими, антиоксидантными, иммуномодулирующими и умеренно выражен-

ными противовоспалительными свойствами;

- проявляет противofiброзные свойства, ослабляет течение острой фазы воспаления, регулирует (повышает или снижает в зависимости от исходного уровня) синтез медиаторов воспаления (интерлейкина-1 и фактора некроза опухоли);
- повышает гуморальный иммунный ответ и резистентность организма к инфекции.

Выраженные противofiброзные свойства Лонгидазы обеспечиваются конъюгацией гиалуронидазы с носителем, что значительно увеличивает устойчивость фермента к денатурирующим воздействиям и действию ингибиторов: ферментативная активность Лонгидазы сохраняется при нагревании до 37°C в течение 20 сут, в то время как на-

тивная гиалуронидаза в этих же условиях утрачивает свою активность в течение суток. В этом препарате обеспечивается одновременное локальное присутствие протеолитического фермента гиалуронидазы и носителя, способного связывать освобождающиеся при гидролизе компонентов матрикса ингибиторы фермента и стимуляторы синтеза коллагена (ионы железа, меди, гепарин и др.). Благодаря указанным свойствам Лонгидаза® обладает не только способностью деполимеризовать матрикс соединительной ткани в фибрино-гранулематозных образованиях, но и подавлять обратную регуляторную реакцию, направленную на синтез компонентов соединительной ткани. Использование гиалуронидазы позволяет временно увеличивать проницаемость

тканевых барьеров, облегчать движение жидкости в межклеточном пространстве, увеличивать эластичность соединительной ткани, что проявляется в уменьшении отечности ткани, уплощении рубцов и предупреждении их формирования. Биохимическими, иммунологическими, гистологическими и электронномикроскопическими исследованиями доказано, что Лонгидаза® не повреждает нормальную соединительную ткань, а вызывает деструкцию измененной по составу и структуре соединительной ткани в области фиброза [10].

Таким образом, преимуществами использования Лонгидазы при лечении адгезивных процессов в среднем ухе являются:

- Сочетание свойств протеолитических ферментов с гиалуронидазной активностью (выраженные противовоспалительные и противомикробные свойства).
- Значительная устойчивость фермента к денатурирующим воздействиям и действию ингибиторов.
- Высокая эффективность препарата достигается конъюгацией фермента (гиалуронидазы) с высокомолекулярным носителем. Этим Лонгидаза® существенно отличается от всех препаратов, имеющих в своей основе гиалуронидазу.
- Рекомендованная схема лечения: Лонгидаза® (лиофилизат для приготовления раствора для инъекций) 3000 МЕ внутримышечно 1 раз в 3 – 5 дней. Курс – не менее 10 инъекций.

Противовоспалительный эффект ферментов в основном обусловлен компенсаторной активацией системы ингибиторов протеолиза при введении энзимов. Таким образом, выраженность противовоспалительного эффекта ферментных препаратов определяется не столько спектром их действия (ингибиторы протеолиза малоспецифичны), сколько стойкостью ферментов в организме [7]. Важно подчеркнуть определенную длительность терапии: курс лечения следует повторить 2 раза в год [4, 6].

В случаях прогрессирующей тугоухости показано хирургическое лечение. Проведение тимпанотомии с рассечением рубцово-спаечных тяжей и восстановлением подвижности слуховых косточек при адгезивном среднем отите часто дает лишь временный результат, поскольку после операции в большинстве случаев происходит повторное образование спаек. Л.А.Зарицкий и Л.В.Апраменко наиболее эффективной в функциональном отношении операцией считают стапедопластику с закрытием овального окна венозным трансплантатом и заменой стремени полиэтиленовым или тефлоновым протезом. Некоторые хирурги используют для стапедопластики при адгезивном отите протез из танталовой проволоки с жировым трансплантатом для закрытия овального окна (Joseph и Gordon). Ю.А.Сушко и В.В.Шуровский, оперируя больным сухим средним перфоративным отитом с фиксированным рубцовой тканью стремением, произвели стапедопластику с заменой стремени полиэтиленовым протезом, соединенным с рукояткой молоточка. Стапедопластика при лечении адгезивного отита была применена также Banham, Garaycochea, Salomon-Danic и Sudasa и др. [11, 12]. При тотальной облитерации барабанной полости с окклюзией слуховой трубы, помимо рассечения спаек и рубцовых мембран, формируют эпителиальную выстилку [5]. В качестве профилактики развития адгезивного процесса как осложнения оперативного лечения хронического среднего отита рекомендуется одноэтапное (санирующее и реконструктивное) хирургическое лечение [8, 9]. Хирур-

гическое лечение необходимо сочетать с применением препаратов протеолитических ферментов, размягчающих рубцовую ткань и препятствующих ее образованию (Ю.М.Овчинников, 1966, К.Б.Радугин, 1966, Х.Л.Вульштейн, 1972, Д.И.Тарасов, 1988).

Противопоказания к хирургическому лечению тугоухости при адгезивном отите соответствуют противопоказаниям к слухолучающим операциям при других заболеваниях среднего уха:

- глубокое поражение звуковоспринимающего аппарата внутреннего уха;
- костно-воздушный интервал менее 20 дБ на аудиограмме;
- острые воспалительные заболевания наружного и среднего уха;
- отсутствие проходимости евстахиевых труб;
- выраженное нарушение носового дыхания (гипертрофический ринит, искривление носовой перегородки, полипозный риносинусит, аденоидит, синусит) [4].

В случае неэффективности хирургического лечения используют слухопротезирование [5]. В последние годы активно применяется слухопротезирование с использованием имплантов среднего уха [13].

Прогноз при адгезивном среднем отите зависит от распространенности происходящих в структурах среднего уха фибринозно-рубцовых изменений. К сожалению, эти изменения носят необратимый характер и могут быть лишь остановлены. При длительном течении заболевания, нерациональном или несвоевременном начале лечения исходом адгезивного среднего отита может стать глубокая потеря слуха [4].

Литература

1. Macnaughtan JP. J Chronic adhesive otitis media. *Laryngol Otol* 1956; 70 (10): 549–58.
2. Siiriala U. Otitis media adhesiva. *Arch Otolaryngol* 1964; 80: 287–96.
3. Дроздова М.В., Тимофеева Г.И. Иммунологические аспекты формирования экссудативного среднего отита у детей. *Рос. оториноларингология*. 2006; 6 (25): 45–8.
4. Тарасов Д.И., Федорова О.К., Быкова В.П. Заболевания среднего уха. М.: Медицина, 1988.
5. Бобошко М.Ю., Лопотко А.И. Слуховая труба. СПб.: Диалог, 2014.
6. Дроздова М.В., Ситников В.П., Тимофеева Г.И. Тактика лечения экссудативного среднего отита у детей. *Материалы XVII съезда оториноларингологов Санкт-Петербурга. РИА-АМИ*, 2006.
7. Веремеенко К.Н. Протеолитические ферменты и их ингибиторы. Новые области применения в клинике. *Врачебное дело*. 1994; 31: 8–13.
8. Астащенко С.В., Аникин И.А., Каранетян Р.В. Причины неудовлетворительных результатов хирургического лечения пациентов с хроническим гнойным средним отитом, перенесших санирующие вмешательства на среднем ухе. *Ретроспективный анализ. Рос. оториноларингология*. 2011; 6: 3–11.
9. Астащенко С.В., Аникин И.А., Кузовков В.Е., Каранетян Р.В. Реабилитация пациентов с хроническим гнойным средним отитом, перенесших радикальную операцию на среднем ухе, в современных условиях. *Рос. оториноларингология*. 2011; 4: 22–7.
10. Янюшкина Е.С. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Консервативное лечение секреторной стадии экссудативного среднего отита. М., 2010.
11. Ichimura K, Nakamura K, Saito C. Cartilage palisade tympanoplasty for adhesive otitis media. *Japanese*. 2009; 112 (6): 474–9.
12. What is new in otitis media? *Eur J Pediatr* 2007; 166 (6): 511–9.
13. Аникин И.А., Астащенко С.В., Мегрелишвили С.М. Опыт использования имплантов среднего уха. Тезисы докладов Всероссийского конгресса по кохлеарной имплантации с международным участием (30.09.–01.10.2010); с. 24–5.



