

CONSILIUM MEDICUM

Том 17, №3, 2015

ОСНОВАННАЯ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ МЕДИЦИНА ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ



ПУЛЬМОНОЛОГИЯ ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ PULMONOLOGY OTORHINOLARYNGOLOGY

Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых

Проблемы антибиотикорезистентности

Терапия осложнений эндотрахеального наркоза

Обструктивная болезнь легких:
эффективность вакцинопрофилактики

Диагностические тесты и лечебные маневры при доброкачественном пароксизмальном головокружении

Современные возможности назальной ирригационной терапии

Рентгенологическая картина деструктивных процессов в легких

Профилактика острых респираторных инфекций

CONSIPIUM MEDICUM

2015 г., Том 17, №3,
2015, VOL. 17, NO. 3

Главный редактор журнала: БА. Филимонов

Журнал зарегистрирован в Государственном комитете
Российской Федерации по печати. Рег. номер: ПИ № ФС77-43299
Общий тираж 5 5 тыс. экз.

Учредитель ЗАО «Медицинские издания».

Издательство ЗАО «Консилиум Медикум».

Издание распространяется бесплатно.

Каталог «Пресса России» 11776.

Авторы, присылающие статьи для публикаций,
должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов
и публичным авторским договором.

Информация для авторов на сайте www.hmp.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. 2015 г.

Научное производственно-практическое издание

для профессионалов в области здравоохранения.

Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск

и распространение данного производственно-практического
издания допускается без размещения знака информационной
продукции.

**«Объединённая редакция»
«Ob'edinyonnaya redaktsia»**

Адрес: 125367, Москва,
ул. Габричевского, д. 5, корп. 10.

Телефон/факс:
+7 (499) 500-38-83

E-mail: or@hmp.ru

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



объединённая
редакция

**ММА «МедиаМедика»
ММА «MediaMedica»**

Адрес: 115054, Москва,
Жуков проезд, стр. 19

Почтовый адрес: 127055, Москва, а/я 37

Телефон/факс: +7 (495) 926-29-83

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. Шульгина, Е.Д. Кандина, А.С. Барина

Менеджер по работе с подписчиками:

Телефон: +7 (495) 926-29-83 (доб. 125)

E-mail: subscribe@con-med.ru



MEDIAMEDICA

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ**EDITORIAN BOARD**

Чазова И.Е.,

чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Irina E. Chazova,

prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Шестакова М.В.,

чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Marina V. Shestakova,

prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Прилепская В.Н.,

профессор, д.м.н. (Москва)

Vera N. Prilepskaya,

prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Маев И.В.,

чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Igor V. Maev,

prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Гельфанд Б.Р.,

академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Boris R. Gelfand,

prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Смулевич А.Б.,

академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Anatoly B. Smulevich,

prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Поддубная И.В.,

чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Irina V. Poddubnaya,

prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Аронов Д.М.,

профессор, д.м.н. (Москва)

David M. Aronov,

prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**АКУШЕРСТВО и ГИНЕКОЛОГИЯ
(OBSTETRICS and GYNECOLOGY)**

Аполихина И.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Inna A. Apolikhina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Кузнецова И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Irina V. Kuznetsova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Макацария А.Д., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Alexander D. Makatsariya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Серов В.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Vladimir N. Serov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Сметник В.П., профессор, д.м.н. (Москва)
Vera P. Smetnik, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**АЛЛЕРГОЛОГИЯ и ИММУНОЛОГИЯ
(ALLERGY and IMMUNOLOGY)**

Ильина Н.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Natalia I. Iliina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Феденко Е.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Elena S. Fedenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Хайтов Р.М., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Rahim M. Khaitov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ и РЕАНИМАТОЛОГИЯ
(ANESTHESIOLOGY and CRITICAL CARE
MEDICINE)**

Блохин Б.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Boris M. Blokhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Бутров А.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Andrew V. Butrov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Молчанов И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Igor V. Molchanov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Руднов В.А., профессор, д.м.н. (Екатеринбург)
Vladimir A. Rudnov, prof., MD, PhD (Ekaterinburg, Russia)

Салтанов А.И., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Aleksandr I. Saltanov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Цыпин Л.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
Leonid E. Tsy-pin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Шифман Е.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Efim M. Shifman, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ и ГЕРИАТРИЯ
(INTERNAL MEDICINE and GERIATRICS)**

Дворецкий Л.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Leonid I. Dvoretzky, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Драпкина О.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Olga M. Drapkina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Конеv Ю.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Yurii V. Konev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Лазебник Л.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
Leonid B. Lazebnik, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Сыркин А.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
Abram L. Syrkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ и ГЕПАТОЛОГИЯ
(GASTROENTEROLOGY and HEPATOLOGY)**

Васильев Ю.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Yurii V. Vasilev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Ивашкин В.Т., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Vladimir T. Ivashkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Калинин А.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Andrei V. Kalinin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Минушкин О.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Oleg N. Minushkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Надинская М.Ю., доцент, к.м.н. (Москва)
Mariia Y. Nadinskaia, PhD (Moscow, Russia)

Парфенов А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Asfod I. Parfenov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Подымова С.Д., профессор, д.м.н. (Москва)
Svetlana D. Podymova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Щербakov П.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
Petr L. Shcherbakov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**ГЕМАТОЛОГИЯ и ОНКОЛОГИЯ
(HEMATOLOGY and ONCOLOGY)**

Гарин А.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Avgust M. Garin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Румянцев А.Г., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Aleksandr G. Rumiantsev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**ДЕРМАТОЛОГИЯ и ВЕНЕРОЛОГИЯ
(DERMATOLOGY and VENEROLOGY)**

Кисина В.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Vera I. Kisina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Кочергин Н.Г., профессор, д.м.н. (Москва)
Nikolay G. Kochergin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Скрипкин Ю.К., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Yurii K. Skripkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Федоров С.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Sergei M. Fedorov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Халдин А.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Aleksiej A. Haldin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**ИНФЕКЦИИ и АНТИМИКРОБНАЯ ТЕРАПИЯ
(INFECTIO-N and ANTIMICROBIAL THERAPY)**

Белобородова Н.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Natalia V. Beloborodova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Белобородов В.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
Vladimir B. Beloborodov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Деревянко И.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Irina I. Derevianko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Сидоренко С.В., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Sergei V. Sidorenko, prof., MD, PhD (St. Petersburg, Russia)

Яковлев С.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Sergei V. Iakovlev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

КАРДИОЛОГИЯ (CARDIOLOGY)

Беленков Ю.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Yurii N. Belenkov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Бунин Ю.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Yurii A. Bunin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Гуревич М.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Mikhail A. Gurevich, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Мартынов А.И. академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Anatolii I. Martynov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Остроумова О.Д., профессор, д.м.н. (Москва)
Olga D. Ostroumova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Сидоренко Б.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Boris A. Sidorenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Терещенко С.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Sergei N. Tereshchenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Шляхто Е.В. академик РАН, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Evgenii V. Shliakhto, prof., MD, PhD (St. Petersburg, Russia)

**КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ
(CLINICAL PHARMACOLOGY)**

Белоусов Ю.Б., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Yurii B. Belousov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Верткин А.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
Arkadii L. Vertkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Морозова Т.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
Tatiana E. Morozova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Ушкалова Е.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Elena A. Ushkalova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Ших Е.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Evgenia V. Shikh, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА (RADIOLOGY)

Коков Л.С., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Leonid S. Kokov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Синицын В.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
Valentin E. Sinityn, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**НЕВРОЛОГИЯ и НЕЙРОХИРУРГИЯ
(NEUROLOGY and NEUROSURGERY)**

Бойко А.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Aleksei N. Boiko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Воробьева О.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Olga V. Vorobeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Гусев Е.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Evgenii I. Gusev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Дамулин И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Igor V. Damulin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Демина Т.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
Tatiana L. Demina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Камчатнов П.Р., профессор, д.м.н. (Москва)
Pavel R. Kamchatnov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Крылов В.В., академик РАН, профессор, д.м.н.
(Москва)
Vladimir V. Krylov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Левин О.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Oleg S. Levin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Лихтерман Л.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
Leonid B. Likhтерman, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Скворцова В.И., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н.
(Москва)
Veronika I. Skvortsova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Федин А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Anatolii I. Fedin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Яхно Н.Н., академик РАН, профессор, д.м.н.
(Москва)
Nikolai N. Iakhno, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

НЕФРОЛОГИЯ (NEPHROLOGY)

Козловская Н.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
Natalia I. Kozlovskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Мухин Н.А., академик РАН, профессор, д.м.н.
(Москва)
Nikolai A. Mukhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ (OTORHINOLARYNGOLOGY)

Богомильский М.Р., профессор, д.м.н. (Москва)
Mikhail R. Bogomilskii, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Косьяков С.Я., профессор, д.м.н. (Москва)
Sergei Y. Kosyakov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Крюков А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Andrei I. Kriukov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Лопатин А.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Andrei S. Lopatin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Овчинников А.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Andrei Y. Ovchinnikov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ПЕДИАТРИЯ и ДЕТСКАЯ ХИРУРГИЯ (PEDIATRICS and PEDIATRIC SURGERY)

Баранов А.А., академик РАН, профессор, д.м.н.
(Москва)
Aleksandr A. Baranov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Ваганов Н.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Nikolai N. Vaganov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Геппе Н.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Natalia A. Geppe, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Зайцева О.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Olga V. Zaitceva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Захарова И.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Irina N. Zakharova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Исаков Ю.Ф., академик РАН, профессор, д.м.н.
(Москва)
Yuri F. Isakov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Коровина Н.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Nina A. Korovina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Ревякина В.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Vera A. Reviakina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Самсыгина Г.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Galina A. Samsygina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Таточенко В.К., профессор, д.м.н. (Москва)
Vladimir K. Tatochenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Учайкин В.Ф., академик РАН, профессор, д.м.н.
(Москва)
Vasilii F. Uchaikin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ БОЛЕЗНИ (OCCUPATIONAL MEDICINE)

Бабанов С.А., профессор, д.м.н. (Самара)
Sergei A. Babanov, MD, PhD (Samara, Russia)

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ и ФТИЗИАТРИЯ (PULMONOLOGY and PHTHISIOLOGY)

Авдеев С.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Sergei N. Avdeev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Борисов С.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
Sergei E. Borisov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Белевский А.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Andrei S. Belevskii, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Визель А.А., профессор, д.м.н. (Казань)
Aleksandr A. Vazel, prof., MD, PhD (Kazan, Moscow)

Илькович М.М., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Mikhail M. Ilkovich, prof., MD, PhD (St. Petersburg, Russia)

Княжеская Н.П., доцент, к.м.н. (Москва)
Nadezhda P. Kniazheskaia, PhD (Moscow, Russia)

Мишин В.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Vladimir Y. Mishin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Нони́ков В.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
Vladimir E. Nonikov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Овчаренко С.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Svetlana I. Ovcharenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Синопальников А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Aleksandr I. Sinopalnikov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Степанян И.Э., профессор, д.м.н. (Москва)
Igor E. Stepanyan, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Шмелев Е.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Evgenii I. Shmelev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Чучалин А.Г., академик РАН, профессор, д.м.н.
(Москва)
Aleksandr G. Chuchalin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

РЕВМАТОЛОГИЯ (RHEUMATOLOGY)

Бунчук Н.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Nikolai B. Bunchuk, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Насонов Е.Л., академик РАН, профессор, д.м.н.
(Москва)
Evgenii L. Nasonov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Шостак Н.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Nadezhda A. Shostak, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

СТОМАТОЛОГИЯ и ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВАЯ ХИРУРГИЯ (STOMATOLOGY and MAXILLOFACIAL SURGERY)

Макеева И.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Irina M. Makeeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Скатова Е.А., доцент, к.м.н. (Москва)
Ekaterina A. Skatova, PhD (Moscow, Russia)

УРОЛОГИЯ (UROLOGY)

Аляев Ю.Г., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Yurii G. Aliaev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Гориловский Л.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Leonid M. Gorilovskii, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Забиров К.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Konstantin I. Zabirov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Лоран О.Б., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Oleg B. Loran, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Пушкарь Д.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Dmitrii Y. Pushkar, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ХИРУРГИЯ (SURGERY)

Богачев В.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Vadim U. Bogachev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Дибиров М.Д., профессор, д.м.н. (Москва)
Magomed D. Dibirov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Золотухин И.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Igor A. Zolotukhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Кириенко А.И., академик РАН, профессор, д.м.н.
(Москва)
Aleksandr I. Kirienko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Кошкин В.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Valery M. Koshkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Покровский А.В., академик РАН, профессор, д.м.н.
(Москва)
Anatolii V. Pokrovskiy, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Стойко Ю.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Yurii M. Stoyko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ (ENDOCRINOLOGY)

Александров А.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Andrei A. Aleksandrov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Аметов А.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Aleksandr S. Ametov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Дедов И.И., академик РАН, профессор, д.м.н.
(Москва)
Ivan I. Dedov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Демидова И.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Irina Y. Demidova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Мельниченко Г.А., академик РАН, профессор,
д.м.н. (Москва)
Galina A. Melnichenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Трошина Е.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Ekaterina A. Troshina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Фадеев В.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Valentin V. Fadeev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Содержание

ОБЗОРЫ И РЕКОМЕНДАЦИИ

Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых

8

Резолюция Саммита специалистов по антимикробной терапии: «Меньше слов, больше дела!»

Р.С.Козлов, Н.Г.Астафьева, И.В.Гамова, Т.Е.Липатова, Е.В.Лучина, О.А.Макарова, О.В.Мареев, Е.В.Михайлова, А.П.Ребров, А.А.Решетников, О.В.Решетько, Ю.М.Спиваковский, Р.Н.Стешенко, А.М.Фисун, И.Г.Швиденко, А.А.Шульдяков

38

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИИ

Лечение постинтубационной боли в горле

О.М.Колесникова

42

Доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение: клинические аспекты диагностики и лечения

В.Т.Пальчун, А.Л.Гусева, С.Д.Чистов

46

Назальная ирригационная терапия: применение в детской оториноларингологической практике

С.В.Морозова

53

ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА

Деструктивные процессы в легких: особенности и дифференциальная диагностика

И.М.Королева

55

РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Современные возможности иммуномодулирующей терапии в профилактике и лечении острых респираторных инфекций

М.И.Варфоломеева, Н.Х.Сетдикова

63

Вакцинопрофилактика у больных хронической обструктивной болезнью легких: результаты двухлетнего наблюдения

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

70

Применение топических комбинированных антисептических и анальгезирующих препаратов при лечении фарингита

С.А.Карпищенко, С.В.Баранская

75

Антигистаминные, противовоспалительные и противоаллергические свойства дезлоратадина

Н.И.Ильина, К.С.Павлова

79

Contents

REVIEWS AND RECOMMENDATIONS

Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and prevention of severe community-acquired pneumonia in adults

8

Resolution of the Summit experts on antimicrobial therapy: «Less words, more action!»

38

MODERN OTORHINOLARYNGOLOGY AND ITS TOPICAL PROBLEMS

Post-intubation treatment of sore throat

O.M.Kolesnikova

42

Benign paroxysmal positional vertigo: clinical features, diagnosis and treatment

V.T.Palchun, A.L.Guseva, S.D.Chistov

46

Nasal irrigation therapy: use in pediatric ENT practice

S.V.Morozova

53

RADIODIAGNOSIS

Destructive processes in the lung: features and differential diagnosis

I.M.Koroleva

55

RATIONAL PHARMACOTHERAPY

Modern possibilities of immunomodulatory therapies in the prevention and treatment of ARI

M.I.Varfolomeeva, N.H.Setdikova

63

Vaccine prophylaxis in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results of a two-year observation

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

70

The use of topical antiseptic and analgesic combination drugs for the treatment of pharyngitis

S.A.Karpischenko, S.V.Baranskaya

75

Antihistamines, anti-inflammatory and anti-allergic properties of desloratadine

N.I.Ilyina, K.S.Pavlova

79

Российское респираторное общество (РРО[®])Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ[®])

Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых

2014 г.

Коллектив авторов

Чучалин Александр Григорьевич – д-р мед. наук, проф., академик РАН, дир. ФГБУ НИИ пульмонологии ФМБА России, председатель правления РРО, гл. внештатный специалист терапевт-пульмонолог Минздрава России

Синопальников Александр Игоревич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. пульмонологии ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования Минздрава России, вице-президент МАКМАХ

Козлов Роман Сергеевич – д-р мед. наук, проф., дир. НИИ антимикробной химиотерапии ГБОУ ВПО Смоленская государственная медицинская академия Минздрава России, президент МАКМАХ

Авдеев Сергей Николаевич – д-р мед. наук, проф., зам. дир. по научной работе, зав. клиническим отд. ФГБУ НИИ пульмонологии ФМБА России

Тюрин Игорь Евгеньевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. лучевой диагностики и медицинской физики ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования Минздрава России, гл. внештатный специалист по лучевой диагностике Минздрава России

Руднов Владимир Александрович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. анестезиологии и реаниматологии Уральской государственной медицинской академии, рук. службы анестезиологии и реанимации ГБУЗ СО Свердловский областной онкологический диспансер, вице-президент МАКМАХ

Рачина Светлана Александровна – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. НИИ антимикробной химиотерапии, доц. каф. клинической фармакологии ГБОУ ВПО Смоленская государственная медицинская академия Минздрава России

Фесенко Оксана Вадимовна – д-р мед. наук, проф. каф. пульмонологии ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования Минздрава России

Для цитирования: Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых. Consilium Medicum. 2015; 3: 8–37.

For citation: Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and prevention of severe community-acquired pneumonia in adults. Consilium Medicum. 2015; 3: 8–37.

1. Список сокращений

АБТ	антибактериальная терапия	СШ	септический шок
АМП	антимикробный препарат	ТВП	тяжелая внебольничная пневмония
АПС	активированный протеин С	УЗИ	ультразвуковое исследование
БАЛ	бронхоальвеолярный лаваж	ФНО	фактор некроза опухоли
БЛРС	β-лактамазы расширенного спектра	ХОБЛ	хроническая обструктивная болезнь легких
ВП	внебольничная пневмония	ЭКМО	экстракорпоральная мембранная оксигенация
ГКС	глюкокортикостероиды	<i>B. cepacia</i>	<i>Burkholderia cepacia</i>
ГКСФ	гранулоцит-колониестимулирующий фактор	<i>B. pertussis</i>	<i>Bordetella pertussis</i>
ГМКСФ	гранулоцит-макрофаг-колониестимулирующий фактор	<i>C. pneumoniae</i>	<i>Chlamydomphila pneumoniae</i>
ИВЛ	искусственная вентиляция легких	<i>C. burnetii</i>	<i>Coxiella burnetii</i>
ДН	дыхательная недостаточность	<i>C. psittaci</i>	<i>Chlamydomphila psittaci</i>
ИГ	иммуноглобулин	<i>Candida spp.</i>	род <i>Candida</i>
ИЛ	интерлейкин	CLSI	Институт клинических и лабораторных стандартов США
ИТФ	ингибитор тканевого фактора	<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
КТ	компьютерная томография	<i>Enterobacteriaceae</i>	семейство <i>Enterobacteriaceae</i>
ЛС	лекарственное средство	<i>Enterococcus spp.</i>	род <i>Enterococcus</i>
МПК	минимальная подавляющая концентрация	<i>H. influenzae</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>
НА	норадреналин	<i>K. pneumoniae</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
НВЛ	неинвазивная вентиляция легких	<i>L. pneumophila</i>	<i>Legionella pneumophila</i>
НЛР	нежелательная лекарственная реакция	<i>Legionella spp.</i>	род <i>Legionella</i>
ОРДС	острый респираторный дистресс-синдром	<i>M. pneumoniae</i>	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
ОРИТ	отделение реанимации и интенсивной терапии	<i>M. catarrhalis</i>	<i>Moraxella catarrhalis</i>
ПОН	полиорганная недостаточность	MRSA	метициллинорезистентный <i>Staphylococcus aureus</i>
ПРП	пенициллинорезистентный <i>S. pneumoniae</i>	MSSA	метициллиночувствительный <i>Staphylococcus aureus</i>
ПЧП	пенициллиночувствительный <i>S. pneumoniae</i>	<i>Neisseria spp.</i>	род <i>Neisseria</i>
ПЦР	полимеразная цепная реакция	<i>P. aeruginosa</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
РКИ	рандомизированное клиническое исследование	PEEP	положительное давление на выдохе
РС-вирус	риносинцитиальный вирус	<i>S. aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
ЛПУ	лечебно-профилактическое учреждение	<i>S. pneumoniae</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
СВР	системная воспалительная реакция	<i>Staphylococcus spp.</i>	род <i>Staphylococcus</i>
СД	сахарный диабет		
ССВО	синдром системного воспалительного ответа		

2. Синописис

Тяжелая внебольничная пневмония (ТВП) – особая форма заболевания, характеризующаяся высокой летальностью и затратами на медицинскую помощь. Учитывая высокую частоту диагностических ошибок при ТВП в Российской Федерации и распространенную практику нерационального применения лекарственных средств (ЛС), разработан перечень рекомендаций для практических врачей, следование которым будет способствовать улучшению исходов лечения ТВП у лиц в возрасте 18 лет и старше. Настоящий документ может являться основой для создания региональных клинических рекомендаций/протоколов ведения и стандартов медицинской помощи взрослым пациентам с ТВП в различных лечебно-профилактических учреждениях (ЛПУ) РФ.

Диагностика

Диагностические исследования при ТВП направлены на подтверждение диагноза пневмонии, установление этиологии, оценку прогноза, выявление обострения или декомпенсации сопутствующих заболеваний, определение показаний для госпитализации в ОРИТ и потребности в респираторной поддержке/назначении вазопрессоров.

Всем пациентам с ТВП, помимо сбора анамнеза и рутинного физического обследования, рекомендуются:

- Обзорная рентгенография органов грудной полости в передней прямой и боковой проекциях [B].
- Пульсоксиметрия, а при $SpO_2 < 90\%$ – исследование газов артериальной крови (PO_2 , PCO_2 , pH, бикарбонаты) [B].
- Развернутый общий анализ крови с определением уровня эритроцитов, гематокрита, лейкоцитов, тромбоцитов, лейкоцитарной формулы [B].
- Биохимический анализ крови (мочевина, креатинин, электролиты, печеночные ферменты, билирубин, глюкоза, альбумин) [C].
- Электрокардиография (ЭКГ) в стандартных отведениях [D].

Для оценки прогноза при ТВП целесообразно использовать шкалу CURB/CRB-65 или индекс тяжести пневмонии PSI/шкалу PORT; прогноз является неблагоприятным при наличии 3 баллов и более по шкале CURB/CRB-65 или принадлежности к классу риска V по индексу тяжести пневмонии PSI/шкале PORT [B].

Для определения показаний к госпитализации в ОРИТ рекомендуется использовать критерии IDSA/ATS; при наличии одного «большого» критерия: выраженная дыхательная недостаточность (ДН), требующая искусственной вентиляции легких (ИВЛ) или септический шок (СШ) с необходимостью введения вазопрессоров, либо трех «малых» критериев: частота дыхательных движений (ЧДД) ≥ 30 /мин, $PaO_2/FiO_2 < 250$, мультилобарная инфильтрация, нарушение сознания, уремия (остаточный азот мочевины 20 мг/дл и более), лейкопения (лейкоциты менее 4×10^9 /л), тромбоцитопения (тромбоциты менее 100×10^{12} /л), гипотермия ($< 36^\circ C$), гипотензия, требующая интенсивной инфузионной терапии пациента, необходимо госпитализировать в ОРИТ [B].

С целью этиологической диагностики ТВП целесообразно использовать следующие методы:

- Культуральное исследование двух образцов венозной крови [C].
- Бактериологическое исследование респираторного образца – мокрота или трахеальный аспират (у пациентов, находящихся на ИВЛ) [B].
- Экспресс-тесты по выявлению пневмококковой и легионеллезной антигенурии [B].
- Исследование респираторного образца (мокрота, мазок из носоглотки и задней стенки глотки) на грипп методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) во вре-

мя эпидемии в регионе, наличии клинических и/или эпидемиологических данных, свидетельствующих о вероятном инфицировании вирусом гриппа [D].

По показаниям пациентам с ТВП проводятся дополнительные лабораторные и инструментальные исследования, в том числе исследование свертывающей способности крови и определение биомаркеров воспаления, компьютерная томография (КТ), фибробронхоскопия, ультразвуковые исследования (УЗИ), плевральная пункция с цитологическим, биохимическим и микробиологическим исследованием плевральной жидкости [D].

Лечение

Всем пациентам с ТВП показаны назначение системных антимикробных препаратов (АМП) и адекватная инфузионная терапия, по показаниям используются неантибактериальные ЛС и респираторная поддержка.

С целью профилактики системных тромбозов при ТВП показано назначение низкомолекулярных гепаринов или нефракционированного гепарина [A]; для профилактики стрессовых язв используются антисекреторные препараты [B]; рекомендуются ранняя иммобилизация [B] и ранний перевод пациентов на энтеральное питание [C].

Антибактериальная терапия

Системную антибактериальную терапию (АБТ) ТВП целесообразно начинать в как можно более короткие сроки с момента постановки диагноза; задержка с введением первой дозы АМП на 4 ч и более (при развитии СШ на 1 ч и более) ухудшает прогноз [C].

Стартовая АБТ ТВП предполагает внутривенное введение АМП [C]. В дальнейшем по мере клинической стабилизации возможен перевод пациента на пероральный прием АМП в рамках концепции ступенчатой терапии.

Выбор режима эмпирической антимикробной терапии (АМТ) ТВП зависит от наличия факторов риска инфицирования *P. aeruginosa*, предполагаемой/документированной аспирации, клинических и/или эпидемиологических данных, свидетельствующих об инфицировании вирусами гриппа.

У лиц без факторов риска инфицирования *P. aeruginosa* и аспирации препаратами выбора являются цефалоспорины III поколения без антисинегнойной активности, цефепим, ингибиторозащищенные аминопенициллины или эртапенем в комбинации с макролидом для внутривенного введения [B]. Альтернативным режимом является комбинация моксифлоксацина или левофлоксацина с цефалоспорином III поколения без антисинегнойной активности [B].

При наличии факторов риска инфицирования *P. aeruginosa* препаратами выбора являются β -лактамы АМП с антисинегнойной активностью (пиперациллин/тазобактам, цефепим, меропенем, имипенем) в сочетании с ципрофлоксацином или левофлоксацином в высокой дозе [C]; возможно назначение β -лактама с антисинегнойной активностью в комбинации с аминогликозидами II–III поколения и макролидами либо респираторными фторхинолонами [C].

При документированной/предполагаемой аспирации препаратами выбора являются ингибиторозащищенные β -лактамы, карбапенемы либо комбинация цефалоспоринов III поколения без антисинегнойной активности с клиндамицином или метронидазолом [C].

У пациентов с клиническими и/или эпидемиологическими данными, предполагающими инфицирование вирусами гриппа, в дополнение к антибиотикам рекомендуется назначение оселтамивира или занамивира [D].

Оценка эффективности стартового режима АБТ должна проводиться через 48–72 ч с момента начала лечения. При неэффективности стартовой АБТ необходимо провести

дополнительное обследование пациента для уточнения диагноза, выявления возможных осложнений ТВП и скорректировать режим АБТ с учетом результатов микробиологических исследований [D].

При положительной динамике следует рассмотреть возможность перевода пациента на пероральные антибактериальные препараты (АБП) в рамках ступенчатой терапии. Переход с парентерального на пероральный АБТ осуществляется при стабилизации гемодинамических показателей, нормализации температуры тела и улучшении клинических симптомов и признаков ТВП [B].

Продолжительность АБТ при ТВП определяется индивидуально с учетом возраста, сопутствующих заболеваний, состояния иммунной системы, наличия осложнений, скорости «ответа» на стартовую АБТ, характеристик назначенного АБП, выявляемых возбудителей. При ТВП неуточненной этиологии продолжительность АБТ должна составлять 10 дней [C]. Более длительные курсы АБТ (14–21-й день) рекомендуются при развитии осложнений (эмпиема, абсцесс), наличии внегочечных очагов инфекции, инфицировании *S. aureus*, *Legionella* spp., неферментирующими микроорганизмами [D].

Неантибактериальная (адьювантная) терапия

Среди ЛС, относящихся к адьювантной терапии, наиболее перспективным у больных ТВП является использование системных глюкокортикостероидов (ГКС) при наличии соответствующих показаний.

Назначение системных ГКС при ТВП рекомендуется в следующих случаях: длительность СШ < 1 сут, рефрактерный СШ или необходимость использования норадреналина (НА) в дозе, превышающей 0,5 мкг/кг/мин [D]. Препаратом выбора является гидрокортизон в дозе 200–300 мг/сут. Через 2 сут необходимо оценить эффект от включения ГКС в схему терапии ТВП; длительность их назначения не должна превышать 7 дней [D]. Рутинное использование системных ГКС у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС) без СШ, их назначение другим категориям больных ТВП не рекомендуется.

Рутинное применение внутривенных ИГ пациентам с ТВП, осложненной сепсисом, нецелесообразно ввиду ограниченной доказательной базы и гетерогенности исследуемой популяции больных [B].

Для успешного выбора кандидатов к проведению иммуностимуляции с помощью гранулоцит-колониестимулирующего фактора (ГКСФ) и гранулоцит-макрофаг-колониестимулирующего фактора (ГМКСФ) необходимо знание фенотипа воспалительного ответа; их использование у пациентов с ТВП на основании клинических критериев сепсиса нецелесообразно [D].

Доказательств, позволяющих рекомендовать рутинное использование статинов при ТВП, в настоящее время недостаточно [C].

Респираторная поддержка

Пациентам с ТВП респираторная поддержка показана при $\text{PaO}_2 < 55$ мм рт. ст. или $\text{Sp}(\text{a})\text{O}_2 < 88\%$ (при дыхании воздухом). Оптимальным является поддержание $\text{Sa}(\text{p})\text{O}_2$ в пределах 88–95% или PaO_2 – в пределах 55–80 мм рт. ст. [D].

В случае умеренной гипоксемии (SpO_2 80–88%), при условии достаточного респираторного усилия больного, сохраненном сознании и быстрой обратной динамике инфекционного процесса, гипоксемию следует корректировать ингаляциями кислорода при помощи простой носовой маски (FiO_2 45–50%) или маски с расходным мешком (FiO_2 75–90%) [C].

Если на фоне оксигенотерапии не достигаются «целевые» параметры оксигенации или их достижение сопровождается нарастанием респираторного ацидоза и выраженной работой дыхания больного, следует рассмотреть

вопрос о вентиляции легких. Абсолютными показаниями к ИВЛ при ТВП являются: остановка дыхания, нарушение сознания (сопор, кома), психомоторное возбуждение, нестабильная гемодинамика, относительными – ЧДД > 35/мин, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$ мм рт. ст., повышение $\text{PaCO}_2 > 20\%$ от исходного уровня, изменение ментального статуса [D].

У лиц с ТВП без выраженной асимметрии между легкими используется тактика протективной ИВЛ (с использованием малых \dot{V}_T и подхода «открытого легкого»); это позволяет значительно уменьшить риск вентилятор-ассоциированного повреждения легких [A].

Проведение ИВЛ на фоне несимметричного (унилатерального) поражения легких при ТВП требует особой осторожности ввиду высокого риска баротравмы; для улучшения оксигенации предложено использование фармакологических препаратов (ингаляционный оксид азота) [D]; периодическое придание больному положения на здоровом боку (*decubitus lateralis*) [D]; раздельная вентиляция легких с учетом разного комплаенса и различной потребности положительного давления на выдохе (РЕЕР) в здоровом и «больном» легком [C].

Альтернативой традиционной респираторной поддержке при ТВП является неинвазивная вентиляция легких (НВЛ), ее проведение показано при выраженной одышке в покое, ЧДД > 30/мин, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 250$ мм рт. ст., $\text{PaCO}_2 > 50$ мм рт. ст. или $\text{pH} < 7,3$. НВЛ позволяет избежать развития многих инфекционных и механических осложнений ИВЛ. Для проведения НВЛ при ТВП необходим строгий отбор больных, основными критериями являются сохранение сознания, кооперативность больного и стабильная гемодинамика. Применение НВЛ при ТВП наиболее обосновано у больных с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), при условии хорошего дренирования дыхательных путей и на ранних этапах развития острой ДН [C]. НВЛ может быть использована для отлучения больных от респиратора после длительной ИВЛ [C].

Крайне тяжелые случаи острой ДН при ТВП могут потребовать проведения экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) [C]. ЭКМО должна проводиться в отделениях и центрах, имеющих опыт использования данной технологии.

Профилактика

Для вторичной профилактики внебольничной пневмонии (ВП) рекомендуется использование пневмококковых (23-валентная полисахаридная и 13-валентная конъюгированная) и гриппозных вакцин.

Вакцинация пневмококковой вакциной рекомендуется группам лиц с высоким риском развития инвазивных пневмококковых инфекций: возраст 65 лет и старше; лица с сопутствующими хроническими заболеваниями бронхолегочной, сердечно-сосудистой систем, сахарным диабетом (СД), хроническими заболеваниями печени, хронической почечной недостаточностью, нефротическим синдромом, алкоголизмом, кохлеарными имплантами, ликвореей, функциональной или органической аспления; пациенты с иммунодефицитом, обитатели домов престарелых и других учреждений закрытого типа, курьельщики [B].

Если вакцинация полисахаридной пневмококковой вакциной проводилась до 65 лет, в возрасте 65 лет (не менее 5 лет с момента введения первой дозы вакцины) рекомендуется ревакцинация [C]. Иммунокомпromетированные пациенты старше 50 лет должны быть первоначально вакцинированы однократно конъюгированной, а затем (8 нед и более) полисахаридной пневмококковой вакциной.

Введение гриппозной вакцины рекомендуется при наличии высокого риска осложненного течения гриппа: возраст 65 лет и старше; сопутствующие хронические заболевания бронхолегочной, сердечно-сосудистой систем, СД, заболевания почек, гемоглобинопатии, обитатели домов

постарелых и других учреждений закрытого типа, II–III триместр беременности (в период сезонного подъема заболеваемости) [В]. Вакцинация также рекомендуется медицинским работникам, осуществляющим лечение и уход за лицами, входящими в группы высокого риска осложнений гриппа [С]. Вакцинация гриппозной вакциной проводится ежегодно [В].

1. Введение

ВП – широко распространенное заболевание у взрослых, занимающее ведущее место в структуре заболеваемости и смертности от инфекционных болезней в развитых странах. Следует отметить, что наибольшую проблему для врачей представляют пациенты с ТВП, так как, несмотря на доступные методы диагностики и лечения, в том числе современные АМП, летальность у данной категории больных остается высокой, а лечение является сложным и дорогостоящим.

Анализ практики лечения госпитализированных пациентов с ВП в различных регионах РФ в 2005–2006 гг. показал, что наиболее серьезные проблемы с выбором АМП и качеством этиологической диагностики отмечались у пациентов с тяжелым течением заболевания: соответствие стартового режима АБТ национальным рекомендациям отмечалось в 15% случаев, только 44% пациентов получали комбинированную АБТ, из них 72% комбинаций являлись нерациональными. Бактериологическое исследование крови выполнялось у 8% пациентов, а мокрота исследовалась в 35% случаев, причем в большинстве случаев клинический материал собирался после начала АБТ, что существенно снижало информативность данного метода исследования.

Выявленные проблемы при оказании медицинской помощи, а также растущая медицинская и социально-экономическая значимость ТВП послужили причиной подготовки отдельных национальных клинических рекомендаций по ведению данной группы больных.

Разработанные рекомендации адресованы прежде всего врачам-терапевтам, пульмонологам, реаниматологам многопрофильных ЛПУ РФ, студентам, интернам, ординаторам и преподавателям медицинских вузов; они могут представлять интерес и для врачей других специальностей. Рекомендации являются результатом согласованного мнения экспертов разных специальностей, выработанного на основании критической оценки выполненных за последние годы исследований по ТВП в отечественной и зарубежной литературе, а также анализа наиболее авторитетных зарубежных клинических рекомендаций.

Данный документ является логическим продолжением и дополнением изданных в 2010 г. РРО и МАКМАХ практических рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике ВП у взрослых. В настоящих рекомендациях основное внимание уделено вопросам диагностики ТВП у иммунокомпетентных пациентов, оценки степени тяжести ВП и прогноза, выбору оптимальной стратегии эмпирической и этиотропной АБТ, респираторной поддержке и другим методам лечения, современным возможностям вторичной профилактики ВП.

2. Методология

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств: поиск в электронных базах данных и дополнительный ручной поиск в профильных российских журналах.

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств: доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кохрановскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE, российские профильные журналы. Глубина поиска составляла 10 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

- консенсус экспертов;
- оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой (табл. 1).

Методы, использованные для анализа доказательств:

- обзоры опубликованных метаанализов;
- систематические обзоры с таблицами доказательств.

Таблицы доказательств: таблицы доказательств заполнялись членами рабочей группы.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций:

консенсус экспертов.

Экономический анализ: анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Консультация и экспертная оценка

Последние изменения в настоящих рекомендациях были представлены для дискуссии в предварительной версии на Конгрессе 2014 г. Предварительная версия была выставлена для широкого обсуждения на сайте РРО и МАКМАХ для того, чтобы лица, не участвующие в конгрессе, имели возможность принять участие в обсуждении и совершенствовании рекомендаций.

Проект рекомендаций был рецензирован также независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать прежде всего доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

Рабочая группа

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Основные рекомендации

Сила рекомендаций (A–D) приводится при изложении ключевых положений текста рекомендаций.

3. Эпидемиология

Согласно данным официальной статистики РФ (Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения Минздрава России), в 2012 г. в РФ было зарегистрировано 657 643 случая заболевания ВП, что составило 4,59‰; у лиц в возрасте 18 лет и старше заболеваемость составила 3,74‰. Однако эти цифры не отражают истинной заболеваемости ВП в РФ, которая согласно расчетам достигает 14–15‰, а общее число больных ежегодно превышает 1,5 млн человек.

В США ежегодно регистрируется 5–6 млн случаев ВП, из них около 1 млн человек требуют госпитализации в стационар. По приблизительным подсчетам, на каждые 100 случаев ВП около 20 больных нуждаются в стационарном лечении, из них 10–36% в условиях ОРИТ. Среди госпитализированных больных в Европе и США доля пациентов с ТВП составляет от 6,6 до 16,7%.

Несмотря на успехи, достигнутые в АБТ, респираторной поддержке и терапии сепсиса, летальность среди больных с ТВП составляет от 21 до 58%. Согласно данным статистики США, среди всех причин летальности ВП занимает 8-е место, а общая доля смертей от ВП среди всех смертей в 2004 г. составляла 0,3%.

Основной причиной смерти больных с ТВП являются рефрактерная гипоксемия, СШ и полиорганная недостаточность (ПОН). В проспективных исследованиях основными факторами, ассоциированными с неблагоприятным прогнозом больных с ТВП, были: возраст старше 70 лет, проведение ИВЛ, двусторонняя локализация пневмонии, сепсис и инфицирование *P. aeruginosa*.

Выполненный в ЛПУ Екатеринбурга анализ причин летальных исходов лечения 523 пациентов с ТВП показал, что существенными отягощающими факторами являлись алкоголизм и несвоевременное обращение за медицинской помощью.

Больные с ТВП нуждаются в длительном стационарном лечении и требуют достаточно дорогостоящей терапии. Например, в США больные с ТВП в ОРИТ по сравнению с пациентами ВП, госпитализированными в общие палаты, обычно проводят в стационаре 23 дня (против 6 дней), а расходы на их лечение составили 21 144 дол. США (против 7500 дол. США соответственно).

Согласно результатам недавних наблюдательных исследований, в последние годы в развитых странах мира отмечено повышение числа госпитализаций по поводу ТВП, что связано с увеличением доли пожилых людей в общей популяции. Среди пожилых также отмечен рост числа госпитализаций в ОРИТ и летальности от ВП.

4. Определение

Под ВП следует понимать острое заболевание, возникшее во внебольничных условиях (т.е. вне стационара или позднее 4 нед после выписки из него, или диагностированное в первые 48 ч от момента госпитализации), сопровождающееся симптомами инфекции нижних отделов дыхательных путей (лихорадка, кашель, выделение мокроты, возможно гнойной, боль в грудной клетке, одышка) и рентгенологическими признаками «свежих» очагово-инfiltrативных изменений в легких при отсутствии очевидной диагностической альтернативы.

ТВП – это особая форма пневмонии, характеризующаяся выраженной ДН, как правило, в сочетании с признаками сепсиса и органной дисфункции. С клинической точки зрения понятие ТВП носит контекстуальный характер, поэтому не существует ее единого определения. ВП может рассматриваться как тяжелая в слу-

чае высокого риска летального исхода, необходимости госпитализации больного в ОРИТ, декомпенсации (или ее высокой вероятности) сопутствующей патологии, а также неблагоприятного социального статуса больного.

Оценка прогноза

ТВП чаще всего ассоциируется с заболеванием, характеризующимся крайне неблагоприятным прогнозом. Высокие показатели летальности и серьезный прогноз объединяют ТВП с таким актуальным заболеванием, требующим оказания интенсивной помощи, как острый инфаркт миокарда.

Для оценки риска неблагоприятного исхода при ВП могут использоваться разнообразные критерии и шкалы, из которых наиболее распространенными в настоящее время являются индекс тяжести пневмонии (PSI) или шкала PORT (Pneumonia Outcomes Research Team), а также шкалы CURB/CRB-65.

PSI/шкала PORT

Содержит 20 клинических, лабораторных и рентгенологических признаков ВП. Класс риска определяется путем стратификации больного в одну из пяти групп. Для этого используется сложная двухступенчатая система подсчета баллов, которая основана на анализе значимых с точки зрения прогноза демографических, клинико-лабораторных и рентгенологических признаков (Приложение 1).

В ходе разработки и дальнейшей валидации шкалы исследователи установили, что показатели летальности составляют: для I класса – 0,1–0,4%; II класса – 0,6–0,7%; III класса – 0,9–2,8%; IV класса – 8,2–9,3%. Максимальными (27,0–31,1%) являются показатели летальности пациентов с ВП, относящихся к V классу риска.

PSI/шкала PORT широко используется при оценке риска летального исхода у пациентов с ВП в странах Северной Америки.

Уровни доказательств	Описание
1++	Метаанализы высокого качества, систематические обзоры рандомизированных контролируемых клинических исследований (РКИ) или РКИ с очень низким риском систематических ошибок
1+	Качественно проведенные метаанализы, систематические обзоры или РКИ с низким риском систематических ошибок
1-	Метаанализы систематические, или РКИ с высоким риском систематических ошибок
2++	Высококачественные систематические обзоры исследований «случай–контроль» или когортных исследований. Высококачественные обзоры исследований «случай–контроль» или когортных исследований с очень низким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинно-следственной связи
2+	Хорошо проведенные исследования «случай–контроль» или когортные исследования со средним риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинно-следственной связи
2-	Исследования «случай–контроль» или когортные исследования с высоким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинно-следственной связи
3	Неаналитические исследования (например, описания случая, серии случаев)
4	Мнение экспертов

Сила	Описание
A	По меньшей мере один метаанализ, систематический обзор или РКИ, оцененные как 1++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие устойчивость результатов или Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 1+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов
B	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 2++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов или Экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 1++ или 1+
C	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 2+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов или Экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 2++
D	Доказательства уровня 3 или 4 или Экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 2+

Ограничения шкалы:

- Трудоемкость, требует использования ряда биохимических параметров, которые рутинно определяются не во всех ЛПУ РФ.
- Не всегда точно позволяет установить показания для направления больного в ОРИТ.
- Характерна гипердиагностика ТВП у пациентов пожилого возраста и гиподиагностика у молодых людей, не страдающих сопутствующей патологией.
- Не учитывает социальные факторы и ряд значимых сопутствующих заболеваний, например, наличие ХОБЛ или некоторые иммунные нарушения.

Шкала CURB/CRB-65

Шкала CURB-65 – это более простой подход оценки риска неблагоприятного исхода при ВП, который предлагает анализировать лишь 5 признаков:

- 1) нарушение сознания, обусловленное пневмонией;
- 2) повышение уровня азота мочевины более 7 ммоль/л;
- 3) тахипноэ 30/мин и более;
- 4) снижение систолического артериального давления (САД) менее 90 мм рт. ст. или диастолического АД 60 и менее мм рт. ст.;
- 5) возраст больного 65 лет и старше.

Наличие каждого признака оценивается в 1 балл, общая сумма может варьировать от 0 до 5 баллов, причем риск летального исхода возрастает по мере увеличения общей суммы баллов (Приложение 1). CRB-65 отличается отсутствием в критериях оценки лабораторного параметра – азота мочевины, что упрощает использование данной шкалы у амбулаторных больных/в приемном отделении ЛПУ.

CURB/CRB-65 наиболее популярны при оценке риска летального исхода и выбора места лечения пациентов с ВП в странах Европы.

Ограничения шкал:

- Не учитывают важные показатели, характеризующие ДН (например, уровень оксигенации).
- Не позволяют оценить необходимость госпитализации в ОРИТ.
- Не учитывают декомпенсацию сопутствующей патологии вследствие ВП.
- Не учитывают социальные факторы и сопутствующие заболевания.
- Невысокая информативность при определении прогноза у пациентов пожилого возраста.

Необходимость госпитализации в ОРИТ

Наиболее эффективным инструментом для выработки показаний к направлению в ОРИТ являются рекомендации IDSA/ATS (Американского торакального общества и Американского общества инфекционных болезней), а также шкала SMART-COP, максимально учитывающие проявления сепсисиндуцированной органной дисфункции и дыхательные расстройства.

Критерии IDSA/ATS

Основаны на использовании двух «больших» и девяти «малых» критериев ТВП (табл. 3). Наличие одного «большого» или трех «малых» критериев является показанием к госпитализации пациента в ОРИТ.

Шкала SMART-COP

Данная шкала разработана Австралийской рабочей группой по ВП, основана на оценке тяжести ВП путем выявления пациентов, нуждающихся в интенсивной респираторной поддержке и инфузии вазопрессоров с целью поддержания адекватного уровня АД. Шкала SMART-COP предусматривает балльную оценку клинических, лабораторных, физических и рентгенологических признаков с

определением вероятностной потребности в указанных выше интенсивных методах лечения.

Описание шкалы SMART-COP представлено в Приложении 1. В соответствии с данной шкалой ВП определяется как тяжелая при наличии 5 баллов и более, при этом 92% пациентов с суммой баллов 3 и более нуждаются в ИВЛ. Существует модифицированный вариант шкалы SMRT-CO, который не требует определения таких параметров, как уровень альбумина, PaO₂ и pH артериальной крови.

Шкала SMART-COP при оценке потребности в направлении пациентов в ОРИТ не уступает критериям IDSA/ATS.

Другие шкалы, такие как SCAP, CORB или REA-ICU, используют в различных вариациях «малые» критерии ATS и/или дополнительные показатели, такие как низкий уровень pH артериальной крови, альбумина, тахикардию или гипонатриемию. Эти шкалы позволяют диагностировать ТВП с такой же точностью, как критерии IDSA/ATS, однако менее изучены и требуют дополнительной валидации.

Декомпенсация (или высокий риск декомпенсации) сопутствующей патологии

Существенный вклад в высокие показатели летальности при ВП вносит обострение или прогрессирование сопутствующих заболеваний. Несмотря на то что шкала PSI содержит указания на ряд заболеваний, в большинстве руководств сопутствующая патология не рассматривается в качестве прогностического фактора ТВП. Это приводит к большому разрыву между существующими шкалами и реальной клинической практикой.

Сопутствующие заболевания почек, печени, сердца, центральной нервной системы, злокачественные новообразования и СД оказывают независимое отрицательное влияние на прогноз при ТВП. В основе этого лежит провокация ТВП острого системного воспаления и усиление процессов гиперкоагуляции.

Декомпенсация внелегочной хронической патологии наблюдается в 40% случаев пневмонии, требующей госпитализации, причем у 1/2 больных признаки органной дисфункции отмечаются уже в первые сутки заболевания. Острые кардиальные нарушения чаще наблюдаются у больных, имеющих хроническую сердечно-сосудистую патологию (относительный риск – 4,3), и риск их возникновения коррелирует с классом шкалы PSI (37–43% при классах IV–V). Максимальный риск сердечно-сосудистых событий наблюдается в первые 24 ч с момента госпитализации. **Таким образом, рутинный подход к больному с ВП должен включать строгую оценку сопутствующих заболеваний, а выявление обострения (декомпенсации) должно рассматриваться в качестве маркера ТВП, требующего интенсивного мониторинга.**

Отягощенный социальный статус

Несмотря на единодушные большинство экспертов о необходимости учета социальных факторов при выборе места лечения больного с ВП, лишь единичные работы посвящены изучению этой сложной проблемы. Низкий социально-экономический статус повышает вероятность госпитализации при ВП более чем в 50 раз даже среди пациентов, формально относящихся к группе низкого риска летального исхода (менее 5%).

Несколько исследований, недавно проведенных в Европе, показали, что плохой прогноз ТВП у больных, проживающих в домах престарелых, обусловлен низкими показателями функционального статуса вследствие тяжелых, а иногда и сочетанных заболеваний. Поэтому неэффективность лечения чаще обусловлена очевидными или скрытыми ограничениями к проведению интенсивной терапии, чем присутствием полирезистентного или редкого возбудителя.

Для выделения этой важной группы больных должна использоваться оценка функционального статуса, предпоч-

Таблица 3. IDSA/ATS критерии ТВП

«Большие» критерии:

- Выраженная ДН, требующая ИВЛ
- СШ (необходимость введения вазопрессоров)

«Малые» критерии:*

- ЧДД ≥ 30 /мин
- $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 250$
- Мультилобарная инфильтрация
- Нарушение сознания
- Уремия (остаточный азот мочевины** 20 мг/дл и более)
- Лейкопения (лейкоциты менее $4 \times 10^9/\text{л}$)
- Тромбоцитопения (тромбоциты менее $100 \times 10^12/\text{л}$)
- Гипотермия ($< 36^\circ\text{C}$)
- Гипотензия, требующая интенсивной инфузионной терапии

*Могут учитываться дополнительные критерии – гипогликемия (у пациентов без СД), гипонатриемия, не объяснимы другими причинами метаболический ацидоз/повышение уровня лактата, цирроз, аспления, передозировка/резкое прекращение приема алкоголя у зависимых пациентов.

**Остаточный азот мочевины = мочевины, ммоль/л/2, 14.

тительно с помощью валидированных шкал, таких как оценка повседневной активности или оценка общего состояния по критериям Всемирной организации здравоохранения.

5. Этиология

Описано более ста микроорганизмов (бактерии, вирусы, грибы, простейшие), которые при определенных условиях могут являться возбудителями ВП. Однако большинство случаев заболевания ассоциируется с относительно небольшим кругом патогенов. **К числу наиболее актуальных «типичных» бактериальных возбудителей ТВП относятся *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*), энтеробактерии – *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) и др., *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*).**

У некоторых категорий пациентов – недавний прием системных АМП, длительная терапия системными ГКС в фармакодинамических дозах, муковисцидоз, вторичные бронхоэктазы – в этиологии ТВП существенно возрастает актуальность *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*).

Среди «атипичных» возбудителей при тяжелом течении ВП наиболее часто выявляется *Legionella pneumophila* (*L. pneumophila*), меньшую актуальность представляют *Mycoplasma pneumoniae* (*M. pneumoniae*) и *Chlamydia pneumoniae* (*C. pneumoniae*).

Значимость анаэробов, колонизирующих полость рта и верхние дыхательные пути, в этиологии ТВП до настоящего времени окончательно не определена, что в первую очередь обусловлено ограничениями традиционных культуральных методов исследования респираторных образцов. Вероятность инфицирования анаэробами может возрастать у лиц с доказанной или предполагаемой аспирацией, обусловленной эпизодами нарушения сознания при судорогах, некоторых неврологических заболеваниях (например, инсульт), дисфагии, заболеваниях, сопровождающихся нарушением моторики пищевода.

Частота встречаемости других бактериальных возбудителей – *Chlamydia psittaci* (*C. psittaci*), *Streptococcus pyogenes*, *Bordetella pertussis* (*B. pertussis*) и других – обычно не превышает 2–3%, а поражения легких, вызванные эндемичными микросцистами (*Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis* и др.), в РФ встречаются чрезвычайно редко.

ТВП могут вызывать респираторные вирусы, наиболее часто вирусы гриппа, коронавирусы, риносинцитиальный вирус (РС-вирус), метапневмовирус человека, бокавирус человека. В большинстве случаев инфекции, вызываемые группой респираторных вирусов, характеризуются нетяжелым течением и носят самоограничивающийся характер, однако у лиц пожилого и старческого возраста при наличии сопутствующих брон-

холегочных, сердечно-сосудистых заболеваний или вторичного иммунодефицита они могут ассоциироваться с развитием тяжелых, угрожающих жизни осложнений.

Рост актуальности вирусной пневмонии в последние годы обусловлен появлением и распространением в популяции пандемического вируса гриппа А/Н1N1pdm2009, способного вызывать первичное поражение легочной ткани и развитие быстро прогрессирующей ДН.

Различают первичную вирусную пневмонию (развивается в результате непосредственного вирусного поражения легких, характеризуется быстро прогрессирующим течением с развитием выраженной ДН) и вторичную бактериальную пневмонию, которая может сочетаться с первичным вирусным поражением легких или быть самостоятельным поздним осложнением гриппа. Наиболее частыми возбудителями вторичной бактериальной пневмонии у пациентов с гриппом являются *S. aureus* и *S. pneumoniae*. Частота выявления респираторных вирусов у пациентов с ВП носит выраженный сезонный характер и возрастает в холодное время года.

При ВП может выявляться ко-инфекция двумя и более возбудителями, она может быть вызвана как ассоциацией различных бактериальных возбудителей, так и их сочетанием с респираторными вирусами. Частота встречаемости ВП, вызванной ассоциацией возбудителей, варьирует от 3 до 40%; по данным ряда исследований, ВП, вызванная ассоциацией возбудителей, имеет тенденцию к более тяжелому течению и худшему прогнозу.

Необходимо отметить, что частота встречаемости различных возбудителей ТВП может существенно варьировать в зависимости от географической локализации, сезона и профиля пациентов. Кроме того, вероятность инфицирования тем или иным возбудителем определяется наличием соответствующих факторов риска (табл. 4), а также методов исследования, использовавшихся для микробиологической диагностики.

Частота выявления различных возбудителей ВП среди пациентов, госпитализированных в ОРИТ, по результатам исследований в странах Европы представлена в табл. 5.

Российские данные по этиологии ТВП остаются немногочисленными. Однако в целом они подтверждают закономерности, выявленные в зарубежных исследованиях. В ходе небольшого исследования, выполненного в Смоленске, самым частым бактериальным возбудителем ВП у лиц с тяжелым течением заболевания являлся *S. pneumoniae*, далее следовали энтеробактерии (см. рисунок). В исследовании этиологии фатальных ВП (исследовался аутопсийный материал) наиболее частыми бактериальными возбудителями являлись *K. pneumoniae*, *S. aureus* и *S. pneumoniae* – 31,4, 28,6, 12,9% от всех выделенных изолятов соответственно.

Для некоторых микроорганизмов (*Streptococcus viridans*, *Staphylococcus epidermidis* и другие коагулазанегативные стафилококки, *Enterococcus spp.*, *Neisseria spp.*, *Candida spp.*) не характерно развитие бронхолегочного воспаления. Их выделение из мокроты у пациентов без выраженного иммунодефицита с высокой степенью вероятности свидетельствует о контаминации материала микрофлорой верхних отделов дыхательных путей.

Необходимо отметить тот факт, что, несмотря на расширение возможностей для микробиологической диагностики, примерно у 1/2 пациентов с ТВП этиологический диагноз остается неустановленным.

6. Резистентность возбудителей к АМП

С точки зрения выбора режимов эмпирической АМП при ТВП наибольшее клиническое значение представляет локальный мониторинг антибиотико-резистентности *S. pneumoniae* и *H. influenzae*.

S. pneumoniae

Актуальной проблемой в мире является распространение среди пневмококков изолятов со сниженной чувствительностью к β -лактамам АМП (в первую очередь пенициллинам) и рост устойчивости к макролидам. Отличительной чертой РФ является высокий уровень резистентности *S. pneumoniae* к тетрациклинам и ко-тримоксазолу, что может быть связано с неоправданно высокой частотой их применения для лечения респираторных инфекций в XX – начале XXI вв.

Данные мониторинга чувствительности клинических штаммов *S. pneumoniae* в РФ, выделенные у пациентов с внебольничными респираторными инфекциями в рамках многоцентровых исследований ЦЕРЕБРУС и ПеГАС, представлены в табл. 6.

С 2008 г. в рекомендациях Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI) США пересмотрены контрольные значения минимальной подавляющей концентрации (МПК) пенициллина G для пневмококка, которые при парентеральном введении препарата в отношении неменингеальных изолятов составляют 2 и менее (чувствительные), 4 (умеренно резистентные) и 8 мг/л и более (резистентные) соответственно.

Изменение критериев чувствительности *S. pneumoniae* к пенициллину обусловлено результатами фармакодинамических и клинических исследований, демонстрирующих высокую эффективность препарата при внутривенном введении в дозе 12 млн ЕД/сут в отношении *S. pneumoniae* с МПК ≤ 2 мг/л, а также сохранение эффективности в отношении умеренно резистентных изолятов (МПК 4 мг/л) при использовании высоких доз (18–24 млн ЕД/сут).

Как показывает многоцентровое исследование ЦЕРЕБРУС, уровень устойчивости пневмококков к пенициллину и аминопенициллинам в РФ остается низким (2,0 и 1,4% нечувствительных изолятов соответственно). Частота выявления *S. pneumoniae*, резистентных к цефтриаксону, составляет 1,8%, а доля умеренно резистентных – 0,9%. Все пневмококки, включая пенициллинорезистентные (ПРП), сохраняли чувствительность к цефтаролину, который проявлял наиболее высокую активность в отношении данного возбудителя *in vitro* (см. табл. 6).

Резистентность *S. pneumoniae* к эритромицину составила 8,4%; большинство макролидорезистентных *S. pneumoniae* демонстрировали устойчивость к клиндамицину, что

Таблица 4. Частота выявления различных возбудителей ВП у пациентов, госпитализированных в ОРИТ (по данным исследований в Европе)

Возбудитель	Частота выявления, %
<i>S. pneumoniae</i>	28
<i>Legionella</i> spp.	12
<i>Enterobacteriaceae</i>	9
<i>S. aureus</i>	9
<i>H. influenzae</i>	7
<i>C. burnetii</i>	7
<i>P. aeruginosa</i>	4
<i>C. pneumoniae</i>	4
Респираторные вирусы	3
<i>M. pneumoniae</i>	2
Не установлен	45

может свидетельствовать о преобладании в РФ MLSB-фенотипа резистентности, обусловленного модификацией мишени и определяющего устойчивость *S. pneumoniae* ко всем макролидам, включая 16-членные, и существенное повышение значений МПК.

Высокую активность в отношении *S. pneumoniae* проявляли линезолид, респираторные фторхинолоны.

Уровень устойчивости пневмококков к тетрациклину, несмотря на существенное сокращение использования данной группы АМП в РФ в последние годы, остается высоким (33,1% нечувствительных изолятов).

H. influenzae

Наибольшее клиническое значение в мире имеет рост устойчивости *H. influenzae* к аминопенициллинам, который чаще всего обусловлен продукцией β -лактамаз, гидролизующих данную группу АМП.

Как показывает исследование ПеГАС III, уровень устойчивости к аминопенициллинам среди клинических штаммов *H. influenzae*, выделенных в РФ у пациентов с внебольничными респираторными инфекциями, остается невысоким (2,8% нечувствительных изолятов), не выявлено устойчивых штаммов к ингибиторозащищенным аминопенициллинам (табл. 7).

Таблица 5. Сопутствующие заболевания/факторы риска, связанные с определенными возбудителями ВП

Заболевание/фактор риска	Вероятные возбудители
ХОБЛ/курение	<i>H. influenzae</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>M. catarrhalis</i> , <i>Legionella</i> spp., <i>P. aeruginosa</i> (тяжелая ХОБЛ)
Декомпенсированный СД	<i>S. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i> , энтеробактерии
Эпидемия гриппа	Вирус гриппа, <i>S. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>H. influenzae</i>
Алкоголизм	<i>S. pneumoniae</i> , анаэробы, энтеробактерии (чаще <i>K. pneumoniae</i>)
Подтвержденная или предполагаемая аспирация	Энтеробактерии, анаэробы
Бронхоэктазы, муковисцидоз	<i>P. aeruginosa</i> , <i>B. cepacia</i> , <i>S. aureus</i>
Использование внутривенных наркотиков	<i>S. aureus</i> , анаэробы, <i>S. pneumoniae</i>
Контакт с кондиционерами, увлажнителями воздуха, системами охлаждения воды, недавнее (2 нед и менее) морское путешествие/проживание в гостинице	<i>Legionella</i> spp.
Тесный контакт с птицами	<i>C. psittaci</i>
Тесный контакт с домашними животными (работа на ферме)	<i>C. burnetii</i>
Коклюшеподобный кашель более 2 нед	<i>B. pertussis</i>
Локальная бронхиальная обструкция (например, бронхогенная карцинома)	Анаэробы, <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>S. aureus</i>
Пребывание в домах престарелых	<i>S. pneumoniae</i> , энтеробактерии, <i>H. influenzae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>C. pneumoniae</i> , анаэробы
Вспышка заболевания в организованном коллективе	<i>S. pneumoniae</i> , <i>M. pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i> , вирус гриппа



Высокую активность в отношении *H. influenzae* сохраняют цефалоспорины III поколения; не выявлено изолятов, устойчивых к фторхинолонам (см. табл. 7). Наиболее высокий уровень резистентности *H. influenzae* зарегистрирован к ко-тримоксазолу (32,8% нечувствительных изолятов).

Несмотря на общие тенденции, профиль устойчивости респираторных возбудителей может отличаться в отдельных регионах, поэтому при выборе препаратов наиболее целесообразно руководствоваться локальными данными резистентности микроорганизмов к АМП. Кроме того, необходимо учитывать индивидуальные факторы риска выявления антибиотикорезистентных возбудителей.

Факторами риска выявления ПРП являются возраст старше 65 лет, недавняя (3 мес и менее) терапия β-лактамами АМП, серьезные хронические сопутствующие заболевания, алкоголизм, иммунодефицит или иммуносупрессивная терапия, тесный контакт с детьми, посещающими дошкольные учреждения. Частота встречаемости ПРП увеличивается при недавнем использовании макролидов и ко-тримоксазола.

Вероятность инфицирования макролидорезистентными *S. pneumoniae* возрастает у пожилых пациентов, при применении данной группы АМП в ближайшие 3 мес, недавнем использовании пенициллинов или ко-тримоксазола, ВИЧ-инфекции, тесном контакте с лицами, колонизированными резистентными изолятами.

Ключевым фактором риска выявления резистентных к фторхинолонам *S. pneumoniae* является их неоднократное использование в анамнезе.

Потенциальной проблемой, способной оказать влияние на стратегию эмпирической АБТ ТВП, является распространение во внебольничных условиях метициллино-резистентных *S. aureus* (MRSA). Для некоторых стран актуаль-

ность представляют так называемые внебольничные MRSA (CA-MRSA), которые характеризуются высокой вирулентностью, обусловленной, в частности, продукцией лейкоцидина Пантона–Валентина. Инфицирование CA-MRSA нередко регистрируется у молодых ранее здоровых лиц, характеризуется развитием тяжелой некротизирующей пневмонии, серьезных осложнений (пневмоторакс, абсцессы, эмпиема плевры, лейкопения и др.) и высокой летальностью. CA-MRSA устойчивы к β-лактамам АМП, но, как правило, сохраняют чувствительность к другим классам АМП (линкозамиды, фторхинолоны, ко-тримоксазол).

Актуальность проблемы CA-MRSA для РФ на данный момент неясна. Исследования молекулярной эпидемиологии *S. aureus* свидетельствуют о том, что для РФ характерно распространение во внебольничных условиях не CA-MRSA, а типичных нозокомиальных штаммов MRSA.

Распространенность MRSA среди взрослых с ТВП в РФ, по-видимому, не велика, хотя этот вопрос требует дополнительного изучения. Факторами риска инфицирования MRSA являются колонизация или инфекция, вызванная данным возбудителем в анамнезе, недавно перенесенные оперативные вмешательства, госпитализации или пребывание в доме престарелых, наличие постоянного внутривенного катетера, диализ, предшествующая АБТ.

Еще одна потенциальная угроза обусловлена возможным распространением во внебольничных условиях среди представителей семейства *Enterobacteriaceae* изолятов, вырабатывающих β-лактамазы расширенного спектра (БЛРС), что определяет их нечувствительность к цефалоспорином III–IV поколения, а также рост устойчивости энтеробактерий к ингибиторозащищенным аминопенициллинам и фторхинолонам, которые являются препаратами первого ряда для эмпирической терапии ТВП. Такая тенденция в РФ прослеживается в отношении возбудителей внебольничных инфекций мочевыводящих путей, но пока не исследована у пациентов с ВП.

7. Особенности патогенеза

По патогенезу ТВП существенно не отличается от заболевания нетяжелого течения. Основным путем инфицирования респираторных отделов легких при ВП является аспирация содержимого ротоглотки, реже наблюдается ингаляция микробного аэрозоля, крайне редко встречаются гематогенное или непосредственное распространение микроорганизмов из внелегочных очагов инфекции.

Причинами развития ВП при аспирации содержимого ротоглотки является снижение эффективности защитных механизмов макроорганизма, в частности, механизмов самоочищения трахеобронхиального дерева, при этом попадающие в нижние дыхательные пути микроорганизмы при определенных условиях (высокая вирулентность, массивность дозы) могут вызывать воспаление.

Таблица 6. Чувствительность клинических изолятов *S. pneumoniae* к АМП в РФ: по данным многоцентрового исследования ЦЕРЕБ-РУС, 2008–2012 гг. (n=706)

Название АМП	Распределение изолятов по категориям			МПК, мг/л	
	Ч, %	УР, %	Р, %	50%	90%
Бензилпенициллин	98,0	1,7	0,3	0,03	0,25
Амоксициллин	98,6	1,3	0,1	0,03	0,125
Цефтриаксон	97,3	0,9	1,8	0,015	0,25
Цефтаролин	100,0	0	0	0,008	0,03
Эритромицин	90,8	0,8	8,4	0,03	0,25
Клиндамицин	93,2	0,1	6,7	0,03	0,06
Левифлоксацин	100,0	0	0	0,50	1,0
Тетрациклин	66,9	3,1	30,0	0,25	16,0
Линезолид	100,0	0	0	0,50	0,5

Примечание. Ч – чувствительные, УР – умеренно резистентные, Р – резистентные (критерии CLSI, 2013 г.).

Причины, обуславливающие при прочих равных условиях развитие тяжелого течения заболевания, окончательно неясны. Как показывают исследования, это может быть связано как с возбудителем, так и с особенностями пациента. Со стороны микроорганизма ключевое значение имеет наличие определенных факторов вирулентности (например, продукция лейкоцидина Пантона–Валентина CA-MRSA) и механизмов защиты от действия иммунной системы (например, полисахаридная капсула *S. pneumoniae*, затрудняющая фагоцитоз), а также уровень микробной нагрузки.

Со стороны макроорганизма **риск ТВП, помимо известных факторов (сопутствующие заболевания бронхолегочной системы, злоупотребление алкоголем, дефицит питания и др.), возрастает при наличии ряда генетически обусловленных дефектов со стороны иммунной системы.**

У пациентов с легионеллезной пневмонией выявлено снижение активности маннозосвязывающего лектина, важного фактора врожденного иммунитета. Некоторые полиморфизмы гена FCGR2A определяют предрасположенность к инвазивным пневмококковым инфекциям, включая развитие ТВП с бактериемией, а гена IFITM3, играющего важную роль в ограничении репликации вирусов, ответственны за тяжелое течение гриппа при инфицировании H1N1pdm2009.

8. Диагностика

Клиническая диагностика

При подозрении на ТВП необходимо составить индивидуальный план обследования больного. Это обусловлено тем, что классические признаки пневмонии (острая лихорадка в начале заболевания, кашель с мокротой, характерные изменения при перкуссии и аускультации, лейкоцитоз и др.) у многих пациентов могут отсутствовать. **Учитывая быстрое прогрессирование заболевания и неблагоприятный прогноз, необходимо в кратчайшие сроки с момента подозрения на наличие ТВП предпринять усилия, направленные на подтверждение/исключение диагноза.**

Диагностика ТВП включает:

- сбор эпидемиологического анамнеза;
- идентификацию пневмонии;
- выявление сепсиса и ПОН;
- выявление острой ДН;
- оценку сопутствующей патологии (исключение обострения или декомпенсации сопутствующих заболеваний).

Идентификация пневмонии

ТВП манифестирует респираторными симптомами, включающими лихорадку, острый кашель (с мокротой или без нее), одышку и боль в грудной клетке. Важные симптомы, указывающие на обостре-

мость срочного оказания интенсивной терапии, могут быть обусловлены системными проявлениями сепсиса, ДН либо признаками обострения/декомпенсации хронических сопутствующих заболеваний.

Необходимо иметь в виду, что как минимум 30% больных с ТВП до поступления в стационар начинают прием АМП. Это приводит к изменению классической картины заболевания и возможному появлению симптомов, связанных с нежелательными лекарственными реакциями (НЛР).

Большинство исследований указывает на то, что отсутствие «находок» при аускультации (локально выслушиваемое бронхиальное дыхание, фокус мелкопузырчатых хрипов или крепитации) существенно снижает вероятность пневмонии как основного диагноза. В то же время результаты исследований, включавшие анализ большой базы данных пациентов с ТВП, приводят к заключению об отсутствии симптомов и их комбинаций, а также анамнестических сведений, которые позволяют как безошибочно установить диагноз ВП, так и наоборот – исключить его.

Однако указанные ограничения не исключают ценности тщательно собранного анамнеза, жалоб и полноценного осмотра больного. Помимо помощи в установлении диагноза это может быть полезным с точки зрения уточнения этиологии ТВП.

Выявление сепсиса и ПОН

Сепсис – патологический процесс, осложняющий течение пневмонии, основным содержанием которого является неконтролируемый выброс эндогенных медиаторов с последующим развитием воспаления и органно-системных повреждений на удалении от первичного очага.

Определение синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) и классификация сепсиса, предложенная в 1992 г. Международной согласительной конференцией ACCP/SCCM, представлена в табл. 8.

Необходимо отметить, что сепсис, тяжелый сепсис и СШ не являются отдельными патологическими состояниями, а представляют стадии развития одного процесса. Летальность при сепсисе составляет 10–36%, тяжелом сепсисе – 18–52%, СШ – 46–82%.

Бактериемия является одним из возможных, но не обязательных проявлений сепсиса. Диссеминация микроорганизма может отсутствовать или быть кратковременной. Однако этот кратковременный контакт способен запустить выброс провоспалительных цитокинов на удалении от очага инфекции.

Для оценки сепсис-ассоциированной органной недостаточности целесообразно использовать шкалу SOFA (Sepsis-related organ failure assessment); Приложение 1. Шкала SOFA позволяет определять в количественном выражении тяжесть органно-системной дисфункции; нулевое значение по шкале SOFA указывает на ее отсутствие.

Таблица 7. Чувствительность клинических изолятов *H. influenzae* к АМП в РФ: по данным многоцентрового исследования ПегАС III, 2006–2009 гг. (n=433)

Название АМП	Распределение изолятов по категориям			МПК, мг/л	
	Ч, %	УР, %	Р, %	50%	90%
Амоксициллин	97,2	1,6	1,2	0,25	1,0
Амоксициллин/клавуланат	100,0	0	0	0,25	0,5
Цефтриаксон	100,0	0	0	0,03	0,03
Левифлоксацин	100,0	0	0	0,03	0,03
Моксифлоксацин	100,0	0	0	0,015	0,03
Азитромицин	100,0	0	0	0,5	1,0
Кларитромицин	99,5	0,5	0	4,0	8,0
Тетрациклин	96,2	0,5	3,3	0,25	0,5
Ко-тримоксазол	67,2	8,7	24,1	0,125	16,0

Примечание. Ч – чувствительные, УР – умеренно резистентные, Р – резистентные (критерии CLSI, 2013 г.).

Выявление острой ДН

ДН – состояние человека, при котором в условиях покоя при дыхании воздухом парциальное напряжение кислорода в артериальной крови (PaO₂) становится менее 60 мм рт. ст. или парциальное напряжение углекислого газа (PaCO₂) превышает 45 мм рт. ст. При ТВП развивается гипоксемическая (паренхиматозная) ДН.

Она может появиться в течение нескольких часов, и за это время не успевают включиться компенсаторные механизмы со стороны системы дыхания, кровообращения, кислотно-основного состояния крови.

Острая ДН характеризуется глубокой гипоксемией, трудной корригируемой кислородотерапией, респираторным алкалозом. Признаками гипоксемической острой ДН являются диспноэ, тахипноэ, рентгенологические признаки массивной альвеолярной инфильтрации, крепитация.

Гиперкапния появляется при дальнейшем прогрессировании патологического процесса, например, при развитии утомления дыхательных мышц или массивного плеврита.

Клинические признаки прогрессирующей ДН:

- нарушение дыхания (одышка, постепенное уменьшение объема дыхания);
- нарастающая неврологическая симптоматика (безразличие, агрессивность, возбуждение, заторможенность, кома);
- сердечно-сосудистые нарушения (тахикардия, стойкое повышение АД при гиперкапнии, декомпенсация сердечной деятельности).

Рентгенологическая диагностика

Лучевое исследование больных с известной или предполагаемой ВП направлено на выявление признаков воспалительного процесса в легких и возможных его осложнений, а также оценку их динамики под влиянием выбранного лечения. Большое значение также имеет дифференциальная диагностика выявленных в легких изменений с другими патологическими процессами, имеющими сходные с ТВП клинические проявления.

Лучевое исследование больных ТВП должно начинаться с обзорной рентгенографии органов грудной полости в передней прямой и боковой проекциях. При неизвестной локализации воспалительного процесса целесообразно выполнять снимок в правой боковой проекции. В практической работе полноформатная пленочная рентгенография часто заменяется крупнокадровой флюорографией или цифровой флюорографией, которая в этих случаях выполняется в аналогичных про-

екциях. У большинства пациентов флюорография позволяет подтвердить или исключить наличие воспалительного процесса в легочной ткани, особенно при распространении его на один или несколько бронхолегочных сегментов. При сомнительных результатах флюорографии целесообразно выполнение полноформатной рентгенографии.

Рентгеноскопия в настоящее время не является обязательной и тем более первичной методикой рентгенологического исследования больных ТВП. Применение рентгеноскопии ограничено клиническими ситуациями, в которых необходимо дифференцировать изменения в легочной ткани и скопления жидкости в плевральной полости. Изменение положения тела при рентгеноскопии позволяет выявить смещение свободного плеврального выпота и наметить место для выполнения плевральной пункции. Однако в настоящее время эта задача все чаще решается с помощью трансторакального УЗИ плевры и плевральной полости.

У 2–5% больных ВП рентгенологическая картина не типична или клинические проявления, сходные с пневмонией, обусловлены другим патологическим процессом. В этих случаях рентгенографическое исследование может быть дополнено рядом специальных методик, среди которых наибольшее клиническое значение имеет КТ.

Показания к КТ легких при предполагаемой ТВП:

1. У пациента с очевидной клинической симптоматикой пневмонии изменения в легких на рентгеновских снимках отсутствуют.
2. Нетипичные для ВП изменения на рентгенограммах – любые сомнения в правильности такой трактовки являются веским аргументом в пользу проведения КТ.
3. Рецидивирующая пневмония или затяжная пневмония, при которой длительность существования инфильтративных изменений в легочной ткани превышает 1 мес. В обоих случаях причиной повторного возникновения или длительного сохранения изменений в легочной ткани может являться стеноз крупного бронха, обусловленный в том числе злокачественным новообразованием.

УЗИ больных ТВП применяется для оценки состояния плевры и плевральной полости при развитии парапневмонических экссудативных плевритов. Другие методы лучевого исследования, в частности радионуклидное исследование, магнитно-резонансная томография, ангиография, не имеют практического значения в диагностике пневмонии.

Таблица 8. Критерии диагностики сепсиса и классификация ACCP/SCCM

Патологический процесс	Клинико-лабораторные признаки
ССВО – системная реакция организма на воздействие сильных различных раздражителей (инфекция, травма, операция и др.)	Характеризуется наличием <i>двух и более</i> признаков: <ul style="list-style-type: none"> • температура 38°С и более или 36°С и менее • ЧСС ≥ 90/мин • ЧДД > 20/мин или гипервентиляция (PaCO₂ ≤ 32 мм рт. ст.) • лейкоциты крови более 12 × 10⁹/л или менее 4 × 10⁹/л, или более 10% незрелых форм
Сепсис – синдром системной воспалительной реакции на инвазию микроорганизмов	Наличие очага инфекции и <i>двух и более</i> признаков ССВО
Тяжелый сепсис	Сепсис, сочетающийся с органной дисфункцией, гипотензией, нарушением тканевой перфузии. <i>Проявлением последней, в частности, являются повышение концентрации лактата, олигурия, острое нарушение сознания</i>
СШ	Тяжелый сепсис с признаками тканевой и органной гипоперфузии и артериальной гипотонией, не устраняющейся с помощью инфузионной терапии и требующей назначения катехоламинов
<i>Дополнительные определения</i>	
Синдром полиорганной дисфункции	Дисфункция по двум и более системам
Рефрактерный СШ	Сохраняющаяся артериальная гипотония, несмотря на адекватную инфузию, применение инотропной и вазопрессорной поддержки
Примечание здесь и далее в табл. 15. ЧСС – частота сердечных сокращений.	

Основной рентгенологический признак ВП – локальное снижение воздушности легочной ткани (инфильтрация) за счет накопления воспалительного экссудата в респираторных отделах. Изменения чаще носят односторонний характер, распространяются на один или два бронхолегочных сегмента. Рентгенологическая и КТ-картина ВП определяется типом инфильтрации легочной ткани и стадией воспалительного процесса.

Альвеолярный тип инфильтрации (консолидация) при пневмонии наблюдается при заполнении воспалительным экссудатом воздухосодержащих альвеол, альвеолярных мешков, альвеолярных ходов и респираторных бронхиол. В результате часть легочной ткани становится безвоздушной. Отличительной особенностью является средняя интенсивность тени уплотненного участка легкого, тканевая плотность при КТ, а также видимость в зоне уплотнения воздушных просветов бронхов (симптом воздушной бронхографии). Такой тип изменений определяется как плевропневмония. Плевропневмония чаще встречается при инфицировании бактериальными возбудителями, особенно пневмококком.

Интерстициальный тип инфильтрации (матовое стекло) наблюдается при заполнении воспалительным экссудатом межальвеолярных пространств. При рентгенологическом исследовании характеризуется низкой (малой) интенсивностью тени уплотненного участка. Более достоверно симптом матового стекла определяется при высокоразрешающей КТ легких – видимость стенок бронхов и элементов сосудистого рисунка в зоне инфильтрации. Такие пневмонические инфильтраты обычно определяются как интерстициальные. Обычно они не имеют отчетливой физической симптоматики и могут быть не видны при обычном рентгенологическом исследовании. Для выявления применяется КТ-исследование. Чаще интерстициальные пневмонические инфильтраты возникают при небактериальных пневмониях.

Очаговый тип инфильтрации отличается неоднородной структурой, состоящей из многочисленных полиморфных, центрилобулярных очагов с нечеткими контурами, часто сливающихся друг с другом. В основе данного типа инфильтрации лежит переход воспалительного процесса из мелких внутридольковых бронхов в окружающую их легочную ткань. Такие изменения определяются как бронхопневмония. Двухсторонние диффузные изменения могут возникать при небактериальной инфекции нижних дыхательных путей.

Обратное развитие воспалительного процесса связано со снижением интенсивности тени инфильтрации вплоть до полного ее исчезновения. Длительность обратного развития пневмонии может различаться в широких пределах, но обычно составляет 3–4 нед. Контрольное рентгенологическое и КТ-исследование в эти сроки позволяет выявить нормальную картину или остаточные изменения в легких в виде локальных участков уплотнения легочной ткани или деформации легочного рисунка при отсутствии клинических симптомов заболевания. Длительность сохранения остаточных изменений не влияет на продолжительность АБТ.

Большим с медленными разрешающейся (затяжной) пневмонией, при сохранении инфильтративных изменений более 1 мес, показано полноценное бронхологическое обследование, включающее КТ и фибробронхоскопию.

Локальный постпневмонический пневмосклероз обычно является случайной находкой при рентгенологическом исследовании. Диагноз устанавливается методом исключения других заболеваний при наличии пневмонии в анамнезе. Наиболее точная характеристика изменений возможна по данным КТ.

Этиологическая диагностика ТВП

Несмотря на то что большинству пациентов с ТВП АБТ назначается эмпирически, очень важно предпринять все усилия, направленные на выявление и идентификацию возбудителей и при возможности определение их чувствительности к АМП. Этиотропная терапия имеет ряд преимуществ как для пациента (улучшение исхода лечения, уменьшение риска НЛР), так и для ЛПУ в целом (снижение селекции антибиотикорезистентности, сокращение затрат).

Всем пациентам с ТВП рекомендуются культуральное исследование крови, бактериоскопия и бактериологическое исследование респираторного образца (мокрота, трахеальный аспират, образцы, получаемые при бронхоскопии) и экспресс-тесты по выявлению пневмококковой и легионеллезной антигенурии.

По показаниям может проводиться бактериологическое исследование других клинических образцов (например, плевральной жидкости) и использоваться другие методы исследования – иммуносерологические, ПЦР, направленные на выявление и идентификацию респираторных вирусов, «атипичных» и редко встречающихся «типичных» бактериальных возбудителей.

Культуральные методы исследования

Культуральное исследование крови проводится до начала АБТ, для проведения исследования производится получение двух образцов венозной крови из разных периферических вен. Общие правила получения крови для бактериологического исследования, хранения и транспортировки образцов в микробиологическую лабораторию представлены в Приложении 2.

Для культурального исследования крови предпочтительнее использование коммерческих флаконов с питательными средами. При получении образцов необходимо обращать особое внимание на предупреждение их контаминации микроорганизмами, находящимися на коже пациента и перчатках медицинского персонала, с целью снижения риска ложноположительных результатов.

У всех пациентов с продуктивным кашлем, не нуждающихся в ИВЛ, в как можно более ранние сроки с момента госпитализации (желательно до начала АБТ) целесообразно получение образца свободно отделяемой мокроты для культурального исследования. При непродуктивном кашле у пациентов с ТВП может быть предпринята попытка получения индуцированной мокроты, однако ее целесообразность в каждом конкретном случае должна определяться индивидуально.

В случае интубации и начала ИВЛ для культурального исследования вместо мокроты должен быть получен трахеальный аспират. Правила сбора, хранения и транспортировки респираторных образцов у пациентов с ВП представлены в Приложении 2.

Первый этап исследования мокроты предполагает бактериоскопию мазка, окрашенного по Граму, для оценки ее качества и пригодности для дальнейших исследований. Диагностический критерий качественной мокроты – наличие более 25 сегментоядерных лейкоцитов и не более 10 эпителиальных клеток в поле зрения при просмотре как минимум 20 полей зрения (под увеличением $\times 100$). При несоответствии критериям качественной мокроты дальнейшее культуральное исследование образца нецелесообразно, так как в этом случае изучаемый материал может быть значительно контаминирован содержимым ротовой полости.

Выявление в мазке большого количества грамположительных или грамотрицательных микроорганизмов с типичной морфологией (ланцетовидных грамположительных диплококков – *S. pneumoniae*; слабо окрашенных гра-

мотрицательных коккобацилл – *H. influenzae* и т.п.) может служить ориентиром для выбора эмпирической АБТ.

Культуральное исследование, предполагающее посев клинических образцов на селективные и дифференциально-диагностические среды и их последующую идентификацию с помощью различных методов (биохимические тесты, времяпролетная масс-спектрометрия), до настоящего времени остается основным методом диагностики ВП, вызванной *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, энтеробактериями, *S. aureus* и *P. aeruginosa*.

При подозрении на ВП, вызванную *S. aureus*, важное значение приобретает не только выделение и идентификация возбудителя, но и определение его чувствительности к оксациллину. Среди фенотипических методов детекции метициллинрезистентности наиболее часто используются тестирование дискодиффузионным методом с диском, содержащим 30 мкг цефокситина или 1 мг оксациллина, или скрининг на агаре Мюллера–Хинтона с добавлением 4% NaCl и оксациллина в концентрации 6 мг/л. Для подтверждения инфицирования MRSA разработаны коммерческие тест-системы, основанные на выявлении в клиническом материале гена *meсA* с помощью ПЦР.

Интерпретация результатов бактериоскопии и культурального исследования мокроты должна проводиться с учетом клинических данных, так как данный образец может быть контаминирован микрофлорой полости рта и верхних дыхательных путей.

При наличии плевральной выпота и условий безопасного проведения плевральной пункции (визуализация на латерограмме свободно смещаемой жидкости с толщиной слоя более 1,0 см) рекомендуется получение образца для бактериологического исследования (Приложение 2).

Фибробронхоскопия с целью получения инвазивных респираторных образцов (бронхоальвеолярный лаваж – БАЛ, биоптаты, полученные путем «защищенной» браш-биопсии) не является рутинным методом этиологической диагностики при ТВВП, ее проведение определяется клиническими показаниями. Культуральное исследование инвазивных респираторных образцов целесообразно у пациентов с подозрением на туберкулез, при наличии факторов риска инфицирования редкими и/или трудно выявляемыми другими методами возбудителями (например, *Pneumocystis jirovecii*, грибы), невозможности получения качественных неинвазивных респираторных образцов, неэффективности эмпирической АБТ.

Культуральное исследование респираторных образцов с целью выявления *Legionella* spp., несмотря на 100% специфичность метода, в рутинной практике не рекомендуется, так как является дорогостоящим и трудоемким методом, чувствительность метода существенно варьирует в зависимости от исследуемого материала (низкая при исследовании мокроты) и квалификации персонала.

Некультуральные методы исследования

Среди некультуральных методов этиологической диагностики ТВВП наибольшее значение имеет использование экспресс-тестов для выявления пневмококковой и легионеллезной антигенурии. Их ключевыми преимуществами являются быстрота получения результата, доступность клинического материала для исследования, возможность выполнения после начала АБТ без существенного снижения информативности (в отличие от культурального исследования).

Для экспресс-диагностики ВП, вызванной *S. pneumoniae*, наибольшее распространение в РФ получил иммунохроматографический тест, предусматривающий выявление пневмококкового клеточного полисахарида (С-полисахарида) в моче. Данный экспресс-тест демонстрирует приемлемую чувствительность (50–80%) и достаточно высокую специ-

фичность (более 90%) при ВП у взрослых по сравнению с культуральными методами. Его использование рекомендуется всем пациентам с ТВП, особенно при невозможности получения качественного респираторного образца и обследовании пациентов, получавших системную АБТ.

Для некультуральной диагностики ВП, вызванной *L. pneumophila* серогруппы I, разработаны иммунохроматографический тест и тест на основе иммуноферментного анализа (ИФА). Чувствительность иммунохроматографического теста для выявления *L. pneumophila* у пациентов с ВП составляет 70–95% (выше при тяжелом течении заболевания), специфичность достигает 95%.

Использование теста на легионеллезную антигенурию рекомендуется всем пациентам с ТВП. Отрицательный тест не исключает окончательно диагноза легионеллезной пневмонии, так как он не валидирован для выявления *L. pneumophila* других серогрупп и легионелл других видов. Однако, по данным эпидемиологических исследований, на долю *L. pneumophila* серогруппы I приходится не менее 80% случаев внебольничного легионеллеза.

Пневмококковый и легионеллезный иммунохроматографические экспресс-тесты остаются положительными в течение нескольких недель после перенесенного эпизода ВП, поэтому они имеют диагностическую ценность только при наличии клинических проявлений заболевания.

ПЦР не входит в стандарт диагностики легионеллезной ВП, но может быть рекомендована для исследования инвазивных респираторных образцов у больных с иммунодефицитом при подозрении на инфицирование другими видами *Legionella* spp. (не *L. pneumophila*), либо *L. pneumophila*, не относящимися к серогруппе I.

Для диагностики ВП, вызванной *M. pneumoniae* и *C. pneumoniae*, применяются ПЦР и ее модификации, в частности ПЦР в реальном времени (ПЦР-РТ), и серологические методы исследования. Для выявления *M. pneumoniae* и *C. pneumoniae* методом ПЦР предпочтительно исследовать клинический материал из нижних дыхательных путей (мокрота, БАЛ, аспират из трахеи), при невозможности их получения можно исследовать объединенный мазок из носоглотки и задней стенки глотки. В настоящее время в РФ доступны мультиплексные тест-системы, предполагающие одновременное выявление в исследуемом материале ДНК *M. pneumoniae* и *C. pneumoniae*.

Рутинное использование методов этиологической диагностики «атипичных» бактериальных возбудителей при ТВВП, за исключением экспресс-теста на легионеллезную антигенурию, не рекомендуется. Целесообразность их выполнения должна определяться клиническими показаниями для конкретного пациента и/или эпидемиологической обстановкой в регионе/ЛПУ.

Современные методы обнаружения респираторных вирусов основаны на выявлении РНК/ДНК возбудителей с помощью ПЦР и антигенов методами иммунохроматографии, ИФА, иммунофлюоресценции. Методы по обнаружению специфических антител в сыворотке крови (реакция связывания комплемента, реакция торможения геммагглютинации, ИФА и др.) сохраняют значение в основном для ретроспективной диагностики, культуральное исследование с целью выявления и идентификации респираторных вирусов рутинно не проводится.

С точки зрения выбора режима АМП наибольшее клиническое значение при ТВВП имеет ранняя диагностика вирусов гриппа, основным методом идентификации которых в настоящее время являются ПЦР и ее модификации. Существующие тест-системы позволяют выявлять вирусы гриппа А и В, дают возможность определения субтипа вирусов гриппа А, например, пандемического варианта А/Н1N1pdm2009 и высокопатогенного вируса гриппа птиц А/Н5N.

Обследование на грипп должно проводиться всем пациентам с ТВП во время эпидемии гриппа в регионе либо при наличии клинических или эпидемиологических данных, свидетельствующих о возможном инфицировании.

В качестве клинического материала при подозрении на грипп предпочтительнее использовать мокроту или инвазивные респираторные образцы (БАЛ, трахеальный аспират), при невозможности их получения – мазки из носоглотки и задней стенки глотки; наибольшей чувствительности удается добиться при комбинации мазков из обоих локусов. В последние годы появились экспресс-тесты для выявления антигенов гриппа А и В в респираторных образцах, основанные на ИФА или иммунохроматографическом методе. Их основным преимуществом является возможность выполнения «у постели больного» и быстрота получения результата. Однако они характеризуются вариабельной чувствительностью и специфичностью, в связи с чем могут использоваться только в качестве скрининговых тестов с необходимостью дальнейшего подтверждения результатов исследования более точными методами, в частности ПЦР.

В РФ доступны мультиплексные ПЦР тест-системы, предусматривающие одновременное выявление РНК/ДНК нескольких респираторных вирусов, в частности РС-вируса, метапневмовируса и бокавируса человека, вирусов парагриппа, аденовирусов, коронавирусов, риновирусов.

9. Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика ТВП – одна из ведущих проблем пульмонологии и внутренних болезней. Это подтверждается высоким уровнем объективных ошибок при распознавании пневмонии даже в случае заболевания с четко очерченной клинико-рентгенологической симптоматикой. Расхождение клинического и патологоанатомического диагнозов при крупозной пневмонии в крупных городах РФ достигает 25%.

ТВП приходится дифференцировать более чем со 100 заболеваниями различной этиологии. Принимая во внимание многообразие клинических синдромов, ТВП может включаться в дифференциально-диагностический поиск даже при «остром животе» и подозрении на острое нарушение мозгового кровообращения. Однако наиболее часто дифференциальный диагноз ТВП проводится со следующими заболеваниями:

- Инфаркт миокарда.
- Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА).
- Спонтанный пневмоторакс.
- Бронхиальная астма/обострение ХОБЛ.

10. Общие рекомендации по ведению пациентов

Лечение пациентов с ТВП должно осуществляться в условиях ОРИТ. Помимо сбора анамнеза и физического обследования, диагностический минимум должен включать лабораторные и инструментальные исследования, позволяющие установить диагноз ВП, оценить степень выраженности ДН и стратегию респираторной поддержки, выявить наличие ПОН, определить прогноз. Неотъемлемой частью диагностического алгоритма является выполнение исследований, направленных на установление этиологии ТВП.

К обязательным исследованиям при ТВП относятся:

- **рентгенография органов грудной полости в передней прямой и боковой проекциях;**
- **пульсоксиметрия, при $Sp(a)O_2 < 90\%$ – исследование газов артериальной крови (PO_2 , PCO_2 , pH, бикарбонаты);**
- **развернутый общий анализ крови с определением уровня эритроцитов, гематокрита, лейкоцитов, тромбоцитов, лейкоцитарной формулы;**

- **биохимический анализ крови (мочевина, креатинин, электролиты, печеночные ферменты, билирубин, глюкоза, альбумин);**
- **электрокардиографическое исследование в стандартных отведениях;**
- **микробиологические исследования:**

- бактериологическое исследование респираторного образца;
- бактериологическое исследование крови;
- экспресс-тесты по выявлению пневмококковой и легионеллезной антигенурии;
- исследование респираторного образца на грипп методом ПЦР (во время эпидемии в регионе, наличии клинических и/или эпидемиологических данных).

В качестве дополнительных инструментальных методов у пациентов с ТВП могут выполняться КТ и УЗИ органов грудной полости, фибробронхоскопия; при наличии плеврального выпота – плевральная пункция и последующее цитологическое, биохимическое и микробиологическое исследование плевральной жидкости.

Учитывая разнообразие возможных клинических сценариев, в том числе необходимость дифференциальной диагностики ТВП с разными по этиологии и патогенезу заболеваниями, выявления и оценки степени выраженности декомпенсации хронических сопутствующих заболеваний, конкретный объем лабораторного и инструментального обследования должен определяться для каждого пациента индивидуально.

Определенный интерес среди лабораторных методов при ТВП представляет исследование биомаркеров воспаления, в частности количественное определение прокальцитонина. Уровень прокальцитонина коррелирует с тяжестью состояния пациентов с ВП, прогнозом и этиологией (выше при бактериальной инфекции по сравнению с инфицированием респираторными вирусами).

Всем пациентам с ТВП показаны назначение системных АМП и адекватная инфузионная терапия, по показаниям используются другие фармакологические методы лечения – системные ГКС, иммуноглобулины, респираторная поддержка.

С целью профилактики системных тромбозов при ТВП показано назначение низкомолекулярных гепаринов или нефракционированного гепарина, для профилактики стрессовых язв используются антисекреторные препараты, рекомендуется ранний перевод пациентов на энтеральное питание.

11. Антимикробная терапия

Характеристика основных классов АМП

I. Антибактериальные препараты

β-лактамы антибиотиков

β-лактамным антибиотикам принадлежит ведущая роль в лечении ТВП, что обусловлено их мощным бактерицидным действием в отношении ряда ключевых возбудителей ВП, в первую очередь *S. pneumoniae*, низкой токсичностью, многолетним опытом эффективного и безопасного применения. Несмотря на рост МПК пенициллина для *S. pneumoniae*, при адекватном дозировании препарат сохраняет высокую эффективность в отношении подавляющего большинства клинических изолятов данного возбудителя.

Ампициллин, помимо высокой активности в отношении *S. pneumoniae*, действует на штаммы *H. influenzae*, не продуцирующие β-лактамазы. Преимуществом ингибиторозащищенных аминопенициллинов является активность в отношении β-лактамазпродуцирующих штаммов *H. influenzae*, метициллиночувствительных *S. aureus*, энтеробактерий и неспорообразующих анаэробов, продуцирующих чувствительные к ингибиторам β-лактамазы. Оксациллин может назначаться при ВП, вызванной метициллиночувствительным *S. aureus*.

Таблица 9. Дифференциальная диагностика ТВП и инфаркта миокарда		
Признак	ТВП	Инфаркт миокарда
Анамнез	Часто резкое начало, накануне заболевания – переохлаждение, ОРВИ	Стенокардия, нередко признаки нестабильности незадолго до инфаркта (учащение приступов, появление их при меньшей нагрузке, увеличение потребности в нитратах)
Лихорадка	Характерный признак у большинства больных	Как правило, не характерна. Наблюдается при крупноочаговых формах на 2–3-й день заболевания
Характеристика болевого синдрома	Может отсутствовать. Появляется при наличии сухого плеврита. Сопряженность боли с актом дыхания	Волнообразное нарастание с локализацией (при «типичном» варианте) за грудиной. Может быть иррадиация (чаще в левую руку, иррадиация в челюсть, под левую лопатку), холодный липкий пот. Не характерна связь с дыханием. В 10–25% нет болевого синдрома
Показатели АД	Стойко снижаются по мере прогрессирования заболевания (проявление СШ)	Нестабильность АД. Ангинозный статус сопровождается или сменяется гипотонией, кардиогенным шоком
Данные физического обследования	При осмотре могут отмечаться асимметричная экскурсия грудной клетки, усиление голосового дрожания на стороне поражения. Притупление перкуторного звука над областью инфильтрации или жидкости. Аускультативно возможно появление крепитации и влажных хрипов	Варьируют от полной нормы до выраженных отклонений (расширение верхушечного толчка, появление 3 и 4-го тонов, ослабление тонов, появление влажных хрипов в легких и др.)
Рентгенологическая картина	Инфильтрация, может присутствовать вовлечение корней легких на стороне поражения	Может быть неизменной! При развитии отека – расширение корней; застой по малому кругу; кардиомегалия за счет левого желудочка
ЭКГ	Тахикардия, неспецифические изменения сердечной мышцы	Закономерная динамика и сроки. Признаки некроза мышцы сердца
ЭхоКГ	При прогрессирующей ДН – дилатация и перегрузка правых отделов сердца, легочная гипертензия	Гипо- или акинез стенки левого желудочка в области инфаркта
Биохимические маркеры	Повышение в зависимости от характера проявлений ПОН	Повышен уровень тропонина I и T, КФК, КФК-МВ, ЛДГ, АСТ
Изменение картины гемограммы	Анемия, лейкоцитоз или лейкопения, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, высокие показатели СОЭ	Наклонность к эритроцитозу, «ножницы» между лейкоцитозом и СОЭ (лейкоцитоз с первых часов до 3–6 сут, по мере снижения которого с 3–4 сут отмечается ускорение СОЭ, которая может быть повышенной до 1–2 нед)

Примечание. ОРВИ – острая респираторно-вирусная инфекция, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, АСТ – аспартатаминотрансфераза, ЛДГ – лактатдегидрогеназа, КФК – креатинфосфокиназа, ЭхоКГ – эхокардиография.

Таблица 10. Дифференциальная диагностика ТВП, астматического статуса и пневмоторакса			
Признаки	ТВП	Астматический статус	Пневмоторакс
Клинический фон	Может быть неотягощен	Бронхиальная астма в анамнезе; передозировка β_2 -агонистов; неадекватная стероидная терапия или синдром отмены; экспозиция аллергена	Локальные изменения в легких после специфических и неспецифических воспалительных заболеваний, буллезная эмфизема, травма, кистозная гипоплазия и т.д. Астеническая конституция
Характер морфологических изменений	Очагово-сливное бактериальное воспаление. Может быть деструкция, плеврит	Закупорка бронхов слизью, спазм, отек	Дефекты плевры (разрыв)
Положение больного	Горизонтальное, чаще на больном боку	Сидячее, полусидячее	Сидячее, полусидячее
Боль в груди	Необязательный признак	Зачастую нет (возможно чувство стеснения в груди, мышечные боли)	Всегда!
Удушье	Может отсутствовать	Есть экспираторное	Есть при напряженном пневмотораксе
Цианоз	Крайне редко	Может быть теплый, диффузный	Может быть
АД	Стойко снижаются по мере прогрессирования заболевания (проявление СШ)	Норма или повышено	Снижено
Данные физического обследования	При осмотре может отмечаться асимметричная экскурсия грудной клетки, усиление голосового дрожания на стороне поражения. Притупление перкуторного звука над областью инфильтрации или жидкости. Аускультативно возможно появление крепитации и влажных хрипов	Эмфизематозная грудная клетка, участие в дыхании вспомогательной мускулатуры, коробочный перкуторный звук над легкими, свистящие хрипы (в крайне тяжелых случаях – немое легкое)	Асимметрия грудной клетки (выбухание пораженной половины), ослабление голосового дрожания на стороне поражения, тимпатический перкуторный звук, ослабление дыхания
Рентгенологическая картина	Инфильтрация, участки деструкции	Острая эмфизема, низкое стояние купола диафрагмы с обеих сторон	Отсутствие легочного рисунка, коллабированное легкое, смещение средостения в противоположную сторону, уплощение купола диафрагмы на стороне поражения

Таблица 11. Дифференциальная диагностика ТВП и ТЭЛА

Признак	ТВП	ТЭЛА
Клинический фон	Может быть не отягощен	Флеботромбоз, хронический тромбофлебит, послеоперационный период, сердечно-сосудистая патология, онкологическое заболевание, длительный постельный режим, гиподинамия
Характер морфологических изменений	Очагово-сливное бактериальное воспаление. Может быть деструкция, плеврит	Окклюзия тромбом ветвей легочной артерии
Боль в груди	Может отсутствовать	Часто
Удушье	Крайне редко	Есть периодически; может нарастать; инспираторное
Данные физического обследования	При осмотре может отмечаться асимметричная экскурсия грудной клетки, усиление голосового дрожания на стороне поражения, притупление перкуторного звука над областью инфильтрации или жидкости. Аускультативно возможно появление крепитации и влажных хрипов	Признаки острого легочного сердца; со стороны легких в первые дни (до развития инфаркта легкого) зачастую нет никаких изменений
Рентгенологическая картина	Инфильтрация, участки деструкции	Выбухание легочного конуса, зоны олигемии, дисковидные ателектазы, фокусы уплотнения, реакция плевры

Среди цефалоспоринов ключевыми препаратами для эмпирической терапии ТВП являются цефотаксим и цефтриаксон, которые сохраняют активность в отношении большинства штаммов *S. pneumoniae*, характеризуются высокой активностью против *H. influenzae* и ряда энтеробактерий. Важным фармакокинетическим преимуществом цефтриаксона является длительный период полувыведения, позволяющий вводить его однократно в сутки. Одним из недостатков цефалоспоринов III поколения является низкая природная активность в отношении *S. aureus*.

Цефалоспорины III поколения с антисинегнойной активностью (цефтазидим, цефоперазон/сульбактам), а также цефепим используются при инфицировании *P. aeruginosa*; цефазолин может назначаться при ВП, вызванной метициллиночувствительным *S. aureus*.

В 2012 г. в РФ для лечения ВП у взрослых зарегистрирован новый цефалоспорин из группы анти-MRSA цефемов – цефтаролин. Ключевыми преимуществами препарата являются высокая активность в отношении *S. pneumoniae*, в том числе изолятов, резистентных к аминопеницилинам, цефтриаксону, макролидам и фторхинолонам, а также действие на MRSA. По клинической и микробиологической эффективности у госпитализированных пациентов с ВП, нуждающихся в парентеральной АБТ, препарат не уступал цефтриаксону, а у пациентов с пневмококковой ВП превосходил последний. Как и «классические» цефалоспорины III поколения, препарат не действует на неферментирующие микроорганизмы, в том числе *P. aeruginosa* и энтеробактерии, вырабатывающие БЛРС.

Среди карбапенемов ключевое место в режимах эмпирической АБТ ВП принадлежит эртапенему, обладающему высокой активностью в отношении большинства «типичных» бактериальных возбудителей, за исключением MRSA и *P. aeruginosa*. Имипенем и меропенем являются препаратами выбора при подозрении на инфицирование *P. aeruginosa*. Все карбапенемы могут использоваться у пациентов с факторами риска аспирации, данная группа АМП сохраняет активность против БЛРС-продуцирующих энтеробактерий.

Для всех β-лактамов антибиотиков характерно отсутствие клинически значимой активности в отношении «атипичных» бактериальных возбудителей (*L. pneumophila*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*).

Макролиды

Основным преимуществом макролидов при лечении пациентов с ТВП является высокая активность в отношении «атипичных» микроорганизмов, в первую очередь *L. pneumophila*. Макролиды используются при лечении легионел-

лезной пневмонии, являются препаратами выбора при ВП, вызванной *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *C. psittaci*.

Необходимо отметить, что применение макролидов в комбинации с β-лактамами улучшает прогноз при ТВП, включая пациентов с пневмококковой бактериемией, что может быть связано с наличием у макролидов дополнительных неантимикробных эффектов (противовоспалительная, иммуномодулирующая активность). В нескольких наблюдательных исследованиях и основанном на их результатах метаанализе у пациентов с ВП, находящихся в критическом состоянии, комбинация β-лактама АМП с макролидом обеспечивала лучший прогноз в сравнении с комбинацией β-лактама + фторхинолона.

Современные макролиды (азитромицин, кларитромицин) хорошо проникают в бронхиальный секрет и легочную ткань, создавая в них концентрации, превышающие таковые в сыворотке крови, характеризуются благоприятным профилем безопасности и отсутствием перекрестной аллергии с β-лактамами антибиотиками.

Фторхинолоны

Среди препаратов данной группы наибольшее значение при ТВП имеют респираторные фторхинолоны – моксифлоксацин и левофлоксацин, которые активны в отношении большинства ключевых возбудителей, включая *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, энтеробактерии, метициллиночувствительные *S. aureus* (MSSA), «атипичные» бактериальные патогены. Необходимо отметить, что у препаратов есть ряд особенностей: в частности, моксифлоксацин обладает высокой активностью в отношении *S. pneumoniae*, непорообразующих анаэробов, левофлоксацин активнее против *P. aeruginosa*.

Хорошие микробиологические характеристики препаратов сочетаются с благоприятными фармакокинетическими параметрами (длительный период полувыведения, высокие концентрации в бронхиальном секрете и легочной ткани).

Левофлоксацин и моксифлоксацин в комбинации с цефалоспорины III поколения являются альтернативным режимом эмпирической терапии ТВП. Следует отметить, что эффективность монотерапии респираторными фторхинолонами у госпитализированных пациентов, нуждающихся в парентеральной АБТ, изучалась в ряде клинических исследований. В частности, в наиболее крупном исследовании MOTIV у госпитализированных пациентов, относящихся к III–V классам риска по шкале PORT, моксифлоксацин по клинической и микробиологической эффективности не уступал комбинации левофлоксацина с цефтриаксоном. Однако в данное исследование не

включались пациенты с ВП, находящиеся в критическом состоянии, нуждающиеся в ИВЛ и назначении вазопрессоров. В связи с этим возможность рутинного использования респираторных фторхинолонов в монотерапии при ТВП требует дополнительного изучения.

Фторхинолоны являются препаратами выбора при болезни Легионеров, наряду с макролидами могут использоваться при лечении ВП, вызванной *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *C. psittaci*. Ципрофлоксацин применяется у пациентов с факторами риска/подтвержденным инфицированием *P. aeruginosa*.

Препараты других групп

Среди аминогликозидов у пациентов с ТВП определенное значение имеют препараты II–III поколения (амикацин, гентамицин и др.), обладающие значимой активностью против неферментирующих микроорганизмов (*P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp.). Следует отметить, что аминогликозиды не активны в отношении *S. pneumoniae*, создают низкие концентрации в бронхиальном секрете и мокроте, для них характерно развитие ряда серьезных НЛР (нефро- и ототоксическое действие, нервно-мышечная блокада). В связи с этим показания к применению данной группы ЛС у пациентов с ТВП должны быть строго ограничены – они могут назначаться как компонент эмпирической терапии у пациентов с факторами риска инфицирования *P. aeruginosa*, либо использоваться для этиотропной терапии инфекций, вызванных *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. (также в комбинации с β -лактамами или фторхинолонами).

Ванкомицин характеризуется высокой активностью в отношении полирезистентных грамположительных микроорганизмов, в первую очередь MRSA и *S. pneumoniae*, с чем связаны основные возможности применения препарата у пациентов с ТВП. Препарат может назначаться пациентам с предполагаемым или подтвержденным инфицированием MRSA, а также использоваться у пациентов с пневмококковой пневмонией, вызванной полирезистентными *S. pneumoniae*. Следует отметить, что ванкомицин отличается вариабельная фармакокинетика, его применение должно сопровождаться проведением терапевтического лекарственного мониторинга; в случае инфицирования изолятами *S. aureus* с МПК $\geq 1,5$ мкг/мл возрастает риск клинической неадаптированности при стандартном режиме дозирования.

Линезолид является единственным доступным в настоящее время в клинической практике оксазолидиноном. Основное клиническое значение препарата при ТВП, как и ванкомицина, связано с высокой активностью в отношении *S. pneumoniae* (в том числе ППП) и MRSA. Наряду с ванкомицином линезолид может использоваться у пациентов с пневмококковой пневмонией, включая случаи инфицирования ППП, а также назначаться пациентам с MRSA-инфекцией. Преимуществом линезолида в случае инфицирования MRSA по сравнению с ванкомицином является меньший риск нефротоксического эффекта, более предсказуемая фармакокинетика, а также наличие пероральной лекарственной формы (ЛФ) с высокой биодоступностью, что позволяет использовать препарат в режиме ступенчатой терапии.

Линкозамиды (в первую очередь клиндамицин) могут использоваться при подтвержденном инфицировании MSSA, а также предполагаемой аспирации (в составе комбинированной терапии); альтернативой клиндамицину при аспирационной ВП может быть метронидазол. Сравнительная активность АБП в отношении ключевых бактериальных возбудителей ТВП представлена в табл. 12.

II. Противовирусные препараты

Среди противовирусных препаратов наибольшее клиническое значение при ТВП принадлежит ингибиторам нейра-

минидазы – оселтамивиру и занамивиру, обладающим высокой активностью в отношении вирусов гриппа А и Б.

Использование ингибиторов нейраминидазы критически больным пациентам, инфицированным вирусами гриппа, улучшает прогноз, а также сокращает продолжительность выделения вируса, причем эффективность препаратов выше при их раннем назначении (48 ч и менее с момента появления симптомов). Среди циркулирующих в настоящее время вирусов гриппа А (H3N2, H1N1pdm2009) устойчивые к оселтамивиру штаммы встречаются редко, все они сохраняют чувствительность к занамивиру.

Оселтамивир и занамивир обладают сопоставимой эффективностью при гриппе, однако у критически больных пациентов, нуждающихся в ИВЛ, препаратом выбора является выпускающийся в пероральной ЛФ оселтамивир. Занамивир также должен с осторожностью применяться у пациентов с ХОБЛ и бронхиальной астмой ввиду потенциального риска усиления бронхообструкции.

Выбор режимов эмпирической АМТ ТВП

При ТВП назначение антибиотиков должно быть неотложным; отсрочка с началом АБТ на 4 ч и более существенно ухудшает прогноз. В случае развития СШ это время целесообразно сократить до 1 ч.

Стартовая АБТ ТВП предполагает внутривенное введение АМП, так как данный путь доставки обеспечивает наиболее высокую и предсказуемую биодоступность, не зависящую от полноты и скорости всасывания препаратов в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). В дальнейшем по мере клинической стабилизации возможен перевод пациента на пероральный прием АМП в рамках концепции ступенчатой терапии.

Выбор режима эмпирической АМТ ТВП зависит от наличия факторов риска инфицирования *P. aeruginosa*, предполагаемой/документированной аспирации, клинических и/или эпидемиологических данных, свидетельствующих об инфицировании вирусами гриппа (табл. 13).

У пациентов без факторов риска эмпирическая АБТ предусматривает назначение препаратов, активных в отношении наиболее вероятных «типичных» бактериальных возбудителей (в первую очередь *S. pneumoniae*) и *L. pneumophila*. Препаратами выбора являются цефалоспорины III поколения без антисинегнойной активности, цефепим, ингибиторозащищенные аминопенициллины или эртапенем, которые должны назначаться в комбинации с макролидом для внутривенного введения.

Указанные выше режимы терапии в целом характеризуются сопоставимой эффективностью, выбор конкретного β -лактама может определяться рядом дополнительных факторов – сопутствующими заболеваниями, наличием препаратов в ЛПУ, затратной эффективностью. В регионах с более высокой распространенностью ППП при наличии индивидуальных факторов риска инфицирования ППП предпочтение следует отдавать цефтаролину. У пожилых пациентов с множественной сопутствующей патологией и высоким риском неблагоприятного прогноза, обитателей домов престарелых определенными преимуществами может обладать эртапенем. При развитии ВП у пациентов с гриппом предпочтительны ингибиторозащищенные аминопенициллины, цефтаролин, цефепим в силу их более высокой антистафилококковой активности.

Альтернативным режимом эмпирической АБТ ТВП без дополнительных факторов риска является комбинация респираторного фторхинолона (моксифлоксацин, левофлоксацин) с цефалоспорином III поколения (цефотаксим, цефтриаксон).

Имеются данные отдельных клинических исследований о сопоставимой эффективности монотерапии респираторными фторхинолонами с комбинированной терапией

Таблица 12. Активность различных антибиотиков в отношении ключевых возбудителей ТВП

Название АМП	<i>S. pneumoniae</i> (ПЧП)	<i>S. pneumoniae</i> (ПРП)	<i>H. influenzae</i>	<i>Legionella</i> spp.	<i>S. aureus</i> (MSSA)	<i>S. aureus</i> (MRSA)	<i>Enterobacteriaceae</i>	<i>P. aeruginosa</i>	Анаэробы*
Бензилпенициллин	+++	0	+	0	0	0	0	0	+
Аминопенициллины	+++	++	++	0	0	0	0	0	+
Амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам	+++	++	+++	0	+++	0	+	0	+++
Пиперациллин/тазобактам	+++	0	+++	0	+++	0	+++	+++	+++
Оксациллин	+	0	0	0	+++	0	0	0	0
Цефотаксим, цефтриаксон	+++	++	+++	0	+	0	++	0	+
Цефтазидим	+	0	+++	0	0	0	++	+++	+
Цефоперазон/сульбактам	+	0	+++	0	0	0	+++	++	++
Цефепим	+++	++	+++	0	+++	0	++	+++	+
Цефтаролин	+++	+++	+++	0	+++	++	++	0	0
Эртапенем	+++	++	+++	0	++	0	+++	0	+++
Имипенем, меропенем	+++	++	+++	0	+++	0	+++	+++	+++
Макролиды	++	+	+	+++	++	0	0	0	0
Моксифлоксацин	+++	+++	+++	+++	+++	+	++	+	++
Левифлоксацин	++	++	+++	+++	++	+	++	++	0
Ципрофлоксацин	+	+	+++	+++	+	0	+++	+++	0
Ванкомицин	++	++	0	0	++	+++	0	0	0
Линезолид	+++	+++	+	0	+++	+++	0	0	0
Аминогликозиды II–III	0	0	+	0	+	0	+++	++	0
Клиндамицин	++	+	+	0	+++	+	0	0	+++

Примечание. «+++» – высокая активность, подтвержденная клиническими данными, может быть препаратом выбора; «++» – активность, подтвержденная клиническими данными, может быть препаратом альтернативы; «+» – низкая активность АМП; 0 – отсутствие клинически значимой активности (в некоторых случаях активность только in vitro); * – при отсутствии активности против грам(-) анаэробов препарат расценивается как неактивный.

(β-лактамы + макролид, β-лактамы + фторхинолон) у пациентов с ТВП. Однако подобные исследования немногочисленны, большая часть из них носила нерандомизированный характер либо не включала наиболее тяжелых пациентов, поэтому более надежной, особенно у больных, находящихся в критическом состоянии (интубация, СШ), остается комбинированная АБТ.

У лиц с факторами риска инфицирования *P. aeruginosa* препаратами выбора являются β-лактамы АБП с антисинегной активностью (пиперациллин/тазобактам, цефепим, меропенем, имипенем) в сочетании с ципрофлоксацином или левофлоксацином в высокой дозе; β-лактамы с антисинегной активностью могут комбинироваться с аминогликозидами II–III поколения и макролидами либо респираторными фторхинолонами (см. табл. 13).

При документированной/предполагаемой аспирации препаратами выбора являются ингибиторозащищенные β-лактамы, карбапенемы либо комбинация цефалоспоринов III поколения без антисинегной активности с клиндамицином или метронидазолом.

Рутинное назначение препаратов, активных в отношении MRSA (ванкомицин, линезолид) в режимах эмпирической АБТ ТВП не рекомендуется ввиду ожидаемой низкой распространенности возбудителя в РФ.

В дополнение к АБП у пациентов с клиническими симптомами, предполагающими инфицирование вирусом гриппа, рекомендуется назначение ингибиторов нейраминидазы. Противовирусные препараты могут назначаться эмпирически пациентам с ВП, находящимся в критическом состоянии в период сезонного подъема заболеваемости гриппом в регионе (терапию целесообразно отменить в случае отрицательного результата исследования респираторных образцов на грипп методом ПЦР).

Рекомендации по этиотропной АМТ ТВП

Рекомендации по выбору АМП в случае выявления конкретного возбудителя ТВП представлены в табл. 14. Следу-

ет отметить, что, несмотря на эмпирический выбор АМП для стартовой терапии, у пациентов с ТВП должны быть предприняты максимальные усилия, направленные на установление этиологии ВП с последующей де-эскалацией АМТ и назначением препаратов, наиболее активных в отношении выявленного возбудителя.

Оценка эффективности стартового режима АБТ

Первоначальная оценка эффективности стартового режима АБТ должна проводиться через 48–72 ч после начала лечения. Основными критериями эффективности в эти сроки являются снижение температуры тела, выраженности интоксикации, ДН и ПОН. Если у пациента сохраняются высокая лихорадка и интоксикация, прогрессируют симптомы заболевания или развиваются осложнения, АБТ расценивается как неэффективная. В этом случае необходимо пересмотреть выбранный режим АБТ.

При неэффективности АБТ на II этапе необходимо провести обследование пациента для уточнения диагноза, выявления возможных осложнений ВП и проанализировать результаты доступных к этому моменту микробиологических исследований.

При положительной динамике следует рассмотреть возможность перевода пациента на пероральные АБП в рамках ступенчатой терапии. Ступенчатая АБТ предполагает двухэтапное применение АБП, при котором терапия начинается со внутривенного введения антибиотика с последующим переходом на пероральный прием того же препарата либо АБП с сходным спектром активности и механизмом действия. Переход осуществляется сразу после стабилизации клинического состояния пациента.

Цель ступенчатой терапии заключается в уменьшении длительности парентеральной АБТ, что обеспечивает сокращение сроков пребывания пациента в стационаре и риска осложнений, уменьшение стоимости лечения при сохранении высокой клинической эффективности. Оп-

тимальным вариантом ступенчатой АБТ является последовательное использование двух ЛФ (для парентерального введения и приема внутрь) одного и того же АБП. Возможно последовательное применение препаратов, близких по своим антимикробным свойствам. Важнейшим критерием выбора АМП для II этапа ступенчатой терапии является высокая и предсказуемая биодоступность при приеме внутрь.

Для ступенчатой терапии можно использовать следующие АБП: амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам, левофлоксацин, моксифлоксацин, кларитромицин, азитромицин, линезолид, клиндамицин. Для некоторых АБП, не имеющих ЛФ для перорального применения, возможна замена на близкие по антимикробному спектру препараты (например, цефотаксим, цефтриаксон → амоксициллин/клавуланат).

Переход с парентерального на пероральный режим АБТ должен осуществляться при стабилизации гемодинамических показателей пациента, нормализации температуры тела и улучшении клинических симптомов и признаков заболевания.

При принятии решения о переводе на пероральный прием АБП целесообразно использовать следующие критерии:

- снижение температуры тела до субфебрильных цифр (менее 37,5°C) при двух измерениях с интервалом 8 ч;
- уменьшение выраженности одышки;
- отсутствие нарушения сознания;
- положительная динамика со стороны других симптомов и признаков заболевания;
- отсутствие нарушений всасывания в ЖКТ;
- согласие (настроенность) пациента на пероральное лечение.

На практике возможность перехода на пероральный способ введения АБП появляется в среднем через 2–4 дня с момента начала лечения.

Продолжительность АБТ

Оптимальная продолжительность применения АБП при ТВП до настоящего времени не определена. Метаанализ исследований, оценивавший исходы лечения у пациентов с ВП относительно коротким (менее 7 дней) и более длительным (более 7 дней) курсом АБТ, не выявил различий между группами, однако в него не включались пациенты, госпитализированные в ОРИТ.

Выбор оптимальной продолжительности АБТ у пациентов с ВП зависит от различных факторов – возраста,

сопутствующих заболеваний, состояния иммунной системы, наличия осложнений, скорости «ответа» на стартовую АБТ, характеристик назначенного АБП, выявляемых возбудителей.

По мнению экспертов, при ТВП неуточненной этиологии продолжительность АБТ должна составлять 10 дней. Более длительные курсы АБТ (14–21 день) рекомендуются при развитии осложнений заболевания (эмпиема, абсцесс), наличии внегочечных очагов инфекции, инфицировании такими возбудителями, как *S. aureus*, *Legionella* spp., неферментирующие микроорганизмы (*P. aeruginosa* и др.). **Длительность применения противовирусных препаратов (оселтамивир, занамивир) обычно составляет 5–10 дней.** При решении вопроса об отмене АМП рекомендуется руководствоваться следующими критериями:

- температура тела 37,2°C и менее;
- отсутствие интоксикации;
- отсутствие ДН (ЧДД < 20/мин);
- отсутствие гнойной мокроты;
- количество лейкоцитов менее 10×10^9 /л, нейтрофилов менее 80%, «юных» форм менее 6%;
- отсутствие отрицательной динамики на рентгенограмме органов грудной клетки – ОГК (при ее выполнении в указанные сроки).

Сохранение отдельных клинических, лабораторных или рентгенологических признаков ВП не является абсолютным показанием к продолжению АБТ или ее модификации. В подавляющем большинстве случаев их разрешение происходит самостоятельно. Рентгенологические признаки пневмонии разрешаются медленнее клинических симптомов, поэтому контрольная рентгенография органов грудной полости не является критерием для отмены АБП, а сохраняющаяся инфильтрация – показанием к продолжению АБТ у пациентов с положительной клинической динамикой.

Однако в случае длительной сохраняющейся клинической, лабораторной и рентгенологической симптоматики необходимо провести дифференциальную диагностику ТВП с другими заболеваниями (см. раздел 15). Рекомендации по режимам дозирования АБП при ТВП представлены в Приложении 3.

12. Неантимикробная терапия

Необходимость поиска новых подходов к лечению ТВП обусловлена высокой летальностью в данной группе паци-

Таблица 13. Рекомендации по эмпирической АМТ ТВП

1. Пациенты без факторов риска инфицирования *P. aeruginosa** и аспирации

Цефтриаксон, цефотаксим, амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам, цефепим, цефтаролин, эртапенем в/в + азитромицин или кларитромицин в/в

или
Моксифлоксацин, левофлоксацин в/в + цефтриаксон, цефотаксим в/в

2. Пациенты с факторами риска инфицирования *P. aeruginosa**

Пиперациллин/тазобактам, цефепим, меропенем, имипенем/циластатин в/в + ципрофлоксацин или левофлоксацин в/в**

или
Пиперациллин/тазобактам, цефепим, меропенем, имипенем/циластатин в/в + аминогликозид II–III поколения*** в/в + азитромицин или кларитромицин в/в

или
Пиперациллин/тазобактам, цефепим, меропенем, имипенем/циластатин в/в + аминогликозид II–III поколения*** в/в + моксифлоксацин или левофлоксацин в/в

3. Пациенты с подтвержденной/предполагаемой аспирацией

Амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам, пиперациллин/тазобактам, эртапенем, меропенем, имипенем/циластатин в/в

или
Цефтриаксон, цефотаксим в/в + клиндамицин или метронидазол в/в

При наличии показаний всем пациентам дополнительно к АБТ могут назначаться оселтамивир**** внутрь или занамивир ингаляционно

*Длительная терапия системными ГКС в фармакодинамических дозах, муковисцидоз, вторичные бронхоэктазы, недавний прием системных АМП.

**Левофлоксацин назначается в дозе 500 мг 2 раза в сутки.

***Могут использоваться гентамицин, амикацин, тобрамицин; выбор препарата зависит от региональных/локальных данных чувствительности *P. aeruginosa*.

****У пациентов, нуждающихся в ИВЛ, при наличии бронхообструктивных заболеваний предпочтение следует отдавать оселтамивиру.

Примечание. в/в – внутривенно.

Таблица 14. Рекомендации по этиотропной АБТ ТВП при инфицировании наиболее частыми возбудителями

Возбудитель	Препараты выбора*	Альтернативные препараты*
<i>S. pneumoniae</i> пенициллин-чувствительные штаммы	Ампициллин	ЦС: • Цефотаксим • Цефтаролин • Цефтриаксон ФХ: • Левофлоксацин • Моксифлоксацин
<i>S. pneumoniae</i> пенициллин-резистентные штаммы	ЦС: • Цефотаксим • Цефтаролин • Цефтриаксон ФХ: • Моксифлоксацин • Левофлоксацин	Ванкомицин Линезолид
<i>H. influenzae</i>	ИЗП: • Амоксициллин/клавуланат • Ампициллин/сульбактам ЦС: • Цефепим • Цефотаксим • Цефтаролин • Цефтриаксон ФХ: • Левофлоксацин • Моксифлоксацин	Карбапенемы: • Имипенем • Меропенем • Эртапенем
<i>S. aureus</i> метициллин-чувствительные штаммы	Оксациллин ИЗП: • Амоксициллин/клавуланат • Ампициллин/сульбактам	ФХ: • Левофлоксацин • Моксифлоксацин • Линезолид
<i>S. aureus</i> метициллин-резистентные штаммы	Линезолид	Ванкомицин Цефтаролин**
<i>Legionella</i> spp.	Левофлоксацин ± Рифампицин Азитромицин ± Рифампицин	Доксициклин ± Рифампицин
<i>Enterobacteriaceae</i> (БЛРС-)	ЦС: • Цефепим • Цефотаксим • Цефтаролин • Цефтриаксон	Карбапенемы: • Имипенем • Меропенем • Эртапенем ФХ: • Левофлоксацин • Моксифлоксацин • Офлоксацин • Ципрофлоксацин ИЗП: • Амоксициллин/клавуланат • Ампициллин/сульбактам
<i>Enterobacteriaceae</i> (БЛРС+)	Карбапенемы: • Имипенем • Меропенем • Эртапенем	Пиперациллин/тазобактам Цефоперазон/сульбактам
<i>P. aeruginosa</i>	Карбапенемы: • Имипенем • Меропенем ЦС: • Цефепим • Цефтазидим • Пиперациллин/тазобактам • Ципрофлоксацин ± АГ: • Амикацин • Гентамицин • Тобрамицин	
<i>C. burnetii</i>	Доксициклин	Моксифлоксацин Левофлоксацин

Примечание. АГ – аминогликозиды, ИЗП – ингибиторозащищенные пенициллины, ФХ – фторхинолоны, ЦС – цефалоспорины.

*Для всех препаратов путь введения только внутривенный.

**Только при подтвержденной чувствительности возбудителя.

ентов, несмотря на адекватную АБТ, которая ассоциируется прежде всего с наличием в исходном состоянии СШ и ПОН.

Обоснованность применения определенных ЛС в качестве адъювантной терапии определяется пониманием механизмов реализации системного воспаления у пациентов с ТВП, осложненной сепсисом.

У пациентов с клиническими проявлениями системной воспалительной реакции (СВР) в острую фазу болезни в системном кровотоке регистрируется повышение уровня провоспалительных медиаторов, в первую очередь фактора некроза опухоли (ФНО) и интерлейкинов (ИЛ)-1, 6, 8.

Формирование органной дисфункции на фоне персистенции СВР сопровождается дальнейшим повышением уровня провоспалительных медиаторов (ИЛ-6, ИЛ-8 и др.). Рост содержания ключевых прогнатовоспалительных цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-10 не компенсирует «воспалительный натиск» и не в состоянии адекватно поддержать баланс в системе «воспаление–антивоспаление». Нарастание медиаторного воспалительного ответа совпадает с повышением тяжести органной дисфункции и увеличением риска неблагоприятного прогноза.

Наряду с гистогормонами значимая роль в поддержании СВР и формировании синдрома ПОН принадлежит молекулам, образующимся в результате тканевого повреждения,

таким как HMBG1 (high mobility group box protein), HSP (heat shock protein) и др.

Среди ЛС, относящихся к адьювантной терапии ТВИ, наибольший интерес в настоящее время представляют системные ГКС, внутривенные иммуноглобулины (ИГ), некоторые иммуностимуляторы. Среди перспективных ЛС можно рассматривать группу статинов и препараты селена.

Глюкокортикостероиды

Целесообразность назначения ГКС рассматривается в первую очередь при ТВИ, осложненной СШ. При прогрессирующем системном воспалении, возникшем в результате инфекции и сопровождающемся развитием органных нарушений, ГКС способствуют ограничению его деструктивного влияния с помощью геномных и негеномных эффектов. С негеномным действием ГКС связано уменьшение агрегации тромбоцитов и уровня молекул эндотелиальной адгезии в крови. Геномное действие в зависимости от конечного эффекта подразделяют на репрессивное и активирующее. Репрессивное заключается в торможении синтеза и секреции провоспалительных медиаторов, активирующее – в увеличении субпопуляции моноцитов с противовоспалительными свойствами, которые быстро проникают в ткани, охваченные воспалением.

Среди ГКС в терапии СШ предпочтение отдается гидрокортизону. Выбор данного ЛС обусловлен тем, что наряду с общими эффектами гидрокортизон является синтетическим аналогом кортизола, которому принадлежит ключевая роль в поддержании естественной адаптивной реакции на стресс, регуляции сосудистого тонуса и поддержании целостности эндотелия. Оптимизация гемодинамики под влиянием низких доз гидрокортизона связана с задержкой натрия и воды, восстановлением чувствительности α -адренорецепторов к катехоламинам. На фоне применения гидрокортизона наступает репрессия генов, кодирующих синтез ионизированной NO-синтетазы (iNOS) и снижение содержания монооксида азота. В наибольшей степени позитивный гемодинамический эффект гидрокортизона наблюдается у лиц с относительной надпочечниковой недостаточностью.

В выполненных к настоящему времени метаанализах применение гидрокортизона у пациентов с СШ сопровождалось более быстрым и устойчивым регрессом индекса тяжести органной дисфункции, статистически значимым увеличением доли больных, вышедших из шока, сокращением длительности вазопрессорной поддержки и ИВЛ, уменьшением сроков пребывания в ОРИТ. При этом не выявлено увеличения риска таких клинически значимых НЛР ГКС, как суперинфекции, желудочно-кишечные кровотечения и полинейропатия.

Между тем отсутствие однозначного позитивного влияния гидрокортизона в низких дозах на выживаемость является причиной существования разных точек зрения в отношении конкретных показаний для его назначения при СШ.

В последнее десятилетие усилились дискуссии по поводу целесообразности добавления низких доз ГКС в терапию ОРДС у больных без СШ. Этому способствовало, с одной стороны, появление новых сведений о роли ГКС: в частности, активация ГКС-рецепторов на альвеоцитах, макрофагах и ряде циркулирующих клеток стала рассматриваться в качестве важнейшего шага для восстановления локального гомеостаза при остром повреждении легких. С другой стороны, интерес к ГКС вырос в связи с эпидемическими вспышками новых вирусных инфекций (тяжелый острый респираторный синдром, птичий и свиной грипп), при которых острое повреждение легких является ведущим патологическим синдромом.

В нескольких РКИ показано, что пролонгированное введение метилпреднизолона в низких дозах (1 мг/кг/сут) наряду со снижением содержания ряда провоспалительных цитокинов в крови и/или БАЛ приводило к более быстрому приросту коэффициента оксигенации, сопровождающемуся статистически значимым сокращением длительности ИВЛ. При этом пациенты на фоне введения ГКС имели сравнимую с контрольной группой частоту таких НЛР, как суперинфекции и кровотечения.

В то же время необходимо принять во внимание тот факт, что пациенты с инфекционной природой ОРДС входили в данные исследования субпопуляционно, и только около 1/2 из них приходились на лиц с пневмонией. Осторожное отношение к назначению ГКС при ОРДС связано с неопределенностью временного окна для начала терапии, оптимального препарата (гидрокортизон, метилпреднизолон) и режима его дозирования.

Продолжается изучение возможностей использования ГКС у пациентов с ТВИ без проявлений СШ, однако их клинические преимущества остаются противоречивыми.

В качестве показаний для применения ГКС при ТВИ рекомендуется использовать следующие: длительность СШ < 1 сут, рефрактерный СШ или необходимость использования НА в дозе, превышающей 0,5 мкг/кг/мин. Препаратом выбора является гидрокортизон в дозе 200–300 мг/сут; наиболее обоснованным выглядит инфузионный путь введения препарата со скоростью 10 мг/ч после нагрузочной дозы 100 мг. Через 2 сут необходимо оценить эффект от включения ГКС в схему терапии ТВИ; длительность их назначения не должна превышать 7 дней.

Аргументов для рутинного использования ГКС у пациентов с ОРДС без СШ, а также их назначения другим категориям больных ТВИ пока недостаточно.

Заместительная терапия иммуноглобулинами

Использование ИГ при терапии сепсиса основано на следующих эффектах, полученных в экспериментальных и клинических исследованиях: нейтрализация бактериальных токсинов и ряда других компонентов клеточной стенки, повышение клиренса липополисахарида, опсонизация бактерий, способствующая их фагоцитозу и ускорению процесса антиген-презентации, снижение бактериальной колонизации, ограничение митогенной способности бактерий, ослабление воспалительного ответа за счет снижения секреции провоспалительных медиаторов и связывания циркулирующих цитокинов, восстановление реактивности клеток при феномене «иммунного паралича».

Наибольшие перспективы при лечении сепсиса связаны с использованием поликлональных ИГ, которые в ходе метаанализа РКИ продемонстрировали снижение относительного риска смерти по сравнению с плацебо. При этом более высокая эффективность выявлена для препаратов, обогащенных иммуноглобулином М.

Однако, несмотря на положительные результаты РКИ, однозначно рекомендовать применение внутривенных ИГ пациентам с ТВИ, осложненной сепсисом, преждевременно. Это связано со следующими ограничениями имеющейся доказательной базы: крайняя разнородность групп по основной нозологии и небольшое количество пациентов во многих РКИ, различные конечные точки оценки эффективности (летальность в ОРИТ, 28-дневная летальность, госпитальная летальность), разные режимы дозирования ИГ (от 0,5 до 2,0 г/кг на курс терапии), разные препараты.

Гетерогенность септических больных по особенностям течения системного воспаления, тяжести органно-системных нарушений и прогнозу требует поиска и выделения

субпопуляций больных, в которых назначение ИГ способно оказать наиболее значимый эффект. В качестве подходов для скрининга и выделения пациентов с наиболее высокой ожидаемой пользой от назначения ИГ следует использовать шкалы тяжести общего состояния, тяжести органных расстройств, детекцию в крови эндотоксина.

Иммуностимуляция

В настоящее время благодаря внедрению современных технологий интенсивной терапии большинство пациентов с тяжелым инфекциями, в том числе осложненными СШ, переживают первую фазу системного воспаления – неконтролируемое гипервоспаление. Однако у некоторых из них через несколько дней или недель может формироваться состояние, которое характеризуется пониженной реактивностью в отношении любого повреждающего фактора.

Для сепсисиндуцированной иммуносупрессии характерно снижение фагоцитарной активности моноцитов, их антигенпрезентирующей способности, торможение синтеза провоспалительных цитокинов и увеличение секреции противовоспалительных медиаторов и негативных ко-стимулирующих молекул. Среди последних особое значение имеет моноцитарно-макрофагальный протеин PD-1 (programmed death 1), который индуцирует апоптоз, повышает секрецию ИЛ-10, блокирует пролиферацию Т-лимфоцитов. Помимо дисфункции лимфоцитов у данной категории больных наблюдается обусловленное апоптозом снижение количества как Т-, так и В-клеток.

Установленные изменения при СШ явились основанием для проведения экспериментальных и клинических исследований ЛС, способных восстанавливать активность лейкоцитов, в том числе ГКСФ и ГМКСФ.

Интерес к ГКСФ связан с его способностью усиливать фагоцитоз, образование и созревание нейтрофилов. Эффекты ГМКСФ заключаются в индукции пролиферации и дифференцировки нейтрофилов, моноцитов, макрофагов, дендритных клеток, повышении экспрессии HLA-DR рецепторов на моноцитах, увеличении продукции провоспалительных цитокинов в ответ на стимуляцию эндотоксином.

Эффективность ГКСФ и ГМКСФ изучалась в ряде РКИ при сепсисе с различной локализацией первичного очага. Следует отметить, что метаанализ РКИ не выявил повышения выживаемости при добавлении к терапии ГКСФ и ГМКСФ. Однако в группе активной терапии по сравнению с плацебо отмечалось более быстрое разрешение проявлений СВР.

Эффективность ГКСФ и ГМКСФ исследовалась отдельно при ТВП с развитием сепсиса и СШ. Позитивные результаты, выражающиеся в повышении выживаемости, получены только в одном исследовании, включившем 18 пациентов с ТВП, осложнившейся формированием сепсиса и СШ. При этом пациенты контрольной группы оказались тяжелее по шкале АРАСНЕ II – 31 vs 25 баллов, и имели более высокое исходное содержание в крови ИЛ-6.

Результаты исследований свидетельствуют о том, что ориентация на критерии сепсиса/тяжелого сепсиса/СШ при определении показаний к назначению ГКСФ и ГМКСФ недостаточна, поскольку в исследование попадают пациенты с различными проявлениями иммунологической дисфункции, в том числе без иммуносупрессии.

Для успешного выбора кандидатов к проведению иммуностимуляции необходимо понимание фенотипа воспалительного ответа; рутинное использование ГКСФ и ГМКСФ на основании клинических критериев сепсиса нецелесообразно.

В настоящее время мы не располагаем необходимыми фундаментальными знаниями и диагностическими критериями, раскрывающими особенности ответа макроорга-

низма на инфекцию, и, соответственно, не можем надлежащим образом индивидуализировать иммунотерапию у постели больного.

Ингибитор тканевого фактора

В экспериментальных и клинических исследованиях показано, что повышение экспрессии тканевого фактора на эндотелии сопровождается активацией систем коагуляции и воспаления и ассоциируется с увеличением летальности при сепсисе. Эндогенным регулятором тканевого фактора является его ингибитор (ИТФ), поддерживающий баланс в системе свертывания крови.

Разработанный рекомбинантный ИТФ – тифакогин в экспериментальных исследованиях продемонстрировал способность вызывать регресс проявлений легочного повреждения (уменьшение интерстициального отека, снижение сосудистой проницаемости и нейтрофильной инфильтрации ткани).

Однако в многоцентровом РКИ в общей популяции больных сепсисом различий в 28-дневной летальности при использовании тифакогина и в группе сравнения не получено; положительный эффект выявлен только у лиц с международным нормализованным отношением менее 1,2 и пациентов, не получавших гепарин. У пациентов с ТВП летальность в группе тифакогина не отличалась от плацебо.

Тифакогин в РФ в настоящее время не зарегистрирован.

Активированный протеин С

Активированный протеин С (АПС) ограничивает феномены воспаления и гиперкоагуляции посредством торможения освобождения тканевого фактора, провоспалительных цитокинов, активации V и VIII факторов свертывания. АПС являлся первым адьювантным ЛС, включенным в рекомендательные протоколы интенсивной терапии тяжелого сепсиса и СШ в 2004 г., так как выполненное в 2001 г. РКИ продемонстрировало снижение абсолютного риска смерти у пациентов с сепсисом при применении АПС.

Однако последующие РКИ и выполненные на их основе три метаанализа привели к противоречивым результатам – только в двух было подтверждено положительное влияние препарата на прогноз, при этом в одном из них назначение АПС сопровождалось статистически значимым увеличением риска кровотечений. **В 2011 г. после публикации результатов РКИ у пациентов с СШ, среди которых более 40% составили пациенты с пневмонией, приостановлено проведение дальнейших исследований с АПС, так как он не подтвердил благоприятного влияния на прогноз.**

АПС в РФ не зарегистрирован.

Статины

Статины являются ключевой группой гиполипидемических ЛС, что обусловлено их способностью обратимо ингибировать редуктазу ГМГ-КоА – ключевой фермент биосинтеза холестерина у человека. В последнее время появились исследования о наличии у статинов дополнительного противовоспалительного и иммуномодулирующего действия, связанного с блокадой синтеза мевалоната. Мевалонат является прекурсором популяции изопреноидов, влияющих на распределение клеточных мембранных протеинов с сигнальными свойствами, в том числе контролирующих реакцию воспаления. Статины снижают провоспалительный потенциал лейкоцитов, ограничивая либерацию цитокинов, хемокинов и других реактантов острой фазы воспаления.

Преимущества включения данной группы ЛС в комплексную терапию ВП изучались в семи исследованиях, при этом в пяти из них показано снижение летальности в группе статинов. **Однако доказательств, позволяющих рекомендовать рутинное использование стати-**

нов при инфекциях, включая ТВП, пока недостаточно, так как большинство исследований по дизайну являлись наблюдательными, носили ретроспективный характер, при оценке эффективности в них использовались различные конечные точки и длительность приема препаратов.

Кроме того, ТВП не является официально зарегистрированным показанием для применения данной группы ЛС.

Селен

Течение тяжелых инфекций сопровождается развитием оксидативного «взрыва», связанного с активацией гранулоцитов и эндотелия. Активные формы кислорода обладают плейотропным действием, включая пролиферацию, поддержание сосудистого тонуса и привлечение в очаг повреждения клеток, участвующих в воспалительной реакции.

Основной негативный момент для макроорганизма при возникновении дисбаланса в системе свободного радикального окисления заключается в возможности клеточной деструкции через активацию процессов перекисидации липидов, протеолиза, повреждения ДНК. Одним из наиболее уязвимых мест являются митохондрии, где под действием свободных радикалов нарушается целостность мембран и эффективность работы цитохромного комплекса; активация каспаз в дальнейшем ведет к индукции апоптоза.

Важную роль в механизмах реализации антиоксидантной защиты играют селенопротеины; в настоящее время их насчитывают около 30. Селенопротеины присутствуют как в плазме крови, так и локализованы на поверхности клеточных мембран, цитозоле, митохондриях и ядре. За счет селеноэнзимов нейтрализуется до 92% перекиси водорода, которая образуется прежде всего в органах с крайне высоким содержанием свободных радикалов. Их эффективность выше, чем железоз- и серосодержащих энзимов. Контроль уровня пероксида в клетке приводит к снижению метаболизма арахидоновой кислоты, торможению активности ядерного фактора NF- κ B и ограничению апоптоза.

Показано, что снижение содержания в плазме крови селена ассоциируется с тяжестью течения сепсиса и его исходом. Изложенные обстоятельства послужили основанием для использования селена в терапии жизнеугрожающих инфекций, включая пациентов с ТВП. **Опубликованный в 2013 г. метаанализ 9 РКИ у пациентов с сепсисом выявил снижение риска летального исхода в группе парентерального введения селена по сравнению с группой пациентов без лечения. Это, безусловно, дает определенные перспективы использования препарата в качестве адьювантной терапии пациентов с ТВП, осложненной сепсисом.**

Препараты селена для внутривенного введения в РФ в настоящее время не зарегистрированы.

Следует отметить, что анализ доказательств клинической эффективности большинства ЛС адьювантной терапии при ТВП имеет ограничения, так как большинство крупных международных исследований проводилось среди пациентов с сепсисом/СШ, осложняющим инфекции разной локализации, а пациенты с ВП составляли наибольшую, но все-таки лишь часть изучаемой популяции.

13. Респираторная поддержка

Острая ДН развивается у 58–87% больных с ТВП, потребность в проведении ИВЛ у данной категории пациентов достигает 66%. Острая ДН является ведущей причиной летальности больных пневмонией. По данным проспективных исследований, госпитальная летальность у пациентов с ТВП, нуждающихся в проведении ИВЛ, составляет 46%.

Главной задачей лечения острой ДН является обеспечение нормальной оксигенации организма, так как выраженная гипоксия обладает потенциально летальными эффектами. Назначение кислорода является одним из основных направлений терапии острой ДН при пневмонии. Показаниями к O_2 -терапии является $PaO_2 < 55$ мм рт. ст. или $Sp(a)O_2 < 88\%$ (при дыхании воздухом). Оптимальным является поддержание $Sa(p)O_2$ в пределах 88–95% или PaO_2 – в пределах 55–80 мм рт. ст.

При умеренной гипоксемии (SpO_2 80–88%), при условии достаточного респираторного усилия больного, сохраненном сознании и быстрой обратной динамике инфекционного процесса возможна коррекция гипоксемии ингаляциями кислорода при помощи простой носовой маски (FiO_2 45–50%) или маски с расходным мешком (FiO_2 75–90%). Если не достигаются «целевые» параметры оксигенации, следует рассмотреть вопрос о вентиляции легких.

Если достижение «целевых» значений параметров оксигенации сопровождается нарастающим респираторного ацидоза и выраженной работой дыхания больного, то в такой ситуации также следует рассмотреть вопрос об инициации респираторной поддержки. **То есть кислородотерапия не должна использоваться вместо респираторной поддержки, если есть наличие показания к ее применению.** Показания к ИВЛ при острой ДН на фоне ТВП представлены в табл. 15.

Подходы к ИВЛ при ТВП без выраженной асимметрии между легкими существенно не отличаются от тактики при ОРСВ – используется тактика протективной вентиляции легких (с использованием малых VT и подхода «открытого легкого»), что позволяет значительно уменьшить риск вентилятор-ассоциированного повреждения легких.

Альтернативой традиционной респираторной поддержке является НВЛ, т.е. вентиляционное пособие без постановки искусственных дыхательных путей (интубационной или трахеостомической трубок), с помощью масок. Показания к НВЛ при ТВП представлены в табл. 16. В отличие от традиционной респираторной поддержки НВЛ позволяет избежать развития многих инфекционных и механических осложнений, в то же время обеспечивая эффективное восстановление газообмена и достижение разгрузки дыхательной мускулатуры у больных с острой ДН.

Следует подчеркнуть, что для проведения НВЛ при ТВП необходим строгий отбор больных, главными критериями являются сохранение сознания и кооперативность больного, а также стабильная гемодинамика. Применение НВЛ при ТВП особенно обосновано у больных с фоновым заболеванием ХОБЛ, при условии хорошего дренирования дыхательных путей и на ранних этапах развития острой ДН. Предикторами неуспеха НВЛ при ТВП являются:

- $PaO_2/FiO_2 \leq 127$ мм рт. ст. при поступлении;
- $PaO_2/FiO_2 \leq 149$ мм рт. ст. после 1 ч НВЛ.

НВЛ может быть использована для отлучения больных от респиратора после длительной инвазивной респираторной поддержки.

Особую сложность представляет проблема проведения вентиляционного пособия больным с острой ДН на фоне несимметричного (унилатерального) поражения легких. При массивном поражении одного легкого наблюдается значительное различие легочного комплаенса – более низкое в пораженном легком и более высокое в здоровом, или менее пораженном легком. В такой ситуации пораженное (более жесткое) легкое получает меньшую часть дыхательного объема. Использование положительного давления на выдохе (РЕЕР) в данной ситуации, как правило, неэффективно и может даже быть вредно: для того чтобы расправить альвеолы в пораженном легком, необходим такой уровень РЕЕР, что возможно перерастяжение здоровых альвеол, приводящее к снижению общего комплаенса

Таблица 15. Показания к ИВЛ при острой ДН на фоне ТВП**Абсолютные:**

- Остановка дыхания
- Нарушение сознания (сопор, кома), психомоторное возбуждение
- Нестабильная гемодинамика (САД < 70 мм рт. ст., ЧСС < 50/мин)

Относительные:

- ЧДД > 35/мин
- $PaO_2/FiO_2 < 150$ мм рт. ст.
- Повышение $PaCO_2 > 20\%$ от исходного уровня
- Изменение ментального статуса

Таблица 16. Показания к НВЛ при ТВП

Выраженная одышка в покое, ЧДД > 30/мин

 $PaO_2/FiO_2 < 250$ мм рт. ст. $PaCO_2 > 50$ мм рт. ст. или pH < 7,3

легких и повышению риска баротравмы. Предложено несколько подходов для улучшения оксигенации у больного с односторонней пневмонией: использование фармакологических препаратов (ингаляционный оксид азота); периодическое придание больному положения на здоровом боку (decubitus lateralis); раздельная вентиляция легких с учетом разного комплаенса и различной потребности РЕ-ЕР в здоровом и «больном» легком.

Крайне тяжелые случаи острой ДН при ТВП могут потребовать проведения ЭКМО. Быстрота прогрессирования острой ДН у больных с ТВП диктует необходимость осуществить заблаговременный контакт с центром, располагающим возможностями проведения ЭКМО. ЭКМО проводится в отделениях, имеющих опыт использования данной технологии: стационары, в которых есть специалисты, в том числе хирурги, перфузиологи, владеющие техникой канюлизации центральных сосудов и настройкой ЭКМО. Показания и противопоказания к ЭКМО представлены на табл. 17.

14. Пациенты с ТВП, не отвечающие на лечение

У большинства больных ВП к 3–5-му дню с момента начала потенциально эффективной фармакотерапии и респираторной поддержки отмечается регресс клинических симптомов и признаков пневмонии, уменьшение проявлений ССВП и органной дисфункции. Однако часть пациентов с ВП (до 40% госпитализированных в ОРИТ) не отвечают на лечение, что может проявляться прогрессированием острой ДН и необходимостью проведения ИВЛ, развитием СШ, усугублением проявлений ПОН. Ухудшение в сроки более 72 ч чаще всего связано с развитием осложненной ТВП (парапневмонический плеврит, эмпиема плевры), декомпенсацией сопутствующих заболеваний или нозокомиальной суперинфекцией. Такие пациенты требуют

тщательного мониторинга, так как летальность в группе не ответивших на лечение существенно возрастает.

При неэффективности стартовой терапии необходимо провести дополнительные лабораторные и инструментальные исследования с целью уточнения степени выраженности органной дисфункции, выявления осложнений ТВП/декомпенсации сопутствующих заболеваний, пересмотреть режим АБТ с учетом полученных результатов микробиологических исследований, оценить необходимость интенсификации респираторной поддержки и показания к адывантной фармакотерапии.

У ряда пациентов может отмечаться более медленное разрешение клинических симптомов ВП с отсроченным достижением показателей клинической стабильности; это может сопровождаться отсутствием рентгенологического разрешения очагово-инфильтративных изменений в легких или их прогрессированием (медленно разрешающаяся или неразрешающаяся пневмония).

К факторам риска неадекватного (позднего) ответа на лечение относят пожилой возраст (старше 65 лет), наличие хронических сопутствующих заболеваний (ХОБЛ, хроническая сердечная недостаточность, почечная и печеночная недостаточность, злокачественные новообразования, СД и др.), мультилобарной инфильтрации, полостей деструкции, экссудативного плеврита или эмпиемы плевры, лейкопении, бактериемии, выявление высоковирулентных возбудителей (*L. pneumophila*, энтеробактерии), особенно при наличии факторов риска инфицирования антибиотикорезистентными штаммами, внелегочные очаги инфекции, нерациональная эмпирическая АБТ.

У пациентов с медленно разрешающейся/неразрешающейся ВП, помимо поиска потенциальных причин неэффективности лечения, важное значение имеет дифференциальная диагностика с другими инфекционными и неинфекционными заболеваниями, которые могут протекать под маской ТВП. К ним в первую очередь относятся туберкулез легких, злокачественные новообразования, ТЭЛА (табл. 18).

15. Профилактика

Наиболее эффективными средствами профилактики ТВП в настоящее время являются пневмококковые и гриппозные вакцины.

С целью специфической профилактики инвазивных пневмококковых инфекций, в том числе пневмококковой ВП с бактериемией, у взрослых в РФ используется 23-валентная неконъюгированная вакцина, содержащая очищенные капсулярные полисахаридные антигены 23 серотипов *S. pneumoniae*, и 13-валентная пневмококковая конъюгированная вакцина. **Вакцинация пневмококковой вакциной рекомендуется группам лиц с высоким риском развития инвазивных пневмококковых инфекций. К ним относятся:**

Таблица 17. Показания и противопоказания к ЭКМО

Потенциальные показания к ЭКМО	<ul style="list-style-type: none"> • Рефрактерная гипоксемия $PaO_2/FiO_2 < 50$ мм рт. ст., персистирующая*; несмотря на $FiO_2 > 80\% + PEEP (\leq 20$ см $H_2O)$ при $P_{plat} = 32$ см $H_2O +$ прональная позиция \pm ингаляционный NO • Давление плато ≥ 35 см H_2O несмотря на снижение PEEP до 5 см H_2O и снижение V_T до минимального значения (4 мл/кг) и pH $\geq 7,15$
Противопоказания к ЭКМО	<ul style="list-style-type: none"> • Тяжелые сопутствующие заболевания с предсказанной продолжительностью жизни больного не более 5 лет • ПОН и SAPS II > 90 баллов или SOFA > 15 баллов • Немедикаментозная кома (вследствие инсульта) • Решение об ограничении терапии • Техническая невозможность венозного или артериального доступа • Индекс массы тела более 40
*Характер персистирования зависит от динамики процесса (несколько часов для быстро прогрессирующих состояний и до 48 ч в случае стабилизации).	

Таблица 18. Неинфекционные причины очагово-инфильтративных изменений в легких**Новообразования**

- Первичный рак легкого (особенно так называемая пневмоническая форма бронхоалоальвеолярного рака)
- Эндобронхиальные метастазы
- Аденома бронха
- Лимфома

ТЭЛА и инфаркт легкого**Иммунопатологические заболевания**

- Системные васкулиты
- Волчаночный пневмонит
- Аллергический бронхолегочный аспергиллез
- Облитерирующий бронхиолит с организуемой пневмонией
- Идиопатический легочный фиброз
- Эозинофильная пневмония
- Бронхоцентрический гранулематоз

Прочие заболевания/патологические состояния

- Хроническая сердечная недостаточность
- Лекарственная (токсическая) пневмопатия
- Аспирация инородного тела
- Саркоидоз
- Легочный альвеолярный протеиноз
- Липоидная пневмония
- Округлый ателектаз

- Пациенты в возрасте 65 лет и старше.
- Лица с сопутствующими хроническими заболеваниями бронхолегочной (ХОБЛ, эмфизема, бронхиальная астма), сердечно-сосудистой систем, СД, хроническими заболеваниями печени (включая цирроз), хронической почечной недостаточностью, нефротическим синдромом, алкоголизмом, кохлеарными имплантатами, ликвореей, функциональной или органической аспленией (серповидно-клеточная анемия, спленэктомия).
- Пациенты с иммунодефицитом (ВИЧ-инфекция, злокачественные новообразования, иммуносупрессивная терапия и др.).
- Лица, проживающие в домах престарелых и других учреждениях закрытого типа.

- Курильщики.

Иммунокомпрометированные пациенты старше 50 лет, в том числе лица с хронической почечной недостаточностью и нефротическим синдромом, анатомической или функциональной аспленией, ликворными шунтами, кохлеарными имплантатами должны быть первоначально вакцинированы однократно конъюгированной, а затем (не ранее чем через 8 нед) полисахаридной пневмококковой вакциной. Если пациенты с указанными факторами риска ранее получали полисахаридную вакцину, им рекомендуется введение конъюгированной вакцины (не ранее чем через 12 мес с момента последней вакцинации).

Если вакцинация полисахаридной пневмококковой вакциной проводилась до 65 лет, то в возрасте 65 лет (или не менее чем через 5 лет с момента введения первой дозы вакцины) пациентам с факторами риска инвазивных пневмококковых инфекций рекомендуется ревакцинация.

Введение гриппозной вакцины с целью профилактики гриппа и его осложнений, в том числе ВП, рекомендуется при наличии высокого риска осложненного течения гриппа. К группам риска относятся:

- Пациенты в возрасте 65 лет и старше.
- Лица с сопутствующими хроническими заболеваниями бронхолегочной, сердечно-сосудистой системы, СД, заболеваниями почек, гемоглобинопатиями.
- Лица, проживающие в домах престарелых и других учреждениях закрытого типа.
- Женщины во II или III триместрах беременности (в период сезонного подъема заболеваемости).

Вакцинация также рекомендуется медицинским работникам, осуществляющим лечение и уход за лицами, входящими в группы высокого риска осложнений гриппа.

Вакцинация гриппозной вакциной проводится ежегодно, оптимальное время для проведения вакцинации – октябрь – первая половина ноября. Предпочтение у взрослых следует отдавать инактивированным вакцинам.

Следует отметить, что при наличии показаний обе вакцины (пневмококковая и гриппозная) могут вводиться одновременно без увеличения частоты НЛР или снижения иммунного ответа.

Список литературы

Список литературы размещен на сайтах www.antibiotic.ru и www.pulmonology.ru

Приложение 1. Шкалы и алгоритмы оценки прогноза при ВП, определения критериев госпитализации в ОРИТ и выявления органной дисфункции

I. Шкала PORT (PSI) [1]

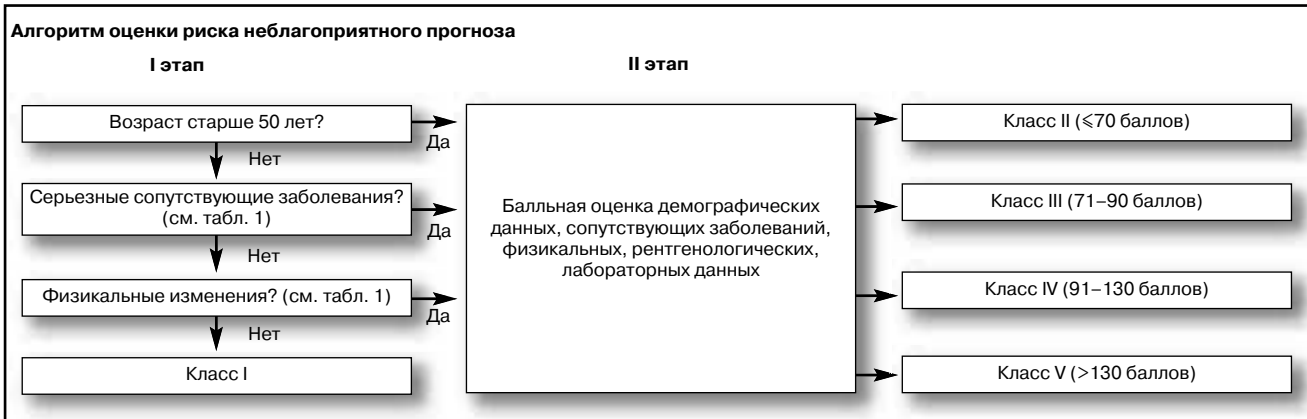


Таблица 1. Балльная оценка факторов риска неблагоприятного прогноза

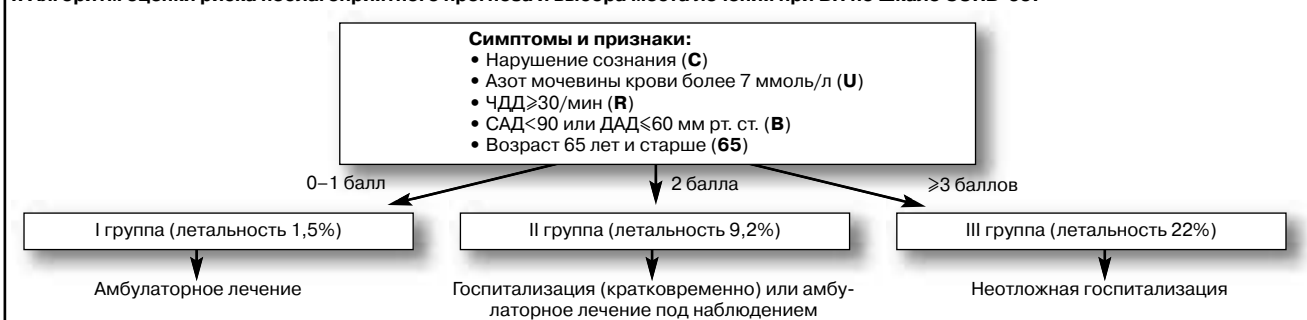
Параметр	Баллы
<i>Демографические характеристики</i>	
Мужчина	Возраст (лет)
Женщина	Возраст (лет) - 10
Пребывание в доме престарелых/учреждении длительного ухода	+10
<i>Сопутствующие заболевания</i>	
Злокачественное новообразование	+30
Серьезные хронические заболевания печени	+20
Застойная сердечная недостаточность	+10
Цереброваскулярные заболевания	+10
Серьезные хронические заболевания почек	+10
<i>Физикальные признаки</i>	
Нарушение сознания	+20
ЧДД ≥30/мин	+20
САД <90 мм рт. ст.	+20
Температура менее 35°C или 40°C и более	+15
Пульс 125/мин и более	+10
<i>Лабораторные и рентгенологические данные</i>	
pH артериальной крови менее 7,35	+30
Мочевина сыворотки крови более 10,7 ммоль/л	+20
Натрий сыворотки крови менее 130 ммоль/л	+20
Глюкоза сыворотки крови более 14 ммоль/л	+10
Гематокрит менее 30%	+10
РаО ₂ <60 мм рт. ст. или SaO ₂ <90%	+10
Плевральный выпот	+10

Таблица 2. Классы риска и клинический профиль больных с ВП

Класс риска	I	II	III	IV	V
Число баллов	–	<70	71–90	91–130	>130
Летальность, %	0,1–0,4	0,6–0,7	0,9–2,8	8,5–9,3	27–31,1
Место лечения	Амбулаторно	Амбулаторно	Кратковременная госпитализация	Стационар	Стационар (ОРИТ)

II. Шкала CURB/CRB-65 [2]

I. Алгоритм оценки риска неблагоприятного прогноза и выбора места лечения при ВП по шкале CURB-65.





III. Шкала SMART-COP/SMRT-CO [3]

I. Оцениваемые параметры в шкале SMART-COP/SMRT-CO.

	Значение показателя	Баллы
S	САД < 90 мм рт. ст.	2
M	Мультилобарная инфильтрация на рентгенограмме ОГК	1
A	Содержание альбумина в плазме крови менее 3,5 г/дл*	1
R	ЧДД ≥ 25 /мин в возрасте 50 лет и моложе и ≥ 30 /мин в возрасте старше 50 лет	1
T	ЧСС ≥ 125 /мин	1
C	Нарушение сознания	1
O	Оксигенация: PaO ₂ * < 70 мм рт. ст. или SpO ₂ $< 94\%$, или PaO ₂ /FiO ₂ < 333 в возрасте 50 лет и моложе PaO ₂ * < 60 мм рт. ст. или SpO ₂ $< 90\%$, или PaO ₂ /FiO ₂ < 250 в возрасте старше 50 лет	2
P	pH* артериальной крови менее 7,35	2
Общее количество баллов		
*Не оцениваются в шкале SMRT-CO.		

II. Интерпретация SMART-COP

Баллы	Потребность в респираторной поддержке и вазопрессорах
0–2	Низкий риск
3–4	Средний риск (1 из 8)
5–6	Высокий риск (1 из 3)
≥ 7	Очень высокий риск (2 из 3)

III. Интерпретация SMRT-CO

Баллы	Потребность в респираторной поддержке и вазопрессорах
0	Очень низкий риск
1	Низкий риск (1 из 20)
2	Средний риск (1 из 10)
3	Высокий риск (1 из 6)
≥ 4	Высокий риск (1 из 3)

IV. Шкала обследования при органной недостаточности, связанной с сепсисом SOFA

Оцениваемый показатель		Баллы				
		0	1	2	3	4
Оксигенация	PaO ₂ /FiO ₂ , мм рт. ст.	> 400	≤ 400	≤ 300	≤ 200 с респираторной поддержкой	≤ 100 с респираторной поддержкой
Коагуляция	Уровень тромбоцитов, 10^9 /л	> 150	≤ 150	≤ 100	≤ 50	≤ 20
Печень	Билирубин, мкмоль/л	< 20	20–32	33–101	102–204	> 204
Сердечно-сосудистая система	Гипотензия или степень инотропной поддержки	Нет гипотензии	АДср < 70 мм рт. ст.	Допамин ≤ 5 или любая доза добутамина*	Допамин > 5 или адреналин $\leq 0,1$ или НА $\leq 0,1$ *	Допамин > 15 или адреналин $> 0,1$ или НА $> 0,1$
Центральная нервная система	Показатель по шкале комы Глазго, баллы	15	13–14	10–12	6–9	< 6
Почки	Креатинин, мкмоль/л или диурез	< 110	110–170	171–299	300–440 или < 500 мл мочи/сут	> 440 или < 200 мл мочи/сут
*Введение препаратов не менее 1 ч в дозировке мкг/кг/мин.						

V. Интегральная система оценки тяжести состояния больных для общих ОРИТ APACHE II												
Показатель	Наихудший по-казатель	Баллы	Значение									
			+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4	
Температура (внутренняя), °C			≥41	39–40,9		38,5–38,9	36–38,4	34–35,9	32–33,9	30–31,9	≤29,9	
АДср; АДср=(2×Д+С)/3			≥160	130–159	110–129		70–109		50–69		≤49	
ЧСС, уд/мин			≥180	140–179	110–139		70–109		55–69	40–54	≤39	
ЧДД, мин			≥50	35–49		25–34	12–24	10–11	6–9		≤5	
Оксигенация, мм рт. ст., А. $FiO_2 \geq 50\%$, то $A-aDO_2 = (FiO_2 \times 713) - PaCO_2 - PaO_2$ или В. $FiO_2 < 50\%$, писать только PaO_2	A- aDO_2 ____, или PaO_2 ____		≥500	350–499	200–349		<200, >70	61–70		55–60	<55	
pH артериальной крови (артериальные газы крови) или HCO_3^- сыворотки (ммоль/л) при отсутствии АГК			≥7,7 ≥52	7,6–7,69 41–51,9		7,5–7,59 32–40,9	7,33–7,49 22–31,9		7,25–7,32 18–21,9	7,15–7,24 15–17,9	<7,15 <15	
Na^{2+} сыворотки (ммоль/л)			≥180	160–179	155–159	150–154	130–149		120–129	111–119	≤110	
K^+ сыворотки (ммоль/л)			≥7	6–6,9		5,5–5,9	3,5–5,4	3–3,4	2,5–2,9		<2,5	
Креатинин сыворотки (мг/100 мл)			≥3,5	2–3,4	1,5–1,9		0,6–1,4		<0,6			
Гематокрит, %			≥60		50–59,9	46–49,9	30–45,9		20–29,9		<20	
Лейкоциты (1000/мм ³)			≥40		20–39,9	15–19,9	3–14,9		1–2,9		<1	
Всего:												
Шкала комы Глазго		Возраст								APACHE II		
А. Открытие глаз 4 – Произвольное 3 – На обращенную речь 2 – На болевой стимул 1 – Отсутствует В. Двигательная реакция 6 – Выполняет команды 5 – Целенаправленная на болевой раздражитель 4 – Нецеленаправленная на болевой раздражитель 3 – Тоническое сгибание на болевой раздражитель 2 – Тоническое разгибание на болевой раздражитель 1 – Отсутствует		С. Вербальная функция (без интубации) 5 – Ориентирован и способен поддерживать беседу 4 – дезориентирован, может говорить 3 – Бессвязная речь 2 – Нечленораздельные звуки 1 – Реакция отсутствует или С. Вербальная функция (интубированные больные) 5 – Вероятно способен говорить 3 – Сомнительная способность 1 – Нет реакции		Возраст	Баллы	Имеет ли больной какие-либо из перечисленных заболеваний? Печень – цирроз с портальной гипертензией или энцефалопатия? Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> ССС – 4-й класс по Нью-Йоркской классификации Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Легкие – ХО или рестриктивные заболевания или хроническая гипоксемия, гиперкапния или полицитемия, легочная гипертензия, ЛАД>40 мм рт. ст. Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Почки – хронический перитонеальный или гемодиализ Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Иммунная система – иммунодефицитные состояния Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/>						APS, баллы ____ Возраст, баллы ____ Хронические заболевания, баллы ____ Всего APACHE II ____
ШКГ=A+B+C=____				При любом положительном ответе к общему числу баллов необходимо добавить: А. 5 баллов для неоперированных больных и для больных после экстренных операций В. 2 балла для больных после плановых операций								
Оценка состояния нервной системы = 15 – ШКГ = ____				При всех отрицательных ответах – прибавлять 0								
Оценка острых физиологических изменений (APS) = Сумма баллов состояния различных систем + Оценка состояния нервной системы APS, баллы ____		Возраст, баллы ____		Хронические заболевания, баллы ____								

Приложение 2. Правила получения клинического материала для микробиологического исследования при ТВП

Правила получения венозной крови для культурального исследования

1. Для сбора крови используются специальные герметично закрывающиеся стеклянные флаконы или флаконы из ударопрочного автоклавируемого пластика двух видов, содержащие питательную среду (для выявления аэробов и анаэробов).
2. С целью бактериологического исследования до АБТ забираются 2 образца венозной крови с интервалом 20–30 мин из различных периферических вен – например, левой и правой локтевой вены. Один образец помещается во флакон для выделения аэробов, другой для выделения анаэробов.
3. Объем крови при каждой венепункции должен составлять не менее 10 мл.
4. При получении образцов крови необходимо соблюдать следующую последовательность действий:
 - Произвести дезинфекцию кожи в месте венепункции циркулярными движениями от центра к периферии дважды 70% раствором спирта или 1–2% раствором йода.
 - Дождаться полного высыхания дезинфектанта. Не касаться места венепункции после обработки кожи.
 - Произвести получение крови шприцем и асептически перенести ее во флакон с транспортной средой непосредственно через резиновую пробку.
 - Удалить оставшийся йод с поверхности кожи после венепункции, чтобы избежать ожога.
5. До момента транспортировки образец вместе с направлением хранится при комнатной температуре или в термостате. Необходимо стремиться к тому, чтобы время доставки образца в лабораторию не превышало 2 ч.

Правила получения свободно отделяемой мокроты для культурального исследования

1. Для сбора мокроты необходимо использовать стерильные герметично закрывающиеся пластиковые контейнеры.
2. Перед сбором мокроты необходимо попросить пациента тщательно прополоскать рот кипяченой водой. Если мокрота собирается утром – лучше собирать ее натощак.
3. Пациент должен хорошо откашляться и собрать отделяемое из нижних дыхательных путей (не слюну!) в стерильный контейнер.
4. Продолжительность хранения мокроты при комнатной температуре не должна превышать 2 ч. При невозможности доставки в указанный срок образец может храниться в холодильнике при температуре 4–8°C до 24 ч.
5. Для облегчения процедуры сбора мокроты и повышения качества собираемого образца целесообразно использовать памятки для пациентов.

Для получения индуцированной мокроты можно использовать следующие приемы

1. Дренажные положения (постуральный дренаж).
2. Упражнения дыхательной гимнастики.
3. Вибрационный массаж грудной клетки.
4. Ультразвуковые ингаляции в течение 15–20 мин с использованием гипертонического раствора хлорида натрия в концентрации 3–7%. У пациентов с бронхиальной астмой ингаляции должны проводиться с осторожностью, для предупреждения бронхоспазма целесообразно предварительно провести ингаляцию 200–400 мкг салбутамола.

Правила получения трахеального аспирата для культурального исследования

1. Для получения трахеального аспирата используют систему для сбора содержимого трахеобронхиального дерева через эндотрахеальную трубку.
2. С этой целью стерильный катетер вакуум-аспиратора соединяют с клапанным вакуум-контролем с заглушкой на системе, другой конец системы подсоединяют к эндотрахеальной трубке.
3. Включают вакуум-аспиратор и собирают в пробирку системы содержимое трахеобронхиального дерева в количестве не менее 1 мл. Время сбора трахеального аспирата не должно превышать 5–10 с.
4. Отсоединяют аспиратор, эндотрахеальную трубку от системы, снимают крышку со встроенными катетерами и закрывают пробирку дополнительной завинчивающейся крышкой.
5. Продолжительность хранения трахеального аспирата при комнатной температуре не должна превышать 2 ч. При невозможности доставки в указанный срок образец может храниться в холодильнике при температуре 4–8°C до 24 ч.

Правила получения плевральной жидкости для культурального исследования

1. Очистите выбранный участок кожи 70% этиловым спиртом; затем продезинфицируйте его 1–2% раствором йода; избыток йода удалите марлевой салфеткой, смоченной 70% спиртом во избежание ожога кожи пациента.
2. С тщательным соблюдением правил асептики выполните чрескожную аспирацию для получения пробы плевральной жидкости.
3. Удалите любые пузырьки воздуха из шприца и немедленно перенесите пробу в стерильный пластиковый контейнер, плотно закройте его крышкой.
4. Продолжительность хранения плеврального пунктата при комнатной температуре не должна превышать 2 ч. При невозможности доставки в указанный срок образец может храниться в холодильнике при температуре 4–8°C до 24 ч.

Правила получения респираторных мазков для обследования на грипп методом ПЦР

1. Перед процедурой нельзя в течение 6 ч использовать медикаменты, орошающие носоглотку или ротоглотку, и препараты для рассасывания во рту.
2. Мазки у пациента берут двумя разными зондами сначала со слизистой нижнего носового хода, а затем из ротоглотки, при этом концы зондов с тампонами после взятия мазков последовательно помещаются в одну пробирку объемом 1,5–2 мл с 0,5 мл транспортной среды.
3. Для получения респираторного мазка со слизистой носоглотки, если полость носа заполнена слизью, рекомендуется провести высмаркивание.
4. Сухой стерильный зонд из полистирола с вязкозным тампоном или назофарингеальный велюр-тампон на пластиковом аппликаторе вводят легким движением по наружной стенке носа на глубину 2–3 см до нижней раковины, слегка опускают книзу, вводят в нижний носовой ход под нижнюю носовую раковину, делают вращательное движение и удаляют вдоль наружной стенки носа. Общая глубина введения зонда должна составлять примерно половину расстояния от ноздри до ушного отверстия (5 см).

5. После получения материала конец зонда с тампоном опускают на глубину 1 см в стерильную одноразовую пробирку с транспортной средой и конец зонда отламывают, придерживая крышкой пробирки. Пробирку герметично закрывают.
6. Для получения респираторного мазка из ротоглотки необходимо предварительно прополоскать полость рта кипяченой водой комнатной температуры.
7. Мазки из ротоглотки берут сухим стерильным зондом из полистирола с вязким тампоном вращательными движениями с поверхности миндалин, небных дужек и задней стенки ротоглотки, аккуратно прижимая язык пациента шпателем.
8. После получения материала рабочую часть зонда с тампоном помещают в стерильную одноразовую пробирку с транспортной средой и зондом с мазком из носоглотки. Конец зонда с тампоном (1 см) отламывают, придерживая крышкой пробирки с расчетом, чтобы он позволил плотно закрыть пробирку.
9. Транспортировка образца в лабораторию осуществляется в течение 2 ч при комнатной температуре. Допускается хранение образца в течение 3 сут при температуре 2–8°C.

Приложение 3. Режимы дозирования АМП для лечения ТВП у взрослых

Название АМП	Режим дозирования
Бензилпенициллин	2 млн ЕД в/в каждые 4 ч
Ампициллин	2,0 г в/в каждые 6 ч
Амоксициллин/клавуланат	1,2 г в/в каждые 6–8 ч
Ампициллин/сульбактам	1,5 г в/в, в/м каждые 6–8 ч
Пиперациллин/тазобактам	2,25–4,5 г в/в каждые 6–8 ч
Оксациллин	2,0 г в/в каждые 6 ч
Цефотаксим	1,0–2,0 г в/в каждые 6–8 ч
Цефтриаксон	1,0–2,0 г в/в каждые 24 ч
Цефтазидим	2,0 г в/в каждые 8 ч
Цефепим	2,0 г в/в каждые 8–12 ч
Цефтаролин	0,6 г в/в каждые 12 ч
Цефоперазон/сульбактам	2/2 г в/в каждые 12 ч
Имипенем/циластатин	0,5 г в/в каждые 6 ч или 1 г в/в каждые 8 ч
Меропенем	1–2 г в/в каждые 8 ч
Эртапенем	1 г в/в каждые 24 ч
Кларитромицин	0,5 г в/в каждые 12 ч
Азитромицин	0,5 г в/в каждые 24 ч
Доксициклин	0,1 г в/в каждые 12 ч
Клиндамицин	0,6 г в/в каждые 8 ч
Амикацин	15–20 мг/кг/сут в/в каждые 24 ч
Гентамицин	4–5 мг/кг/сут в/в каждые 24 ч
Тобрамицин	3–5 мг/кг/сут в/в каждые 24 ч
Моксифлоксацин	0,4 г в/в каждые 24 ч
Левифлоксацин	0,5 г в/в каждые 12–24 ч
Ципрофлоксацин	0,6 г в/в каждые 12 ч или 0,4 г в/в каждые 8 ч
Офлоксацин	0,4 г в/в каждые 12 ч
Ванкомицин	15–20 мг/кг в/в каждые 12 ч
Линезолид	0,6 г в/в каждые 12 ч
Рифампицин	0,6 г в/в каждые 24 ч
Оселтамивир	0,075 г внутрь каждые 12 ч*
Занамивир	10 мг ингаляционно каждые 12 ч

Примечание: в/в – внутривенно.

*Доза может быть увеличена до 0,15 мг 2 раза в день, однако убедительных преимуществ такого режима дозирования на данный момент не получено.

Резолюция Саммита специалистов по антимикробной терапии: «Меньше слов, больше дела!»

Р.С.Козлов[✉], Н.Г.Астафьева, И.В.Гамова, Т.Е.Липатова, Е.В.Лучина, О.А.Макарова, О.В.Мареев, Е.В.Михайлова, А.П.Ребров, А.А.Решетников, О.В.Решетько, Ю.М.Спиваковский, Р.Н.Стешенко, А.М.Фисун, И.Г.Швиденко, А.А.Шульдяков

[✉]Roman.Kozlov@antibiotic.ru

Для цитирования: Резолюция Саммита специалистов по антимикробной терапии: «Меньше слов, больше дела!». *Consilium Medicum*. 2015; 3: 38–41.

For citation: Resolution of the Summit experts on antimicrobial therapy: «Less words, more action!». *Consilium Medicum*. 2015; 3: 38–41.

О проблемах антибиотикорезистентности (АБР) в последние годы говорят одновременно и много, и мало. Правительства многих стран Европы серьезно обеспокоены сложившейся ситуацией. В частности, правительство Великобритании предложило создать комиссию по разработке рекомендаций для создания новых антибиотиков (АБ). По словам британского премьер-министра Дэвида Кэмерона, комиссия экспертов займется анализом трех важнейших вопросов: рост числа резистентных микроорганизмов, неспособность фармакологических компаний разработать новые классы АБ в течение почти четверти века и чрезмерное употребление АБ. Согласно глобальному докладу Всемирной организации здравоохранения «Устойчивость к противомикробным препаратам», опубликованному в апреле 2014 г., устойчивость к антимикробным препаратам (АМП) создает угрозу для эффективного проведения профилактики и лечения постоянно возрастающего числа инфекций. В отношении этой возрастающей серьезной угрозы для здоровья людей во всем мире необходимы действия со стороны всех государственных секторов и общества. Эта серьезная опасность уже не представляет собой лишь прогноз на будущее, поскольку она уже существует в каждом регионе мира и может отрицательно сказаться на каждом человеке, независимо от возраста. Профессор Найджел Браун, президент Британского общества общей микробиологии, заявил, что сотрудничество между микробиологами и другими специалистами является главным фактором в разработке новых подходов к решению проблемы АБР.

При неэффективности стартовой терапии врачи вынуждены использовать альтернативные антибактериальные препараты (АБП), которые часто характеризуются более высокой стоимостью и худшим профилем безопасности. Поэтому все более и более актуальным становится рациональное использование имеющихся АБП с учетом спектра их активности и профиля АБР основных патогенов. Любые мифы о снижении эффективности и безопасности классических АБП могут нанести непоправимый вред практическому здравоохранению.

У ведущих специалистов, определяющих политику антибактериальной терапии (АБТ) в регионе, не всегда есть возможность прямого выхода со своими предложениями к регулирующим органам, в частности к Министерству здравоохранения Российской Федерации. Мы живем в эпоху, когда организаторы здравоохранения прислушиваются к мнениям профессионального медицинского сообщества. Поэтому было решено отойти от обычного формата конференции и провести Саммит специалистов по антимикробной терапии. Первый саммит был успешно проведен в Самаре, позднее состоялись саммиты в Екатеринбурге, Санкт-Петербурге и Новосибирске.

15 декабря 2014 г. в Саратове под эгидой Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ) состоялся Саммит специалистов по антимикробной терапии, прошедший под лозунгом «Меньше слов, больше дела!». В резолюции саммита мы постараемся донести мнение ведущих специалистов, представляющих медицинское сообщество, до организаторов здравоохранения.

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

Также рассматривались вопросы разумного разделения ответственности врача и пациента при назначении АМП. В связи с этим не осталась без внимания и такая важная тема, как нежелательные явления при применении лекарственных средств. Доктора обменялись мнениями в отношении эффективности и безопасности разных генерических АБП.

Кроме того, 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 АМП.

Открывая саммит, профессор Р.С.Козлов выступил с сообщением на тему АБР основных респираторных патогенов и безопасности применения АМП.

В докладе было подчеркнуто, что для применения в амбулаторной практике у врачей были и остаются 3 основных класса АМП – β-лактамы, макролиды и фторхинолоны. К сожалению, за последнее десятилетие перечисленные группы АБ 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.

Общезвестной 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, нечувствительных к пенициллину, в нашей стране не превышает 11%. Также остается невысокой резистентность *Streptococcus pneumoniae* к макролидам: частота выявления штаммов, нечувствительных к кларитромицину и азитромицину, составляет 7,3%, к спирамицину – 6,3%. В первом квартале 2015 г. будут опубликованы результаты проспективного исследования ПеГАС с обновленными данными о состоянии АБР в РФ.

По данным проспективных исследований, частота штаммов *Streptococcus pyogenes*, нечувствительных 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%). В РФ практически не встречаются штаммы гемофильной палочки, которые продуцируют β-лактамазы. Поэтому при инфекциях, вызванных *H. influenzae*, не всегда оправданно назначение ингибиторозащищенных пенициллинов. Также в таких случаях можно использовать макролиды и фторхинолоны. Но стоит помнить, что только 2 макролида обладают клинически значимой активностью в отношении гемофильной палочки – это азитромицин и кларитромицин. 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, цефалоспоридами и фторхинолонами. Кроме того, имеется многолетний опыт успешного применения кларитромицина в составе эрадикационных схем для лечения пациентов с хеликобактерной инфекцией. Таким образом, кларитромицин может быть использован как препарат выбора для лечения инфекций респираторного тракта и хеликобактерной инфекции.

Эффективность кларитромицина при лечении инфекционного обострения хронической обструктивной болезни легких и 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 АБТ (цефтриаксон + кларитромицин) и монотерапии респираторным фторхинолоном у госпитализированных больных с ВП. При лечении таких больных одним из важнейших моментов является то, что раннее назначение комбинации β-лактама и макролида позволяет уменьшить летальность у пациентов с тяжелой ВП.

В целом широко используемые в амбулаторной практике современные АМП при рациональном применении обладают хорошим профилем безопасности (за исключением хлорамфеникола). Макролидные АБ являются одной из самых безопасных групп АМП 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 клас-

сам АМП, в частности анафилактические реакции, тяжелые токсико-аллергические синдромы и антибиотикоассоциированная диарея, встречаются крайне редко. НЛР при приеме макролидов в подавляющем большинстве случаев представляют собой изменения функции разных органов и систем, являются обратимыми и купируются после завершения лечения макролидами. Благоприятный профиль безопасности позволяет назначать макролиды для терапии разных инфекций у амбулаторных и стационарных пациентов, включая детей, беременных, пациентов пожилого возраста и лиц с сопутствующей патологией.

Профессор Р.С.Козлов также отметил, что в последние годы резко возросла со стороны органов исполнительной и законодательной власти, а также Минздрава России поддержка исследований, направленных на сдерживание АБР. Так, например, Экспертный совет по здравоохранению при Комитете по социальной политике Совета Федерации активно занимается разработкой стратегических направлений по данной проблеме. Проведение саммитов подобного формата позволит оформить и консолидировать мнение ведущих специалистов во всех регионах РФ и донести наши идеи до Минздрава России и Правительства РФ.

После завершения доклада дискуссия продолжилась. Одной из первых тем для обсуждения стала эпидемиологическая ситуация в регионе.

В Саратовской области с 2011 г. введена обязательная регистрация всех случаев ВП. Заболеваемость ВП в регионе в 2011 г. составила 337,67 случаев на 100 тыс. взрослого населения, а в 2012 и 2013 гг. – 416,01 и 519,7 случаев на 100 тыс. населения соответственно. Показатели заболеваемости среди детского населения в 2011, 2012 и 2013 гг. составили соответственно 805,09, 988,29 и 1232,75 на 100 тыс. населения. Заболеваемость острыми респираторно-вирусными инфекциями и гриппом в целом остается стабильной, а в 2011–2013 гг. показатели даже были ниже среднероссийских. Заболеваемость острыми респираторно-вирусными инфекциями в Саратовской области за 11 мес 2014 г. составила 16 339,9 на 100 тыс. населения, а гриппом – 11,1 на 100 тыс. населения.

Во время саммита наибольшее время заняло обсуждение вопросов рационального применения и выбора АМП.

При обсуждении перспектив использования разных классов АБП 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 аминопеницилинами. Также была затронута важная тема выбора стартовой АБТ респираторных инфекций. Существует мнение, что препаратами выбора при лечении респираторных инфекций должны быть β-лактамы АБ (например, пенициллины или цефалоспорины), а современные макролиды и фторхинолоны назначаются только при непереносимости β-лактамов или пациентам с факторами риска (ФР)/более тяжелым течением заболевания. Нередко используется условное деление АМП на средства первого выбора и альтернативы. При этом доктора не всегда уточняют у больного факт предшествующей АБТ. Например, если пациент принимал β-лактамы АБ в течение предшествующего месяца, в такой ситуации необходимо назначение современного макролида, и наоборот. Кроме того, согласно современным представлениям, в случае если пациенту в предшествующие 30 дней назначался 14- или 15-членный макролид, нет смысла в назначении любого 16-членного макролида, например джозамицина. Участники совещания подтвердили, что основополагающим правилом для всех докторов, занимающихся лечением инфекций, должен стать тщательный сбор анамнеза с указанием предшествующей АБТ в медицинской документации.

Как отметил А.А.Решетников, заведующий отделением реанимации ГКБ №2 г. Саратова, неадекватная стартовая терапия и позднее назначение АМП при инфекционных заболеваниях, в частности при пневмонии, приводят к увеличению летальности. Выбор адекватного режима АБТ основывается на оценке спектра предполагаемых актуальных возбудителей, условий возникновения инфекции (во внебольничных условиях или в стационаре) и ее локализации. Эмпирическая терапия инфекций проводится с учетом принадлежности пациента к одной из трех групп: 1-я группа – внебольничная инфекция возникла у пациента без ФР; 2-я – внебольничная инфекция возникла у пациента с ФР наличия резистентных возбудителей и, наконец, 3-я – пациенты с госпитальной инфекцией. В первом случае возможно назначение пенициллинов или макролидов, во втором случае используются цефалоспорины IV поколения и карбапенемы. При госпитальных инфекциях используется деэскалационная терапия. Как отметил А.М.Фисун, заместитель главного врача по анестезиологии и реанимации ОКБ г. Саратова, доктора предпочитают назначать комбинированную АБТ в 54,8% случаев, что связано с тяжестью состояния пациентов и предшествующей длительной АБТ. Кроме того, реаниматологи отметили, что при лечении жизнеугрожающих инфекций важно быть уверенным в качестве назначаемого АМП.

По словам Р.Н.Стешенко, главного внештатного пульмонолога, заведующего пульмонологическим отделением саратовской ОКБ, все чаще в стационаре стала использоваться ступенчатая АБТ, а при тяжелой ВП доктора назначают комбинированную терапию β-лактамом в сочетании с современным макролидом внутривенно. За счет использования преимуществ ступенчатой терапии удалось не только снизить затраты, но и сократить средний койко-день до 10. В то же время с сожалением было отмечено, что некоторые доктора при лечении пациентов с пневмониями на амбулаторном этапе все еще продолжают назначать цефазолин и ципрофлоксацин, поэтому для лечения таких пациентов в стационаре препаратом выбора становятся современные макролиды.

По мнению профессора А.П.Реброва, заведующего кафедрой госпитальной терапии ГБОУ ВПО СГМУ им. В.И.Разумовского, практикующие врачи в большей части случаев назначают адекватную АБТ, но все еще бывают случаи использования линкомицина и цефазолина при лечении внебольничных инфекций дыхательных путей. Для того чтобы избежать распространенных ошибок, важно увеличить количество времени, которое посвящено обучению врачей-терапевтов и врачей общей практики основам рационального выбора и назначения АМП.

Главный внештатный специалист по гериатрии профессор Т.Е.Липатова отметила, что терапия инфекций должна быть по возможности индивидуализированной, особенно у пожилых пациентов. При лечении инфекций в амбулаторных условиях врачи назначают АБ эмпирически с учетом спектра актуальных возбудителей. Препаратами выбора могут быть пенициллины или современные макролиды. При этом доктору необходимо учитывать возможные лекарственные взаимодействия, сопутствующие заболевания и риск нарушений сердечного ритма. А при правильном подборе лечения и оценке всех ФР в реальной клинической практике доктор практически не видит случаев кардио- и гепатотоксичности, связанной с приемом АМП.

Профессор Н.Г.Астафьева, заведующая кафедрой клинической иммунологии и аллергологии ГБОУ ВПО СГМУ им. В.И.Разумовского, справедливо заметила, что любой доктор в своей ежедневной практике сталкивается с НЛР, но не все сообщают об этих НЛР. Вопрос об отмене лекарственного препарата, вызвавшего НЛР, во многом зависит от тяжести, вида реакции, других факторов и всегда решается индивидуально. Но если речь идет о лекарственной

аллергии, то препарат нужно обязательно отменять и учитывать возможные перекрестные аллергические реакции. Например, при возникновении аллергической реакции на пенициллины нельзя исключить вероятности развития перекрестной аллергической реакции при назначении цефалоспориновых АБ. Этот факт уже давно зафиксирован в инструкциях к указанным препаратам. В случае необходимости повторного назначения β -лактаманного АБ пациенту с аллергией на пенициллины такое решение может принять только специалист-аллерголог.

Большинство участников саммита подтвердили, что НЛР при применении лекарственных средств являются неизбежным явлением и должны учитываться при назначении того или иного препарата. В целом качественные АБП, назначенные доктором в соответствующих дозах и по показаниям в соответствии с инструкцией, характеризуются благоприятным профилем безопасности. Кроме того, следует помнить, что случаи неэффективности АМП также относятся к НЛР и должны сообщаться докторами в центры регистрации НЛР. Такая практика может стать дополнительной подспорьем для Росздравнадзора в плане пострегистрационного контроля качества препаратов и, вероятно, сможет обеспечить защиту от «псевдогенериков». Также необходимо избавляться от мифов о гепато- и кардиотоксичности широко используемых АБП, иначе мы можем потерять целый класс АБП и получить высокие уровни резистентности к другим классам АБ, которые будут назначаться чаще.

Многие участники саммита согласились с позицией, 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. Несколько исследований, проведенных в РФ, продемонстрировали наличие более низких концентраций активных субстанций в ряде «псевдогенериков», что потенциально может приводить не только к снижению эффективности терапии у конкретного пациента, но и более быстрому росту резистентности к целому классу АБ. В настоящее время рассматривается возможность внесения поправок к Федеральному закону №61. Согласно предложенным поправкам для регистрации новых генериков необходимо будет проводить исследования биоэквивалентности регистрируемого генерика по сравнению с оригинальным препаратом, а не любым уже зарегистрированным генериком, как зачастую делали ранее. Некоторые участники саммита поделились мнением, что встречались в своей практике со случаями терапевти-

ческой неэффективности генериков при лечении пациентов с ВП. В отличие от, например, препаратов инсулина, к сожалению, АМП не относятся к группе лекарственных препаратов, при назначении которых можно четко объективизировать клиническую эффективность. С АМП дело обстоит намного сложнее. Действительно, генерические препараты могут отличаться по эффективности, не у всех генериков инструкции соответствуют оригинальному препарату. Кроме того, доктора обычно не сообщают о неэффективности АМП, что могло бы помочь выбраковывать некачественные генерики. Не меньшим подспорьем для докторов стало бы создание национальной базы данных или книги, аналога «Оранжевой книги» (Orange Book) Управления по контролю пищевых продуктов и лекарств в США, в которой бы регистрировались только качественные воспроизведенные препараты. Но эти вопросы пока остаются нерешенными.

Участники саммита единогласно поддержали мысль о том, что при лечении тяжелых и жизнеугрожающих инфекций многие доктора предпочли бы назначать только высококачественные препараты. Профессор Р.С.Козлов особенно подчеркнул, что при лечении инфекций АБ должен быть или оригинальным, или качественным генериком, терапевтически эквивалентным оригинальному препарату.

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. НЛР при применении современных АМП 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, являются обратимыми и самостоятельно разрешаются после завершения лечения.

Саратов, 15 декабря 2014 г.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Р. С. Козлов – д-р мед. наук, проф., ГБОУ ВПО СГМА Минздрава России. E-mail: Roman.Kozlov@antibiotic.ru
Н. Г. Астафьева – д-р мед. наук, проф., ГБОУ ВПО СГМУ им. В.И.Разумовского Минздрава России
И. В. Гамова – канд. мед. наук, доц., ГБОУ ВПО СГМУ им. В.И.Разумовского Минздрава России
Т. Е. Липатова – д-р мед. наук, проф., ГБОУ ВПО СГМУ им. В.И.Разумовского Минздрава России
Е. В. Лучинина – канд. мед. наук, ГБОУ ВПО СГМУ им. В.И.Разумовского Минздрава России
О. А. Макарова – канд. мед. наук, доц., ГБОУ ВПО СГМУ им. В.И.Разумовского Минздрава России
О. В. Мареев – д-р мед. наук, проф., ГБОУ ВПО СГМУ им. В.И.Разумовского Минздрава России
Е. В. Михайлова – д-р мед. наук, проф., ГБОУ ВПО СГМУ им. В.И.Разумовского Минздрава России
А. П. Ребров – д-р мед. наук, проф., ГБОУ ВПО СГМУ им. В.И.Разумовского Минздрава России
А. А. Решетников – канд. мед. наук, МУЗ ГКБ №2 им. В.И.Разумовского, Саратов
О. В. Решетько – д-р мед. наук, проф., ГБОУ ВПО СГМУ им. В.И.Разумовского Минздрава России
Ю. М. Спаваковский – канд. мед. наук, доц., ГБОУ ВПО СГМУ им. В.И.Разумовского Минздрава России
Р. Н. Стещенко – канд. мед. наук, ГУЗ ОКБ, Саратов
А. М. Фисун – канд. мед. наук, ГУЗ ОКБ, Саратов
И. Г. Швиденко – д-р мед. наук, проф., ГБОУ ВПО СГМУ им. В.И.Разумовского Минздрава России
А. А. Шульдяков – д-р мед. наук, проф., ГБОУ ВПО СГМУ им. В.И.Разумовского Минздрава России

Лечение постинтубационной боли в горле

О.М. Колесникова[✉]

ГБОУ ВПО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава России. 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6/8

Послеоперационная боль в горле встречается до 90% случаев при эндотрахеальном наркозе. Это осложнение эндотрахеального наркоза негативно влияет на удовлетворенность пациента и его качество жизни. Все пациенты с болью в горле после интубации трахеи нуждаются в лечении, так как наличие данного симптома указывает на развитие воспалительного процесса в глотке. В статье проанализирована эффективность препарата Стрепсилс® Интенсив в лечении послеоперационной боли в горле. Выявлено, что применение препарата при рассасывании сокращает сроки послеоперационной боли в горле до 3 дней по сравнению с группой сравнения, в которой боль в горле не исчезала к 5-му дню после эндотрахеального наркоза. Стрепсилс® Интенсив хорошо переносится больными, воздействует на фазу альтерации воспалительного процесса, способствует сокращению сроков лечения, уменьшает воспалительные изменения и тем самым приводит к облегчению симптоматики при лечении постинтубационной боли в горле.

Ключевые слова: боль в горле, интубация, эндотрахеальный наркоз, Стрепсилс® Интенсив.

[✉]olga_lozo@mail.ru

Для цитирования: Колесникова О.М. Лечение постинтубационной боли в горле. Consilium Medicum. 2015; 3: 42–45.

Post-intubation treatment of sore throat

О.М. Kolesnikova[✉]

I.P.Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 197022, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. L'va Tolstogo, d. 6/8

Postoperative sore throat occurs up to 90% of cases with complication of endotracheal narcosis. The endotracheal anesthesia can have a negative impact on patient satisfaction and quality of life. All patients with a sore throat after tracheal intubation are in need of treatment, so this symptom indicates the development of inflammation in the throat. The article analyzes the effectiveness of the drug in Strepsils® Intensive treatment of postoperative pain in the throat. It is found that use of this drug with resorption shortens postoperative sore throat up to 3 days, compared with a comparison group, in which a sore throat did not disappear by day 5 after endotracheal anaesthesia. Strepsils® Intensive is usually well tolerated, and affects per phase alteration of the inflammatory process, reduces treatment time and reduces the inflammatory changes and thereby leads to the alleviation of post-intubation symptoms in the treatment of sore throat.

Key words: sore throat, intubation, endotracheal anesthesia, Strepsils® Intensive.

[✉]olga_lozo@mail.ru

For citation: Kolesnikova O.M. Post-intubation treatment of sore throat. Consilium Medicum. 2015; 3: 42–45.

Многие используемые в современной медицине лечебные методики, необходимые для улучшения состояния здоровья пациентов, могут сами по себе стать причиной развития серьезных осложнений. Не являются исключением и проводимые хирургические вмешательства и выполняемая анестезия. Несмотря на то что анестезия предназначена для защиты организма от операционной травмы, она сама может стать причиной развития серьезных реакций и осложнений. Все реакции и осложнения по частоте встречаемости принято разделять на 5 градаций:

- Очень часто – 1 из 10 случаев.
- Часто – 1 из 100 случаев.
- Нечасто – 1 из 1 тыс. случаев.
- Редко – 1 из 10 тыс. случаев.
- Очень редко – 1 из 100 тыс. случаев.

Боль в горле является очень частой послеоперационной жалобой. По данным К.Магуама, послеоперационная боль в горле встречается в 14,4–90% случаев при эндотрахеальном наркозе [1]. Выраженность послеоперационной боли в горле может быть незначительной. Однако это осложнение эндотрахеального наркоза негативно влияет на удовлетворенность пациента и его качество жизни и косвенно указывает на наличие воспалительного процесса в верхних дыхательных путях.

По наблюдениям С.Нардинг, больные самостоятельно указывали на боль в горле после эндотрахеального наркоза в 1,5% случаев, в то время как при прямом опросе этих же пациентов встречаемость болей в горле оказалась 24,8% [2].

Наиболее частая причина для появления боли в горле после эндотрахеальной анестезии – травма слизистой оболочки губ, небных дужек, языка, надгортанника и задних отделов гортани. Во время релаксации, которая сопровождается общей анестезией, часто происходит затекание желудочного содержимого в верхние дыхательные пути, что приводит к раздражению и воспалению слизистой

оболочки глотки, затрудняя заживление травмированной слизистой оболочки при интубации трахеи, и усиливает боль в горле.

При посмертном исследовании образцов гортани и трахеи после интубации путем окрашивания слизистой оболочки метиленовым синим обнаружено, что все образцы имели повреждение слизистой оболочки глотки [3]. При выполнении фиброларингоскопии в 1-е сутки после эндотрахеального наркоза F.Solatroug выявил повреждение слизистой оболочки верхних дыхательных путей у 60% пациентов [3]. Травматические повреждения слизистой оболочки верхних дыхательных путей после интубации трахеи носили разный характер. Наиболее часто выявляли гематому корня языка, голосовых складок, преимущественно левой голосовой складки, слизистой оболочки в области левого черпаловидного хряща, слизистой оболочки трахеи в области пластины перстневидного хряща [3]. Травмирование преимущественно левой половины гортани может быть связано с техникой введения интубационной трубки правой рукой анестезиолога в большинстве случаев. Увеличивают риск травмирования слизистой оболочки глотки и гортани анатомо-физиологические особенности пациента, соматические заболевания (ожирение, нарушение свертываемости крови, атрофия слизистой оболочки глотки). Для предотвращения развития послеоперационной боли в горле необходимы верный подбор размера интубационной трубки, выбор типа клин-ка ларингоскопа, количество попыток интубации, опыт анестезиолога, продолжительность ларингоскопии, создание оптимального давления в манжете интубационной трубки и т.д.

Все пациенты с болью в горле после интубации трахеи нуждаются в лечении, так как наличие данного симптома указывает на развитие воспалительного процесса в глотке (вследствие травмы, или раздражения желудочным содержимым, или раздражения газами, используемыми при эн-

дотрахеальном наркозе). При этом в первые часы и дни воспаление носит асептический характер (т.е. без участия микробов). Необходимо помнить, что полость рта при наличии кариозных зубов, хронического периодонтита, хронического тонзиллита всегда обсеменена условно-патогенной микрофлорой. В случае длительно существующего асептического воспаления к раневой поверхности слизистой оболочки глотки и гортани присоединяется бактериальная флора, которая может способствовать развитию поздних осложнений эндотрахеальной интубации, таких как контактная гранулема в области голосового отростка черпаловидного хряща, рубцовый стеноз гортани и трахеи, кисты в области корня языка и надгортанника.

Существуют разные методы для минимизации послеоперационной боли в горле, в том числе и медикаментозные. Сведения о применении анестетика перед интубацией (впрыскивание в гортаноглотку или смазывание интубационной трубки) в качестве препарата, уменьшающего послеоперационную боль в горле, противоречивы в разнообразных исследованиях [4–6].

При лечении острой боли в горле в качестве симптоматической терапии и для уменьшения воспалительных явлений в глотке, связанных с инфекцией верхних дыхательных путей, успешно используется препарат Стрепсилс® Интенсив [7, 8], который относится к группе нестероидных противовоспалительных препаратов местного действия, выпускается в таблетированной форме для рассасывания.

Собственные данные

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находились 22 человека с жалобами на боль в горле после плановой операции в условиях общего наркоза с эндотрахеальной интубацией.

Пациенты, которые включались в исследование, находились под общим наркозом с эндотрахеальной интубацией в течение 70–100 мин, были некурящими. Всем больным производился один вид оперативного вмешательства. Использовались одни и те же препараты для ведения общего наркоза. В послеоперационном периоде никто не получал системных обезболивающих препаратов. Наличие у пациента послеоперационной боли в горле оценивалось через час после экстубации. В случае указания пациента на наличие боли в горле больные были включены в исследование. Тяжесть боли в горле анализировалась по балльной системе:

- 0 баллов – нет боли в горле;
- 1 балл – минимальные боли в горле;
- 2 балла – умеренные;
- 3 балла – тяжелые.

Больные были разделены на 2 группы. Первая группа (11 человек) в качестве лечения послеоперационной боли в горле получала препарат для рассасывания Стрепсилс® Интенсив. Одна таблетка Стрепсилс® Интенсив содержит: активный ингредиент – флурбипрофен 8,75 мг; вспомогательные компоненты: макрогол 300 5,47 мг, калия гидроксид 2,19 мг, лимонный ароматизатор (502904A) 3,6 мг, левоментол 2 мг, мед 50,4 мг, сахара жидкая 1407 мг, декстроза 1069 мг.

Вторая группа (11 человек) получала лакричные карамели для рассасывания. Все пациенты были распределены на группы случайно. Разницы в средней сумме баллов между группами не было. Все больные были интубированы одним анестезиологом, размер интубационной трубки для женщин был 7–7,5 мм с внутренним диаметром, для мужчин – 8–8,5 мм. Раздувание манжеты интубационной трубки производилось до отсутствия утечки воздуха.

В 1-й группе были 7 мужчин и 4 женщины, средний возраст которых был 34,8 года. Минимальный индекс массы тела (ИМТ) был 19,5 кг/м², максимальный – 34,6 кг/м².

Средняя продолжительность общего наркоза составляла 82±6 мин. Средняя сумма баллов при оценке боли в горле через час после экстубации составила 1,9 балла.

Во 2-й группе были 6 мужчин и 5 женщин, средний возраст которых 30,5 года. Минимальный ИМТ был 20,9 кг/м², максимальный – 31,9 кг/м². Средняя продолжительность общего наркоза составляла 79±7 мин. Средняя сумма баллов при оценке боли в горле через час после экстубации составила 1,9 балла.

Всем пациентам с болью в горле рекомендовано рассасывать назначаемый препарат через 3 ч после операции, с перерывом между рассасыванием 4–5 ч, не более 5 таблеток в день. Последующую оценку боли в горле производили через 24 ч после операции, далее через 48 ч, 72 ч и перед выпиской на 5-е сутки после операции (см. таблицу).

При сопоставлении результатов оценки боли в горле и работы анестезиолога оказалось, что максимальную сумму баллов выставили пациенты, которым было произведено 2 попытки интубации и более, с ИМТ>30 кг/м², при травмировании слизистой оболочки средних отделов глотки. Тяжесть боли в горле в 1 балл оценивали пациенты преимущественно с повреждением слизистой оболочки нижних отделов глотки и гортани, при этом у 3 лиц наличие боли в горле сопровождалось осиплостью.

Применение препарата Стрепсилс® Интенсив для лечения острой боли в горле способствовало исчезновению жалоб уже на 3-и сутки после интубации. В то же время некоторые пациенты 2-й группы на момент выписки, через 5 сут, предъявляли жалобы на боль в горле и требовали интенсивного амбулаторного врачебного контроля. Самая выраженная травма слизистой оболочки глотки наблюдалась у пациента К. (см. клинический случай 1), который находился в 1-й наблюдаемой группе, получал Стрепсилс® Интенсив по 1 таблетке 5 раз в день и к 3-му дню после операции не указывал на боль в горле.

Клинический случай 1

Больной С. 32 лет с ИМТ 34,6 кг/м², гиперстенического типа телосложения, анатомически обращала на себя внимания короткая и широкая шея. В анамнезе – употребление алкоголя 3–4 раза в неделю. При введении ларингоскопа обозрим только надгортанник, голосовая щель не обозрима. Интубирован с 3-й попытки при нажатии снаружи на перстневидный хрящ. При фарингоскопии в 1-е сутки после операции обнаружена скальпированная рана мягкого неба, вероятно, концом ларингоскопа (рис. 1).

Через час после операции оценил боль в горле в 3 балла. Изменения в глотке, наблюдаемые при клиническом случае 1, редки, однако возможны, особенно у лиц с тяжелой соматической патологией, в момент экстренной интубации трахеи.

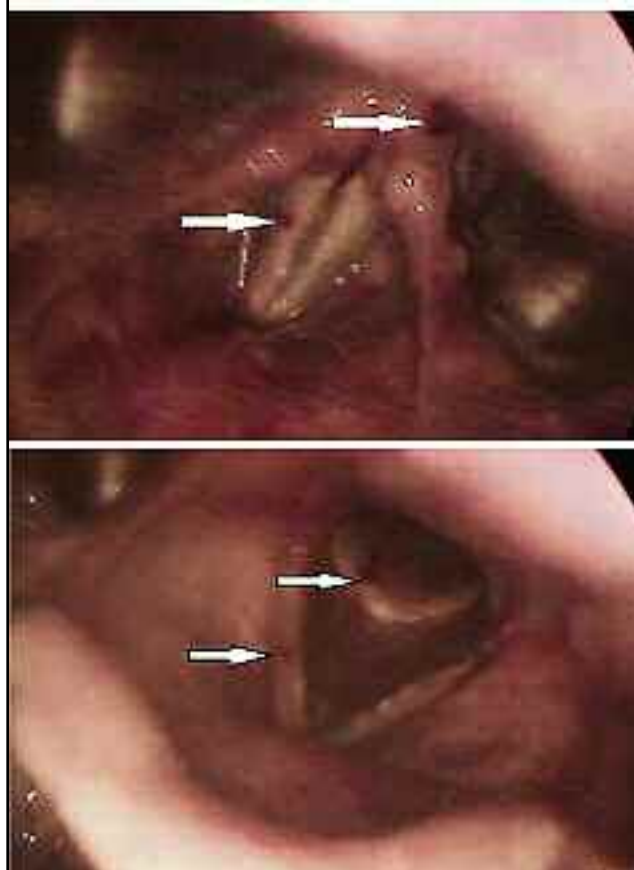
Клинический случай 2

Больной М. 27 лет с ИМТ 22,4 кг/м², нормостенического типа телосложения, при введении ларингоскопа голосовая щель обозрима, пациент интубирован с первой попытки. При фаринголарингоскопии в 1-е сутки после операции обнаружены элемент кровоизлияния на правой истинной голосовой складке, повреждение слизистой оболочки в области левого черпаловидного хряща, кровоизлияние в

Рис. 1. Фарингоскопическая картина больного С. в 1-е сутки после общего наркоза с эндотрахеальной интубацией.



Рис. 2. Ларингоскопическая картина больного К. в 1-е сутки после общего наркоза с эндотрахеальной интубацией.



слизистой оболочке трахеи, вероятно, в области раздуваемой манжеты (рис. 2).

Через час после операции пациент оценил боль в горле в 1 балл. Учитывая, что в данном клиническом случае интубация трахеи производилась типично (без особенностей), возможно, данная ларингоскопическая картина наблюда-

Средняя оценка боли в горле после эндотрахеального наркоза в баллах		
Время после экстубации	1-я группа	2-я группа
	Стрепсилс® Интенсив, средний балл	Лакричные карамели, средний балл
1 ч	1,9	1,9
24 ч	1,1	1,7
48 ч	0,5	1,2
72 ч	0	0,6
5 дней	0	0,2

ется в большинстве случаев после эндотрахеального наркоза, что, безусловно, требует дальнейшего изучения. Этот пациент сообщил о дискомфорте в горле только после прицельного опроса. Ссадина слизистой оболочки в области черпаловидного хряща слева может способствовать формированию контактной гранулемы гортани.

Заключение

Таким образом, своевременное лечение препаратом Стрепсилс® Интенсив послеоперационной боли в горле может способствовать уменьшению вероятности вторичного инфицирования раневой поверхности и предотвращению развития поздних осложнений эндотрахеальной интубации.

Лекарственная форма в виде таблеток для рассасывания позволяет флурбипрофену эффективно воздействовать на всю поверхность слизистой оболочки глотки и черпаловидных хрящей гортани. Кроме того, при рассасывании таблетки обеспечивается самая большая продолжительность действия активных компонентов по сравнению с ингаляциями и применением растворов для полоскания [9].

За счет наличия левоментола во вспомогательных компонентах препарата Стрепсилс® Интенсив и при вдыхании паров ментола в верхние отделы трахеи в момент рассасывания препарата оказывается некоторое противомикробное и противовоспалительное действие на слизистую оболочку трахеи, которое сопровождается уменьшением выраженности болевого синдрома.

По данным ООО «ЦМИ "Фармэксперт"» на 6 июня 2012 г., Стрепсилс® Интенсив является единственным в России препаратом от боли в горле с флурбипрофеном. Стрепсилс® Интенсив содержит 8,75 мг флурбипрофена, должен приниматься регулярно при острой боли в горле до 5 раз в день. Помимо противовоспалительного эффекта оказывает анальгетическое действие, которое наступает через

5–15 мин после применения и сохраняется до 4–6 ч [10]. Стрепсилс® Интенсив хорошо переносится больными, воздействует на фазу альтерации воспалительного процесса, способствует сокращению сроков терапии, уменьшает воспалительные изменения и тем самым приводит к облегчению симптоматики при лечении постинтубационной боли в горле.

Литература/References

1. Maruyama K, Sakai H, Miyazawa H et al. Sore throat and hoarseness after total intravenous anaesthesia. *Br J Anaesth* 2004; 92: 541–3.
2. Harding CJ, McVey FK. Interview method affects incidence of postoperative sore throat. *Anaesthesia* 1987; 42: 1104–7.
3. McHardy FE, Chung F. Postoperative sore throat: cause, prevention and treatment *Anaesthesia* 1999; 54: 444–53.
4. Winkel E, Knudsen J. Effects on the incidence of postoperative sore throat of 1 percent cinchocaine jelly for endotracheal intubation. *Anesthesia & Analgesia* 1971; 50: 92–4.
5. Stride PC. Postoperative sore throat: topical hydrocortisone. *Anaesthesia* 1990; 45: 968–71.
6. Herlevsen P, Bredahl C, Hindsholm K, Kruhoffer PK. Prophylactic laryngo-tracheal aerosolized lidocaine against postoperative sore throat. *Acta Anaesthesiol Scand* 1992; 36: 505–7.
7. Карпищенко С.А., Колесникова О.М. Местное применение нестероидных противовоспалительных препаратов в лечении острого фарингита. *Врач.* 2012; 12: 34–8. / Karpishchenko S.A., Kolesnikova O.M. Mestnoe primenenie nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov v lechenii ostrogo faringita. *Vrach.* 2012; 12: 34–8. [in Russian]
8. Карпищенко С.А., Колесникова О.М. Возможности лечения острой боли в горле. *Врач.* 2014; 2: 19–23. / Karpishchenko S.A., Kolesnikova O.M. Vozmozhnosti lecheniya ostroy boli v gorle. *Vrach.* 2014; 2: 19–23. [in Russian]
9. Spray and lozenges for sore throats. *S Afr Fam Pract J* 2012; 54 (2): 120–2.
10. Blagden M, Christian J, Miller K, Charlesworth A. Multidose flurbiprofen 8,75 mg lozenges in the treatment of sore throat: a randomised, double-blind, placebo-controlled study in UK general practice centres. *Int J Clin Pract* 2002; 56 (2): 95–100.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Колесникова Ольга Михайловна – канд. мед. наук, врач клиники оториноларингологии ГБОУ ВПО Первый СПбГМУ им. И.П.Павлова. E-mail: olga_lozo@mail.ru

Доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение: клинические аспекты диагностики и лечения

В.Т.Пальчун✉, А.Л.Гусева, С.Д.Чистов

ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение (ДППГ) является самым распространенным заболеванием периферического отдела вестибулярной системы и самой частой причиной головокружения системного характера. Диагностика его базируется на провокационных тестах, а лечение – на репозиционных маневрах. В статье рассматриваются этиология, эпидемиология, диагностика и дифференциальная диагностика ДППГ, представлены наиболее распространенные, простые в проведении провокационные пробы при различных типах ДППГ и эффективные лечебные маневры.

Ключевые слова: доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение, провокационные тесты, каналолитиаз, купулолитиаз, репозиционные маневры.

✉lorrsmu@mail.ru

Для цитирования: Пальчун В.Т., Гусева А.Л., Чистов С.Д. Доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение: клинические аспекты диагностики и лечения. Consilium Medicum. 2015; 3: 46–52.

Benign paroxysmal positional vertigo: clinical features, diagnosis and treatment

V.T.Palchun✉, A.L.Guseva, S.D.Chistov

N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 1

Benign paroxysmal positional vertigo (BPPV) is one of the most common peripheral vestibular disorders and one of the most common causes of vertigo. The confirmation of BPPV is based on a set of positioning tests, and the treatment includes different types of repositioning maneuvers. The authors focus on etiology, epidemiology, diagnosis and treatment of BPPV. The most widely used, simple and effective positioning tests and repositioning procedures are described.

Key words: benign paroxysmal positional vertigo, positioning test, canalithiasis, cupulolithiasis, repositioning maneuver.

✉lorrsmu@mail.ru

For citation: Palchun V.T., Guseva A.L., Chistov S.D. Benign paroxysmal positional vertigo: clinical features, diagnosis and treatment. Consilium Medicum. 2015; 3: 46–52.

В настоящее время доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение (ДППГ) является самым распространенным заболеванием периферического отдела вестибулярной системы и самой частой причиной головокружения системного характера. По данным разных авторов, частота встречаемости этого заболевания колеблется от 10,7 до 64 случаев на 100 тыс. населения, а распространенность достигает 2,4% [1, 2].

ДППГ характеризуется короткими приступами головокружения длительностью, как правило, не более 1 мин, возникающими при изменении положения головы. Головокружение провоцируется при укладывании или вставании с кровати, поворотах с бока на бок, запрокидывании или наклонах головы вперед. Примечательно, что некоторые пациенты с ДППГ предъявляют жалобы на постоянное головокружение и неустойчивость, однако при детальном расспросе выясняется, что симптомы значительно усиливаются при поворотах головы. Иногда симптомокомплекс может дополняться тошнотой и даже рвотой.

Эпидемиология и этиология

Причина развития заболевания остается неизвестной, однако в ряде случаев ДППГ манифестирует после травмы головы, длительного вынужденного положения с запрокинутой головой (например, в кресле стоматолога или парикмахерской), а также сочетается с различной патологией внутреннего уха [3–5]. Довольно часто встречаются спонтанные ремиссии и рецидивы. Риск развития рецидива ДППГ в течение первого года достигает 15% [6]. Кроме

этого, у пациентов с ДППГ повышается риск падения и снижается уровень повседневной активности и качество жизни [7].

Частота встречаемости идиопатического ДППГ увеличивается в пожилой возрастной группе, а пик заболеваемости приходится на возраст между 50 и 60 годами. Женщины болеют в 2–3 раза чаще, чем мужчины [2, 8]. Некоторые исследования демонстрируют связь ДППГ с остеопенией или остеопорозом, а также низким уровнем витамина D плазмы крови, однако выявленные изменения не коррелировали с возрастом и полом пациентов [9, 10].

В основе патофизиологического механизма развития ДППГ лежит попадание в полукружные каналы (ПК) отолитов, отделившихся от отолитовой мембраны пятна эллиптического мешочка. В результате при изменении положения головы отолиты под действием силы тяжести смещаются в просвете ПК, вызывая раздражение или торможение ампулярного рецептора, что субъективно воспринимается пациентом как приступ головокружения. Чаще всего при ДППГ поражается задний ПК (ЗПК) в силу своего анатомического расположения относительно направления силы тяжести. На долю ДППГ ЗПК приходится до 60–90% всех случаев [4]. Однако некоторые исследователи полагают, что распространенность ДППГ горизонтального ПК (ГПК) остается недооцененной, так как при этом виде ДППГ чаще наступает самоизлечение [11]. ДППГ переднего ПК (ППК) встречается крайне редко, вероятно, из-за его верхнего расположения, препятствующего задержке в нем отолитов [12].

Диагностика и дифференциальная диагностика

Диагноз ставится на основе жалоб и анамнеза заболевания, а также отоневрологического осмотра, включающего исследование спонтанного нистагма, глазодвигательных реакций, позиционных и провокационных тестов. Такой подход способствует более точной диагностике при первичном обследовании по сравнению с проведением компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии в ранние сроки заболевания [13]. В первую очередь дифференциальная диагностика ДППГ проводится с другими заболеваниями, сопровождающимися остро возникшим системным головокружением: с инсультом головного мозга, вестибулярным нейронитом, вестибулярной мигренью и болезнью Меньера. Отличительные особенности этих заболеваний представлены в таблице.

Диагноз ДППГ подтверждается провокационными пробами, во время которых врач поворачивает голову пациента таким образом, чтобы ПК находились в определенном положении относительно действия силы тяжести. Именно под действием силы тяжести отолиты, попавшие в ПК из преддверия лабиринта, движутся в просвете канала, вызывают патологическое смещение эндолимфы, сопровождающееся возбуждением или торможением ампулярного рецептора, что и проявляется приступом головокружения и нистагма. Основные провокационные пробы (тест Dix-Hallpike, roll-тест) являются «золотым стандартом» диагностики ДППГ. Ими должен владеть врач любой специальности, проводящий первичное обследование пациента с головокружением. Для врача основная трудность заключается в правильном пространственном представлении положения ПК относительно черепа, что обуславливает механику успешного проведения позиционной пробы, а в последующем и лечебного маневра. Тесты можно проводить, оценивая вызванный позиционный нистагм визуально, используя очки Френзеля или видеонистагмографию с одновременной видеозаписью проводимого теста и движений глаз пациента для повторного просмотра в сложных случаях [14].

Особую сложность представляют случаи отолитиаза сразу нескольких ПК с одной стороны или одновременное поражение каналов с обеих сторон, проявляющиеся в сложной комбинации положительных нистагменных реакций в разных провокационных пробах. В таких случаях лечащий врач должен направить пациента к опытному отоневрологу для опреде-

Рис. 1. Проба Dix-Hallpike (тест на ДППГ правого ЗПК).

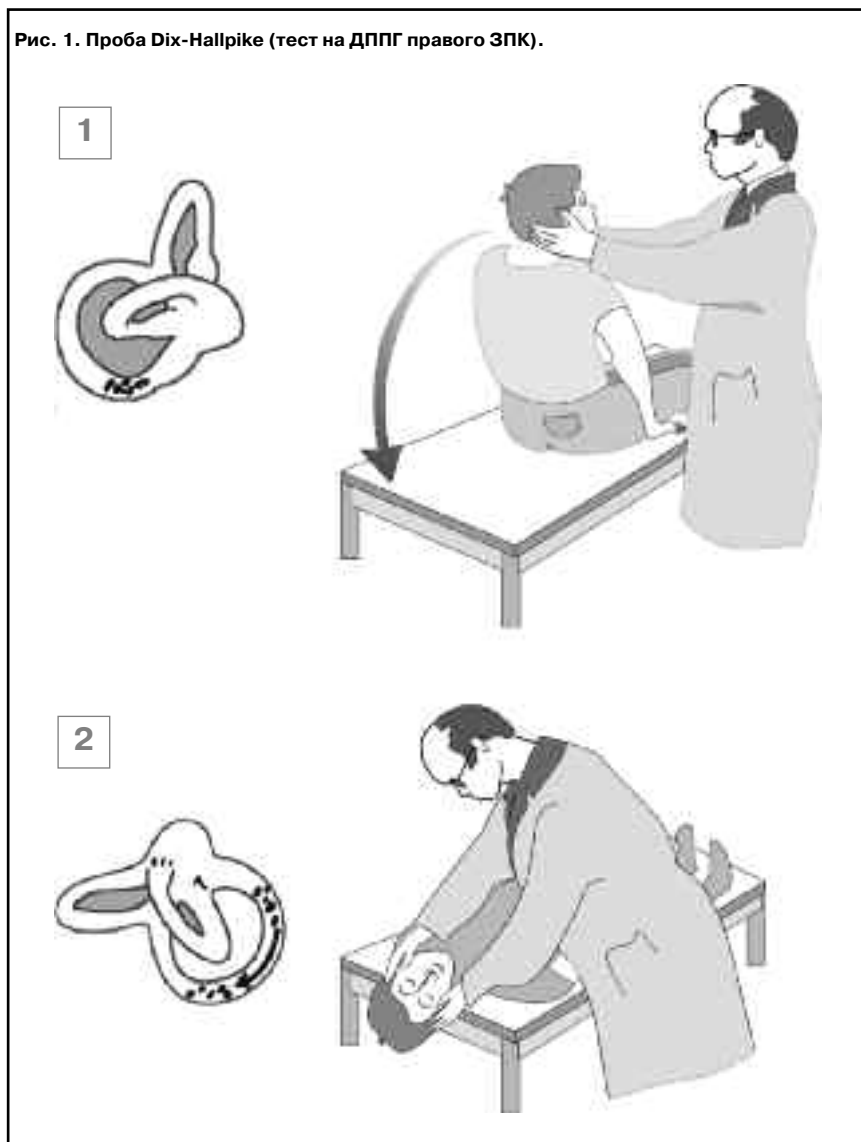
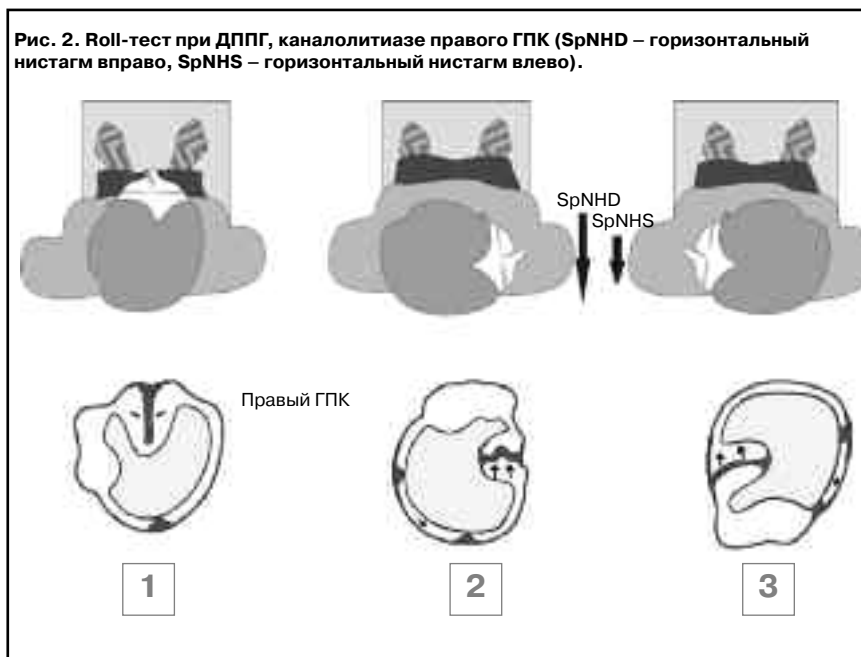


Рис. 2. Roll-тест при ДППГ, каналолитиазе правого ГПК (SpNHD – горизонтальный нистагм вправо, SpNHS – горизонтальный нистагм влево).



ления типа ДППГ и правильной последовательности проведения лечебных маневров.

Диагностика ДППГ ЗПК. Диагностику ДППГ ЗПК проводится при по-

мощи пробы Dix-Hallpike. Пациента усаживают на кушетку с повернутой головой на 45° в сторону исследуемого ЗПК, затем достаточно быстро укладывают на спину, не изменяя по-

Рис. 3. Маневр Epley при ДППГ правого ЗПК.

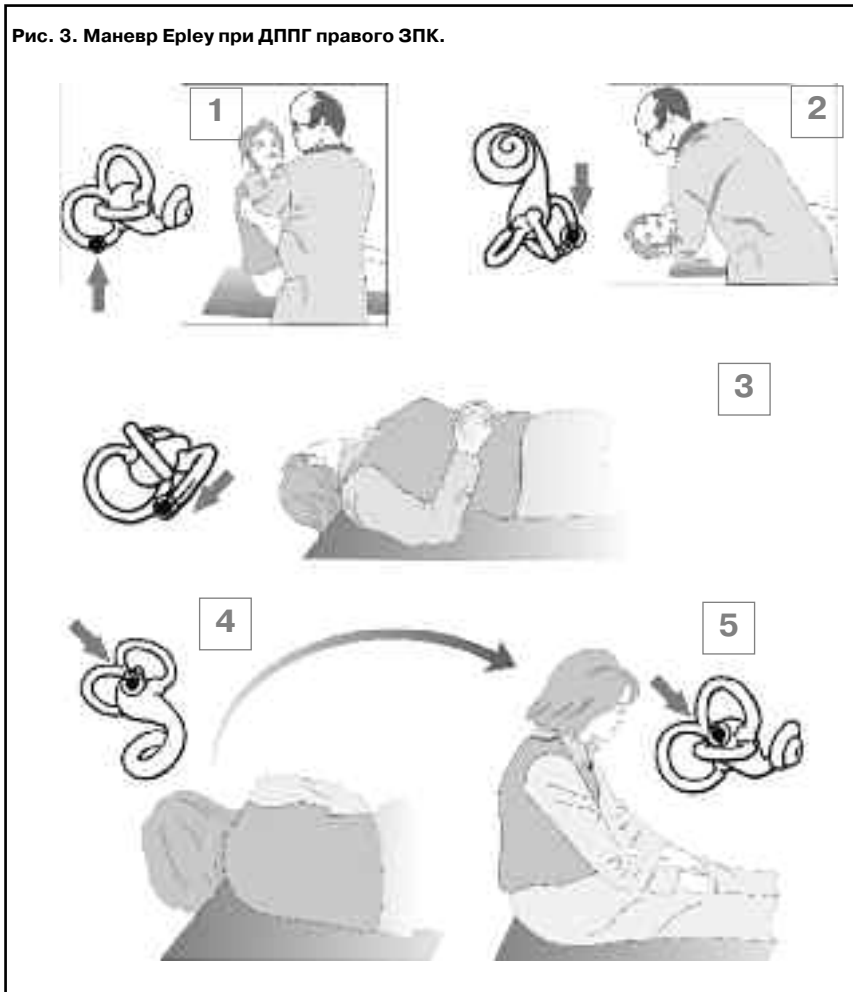
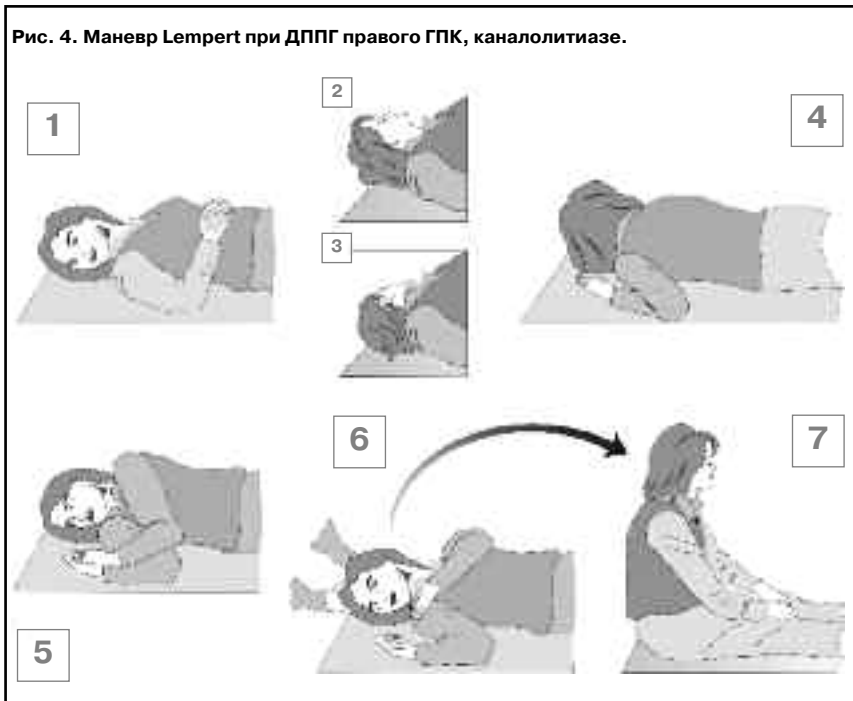


Рис. 4. Маневр Lempert при ДППГ правого ГПК, каналолитиазе.



вороты головы, таким образом, чтобы голова несколько свешивалась с края кушетки. Нистагм в этой пробе возникает из-за того, что отолиты смещаются в ЗПК (каналолитиаз ЗПК) от купулы ампулярного рецептора, вызывая ампулофугальный ток эндолим-

фы, что и приводит к возбуждению рецептора. В результате появляется вертикальный нистагм вверх с ротаторным компонентом, направленным вниз в сторону нижележащего уха. Нистагм возникает после короткого латентного периода (2–5 с), затухает

в течение 1 мин (обычно в течение 30 с) и полностью изменяет направление при возвращении пациента в исходное положение сидя. При повторении пробы интенсивность нистагма уменьшается, что объясняется истощаемостью реакций из-за габитуации [15]. При купулолитиазе ЗПК, когда отолиты фиксированы к купуле, нистагм в пробе Dix-Hallpike имеет те же характеристики, что и при каналолитиазе, однако увеличивается его продолжительность (более 1 мин) [16]. Описаны случаи, когда у пациента имеется головокружение в провокационной пробе Dix-Hallpike, однако не удается выявить характерный позиционный нистагм, что тем не менее расценивается как ДППГ ЗПК, так как лечебные репозиционные маневры имеют достоверную эффективность, избавляя пациентов от симптоматики [17] (рис. 1).

Диагностика ДППГ ГПК. Диагноз ДППГ ГПК устанавливается на основании результатов пробы Pagnini–McClugge, также называемой roll-тестом. Пациента укладывают на спину на кушетку, после чего поворачивают голову вправо и влево на 90°, отмечая появление нистагма. При положительном roll-тесте при повороте головы в обе стороны появляется горизонтальный нистагм, направленный в обоих положениях либо к земле (геотропный нистагм), либо от земли (апогеотропный нистагм). Геотропный нистагм свидетельствует о свободном нахождении отолитов в просвете ГПК, а апогеотропный нистагм – о фиксации отолитов к купуле. Также чрезвычайно важно определить сторону поражения, что затрудняется наличием нистагма при повороте головы в обе стороны. При каналолитиазе пораженной является та сторона, при повороте на которую нистагм более выражен, а пациент сообщает о более сильном головокружении, при купулолитиазе – наоборот [18] (рис. 2).

В спорных случаях, когда нельзя с уверенностью определить пораженную сторону, так как интенсивность нистагма и головокружения одинаковая при повороте головы в обе стороны, можно использовать уточняющий тест наклона и запрокидывания головы («bow and lean test»). При проведении этого теста пациент садится на кушетку лицом к врачу и наклоняет голову вперед на 90°, затем запрокидывает голову назад на 45°. Врач проводит оценку появившегося нистагма при наклоненной вперед голове и запрокинутой назад голове. Результаты теста трактуются следующим образом: при геотропном нистагме пораженной является та сторона, в которую возникает нистагм при наклоне головы вперед, при апогеотропном

Дифференциальная диагностика заболеваний, сопровождающихся остро возникшим системным головокружением				
Заболевание	Начало и течение	Нистагм	Изменения слуховой функции	Другие особенности
ДППГ	Приступы повторяющиеся, кратковременные, провоцируются изменением положения головы (чаще при вставании с постели или повороте с бока на бок)	Позиционный; при ДППГ ЗПК – вертикальный вверх с ротаторным компонентом; при ДППГ ГПК – горизонтальный, при ДППГ ППК – вертикальный вниз с ротаторным компонентом	Нет	Возникновение приступов после длительного нахождения в положении с запрокинутой головой (в кресле стоматолога, парикмахера), длительного постельного режима или травмы головы, в анамнезе могут быть похожие приступы
Инсульт	Головокружение возникает спонтанно; как правило, продолжительное, может усиливаться при поворотах головы	Спонтанный, может быть разнонаправленным или изменять направление при изменении зрения	Могут быть	Наличие неврологической симптоматики, включая головную боль, смещение зрительных осей по вертикали; как правило, отсутствие отклонений в тесте поворота головы
Вестибулярный нейронит	Головокружение возникает спонтанно; как правило, продолжительное, может усиливаться при поворотах головы	Спонтанный; чаще всего горизонтальный, иногда с ротаторным компонентом	Нет	Может возникнуть после вирусной инфекции, отклонения в тесте поворота головы
Вестибулярная мигрень	Приступы повторяющиеся, спонтанные, продолжительность: минуты, часы; могут провоцироваться изменением положения головы	Определяется редко; если присутствует, то, как правило, позиционный	Могут быть	Головные боли мигренозного характера, в анамнезе склонность к укачиванию, семейный анамнез подобных состояний
Болезнь Меньера	Приступы повторяющиеся, спонтанные, продолжительность: часы (чаще всего)	Спонтанный, горизонтальный	Флюктуация слуха, шум в ухе	Тяжесть, распирающие в ухе

нистагме – сторона, противоположная направлению нистагма при наклоне головы вперед [19].

Диагностика ДППГ ППК. ДППГ ППК встречается крайне редко, и до сих пор неясными остаются причины сохранения отолитиаза в этом канале при наличии анатомических условий для его саморазрешения. Диагноз этого типа ДППГ ставится на основании пробы Dix-Hallpike, при проведении которой врач наблюдает вертикальный нистагм вниз с ротаторным компонентом, направленным вверх в сторону вышележащего уха. Нужно учитывать, что в силу анатомического расположения ППК проба Dix-Hallpike, при которой голова развернута вправо на 45°, является тестом на ДППГ левого ППК, и наоборот. При появлении вертикального нистагма вниз в позиционной пробе должна проводиться особенно тщательная дифференциальная диагностика с центральными вестибулярными расстройствами, затрагивающими мозжечок и ствол мозга. В неоднозначных случаях требуется назначение дополнительных методов обследования (методы нейровизуализации), особенно если вертикальный нистагм вниз не имеет латентного периода и не истощается при повторных пробах [20, 21].

Лечение ДППГ

В подавляющем большинстве случаев ДППГ разрешается самостоятельно. В продольных проспективных исследованиях было продемонстрировано, что в среднем при отсутствии лечения от возникновения симптомов до полного излечения проходит 7 дней при ДППГ ГПК и 17 дней при ДППГ ЗПК [22]. Тем не менее, если ДППГ не разрешилось самостоятельно, а пациент обратился за медицинской помощью, следует сразу провести лечение, не дожидаясь самоизлечения. Лечение ДППГ проводится при помощи различного вида репозиционных маневров, зарекомендовавших свою высокую эффективность в многочисленных исследованиях. Выбор маневра зависит от пораженного канала, который определяется при проведении провокационных проб. Медикаментозное лечение используется лишь в виде премедикации перед выполнением маневров у

пациентов, склонных к тошноте и рвоте. С целью уменьшения вегетативной симптоматики назначают вестибулярные супрессанты, такие как дименгидринат, меклозин или диазепам. Хирургические методы лечения, такие как селективная вестибулярная нейрэктомия и пломбировка ЗПК, применяются крайне редко и только у пациентов, резистентных к лечению репозиционными маневрами, в случае если приступы головокружения чрезвычайно интенсивные и инвалидизируют пациента [23–25].

Лечение ДППГ ЗПК. Наиболее широко для лечения ДППГ ЗПК используется маневр Epley. Этот маневр заключается в определенной последовательности поворотов головы для того, чтобы отолиты, находящиеся в просвете ЗПК, при каждом повороте головы под действием силы тяжести последовательно перемещались от ампулы к гладкому колону канала и в конце попадали в преддверие, где могли абсорбироваться обратно в отолитовую мембрану. Маневр Epley проводят следующим образом: пациента усаживают на кушетку и поворачивают голову на 45° в сторону пораженного уха. Затем его резко укладывают на спину – так, чтобы голова свешивалась вниз с края кушетки на 30° и сохранялся ее разворот в 45° в сторону пораженного уха. В этом положении пациент находится не менее 30 с после прекращения головокружения и угасания нистагма. Затем голова пациента поворачивается на 90° в противоположную (здоровую) сторону. Больной удерживается в этом положении не менее 30 с после прекращения головокружения и нистагма. Далее голову пациента поворачивают еще на 90° таким образом, чтобы она была направлена в пол, и выдерживают это положение не менее 30 с после прекращения головокружения и нистагма. В заключение пациента усаживают с опущенной головой так, чтобы подбородок касался груди, при этом, если манипуляция была успешной, ни головокружения, ни нистагма не возникает [26] (рис. 3).

Эффективность этого маневра составляет 80% после однократного проведения и достигает 92% при повторении до 4 раз [27]. Некоторые отоневрологи используют вибрацию на сосцевидный отросток во время проведения манев-

вра и назначают постоянное ношение шейного воротника в течение нескольких дней после репозиции. Однако последние исследования не подтвердили оправданность вибрации и назначения подобных ограничений, приносящих массу неудобств пациентам [28, 29]. Считается, что повторное появление позиционного нистагма во втором положении маневра Epley (при повороте головы на 90° от пораженного уха) является прогностически благоприятным, свидетельствующим о большой вероятности эффективности проводимого маневра [30].

Маневр Semont успешно применяется для лечения ДППГ ЗПК. Он проводится следующим образом: пациента усаживают на середину кушетки, голова повернута на 45° в здоровую сторону. Удерживая голову пациента в таком положении, его быстро укладывают на бок в сторону пораженного уха и удерживают так 90 с. Далее пациента резко и быстро укладывают на другой бок, не замедляя движения в положении сидя и не изменяя положения головы, таким образом, что голова смотрит вниз и вбок на 45°. Это движение должно быть очень стремительным, продолжительностью не более 1,3 с. По прошествии 90 с пациент медленно возвращается в положение сидя [31, 32]. Этот маневр целесообразно использовать вместо маневра Epley у пациентов, которым противопоказано переразгибание в шейном отделе позвоночника.

Оба перечисленных выше маневра можно повторять несколько раз на одном приеме до тех пор, пока в пробе Dix-Hallpike не будет отсутствовать позиционный нистагм. Если достичь разрешения отолитиаза ЗПК на первом приеме не удалось, необходимо обучить пациента самостоятельному выполнению одного из этих маневров дома. Отмечена 95% эффективность лечения при самостоятельном выполнении маневра Epley на дому и 58% эффективность – при выполнении маневра Semont [33].

Для самостоятельного выполнения также можно использовать упражнения на габитуацию, которые впервые были описаны T.Brandt и R.Daroff в 1980 г. и с тех пор носят их имя. Выполнять эти упражнения проще, поэтому они больше подходят для пожилых пациентов и пациентов старшей возрастной группы, которым бывает трудно запомнить последовательность изменения положений тела и головы при маневре Epley или совершить резкую смену положения тела при маневре Semont.

Упражнения Brandt–Daroff выполняются следующим образом: пациент садится на кушетку и поворачивает голову на 45° в сторону здорового уха, после чего укладывается на бок в сторону пораженного уха, не меняя поворота головы, и остается в этом положении, пока не прекратится головокружение. Затем он возвращается в исходное положение сидя и сохраняет его последующие 30 с. После этого пациент поворачивает голову на 45° в сторону пораженного уха и повторяет описанный маневр, только в другую сторону. Как правило, упражнения выполняют 3 раза в день (утром, днем и вечером), повторяя 5 циклов за каждый подход. Как только при укладывании на бок пациент перестает испытывать головокружение, следует прекратить выполнение упражнений [34].

Во время или после проведения маневра могут возникнуть тошнота и рвота. Кроме того, часть пациентов испытывают несистемное головокружение и легкое нарушение равновесия и координации в течение нескольких дней после успешной репозиции. Осложнением репозиционного маневра также может быть переключение канала, чаще всего это попадание отолитов в ГПК, что наблюдается в 5% случаев [35]. В таком случае используются репозиционные маневры для лечения ДППГ ГПК (каналолитиаза или купулолитиаза), которые описаны ниже.

Лечение ДППГ ГПК. Лечение канало- и купулолитиаза при ДППГ ГПК различается. При каналолитиазе (геотропный нистагм в roll-тесте) используется маневр Lempert,

иначе называемый маневром барбекю или roll-маневром. Выполнение этого маневра начинается в положении лежа, голова пациента сначала поворачивается в сторону пораженного уха на 90°, а далее постепенно поворачивается в сторону, противоположную поражению, в 5 этапов по кругу, каждый поворот составляет 90°. После каждого этапа обязательно совершать паузу в установленном положении в течение 90 с после прекращения головокружения и нистагма. Таким образом, во время этого маневра пациент поэтапно совершает разворот на 360°, подобно барбекю над огнем, что и дало одно из названий этому маневру. Сутью маневра является перемещение отолитов в просвете ГПК под действием силы тяжести при поворотах головы и попадание их в преддверие на последнем этапе маневра (рис. 4) [36].

Еще одним методом лечения каналолитиаза ГПК является предложенная P.Vannucchi техника длительного лежания на здоровом боку (forced prolonged positioning). Она заключается в сохранении пациентом положения лежа на боку на стороне здорового уха в течение 12 ч, т.е. всю ночь. В основном эта методика используется, если пациент не переносит повороты головы при репозиционном маневре из-за выраженной тошноты и рвоты или если не удается определить пораженное отолитиазом ухо из-за того, что интенсивность нистагма в roll-тесте одинаковая при повороте в обе стороны. В таких случаях пациенту предлагается лежать сначала на одном боку несколько раз по 12 ч в течение нескольких дней, и если эффекта нет, то поменять сторону [37].

Маневр Asprella Libonati, также именуемый маневром Gufoni, используется в лечении каналолитиаза ГПК наряду с маневром Lempert. Техника его выполнения достаточно проста и заключается в следующем: пациента усаживают на середину кушетки, далее пациента укладывают на здоровый бок, не меняя положения головы относительно туловища, и выдерживают в этом положении в течение 1–2 мин после прекращения головокружения. Следующим этапом голову пациента резко поворачивают вниз на 90° – так, чтобы он смотрел в пол, и выдерживают 2 мин после окончания головокружения, после чего возвращают в исходное положение сидя [38, 39].

Купулолитиаз ГПК проявляется апогеотропным нистагмом в roll-тесте, который гипотетически объясняется либо фиксацией отолитов к купуле, либо свободным нахождением отолитов в просвете переднего колена ГПК в непосредственной близости к купуле. В связи с этим целью репозиционного маневра является либо отделить отолиты от купулы, либо переместить отолиты из переднего колена в гладкое заднее колено ГПК [40]. Для этого можно использовать одну из трех методик: энергичное встряхивание головы в плоскости ГПК в течение 15 с, модификацию маневра Gufoni или маневра Semont.

Модификация маневра Gufoni, называемая также конверсионным маневром Gufoni, используется в том случае, если предполагают, что отолиты расположены у купулы или фиксированы к ней со стороны переднего колена ГПК. При таком расположении во время маневра отолиты должны переместиться в гладкое заднее колено ГПК, т.е. купулолитиаз трансформируется в каналолитиаз. Конверсионным маневр называется потому, что после его успешного проведения повторяют roll-тест, в котором должна произойти конверсия нистагма, т.е. смена апогеотропного нистагма на геотропный. Методика проведения конверсионного маневра Gufoni следующая: пациент садится на середину кушетки. Далее его резко укладывают на бок на сторону пораженного уха, не меняя положения головы относительно туловища, и выдерживают в этом положении 2 мин после окончания головокружения. Затем голову пациента резко поворачивают вверх на 45° и удерживают так еще 2 мин после прекра-

шения головокружения. В заключение пациент усаживается в исходное положение и сохраняет его 10–15 мин [41]. После маневра Gufoni повторяется голл-тест. Если в нем наблюдается геотропный нистагм, значит, конверсия удалась, и дальше проводится лечение каналолитиаза ГПК.

Модификация маневра Semont используется в том случае, если предполагают, что отолиты фиксированы к купуле со стороны эллиптического мешочка. Как правило, в таких случаях апогеотропный нистагм резистентен к лечению встряхиванием головы и конверсионным маневром Gufoni. Модификация маневра Semont выполняется следующим образом: пациент садится на середину кушетки. Далее его резко укладывают на бок на сторону пораженного уха, не меняя положения головы относительно туловища, и выдерживают в этом положении 2 мин после окончания головокружения. Затем голову пациента резко поворачивают вниз на 45° и удерживают так еще 2 мин после прекращения головокружения. В заключение пациента резко усаживают в исходное положение [42].

Лечение ДППГ ППК. Одним из вариантов лечения ДППГ ППК является «перевернутый» маневр Epley, т.е. проводится маневр Epley, только изначально во время его проведения голова поворачивается в здоровую, а не в пораженную сторону. Предполагается, что отолиты, свободно перемещающиеся в ППК, должны сместиться в гладкое колено канала при повороте головы в противоположную сторону и запрокидывании ее на 30° ниже горизонтальной плоскости [43].

Однако у некоторых пациентов с ДППГ ППК в провокационной пробе регистрируется только вертикальный нистагм вниз, а направление ротаторного компонента различить не удастся. Для таких случаев D.Yacovino и соавт. предложил репозиционный маневр, техника которого не зависит от стороны поражения. Маневр проводится следующим образом: пациент усаживается на кушетку. Затем его укладывают на спину, максимально сильно разгибая при этом шею, так чтобы голова запрокинулась на 30°, а по возможности на 45° ниже горизонтальной плоскости. В этом положении пациента удерживают в течение 2 мин после окончания головокружения. Далее голову пациента наклоняют вперед, так чтобы подбородок прижимался к груди, а затем усаживают с исходное положение [44].

Несмотря на множество предложенных диагностических тестов и лечебных маневров при разных типах ДППГ, остается еще масса неясного в этиологии и течении этого заболевания. Причины возникновения и роль предрасполагающих факторов при ДППГ в большинстве случаев остаются невыясненными. Также до сих пор не удалось выработать и обосновать единый эффективный алгоритм лечения при разных типах ДППГ, несмотря на большое количество исследований, посвященных сравнению эффективности различных репозиционных техник. Тем не менее владеть методикой проведения основных позиционных проб и репозиционных маневров должен врач любой специальности, занимающийся обследованием или лечением пациентов с головокружением.

Литература/References

- Bhattacharyya N, Baugh R, Orvidas L et al. Clinical practice guideline: benign paroxysmal positional vertigo. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2008; 139 (Suppl. 4): s47–81.
- Von Brevern M, Radtke A, Lezius F et al. Epidemiology of benign paroxysmal positional vertigo: a population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2007; 78: 710–5.
- Пальчун В.Т., Кунельская Н.Л., Ротермель Е.В. Диагностика и лечение доброкачественного пароксизмального позиционного головокружения. *Вестн. оториноларингологии*. 2007; 1: 4–7. / Pal'chun V.T., Kunel'skaia N.L., Roterme'l' E.V. Diagnostika i lechenie dobrokachestvennogo paroksizmal'nogo pozitsionnogo golovokruzheniia. *Vestn. otorinolaringologii*. 2007; 1: 4–7. [in Russian]
- Furman J, Cass S. Benign paroxysmal positional vertigo. *N Engl J Med* 1999; 341: 1590–6.
- Мельников О.А., Замерград М.В. Доброкачественное позиционное головокружение. *Леч. врач*. 2000; 1: 19–21. / Mel'nikov O.A., Zamergrad M.V. Dobrokachestvennoe pozitsionnoe golovokruzhenie. *Lech. vrach*. 2000; 1: 19–21. [in Russian]
- Nunez R, Cass S, Furman J. Short- and long-term outcomes of canalith repositioning for benign paroxysmal positional vertigo. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 122: 647–52.
- Lopez-Escamez J, Gamiz M, Fernandez-Perez A, Gomez-Fiñana M. Longterm outcome and health-related quality of life in benign paroxysmal positional vertigo. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2005; 262: 507–11.
- Froehling D, Silverstein M, Mohr D et al. Benign positional vertigo: incidence and prognosis in a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Mayo Clin Proc* 1991; 66 (6): 596–601.
- Jeong S, Choi S, Kim J et al. Osteopenia and osteoporosis in idiopathic benign positional vertigo. *Neurology* 2009; 72: 1069–76.
- Jeong S, Kim J, Shin J et al. Decreased serum vitamin D in idiopathic benign paroxysmal positional vertigo. *J Neurol* 2013; 260: 832–8.
- McClure J. Horizontal canal BPV. *J Otolaryngol* 1985; 14: 30–5.
- Nuti D, Zee D. Positional vertigo and benign paroxysmal positional vertigo. In: Bronstein A, ed. *Oxford textbook of vertigo and imbalance*. Oxford, England: Oxford University Press, 2013; p. 217–30.
- Kattah J, Talkad A, Wang D et al. HINTS to diagnose stroke in the acute vestibular syndrome: three-step bedside oculomotor examination more sensitive than early MRI diffusion-weighted imaging. *Stroke* 2009; 40: 3504–10.
- Кунельская Н.Л., Лучихин Л.А., Гусева А.Л. и др. Чувствительность, специфичность и прогностическая значимость статокординаторных и статокинетических тестов в обследовании пациента с головокружением. *Омский науч. вестн.* 2014; 2 (134): 84–7. / Kunel'skaia N.L., Luchikhin L.A., Guseva A.L. i dr. Chuvstvitel'nost', spetsifichnost' i prognosticheskaia znachimost' statokordinatornykh i statokineticeskikh testov v obsledovanii patsienta s golovokruzheniem. *Omskii nauch. vestn.* 2014; 2 (134): 84–7. [in Russian]
- Dix M, Hallpike C. The pathology symptomatology and diagnosis of certain common disorders of the vestibular system. *Proc R Soc Med* 1952; 45: 341–54.
- Ibekwe T, Rogers C. Clinical evaluation of posterior canal benign paroxysmal positional vertigo. *Niger Med J* 2012; 53 (2): 94–101.
- Balatsouras D, Korres S. Subjective benign paroxysmal positional vertigo. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2012; 146: 98–103.
- Steddin S, Ing D, Brandt T. Horizontal canal benign paroxysmal positioning vertigo (h-BPPV): transition of canalolithiasis to cupulolithiasis. *Ann Neurol* 1996; 40: 918–22.
- Choung Y, Shin Y, Kahng H et al. «Bow and lean test» to determine the affected ear of horizontal canal benign paroxysmal positional vertigo. *Laryngoscope* 2006; 116 (10): 1776–81.
- Bertholon P, Bronstein A, Davies R et al. Positional down beating nystagmus in 50 patients: cerebellar disorders and possible anterior semicircular canalolithiasis. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2002; 72: 366–72.
- Cambi J, Astore S, Mandalà M et al. Natural course of positional down-beating nystagmus of peripheral origin. *J Neurol* 2013; 260: 1489–96.
- Imai T, Ito M, Takeda N et al. Natural course of the remission of vertigo in patients with benign paroxysmal positional vertigo. *Neurology* 2005; 64: 920–1.
- Helminski J, Zee D, Janssen I, Hain T. Effectiveness of particle repositioning maneuvers in the treatment of benign paroxysmal positional vertigo: a systematic review. *Phys Ther* 2010; 90: 663–78.
- Silverstein H. Partial or total eighth nerve section in the treatment of vertigo. *Otolaryngol* 1978; 86 (1): ORL 47–60.
- Parnes L, McClure J. Posterior semicircular canal occlusion for intractable benign paroxysmal positional vertigo. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1990; 99 (5 Pt. 1): 330–4.
- Epley J. The canalith repositioning procedure: for treatment of benign paroxysmal positional vertigo. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1992; 107: 399–404.
- Gordon C, Gadoth N. Repeated vs. single physical maneuver in benign paroxysmal positional vertigo. *Acta Neurol Scand* 2004; 110: 166–9.
- Ruckenstein M, Shepard N. The canalith repositioning procedure with and without mastoid oscillation for the treatment of benign paroxysmal positional vertigo. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2007; 69 (5): 295–8.
- Devaiah A, Andreoli S. Post maneuver restrictions in benign paroxysmal positional vertigo: an individual patient data meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2010; 142: 155–9.
- Oh H, Kim J, Han B, Lim J. Predicting a successful treatment in posterior canal benign paroxysmal positional vertigo. *Neurology* 2007; 68: 1219–22.
- Semont A, Freyss G, Vitte E. Curing the BPPV with a liberatory maneuver. *Adv Otorhinolaryngol* 1988; 42: 290–3.

32. Faldon M, Bronstein A. Head accelerations during particle repositioning manoeuvres. *Audiol Neurotol* 2008; 13: 345–56.
33. Radtke A, von Brevern M, Tiel-Wilck K et al. Self-treatment of benign paroxysmal positional vertigo: Semont maneuver vs. Epley procedure. *Neurology* 2004; 63: 150–2.
34. Brandt T, Daroff R. Physical therapy for benign paroxysmal positional vertigo. *Arch Otolaryngol* 1980; 106 (8): 484–5.
35. Herdman S, Tusa R. Complications of the canalith repositioning procedure. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1996; 122: 281–6.
36. Lempert T. Horizontal benign positional vertigo. *Neurology* 1994; 44: 2213–4.
37. Vannucchi P, Giannoni B, Pagnini P. Treatment of horizontal semicircular canal benign paroxysmal positional vertigo. *J Vestib Res* 1997; 7: 1–6.
38. Asprella Libonati G. Diagnostic and treatment strategy of lateral semicircular canal canalolithiasis. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2005; 25 (5): 277–83.
39. Gufoni M, Mastro Simone L, Di Nasso F. Repositioning maneuver in benign paroxysmal vertigo of horizontal semicircular canal. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 1998; 18: 363–7.
40. Nuti D, Mandalini M, Salerni L. Lateral canal paroxysmal positional vertigo revisited. *Ann NY Acad Sci* 2009; 1164: 316–23.
41. Gufoni M, Mastro Simone L, Di Nasso F. Repositioning maneuver in benign paroxysmal vertigo of horizontal semicircular canal. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 1998; 18 (6): 363–7.
42. Casani A, Vannucci G, Fattori B, Berrettini S. The treatment of horizontal canal positional vertigo: our experience in 66 cases. *Laryngoscope* 2002; 112 (1): 172–8.
43. Kim Y, Shin J, Chung J. The effect of canalith repositioning for anterior semicircular canal canalolithiasis. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2005; 67 (1): 56–60.
44. Yacovino D, Hain T, Gualtieri F. New therapeutic maneuver for anterior canal benign paroxysmal positional vertigo. *J Neurol* 2009; 256 (11): 1851–5.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Пальчун Владимир Тимофеевич – д-р мед. наук, проф. каф. оториноларингологии лечебного фак-та ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова. E-mail: lorrsmu@mail.ru

Гусева Александра Леонидовна – канд. мед. наук, доц. каф. оториноларингологии лечебного фак-та ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова. E-mail: alexandra.guseva@gmail.com

Чистов Станислав Дмитриевич – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. каф. оториноларингологии лечебного фак-та ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова. E-mail: sd.chistov@gmail.com

Назальная ирригационная терапия: применение в детской оториноларингологической практике

С.В.Морозова[✉]

ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Представлено обоснование, перечислены современные возможности применения назальной ирригационной терапии в оториноларингологической и педиатрической практике. На основании клинических особенностей аллергического ринита и инфекционно-воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей, а также осложнений назальной обструкции в детском возрасте обоснована целесообразность сочетанного использования препарата для орошения и аспиратора Отривин Бэби.

Ключевые слова: назальная ирригационная терапия, назальная обструкция, аллергический ринит, физиологическое состояние, элиминация аллергена.

[✉]doctormorozova@mail.ru

Для цитирования: Морозова С.В. Назальная ирригационная терапия: применение в детской оториноларингологической практике. Consilium Medicum. 2015; 3: 53–54.

Nasal irrigation therapy: use in pediatric ENT practice

S.V.Morozova

I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaya, d. 8, str. 2

The rationale is being presented, at the same time listing the possible application of modern nasal irrigation therapy in ENT and pediatric practice. On the basis of clinical features of allergic rhinitis and infectious and inflammatory diseases of the upper respiratory tract, as well as complications of nasal obstruction in childhood expediency combined use of the drug for irrigation and a spiratora Otrivin Baby is justified.

Key words: nasal irrigation therapy, nasal obstruction, allergic rhinitis, physiological condition, elimination of the allergen.

[✉]doctormorozova@mail.ru

For citation: Morozova S.V. Nasal irrigation therapy: use in pediatric ENT practice. Consilium Medicum. 2015; 3: 53–54.

Назальная ирригационная терапия – эффективный метод, широко используемый в отечественной и зарубежной оториноларингологии, что нашло отражение в международных стандартах по лечению заболеваний дыхательных путей: Европейские стандарты лечения острых и полипозных синуситов (EPOS – European Position Paper On Rhinosinusitis and Nasal Polyps) и Европейские стандарты лечения аллергического ринита и астмы (ARIA – Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma).

В основе современной ирригационной терапии лежит известный еще в Древней Индии профилактический и лечебный эффект промывания полости носа, не претерпевший существенных изменений и у наших современников, практикующих сажаджа-йогу. Орошение полости носа оказывает элиминационное действие за счет механического удаления пыли и патогенных микроорганизмов (бактерии, вирусы) со слизистой оболочки полости носа, а также ирригационное, реализуемое за счет лечебных свойств солевого раствора.

Особого внимания заслуживают современные средства назальной ирригационной терапии в детской оториноларингологической практике, что обусловлено как анатомо-физиологическими особенностями ЛОР-органов у детей, так и определенными аспектами клинических проявлений инфекционно-воспалительных и аллергических заболеваний верхних дыхательных путей в детском возрасте. Так, одну из самых распространенных форм ринита – острый инфекционный ринит – следует рассматривать как опасное заболевание у новорожденных и грудных детей, поскольку в возрасте до года из-за функциональных и морфологических особенностей адаптационные возможности организма ребенка ниже, чем у взрослых. У новорожденных практически отсутствует способность к дыханию через рот. Носовые ходы у новорожденных и грудных детей настолько узкие, что даже небольшой отек слизистой

оболочки может привести к назальной обструкции. Ребенок становится беспокойным, у него нарушаются сон, режим кормления, снижается масса тела, температура нередко повышается, развивается аэрофагия, возможны ложный опистотонус с напряжением родничков. В детском возрасте острый инфекционный ринит достаточно часто осложняется аденоидитом, острым средним отитом, ларингитом, возможны воспалительные заболевания нижних дыхательных путей [1].

Затруднение носового дыхания, обильные водянистые выделения из носа – типичные составляющие клинического симптомокомплекса аллергического ринита наряду с ощущением заложенности носа, чиханьем, зудом, снижением обоняния. Аллергический ринит у детей имеет высокую социально-медицинскую значимость, что определяется характером предрасполагающих факторов: неблагоприятные бытовые условия (кондиционирование, центральное отопление, курение родителей, нерациональное использование средств бытовой химии); психологические травмы в семье, школе, дошкольном детском учреждении; причины экологического характера (загрязнение окружающей среды, аномальные температура и влажность); пренатальные и перинатальные факторы (недоношенность, курение матери, искусственное вскармливание). Аллергическую реакцию вызывают разные аллергены: аэроаллергены (в том числе пыльцевые, пылевые, компьютерные), пищевые, лекарственные, контактные. Важная роль в развитии аллергического ринита принадлежит острым респираторным вирусным заболеваниям, при которых вирусный агент провоцирует выработку вирус-специфичных иммуноглобулинов E, медиаторов аллергии и потенцирует аллергический ответ. Возникают также повреждения слизистой оболочки полости носа, которые способствуют усилению симптомов аллергического ринита. В лечении аллергического ринита большое значение име-

ет элиминация аллергена – предотвращение длительного контакта аллергена со слизистой оболочкой верхних дыхательных путей – в том числе посредством использования средств ирригационной терапии [1, 2].

Длительное ротовое дыхание проявляется у ребенка нарушением поведения, утомляемостью, нарушениями тембра голоса, диссомнией. Может наблюдаться девиантное поведение, что нередко приводит к постановке ошибочного диагноза «синдром дефицита внимания и гиперактивности» [3].

В детской оториноларингологической и педиатрической практике широко используются средства для проведения назальной ирригационной терапии [2, 4]. Необходимый уход за полостью носа, эффект профилактики и лечения патологических состояний риносинусотубарной области у детей эффективно обеспечивает использование комплекса Отривин Бэби для орошения полости носа (капли, спрей, аспиратор и сменные насадки). Отривин Бэби капли для орошения полости носа – стерильный изотонический 0,74% раствор натрия хлорида. Содержит также натрия гидрофосфат, натрия фосфат, макрозола глицерилтрицинолеат (кремофор RH40) и воду очищенную, без консервантов. Отривин Бэби спрей представляет собой изотонический раствор морской соли. Препарат в форме капель предназначен для использования у новорожденных и грудных детей, спрей – у детей с 3-месячного возраста. Препарат физиологичен: имеет нейтральное значение pH, его использование не нарушает защитную функцию слизистой оболочки полости носа, не повреждает мукоцилиарный транспорт [2]. Препарат удобен для применения, поскольку выпускается в форме одноразовых по 5 мл флаконов-капельниц и спрея 20 мл. Это дает возможность использовать его как у детей до 1 года, так и старше.

Препарат Отривин Бэби для орошения полости носа (капли и спрей) предназначен как для повседневного гигиенического ухода за полостью носа у здоровых детей, так и для применения во время простудных заболеваний, при инфекционно-воспалительных и аллергических заболеваниях полости носа, носоглотки и околоносовых пазух, для защиты от воздействия неблагоприятных окружающих факторов; обеспечивает увлажнение и очищение сли-

зистой оболочки носа, способствует разжижению слизи и облегчает ее удаление из носа, повышает резистентность слизистой оболочки к патогенным инфекционным агентам, способствует поддержанию нормального физиологического состояния слизистой оболочки носа. Отривин Бэби капли и Отривин Бэби спрей рекомендуется применять 2–4 раза в день, возможно чаще. Оптимальный эффект обеспечивает сочетанное использование раствора для орошения и аспиратора Отривин Бэби [5].

Таким образом, назальная ирригационная терапия предназначена для лечебного, профилактического и гигиенического использования у детей, эффективна при инфекционно-воспалительных и аллергических заболеваниях верхних дыхательных путей и позволяет сохранить физиологическое состояние полости носа ребенка.

**Публикуется при поддержке
ООО «Новартис Консьюмер Хелс»
NR15OTO261-апрель 2015**

Литература/References

1. Гарашченко Т.И. Затрудненное носовое дыхание у детей: диагностика и принципы лечения. Педиатрия. 2008; 87 (5): 68–75. / Garashchenko T.I. Zatrudnennoe nosovoe dykhanie u detei: diagnostika i printsipy lecheniia. *Pediatriia*. 2008; 87 (5): 68–75. [in Russian]
2. Возможности использования комплекса Отривин Бэби для профилактики рецидивов вирусного ринита и сопутствующих осложнений: сравнительное исследование. Реферат по материалам «MINERVA PEDIATRICA». 2010; 62 (1): 8–21; РМЖ. 2013; 2: 1–4. / Vozmozhnosti ispol'zovaniia kompleksa Otrivin Bebi dlia profilaktiki retsidivov virusnogo rinita i soputstvuiushchikh oslozhnenii: sravnitel'noe issledovanie. *Referat po materialam «MINERVA PEDIATRICA»*. 2010; 62 (1): 8–21; *RMZh*. 2013; 2: 1–4. [in Russian]
3. Пилинский Я. Девиантология. СПб: Юридический центр Пресс, 2007. / Gilinskii Ya. *Deviantologiya*. SPb.: Iuridicheskii tsentr Press, 2007. [in Russian]
4. Garavello W, Romagnoli M, Sordo L et al. Hypersaline nasal irrigation in children with symptomatic seasonal allergic rhinitis: a randomized study. *Pediatr Allergy Immunol* 2003; 14: 140–3.
5. Casati M, Picca M, Marinello R, Quartarone G. Safety of use, efficacy and degree of parental satisfaction with nasal aspirator Отривин Бэби in the treatment of nasal congestion in babies. *Minerva Pediatrica* 2007; 59: 315–26.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Морозова Светлана Вячеславовна – д-р мед. наук, врач-оториноларинголог высшей категории, проф. каф. болезней уха, горла и носа ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: doctormorozova@mail.ru

Деструктивные процессы в легких: особенности и дифференциальная диагностика

И.М.Королева[✉]

ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России. 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Среди большого многообразия деструктивных процессов в легких большинство заболеваний имеют разные этиологические корни. Актуальность этой темы определяет рентгенологическое сходство всех заболеваний, протекающих с разрушением легочной ткани, и сложность проведения дифференциально-диагностического анализа, что определяет в дальнейшем тактику консервативной или хирургической тактики.

Ключевые слова: микобактериоз, аспергиллез, деструктивные процессы в легких, эмболия, эхинококкоз.

[✉]mmact01@yandex.ru

Для цитирования: Королева И.М. Деструктивные процессы в легких: особенности и дифференциальная диагностика. Consilium Medicum. 2015; 3: 55–62.

Destructive processes in the lung: features and differential diagnosis

I.M.Koroleva[✉]

I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaya, d. 8, str. 2

Among the large variety of destructive processes of lung diseases, most have different etiological roots. The relevance of this theme determines the radiological similarities of all diseases that occur with the destruction of lung tissue and the difficulty of differential diagnostic analysis that determines further choice of tactics – conservative or surgical tactics.

Key words: mycobacteriosis, aspergillosis, destructive processes in the lung, embolism, hydatid disease.

[✉]mmact01@yandex.ru

For citation: Koroleva I.M. Destructive processes in the lung: features and differential diagnosis. Consilium Medicum. 2015; 3: 55–62.

Атипичный микобактериоз

Особое место в группе деструктивных процессов занимают атипичные микобактериозы, что определяется трудностью лабораторной диагностики и сложностью культурального определения возбудителя. Данное заболевание входит в группу близкородственных видов NTBC (англ. non mycobacterium tuberculosis complex), способных вызывать микобактериозы. Первая информация об этой группе бактерий была опубликована американскими учеными Buhler и Pollak в 1953 г. в «Американском журнале клинической патологии» (ученые назвали описанные бактерии yellow bacilli – «желтыми бациллами»).

Возбудителями данной группы заболеваний являются *Mycobacterium avium-intracellulare* и *Mycobacterium kansasii*. Заболевание обнаруживается наиболее часто поражением дыхательной системы с вовлечением преимущественно верхних долей и деструкцией легочной ткани. *M. avium-intracellulare* редко становится причиной тяжелого поражения легких, и ее обнаружение в мокроте при отсутствии рентгенологических изменений, как правило, не представляет опасности. В противоположность этому выделение *M. kansasii* имеет большое клиническое значение. Данный микроорганизм вызывает легочную инфекцию с преимущественным поражением верхних долей, которая очень напоминает туберкулез – с выраженной лихорадкой, продуктивным кашлем и формированием локальных инфильтратов и каверн. Выделение микроорганизмов в исследуемом материале – крайне трудный процесс, а частота их обнаружения колеблется в пределах от 0,19% до 0,2%. Отличительными особенностями легочных инфекций, вызванных атипичными микобактериями, становится их появление у пациентов с предшествующим легочным анамнезом (хроническая обструктивная болезнь легких, бронхоэктазы, рак легкого и др.). Однако в последнее десятилетие отмечается учащение заболеваемости атипичным микобактериозом у лиц, не страдающих патологией легких, чаще всего это пациенты старшей возрастной группы. Американское торакальное общество установило четкие диагностические критерии легочной инфекции, вызванной атипичными микобактерия-

ми: «...признак заболевания, например затемнение легочного поля, причину которого не удалось установить при тщательном клиническом и лабораторном исследовании, в сочетании с неоднократным выделением большого числа микобактерий одного и того же штамма желательны в отсутствие других возбудителей».

Клиническое наблюдение

Пациент Л., 26 лет, предъявлял жалобы на длительную субфебрильную лихорадку в течение месяца (37,2°С), кашель с мокротой с наличием прожилок крови, похудение и слабость. Длительно лечился у терапевта по поводу острой респираторно-вирусной инфекции, затем – затянувшегося бронхита. С помощью рентгенографии исключили пневмонию. Однако антибактериальная и противовоспалительная терапия не приносила эффекта. При фиброbronхоскопии (ФБС) – явления атрофического бронхита; проведены стандартный бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ) верхней доли справа (S1), трансbronхиальная щипцовая биопсия верхней доли и эндобронхиальная ультразвуковая сонोगрафия. При мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) обнаружены плевроапикальные наложения с обеих сторон и наличие тонкостенных полостей в верхних отделах легких (рис. 1).

Именно поэтому для исключения специфического процесса пациента обследовали у фтизиатра. При многократном исследовании мокроты возбудитель выявлен не был, но при более тщательном анализе все-таки было обнаружено наличие *M. kansasii*, проведено тестирование на резистентность. В результате была скорректирована медикаментозная терапия с выраженным положительным эффектом.

Особенностями данного наблюдения являются молодой возраст пациента и отсутствие болезней, предрасполагающих к атипичному микобактериозу.

После проведенной специфической терапии наступило клиническое и рентгенологическое улучшение. При повторных компьютерно-томографических (КТ) исследованиях отмечались очевидная тенденция к уменьшению размеров полостей деструкции в легочной ткани и формиро-

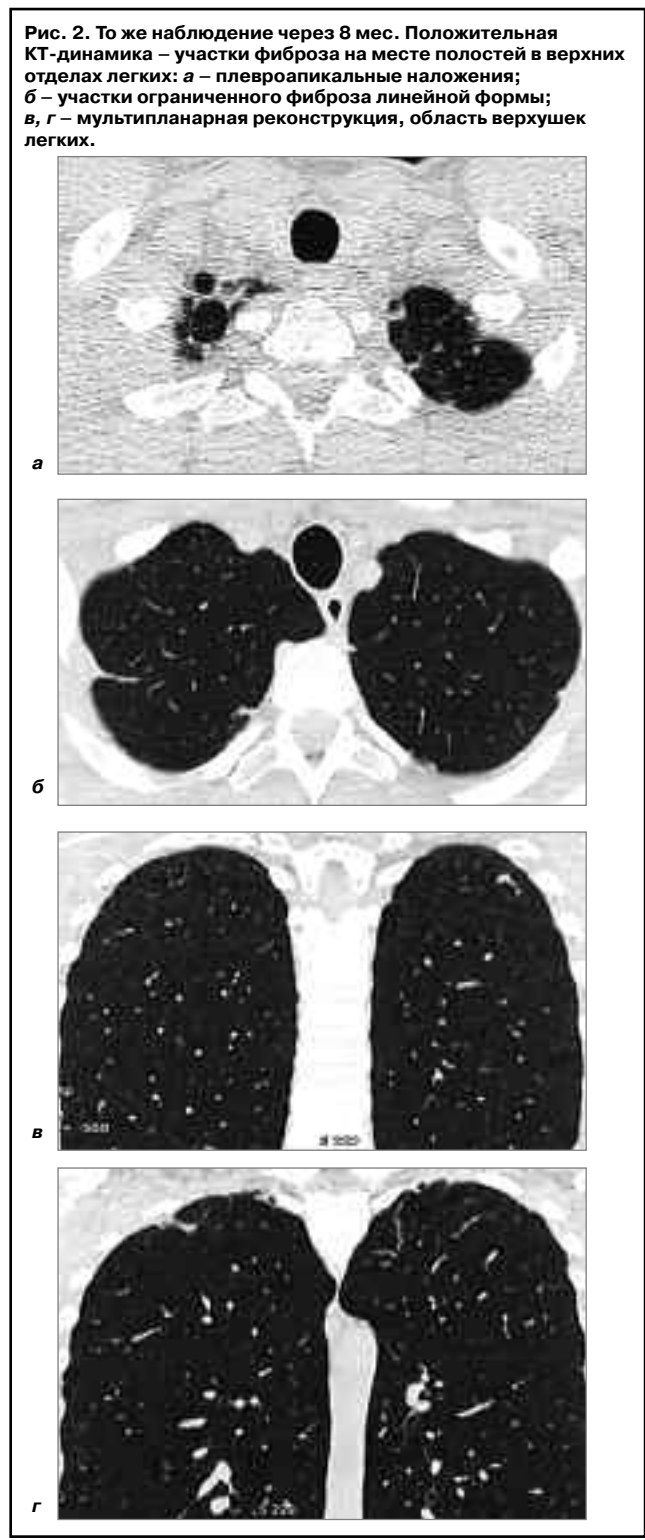
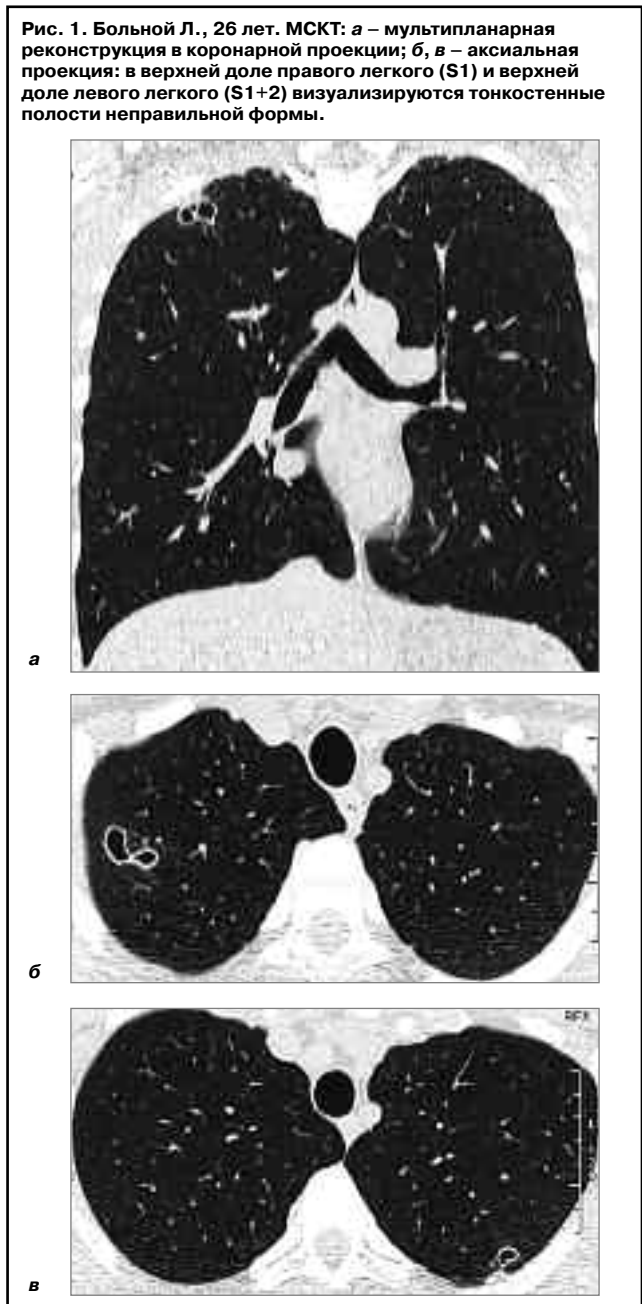
вание на их месте участков фиброза. Объективное рентгенологическое улучшение наступило через 8 мес после начала адекватной терапии (рис. 2).

Нередко в клинической практике встречаются наблюдения с трудно определяемыми этиологическими и патогенетическими причинами. Для назначения адекватного лечения эти знания становятся определяющими, поэтому крайне важно применять наиболее современные методы лабораторной диагностики (не только культуральное и бактериологическое определение возбудителя, но и иммуногистохимические методики).

Грозное осложнение гнойной инфекции – развитие сепсиса и как вариант – септической эмболии (СЭ) легких, бурно протекающей с клинической точки зрения и не менее агрессивно – с рентгенологической стороны. Частота СЭ в России составляет 650 тыс. случаев в год, а смертность достигает 200 тыс. случаев в год (15% всех случаев госпитальной летальности). Особого внимания заслуживает распространенность СЭ у детей: 5 на 10 тыс. поступлений в год. Инфицированный материал (тромбы или скопление бактерий) вместе с током крови через верхнюю полую вену (ВПВ) и полости правых отделов сердца попадает в мел-

кие разветвления легочной артерии, обтурируя просвет сосуда и вызывая воспаление всех его стенок (панангит). Затем воспаление *per continuitatem* распространяется на окружающую легочную ткань, образуя воспалительный фокус с последующим абсцедированием.

Особой клинической картиной отличаются гнойные процессы челюстно-лицевой области, которые нередко приводят к развитию септического тромбофлебита внутренней яремной вены с осложнением в виде СЭ легких. Это пациенты с разными гнойно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой зоны, такими как карбункулы и фурункулы мягких тканей лица, одонтогенные флегмоны и абсцессы, а также с хроническими про-



цессами этой зоны, например хроническим одонтогенным остеомиелитом нижней челюсти. У большей части лиц с подобными заболеваниями имеется сопутствующая патология, приводящая к иммунодефициту. Это сахарный диабет типа 1, язвенная болезнь в сочетании с хроническим активным гепатитом, гепатит С в сочетании с ВИЧ-инфекцией, миелодиспластический синдром и хронический алкоголизм.

Рис. 3: а – МСКТ; б – рентгенограмма органов грудной клетки в прямой проекции. КТ-картина: множественные очаги и инфильтраты, имеющие связь с сосудами, с полостями распада.



а



б

Патологические изменения в легких при рентгенологическом обследовании представлены в виде двусторонних фокусов и инфильтратов с признаками деструкции.

Рис. 4. МСКТ. Аксиальные срезы: в легких с обеих сторон визуализируются инфильтраты и множественные полости распада легочной ткани.



а



б

Рис. 5: а, б – МСКТ-флебография в бассейне ВПВ, визуализируется тромб в левой внутренней яремной вене; в – КТ-ангиопульмонография, визуализируются тромбоэмбол в просвете сегментарной легочной артерии справа и наличие жидкости в правой плевральной полости (гидроторакс).



а



б



в

СЭ легких:

- частота: 650 тыс. случаев в год;
- смертность: до 200 тыс. в год (15% всех случаев госпитальной летальности);
- распространенность СЭ у детей: 5 на 10 тыс. поступлений в год.

Сопутствующие заболевания:

- сахарный диабет;
- язвенная болезнь;
- хронический активный гепатит;
- гепатит С;
- ВИЧ;
- миелодиспластический синдром;
- хронический алкоголизм.

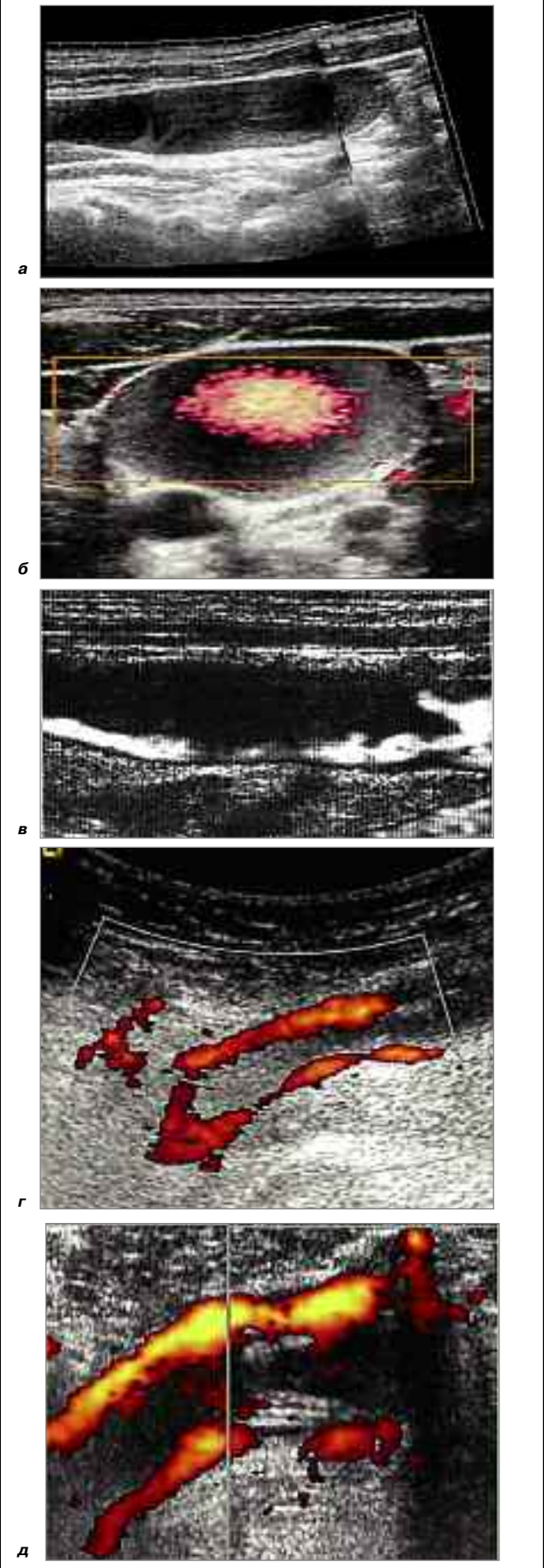
Клинические признаки СЭ:

- выраженные симптомы интоксикации;
- гектическая лихорадка;
- боль в грудной клетке при глубоком вдохе;
- одышка;
- шум трения плевры;
- влажные хрипы;
- анализ крови: лейкоцитоз с палочкоядерным сдвигом, ускорение СОЭ;
- посев крови: *Staphylococcus aureus* в 70% случаев.

Частным проявлением СЭ может служить синдром Лемьера (*thrombophlebitis Lemierre*) – гнойный тромбоз шейных вен, вызванный определенным возбудителем (*Fusobacterium necrophorum*), что и позволяет выделить это состояние в отдельную форму заболевания, но, по мнению разных авторов, возможна также этиологическая роль других видов *Fusobacterium*, а также *Bacteroides*, *Streptococcus*, *Lactobacillus* spp. *Fusobacterium* вызывает 10–17% клинически значимых бактериемий. Первые единичные описания приводятся в работах Cade, Goodman, Mosher и Scottmuller в начале XX в. Французский врач A.Lemierre в 1936 г. представил описание 20 случаев ротоглоточной инфекции с развитием анаэробного сепсиса. В начале заболевания наблюдаются явления тонзиллита с последующим развитием паратонзиллярного абсцесса и распространением инфекционного процесса на мягкотканые структуры нижележащих отделов шеи с вовлечением шейного сосудистого сплетения. Впоследствии может развиться бактериемия, вызываемая *F. necrophorum*, которая приводит к образованию множественных септических эмболов в легких. Очаги и инфильтраты в легких могут располагаться как внутрилегочно, так и субплеврально, имеют нечеткие контуры, большинство из которых с наличием полостей распада (рис. 3, 4).

Очень важно знать, что инвазивные свойства *F. necrophorum* обусловлены продукцией протеолитических ферментов, эндотоксина, лейкоцидина и гемагглютинина. Повреждение слизистой ротоглотки ведет к некрозу тканей, при этом создаются анаэробные условия, необходимые для размножения бактерий. В литературе описано несколько сотен случаев заболевания. На долю больных младше 18 лет приходится менее 1/5 случаев. Заболеваемость составляет 1 случай на 1 млн населения в год. К сожалению, часто диагноз ставится очень поздно, главным образом из-за редкости этого синдрома и атипичности начального периода. Комплекс обследования пациентов с гнойными заболеваниями челюстно-лицевой зоны при подозрении на СЭ легких и, в частности, на синдром Лемьера должен включать МСКТ с проведением ангиопульмонографии и флебографии, при которых возможны обнаружение септических фокусов в легких, тромбозов в легочных сосудах, а также выявление источника септицемии (рис. 5).

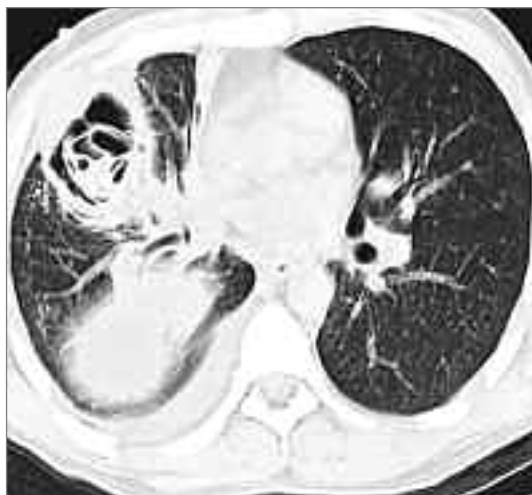
Рис. 6. Дуплексное сканирование сосудов шеи: а, б – тромбоз внутренней яремной вены; панорамное сканирование (Mikhail Petrik); в – дуплексное сканирование. В-режим (двухмерная серошкальная эхография); г, д – оценка гемодинамики доплеровскими технологиями.



Синдром Лемьера (thrombophlebitis Lemierre):

- гнойный тонзиллит с развитием паратонзиллярного абсцесса;
- возбудитель *F. necrophorum*;

Рис. 7. МСКТ. Аксиальная проекция: а – легочное окно; б – средостенное окно. Эхинококковая киста в средней доле; признаки прорыва в бронх и плевральную полость. Симптом Гарсии–Соджеса, «луковой шелухи», «плавающей лилии», «плавающего кусочка льда». Недренированная киста нижней доли правого легкого.



а



б

Рис. 9. МСКТ. Эхинококковая киста верхней доли левого легкого (S3) с прорывом в бронх и легочную ткань.



- распространение инфекционного процесса на ниже-лежащие отделы шеи;
- септические эмболы в сосудах легких;
- бактериемия, вызываемая *F. necrophorum*;
- инфильтраты и множественные полости распада в легких;
- гнойные заболевания челюстно-лицевой области, осложняющиеся СЭ:
 - карбункулы мягких тканей лица;
 - фурункулы мягких тканей лица;
 - одонтогенные флегмоны мягких тканей лица;
 - абсцессы подчелюстной области и полости рта;

Рис. 8. МСКТ. Аксиальная проекция: а – легочное окно; б – средостенное окно. Эхинококковая киста нижней доли левого легкого с прорывом в плевральную полость; гидроневмоторакс слева; межмышечная эмфизема слева.



а



б

Рис. 10. МСКТ. Аксиальная проекция. В легочной ткани обоих легких визуализируются полостные образования разных размеров с зоной «матового стекла» вокруг – halo sign.



– хронический одонтогенный остеомиелит нижней челюсти.

Характерны 4 признака:

- первичный очаг инфекции в ротоглотке (фарингит или ангина);
- септицемия, подтвержденная положительным культуральным исследованием (*F. necrophorum* – анаэробная микрофлора);
- признаки тромбоза внутренней яремной вены;
- не менее 1 метастатического очага в легких.

СЭ легких:

- частота: 650 тыс. случаев в год;
- смертность: до 200 тыс. в год (15% всех случаев госпитальной летальности);
- распространенность СЭ у детей: 5 на 10 тыс. поступлений в год.

Сопутствующие заболевания:

- сахарный диабет;
- язвенная болезнь;
- хронический активный гепатит;
- гепатит С;
- ВИЧ;

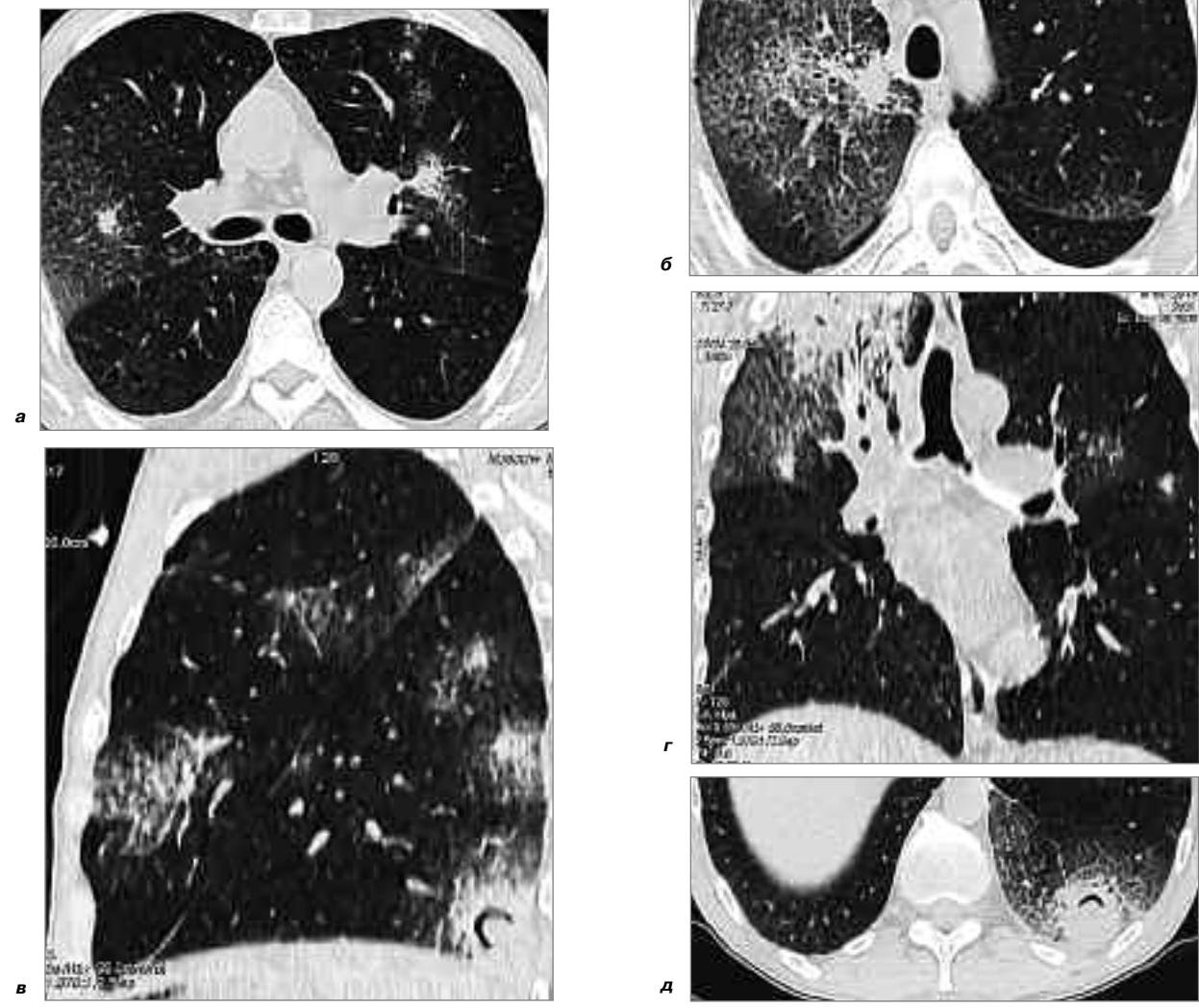
- миелодиспластический синдром;
- хронический алкоголизм;

Признаки СЭ:

- выраженные симптомы интоксикации;
- гектическая лихорадка;
- боль в грудной клетке при глубоком вдохе;
- одышка;
- шум трения плевры;
- влажные хрипы;
- анализ крови: лейкоцитоз с палочкоядерным сдвигом, ускорение СОЭ;
- посев крови: *S. aureus* в 70% случаев.

Методом визуализации сосудистого русла является дуплексное сканирование. Сероваскулярная эхография с цветовым доплеровским кодированием и спектральным доплеровским анализом (интракраниальное и транскраниальное) в настоящее время служит основным методом диагностики разных видов патологии сосудистой системы мозга и шеи и, в частности, при подозрении на тромбоз в системе ВПВ. Дуплексное сканирование предоставляет возможность достоверной визуализации просвета сосуда и окружающих сосуд тканей в В-режиме (режиме двухмерной сероваскулярной эхографии) с одновременным анализом состояния гемодинамики с помощью доплеровских технологий (рис. 6).

Рис. 11. МСКТ. Инвазивный аспергиллез: а – визуализируются локальные участки; б – обширные зоны уплотнения перибронхиального интерстиция; в, г – мультипланарная реконструкция в прямой и боковой проекциях; д – фрагмент аксиального среза: в субплевральном отделе S9/S10 визуализируется полостное образование с симптомом «серпа».

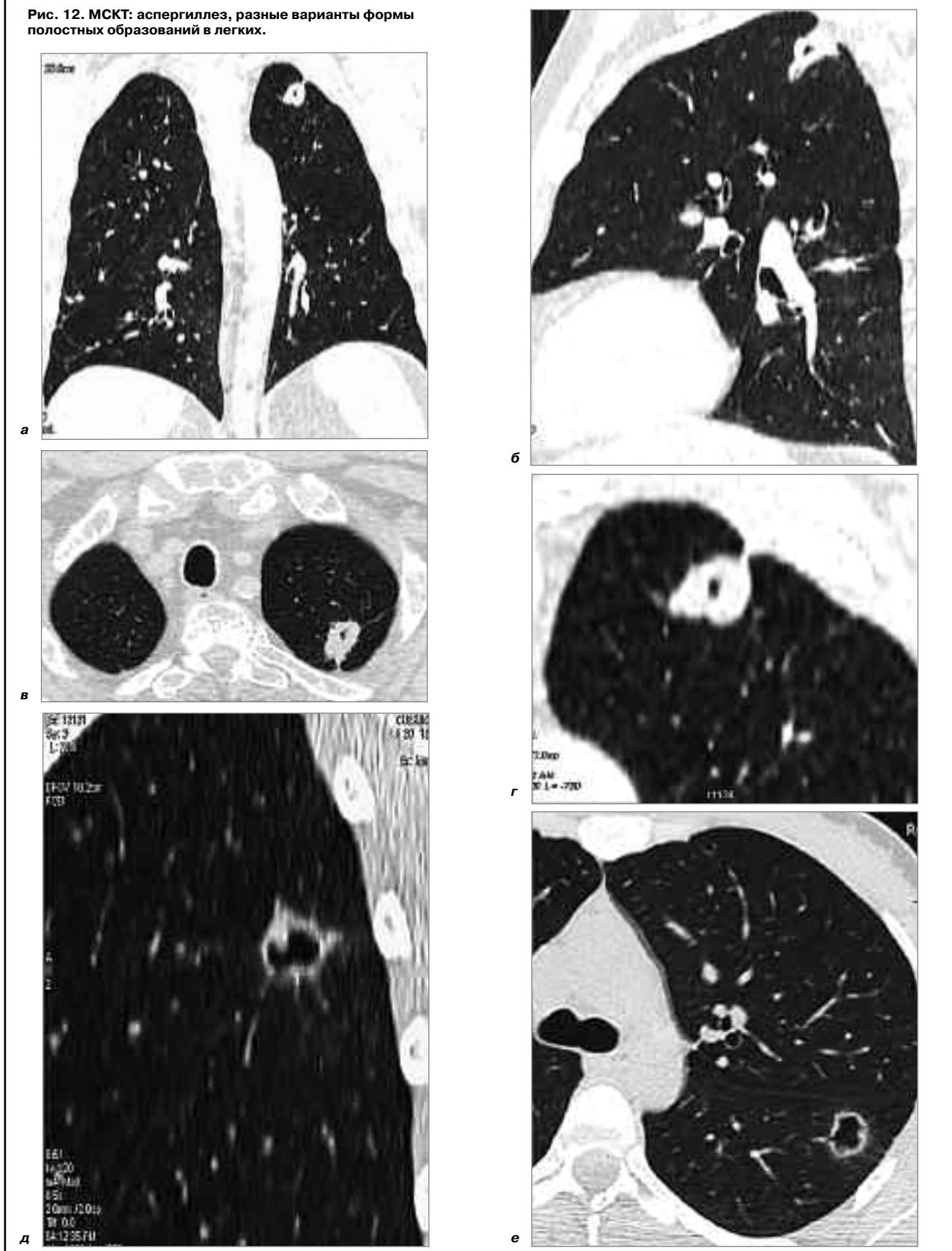


Полостные образования в легочной ткани можно наблюдать при паразитарном поражении легких. Наиболее известным и наиболее часто встречающимся вариантом этого процесса становится эхинококкоз легких – гельминтоз из группы цестодозов. Эхинококковые кисты могут быть как единичными, так и множественными с локализацией в любом отделе легких. Недренированные кисты имеют вид образования округлой или овальной фор-

мы с четкими или слегка волнистыми контурами с наличием содержимого жидкостной плотности 0+7Hu (рис. 7).

Признаком гибели кисты может служить фрагментарное или полное обызвествление оболочки («крапчатый» вид). При прорыве кисты в бронх (рис. 8) киста выглядит как полостное образование с наличием неоднородного содержимого (газ, жидкость, фрагменты оболочки).

Рис. 12. МСКТ: аспергиллез, разные варианты формы полостных образований в легких.



Фрагменты оболочки видны в виде плавающих линейных структур, перемещающихся при перемене положения тела больного (симптом Гарсии–Соджерса, «луковой шелухи», «плавающей лилии»). При присоединении вторичной инфекции и нагноении кисты может наблюдаться картина острого абсцесса легкого. Прорыв кисты с выходом содержимого в плевральную полость может спровоцировать развитие гидронефротакса и межмышечной эмфиземы (рис. 9).

Эхинококкоз легких

Характерно:

- полость с наличием неоднородного содержимого (газ/жидкость/фрагменты капсулы);
- частичное или полное обызвествление оболочки кисты (погибшая киста);
- картина острого абсцесса при нагноении кисты.

Аспергиллез

В перечень полостных процессов легких, протекающих с деструкцией легочной ткани, входит аспергиллез. Особенно агрессивно протекает грибковое поражение легких у декретированной группы пациентов. Проведение химиотерапии при злокачественных заболеваниях любой локализации, в том числе крови, является агрессивным воздействием в первую очередь на систему клеточного иммунитета, а нейтропения и лимфопения – основными факторами риска инфекций у этих пациентов. Нейтропенией, предрасполагающей к инфекциям, считается уменьшение числа нейтрофилов крови ниже $500 \times 10^9/\text{л}$ клеток в 1 мкл. Снижение числа нейтрофилов ниже $100 \times 10^9/\text{л}$ является глубокой нейтропенией, когда риск развития грибковых инфекций становится наиболее высоким. Легочный аспергиллез, который развивается в период нейтропении у больных злокачественными заболеваниями системы крови, диагностируется в 10–15% случаев. Основные виды патогенных аспергилл – это *Aspergillus fumigatus* и *Aspergillus flavus*. Смертность от инвазивного аспергиллеза составляла 50–60%, но использование вориконазола позволило снизить летальность до 30%.

Диагностика аспергиллеза основывается на проведении МСКТ, ФБС с осуществлением БАЛ и обнаружении галактоманнана. Вероятность выделить микроорганизмы из респираторного тракта при БАЛ невелика. Необходимо отметить, что информативность БАЛ не превышает 35–57%. В случае периферически расположенных очагов использование БАЛ практически не информативно. Выявление галактоманнана и ДНК из промывной жидкости при БАЛ свидетельствует всего лишь о вероятном аспергиллезе. Достоверный метод диагностики, если позволяет состояние пациента, – открытая биопсия легкого, но проводится это крайне редко. Одним из клинических признаков аспергиллеза становится кровохарканье, причина которого абсолютно очевидна и отражает тенденцию возбудителя к инвазии в кровеносные сосуды. Аспергиллезные гифы проникают в мелкие и средние артериолы и окклюзируют их, что ведет к образованию некротического узла, по периферии которого формируется зона кровоизлияний, которая видна на компьютерных томограммах в виде нежного уплотнения («матовое стекло») – симптом «ореола» или «Нало». На компьютерной томографии визуализируются

полости с некротическим секвестром; полоска просветления – известный симптом «серпа» (рис. 10).

Необходимо заметить, что рентгенологическая картина не является строго специфичной для аспергиллеза.

Аспергиллез легких:

- кровохарканье;
- высокий риск развития грибковой инфекции при нейтропении;
- нейтропения: нейтрофилы менее $500 \times 10^9/\text{л}$;
- глубокая нейтропения менее $100 \times 10^9/\text{л}$;
- лучевая диагностика: предпочтительнее МСКТ;
- ФБС с БАЛ: информативность БАЛ 35–57%;
- выявление галактоманнана и ДНК в промывных водах при БАЛ.

Нередким рентгенологическим признаком аспергиллеза является локальное или диффузное уплотнение периферической интерстиция (рис. 11).

МСКТ-признаки при аспергиллезе:

- «матовое стекло»;
- уплотнение интерстиция;
- полости с некротическим секвестром;
- полоска воздуха в полости – симптом «серпа»;
- симптом «Нало»;
- симптом «погремушки».

NB! Рентгенологическая картина не является строго специфичной для аспергиллеза. Достоверный метод диагностики – биопсия легкого (если позволяет состояние больного).

Необходимо помнить, что распознавание аспергиллеза легких порой бывает крайне затруднительным процессом, так как рентгенологическая картина может быть весьма вариабельна, а форма полостных образований в легких бывает абсолютно разной (рис. 12).

Учитывая разнообразие рентгенологической картины полостных образований и разный генез деструктивных процессов в легких, в каждой клинической ситуации необходимо проводить дифференциальную диагностику между ними и в первую очередь с полостной формой периферического рака легких. Как клиническая, так и рентгенологическая картина заболевания может быть сходной (кашель, кровохарканье, лихорадка, боль, наличие полостного образования в легочной ткани), и от тщательного, правильно проведенного диагностического поиска зависит назначение адекватной терапии, а следовательно, исход заболевания.

Литература/References

1. Ищенко Б.И., Бисенков Л.Н., Тюрин И.Е. Лучевая диагностика для торакальных хирургов. Руководство для врачей. СПб: Деан, 2001. / Ishchenko B.I., Bisenkov L.N., Tyurin I.E. Luchevaya diagnostika dlya torakal'nykh khirurgov. Rukovodstvo dlya vrachey. SPb: Dean, 2001. [in Russian]
2. Власов П.В. Лучевая диагностика заболеваний органов грудной полости. М.: Видар-М, 2006. / Vlasov P.V. Luchevaya diagnostika zabolevaniy organov grudnoy polosti. M.: Vidar-M, 2006. [in Russian]
3. Richard WW, Muller NL, Naidish DP. High Resolution of the Lung. Lippincott: Williams & Wilkins.
4. Lee JKT, Sagel SS, Stanley RJ, Heiken JP. Computed Tomography with MRI correlation. Philadelphia: Lippincott-Raven.
5. Lemierre A. On certain septicemias due to anaerobic organisms. Lancet 1936; 1: 701–3.
6. Venglaric J. Lemierre's syndrome. Pediatr Infect Dis 2003; 22: 921–3.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Королева Ирина Михайловна – д-р мед. наук, проф. каф. лучевой диагностики и лучевой терапии ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: mmact01@yandex.ru

Современные возможности иммуномодулирующей терапии в профилактике и лечении острых респираторных инфекций

М.И. Варфоломеева[✉], Н.Х. Сетдикова

ФГБУ ГНЦ Институт иммунологии ФМБА России. 115478, Россия, Москва, Каширское ш., д. 24, корп. 2

Острые респираторные заболевания (ОРЗ) – самая частая причина обращения за амбулаторной медицинской помощью в период сезонного подъема заболеваемости. Известно более 200 возбудителей респираторных инфекций. Рассмотрена возможность применения современного отечественного иммуномодулятора Полиоксидония у взрослых и детей с целью профилактики и лечения ОРЗ и острых респираторно-вирусных инфекций. Всего проанализировано 13 научных работ, в которых приняли участие 2616 пациентов в возрасте от 6 мес до 90 лет. Представленные данные показали эффективность Полиоксидония для профилактики и лечения ОРЗ.

Ключевые слова: ОРЗ, ОРВИ, инфекция, часто болеющие лица, иммунитет, иммунодефицит, иммуномодуляторы, Полиоксидоний.
✉ mvarf@yandex.ru

Для цитирования: Варфоломеева М.И., Сетдикова Н.Х. Современные возможности иммуномодулирующей терапии в профилактике и лечении острых респираторных инфекций. Consilium Medicum. 2015; 3: 63–69.

Modern possibilities of immunomodulatory therapies in the prevention and treatment of ARI

M.I. Varfolomeeva[✉], N.H. Setdikova

Institute of Immunology. 115478, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye sh., d. 24, building 2

Acute respiratory infections (ARI) are the most common treatment case for outpatient medical care in the autumn and winter. There are more than 200 agents of respiratory infections. The possibility of using modern domestic immune modulator Polyoxidonium in adults and children for the purpose of prevention and treatment of ARI and acute respiratory viral infections. In total 13 scientific papers were analyzed, which were attended by 2,616 patients aged 6 months to 90 years. It is intended to recommend the use of immune modulators, and in particular Polyoxidonium for the prevention and treatment of acute respiratory diseases in order to increase the effectiveness of the therapy.

Key words: acute respiratory infections, SARS infection, often ill person, immunity, immune deficiency, immune modulators, Polyoxidonium.
✉ mvarf@yandex.ru

For citation: Varfolomeeva M.I., Setdikova N.H. Modern possibilities of immunomodulatory therapies in the prevention and treatment of ARI. Consilium Medicum. 2015; 3: 63–69.

Острые респираторные заболевания (ОРЗ) среди инфекционных заболеваний являются одной из самых распространенных патологий во всех возрастных группах. ОРЗ – самая частая причина обращения за амбулаторной медицинской помощью в период сезонного подъема заболеваемости. Чрезвычайно высокий уровень заболеваемости, ассоциированный с высокими экономическими потерями, прежде всего за счет издержек, связанных с потерей трудоспособности, определяет актуальность проблемы. В России официальная статистика ежегодно учитывает порядка 30 млн случаев респираторных инфекций, составляющих более 40% дней нетрудоспособности в структуре общей заболеваемости [1]. ОРЗ легкой и средней степени тяжести нередко пациент переносит «на ногах», вызывая распространение инфекта в рабочих коллективах и транспорте и потенцируя ухудшение эпидемической ситуации. Стоит предположить, что реальное число заболевших, часто не обращающихся за медицинской помощью, превышает официальные данные в 1,5–2 раза [1, 21, 35]. Для некоторых категорий (лица из организованных коллективов – военнослужащие, обитатели домов престарелых, медработники) заболеваемость острыми респираторно-вирусными инфекциями (ОРВИ) является традиционно более высокой, чем в общей популяции.

Известно более 200 возбудителей респираторных инфекций. В зависимости от времени года ОРЗ вызывают разные патогены: осенью основной возбудитель – вирус парагриппа, а в зимний период чаще встречается респираторно-синцитиальная инфекция. Последние недели лета и сентябрь – время энтеровирусных ОРЗ. В течение всего года регулярно регистрируются случаи аденовирусной инфекции [31].

Известно, что риновирусы являются самыми частыми возбудителями во всех возрастных группах. Ежегодный вклад риновирусной инфекции в структуру ОРВИ составляет 30–50%, при этом в осенний период этиологическое значение риновирусов возрастает до 80% [5, 17]. Вирусы гриппа ответственны за 5–15% случаев ОРВИ, коронавирусы обуславливают до 15%, респираторно-синцитиальный вирус, аденовирусы и энтеровирусы встречаются значительно реже (<5%). Нередко (~5%) у больного простудой обнаруживают 2 и более вируса [21].

Особое внимание в практике терапевтов, педиатров, ЛОР-врачей, иммунологов занимают пациенты, относящиеся к группе часто болеющих. Понятие «часто болеющий пациент» не является диагнозом (в МКБ-10 такой термин отсутствует). Однако такая группа пациентов суще-

ствует.

Таблица 1. Критерии включения детей в группу ЧБД

Возраст	Частота ОРЗ в год
0–12 мес	≥4
1–3 года	≥6
4–5 лет	≥5
Старше 5 лет	≥4

ствуется и нуждается в диспансерном наблюдении, обследовании с целью уточнения причин частых ОРЗ и, возможно, в проведении лечебных и профилактических мероприятий.

Основные критерии принадлежности к группе часто болеющих были предложены А.А.Барановым и В.Ю.Альбицким в 1986 г. и основаны на частоте ОРЗ в год в зависимости от возраста (табл. 1).

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) частота ОРВИ 8 раз в год является нормальным показателем для детей дошкольного и младшего школьного возраста, посещающих детские учреждения.

Таким образом, основным критерием выделения пациентов в группу часто болеющих детей (ЧБД) и взрослых является частота заболеваемости ОРЗ. Для уточнения генеза частых ОРЗ нередко требуется дополнительное обследование. Прежде всего, часто болеющие лица нуждаются в тщательном осмотре терапевтом, ЛОР-врачом, а также другими специалистами (по показаниям). Дебют и дальнейшее рецидивирование ОРЗ обусловлены целым рядом эндо- и экзогенных факторов, среди которых наиболее значимыми считаются иммунные нарушения, нарушение барьерной функции слизистых оболочек, анатомо-физиологические особенности респираторного тракта, атопические заболевания, патология желудочно-кишечного тракта (например, гастроэзофагеальный рефлюкс, снижение белково-синтетической функции печени и др.), эндокринной системы (сахарный диабет, гипотиреоз и др.), наличие очагов хронической инфекции разной локализации, генетической предрасположенности и т.д. В детском возрасте необходимо учитывать наличие транзиторных возрастных особенностей иммунной системы, в том числе в некоторых случаях позднее созревание иммунной системы.

Как правило, иммунная система часто болеющих лиц не имеет грубых первичных и приобретенных дефектов, но может отличаться неполноценностью процессов иммунного реагирования, нарушением межклеточной кооперации и недостаточностью резервных возможностей.

Изучение иммунной системы ЧБД показало, что даже в период клинического благополучия и при отсутствии признаков ОРЗ выявляются изменения в межклеточном взаимодействии: повышено содержание провоспалительных цитокинов (интерлейкина – ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8). Это сопровождается снижением клеточной цитотоксичности, дисиммуноглобулинемией и повышением уровня клеток, экспрессирующих рецепторы, индуцирующие апоптоз. При этом индуцированная продукция провоспалительных цитокинов была недостаточной, что свидетельствует об истощении резервных возможностей иммунной системы организма ребенка. Снижение количества CD11b-клеток, куда входят гранулоциты, моноциты, натуральные киллеры и макрофаги, экспрессирующие молекулы межклеточной адгезии, а также уменьшение количества эндотелиальных клеток, экспрессирующих межклеточные молекулы адгезии 1-го типа и рецепторы к риновирусам, во многом объясняет повышение чувствительности детей к повторным респираторным вирусным инфекциям и склонность их к развитию бактериальных осложнений. Также выявлена недостаточность резервных возможностей синтеза интерферона γ [20].

Наиболее интенсивное антигенное воздействие отмечается в лимфоэпителиальной глоточной системе (ЛЭГС). ЛЭГС обладает выраженной лимфопоэтической функцией, участвует в генерации и «обучении» В-лимфоцитов для слизистой оболочки дыхательных путей, где они и осуществляют местную продукцию иммуноглобулина (Ig) A и IgM. Эпителиоциты слизистой оболочки носоглотки и миндалин образуют петлистую сеть, где сосредотачиваются мигрирующие из общего кровотока лимфоциты. При нарушении целостности эпителия под воздействием по-

вторных инфекций антигенная нагрузка на ЛЭГС неизменно возрастает. Это может сопровождаться перенапряжением, истощением или расстройством защитных механизмов. При достаточно интенсивном воздействии фенотипических факторов у ребенка, имеющего генетическую предрасположенность, развивается выраженная гиперплазия ЛЭГС, создаются предпосылки для формирования иммунной дисфункции. Таким образом, выявленные у ЧБД особенности клеточного и гуморального иммунитета и фагоцитоза, а также дисбаланс в цитокиновом и интерфероновом статусах свидетельствуют о напряженном функционировании иммунной системы и ЛЭГС и о возможном истощении резервов противoinфекционной резистентности у этой группы детей [20].

Профилактика ОРВИ

Для подавления иммунной защиты человека у вирусов существуют разные механизмы. Но и человек располагает сложнейшей иммунной защитой против вирусов, механизмы развертывания которой достаточно полно изучены (описано 16 этапов) с выделением основных 4 защитных факторов:

1. Синтез плазмацитоидными дендритными клетками и макрофагами интерферонов 1-го типа, преимущественно интерферонов α и β , способных деградировать вирусную РНК и препятствовать репликации вирусов.
2. Активация с помощью интерферона γ , выделяемого НКТ-лимфоцитами, NK-клеток, осуществляющих цитоллиз клеток-мишеней.
3. Лизис инфицированных клеток цитотоксическими Т-лимфоцитами (антигенспецифический вариант лизиса при сохранении экспрессии клетками молекул МНС-1).
4. Нейтрализация с помощью антител свободных вирусов, что предотвращает инфицирование клеток.

Таким образом, иммунная противовирусная защита формируется при участии многих механизмов врожденного и адаптивного иммунитета и реализуется в основном с помощью 4 факторов – интерферонов, естественных и иммунных киллеров, нейтрализующих антител [18].

Основным методом профилактики ОРВИ может быть вакцинация. Вакцинация особенно показана:

1. Лицам с высоким риском возникновения осложнений в случае заболевания гриппом: лицам старше 60 лет; детям дошкольного возраста, школьникам; взрослым и детям, часто болеющим ОРЗ, страдающим хроническими соматическими заболеваниями, в том числе болезнями и пороками развития центральной нервной системы, сердечно-сосудистой и бронхолегочной систем (в том числе бронхиальной астмой), хроническими заболеваниями почек; сахарным диабетом, болезнями обмена веществ, аутоиммунными заболеваниями, аллергическими заболеваниями (кроме аллергии к куриным белкам); хронической анемией, врожденным или приобретенным иммунодефицитом; ВИЧ-инфицированным, беременным женщинам.
2. Лицам, по роду профессии имеющим высокий риск заболевания гриппом или заражения им других лиц: медработникам, работникам образовательных учреждений, сферы социального обслуживания, транспорта, торговли, полиции, военнослужащим и др.

На настоящий момент широкое распространение получила вакцинация от гриппа, но не существует эффективных вакцин против других возбудителей ОРВИ. Например, риновирус обладает множеством серотипов, что делает маловероятной возможность создания эффективной вакцины. Аналогична ситуация и со специфической этиотропной фармакотерапией ОРВИ: в арсенале врачей присутствуют лишь противогриппозные средства. К их числу относятся блокаторы М2-каналов (римантадин, амантадин) и ингибиторы нейраминидазы (осельтамивир, зана-

миров). Первые активны в отношении вируса гриппа А, тогда как ингибиторы нейраминидазы эффективны как против вируса гриппа А, так и В. При гриппе применение данных препаратов характеризуется доказанным клиническим и высоким профилактическим эффектом (до 80%) [14]. Назначение специфической противовирусной терапии целесообразно в случае вероятного развития гриппозной инфекции в первые 2 суток от появления симптомов заболевания [21].

По данным ВОЗ (WHO Collaborating Center for Reference and Research on Influenza at CDC) резистентность к римантадину в США и Канаде достигает 90%, к осельтамивиру – до 64% [2, 3, 21].

Острые вирусные заболевания респираторного тракта нередко осложняются бактериальной инфекцией и формированием вирусно-бактериальных ассоциаций (микст-инфекция), что, несомненно, приводит к более тяжелому течению заболеваний, изменению клинической картины.

По данным ВОЗ, от ОРВИ и их осложнений ежегодно умирают 4 млн детей в возрасте до 5 лет. Опасность респираторных инфекций заключается также в том, что рецидивирующая бактериальная и грибковая инфекции при длительной персистенции могут приводить к развитию сенсбилизации и способствовать формированию аллергических заболеваний. Ведущее положение среди осложнений занимают острые вирусно-бактериальные пневмонии, которые выявляются с частотой до 10% от всех заболевших и примерно у 1/2 госпитализированных больных гриппом. Второе по частоте место занимают осложнения со стороны ЛОР-органов (гаймориты, отиты, фронтиты, синуситы). Обострения имеющейся хронической патологии ЛОР-органов, верхних и нижних дыхательных путей также очень часто развиваются на фоне ОРВИ и гриппа [30, 34].

Развитие инфекционного процесса зависит от взаимодействия патогена и организма человека. Становится очевидным, что лечение должно быть комплексным и состоять из этиотропных химиотерапевтических средств, направленных на элиминацию возбудителя, и иммуномодулирующих препаратов, основной точкой приложения которых является нормализация функциональной активности иммунной системы больного человека.

Иммуномодуляторы

Клиническая медицина располагает достаточным количеством иммунотропных препаратов, каждый из которых обладает особенностями воздействия и возможностями применения в зависимости от этиологии, патогенеза и клинической картины заболевания.

Иммуномодуляторы – лекарственные препараты, в терапевтических дозах восстанавливающие нарушенные функции иммунной системы и применяющиеся с целью:

- повышения эффективности этиотропной противoinфекционной терапии;
- увеличения длительности ремиссии и снижения частоты обострений (и госпитализаций) при хронических рецидивирующих инфекционно-воспалительных заболеваниях;
- предупреждения развития инфекционных осложнений у лиц групп риска по развитию вторичной иммунной недостаточности;
- нормализации нарушенных параметров иммунного статуса при возможности его мониторинга [13, 19, 25].

Иммуномодуляторы обладают потенциально широким спектром активности в отношении вирусов, бактерий, грибов и простейших. Иммуномодулирующая терапия позволяет значительно расширить подходы к терапии, особенно при недостаточной эффективности антимикробных средств и вакцинации.

Одним из отечественных иммуномодуляторов является

оригинальная молекула азоксимера бромид (Полиоксидоний). Полиоксидоний относится к высокомолекулярным химическим чистым иммуномодуляторам [6]. Полиоксидоний является биодegradируемым, нетоксичным, истинным иммуномодулятором, обладающим выраженными антиоксидантными, детоксицирующими, мембранопротекторными и хелатирующими фармакологическими эффектами. Выраженная иммуномодулирующая активность Полиоксидония обусловлена его прямым воздействием на фагоцитирующие клетки, естественные киллеры и стимуляцией антителообразования. Полиоксидоний способен повышать функциональную активность нейтрофилов, естественную резистентность организма к экспериментальным бактериальным и вирусным инфекциям, препарат усиливает антителообразование к Т-зависимым и Т-независимым антигенам как животного, так и микробного происхождения. Усиливая цитотоксическую активность НК-клеток, особенно при их исходно пониженных уровнях, Полиоксидоний активизирует резидентные макрофаги ретикулоэндотелиальной системы, что ведет к более быстрой элиминации из организма чужеродных агентов [6].

Способность Полиоксидония стимулировать образование интерферона, что играет большую роль в противовирусной защите, связана с его воздействием на антигенпрезентирующие клетки – макрофаги и дендритные клетки. Полиоксидоний стимулирует процесс презентации дендритными клетками специфических антигенов Т-клеткам, что проявляется в повышенной их пролиферации и синтезе интерферона γ . Дендритные клетки, нагруженные смесью гемагглютининов и Полиоксидония, обладают способностью стимулировать пролиферацию аутологичных CD4⁺ Т-клеток и индуцировать синтез CD4⁺ Т-клетками интерферона γ . При этом в последнем случае продукция этого цитокина более интенсивна, чем при активации дендритных клеток смесью гемагглютининов и липополисахаридов. Как известно, липополисахариды являются одними из наиболее сильных стимуляторов системы интерферонов [23].

Детоксицирующие свойства Полиоксидония обусловлены особенностями строения молекулы – большим количеством разных активных групп на его поверхности, которые интенсивно адсорбируют циркулирующие в крови растворимые токсические субстанции и микрочастицы, снижая концентрацию токсических веществ в крови. Антиоксидантные свойства Полиоксидония связаны с его способностью к перехвату в водной среде активных форм кислорода, супероксидного аниона, перекиси водорода, гидроксильного радикала, к уменьшению концентрации каталитически активного двухвалентного железа, ингибируя перекисное окисление липидов, к подавлению спонтанной и индуцированной хемиллюминесценции. Мембранопротекторные свойства препарата защищают клетки от повреждающего воздействия ряда токсических веществ [6].

Полиоксидоний назначают как в острой фазе, так и в фазе ремиссии заболевания. Он клинически эффективен при любых заболеваниях, протекающих в сочетании с вторичной иммунной недостаточностью (затяжное, часто рецидивирующее течение болезни, отсутствие адекватного ответа на стандартное лечение, раннее присоединение осложнений). В настоящее время накоплен большой клинический опыт применения Полиоксидония [6, 10].

Доказательная база

В настоящей статье рассмотрена возможность применения Полиоксидония у взрослых и детей с целью профилактики и лечения ОРЗ и ОРВИ. Всего проанализировано 13 научных работ, в которых приняты участие 2616 пациентов в возрасте от 6 мес до 90 лет (1493 ребенка и 1123 пациента старше 18 лет). Из них Полиоксидоний был использован у 1714 человек (698 детей и 795 взрослых соот-

Таблица 2. Исследование эффективности и безопасности Полиоксидония у пациентов с частыми ОРЗ

Название	Полиоксидоний			Группа сравнения	Итого
	Таблетки	Суппозитории	Лиофилизат		
Харламова Ф.С., Учайкин В.Ф., Кузьменко Л.В., Чирун Н.В и др. Опыт применения иммуномодулятора Полиоксидоний для лечения ОРВИ у детей. Эффективная фармакотерапия. 2013; 11: 12–20 [33]	52	0	0	46	98
Скачков М.В. Профилактика острых респираторных заболеваний у часто болеющих пациентов. Справ. поликлин. врача. 2010; 3: 4–6 [24]	270	0	0	90	360
Цыпкина Г.И., Грищенко Д.Ж. Респираторно-вирусные инфекции у детей с бронхиальной астмой: возможности профилактики. Рос. аллергол. журн. 2011; 1 (4): 415–6 [27]		67*		47	114
Цыпкина Г.И., Грищенко Д.Ж. Профилактика респираторно-вирусных инфекций у больных с хроническим бронхитом. Рос. аллергол. журн. 2011; 1 (4): 413–5 [28]		174*		140	314
Михайленко А.А., Макаренко О.С., Самошин О.А., Сизякова Р.И. Профилактика гриппа и ОРЗ с помощью сублингвального применения Полиоксидония. Иммунология. 2005; 4: 214–7 [11]	181	0	0	90	271
Булгакова В.А., Балаболкин И.И., Ларькова И.А., Седова М.С. Комбинированная иммунотерапия у детей с atopической бронхиальной астмой и частыми острыми респираторными инфекциями. Вопр. современной педиатрии. 2008; 7 (3): 123–4 [19]	20	0	0	125	145
Мастернак Ю.А. Особенности клинико-иммунологической характеристики вторичной иммунной недостаточности у пожилых людей и перспективы иммуномодулирующей терапии. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2003 [7]	0	20	24	17	61
Кузьменко Л.Г. Применение препарата Полиоксидоний в лечении часто болеющих детей. Эффективная фармакотерапия. 2013; 14: 32–40 [32]	0	0	70	118	188
Рябчук Ф.Н. Эффективность Полиоксидония у детей с вторичной иммунной недостаточностью. Terramedica. 2004; 4: 17 [8]	0	0	28	0	28
Чувиров Д.Г. Клинико-иммунологическая реактивность применения Полиоксидония, ликопида и биостима у детей с повторными инфекциями. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2004 [9]	0	0	30	150	180
Вавилова В.П., Перевощикова Н.К., Ризо А.А. и др. Применение отечественного иммуномодулятора Полиоксидония в практике лечения детей с патологией лимфоузлов. Аллергология и иммунология в педиатрии. 2005; 1 (4): 47–53 [12]	0	0	40	43	83
Пружинец П. Analysis of QOL patients with IDS treated by Polyoxidonium. Клини. иммунология и аллергология. 2011; 3: 11–6 [29]	0	0	702	0	702
Дьяченко Т.В., Пересадин Н.А. Эффективность Полиоксидония при ЛОР-заболеваниях у детей с частыми ОРВИ и влияние препарата на систему антиоксидантной защиты. Український морфологічний альманах. 2010; 8 (4): 60–3 [22]		36*		36	72

*в статье нет распределения числа пациентов, получавших конкретные лекарственные формы препарата Полиоксидоний.

ответственно), в группу сравнения вошли 902 пациента (табл. 2).

Во всех рассмотренных научных работах отмечается хорошая переносимость и безопасность исследуемого препарата [9].

Было проведено эпидемиологическое исследование по оценке эффективности Полиоксидония у 360 амбулаторных часто болеющих ОРЗ больных в возрасте 18–60 лет, которые были распределены на 4 группы – контрольную (90 человек; принимали препарат Ундевит) и 3 опытные – по 90 человек в каждой (1-я группа – принимала Полиоксидоний, таблетки 12 мг в дозе 24 мг/сут; 2-я – 36 мг/сут; 3-я – 48 мг/сут). Проведено сравнение числа заболевших и не заболевших ОРЗ за исследуемый период с контролем. Наибольшая эффективность была выявлена при использовании дозы 24 мг/сут (2-я опытная группа). В данной группе индекс эффективности составил 4,11; показатель защищенности – 75,75%. У больных, получавших 36 мг/сут Полиоксидония, индекс эффективности составил 2,24; показатель защищенности – 55,35%. При применении 48 мг Полиоксидония в сутки индекс эффективности составил 2,31; показатель защищенности – 56,69%. Статистически значимых различий в эффективности Полиоксидония во 2 и 3-й группах не выявлено. В работе отмечено, что применение Полиоксидония было экономически оправдано с позиций фармакоэкономики [24].

В исследованиях А.А.Михайленко проведено лечение 271

ребенка (от 8 до 10 лет), организованных в 3 группы: 1-я опытная (90 человек) – Полиоксидоний по 1 таблетке 2 раза в день сублингвально, 10 дней; 2-я опытная (91 человек) – Полиоксидоний по 1 таблетке 1 раз в день сублингвально, 10 дней; 3-я опытная (90 человек) – без иммуностропной терапии. Все пациенты принимали комплексный витаминный препарат Ревит. Выявлено, что более эффективно применение схемы приема Полиоксидония по 1 таблетке 12 мг 2 раза в день в течение 10 дней. Отмечены значимое снижение уровня психического напряжения у детей, снижение частоты ОРЗ (в 3 раза реже зарегистрированы случаи заболевания ОРЗ и гриппом, также отмечено уменьшение числа обострения прочих воспалительных заболеваний), легкая климатическая адаптация, тенденция к повышению успешности обучения, что может быть обусловлено как улучшением качества когнитивных процессов, так и увеличением посещаемости школьных занятий [11].

Обращает на себя внимание, что в обеих описанных работах наибольшая эффективность Полиоксидония зарегистрирована при применении препарата по схеме 24 мг/сут в течение 10 дней как у взрослых, так и у детей.

Проведена работа по оценке иммуномодулирующей терапии у пациентов с иммунодефицитными состояниями (П.Пружинец, Словакия). Статистически обработано 702 анкеты. Средний возраст пациентов был 42,2 года (минимально 3 года, а максимально – 79 лет). В большинстве случаев применялась следующая схема: по 6 мг через день 5

инъекций, далее по 6 мг 2 раза в неделю 5 инъекций, далее по 6 мг 1 раз в неделю 5 инъекций. Проанализировано психическое и физическое состояние, социальное качество жизни, количество и вид инфекционных заболеваний, потребность в антибиотикотерапии. До лечения препаратом Полиоксидоний рецидивирующие бактериальные инфекции респираторной системы были выявлены у 501, кожи – у 139; урогенитального тракта – у 192 пациентов. Рецидивирующие вирусные инфекции респираторной системы были у 377, кожи – у 144, урогенитальной системы – у 51 пациента. Среднее количество инфекций за период 2008–2009 гг. до иммунотерапии было 6,43. Во время лечения Полиоксидонием у пациентов число инфекционных заболеваний составило в среднем 1,51 инфекции. В среднем за период до использования иммунотерапии пациенты использовали 5,01 курса антибактериальной терапии. Во время лечения Полиоксидонием они использовали в среднем 0,89 курса антибиотиков. Социально-общественную реализацию (трудовое и общественное использование) пациентов оценивали до и после лечения по шкале в среднем на 6,73 балла, после лечения – на 2,36 балла. Установлено улучшение в среднем на 4,37 балла. Общее качество жизни пациентов после лечения улучшилось в среднем на 4,5 балла [29]. Также проанализирована эффективность использования Полиоксидония у 61 пациента старше 60 лет с хроническими рецидивирующими, часто повторяющимися бактериальными, вирусными и грибковыми инфекциями. Пациенты 1-й группы (24 человека) получали Полиоксидоний внутримышечно по 6 мг 2 раза в неделю, 5 введений. Пациенты 2-й группы (20 человек) получали Полиоксидоний (суппозитории) по 6 мг ректально через день, 10 введений. Контрольная группа (17 человек) – это пациенты без клинических признаков иммунной недостаточности, которые не нуждались в проведении иммуномодулирующей терапии. После завершения курса иммуномодулирующей терапии пациенты наблюдались в течение года для оценки частоты, длительности обострений очагов хронической инфекции, длительности ремиссии, частоты госпитализаций за год до включения в исследование и в течение года после лечения. У большинства пациентов (60%) при использовании инъекций, и суппозитория Полиоксидония отмечено увеличение длительности ремиссии примерно в 2 раза, а также снижение частоты и длительности обострений очагов хронической инфекции, также уменьшилась

частота госпитализаций. Длительность ремиссии составила до 4–6 мес. Однако у 27% пациентов, получавших Полиоксидоний внутримышечно, и 30% – получавших Полиоксидоний ректально не отмечено улучшение указанных показателей. Все указанные пациенты были старше 70 лет. Показана сходная клиническая эффективность применения Полиоксидония у лиц пожилого возраста как при внутримышечном, так и при ректальном пути введения. Отмечено нормализующее влияние препарата на показатели фагоцитоза нейтрофилов и моноцитов, уровень субпопуляций лимфоцитов и сывороточных иммуноглобулинов [7].

В остальных проанализированных работах Полиоксидоний получали 517 пациентов в возрасте от 6 мес до 17 лет. Препарат Полиоксидоний

применялся в возрастных дозировках в лекарственных формах:

- Полиоксидоний, лиофилизат для приготовления раствора для инъекций и местного применения, 3 и 6 мг (интраназально или внутримышечно);
- Полиоксидоний, суппозитории вагинальные и ректальные, 6 и 12 мг (ректально);
- Полиоксидоний, таблетки 12 мг (сублингвально).

Все находившиеся под наблюдением пациенты относились к группе ЧБД. В качестве сопутствующих заболеваний отмечались обструктивные заболевания легких, рецидивирующие заболевания ЛОР-органов, респираторные аллергозы, вторичные иммунодефициты и т.д. Использование Полиоксидония привело к более быстрой положительной динамике

клинических и лабораторных показателей:

- уменьшению тяжести и длительности инфекционного процесса (лихорадка и интоксикация в опытной группе сохранялась 2,6 дня, в контрольной – 3,2 дня; симптомы ларинготрахеобронхита в опытной группе – в течение 3,6 дня, а в контрольной группе – 5,6 дня; бронхообструкция разрешалась на 1–2 дня раньше [6]); снижению числа обострений бронхиальной астмы и хронического бронхита; увеличению длительности ремиссии указанных заболеваний (например, ремиссия отмечена в течение года у 50% пациентов с обструктивным бронхитом и в течение 1,5 года – у 100% пациентов с бронхиальной астмой); уменьшению потребности в длительной антибактериальной терапии (в среднем на 2 дня); сокращению койко-дня в среднем на 1,2 дня [8, 19, 27, 28, 32, 33].
- нормализации показателей Т-клеточного звена (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺) и фагоцитарной активности лейкоцитов крови, повышению уровня IgA и IgG, а также уровня интерферона γ ; активации неспецифических факторов защиты слизистых (повышается уровень лизоцима) и уровня секреторного IgA; снижению (нормализации) активности ферментов системы антиоксидантной защиты (супероксиддисмутазы и каталазы) [6, 12, 22, 32, 33];
- сокращению числа острых респираторных инфекций за 6–12 мес после окончания лечения (менее 3 на протяжении 12 мес мониторинга) [8, 19, 22].
- нормализации микробного пейзажа носоглотки с исчезновением β -гемолитического стрептококка; уменьшению гипертрофированной глоточной миндалины с нормализацией носового дыхания.

Таким образом, представленные данные показали эффективность Полиоксидония для профилактики и лечения ОРЗ.

Литература/References

1. По данным отчетов Федерального государственного учреждения здравоохранения «Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора РФ». Available at: <http://www.fcgsen.ru/>. / Po dannym otchetov Federal'nogo gosudarstvennogo uchrezhdeniia zdravookhraneniia «Federal'nyi tsentr gigieny i epidemiologii Rospotrebnadzora RF». Available at: <http://www.fcgsen.ru/>. [in Russian]
2. Available at: <http://www.cdc.gov/search/>
3. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2008–2009 influenza season. Available at: http://www.who.int/csr/disease/influenza/recommended_compositionFeb08FullReport.pdf
4. Альбицкий В.Ю., Баранов А.А. Часто болеющие дети. Клинико-социальные аспекты, пути оздоровления. Саратов, 1986. / Al'bitskii V.Iu., Baranov A.A. Chasto boleiuschie deti. Kliniko-sotsial'nye aspekty, puti ozdorovleniia. Saratov, 1986. [in Russian]
5. Gwaltney JM Jr. Principles and practice of infectious diseases. The common gold. In: Mandell GL, Bennet JF, Dolin R, eds., 5th edn. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000; p. 651–65.
6. Некрасов А.В., Пучкова Н.Г., Иванова А.С. Химические аспекты создания Полиоксидония. Иммунология. 2000; 26 (5): 19–23. / Nekrasov AV, Puchkova NG, Ivanova AS. Khimicheskie aspekty sozdaniia Polioksidonii. Immunologiya. 2000; 26 (5): 19–23. [in Russian]
7. Мастерняк Ю.А. Особенности клинико-иммунологической характеристики вторичной иммунной недостаточности у пожилых людей и перспективы иммуномодулирующей терапии. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2003. / Master-nak Yu.A. Osobennosti kliniko-immunologicheskoi kharakteristiki vtorichnoi immunnnoi nedostatochnosti u pozilykh liudei i perspektivy immunomoduliruiushchei terapii. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. M., 2003. [in Russian]
8. Рябчук Ф.Н. Эффективность Полиоксидония у детей с вторичной иммунной недостаточностью. Terramedica. 2004; 4: 17. / Riabchuk FN. Effektivnost' Polioksidonii u detei s vtorichnoi immunnnoi nedostatochnost'iu. Terramedica. 2004; 4: 17. [in Russian]
9. Чувилов Д.Г. Клинико-иммунологическая реактивность применения Полиоксидония, ликопида и биостима у детей с повторными инфекциями. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2004. / Chuvirov D.G. Kliniko-immunologicheskai reaktivnost' primeneniia Polioksidonii, likopida i biostima u detei s povtornymi infektsiyami. Avtoref. diss. ... kand. med. nauk. M., 2004. [in Russian]
10. Пинегин Б.В., Некрасов А.В., Хаитов Р.М. Иммуномодулятор Полиоксидоний: механизмы действия и аспекты клинического применения. Цитокины и воспаление. 2004; 3 (3): 41–7. / Pinegin B.V., Nekrasov A.V., Khaïtov R.M. Immunomodulator Polioksidonii: mekhanizmy deistviia i aspekty klinicheskogo primeneniia. Tsi-tokiny i vospalenie. 2004; 3 (3): 41–7. [in Russian]
11. Михайленко А.А., Макаренко О.С., Самошин О.А., Сизякова Р.И. Профилактика гриппа и ОРЗ с помощью сублингвального применения Полиоксидония. Иммунология. 2005; 4: 214–7. / Mikhailenko A.A., Makarenko O.S., Samoshin O.A., Si-ziakova R.I. Profilaktika grippa i ORZ s pomoshch'iu sublingval'nogo primeneniia Polioksidonii. Immunologiya. 2005; 4: 214–7. [in Russian]
12. Вавилова В.П., Перевошчикова Н.К., Ризо А.А. и др. Применение отечественного иммуномодулятора Полиоксидония в практике лечения детей с патологией лимфоглоточного кольца. Аллергология и иммунология в педиатрии. 2005; 1 (4): 47–53. / Vavilova V.P., Perevoshchikova N.K., Rizo A.A. i dr. Primenenie otechestvennogo immunomodulirovannogo Polioksidonii v praktike lecheniia detei s patologiie limfoglotochnogo kol'tsa. Allergologiya i immunologiya v pediatrii. 2005; 1 (4): 47–53. [in Russian]
13. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Современные иммуномодуляторы. Классификация, механизм действия. Рос. аллергол. журн. 2005; 4: 30–43. / [in Russian]
14. Jefferson T, Demicheli V, Rivetti D, Jones M, Di Pietrantonj C, Rivetti A. Antivirals for influenza in healthy adults: systematic review. Lancet 2006; 367 (9507): 303–13.
15. National Research Council. Treating Infectious Diseases in a Microbial World: Report of Two Workshops on Novel Antimicrobial Therapeutics. Washington, DC: The National Academies Press. 2006. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK19846/>.
16. Пащенко М.В., Пинегин Б.В. Физиология клеток врожденной иммунной системы: дендритные клетки. Иммунология. 2006; 27: 368–78. / Pashchenkov M.V., Pinegin B.V. Fiziologiya kletok vrozhdennoi immunnnoi sistemy: dendritnye kletki. Immunologiya. 2006; 27: 368–78. [in Russian]
17. Синопальников А.И. Простуда. В кн. Внебольничные инфекции дыхательных путей. М., 2007: Премьер МТ, Наш Город; с. 131–44. / Sinopal'nikov A.I. Prostuda. V kn. Vnebol'nichnye infektsii dykhatel'nykh putei. M., 2007: Prem'er MT, Nash Gorod; s. 131–44. [in Russian]
18. Ярилин А.А. Иммунология: учебник. М: ГЭОТАР-Медиа, 2010. / Iarilin A.A. Immunologiya: uchebnik. M: GEOTAR-Media, 2010. [in Russian]
19. Булгакова В.А., Балаболкин И.И., Ларькова И.А., Седова М.С. Комбинированная иммунотерапия у детей с atopической бронхиальной астмой и частыми острыми респираторными инфекциями. Вopr. совrem. pediatrii. 2008; 7 (3): 123–4. / Bulgakova V.A., Balabolkin I.I., Lar'kova I.A., Sedova M.S. Kombinirovannai immunoterapiia u detei s atopicheskoi bronkhial'noi astmoi i chastymi ostrymi respiratornymi infektsiyami. Vopr. sovrem. pediatrii. 2008; 7 (3): 123–4. [in Russian]
20. Самсыгина Г.А., Коваль Г.С. Часто болеющие дети: проблемы диагностики, патогенеза и терапии. Лечащий врач. 2009; 1: 10–5. / Samsygina G.A., Koval' G.S. Chasto boleiuschie deti: problemy diagnostiki, patogeneza i terapii. Lechashchii vrach. 2009; 1: 10–5. [in Russian]
21. Зайцев А.А., Клочков О.И., Горелов А.В. Острые респираторные вирусные инфекции: перспективы противовирусной терапии. Вестн. семейной медицины. 2009; 5: 4–11. / Zaitsev A.A., Klochkov O.I., Gorelov A.V. Ostrye respiratornye virusnye infektsii: perspektivy protivovirusnoi terapii. Vestn. semeinoi meditsiny. 2009; 5: 4–11. [in Russian]
22. Дьяченко Т.В., Пересадин Н.А. Эффективность Полиоксидония при ЛОР-заболеваниях у детей с частыми ОРВИ и влияние препарата на систему антиоксидантной защиты. Украинский морфологичний альманах. 2010; 8 (4): 60–3. / D'iachenko T.V., Peresadin N.A. Effektivnost' Polioksidonii pri LOR-zabolevaniakh u detei s chastymi ORVI i vliianie preparata na sistemu antioksidantnoi zashchity. Ukraïns'kii morfologichnii al'manakh. 2010; 8 (4): 60–3. [in Russian]
23. Пинегин Б.В., Варфоломеева М.И. Влияние иммуномодулятора на синтез интерферона. Лечащий врач. 2010; 10: 2–5. / Pinegin B.V., Varfolomeeva M.I. Vliianie immunomodulirovannogo Polioksidonii na sintez interferona. Lechashchii vrach. 2010; 10: 2–5. [in Russian]
24. Скачков М.В. Профилактика острых респираторных заболеваний у часто болеющих пациентов. Справ. поликлин. врача. 2010; 3: 4–6. / Skachkov M.V. Profilaktika ostryykh respiratornykh zabolevanii u chasto boleiuschikh patsientov. Sprav. poliklin. vracha. 2010; 3: 4–6. [in Russian]
25. Лусс Л.В. Место иммуномодуляторов в педиатрической практике. Consilium Medicum. Педиатрия (Прил.). 2010; 3: 72–6. / Luss L.V. Mesto immunomodulirovannogo Polioksidonii v pediatricheskoi praktike. Consilium Medicum. Pediatriia (Pril.). 2010; 3: 72–6. [in Russian]
26. Козлов И.Г. Сигнальные рецепторы врожденного иммунитета: новая молеку-

- лярная мишень для диагностики и терапии воспалительных заболеваний. Вестн. РАМН. 2011; 1: 42–50. / Kozlov I.G. Signal'nye retseptory vrozhdennogo immuniteta: novaia molekuliarnaia misha dlia diagnostiki i terapii vospalitel'nykh za-bolevanii. Vestn. RAMN. 2011; 1: 42–50. [in Russian]
27. Цывкина Г.И., Грищенко Д.Ж. Респираторно-вирусные инфекции у детей с бронхиальной астмой: возможности профилактики. Рос. аллергол. журн. 2011; 1 (4): 415–6. / Tsyvkina G.I., Grishchenko D.Zh. Respiratorno-virusnye infektsii u detei s bronkhial'noi astmoi: vozmozhnosti profilaktiki. Ros. allergol. zhurn. 2011; 1 (4): 415–6. [in Russian]
 28. Цывкина Г.И., Грищенко Д.Ж. Профилактика респираторно-вирусных инфекций у больных с хроническим бронхитом. Рос. аллергол. журн. 2011; 1 (4): 413–5. / Tsyvkina G.I., Grishchenko D.Zh. Profilaktika respiratorno-virusnykh infektsii u bol'nykh s khronicheskim bronkhitom. Ros. allergol. zhurn. 2011; 1 (4): 413–5. [in Russian]
 29. Пружинец П. Analysis of QOL patients with IDS treated by Polyoxidonium. Клиническая иммунология и аллергология. 2011; 3: 11–6. / Pruzhinets P. Analysis of QOL patients with IDS treated by Polyoxidonium. Klin. immunologiya i allergologiya. 2011; 3: 11–6. [in Russian]
 30. Горностаева Ю.А., Романова Т.С. Актуальные вопросы профилактики респираторных инфекций. Медицинский совет. 2012; 7: 98–104. / Gornostaeva Yu.A., Romanova T.S. Aktual'nye voprosy profilaktiki respiratornykh infektsii. Meditsinskii sovet. 2012; 7: 98–104. [in Russian]
 31. Горенков Р.В. Острые респираторные заболевания и грипп – методы борьбы. Лечащий врач. 2012; 3: 92–7. / Gorenkov R.V. Ostrye respiratornye zaboolevaniia i gripp – metody bor'by. Lechashchii vrach. 2012; 3: 92–7. [in Russian]
 32. Кузьменко Л.Г. Применение препарата Полиоксидоний в лечении часто болеющих детей. Эффективная фармакотерапия. 2013; 14: 32–40. / Kuz'menko L.G. Primenenie preparata Polioksidonii v lechenii chasto boleiuschikh detei. Effektivnaia farmakoterapiia. 2013; 14: 32–40. [in Russian]
 33. Харламова Ф.С., Учайкин В.Ф., Кузьменко Л.В. и др. Опыт применения иммуномодулятора Полиоксидоний для лечения ОРВИ у детей. Эффективная фармакотерапия. 2013; 11: 12–20. / Kharlamova F.S., Uchaikin V.F., Kuz'menko L.V. i dr. Opyt primeniia immunomoduliatora Polioksidonii dlia lechenia ORI u detei. Effektivnaia farmakoterapiia. 2013; 11: 12–20. [in Russian]
 34. Горностаева Ю.А. Профилактика ОРВИ у пациентов с неспецифическими заболеваниями легких. Медицинский совет. 2014; 7: 8–11. / Gornostaeva Yu.A. Profilaktika ORVI u patsientov s nespetsificheskimi zaboolevaniiami legkikh. Meditsinskii sovet. 2014; 7: 8–11. [in Russian]
 35. Елкина Т.Н., Пирожкова Н.И., Грибанова О.А., Лиханова М.Г. Комплексная терапия респираторных заболеваний у детей дошкольного возраста на педиатрическом участке. Лечащий врач. 2014; 2: 86–91. / Elkina T.N., Pirozhkova N.I., Gri-banova O.A., Likhanova M.G. Kompleksnaia terapiia respiratornykh zabolevanii u detei doskol'nogo vozrasta na pediatricheskom uchastke. Lechashchii vrach. 2014; 2: 86–91. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Варфоломеева Марина Илдусовна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд-ния иммунопатологии ФГБУ ГНЦ институт иммунологии. E-mail: mvarf@yandex.ru
Сетдикова Наиля Харисовна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд-ния иммунопатологии ФГБУ ГНЦ Институт иммунологии. E-mail: nsetdikova@mail.ru

Вакцинопрофилактика у больных хронической обструктивной болезнью легких: результаты двухлетнего наблюдения

Г.Л.Игнатова[✉], В.Н.Антонов, О.В.Родионова

ГБОУ ВПО Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России. 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64

В статье приведены анализы проспективной эффективности вакцинопрофилактики 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакциной Превенар 13 за 2 года у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и при сочетанной патологии ХОБЛ и ишемической болезни сердца (ИБС). В исследовании приняли участие 373 пациента.

Основные выводы: коморбидное течение ХОБЛ и ИБС характеризуется увеличением тяжести заболевания, ухудшением респираторных симптомов и бронхиальной проходимости, утяжелением функционального класса стенокардии. Вакцинация пневмококковой конъюгированной вакциной Превенар 13 уменьшает субъективные проявления одышки у пациентов как с сочетанным течением, так и при изолированных формах ХОБЛ и ИБС. Функциональные показатели респираторной и сердечно-сосудистой системы – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду и фракция выброса – сохраняют достоверное увеличение в двухлетней перспективе после вакцинации пациентов. У вакцинированных больных с сочетанной патологией происходит достоверное снижение уровня обострений ХОБЛ в 8 раз и уменьшение числа госпитализаций в 4 раза.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, ишемическая болезнь сердца, конъюгированная пневмококковая вакцина.

[✉]igligh@mail.ru

Для цитирования: Игнатова Г.Л., Антонов В.Н., Родионова О.В. Вакцинопрофилактика у больных хронической обструктивной болезнью легких: результаты двухлетнего наблюдения. Consilium Medicum. 2015; 3: 70–74.

Vaccine prophylaxis in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results of a two-year observation

G.L.Ignatova[✉], V.N.Antonov, O.V.Rodionova

Medical University of South Ural State of the Ministry of Health of the Russian Federation. 454092, Russian Federation, Chelyabinsk, ul. Vorovskogo, d. 64

The paper presents the analysis of prospective effectiveness of vaccination 13-valent pneumococcal conjugate vaccine Prevenar 13 at 2 years in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and in patients with combined COPD and coronary heart disease (CHD). The study involved 373 patients.

Key findings: for comorbid COPD and CHD is characterized by an increase in severity of the disease, worsening of respiratory symptoms and bronchial patency, worsening functional class of angina. Vaccination of pneumococcal conjugate vaccine Prevenar 13 reduces the subjective manifestations of dyspnea in patients with combined over both, and at isolated forms of COPD and CHD. Functional indicators of respiratory and cardiovascular system – forced expiratory volume in 1 second and ejection fraction – remain a significant increase in the two-year term after vaccination of patients. The vaccinated patients with comorbidity occurs a significant decrease in exacerbations of COPD 8 times and fewer admissions to 4 times.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, coronary heart disease, conjugate pneumococcal vaccine.

[✉]igligh@mail.ru

For citation: Ignatova G.L., Antonov V.N., Rodionova O.V. Vaccine prophylaxis in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results of a two-year observation. Consilium Medicum. 2015; 3: 70–74.

Проблема заболеваемости хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и смертности от нее в настоящее время представляется актуальной не только в российском, но и мировом масштабе [1–5]. Распространенность ХОБЛ, по данным Всемирной организации здравоохранения, составляет 9,3 на 1 тыс. населения среди мужчин и 7,3 на 1 тыс. населения – среди женщин старше 40 лет, в России – около 11 млн больных ХОБЛ [2, 5]. В настоящее время особое значение приобретают социально-экономические аспекты ХОБЛ. В развитых странах общие экономические расходы, связанные с ХОБЛ, в структуре легочных заболеваний занимают второе место после рака легких и первое по прямым затратам, превышая прямые расходы на бронхиальную астму (БА) в 1,9 раза. Затраты на 1 больного, связанные с ХОБЛ, в 3 раза выше, чем на больного с БА. Немногочисленные сообщения о прямых медицинских расходах при ХОБЛ свидетельствуют о том, что более 80% материальных средств приходится на стационарную помощь больным и менее 20% – на амбулаторную. Установлено, что 73% расходов – на 10% больных с тяжелым течением заболевания.

Наибольший экономический ущерб приносит лечение обострений ХОБЛ. В России экономическое бремя ХОБЛ с учетом непрямых затрат, в том числе абсентеизма (невыхода на работу) и презентеизма (менее эффективной работой в связи с плохим самочувствием) составляет 24,1

млрд руб. [2, 4]. По оценкам экспертов, экономическое бремя ХОБЛ в Российской Федерации (прямые затраты без учета затрат на медикаментозную терапию) – 61,6 млрд руб. в год, из которых 77% затрат приходится на госпитализацию. Наибольшая доля затрат на лечение ХОБЛ связана с обострениями заболевания [6]. Самыми частыми причинами обострений ХОБЛ являются бактериальные, вирусные инфекции и атмосферные поллютанты [7], однако причины примерно 20–30% случаев обострений установить не удается. Среди бактерий при обострении ХОБЛ наибольшую роль играют *Streptococcus pneumoniae*, нетипируемые *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis* [7–10].

Учитывая полученные данные (снижение в 9–11 раз количества госпитализаций у пациентов, вакцинированных пневмококковой конъюгированной вакциной Превенар 13 – ПКВ 13), можно ожидать существенного сокращения (с 61,6 до 5,2 млрд руб. в год) прямых затрат при вакцинации всех пациентов с ХОБЛ [6, 11, 12]. В связи с этими фактами особую актуальность приобретают разные меры профилактики тяжелых обострений ХОБЛ, в частности, вакцинопрофилактика. Вакцинация против гриппа и пневмококковой инфекции является эффективным средством профилактики бронхообструктивных заболеваний и их обострений, снижает риск летальных исходов [12] (класс рекомендаций I, уровень доказательности A).

Проведение иммунопрофилактики, в том числе у взрос-

Таблица 1. Возрастной состав групп обследуемых пациентов

Группа	n	Возраст
1-я (ХОБЛ+ИБС)	106	62,09±9,22
2-я (ХОБЛ без ИБС)	134	61,34±7,31
3-я (ИБС без ХОБЛ)	66	62,95±7,61

ных, в РФ регламентируется Федеральным законом от 17.09.1998 №157-ФЗ «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней» и календарем профилактических прививок РФ – приказ Минздрава России от 21.03.2014 №125н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям». С 2014 г. в национальный календарь профилактических прививок внесена вакцинация против пневмококковой инфекции ПКВ, где наряду с иммунизацией детей первого года жизни рекомендована вакцинация против пневмококковой инфекции детей в возрасте от 2 до 5 лет, а также взрослых из групп риска, включая лиц, подлежащих призыву на военную службу [13]. При этом в части «Порядок проведения гражданам профилактических прививок в рамках национального календаря профилактических прививок» указано, что при проведении вакцинации населения используются вакцины, содержащие актуальные для РФ антигены, позволяющие обеспечить максимальную эффективность иммунизации.

Проведенные эпидемиологические исследования [9, 14] продемонстрировали значимость серотипов 3, 6А и 19А как возбудителей заболеваний у детей и взрослых в РФ. Это обусловило выбор ПКВ 13 для массовой иммунизации детей в России как содержащего актуальные антигены препарата, позволяющего обеспечить максимальную эффективность иммунизации.

По данным эпидемиологических исследований в России ПКВ 13 перекрывает до 64% серотипов пневмококка, вызывающих менингиты, до 85% тяжелых пневмоний у взрослых [9, 14]. Вакцинация ПКВ 13 в сравнении с вакцинами предыдущего поколения (полисахаридными неконъюгированными) имеет следующие преимущества: высокая иммуногенность (выработка антител с высокой опсонофагocитарной активностью, формирование иммунной памяти), отсутствие гипореспонсивности, доказанная эффективность против неинвазивных пневмоний у взрослых, однократное введение и длительность защиты, снижение носительства [11].

В связи с этим для эффективной защиты от пневмоний и пневмококковых инвазивных инфекций в России у пациентов в возрасте 50 лет и старше предлагается использовать ПКВ 13, относящуюся к вакцинам нового типа [11, 12, 15]. В ноябре 2011 г. Управление по контролю пищевых продуктов и лекарств в США, в январе 2012 г. Европейская медицинская ассоциация стран Европейского союза заре-

гистрировали ПКВ 13 для вакцинации взрослых в возрасте 50 лет и старше по ускоренному пути регистрации, который используется для препаратов, применяемых при угрожающих жизни заболеваниях, на основании первых данных об эффективности [15].

В Городском пульмонологическом центре Челябинска иммунизация вакциной Превенар 13 началась с 2012 г. Результаты за 2012 и 2013 гг. были опубликованы ранее [11, 12].

Цель нашего исследования – продемонстрировать проспективную эффективность вакцинопрофилактики ПКВ 13 у больных ХОБЛ (за 2 года) и при сочетании ХОБЛ и ишемической болезни сердца (ИБС).

Материал и методы

В исследование всего были включены 373 пациента мужского пола, проходившие лечение в ОКБ №4 и Городском пульмонологическом центре Челябинска в 2012–2014 гг. Диагноз ХОБЛ выставлялся на основании критериев постановки диагноза GOLD-2011 (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких, пересмотр 2011 г.) [1]. Диагноз ИБС соответствовал критериям нозологии согласно рекомендациям ESC-2006 (European Society of Cardiology, Европейское общество кардиологов) и Всероссийского научного общества кардиологов (2008 г.) [16]. Функциональный класс (ФК) стенокардии соответствовал классификации Канадской ассоциации кардиологов (1976 г.). Средний возраст участников исследуемых групп составил 62,09±9,22 года, структура пациентов представлена в табл. 1. Всем больным проведены клинические и инструментальные исследования (пульсоксиметрия; спирография на аппарате Microlab (Micro Medical Ltd., Англия), общая бодиплетизмография на приборе Master Screen Body (Jaeger, Германия), трансторакальная эхокардиография на эхо-сканере Vivid E9 (GE, Норвегия). Степень одышки оценивалась по шкале Медицинского исследовательского центра (Medical Research Council Scale, MRC, C.Fletcher, 1952) в баллах от 0 до 4. Также оценивались частота госпитализаций с обострениями ХОБЛ, частота развития пневмоний. Для вакцинопрофилактики использовалась ПКВ 13.

После подтверждения диагнозов ХОБЛ и ИБС больные были разделены на 3 группы: 1-я (n=106) – пациенты с ХОБЛ и ИБС; 2-я (n=134) – с ХОБЛ без ИБС; 3-я (n=66) – с ИБС без ХОБЛ. Подгруппы однородны по возрасту и числу больных. Структура пациентов представлена в табл. 1, 2.

Кроме того, оценивалась двухлетняя проспективная эффективность вакцинации в предыдущих группах исследования – у больных ХОБЛ, бронхоэктатической болезнью (БЭБ) и БА (данные опубликованы в Consilium Medicum, 2014, №3).

Пациенты с ХОБЛ составили 1-ю группу (n=31), средний

Таблица 2. Состав групп по степени тяжести ХОБЛ и ФК стенокардии

	GOLD	1-я группа		2-я группа	
		n, %	Возраст	n, %	Возраст
ХОБЛ	1	10	62,14±9,84	14	59,34±6,19
	2	14	61,79±10,14	16	61,18±6,97
	3	42	62,16±8,24	52	62,76±7,17
	4	40	61,04±8,54	52	62,15±5,36
	Итого	106	61,78±9,19	134	61,35±6,42
ИБС: стенокардия на- пряжения		1-я группа		3-я группа	
	ФК	n, %		n, %	
	I	16	59,89±10,12	10	59,65±6,82
	II	36	62,19±8,21	24	62,18±4,34
	III	54	63,28±9,24	32	62,37±7,19
Итого	106	61,78±9,19	66	61,40±6,11	

Таблица 3. Клинико-функциональные показатели до и после вакцинации

Группа	Число пациентов	Степень одышки, баллы			ОФВ ₁ , %			ФВ, %			Достоверность различий внутри группы
		до вакцинации	после вакцинации		до вакцинации	после вакцинации		до вакцинации	после вакцинации		
			1 год	2 года		1 год	2 года		1 год	2 года	
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	
1-я (пациенты с ХОБЛ и ИБС)	106	3,17±0,62	1,51±0,46	1,57±0,51	46,11±4,38	52,16±4,18	53,27±5,72	51,25±3,38	57,27±4,19	62,86±4,52	$p_{1-2}, 3 < 0,05$ $p_{7-8}, 9 < 0,05$
2-я (пациенты с ХОБЛ без ИБС)	134	2,89±0,87	1,42±0,36	1,45±0,44	51,63±4,43	60,46±3,17	61,36±3,24	60,11±6,36	62,34±4,47	62,17±5,48	$p_{1-2}, 3 < 0,05$ $p_{4-5}, 6 < 0,05$
3-я (пациенты с ИБС без ХОБЛ)	66	1,44±0,34	1,09±0,41	1,12±0,21	81,16±3,13	81,37±3,08	82,59±2,18	49,6±3,15	53,75±2,11	55,16±1,17	$p_{7-8}, 9 < 0,05$
Достоверность различий между группами		$p_{1-2} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$			$p_{1-2} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$		$p_{1-2} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$		$p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$	

Таблица 4. Динамика частоты обострений, госпитализаций и пневмоний до и после вакцинации (2 года наблюдения)

Группа	Число пациентов	Количество обострений ХОБЛ в год			Достоверность различий	Количество госпитализаций в год			Достоверность различий	Количество пневмоний в год		
		До вакцинации	После вакцинации			До вакцинации	После вакцинации			До вакцинации	После вакцинации	
			1 год	2 года			1 год	2 года			1 год	2 года
		1	2	3		4	5	6		7	8	9
1-я	106	93	25	23	$p < 0,05$	113	16	14	$p < 0,05$	16	3	2
2-я	134	71	14	12	$p < 0,05$	64	12	12	$p < 0,05$	9	1	1
3-я	66	24	11	11		35	20	23		1	0	0

возраст – 63,3 года; 2-ю группу – пациенты с БЭБ (n=10), средний возраст 55,6 года; 3-ю – с ХОБЛ и БА (n=26), средний возраст 60,9 года.

Для статистической обработки полученных результатов использовалась программа Statistica для Windows 7. Использовался t-test, с неравными дисперсиями, 3-хвостовой. При анализе связей внутри групп применялся линейный парный коэффициент корреляции Пирсона.

Результаты и обсуждение

Как видно из представленного материала, у пациентов с ХОБЛ и ИБС и у больных ХОБЛ без ИБС преобладали тяжелые формы обструкции. В 1-й группе пациентов более тяжелой формам ХОБЛ соответствовала и более тяжелая степень ФК стенокардии. В 3-й группе больных преобладали пациенты с III ФК стенокардии. Таким образом, прослеживается закономерность, что с нарастанием бронхиальной обструкции, а значит, и прогрессированием воспалительного процесса нарастает степень и выраженность атеросклеротических изменений в системе коронарных ар-

терий у больных с сочетанной патологией.

В рамках данного исследования было оценено проспективное влияние назначения ПКВ Превенар 13 у больных с сочетанным течением ХОБЛ и ИБС. Оценивалась динамика функциональных показателей респираторной (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду – ОФВ₁; и модифицированного индекса Тиффно) и сердечно-сосудистой (фракция выброса – ФВ и фракции сокращения) систем, частота обострений заболеваний и развития осложнений (в частности, пневмоний) в течение одного года с момента вакцинации. Результаты представлены в табл. 3, 4 и на рис. 1–3.

При сравнении пациентов трех групп прослеживаются следующие закономерности: степень одышки, оцененная в баллах по шкале MRC, достоверно выше в группе больных ХОБЛ и ИБС по сравнению с изолированными ХОБЛ и ИБС ($p < 0,05$). Коморбидность ХОБЛ и ИБС значительно отягощают клинические проявления патологии респираторной и сердечно-сосудистой системы. Это подтверждается и объективными данными – ОФВ₁ и ФВ у больных

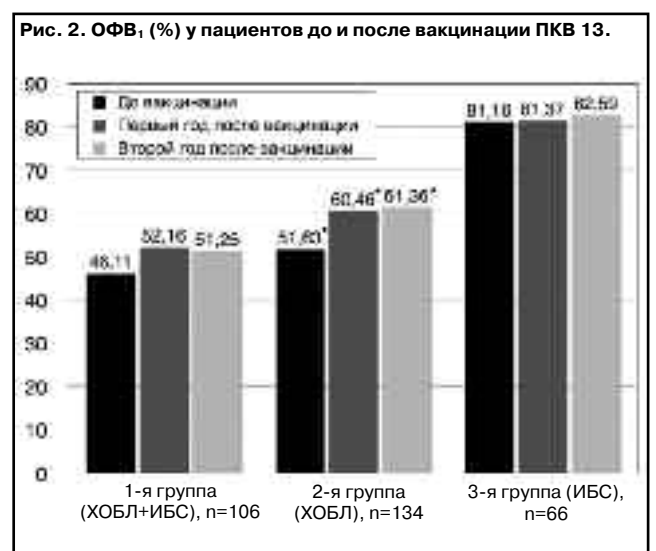
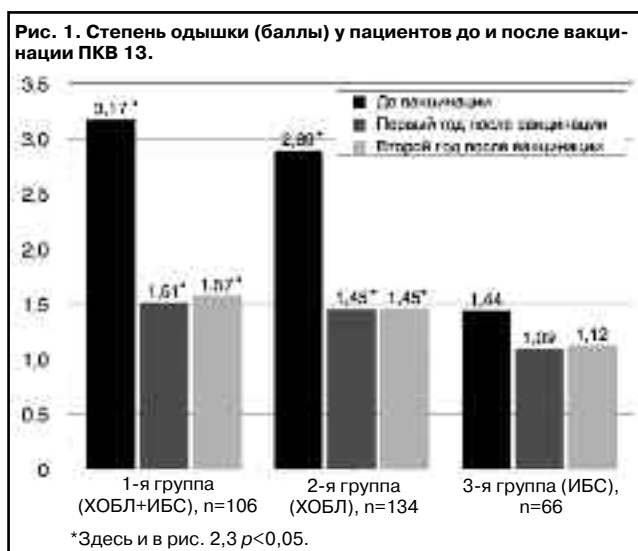
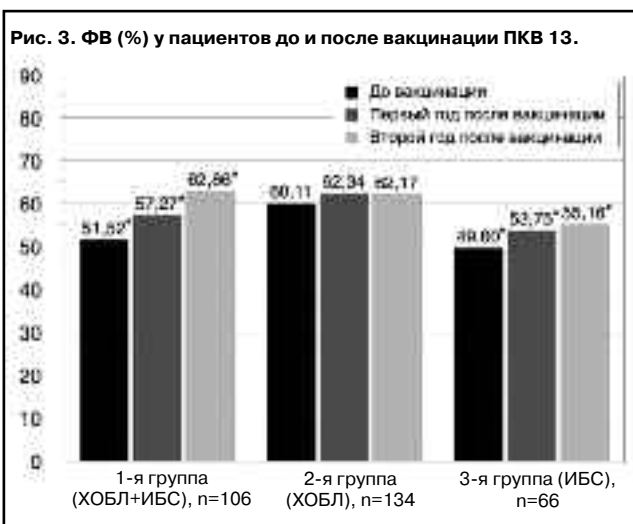


Таблица 5. Показатели клинической симптоматики у больных ХОБЛ, БА и БЭБ за 2 года

Группа	Число пациентов	Степень одышки, баллы			Количество мокроты, мл			Интенсивность кашля, баллы			Достоверность различий
		до вакцинации	после вакцинации		до вакцинации	после вакцинации		до вакцинации	после вакцинации		
			1 год	2 года		1 год	2 года		1 год	2 года	
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	
1-я (ХОБЛ)	31	2,76±0,62	1,43±0,41	1,51±0,23	31,67±4,38	13,67±3,62	13,15±2,56	6,62±2,8	5,61±3,16	4,23±2,93	p4–5, 6<0,05
2-я (БЭБ)	10	1,27±0,46	1,35±0,24	1,33±0,19	118,18±37,2	17,61±4,15	16,84±4,25	9±0,89	6,15±4,82	6,23±4,35	p4–5, 6<0,05
3-я (ХОБЛ и БА)	26	2±0,91	1,06±0,26	1,01±0,16	6,9±3,5	5,91±3,28	6,01±3,73	4,61±3,15	5,12±1,24	4,62±2,11	

Таблица 6. Динамика частоты обострений, госпитализаций и пневмоний до и после вакцинации

Группа	Число пациентов	Количество обострений в год			Достоверность различий, p	Количество госпитализаций в год			Достоверность различий, p	Количество пневмоний в год		
		до вакцинации	после вакцинации			до вакцинации	после вакцинации			до вакцинации	после вакцинации	
			1	2			3	4			5	6
		1	2	3		4	5	6		7	8	9
1-я (ХОБЛ)	31	62	16	15	<0,05	36	7	8	<0,05	6	0	0
2-я (БЭБ)	10	33	10	10	<0,05	16	5	5	<0,05	3	0	0
3-я (ХОБЛ и БА)	25	49	25	22	<0,05	22	12	13	<0,05	12	6	5



ХОБЛ и ИБС достоверно ниже, чем у пациентов с ХОБЛ без ИБС ($p<0,05$).

В современной литературе сочетание ХОБЛ и ИБС рассматривается как с позиции простого сочетания болезней вследствие влияния общих факторов риска (курения, урбанизации, низкой физической активности, старения популяции, генетической предрасположенности), так и с точки зрения формирования ИБС при ХОБЛ как результата системного воспаления [17]. Предполагается, что усиление локального воспаления в бронхах, легочной паренхиме и сосудах оказывает системное воздействие и способствует прогрессированию ХОБЛ, развитию атеросклероза и сердечной патологии у данных пациентов [17]. Существует ряд предположений о взаимосвязи кардиоваскулярной патологии и ХОБЛ, в основе которой лежат гипоксемия, эндотелиальная дисфункция, оксидативный стресс, цитокиновый дисбаланс, избыточная сосудистая жесткость [17]. D.Sin и соавт., обобщая данные исследований, указывают, что снижение ОФВ₁ на 10% увеличивает риск сердечно-сосудистой смертности на 28%, а нефатальных коронарных событий – на 20% [10, 18].

Анализ вакцинопрофилактики с 2012 по 2014 г. 13-валентной конъюгированной вакциной Превенар 13 показывает, что у пациентов в двухлетней перспективе достоверно улучшаются как субъективные (степень одышки по MRC), так и объективные показатели (ОФВ₁ и ФВ); рис. 2, 3.

Количество обострений ХОБЛ имеет статистически значимую тенденцию к уменьшению как в группе пациентов с ХОБЛ и ИБС, так в группе больных ХОБЛ без ИБС.

Также достоверно уменьшилось число госпитализаций (см. табл. 4).

Применение ПКВ у пациентов с ХОБЛ обосновано патогенетически. За счет активации Т- и В-лимфоцитарного звена гликопротеинами – вакцинными конъюгатами полисахарида и белка-носителя – развивается Т-зависимый иммунный ответ с полноценным созреванием плазматических клеток, секретирующих высокоспецифичный иммуноглобулин (IgG), и с формированием В-клеток иммунной памяти.

При первом столкновении иммунной системы со специфическим антигеном (полисахаридно-белковым конъюгатом вакцины) развивается и гуморальный, и клеточный иммунный ответ. Если антиген появился снова (при ревакцинации полисахаридной вакциной или при естественной инфекции вакцинным серотипом), организм запускает вторичную иммунную реакцию. Клетки иммунной памяти позволяют организму быстрее и более интенсивно реагировать при повторном вторжении одного и того же возбудителя за счет продукции эффекторных клеток, что приводит к быстрому уничтожению вторгшегося возбудителя инфекции. По сравнению с первичной иммунной реакцией на этом круге выработки антител происходит следующее:

- 1) реакция начинается быстрее (максимальная продукция антител достигается всего за 1–3 дня, а не за месяц);
- 2) выработка антител осуществляется более интенсивно (обычно вырабатывается в 10 раз больше антител, чем на пике первичной иммунной реакции);
- 3) выработка антител продолжается более длительный период времени (т.е. удлиняются фазы максимальной выработки антител и затухания этого процесса);
- 4) отличается соотношение классов вырабатываемых антител (вырабатывается преимущественно IgG, а не IgM, как это бывает при первичной реакции);
- 5) вырабатываемые антитела характеризуются высокой специфичностью и, соответственно, большей эффективностью в уничтожении антигена (пневмококка вакцинного серотипа).

Эффективность ПКВ 13 у взрослых также доказана в самом крупномасштабном исследовании эффективности пневмококковых вакцин у взрослых (CAPITA, 85 тыс. участников) – класс рекомендаций I, уровень доказательности A [19]. В данном исследовании вакцина Превенар 13 продемонстрировала:

- 45,6% (доверительный интервал – ДИ 21,8–62,5%) – эффективность в профилактике первого эпизода внебольничной пневмонии, вызванной вакцинными серотипами

- ми, включая инвазивные и неинвазивные случаи;
- 45% (ДИ 14,2–65,3%) – эффективность в отношении первого эпизода неинвазивной пневмококковой внебольничной пневмонии, вызванной вакцинными серотипами;
- 75% (ДИ 41,4–90,8%) – эффективность относительно первого эпизода инвазивной пневмококковой инфекции, вызванной вакцинными серотипами.

Как видно из приведенных данных, за прошедшие после вакцинации 2 года тенденция по сохранению положительной клинической симптоматики в группах больных сохранилась (табл. 5). Те же изменения характерны для показателей частоты обострений, госпитализаций и развития пневмоний, которые приведены в табл. 6.

Выводы

1. Коморбидное течение ХОБЛ и ИБС характеризуется увеличением тяжести заболевания, ухудшением респираторных симптомов и бронхиальной проходимости, утяжелением ФК стенокардии.
2. Вакцинация ПКВ Превенар 13 уменьшает субъективные проявления одышки у пациентов как с сочетанным течением, так и при изолированных формах ХОБЛ и ИБС.
3. Функциональные показатели респираторной и сердечно-сосудистой систем – ОФВ₁ и ФВ – сохраняют достоверное увеличение в двухлетней перспективе после вакцинации пациентов.
4. У вакцинированных больных с сочетанной патологией происходит достоверное снижение уровня обострений ХОБЛ в 8 раз и уменьшение числа госпитализаций в 4 раза.

Литература/References

1. 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. / Global'naia strategiiia diagnostiki, lecheniia i profilaktiki khronicheskoi obstruktivnoi bolezni legkikh (pere-smotr 2011 g.) Per. s angl. pod red. A.S.Belevskogo. M.: Rossiiskoe respiratornoe obshchestvo, 2012. [in Russian]
2. Зыков К.А., Соколов Е.И. Новая классификация хронической обструктивной болезни легких: новые возможности или новые проблемы? Consilium Medicum. 2013; 5. / Zykov K.A., Sokolov E.I. Novaia klassifikatsiia khronicheskoi obstruktivnoi bolezni legkikh: novye vozmozhnosti ili novye problemy? Consilium Medicum. 2013; 5. [in Russian]
3. Российский статистический ежегодник. М., 2014. <http://www.gks.ru> / Rossiiskii statisticheskii ezhegodnik. M., 2014. <http://www.gks.ru> [in Russian]
4. Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Авдеев С.Н. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. Рус. мед. журн. 2014; 4: 331–48. / Chuchalin A.G., Aisanov Z.R., Avdeev S.N. i dr. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu khronicheskoi obstruktivnoi bolezni legkikh. Rus. med. zhurn. 2014; 4: 331–48. [in Russian]
5. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (GOLD) 2015. Available from: <http://www.goldcopd.org>
6. Крысанов И.С. Анализ стоимости хронической обструктивной болезни легких в Российской Федерации. Качественная клиническая практика. 2014; 2: 51–6. / Krysanov I.S. Analiz stoimosti khronicheskoi obstruktivnoi bolezni legkikh v Rossiiskoi Federatsii. Kachestvennaia klinicheskaiia praktika. 2014; 2: 51–6. [in Russian]
7. Авдеев С.Н. Антибактериальная терапия обострений хронической обструктивной болезни легких. Болезни органов дыхания. 2014; 1: 10–4. / Avdeev S.N. Antibakterial'naia terapiia obostrenii khronicheskoi obstruktivnoi bolezni legkikh. Bolezni organov dykhaniia. 2014; 1: 10–4. [in Russian]
8. Авдеев С.Н. Инфекционное обострение ХОБЛ: алгоритм лечения. Фарматека. 2012; 11: 48–53. / Avdeev S.N. Infektsionnoe obostrenie KhOBL: algoritm lecheniia. Farmateka. 2012; 11: 48–53. [in Russian]
9. Белошицкий Г.В., Королева И.С. Серотиповая характеристика штаммов S. pneumoniae в Москве. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2014; 1 (74): 90–7. / Beloshitskii G.V., Koroleva I.S. Serotipovaia kharakteristika shtammov S. pneumoniae v Moskve. Epidemiologiia i vaksinoprofilaktika. 2014; 1 (74): 90–7. [in Russian]
10. 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.
11. Игнатова Г.Л., Антонов В.Н., Родионова О.В. Нарушения функции внешнего дыхания при сочетанном течении ХОБЛ и ИБС. Consilium Medicum. 2014; 11: 28–32. / Ignatova G.L., Antonov V.N., Rodionova O.V. Narusheniia funktsii vneshnego dykhaniia pri sochetannom techenii KhOBL i IBS. Consilium Medicum. 2014; 11: 28–32. [in Russian]
12. Игнатова Г.Л., Блинова Е.В., Родионова О.В. Вакцинация конъюгированной пневмококковой вакциной пациентов с хронической бронхологической патологией: клиническая и экономическая эффективность. Consilium Medicum. 2014; 3: 27–31. / Ignatova G.L., Blinova E.V., Rodionova O.V. Vaksinatstsiiia kon'ugirovannoi pnevmokokkovoii vaksinoi patsientov s khronicheskoi bronkhologichnoi patologiei: klinicheskaiia i ekonomicheskaiia effektivnost'. Consilium Medicum. 2014; 3: 27–31. [in Russian]
13. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21.03.2014 №125н «О национальном календаре профилактических прививок и календаре профилактических прививок по эпидемическим показаниям» <http://www.rg.ru/2014/05/16/kalendar-dok.html> / Prikaz Ministerstva zdravookhraneniia Rossiiskoi Federatsii ot 21.03.2014 №125n «O natsional'nom kalendare profilakticheskikh privivok i kalendare profilakticheskikh privivok po epidemicheskim pokazaniiam» <http://www.rg.ru/2014/05/16/kalendar-dok.html> [in Russian]
14. Лобзин Ю.В., Сидоренко С.В., Харит С.М. и др. Серотипы Streptococcus pneumoniae, вызывающих ведущие нозологические формы пневмококковых инфекций. Журн. инфектологии. 2013; 5 (4): 35–41. / Lobzin Iu.V., Sidorenko S.V., Kharit S.M. i dr. Serotipy Streptococcus pneumoniae, vyzvaiushchikh vedushchie nozologicheskie formy pnevmokokkovykh infektsii. Zhurn. infektologii. 2013; 5 (4): 35–41. [in Russian]
15. <https://www.pfizer.ru/news/for-the-media/press-releases/press-releases-all/prevenar-adults>
16. Национальные рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008 (Прил. 4); 7 (6). http://www.scardio.ru/rekomendacii/rekomendacii_rko/nacionalnye_rekomendacii_po_diagnostike_i_lecheniyu_stabilnoy_stenokardii/ / Natsional'nye rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu stabil'noi stenokardii. Kardiovaskuliarnaia terapiia i profilaktika. 2008 (Pril. 4); 7 (6). http://www.scardio.ru/rekomendacii/rekomendacii_rko/nacionalnye_rekomendacii_po_diagnostike_i_lecheniyu_stabilnoy_stenokardii/ [in Russian]
17. Павленко В.И. Хроническая обструктивная болезнь легких, сочетанная с ишемической болезнью сердца: клинико-функциональные особенности течения, механизмы взаимоотношения, диагностика, прогнозирование и лечение. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Благовещенск, 2012. / Pavlenko V.I. Khronicheskaiia obstruktivnaia bolezni' legkikh, sochetannaia s ishemichekoi bolezni'u serdtsa: kliniko-funktsional'nye osobennosti techeniia, mekhanizmy vzaimootyazheniia, diagnostika, prognozirovanie i lechenie. Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Blagoveshchensk, 2012. [in Russian]
18. 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.
19. Sara Tomczyk, MSc, Nancy M. Bennett Use of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine Among Adults Aged ≥65 Years: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Weekly 2014; 63 (37): 824–6.
20. Harrison LH. Clin Microbiol Rev 2006; 19 (1): 142–64.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Игнатова Галина Львовна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии ФДПО ГБОУ ВПО ЮУГМУ. E-mail: iglign@mail.ru
Антонов Владимир Николаевич – канд. мед. наук, доц. каф. терапии ФДПО ГБОУ ВПО ЮУГМУ. E-mail: ant-vn@yandex.ru
Родионова Ольга Васильевна – канд. мед. наук, доц. каф. терапии ФДПО ГБОУ ВПО ЮУГМУ. E-mail: olgaim0505@mail.ru

Применение топических комбинированных антисептических и анальгезирующих препаратов при лечении фарингита

С.А.Карпищенко, С.В.Баранская✉

ГБОУ ВПО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова Минздрава России. 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8

Фарингит является частой патологией верхних дыхательных путей. Рациональное назначение лекарственных препаратов позволяет существенно сократить сроки лечения и предотвратить развитие осложнений. Применение системных антибиотиков в большинстве случаев не требуется. Основано использование топических антимикробных средств. Высокую эффективность показали комбинированные препараты с антисептическим и анальгезирующим действием.

Ключевые слова: фарингит, боль в горле, топические антибактериальные средства.

✉sv-v-b@yandex.ru

Для цитирования: Карпищенко С.А., Баранская С.В. Применение топических комбинированных антисептических и анальгезирующих препаратов при лечении фарингита. Consilium Medicum. 2015; 3: 75–78.

The use of topical antiseptic and analgesic combination drugs for the treatment of pharyngitis

S.A.Karpischenko, S.V.Baranskaya✉

I.P.Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 197022, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. L'va Tolstogo, d. 6/8

Pharyngitis is a common pathology of the upper respiratory tract. Rational prescription drugs can significantly reduce the time of treatment and prevent complications. Systemic antibiotics in most cases, not required. Justified the use of topical antimicrobial agents. High efficiency showed a combination of drugs with antiseptic and analgesic action.

Key words: pharyngitis, sore throat, topical antibacterials.

✉sv-v-b@yandex.ru

For citation: Karpischenko S.A., Baranskaya S.V. The use of topical antiseptic and analgesic combination drugs for the treatment of pharyngitis. Consilium Medicum. 2015; 3: 75–78.

Фарингит – полиэтиологическое заболевание глотки, в развитии которого могут принимать участие как инфекционные, так и неинфекционные агенты. В большинстве случаев патология глотки возникает под воздействием микроорганизмов – вирусов, бактерий и грибов. Выделяют острые и хронические формы заболевания [1, 2].

Большинство инфекционных фарингитов имеет вирусную природу, включающую возбудителей гриппа, коронавируса, риновируса, аденовируса, энтеровируса, вирус иммунодефицита человека, вирус Эпштейна–Барр, цитомегаловирус и вирус герпеса простого типа [3].

К основным бактериальным микроорганизмам относятся следующие возбудители: *Streptococcus α-haemolyticus*, *β-haemolyticus*, *γ-haemolyticus*; *Staphylococcus aureus*, *coagulase-negative Staphylococci*; *Neisseria* spp.; *Haemophilus* spp.; *Corynebacterium* spp. [2–4]. Из грибковой флоры наиболее часто высеиваются *Candida* и филаментозные грибы. Грибковая этиология фарингита может рассматриваться у иммунокомпрометированных пациентов [5].

Помимо инфекционных агентов причины развития воспалительных процессов в глотке могут быть и неинфекционные. К последним относятся: пыль, газы, пары, метеорологические факторы, радиация, химиотерапия, табачный дым, и многое другое [6].

Фарингит также становится проявлением других заболеваний органов и систем. Очень часто поражение глотки может быть проявлением болезни Кавасаки, синдрома Стивенса–Джонсона, системной красной волчанки, рецидивирующего афтозного стоматита, заболеваний щитовидной железы, злокачественных новообразований, лейкемии [2, 7]. Ярким примером является гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), при которой возникает фаринголарингеальный рефлюкс. По данным международного научно обоснованного соглашения (Монреаль,

2005), к взаимосвязанным с ГЭРБ синдромам относятся кашель, ларингит и фарингит рефлюксной природы. При этом изменения слизистой оболочки глотки и гортани в 1,5–2 раза чаще встречаются у пациентов с ГЭРБ, чем у лиц без кислотной агрессии желудочного сока [8].

При фарингите больной жалуется на саднение или боли в глотке, першение, сухость, осиплость, а при осмотре отмечаются гиперемия слизистой всех отделов глотки, скопление вязкой слизи на задней стенке, иногда геморрагического характера. Общие симптомы – слабость, лихорадка, дискомфорт.

Боль в горле при фарингите имеет медицинское и социальное значение. В США в 2007 г. более чем 15 млн амбулаторных пациентов обратились за медицинской помощью с фарингитом [3].

Принципы терапии

Лечение фарингита консервативное. При остром фарингите или обострении хронического, без существенного расстройства общего состояния, достаточно применения симптоматической терапии. Облегчение симптомов, особенно боли, является целью лечения. Симптоматическая терапия включает щадящую диету, согревающие компрессы, ингаляции, полоскание рта и ротоглотки, использование таблеток для рассасывания и спреев. Неосложненный фарингит обычно не требует назначения системных антибактериальных средств, используется топическая антимикробная терапия, в том числе и в качестве монотерапии [1, 9]. Системная антибактериальная терапия показана только при подтвержденной бактериальной этиологии фарингита. Применение антибиотиков оправдано при инфекциях, вызванных β-гемолитическим стрептококком группы А (БГСА), из-за развития вероятных осложнений. Выделяют факторы риска развития инфекций, вызванных

БГСА: сгруппированные коллективы (учебные учреждения, армия), наличие в семье пациентов с хронической ревматической болезнью сердца и гломерулонефритом, наличие у больного не менее 3 из 4 клинических критериев Centor (повышение температуры тела, увеличение и болезненность при пальпации подчелюстных лимфатических узлов, гнойно-экссудативные явления в области глотки, отсутствие кашля) [2]. Риск развития БГСА зависит от возраста и состояния местного иммунитета. Более чем 30% детских фарингитов вызваны БГСА. Пенициллин применяется в качестве антибиотика выбора для лечения фарингита, вызванного БГСА [3].

Основным критерием для назначения системных антимикробных средств должно стать культуральное исследование или проведение тестов, подтверждающих наличие патогенных микроорганизмов в глотке. В настоящее время разработаны экспресс-тесты по определению стрептококковых антигенов.

В качестве обезболивания при фарингите рекомендуется использование ацетилсалициловой кислоты или нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) у взрослых и НПВП у детей. Исследования показали, что НПВП облегчают симптомы фарингита лучше, чем ацетаминофен [3].

Местные лекарственные средства

Широко себя зарекомендовали топические препараты для терапии фарингита: полоскания рта и ротоглотки, спреи, аэрозоли, таблетки и пастилки для рассасывания [1]. Наиболее продолжительный эффект наблюдается при использовании местных антисептиков в виде спреев и таблеток для рассасывания по сравнению с полосканием. Преимущества таблеток для рассасывания обусловлены медленным высвобождением компонентов препарата. При этом лекарственное средство на протяжении более длительного времени находится на поверхности слизистой оболочки. Также отмечено, что при использовании таблеток для рассасывания усиливаются слюноотделение и секреция лизоцима, обладающего бактерицидным действием [2].

Топические препараты для терапии фарингитов и синдрома боли в горле содержат большой спектр веществ. К этой группе относятся антисептические средства (хлоргексидин, цетилпиридиния хлорид, бензоксоний, тимол, йод), анестетики (лидокаин, ментол, бензокаин, тетракаин), эфирные масла и антибактериальные вещества (фрамицетин, фюзафюнжин, сульфаниламиды), противовирусные агенты (интерферон) и витамины (аскорбиновая кислота) [1, 2].

Задача местной терапии при фарингите – эрадикация возбудителя и купирование боли. Комбинированный препарат с антисептическим и анальгезирующим действием Септолете® плюс полностью соответствует требованиям, предъявляемым к топическим антимикробным средствам, и является эффективным препаратом при лечении воспалительных заболеваний ротоглотки.

Септолете® плюс содержит в качестве антисептического компонента – цетилпиридиния хлорид и бензокаин в качестве анестетического. Цетилпиридиния хлорид принадлежит к группе четвертичных соединений аммония. Это вещество связывается с поверхностью бактериальных клеток, проникает через нее и соединяется с цитоплазматической мембраной микроорганизмов. Нарушается функция клетки, и происходит ее апоптоз. Цетилпиридиния хлорид обладает широким спектром противомикробного действия. В большей степени противомикробная активность направлена на грамположительные бактерии (*Staphylococcus*). Грамотрицательные микроорганизмы умеренно чувствительны к веществу, некоторые штаммы *Pseudomonas* устойчивы. Противогрибковая активность проявляется в отношении *Candida* и *Saccharomyces*. Цетилпиридиния

хлорид также обладает некоторым противовирусным действием применительно к вирусам с оболочкой. Проведенные исследования подтверждают широкий антисептический спектр цетилпиридиния хлорида и его активность против возбудителей заболеваний полости рта и глотки.

Бензокаин блокирует проводимость нервных импульсов, включая болевые импульсы, таким образом устраняя болевые ощущения. Блокирование проводимости болевых импульсов происходит благодаря снижению проницаемости мембран нервных клеток для ионов натрия.

Данные о фармакокинетике цетилпиридиния хлорида получены из исследований на лабораторных животных. Четвертичные соединения аммония плохо абсорбируются (10–20%), а неабсорбируемая часть в неизменном виде выводится с калом. Местные анестетики, включая бензокаин, плохо растворимы в воде, поэтому абсорбция этой группы веществ минимальна. Усвоенный бензокаин гидролизруется главным образом холинэстеразами и в меньшей степени метаболизируется в печени. Продукты распада выводятся с мочой.

Формы выпуска Септолете® плюс включают в себя спрей и пастилки. Эффективен при лечении инфекций полости рта и глотки (фарингиты, ларингиты), воспалении языка и слизистой оболочки полости рта (стоматиты, гингивиты), простуде и гриппе.

Рандомизированные контролируемые исследования проводились с целью оценки лечебной эффективности продукции Септолете® плюс.

Лекарственная форма в виде спрея испытывалась у пациентов с болью в горле (от умеренной до выраженной) при заболеваниях верхних дыхательных путей, в том числе при тонзиллофарингите. Испытуемые применяли Септолете® плюс в форме спрея на протяжении 5 дней. Оценка эффективности выполнялась с помощью визуальной-аналоговой шкалы, по которой учитывались интенсивность боли в горле, ощущение тяжести, сложности при глотании и ощущение отека в горле. При этом использовались баллы – от 0 до 6, где 0 – отсутствие симптома, 6 – резко выраженное его проявление. Применялась шкала STPI, визуализирующая интенсивность боли на разных временных интервалах от начала применения спрея. По шкале DS оценивалась трудность при глотании на временных интервалах – 15, 30, 45 и 60 мин. Осмотр врача проводился дважды – в 1-е и на 5-е сутки лечения. По данным исследования отмечен хороший результат. На терапию спреем Септолете® плюс ответили 96,9% испытуемых. Купирование боли в горле отмечено после первого использования спрея в 33% случаев, полное излечение к 5-м суткам в 87,5% случаев.

Клинические исследования показали высокую эффективность и хорошую переносимость Септолете® плюс при терапии боли в горле. Анальгетический эффект пастилок Септолете® плюс начинается через 15 мин и длится около 2–3 ч. Полное выздоровление или улучшение симптомов, по данным исследований, наблюдалось в 90–100% случаев при использовании пастилок. Присоединение вторичной инфекции произошло не более чем в 3,8% случаев. Выраженное сокращение числа микроорганизмов отмечено у пациентов, получавших пастилки и спрей Септолете® плюс.

Применение Септолете® плюс с выраженным антимикробным, противогрибковым и противовирусным действием оправдано при лечении воспалительных заболеваний ротоглотки и в качестве обезболивания при фарингите невоспалительного происхождения.

Необоснованная терапия инфекций верхних дыхательных путей, вызванных негемолитическим стрептококком группы А, наиболее частая причина неоправданного использования антибиотиков. Пациенты ожидают не антибиотикотерапии, а облегчения болей, надежности и ин-

формативности проводимого лечения. Именно поэтому врач должен подходить к терапии рационально и применять обоснованный подход при лечении фарингита.

Литература/References

1. Карпищенко С.А., Колесникова О.М. Местное применение нестероидных противовоспалительных препаратов в лечении острого фарингита. *Врач.* 2012; 12: 34–38. / Karpishchenko S.A., Kolesnikova O.M. Mestnoe primeneniye nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov v lechenii ostrogo faringita. *Vrach.* 2012; 12: 34–38. [in Russian]
2. Старостина С.В. Боль в горле: эффективность топической терапии. *РМЖ.* 2014; 9: 666–9. / Starostina S.V. Bol' v gorle: effektivnost' topicheskoi terapii. *RMZh.* 2014; 9: 666–9. [in Russian]
3. Weber R. Pharyngitis. *Prim Care* 2014; 41 (1): 91–8.
4. Почуева Т.В., Ямпольская Е.Е. Особенности микробиологического статуса небных миндалин у детей с сопутствующим кариесом зубов. *Folia otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae* 2014; 20 (3): 104–10. / Pochueva T.V., Iampol'skaia E.E. Osobennosti mikrobiologicheskogo statusa nebykh mindalin u detei s soputstvuiushchim kariesom zubov. *Folia otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae* 2014; 20 (3): 104–10. [in Russian]
5. Карпищенко С.А. и др. Синуситы у детей и подростков после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. *Врач.* 2012; 11: 47–9. / Karpishchenko S.A. i dr. Sinusity u detei i podrostkov posle transplantatsii gemopoeticheskikh stvolovykh kletok. *Vrach.* 2012; 11: 47–9. [in Russian]
6. Профессиональные болезни верхних дыхательных путей и уха. Руководство для врачей. Под ред. В.И.Бабиак и Я.Н.Накатиса. СПб.: Гиппократ, 2009; с. 384–92. / Professional'nye bolezni verkhnikh dykhatel'nykh putei i ukha. Rukovodstvo dlia vrachei. Pod red. V.I.Babiiaka i Ia.N.Nakatisa. SPb.: Gippokrat, 2009; s. 384–92. [in Russian]
7. Steed A, Stappenbeck T. Role of viruses and bacteria-virus interactions in autoimmunity. *Curr Opin Immunol* 2014; 31: 102–7.
8. Нестерова К.И. и др. Кислотозависимые заболевания желудочно-кишечного тракта в практике оториноларинголога. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae* 2014; 20 (3): 76–9. / Nesterova K.I. i dr. Kislotozavisimye zabolovaniia zheludochno-kishechnogo trakta v praktike otorinolaringologa. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae* 2014; 20 (3): 76–9. [in Russian]
9. Kapse A. Pharyngitis: Certain clinic-pictorial differentiators. *Indian Academy of Pediatrics* 2013; 5 (4): 198–203.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Карпищенко Сергей Анатольевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. оториноларингологии с клиникой ГБОУ ВПО Первый СПбГМУ им. И.П.Павлова

Баранская Светлана Валерьевна – клин. ординатор каф. оториноларингологии с клиникой ГБОУ ВПО Первый СПбГМУ им. И.П.Павлова. E-mail: sv-v-b@yandex.ru

Антигистаминные, противовоспалительные и противоаллергические свойства дезлоратадина

Н.И.Ильина, К.С.Павлова[✉]

ФГБУ Государственный научный центр Институт иммунологии ФМБА России. 115478, Россия, Москва, Каширское ш., д. 24, корп. 2

Гистамин является одним из наиболее важных медиаторов, который высвобождается из тучных клеток и базофилов при аллергической патологии. Основными средствами для лечения аллергии являются H₁-антигистаминные препараты II поколения (АГ II), которые представляют собой высокоспецифичные агонисты H₁-рецепторов длительного действия. Исследования последних лет показали, что некоторые АГ II помимо антигистаминной активности имеют противовоспалительную активность, не связанную с блокадой H₁-рецепторов, а обусловленную блокированием высвобождения медиаторов воспаления базофилами, тучными клетками, уменьшением экспрессии молекул адгезии и угнетением привлечения в зону воспаления клеток аллергического ответа. Таким образом, антигистаминные препараты II поколения могут подавлять развитие поздней фазы и предотвращать хронизацию аллергического воспаления. Данная статья представляет собой обзор имеющейся на данный момент информации по антигистаминному, противовоспалительному и противоаллергическому профилю дезлоратадина.

Ключевые слова: аллергический ринит, антигистаминные препараты, противовоспалительный эффект, дезлоратадин, Эриус, антигистаминные препараты II поколения, крапивница.

[✉]ksenimedical@gmail.com

Для цитирования: Ильина Н.И., Павлова К.С. Антигистаминные, противовоспалительные и противоаллергические свойства дезлоратадина. Consilium Medicum. 2015; 3: 79–83.

Antihistamines, anti-inflammatory and anti-allergic properties of desloratadine

N.I.Ilyina[✉], K.S.Pavlova

Institute of Immunology. 115478, Russian Federation, Moscow, Kashirskoe sh., d. 24, korp. 2

Histamine is one of the most important mediators that are released from mast cells and basophils in allergic diseases. The main means for the treatment of allergies are H₁-antihistamines second generation, which are highly specific agonists H₁ receptor for long periods. Recent studies have shown that some of H₁-antihistamines in addition to the second-generation antihistamine activity have anti-inflammatory activity that is not related to the blockade of H₁-receptors, and blocking due to the release of inflammatory mediators by basophils, mast cells, a decrease in the expression of adhesion molecules and inhibition of attraction in the area of inflammation cells allergic response. Thus, the second-generation antihistamines may inhibit the development of late phase and prevent chronization allergic inflammation. This article provides an overview of the currently available information on antihistamines, anti-inflammatory and antiallergic profile of desloratadine.

Key words: allergic rhinitis, antihistamines, anti-inflammatory effect, desloratadine, Erius, antihistamines second generation, urticaria.

[✉]ksenimedical@gmail.com

For citation: Ilyina N.I., Pavlova K.S. Antihistamines, anti-inflammatory and anti-allergic properties of desloratadine. Consilium Medicum. 2015; 3: 79–83.

Гистамин и гистаминовые рецепторы

Гистамин является ключевым медиатором в развитии аллергического ринита (АР) и крапивницы. Взаимодействуя с уникальной группой мембранных рецепторов, широко распространенных среди разных подтипов клеток, гистамин принимает участие в сложной двунаправленной передаче сигнала между цитокинами и воспалительными клетками или их предшественниками, облегчает миграцию клеток к области воспаления, стимулирует активность лимфоцитов, модулирует аспекты поведения эозинофилов, нейтрофилов и тучных клеток [1–4], а также является непосредственным генератором конечных симптомов аллергии, таких как насморк, чиханье, заложенность носа, назальный, глазной и кожный зуд, сыпь и гиперемия [5].

Действие гистамина опосредуют 4 специализированных широко распространенных рецептора (обозначаемые H₁, H₂, H₃ и H₄) [1]. Локальная концентрация гистамина и основной тип активируемых гистаминовых рецепторов определяют тип вызываемого ими эффекторного ответа [6–8]. Большинство участвующих в воспалительных реакциях клеток экспрессирует подтипы H₁, H₂ и H₄, причем рецептор H₁ играет основную роль в усилении провоспалительной активности клеток аллергического ответа и фундаментальных для аллергической реакции эффекторных ответов; напротив, рецептор H₂, вероятно, подавляет воспалительные и эффекторные функции; данные о роли рецептора H₄ в формировании иммунного ответа ограничены.

Рецептор H₁ представляет собой трансмембранный протеин, принадлежащий семейству рецепторов, сопряженных с G-белком (G-protein coupled receptor – GPCR). При активации GPCR, вызванной связыванием с ним специфического лиганда или агониста, происходит передача сигнала от внеклеточного к внутриклеточному окружению. Диссоциирующая при этом субъединица G-белка влияет на внутриклеточную передачу сигнала, которая осуществляется при помощи разных посредников, таких как циклический аденозинмонофосфат, циклический гуанозинмонофосфат, кальций и ядерный фактор каппа В (NF-κB), повсеместный фактор транскрипции, который, как полагают, играет важную роль в хемотаксисе иммунных клеток, образовании провоспалительных цитокинов, экспрессии клеточных адгезивных молекул, а также других аллергических и воспалительных состояний [1, 6, 8–11].

Классическая модель активации рецептора требует связывания специфического лиганда или агониста. В ходе исследования поведения гистаминового рецептора удалось обнаружить, что он может проявлять и спонтанную, присутствующую ему активность («конститутивная активность»), независимую от агониста. Спонтанно активируемый гистаминовый рецептор взаимодействует со своей внутриклеточной эффекторной системой посредством типичных интермедиаторов и вызывает следующие далее по каскаду события даже без связывания с гистамином [13]. Концепция конститутивной активности привела к изменению классификации лекарств, действующих на H₁-рецептор. Антиги-

стамины, взаимодействующие с неактивной формой рецептора, можно считать «обратными агонистами», они стабилизируют поведение рецептора в неактивном состоянии и уменьшают популяцию рецепторов, проявляющих конститутивную активность [13–15]. Например, рецептор H_1 активирует NF- κ B как конститутивным, так и зависящим от агониста способом, и все клинически доступные H_1 -антигистаминные препараты (АГ) ингибируют конститутивную H_1 -рецепторную генерацию NF- κ B; обратные H_2 -агонисты или H_3 -агонисты влияния не оказывают [13, 16]. Лиганды, не влияющие на базовые уровни рецепторной конститутивной активности, но воздействующие на связывание с агонистами, считаются в соответствии с такой схемой «нейтральными антагонистами». Важно понимать, что, поскольку АГ могут теоретически вести себя как обратные агонисты или нейтральные антагонисты, более правильно называть их H_1 -антигистаминными, а не антагонистами H_1 -рецепторов [15].

H_1 -гистаминовый рецептор в основном ассоциирован с модуляцией провоспалительной активности клеток аллергического воспаления. Подавление взаимодействия с гистамином является основной целью терапии АР и крапивницы H_1 -антигистаминными препаратами II поколения (АГ II). АГ II эффективно облегчают симптомы заболеваний, опосредуемых гистамином, при использовании в рекомендованных дозах АГ II практически не оказывают нежелательного влияния на центральную нервную систему, не вызывают бессонницы и со значительно меньшей по сравнению с АГ I вероятностью приводят к другим антихолинергическим проявлениям [8]. В настоящее время АГ II рекомендованы в качестве терапии 1-й очереди при АР и крапивнице [17–18].

Отдельные АГ II различаются по фармакологии и, возможно, способности подавлять действие провоспалительных медиаторов, участвующих в разворачивании аллергической реакции. Вероятно, некоторые противовоспалительные эффекты АГ требуют первоначального взаимодействия с гистаминовым рецептором, другие не зависят от рецептора [13].

Эриус® (дезлоратадин): антигистаминное, противовоспалительное и противоаллергическое действие

Эриус® (дезлоратадин), активный метаболит лоратадина, представляет собой пероральный АГ II, эффективность которого доказана в рандомизированных, контролируемых клинических исследованиях, а профиль безопасности и переносимости такой же, что и у плацебо [19–25]. В исследованиях *in vitro*, на моделях животных, а также *in vivo* было продемонстрировано, что дезлоратадин, подобно таким АГ II, как левоцетиризин (активный энантиомер цетиризина) и другие, не только демонстрирует мощный антагонизм H_1 -рецепторов, но и ингибирует многие медиаторы воспалительных процессов [12].

Дезлоратадин характеризуется высокой аффинностью и неконкурентным связыванием с рекомбинантным H_1 -рецептором, демонстрируя в несколько десятков раз большую активность, чем цетиризин, эбастин, фексофенадин и лоратадин. В ходе исследования определяли (по конечной точке) изменения в гистамининдуцированном повышении содержания конечного продукта – внутриклеточного кальция [26]. После связывания дезлоратадина его диссоциация от рецептора происходит медленно; через 6 ч несвязанным оказывается только 37% соединения, это позволяет предположить псевдонеобратимость и длительное действие [26].

Представляя собой АГ II, дезлоратадин демонстрирует обратный агонизм, снижая далее по каскаду передачу сигнала спонтанно активируемыми рецепторами. В одном исследовании обнаружено, что дезлоратадин эффективно

подавлял передачу сигнала конститутивно активными H_1 -рецепторами человека, ассоциированную с образованием NF- κ B, и снижал базовую активность NF- κ B в большей степени, чем эквивалентные концентрации цетиризина, фексофенадина, лоратадина или пириламидина [27]. Кроме того, дезлоратадин проявлял большую по сравнению с лекарствами сравнения активность при блокировании повышения содержания NF- κ B после активации рецептора гистамином [27].

Эозинофилы, ключевые эффекторные клетки при аллергической реакции, рекрутируются из кровотока в область воспаления, где принимают участие в иммунных реакциях и выделяют множество ранее образованных цитотоксических катионных протеинов (главные протеины, катионные протеины, пероксидаза, протеины нейротоксина). Кроме того, эозинофилы образуют цитокины, хемокины, лейкотриены и нейромодуляторы [28]. Дезлоратадин может влиять на хемоаттрактанты и предшественники эозинофилов, а также на их активацию и выживаемость.

Дезлоратадин подавляет высвобождение RANTES (regulated upon activation, normal T-cell expressed and secreted – хемокин, экспрессируемый и секретируемый нормальными Т-клетками при активации) – основного хемоаттрактанта эозинофилов, моноцитов и Т-лимфоцитов. RANTES вызывает активацию эозинофилов и высвобождение гистамина из базофилов [27, 29]. В исследованиях дезлоратадин подавлял высвобождение RANTES эпителиальными клеточными линиями назальных полипов в ответ на стимуляцию фактором некроза опухоли [30], а также секрецию катионного протеина эозинофилов и активацию тучных клеток; это ингибирование приводило также к снижению производства триптазы и лейкотриена C4 [31].

АГ облегчают симптомы АР и крапивницы, в основном конкурируя с гистамином за H_1 -рецептор; но есть данные и о том, что они могут также ингибировать дегранулирование тучных клеток и последующее высвобождение гистамина. После действия дезлоратадина тучные клетки и базофилы человека демонстрируют снижение производства цитокинов, необходимых для воспалительной реакции [33–35].

В исследованиях было показано, что дезлоратадин влияет на адгезию активированных клеток аллергического воспаления к эндотелиальным и эпителиальным тканям. Дезлоратадин *in vitro* подавлял индуцированную гистамином экспрессию Р-селектина (принимающего участие в адгезии и миграции нейтрофилов и эозинофилов) и приводил к снижению продукции интерлейкина (ИЛ)-6, ИЛ-8 и ИЛ-8 матричной РНК [36]. Назальные эпителиальные клетки, которые 24 ч инкубировали с дезлоратадином, показали значимо меньшую экспрессию межклеточных адгезивных молекул-1 (принимающих участие в активации назальных эпителиальных клеток) после действия гистамина [37].

В исследовании по оценке потенциального противовоспалительного действия дезлоратадина на человеческие эпидермальные клетки культуры кератиноцитов нормальной кожи активировали интерфероном (ИФН)- γ в отсутствии или присутствии дезлоратадина и оценивали высвобождение ими RANTES, CXCL8, CCL17/TARC и CSCL10. Кроме того, в течение 48 ч отслеживали способность супернатанта кератиноцитов к аттракции иммунных клеток. Дезлоратадин дозозависимо снижал миграцию клеток Т-хелперов (Th1 и Th2) к ИФН- γ -стимулированным кератиноцитам и подавлял конститутивное и ИФН- γ -индуцированное выделение хемоаттрактантов человеческими нейтрофилами и эозинофилами. Наиболее значимое снижение наблюдалось для RANTES-ассоциированного трафика эозинофилов. Необходимо отметить, что в этом исследовании концентрации дезлоратадина (1–100 мкМ), требуемые для ингибирования цитокинов, были значительно вы-

ше, чем достигаемые в плазме при терапевтической дозе 10 мг/день [38].

Холодовая крапивница: дозозависимость противовоспалительных и антигистаминных эффектов

Хотя полученные *in vitro* результаты позволяют предположить, что дезлоратадин обладает противовоспалительным действием, направленным против важных цитокинов, клиническая значимость этих результатов при стандартных дозировках остается неясной. Многие отмечавшиеся противовоспалительные эффекты дезлоратадина наблюдаются в экспериментах при дозе выше терапевтической [10, 35, 38]. В проспективном рандомизированном двойном слепом перекрестном исследовании 30 пациентов с холодовой крапивницей (ХК), клинические проявления которой обусловлены высвобождением медиаторов из тучных клеток, отвечающих на действие холода, было изучено действие Эриуса (дезлоратадина) в суточных дозах 5 или 10 мг. После провокации холодом проявления крапивницы регистрировали трехмерным цифровым сканированием и теплографией; при этом измеряли критическую температуру и критическое время стимуляции. Высокая доза дезлоратадина значимо улучшала объективные признаки ХК и значимо снижала тяжесть связанных с ХК повреждений кожи по сравнению с дозой 5 мг, без каких-либо нежелательных явлений, связанных с безопасностью или переносимостью [24]. Эти результаты дают убедительное основание предположить, что антигистаминные и противовоспалительные эффекты дезлоратадина клинически значимо усиливаются при повышении дозы и поддерживают текущие руководства, рекомендуемые повышение дозы дезлоратадина при лечении ХК [24].

Заключение

Гистаминовые рецепторы экспрессируются на базофилах, тучных клетках, нейтрофилах, эозинофилах, лимфоцитах, макрофагах, эндотелиальных и эпителиальных, нервных клетках. Их стимулирование гистамином вызывает основные симптомы аллергического ответа. Присутствие гистамина активирует популяцию гистаминовых рецепторов, и, вероятно, эта активация представляет собой непрерывный процесс, продолжающийся, пока присутствует гистамин. Более того, H₁-рецепторы могут демонстрировать спонтанную, конститутивную передачу сигналов даже без стимуляции гистамином. Антагонисты H₁-рецепторов эффективно снижают симптомы аллергии и уменьшают конститутивную и гистаминстимулированную передачу сигнала рецептором.

Эриус® (дезлоратадин), антагонист H₁-рецепторов II поколения, активный метаболит лоратадина, доказал свою клиническую эффективность при лечении множества опосредуемых гистамином заболеваний, а его профиль безопасности и переносимости подобен плацебо. Он характеризуется самым длинным периодом полувыведения из всех АГ II и связывается с H₁-рецептором с высоким сродством, длительно сохраняет связь с рецептором, демонстрирует неконкурентный антагонизм и обратный агонизм, а также эффективно уменьшает опосредуемые гистамином аллергические явления, связанные с АР и крапивницей. Дезлоратадин относится к неседативным АГ и не проявляет побочных эффектов, связанных с блокированием мускариновых рецепторов.

Полученные *in vitro* данные поддерживают представление о противовоспалительных эффектах дезлоратадина на функции воспалительных клеток и высвобождение медиаторов. Собранная информация также позволяет предположить, что дезлоратадин может модулировать аспекты воспаления по другим механизмам, отличающимся от блокады H₁-гистаминового рецептора.

ФГБУ ГНЦ Институт иммунологии ФМБА России в течение многих лет использует Эриус® (дезлоратадин) в повседневной деятельности; сотрудники Института принимали участие в разных клинических исследованиях по изучению эффективности Эриуса (дезлоратадина), имеют большой опыт применения препарата в рутинной практике. Данные клинических исследований с высокодозным применением Эриуса (дезлоратадина), где повышение дозы до 10 и 20 мг/сут приводило к большей эффективности у лиц с хронической идиопатической крапивницей при сохранении профиля безопасности, свидетельствуют о целесообразности проведения дополнительных исследований и последующем внесении изменений в инструкцию препарата, разрешающих использование более высоких доз.

С момента регистрации препарата Эриус® (дезлоратадин) в России накоплен многолетний опыт клинического применения в ежедневной практике при лечении пациентов с АР и крапивницей, подтверждающий не только высокую эффективность препарата, но и хороший профиль безопасности как у взрослых, так и у детей старше 1 года.

Литература/References

1. Akdis CA, Simons FER. Histamine receptors are hot in immunopharmacology. *Eur J Pharmacol* 2006; 533: 69–76.
2. Akdis CA, Jutel M, Akdis M. Regulatory effects of histamine and histamine receptor expression in human allergic immune responses. *Chem Immunol Allergy* 2008; 94: 67–82.
3. Schneider E, Rolli-Derkinderen M, Arock M, Dy M. Trends in histamine research: new functions during immune responses and hematopoiesis. *Trends Immunol* 2002; 23: 255–63.
4. Baena-Cagnani CE. Desloratadine activity in concurrent seasonal allergic rhinitis and asthma. *Allergy* 2001; 56: 21–7.
5. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C. EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy* 2009; 64: 1418–26.
6. Thurmond RL, Gelfand EW, Dunford PJ. The role of histamine H1 and H4 receptors in allergic inflammation: the search for new antihistamines. *Nat Rev Drug Discov* 2008; 7: 41–53.
7. Das AK, Yoshimura S, Mishima R et al. Stimulation of histamine H1 receptor up-regulates histamine H1-receptor itself through activation of receptor gene transcription. *J Pharmacol Sci* 2007; 103: 374–82.
8. Simons FER. Advances in H1-antihistamines. *N Engl J Med* 2004; 351: 2203–17.
9. Bakker RA, Schoonus SB, Smit MJ, Timmerman H, Leurs R. Histamine H(1)-receptor activation of nuclear factor-kappa B: roles for G beta gamma- and G alpha(q/11)-subunits in constitutive and agonist-mediated signaling. *Mol Pharmacol* 2001; 60: 1133–42.
10. Canonica GW, Blaiss M. Antihistaminic, anti-inflammatory, and antiallergic properties of the nonsedating second-generation antihistamine desloratadine: a review of the evidence. *WAO Journal* 2011; 4: 47–53.
11. Greasley PJ, Clapham JC. Inverse agonism or neutral antagonism at G-protein coupled receptors: a medicinal chemistry challenge worth pursuing? *Eur J Pharmacol* 2006; 553: 1–9.
12. Scadding G. Predicting and establishing the clinical efficacy of a histamine H1-receptor antagonist: desloratadine, the model paradigm. *Clin Drug Invest* 2005; 25: 153–64.
13. Leurs R, Church MK, Tagliabatella M. H1-antihistamines: inverse agonism, anti-inflammatory actions and cardiac effects. *Clin Exp Allergy* 2002; 32: 489–98.
14. Costa T, Cotecchia S. Historical review: negative efficacy and the constitutive activity of G-protein-coupled receptors. *Trends Pharmacol Sci* 2005; 26: 618–24.
15. De Ligt RA, Kourounakis AP, IJzerman AP. Inverse agonism at G-protein-coupled receptors: (patho) physiological relevance and implications for drug discovery. *Br J Pharmacol* 2000; 130: 1–12.
16. Bakker RA, Wieland K, Timmerman H, Leurs R. Constitutive activity of the histamine H(1) receptor reveals inverse agonism of histamine H1 receptor antagonists. *Eur J Pharmacol* 2000; 387: R5–R7.
17. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA2LEN and AllerGen). *Allergy* 2008; 63 (Suppl. 86): 8–160.
18. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C. EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria. *Allergy* 2009; 64: 1427–43.
19. Bousquet J, Bachert C, Canonica GW et al. ACCEPT-1 Study Group. Efficacy of desloratadine in intermittent allergic rhinitis: a GA2LEN study. *Allergy* 2009; 64: 1516–23.

20. Canonica GW, Tarantini F, Compalati E, Penagos M. Efficacy of desloratadine in the treatment of allergic rhinitis: a meta-analysis of randomized, double-blind, controlled trials. *Allergy* 2007; 62: 359–66.
21. Monroe E, Finn A, Patel P et al. Desloratadine Urticaria Study Group. Efficacy and safety of desloratadine 5 mg once daily in the treatment of chronic idiopathic urticaria: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48: 535–41.
22. Ortonne J-P, Grob J-J, Auquier P, Dreyfus I. Efficacy and safety of desloratadine in adults with chronic idiopathic urticaria: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Am J Clin Dermatol* 2007; 8: 37–42.
23. Ring J, Hein R, Gauger A et al. Desloratadine Study Group. Once-daily desloratadine improves the signs and symptoms of chronic idiopathic urticaria: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Int J Dermatol* 2001; 40: 72–6.
24. Siebenhaar F, Degener F, Zuberbier T et al. High-dose desloratadine decreases wheal volume and improves cold provocation thresholds compared with standard-dose treatment in patients with acquired cold urticaria: a randomized, placebo-controlled, crossover study. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 672–9.
25. Zuberbier T, Canonica GW. Desloratadine significantly decreases total symptoms scores in subjects with persistent allergic rhinitis: ACCEPT-2 study in collaboration with GA2LEN. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009; 102: A119.
26. Anthes JC, Gilchrist H, Richard C, Eckel S et al. Biochemical characterization of desloratadine, a potent antagonist of the human histamine H1 receptor. *Eur J Pharmacol* 2002; 449: 229–37.
27. Wu R-L, Anthes JC, Kreutner W et al. Desloratadine inhibits constitutive and histamine-stimulated nuclear factor- κ B activity consistent with inverse agonism at the histamine H1 receptor. *Int Arch Allergy Immunol* 2004; 135: 313–8.
28. Rothenberg ME, Hogan SP. The eosinophil. *Annu Rev Immunol* 2006; 24: 147–74.
29. Borish LC, Steinke JW. 2. Cytokines and chemokines. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111 (Suppl): S460–S475.
30. Lebel B, Bousquet J, Czarlewski W, Campbell AM. Loratadine (L) reduces RANTES release by an epithelial cell line. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: S444. Abstract 1802.
31. Kowalski ML, Lewandowska A, Wozniak J et al. Inhibition of nasal polyp mast cell and eosinophil activation by desloratadine. *Allergy* 2005; 60: 80–5.
32. Wang YH, Taché Y, Harris AG et al. Desloratadine prevents compound 48/80-induced mast cell degranulation: visualization using a vital fluorescent dye technique. *Allergy* 2005; 60: 117–24.
33. Genovese A, Patella V, De Crescenzo G et al. Loratadine and desethoxycarbonyl-loratadine inhibit the immunological release of mediators from human Fc ϵ RI+ cells. *Clin Exp Allergy* 1997; 27: 559–67.
34. Lippert U, Krühger-Krasagakes S, Mohller A et al. Pharmacological modulation of IL-6 and IL-8 secretion by the H1-antagonist decarboethoxy-loratadine and dexamethasone by human mast and basophilic cell lines. *Exp Dermatol* 1995; 4 (Part. 2): 272–6.
35. Weller K, Maurer M. Desloratadine inhibits human skin mast cell activation and histamine release. *J Invest Dermatol* 2009; 129: 2723–6.
36. Molet S, Gosset P, Lassalle P et al. Inhibitory activity of loratadine and descarboxyet-hoxyloratadine on histamine-induced activation of endothelial cells. *Clin Exp Allergy* 1997; 27: 1167–74.
37. Vignola AM, Crampette L, Mondain M et al. Inhibitory activity of loratadine and descarboethoxyloratadine on expression of ICAM-1 and HLA-DR by nasal epithelial cells. *Allergy* 1995; 50: 200–3.
38. Traidl-Hoffmann C, Mühnster I, Ring J, Behrendt H. Impact of desloratadine and loratadine on the crosstalk between human keratinocytes and leukocytes: implications for anti-inflammatory activity of antihistamines. *Int Arch Allergy Immunol* 2006; 140: 315–20.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Ильина Наталья Ивановна – проф., д-р мед. наук ФГБУ ГНЦ Институт иммунологии

Павлова Ксения Сергеевна – канд. мед. наук ФГБУ ГНЦ Институт иммунологии. E-mail: ksenimedical@gmail.com

