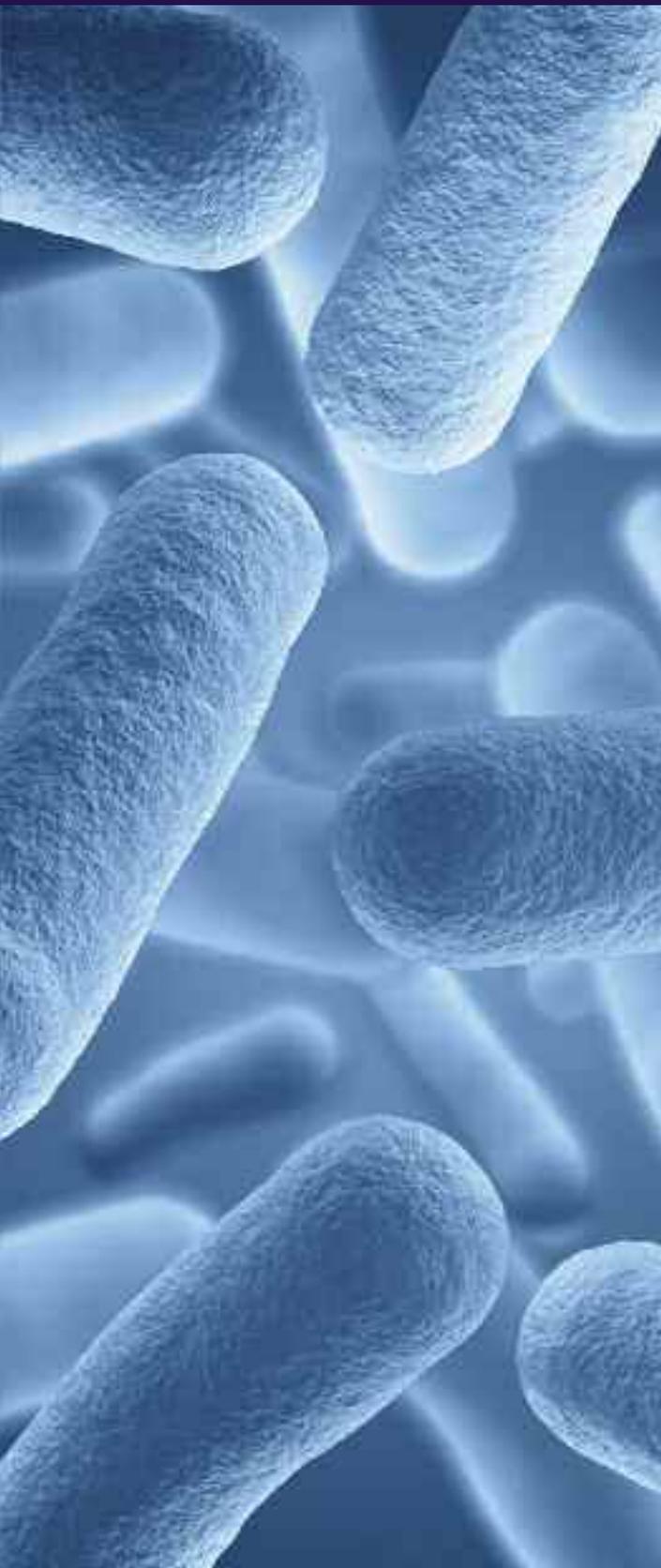


CONSILIUM MEDICUM

Том 17, №11, 2015

ОСНОВАННАЯ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ МЕДИЦИНА ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ



ПУЛЬМОНОЛОГИЯ ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ PULMONOLOGY OTORHINOLARYNGOLOGY

XXV Национальный конгресс по болезням органов дыхания

Внебольничная пневмония

Обострение хронической обструктивной болезни легких

Пациент с бронхиальной астмой: как поставить диагноз и начать лечение?

Кашель – общетерапевтическая проблема

Особенности микробиоты дыхательных путей у курящих пациентов

Вирусные и бактериальные респираторные инфекции: что общего?

Особенности муковисцидоза взрослых, по данным национального регистра 2013 года

Современный взгляд на лимфангиолейомиоматоз

Возможности профилактики инфекции дыхательных путей

Современные особенности течения острого риносинусита

Вред и польза назальных деконгестантов: пути снижения рисков

Односторонняя глухота: пути решения

CONSIPIUM MEDICUM

2015 г., Том 17, №11
2015, VOL 17, NO. 11

Главный редактор номера:

академик РАН, профессор, д.м.н. Чучалин А.Г.
Aleksandr G. Chuchalin, prof., MD, PhD

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.hpmp.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 допускаются без размещения знака информационной
продукции.

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

Адрес: 123592, Москва,
ул. Кулакова, д. 20, стр. 1А

Телефон/факс:
+7 (499) 500-38-83

E-mail: or@hpmp.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**Аронов Д.М.,**

профессор, д.м.н. (Москва)

Гельфанд Б.Р.,

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

Маев И.В.,

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

Поддубная И.В.,

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

Прилепская В.Н.,

профессор, д.м.н. (Москва)

Смулевич А.Б.,

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

Чазова И.Е.,

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

Шестакова М.В.,

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

EDITORIAL BOARD**David M. Aronov,**

prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Boris R. Gelfand,

prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Igor V. Maev,

prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Irina V. Poddubnaya,

prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Vera N. Prilepskaya,

prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Anatoly B. Smulevich,

prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Irina E. Chazova,

prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Marina V. Shestakova,

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)
Alexandr 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
(ALLERGOLOGY and IMMUNOLOGY)**

Ильина Н.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Natalia I. Ilina, 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)

Трухан Д.И., профессор, д.м.н. (Омск)
Dmitry I. Trukhan, prof., MD, PhD (Omsk, Russia)

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

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

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)

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

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

Парфенов А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Asfold 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)
August 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)
Aleksai 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)

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. Sinitsyn, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

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

Бойко А.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Aleksai 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 L. 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 Ya. 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 Yu. 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)

Герпе Н.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Natalia A. Gerpe, 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. Vizel, 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 Yu. Mishin, 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)

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)

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 Yu. 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)

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 Yu. Demidova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Демидова Т.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Tatiana Yu. Demidova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

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

Петунина Н.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Petunina N.A., 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

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

Системное воспаление и эндотелиальная дисфункция у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с артериальной гипертензией: обзор литературы и собственные данные С.И.Овчаренко, З.Н.Нерсесян	8
---	---

ИНФЕКЦИИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

Внебольничная пневмония: основные вопросы тактики, диагностики и лечения М.А.Куценко	13
--	----

Возможности профилактики инфекции дыхательных путей Г.Л.Игнатова, В.Н.Антонов, О.В.Родионова, И.В.Гребнева	20
--	----

Обострение хронической обструктивной болезни легких: выбор эмпирической антибиотикотерапии В.Ю.Батурова, А.Г.Малявин	25
--	----

Особенности микробиоты дыхательных путей у курящих пациентов: факторы-предикторы формирования резистентной микрофлоры А.К.Фролова, Ф.А.Карамова, И.Ф.Шоломов	31
--	----

Вирусные, бактериальные респираторные инфекции, иммунитет и антибиотикотерапия: что общего? Взгляд и рекомендации клинического иммунолога и инфекциониста Г.Х.Викулов	35
---	----

Современные возможности терапии респираторных заболеваний	42
--	----

СЛОЖНЫЕ ВОПРОСЫ ПУЛЬМОНОЛОГИИ

Особенности муковисцидоза взрослых, по данным национального регистра 2013 года С.А.Красовский, Е.Л.Амелина, Н.Ю.Каширская, А.В.Черняк от имени группы российских исследователей	53
---	----

Современный взгляд на лимфангиолейомиоматоз: этиология, патогенез, клиника, диагностика и лечение М.А.Макарова, С.Н.Авдеев, З.М.Мержоева	60
--	----

Фенспирид: фармакологические возможности в терапии воспалительных заболеваний верхних и нижних дыхательных путей Н.Б.Лазарева, Л.Р.Пантелеева, Е.В.Сафонова	64
---	----

Кашель в центре внимания	70
---------------------------------	----

АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Пациент с бронхиальной астмой: как поставить диагноз и начать лечение? В помощь практикующему врачу О.С.Бодня	76
---	----

Обоснование выбора антигистаминного препарата для лечения хронической крапивницы и аллергического ринита Ю.С.Смолкин	82
--	----

Уход за полостью носа у детей с аллергическим ринитом в осенне-зимний период О.В.Зайцева	87
--	----

ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛОР-ОРГАНОВ

Современные особенности течения острого риносинусита у детей А.В.Золотова, В.М.Свистушкин	90
---	----

Вред и польза назальных деконгестантов: пути снижения рисков Д.П.Поляков	94
--	----

Односторонняя глухота: пути решения Е.А.Левина, С.В.Левин, В.Е.Кузовков, С.В.Астащенко, С.Б.Сугарова	99
--	----

Новые возможности терапии воспалительных заболеваний глотки Г.Н.Никифорова, К.Б.Волкова	103
---	-----

Contents

EDITORIAL

- Systemic inflammation and endothelial dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease in combination with hypertension: review of the literature and our own data**
S.I.Ovcharenko, Z.N.Nersesian 8
-

RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

- Community-acquired pneumonia: basic questions of tactics, diagnosis and treatment**
M.A.Kutsenko 13
-

- Options for prevention of respiratory tract infection**
G.L.Ignatova, V.N.Antonov, O.V.Rodionova, I.V.Grebneva 20
-

- Exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: the choice of empirical antibiotic therapy**
V.Yu.Baturova, A.G.Maliavin 25
-

- Features of airway microbiota in smoking patients: predictors of form factors-resistant microflora**
A.K.Frolova, F.A.Karamova, I.F.Sholomov 31
-

- Viral, bacterial respiratory infections, immunity and antibiotic therapy – what is common? View and recommendation of clinical immunologist and infectologist**
G.Kh.Vikulov 35
-

- Modern possibilities of therapy of respiratory diseases** 42
-

COMPLEX ISSUES OF PULMONOLOGY

- Features of adult cystic fibrosis, according to the national register in 2013**
S.A.Krasovskii, E.L.Amelina, N.Yu.Kashirskaia, A.V.Cherniak from the group of Russian researchers 53
-

- The modern view of lymphangiomyomatosis: etiology, pathogenesis, clinical features, diagnosis and treatment**
M.A.Makarova, S.N.Avdeev, Z.M.Merzhoeva 60
-

- Fenspiride: pharmacological possibilities in the treatment of inflammatory diseases of the upper and lower respiratory tract**
N.B.Lazareva, L.R.Panteleeva, E.V.Safonova 64
-

- Cough in the spotlight** 70
-

ALLERGIC DISEASES

- Patient with bronchial asthma: how to make a diagnosis and start a treatment? With respect to clinician doctors**
O.S.Bodnya 76
-

- Rationale for the antihistamine for the treatment of chronic urticaria and allergic rhinitis**
Yu.S.Smolkin 82
-

- Care of the nasal cavity in children with allergic rhinitis in the autumn-winter period**
O.V.Zaytseva 87
-

ENT DISEASES

- Modern features of acute rhinosinusitis in children**
A.V.Zolotova, V.M.Svistushkin 90
-

- Harms and benefits of nasal decongestants: ways to decrease the risks**
D.P.Polyakov 94
-

- Unilateral deafness: solutions**
E.A.Levina, S.V.Levin, V.E.Kuzovkov, S.V.Astashchenko, S.B.Sugarova 99
-

- New opportunities therapy of inflammatory diseases of the pharynx**
G.N.Nikiforova, K.B.Volkova 103
-

Системное воспаление и эндотелиальная дисфункция у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с артериальной гипертензией: обзор литературы и собственные данные

С.И.Овчаренко[✉], З.Н.Нерсисян

ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 1

Цель – представить обзор литературы по состоянию системного воспаления и эндотелиальной дисфункции у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) в сочетании с артериальной гипертензией (АГ) и собственные результаты.

Материалы и методы. Представлен обзор 56 литературных источников по заявленной теме. В собственное исследование были включены 65 больных (50 мужчин и 15 женщин), средний возраст 65,5±8,5 года, с ХОБЛ I–IV стадии в периоде стабильного течения заболевания, страдающих АГ 1, 2 и 3-й степени.

Результаты. Проанализировано состояние системного воспаления и эндотелиальной дисфункции у больных ХОБЛ в сочетании с АГ по данным литературы и оценены полученные результаты собственного исследования уровня маркеров воспалительного статуса и эндотелиальной дисфункции у обследованных больных. Выявлены высокие уровни изучаемых показателей (hsCRP, sICAM-1, эндотелин-1 и sP-селектин) у больных ХОБЛ в сочетании с АГ. При проведении корреляционного анализа установлены статистически значимые обратные связи активности изученных в работе маркеров с показателем объема форсированного выдоха за 1-ю секунду.

Заключение. У больных ХОБЛ в сочетании с АГ выявлены высокие уровни маркеров воспаления и эндотелиальной дисфункции (hsCRP, sICAM-1, эндотелин-1 и sP-селектин), что свидетельствует о наличии активного системного воспаления и дисфункции эндотелия у этих больных. В проведенной работе показано, что по мере ухудшения бронхиальной проходимости возрастает интенсивность маркеров воспаления и эндотелиальной дисфункции.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, артериальная гипертензия, эндотелиальная дисфункция, системное воспаление, биомаркеры, С-реактивный белок, молекула межклеточной адгезии 1-го типа, эндотелин-1, P-селектин.

[✉]svetftk@mail.ru

Для цитирования: Овчаренко С.И., Нерсисян З.Н. Системное воспаление и эндотелиальная дисфункция у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с артериальной гипертензией: обзор литературы и собственные данные. Consilium Medicum. 2015; 17 (11): 8–12.

Systemic inflammation and endothelial dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease in combination with hypertension: review of the literature and our own data

S.I.Ovcharenko[✉], Z.N.Nersesian

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. 1

The goal is to provide an overview of the literature on systemic inflammation and endothelial dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in combination with arterial hypertension (AH) and our own results.

Materials and methods. A review of the 56 literature resources on the stated theme is presented. Our own study included 65 patients (50 men and 15 women), of mean age 65.5±8.5 years with COPD stages I–IV in a period of stability of the disease with hypertension 1, 2 and 3rd degree.

Results. The state of systemic inflammation and endothelial dysfunction in patients with COPD combined with hypertension according to the literature and evaluated the results of our own research-level markers of inflammatory status and endothelial dysfunction in patients was examined. Revealed were high levels of the studied parameters (hsSRB, sICAM-1, endothelin-1 and SP-selectin) in patients with COPD associated with AH. During the correlation analysis, statistically significant feedbacks activity studied in the index markers forced expiratory volume in 1 second.

Conclusion. In patients with COPD combined with hypertension high levels of markers of inflammation and endothelial dysfunction (hsSRB, sICAM-1, endothelin-1 and SP-selectin), which indicate the presence of an active systemic inflammation and endothelial dysfunction in these patients were revealed. In the work carried out it shows that as the deterioration of bronchial obstruction increases the intensity of the markers of inflammation and endothelial dysfunction.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, hypertension, endothelial dysfunction, systemic inflammation, biomarkers, C-reactive protein, intercellular adhesion molecule type 1, endothelin-1, P-selectin.

[✉]svetftk@mail.ru

For citation: Ovcharenko S.I., Nersesian Z.N. Systemic inflammation and endothelial dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease in combination with hypertension: review of the literature and our own data. Consilium Medicum. 2015; 17 (11): 8–12.

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) представляет одно из частых коморбидных состояний в клинике внутренних болезней. По данным разных авторов, частота АГ при ХОБЛ варьирует в широких пределах, достигая 76,3%, и составляет в среднем 34,3% случаев [1–3].

Высокая частота сочетания ХОБЛ и сердечно-сосудистой патологии обусловлена генетической предрасположенностью и общими факторами риска: курение, пожилой возраст, мужской пол, малоподвижный образ жизни и ожирение.

Обзор литературы

Коморбидность ХОБЛ и АГ представляет собой совокупность сложных многоступенчатых патогенетических про-

цессов, среди которых трудно выделить ведущий фактор. Согласно современным представлениям, одним из основных патогенетических механизмов, объединяющих ХОБЛ и АГ, служит персистирующее системное воспаление, ведущее к формированию эндотелиальной дисфункции, которая является независимым предиктором неблагоприятного прогноза большинства сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), что делает эндотелий идеальной мишенью для терапии [4–6].

Последние исследования [1, 2, 5] выдвигают на повестку дня концепцию коморбидности, предполагающую формирование взаимосвязей и взаимовлияния между сосуществующими заболеваниями, а также наличие общих патогенетических механизмов, таких как хроническое воспаление низкой градации, оксидативный стресс, эндотелиальная дисфункция.

К настоящему времени накапливается все больше данных о том, что не только локальное воспаление в бронхах, но и персистирующее системное воспаление, свойственное большому ХОБЛ, вносит существенный вклад в патогенез атеросклероза и других ССЗ у больных с бронхообструктивной патологией, способствуя развитию и прогрессированию дисфункции эндотелия, что и определяет интерес к данной проблеме и заставляет продолжать ее изучение.

Системное воспаление низкой градации присутствует у больных с умеренной и тяжелой степенью бронхиальной обструкции и ассоциировано с повышенным риском развития сердечно-сосудистой патологии [7, 8]. У больных ХОБЛ выявлено наличие системного хронического воспаления низкой градации: определяются повышенные уровни интерлейкинов (ИЛ), циркулирующих иммунных комплексов, лейкоцитов как в период обострения, так и в период стабильного состояния пациентов [9, 10]. Указанные изменения нарастают по мере увеличения тяжести заболевания, развития дыхательной недостаточности, формирования легочного сердца.

Известно большое количество маркеров воспаления, уровень которых изменяется при ХОБЛ. Так, в исследовании J.Repine и соавт. [10, 11] в крови у больных ХОБЛ отмечено повышение концентрации циркулирующих CD8+ лимфоцитов, ИЛ-6, 8, 1 β , фактора некроза опухоли (ФНО)- α , лейкоцитарных молекул адгезии (сICAM-1), Р-селектина и острофазовых белков, включая С-реактивный белок (СРБ), не только в период обострения, но и в стадии ремиссии. Другие клинические исследования [12, 13] показали, что повышенное содержание в плазме крови молекул адгезии (ICAM-1, VCAM-1), провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α), белков острой фазы (СРБ, фибриногена) свидетельствует о более высоком риске и неблагоприятном прогнозе ССЗ. Вместе с тем установлено, что СРБ является как маркером воспаления, так и фактором развития атеросклероза, так как, частично активируя эндотелиальные и гладкомышечные клетки, может оказывать негативное влияние на синтез оксида азота (NO) и усиливать дисфункцию эндотелия.

Многими исследователями было показано [14–16], что повышение уровня СРБ является неблагоприятным прогностическим фактором развития сердечно-сосудистой патологии, который используется как суррогатный маркер дисфункции эндотелия при разнообразных патологиях, сопровождающихся системным воспалением низкой градации.

В работе зарубежных исследователей L.Bautista и соавт. [17] было обнаружено, что повышение уровня СРБ при субклинических проявлениях васкулярной патологии является маркером развития не только сосудистых катастроф, таких как инфаркт миокарда и мозговой инсульт, что было показано на большой популяции пациентов в Роттердамском исследовании [18], но и становления АГ. Существуют предположения, что увеличение уровня СРБ может играть важную роль в прогрессировании атеросклероза у больных ХОБЛ [8].

Весьма долго диагностическое значение СРБ соотносили с его уровнями, превышающими 5 мг/л. При СРБ < 5 мг/л констатировали отсутствие системного воспалительного ответа, и точное определение СРБ в диапазоне от 1 до 5 мг/л не считали клинически значимым. В настоящее время в практику внедрены наборы, позволяющие определять уровни СРБ, которые сейчас называют базовыми. Базовый уровень СРБ – это концентрация, стабильно определяемая у практически здоровых лиц, а также у больных в отсутствие воспалительного процесса или вне обострения заболевания [19]. Именно для определения базового уровня СРБ используют методы высокочувствительного анализа (hsCRP). Во многих исследованиях было

подтверждено определение hsCRP как полезного показателя сердечно-сосудистого риска [12, 20–23]. Измерение базовых уровней hsCRP позволяет оценить степень риска развития острого инфаркта миокарда, мозгового инсульта и внезапной сердечной смерти у лиц, не страдающих ССЗ. В норме последний обнаруживается в концентрации 0–1,1 мг/л (в среднем – 0,14 мг/л). При концентрациях hsCRP < 1,0 мг/л риск сосудистых осложнений минимальный, при 1,1–1,9 – низкий, при 2,0–2,9 – умеренный, при больших, чем 3 мг/л, – высокий. Эти данные подтверждаются результатами Фремингемского исследования, в котором уровень hsCRP > 3 мг/л был связан с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений [24].

Существующие наблюдения, демонстрирующие ряд механизмов, в которых СРБ является медиатором дисфункции эндотелия, рожают новую основу для понимания патогенеза сосудистых заболеваний и служат задачей дальнейших исследований, синтеза профилактических средств и новой терапевтической стратегии для борьбы с сосудистыми повреждениями на фоне хронического неспецифического воспаления.

Что касается упомянутой ранее межклеточной молекулы адгезии-1 (ICAM-1), то она относится к семейству иммуноглобулинов и служит функциональным лигандом для лейкоцитарного интегрина LFA-1 (Lymphocyte Function-Associated Antigen-1). Семейство ICAM включает 3 вида функционально-гетерогенных молекул: ICAM-1, ICAM-2, ICAM-3. Роль молекул группы ICAM наиболее существенна при миграции лейкоцитов в очаг воспаления. ICAM-1 экспрессируется в эндотелиальных клетках и клетках иммунной системы и активируется на фибробластах и эндотелиальных клетках воспалительными медиаторами типа ИЛ-1, ФНО и интерферона γ в течение нескольких часов, и его экспрессия коррелирует с миграцией лимфоцитов в область воспаления [25–27]. Высокий уровень ICAM-1 в плазме ассоциируется с атеросклерозом, инсультом, а также с развитием инфаркта миокарда в послеоперационном периоде [12, 28–29]. В высоких концентрациях растворимые адгезивные молекулы способствуют длительной хронической альтерации клеточных структур сосудистой стенки с поддержанием хронического системного воспаления [30–33].

Наиболее ранним этапом эндотелиального повреждения следует считать прилипание моноцитов к активированным клеткам эндотелия вследствие чрезмерной экспрессии на их поверхности молекул адгезии (ICAM-1). Торможение экспрессии молекул адгезии, в частности ICAM-1, предотвращает накопление воспалительных агентов в сосудистой стенке, что уменьшает их способность к эндотелиальному повреждению, характерному для ХОБЛ [34] и сердечно-сосудистой патологии [35].

Адгезивные молекулы могут стать клинически значимыми мишенями для противовоспалительной терапии. В настоящее время активно ведется поиск таких средств.

За последние годы накапливается все больше информации о том, что оценка состояния эндотелия может иметь важное клиническое значение для расширения понимания патогенеза многих заболеваний и прогнозирования развития осложнений. Данные литературы свидетельствуют о том, что развитие дисфункции эндотелия сегодня является одной из основных составляющих в патогенезе АГ и ХОБЛ. Под дисфункцией эндотелия понимают нарушение паритета между продукцией вазодилатирующих, ангиопротективных, антипролиферативных факторов, с одной стороны, и вазоконстрикторных, протромботических, пролиферативных продуцентов эндотелия – с другой.

Наиболее полно изучены особенности формирования и клиническое значение повышенной артериальной ригидности и эндотелиальной дисфункции у пациентов с ССЗ и

при сахарном диабете [36, 37]. Относительно недавно выполнены исследования, посвященные изучению эндотелиальной дисфункции у больных с респираторными заболеваниями [38, 39]. Однако клинико-патогенетические и функциональные аспекты этих нарушений неоднозначны и изучены недостаточно. Эндотелиальная дисфункция может иметь не только прогностическое значение, но и оказывать влияние на терапевтические подходы при заболеваниях органов дыхания.

Одними из основных патогенетических факторов, играющих важную роль при формировании как ХОБЛ, так и АГ и приводящих к развитию дисфункции эндотелия, принято считать гипоксию и артериальную гипоксемию [40, 41]. Гипоксия может разными путями приводить к развитию АГ, в том числе повышая симпатическую вазомоторную активность [40–44]. Вместе с тем гипоксия, наблюдаемая при ХОБЛ и АГ, сопровождается структурными изменениями эндотелиальных клеток и нарушением их функциональной активности, приводя к развитию эндотелиальной дисфункции [45]. Существуют предположения, что гипоксия при ХОБЛ может способствовать повышению АД путем нарушения эндотелийзависимой вазодилатации [46–49].

Многими исследователями оценена эффективность определения в крови пациентов биомаркеров дисфункции эндотелия, так как это простой и объективный метод лабораторной диагностики, который предоставляет информацию о нормальных и патологических физиологических процессах. Принимая во внимание тот факт, что уровни циркулирующих биологически активных веществ в плазме крови зависят не только от степени выраженности дисфункции эндотелия, но и от других факторов (сопутствующая патология, иммунные заболевания, хронические инфекции), достоверные результаты, полученные в условиях отдельного исследования, могут не прослеживаться на популяционном уровне. В связи с этим на сегодняшний день при выборе маркера дисфункции эндотелия большое внимание уделяется его прогностической значимости в отношении риска развития ССЗ и их осложнений. Результаты ранее проведенных исследований [50] показали, что прогностической ценностью в большей степени обладают E- и P-селектины, эндотелин-1, фактор Виллебранда, молекулы клеточной адгезии и тромбомодулин.

Эндотелин-1 представляет собой крупный бициклический полипептид, состоящий из комбинации 21 аминокислоты. Эндотелин-1 оказывает мощное вазоконстрикторное действие, тормозит образование NO в сосудах, опосредует митогенный эффект, усиливает пролиферацию кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток сосудистой стенки, стимулирует продукцию ряда цитокинов, факторов роста. В ответ на гипоксию отмечено увеличение продуцирования эндотелием сосудосуживающих субстанций наряду с уменьшением образования вазодилатирующих веществ. Эндотелин-1 рассматривается как маркер многих сосудистых патологий: ишемической болезни сердца [51], инфаркта миокарда, атеросклеротического повреждения сосудов [52], АГ, преэклампсии и эклампсии, почечной васкулярной патологии, ишемических повреждений мозга, неинфекционных легочных заболеваний, са-

харного диабета. У больных ХОБЛ с гипоксемией уровень эндотелина-1 в артериальной крови выше, чем у больных ХОБЛ без гипоксемии [4].

Взаимодействие лейкоцитов с эндотелием происходит посредством специальных адгезивных молекул, которые представлены как на эндотелиоцитах, так и на лейкоцитах. Одним из классов адгезивных молекул являются селектины (P, E, L). На эндотелии представлены P- и E-селектины. Повышение адгезивности эндотелия имеет большое значение в патогенезе дисфункции эндотелия при воспалении, атеросклерозе, септическом шоке и других патологических процессах [53]. P-селектин относится к факторам, накапливающимся в эндотелии и выделяющимся из него при стимуляции. Адгезивные молекулы могут попадать в кровь не только при стимуляции эндотелия, но и при его активации и повреждении, что подтверждается данными одного из последних исследований, выполненного E.Oelsner и соавт. (2013 г.), по результатам которого у больных ХОБЛ отмечались высокие уровни маркеров эндотелиальной дисфункции: эндотелина-1 и адгезивных молекул (P-селектина и ICAM-1), активность которых нарастала по мере усиления бронхиальной обструкции [54]. Эти данные подтверждаются также результатами Фремингемского исследования, в котором у больных ХОБЛ отмечались высокие уровни маркеров воспаления: CRP, ICAM-1 и P-селектина, активность которых имела обратную зависимость со значением объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) [55]. В зарубежном исследовании J.Zhonghua и соавт. также было показано повышение концентрации P-селектина у больных ХОБЛ, нарастающее в период обострения заболевания [56].

В многочисленных проспективных исследованиях [4–6] показана взаимосвязь между дисфункцией эндотелия и развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений у больных с ишемической болезнью сердца, АГ, периферическим атеросклерозом. Именно поэтому в настоящее время сформулирована концепция об эндотелии как органе-мишени при проведении профилактики и лечения ССЗ.

Таким образом, эндотелиальная дисфункция и хроническое персистирующее воспаление – взаимосвязанные процессы, играющие ключевую роль в развитии и прогрессировании как ХОБЛ, так и АГ. Данные механизмы постоянно потенцируют друг друга, создавая порочный круг, и способствуют становлению и прогрессированию АГ при ХОБЛ.

Это положение нашло подтверждение в собственном исследовании, в котором с целью определения прогностически значимых маркеров воспалительного статуса и эндотелиальной дисфункции у больных ХОБЛ в сочетании с АГ, с учетом анализа ранее проведенных исследований в этой области, были изучены следующие маркеры: hsCRP, sICAM-1, эндотелин-1 и sP-селектин.

Материалы и методы

В исследование были включены 65 больных (50 мужчин и 15 женщин, средний возраст 65,5±8,5 года, индекс курящего человека 44,6±19,9 пачко-года, ОФВ₁ 56,6±18,2%) с ХОБЛ I–IV стадии в периоде стабильного течения заболе-

Активность маркеров воспаления и эндотелиальной дисфункции у больных ХОБЛ в сочетании с АГ		
Маркеры	Исходные уровни маркеров (n=40), Me [25;75 перцентиль]	Нормальные значения
<i>Воспалительный статус</i>		
hsCRP, мг/л	6,30 [4,55; 8,15]	0–1,1
sICAM-1, нг/мл	875,4 [763,2; 984,7]	102–825
<i>Эндотелиальная дисфункция</i>		
Эндотелин-1, фмоль/мл	3,97 [0,70; 7,03]	медиана 0,26
sP-селектин, нг/мл	195,89 [115,59; 262,69]	67–193

вания, страдающих АГ 1, 2 и 3-й степени повышения артериального давления (АД). Длительность ХОБЛ от момента постановки диагноза составляла $5,5 \pm 4,1$ года, длительность АГ – $11,1 \pm 8,7$ года. Это были пациенты с эссенциальной гипертензией, становление которой существенно предшествовало развитию ХОБЛ. В выборке преобладали больные со среднетяжелым и тяжелым течением ХОБЛ и II стадией АГ. При анализе распределения больных по степени повышения АД чаще встречались 2 и 3-я степени, преобладал высокий и очень высокий риск сердечно-сосудистых осложнений.

Результаты исследования уровня маркеров воспалительного статуса и эндотелиальной дисфункции обследованных пациентов представлены в таблице.

Заключение

При анализе полученных результатов активности маркеров воспалительного статуса и эндотелиальной дисфункции были выявлены высокие уровни изучаемых показателей (hsCRP, sICAM-1, эндотелин-1 и sP-селектин) у этих больных, что свидетельствует о наличии активного системного воспаления и дисфункции эндотелия у больных ХОБЛ в сочетании с АГ. При проведении корреляционного анализа установлены статистически значимые обратные связи активности изученных в работе маркеров с показателем ОФВ₁. Таким образом, в проведенной работе было показано, что по мере ухудшения бронхиальной проходимости возрастает интенсивность маркеров воспаления и эндотелиальной дисфункции.

Литература/References

- Zadionchenko V.S. Arterial hypertension and chronic obstructive lung disease — clinical-pathogenetic parallels and possibilities of therapy. *Ros. kardiol. zhurn.* 2009; 6: 62–9. / Zadionchenko V.S. Arterial'naia gipertonii i khronicheskaiia obstruktivnaia bolezni' legkikh — kliniko-patogeneticheskie paralleli i vozmozhnosti terapii. *Ros. kardiol. zhurn.* 2009; 6: 62–9. [in Russian]
- Karoli N.A., Rebrov A.P. Comorbidity in chronic obstructive lung disease: place of cardiovascular pathology. *Rational pharmacotherapy in cardiology.* 1999; 4: 9–16. / Karoli N.A., Rebrov A.P. Komorbidnost' u bol'nykh khronicheskoi obstruktivnoi bolezni'u legkikh: mesto kardiovaskuliarnoi patologii. *Ratsional'naia farmakoterapiia v kardiologii.* 1999; 4: 9–16. [in Russian]
- Anthonisen NR, Connett JE, Enright PL, Manfreda J, Lung Health Study Research Group. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 333–9.
- Suylen RI, Smits JF, Daemen MJ. Pulmonary artery remodeling difference in hypoxia and monocrotaline induced pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 157: 1423–8.
- Heitzer T, Schlinzig T, Krohn K et al. Endothelial dysfunction, oxidative stress and risk of cardiovascular events in patients with coronary disease. *Circulation* 2001; 104: 263–8.
- Lucher TF, Noll G. The pathogenesis of cardiovascular disease: role of the endothelium as a target and mediator. *Atherosclerosis* 1995; 118: 81–90.
- Ridker P, Cannon C, Morrow D et al. Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy – thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE IT-TIMI 22) Investigators. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med* 2005; 352: 20.
- Sin DD, Man SF. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation* 2003; 107: 1514–9.
- Nosratala D, Bernardo R. Mechanisms of Disease: oxidative stress and inflammation in the pathogenesis of hypertension. *Nat Clin Pract Nephrol* 2006; 2 (10): 582–93.
- Repine JE, Bast A, Lankhorst L. Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 341–57.
- Henning B, Diana JN, Toborek M, McClain CJ. Influence of nutrients and cytokines on endothelial cell metabolism. *J Am Coll Nutr* 1994; 13: 224–31.
- Constans J, Conri C. Circulating markers of endothelial function in cardiovascular disease. *Clinica Chimica Acta* 2006; 368: 33–47.
- Corrado E, Rizzo M, Tantillo R et al. Markers of inflammation and infection influence the outcome of patients with baseline asymptomatic carotid lesions: a 5-year follow-up study. *Stroke* 2006; 37: 482–6.
- Ridker PM, Haughe P. Prospective studies of C-reactive protein as a risk factor for cardiovascular disease. *J Investig Med* 1998; 46: 391–5.
- Ridker PM, Hennekens CH. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000; 342: 836–43.
- Saetta M, Baraldo S, Corbino L et al. CD8+ve cells in the lungs of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 711–1.
- Bautista LE, Lopez-Jaramillo P, Vera LM, Casas JP. Is C-reactive protein an independent risk factor for essential hypertension? *J Hypertens* 2001; 19: 857–61.
- Van Der Meer IM, de Maat MP, Hak AE. C-reactive protein predicts progression of atherosclerosis measured at various sites in the arterial tree: the Rotterdam Study. *Stroke* 2002; 33: 2750–5.
- Вельков В.В. С-реактивный белок в лабораторной диагностике острых воспалений и в оценке рисков сосудистых патологий. *Клинико-лабораторный консилдум.* 2008; 2 (21): 37–48. / Vel'kov V.V. S-reaktivnyi belok v laboratornoi diagnostike ostrykh vospaleni i v otsenke riskov sosudistykh patologii. *Kliniko-laboratornyi konsilium.* 2008; 2 (21): 37–48. [in Russian]
- Genest J, McPherson J, Frohlich R et al. 2009 Canadian Cardiovascular Society. Canadian guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease in the adult—2009 recommendations. *Can J Cardiol* 2009; 25: 567–79.
- Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the centers for disease control and prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107: 499–511.
- Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH et al. Reduction in C-reactive protein and LDL cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: a prospective study of the JUPITER trial. *Lancet* 2009; 373: 1175–82.
- Wang C, Yatsuya H, Tamakoshi K et al. Positive association between high-sensitivity C-reactive protein and incidence of type 2 diabetes mellitus in Japanese workers: 6-year follow-up. *Diabetes* 2013; 29 (5): 398–405.
- Wilson PWF et al. C-reactive protein and reclassification of cardiovascular risk in the Framingham Heart Study. *Circulation: cardiovascular quality and outcomes* 2008; 1: 92–7.
- Shichiri M et al. Plasma endothelin levels in hypertension and chronic renal failure. *Hypertension*; 15: 493–6.
- Springer TA. Traffic signals for lymphocyte recirculation and leukocyte emigration: The multistep paradigm. *Cell* 1994; 76: 301–14.
- Искандарова Л.Р., Хайбулина Н.Г., Амирова А.Р. и др. Показатели межклеточных молекул адгезии, иммунной системы при артериальной гипертензии. Современные наукоемкие технологии. 2005; 10: 43–4. / Iskandarova L.R., Khaibulina N.G., Amirova A.R. i dr. Pokazateli mezhkletochnykh molekul adgezii, immunnoi sistemy pri arterial'noi gipertonii. *Sovremennye naukoemkie tekhnologii.* 2005; 10: 43–4. [in Russian]
- Gearing AJH, Newman W. Circulating adhesion molecules in disease. *Immunology Today* 1993; 14 (10): 506–12.
- Grabie N, Tarrío ML, Newton G et al. Foxp3+ inducible regulatory T Cells suppress endothelial activation and leukocyte recruitment. *J Immunol* 2011; 187: 3521–9.
- Ceriello A, Falletti E, Motz E et al. Hyperglycemia-induced circulating ICAM-1 increase in diabetes mellitus: the possible role of oxidative stress. *Horm Metab Res* 1998; 30: 146–9.
- Meydani M. Omega-3 fatty acids alter soluble markers of endothelial function in coronary heart disease patients. *Nutr Rev* 2000; 58: 56–9.
- Pontiroli AE, Pizzocri P, Koprivec D. Body weight and glucose metabolism have a different effect on circulating levels of ICAM-1, E-selectin, and endothelin-1 in humans. *Eur J Endocrinol* 2004; 150: 195–200.
- Weyer C, Yudkin JS, Stehouwer CD et al. Humoral markers of inflammation and endothelial dysfunction in relation to adiposity and in vivo insulin action in Pima Indians. *Atherosclerosis* 2002; 161: 233–42.
- Riise GC, Larsson S, Lofdalh GG, Andersson BA. Circulating cell adhesion molecules in bronchial lavage and serum in COPD patients with chronic bronchitis. *Eur Respir J* 1994; 7: 167–37.
- David MP. Endothelin, Angiotensin, and Oxidative Stress in Hypertension. *Hypertension* 2005; 45: 477.
- Недогода С.В. Сосудистая жесткость и скорость распространения пульсовой волны как плацдарм и мишень для фармакотерапии. В помощь практическому врачу. 2012; 1 (41): 113–6. / Nedogoda S.V. Sosudistaia zhestkost' i skorost' rasprostraneniia pul'sovoi volny kak platsdarm i mishen' dlia farmakoterapii. *V pomoshch' prakticheskomu vrachu.* 2012; 1 (41): 113–6. [in Russian]

37. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I. Aortic Stiffness Is an Independent Predictor of All-Cause and Cardiovascular Mortality in Hypertensive Patients. *Hypertension*. 2001; 37: 1236–41.
38. Гельцер Б.И. Оценка артериальной ригидности у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Пульмонология*. 2008; 1: 38. / Gel'tser B.I. Otsenka arterial'noi rigidnosti u bol'nykh khronicheskoi obstruktivnoi bolezni'u legkikh. *Pul'monologiya*. 2008; 1: 38. [in Russian]
39. Sabit R, Bolton CE, Edwards PH, Pettit RJ. Stiffness and Osteoporosis in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Resp Crit Care Med* 2007; 175: 1259–65.
40. Мухарьямов Н.М., Саттбеков Ж.С., Сучков В.В. Системная артериальная гипертензия у больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких. *Кардиология*. 1974; 12 (34): 55–61. / Mukharliamov N.M., Sattbekov Zh.S., Suchkov V.V. Sistemnaia arterial'naia gipertenziia u bol'nykh khronicheskimi nespetsificheskimi zabolevaniiami legkikh. *Kardiologiya*. 1974; 12 (34): 55–61. [in Russian]
41. Палеев Н.Р. Существует ли «пульмогенная гипертензия»? *Кардиология*. 2002; 6: 51–3. / Paleev N.R. Sushchestvuet li «pul'mogennaia gipertenziia»? *Kardiologiya*. 2002; 6: 51–3. [in Russian]
42. Александров А.И. Легочная гемодинамика и функциональное состояние сердца при хронических неспецифических заболеваниях легких. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 1992. / Aleksandrov A.I. Legochnaia gemodinamika i funktsional'noe sostoianie serdtsa pri khronicheskikh nespetsificheskikh zabolevaniiax legkikh. *Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. SPb.*, 1992. [in Russian]
43. Бобров В.А. Состояние миокарда, гемодинамика и прессорные гуморальные субстанции у больных бронхиальной астмой и артериальной гипертензией. *Клин. медицина*. 1989; 11: 31–5. / Bobrov V.A. Sostoianie miokarda, gemodinamika i pressornye gumoral'nye substantsii u bol'nykh bronkhial'noi astmoi i arterial'noi gipertenziei. *Klin. meditsina*. 1989; 11: 31–5. [in Russian]
44. Глезер Г.А. Артериальная гипертония. М.: Издательство Атмосфера, 1996. / Glezer G.A. Arterial'naia gipertoniia. M.: Izdate'l'stvo Atmosfera, 1996. [in Russian]
45. Серебрякова В. И. Клинико-патологические особенности нейроэндокринной регуляции при сочетании артериальной гипертензии с лабильной и стабильной обструкцией бронхов в возрастном и половом аспекте, коррекция выявленных нарушений. Автореф. дис. ... д-р мед. наук. СПб, 1998. / Serebriakova V. I. Kliniko-patologicheskie osobennosti neiroendokrinoi reguliatsii pri sochetanii arterial'noi gipertenzii s labil'noi i stabil'noi obstruktsiei bronkhov v vozrastnom i polovom aspekte, korrektsiia vyjavlennykh narushenii. *Avtoref. dis. ... d-r med. nauk. SPb*, 1998. [in Russian]
46. Dinh-Xuan AT, Higenbottam TW, Glelland GA et al. Impairment of endothelium-dependent pulmonary-artery relaxation in chronic obstructive lung disease. *N Engl Med J* 1991; 324: 1539.
47. Schiffrin EL. The endothelium of resistance arteries: physiology and role in hypertension. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1996; 54 (1): 17–25.
48. Shimokawa H. Endothelial dysfunction in hypertension. *J Atheroscler Thromb* 1998; 4 (3): 118–27.
49. Simon A, Castro A, Kaski JC. Assessment of endothelial dysfunction and its clinical usefulness. *Rev Esp Cardiol* 2001; 54 (2): 211–7.
50. Ribeiro OF, Alves AJ, Teixeira M et al. Endothelial function and atherosclerosis: circulatory markers with clinical usefulness. *Rev Port Cardiol* 2009; 28 (10): 1121–51.
51. Kinlay S, Behrendt D, Wainstein M. Role of Endothelin-1 in the Active Constriction of Human Atherosclerotic Coronary Arteries. *Circulation*. 2001; 104: 1114.
52. Rongen GA, Smits P, Thien T. Endothelium and the regulation of vascular tone with emphasis on the role of nitric oxide. *Physiology, pathophysiology and clinical implications*. *Neth J Med* 1994; 44 (1): 26–35.
53. Libby P, Ridker PM, Masseri A. Inflammation and Atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105: 1135–43.
54. Oelsner EC, Pottinger TD, Burkart KM, Allison M. Adhesion molecules, endothelin-1 and lung function in seven population-based cohorts. *Biomarkers* 2013; 18 (3): 196–203.
55. Walter RE, Wilk JB, Larson MG, Vasan RS. Systemic inflammation and COPD: the Framingham Heart Study. *Chest* 2008; 133 (1): 19–25.
56. Zhonghua Jie He He, Hu Xi Za Zhi. Integrin-associated proteins in blood plasma of patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Article in Chinese* 2010; 33 (4): 265–7.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Овчаренко Светлана Ивановна – д-р. мед. наук, проф. каф. факультетской терапии №1 лечебного фак-та ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: svettk@mail.ru
Нерсисян Зара Никитична – ассистент каф. факультетской терапии №1 лечебного фак-та ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

Внебольничная пневмония: основные вопросы тактики, диагностики и лечения

М.А.Куценко[✉]

ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1;
ФГБУ НИИ пульмонологии ФМБА России. 105077, Россия, Москва, 11-я Парковая ул., д. 32

В течение двух последних десятилетий предпринимаются значительные усилия по внедрению алгоритма ведения пациентов с внебольничной пневмонией, однако в последние несколько лет отмечается негативная тенденция заболеваемости и летальности от пневмонии. Цель настоящего обзора – привлечь внимание к ключевым вопросам тактики ведения внебольничной пневмонии, которые в значительной степени определяют успех лечения.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, тактика, прогноз, антибактериальная терапия.

✉mkmed@yandex.ru

Для цитирования: Куценко М.А. Внебольничная пневмония: основные вопросы тактики, диагностики и лечения. Consilium Medicum. 2015; 17 (11): 13–19.

Community-acquired pneumonia: basic questions of tactics, diagnosis and treatment

М.А.Kutsenko[✉]

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;
Institute of pulmonology of Federal Medical Biological Agency of Russia. 105077, Russian Federation, Moscow, 11-ia Parkovaia ul., d. 32

There were a lot of efforts during the last two decades to implement guidelines for the management of adult community-acquired pneumonia, but there has been a negative trend of morbidity and mortality from pneumonia in the last few years. This review aims to draw attention to the key issues of tactics of community-acquired pneumonia, which largely determine the success of treatment.

Key words: community-acquired pneumonia, tactics, prognosis, antibiotic treatment.

✉mkmed@yandex.ru

For citation: Kutsenko M.A. Community-acquired pneumonia: basic questions of tactics, diagnosis and treatment. Consilium Medicum. 2015; 17 (11): 13–19.

Болезни органов дыхания не только являются наиболее частой причиной обращения за медицинской помощью [41], но и существенно увеличивают показатели летальности [26]. Ежегодно пневмония является причиной около 4 млн смертей в мире и остается ведущей причиной летальности от инфекционных заболеваний, занимая 6-е место среди всех причин смертности [48]. Более того, по прогнозу Всемирной организации здравоохранения, в 2030 г. пневмония займет 4-е место среди всех причин смерти [48]. По данным Министерства здравоохранения Российской Федерации, от болезней органов дыхания в 2014 г. летальность составила 53,0 на 100 тыс. всего населения, что на 6,2% выше, чем в 2013 г. [2]. Особое место в силу возможных негативных исходов среди этих заболеваний занимает пневмония. Так, в 2013 г. более 1/2 (51,7%) умерших от болезней органов дыхания составили именно пациенты с пневмонией. Особенно остро вопрос встал в начале 2015 г., когда месячные показатели летальности от пневмонии достигли наихудшего уровня с 2009 года (рис. 1) [1].

Такое положение дел диктует необходимость постоянного поиска оптимизации тактики ведения лиц с пневмонией. Поскольку абсолютное большинство случаев пневмонии приходится на ее внебольничную форму, в этой статье мы рассмотрим наиболее важные вопросы тактики ведения именно внебольничной пневмонии (ВП). Наиболее уязвимыми точками сегодня становятся следующие моменты:

1. Выявление ВП (подтверждение диагноза).
2. Определение прогноза и тактики ведения пациента с ВП.
3. Выбор инициальной антибактериальной терапии (АБТ).
4. Оценка эффективности проводимой АБТ.
5. Критерии достаточности АБТ.

Обнаружение ВП (подтверждение диагноза)

Диагностика пневмоний, несмотря на кажущуюся простоту, часто бывает затруднена, о чем свидетельствуют дан-

ные о гипер- (до 30% случаев) и гиподиагностике (до 60%). В первые 3 сут заболевание диагностируется лишь у 1/3 пациентов [5].

Типичные жалобы лиц с пневмонией (лихорадка, кашель с мокротой или без нее, одышка, боль в груди при дыхании, общая слабость, потливость) могут иметь разную выраженность и являются общими для любых респираторных инфекций. Некоторые (лихорадка, кашель с мокротой, боль в груди, одышка) – могут отсутствовать вовсе, особенно у пожилых пациентов. Физикальные признаки также имеют высокую степень разобщенности. Большую роль в подтверждении ВП играет обнаружение инфильтративных изменений в легких с целью как подтверждения поражения именно респираторной системы, так и дифференциации пневмонии с другими заболеваниями респираторной системы. Диагноз должен основываться на комплексной оценке клинической картины и



Таблица 1. Диагностические критерии ВП

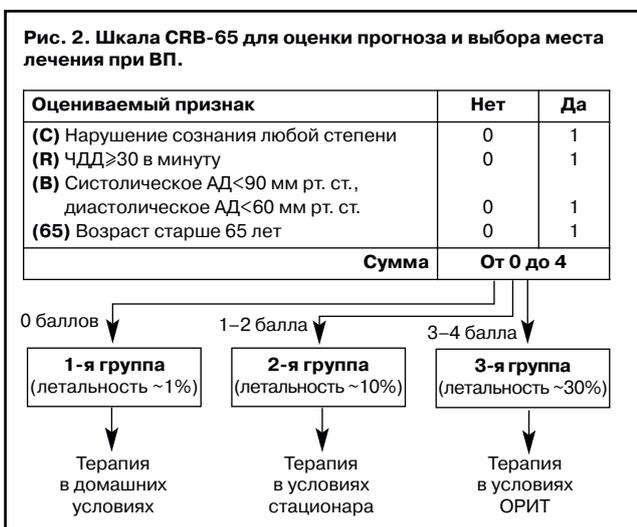
Диагноз	Критерии	Рентгенологические признаки	Физикальные признаки	Острое начало, температура выше 38°C	Кашель с мокротой	Лейкоцитоз или палочкоядерный сдвиг более 10%
Определенный		+	Любые два критерия			
Неточный/неопределенный		-	+	+	+	±
Маловероятный		-	-	+	+	±

Таблица 2. Показания для госпитализации пациентов с ВП

	В отделение	В ОРИТ
Данные осмотра	ЧСС ≥ 125 в минуту	ЧДД ≥ 30 в минуту
	Диастолическое АД ≤ 60 мм рт. ст.	Систолическое АД < 90 мм рт. ст.
	t < 35,5°C или ≥ 39,9°C	
Лабораторные признаки	Нарушения сферы сознания	PaO ₂ /FiO ₂ < 250
	SpO ₂ < 92%, и/или SaO ₂ < 60 мм рт. ст., и/или PaCO ₂ > 50 мм рт. ст.	
	Лейкоциты менее 4 × 10 ⁹ /л или более 20 × 10 ⁹ /л	
	Гемоглобин менее 90 г/л или гематокрит менее 30%	
Рентгенологические признаки	Креатинин сыворотки крови более 176,7 мкмоль/л и/или азот мочевины более 7 ммоль/л	Многодолевая инфильтрация
	Наличие инфильтратов более чем в 1 доле	
	Наличие полости (полостей) распада	
Другое	Наличие плеврального выпота	Быстрое прогрессирование инфильтративных изменений в легких
	Сепсис или полиорганная недостаточность, проявляющаяся метаболическим ацидозом и коагулопатией	
	Наличие внелегочных очагов инфекции	Острая почечная недостаточность
Невозможность адекватного ухода и выполнения врачебных предписаний в домашних условиях		

Таблица 3. Этиология ВП в Европе [47]

Микроорганизм	ВП, не требующая госпитализации, %	ВП, требующая ведения в условиях стационара, %	ВП, требующая ведения в условиях отделения интенсивной терапии, %
<i>S. pneumoniae</i>	38	27	28
<i>C. pneumoniae</i>	21	11	4
<i>H. influenzae</i>	13	6	7
<i>M. pneumoniae</i>	8	5	2
<i>Legionella spp.</i>	0	5	12
<i>S. aureus</i>	1,5	3	9
<i>Enterobacteriaceae</i>	0	4	9
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	3	4
Респираторные вирусы	17	12	3
Возбудитель неясен	50	41	45



лабораторно-инструментальных признаков [6]. Однако не будет преувеличением сказать, что практически всегда для верификации ВП требуется обнаружение очагово-инфильтративных изменений в легких в сочетании с соответствующей симптоматикой поражения органов дыхания (табл. 1).

В ряде случаев полагаться только на рентгенографию нельзя: комплекс факторов способен привести к ложно-отрицательной оценке (например, при неудовлетворительной технике проведения исследования или выполнении рентгенографии в ранние сроки от начала заболевания) [7].

В случаях наличия очевидной клинической симптоматики и невозможности визуализации очагово-инфильтративных изменений в легких при помощи рентгенографии, а также для исключения альтернативных причин клинической картины показано проведение компьютерной томографии как метода, обладающего большей чувствительностью.

Определение прогноза и тактики ведения пациента с ВП

Для этих целей созданы и используются разнообразные прогностические шкалы (CRB-65, CURB-65, PORT, SMART-COP, CURXO-80, A-DROP, CAP-PIRO) [12, 49]. Наиболее известным и исследованным с точки зрения чувствительности и специфичности для оценки прогноза, определения степени тяжести ВП и места терапии является определение индекса тяжести пневмонии (Pneumonia Severity Index – PSI) по шкале PORT (Pneumonia Outcomes Research Team). Недостатками данной шкалы являются необходимость выполнения большого количества исследований, малоосуществимых вне стационара, а также очень точная оценка сопутствующей патологии, что не всегда возможно [19]. К недостаткам PSI также относится недостаточная специфичность для определения прогноза тяжелой пневмонии [43], в связи с чем для оценки тяжелой пневмонии рекомендуется использовать шкалу SMART-COP [13].

Наиболее простой в употреблении вне стационара является шкала CRB-65, при которой необходимо оценить только 4 показателя: состояние сознания, частоту дыхательных движений (ЧДД), артериальное давление (АД) и возраст. Шкала является бинарной, т.е. каждый параметр оценивается только значениями 0 и 1 (рис. 2).

В зависимости от суммы набранных баллов больные распределяются в 3 группы. Пациенты 1-й группы имеют низкий риск летальности и могут получать лечение в домашних условиях. Больные 2-й группы должны наблюдаться в условиях стационара. Лица из 3-й группы имеют высокий риск летального исхода (около 30%) и, как правило, нуждаются в проведении интенсивной терапии [25].

Использование указанных прогностических шкал позволяет сократить частоту необоснованных госпитализаций (что важно не только для системы здравоохранения, но и самого пациента с точки зрения уменьшения риска госпитальных инфекций) среди больных группы низкого риска, а также выделить лиц, нуждающихся в неотложной интенсивной терапии. Однако эти шкалы являются лишь ориентиром для принятия решения в каждом конкретном случае. Подробные критерии госпитализации при подтвержденном диагнозе ВП (при наличии любого из следующих признаков) приведены в табл. 2 [6, 17, 28].

Выбор инициальной АБТ

Выбор АБТ является ключевым фактором успешного исхода [24] и должен строиться на основании глубокого анализа возможного этиологического фактора [22]. В клинической практике точная этиологическая оценка не успевает оперативно реагировать на проблему пациента из-за длительных сроков микробиологической диагностики при необходимости начать лечение как можно раньше [29], поэтому именно клинические данные должны служить основой для эмпирического назначения антибактериальных препаратов (АБП) [45].

Несмотря на тот факт, что ВП способны вызывать более сотни патогенов, основную роль играют не так уж много микроорганизмов. Основная доля ВП нетяжелого течения приходится на 4 возбудителя: *Streptococcus pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* [47]. При более тяжелом течении, требующем оказания помощи в отделении стационара или реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), частота обнаружения микоплазмы и хламидий резко снижается, зато возрастает роль легионеллы, золотистого стафилококка и энтеробактерий (особенно *Klebsiella pneumoniae*) [14] (табл. 3).

Наиболее типичным возбудителем ВП является *S. pneumoniae*. В качестве этиологического фактора, по данным разных авторов, он выступает в 30–70% всех случаев ВП [32]. Его встречаемость практически не зависит от каких-

Данные анамнеза	Вероятные возбудители
Внутривенные наркоманы	<i>S. aureus</i> , анаэробы
Алкоголизм	<i>S. pneumoniae</i> , <i>K. pneumoniae</i> , анаэробы
Аспирация желудочного содержимого	Анаэробы
Бронхоэктазы	<i>P. aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i> , <i>Burkholderia cepacia</i>
ВИЧ-инфекция, СПИД	<i>Pneumocystis jirovecii</i> , условно-патогенные грибы, микобактерии
Курение, ХОБЛ	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i>
Вспышка заболевания в коллективе (детский сад, школа, военнослужащие)	<i>S. pneumoniae</i> , <i>M. pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i>

Возбудитель	Частота встречаемости, %	Комментарии
<i>S. pneumoniae</i>	30–70	В большинстве случаев – острое начало, выраженные гипертермия и интоксикация. «Ржавая» мокрота. Рентгенологически – от очаговых до долевых затемнений. Возможно вовлечение в процесс плевры. Выраженный лейкоцитоз. Течение ВП может быть любой тяжести
<i>M. pneumoniae</i>	10–30	Часто в начальном периоде – миалгии, головная боль, першение в горле. Постепенное повышение температуры. Невыраженная реакция лейкоцитов. Низкая гнойность мокроты. Возможен эпидемиологический анамнез в организованных группах и семьях
<i>C. pneumoniae</i>	10–20	Характерно поражение ротоглотки и гортани. Осиплость голоса. Першение в горле. Головная боль. Приступообразный кашель. Как правило, субфебрильная температура. Невыраженная реакция лейкоцитов
<i>H. influenzae</i>	5–15	Чаще встречается у пожилых людей и пациентов, имеющих хронические заболевания (особенно хронический бронхит и ХОБЛ). Изнуряющий приступообразный кашель
<i>L. pneumophila</i>	2–5	Тяжелое течение. Выраженная интоксикация. Возможно наличие неврологической симптоматики. Нарушение функций печени и ферментемия. Диарея. Сливной характер инфильтрации на рентгенограмме. Настороженность при информации о недавних путешествиях и пребывании в кондиционируемой атмосфере
<i>S. aureus</i>	1–2	Тяжелое течение. У пациентов возможно наличие иммунодефицита. Часто – предшествующий грипп. Рентгенологически – ограниченная инфильтрация. Возможна деструкция легочной ткани
<i>K. pneumoniae</i>	1–3	Тяжелое течение. Асоциальные пациенты, больные, часто использующие антибиотики, лица с тяжелой сопутствующей патологией, пожилые пациенты. Склонность к диссеминации и деструкции легочной ткани. Густая кровянистая мокрота

Особенности пневмонии	Препараты выбора	Режим дозирования перорально
Нетяжелая ВП у пациентов до 65 лет без сопутствующей патологии, не принимавших в предшествовавшие 3 мес АБП от 2 дней и более	• Амоксициллин	0,5–1,0 г 3 раза в сутки
	Или один из макролидов:	
	• Азитромицин	0,5 г 1 раз в сутки
	• Кларитромицин	0,5 г 2 раза в сутки
	• Джозамицин	1,0 г 2 раза в сутки
Нетяжелая ВП у больных старше 65 лет, и/или с сопутствующими заболеваниями, и/или принимавших в предшествовавшие 3 мес АБП от 2 дней и более	• Спирамицин	3 млн ЕД 2 раза в сутки
	Амоксициллин/клавуланат при необходимости в сочетании с макролидами (дозирование см. выше)	1,0 г 2 раза в сутки
	Или один из респираторных фторхинолонов:	
	• Гемифлоксацин	0,32 г 1 раз в сутки
	• Левофлоксацин	0,5 г 1 раз в сутки
	• Моксифлоксацин	0,4 г 1 раз в сутки

либо факторов (возраст, наличие сопутствующей патологии, состояние иммунитета, сезонность и т.д.) [36]. Большой вклад, особенно у пациентов в возрасте до 60 лет, вносят внутриклеточные микроорганизмы (*Chlamydia pneumoniae* spp. и *M. pneumoniae*) как по отдельности, так и в ассоциациях друг с другом и пневмококком. У пожилых и больных, имеющих тяжелые сопутствующие заболевания, значительно возрастает вероятность наличия *H. influenzae* и энтеробактерий [50].

Оценка анамнеза и особенностей клинической картины может помочь в определении вероятного причинного микроорганизма (табл. 4, 5) [20, 21, 39, 51].

При нетяжелой пневмонии у пациентов, не имеющих хронических заболеваний, как правило, нет необходимости в использовании каких-либо дополнительных лекарственных препаратов, кроме антибиотиков. В случаях тяжелого течения пневмонии необходимо проведение

адекватной респираторной поддержки (способ и объем зависят от тяжести дыхательной недостаточности), инфузионной терапии с целью регидратации и детоксикации. В случаях развития пневмонии на фоне гриппа или других острых респираторно-вирусных инфекций (ОРВИ) показано назначение противовирусных препаратов в зависимости от предполагаемого вируса [34]. При гриппе можно использовать осельтамивир (75 мг 2 раза в сутки), занамивир (5 мг по 2 ингаляции 2 раза в сутки) [8]. Более широким противовирусным спектром обладает имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты. В дозе 90 мг/сут он эффективен при гриппе, парагриппе, инфекциях, вызванных аденовирусом и респираторно-синцитиальным вирусом.

Как уже упоминалось, первоначальная АБТ назначается эмпирически, что заставляет особенно тщательно подходить к выбору АБП. Однако такой подход не означает отказ от попытки идентификации возбудителя (особенно в слу-

Таблица 7. Особенности выбора инициальной АБТ ВП в условиях стационара, рекомендованные АБП и их ориентировочный режим дозирования у взрослых пациентов

	Схема		Препараты выбора	Режим дозирования
ВП нетяжелого течения	Один из (возможна комбинация с макролидами перорально):		• Бензилпенициллин внутривенно, внутримышечно	2 млн ЕД 4–6 раз в сутки
			• Ампициллин внутривенно, внутримышечно	1–2 г 4 раза в сутки
			• Амоксициллин/клавуланат внутривенно	1,2 г 2–3 раза в сутки
			• Амоксициллин/сульбактам внутривенно, внутримышечно	1,5 г 2–3 раза в сутки
			• Цефотаксим внутривенно, внутримышечно	1 г 2–3 раза в сутки
			• Цефтриаксон внутривенно, внутримышечно	1 г 1 раз в сутки
			• Эртапенем внутривенно, внутримышечно	1 г 1 раз в сутки
			<i>Или</i>	
		Один из:	• Левофлоксацин внутривенно	0,5 г 1 раз в сутки
			• Моксифлоксацин внутривенно	0,4 г 1 раз в сутки
ВП тяжелого течения	Комбинация	Один из:	• Амоксициллин/клавуланат внутривенно	1,2 г 2–3 раза в сутки
			• Цефотаксим внутривенно	1–2 г 2–3 раза в сутки
			• Цефтриаксон внутривенно	1–2 г 1 раз в сутки
			• Эртапенем внутривенно	1 г 1 раз в сутки
			<i>В сочетании с:</i>	
	Один из:	• Азитромицин внутривенно	0,5 г 1 раз в сутки	
		• Кларитромицин внутривенно	0,5 г 2 раза в сутки	
		• Спирамицин внутривенно	1,5 млн ЕД 3 раза в сутки	
		• Эритромицин внутривенно	0,5–1,0 г 4 раза в сутки	
			<i>Или</i>	
	Комбинация	Один из:	• Цефотаксим внутривенно	1–2 г 2–3 раза в сутки
			• Цефтриаксон внутривенно	1–2 г 1–2 раза в сутки
		<i>В сочетании с:</i>		
		Один из:	• Левофлоксацин внутривенно	0,5 г 1 раз в сутки
• Моксифлоксацин внутривенно	0,4 г 1 раз в сутки			

чаях тяжелого течения пневмонии), так как определение этиологического фактора может оказать влияние на исход заболевания [31]. Также к преимуществам направленного этиотропного лечения можно отнести уменьшение количества назначаемых препаратов, снижение стоимости лечения, количества побочных эффектов терапии и потенциала селекции резистентных штаммов микроорганизмов [10, 27].

Учитывая, что в большинстве случаев нетяжелая ВП вызывается пневмококком, гемофильной палочкой и внутриклеточными микроорганизмами, предпочтения в назначении должны отдаваться β-лактамам антибиотикам, цефалоспорином, макролидам и респираторным фторхинолонам (табл. 6, 7).

Среди пенициллинов ведущее место сегодня принадлежит амоксициллину [40] или его комбинациям с ингибиторами лактамаз (клавулановой кислотой и сульбактамом), так как по сравнению с другими пенициллиновыми антибиотиками амоксициллин обладает лучшими фармакокинетическими свойствами, в частности большей биодоступностью при приеме внутрь, возможностью одновременного приема с пищей, молоком, меньшей степенью связывания с белками плазмы и др. [5].

В случаях подозрения на пневмонию, вызванную внутриклеточными микроорганизмами, или при непереносимости β-лактамов необходимо назначать макролиды с улучшенной фармакокинетикой (азитромицин, кларитромицин) или макролиды с наиболее благоприятным профилем безопасности (джозамицин, спирамицин).

Основными достоинствами макролидов, позволяющими им сохранять ведущие позиции в терапии респираторных инфекций, являются хорошая переносимость [37] и высокая эффективность при неосложненных пневмониях, сравнимая с эффективностью β-лактамов антибиотиков [18]. В то же время в отличие от β-лактамов макролиды проникают внутрь клеток макроорганизма, в результате чего могут воздействовать на внутриклеточные бактерии [42]. Полусинтетические макролиды (азитромицин, кларитромицин) отличаются от природных более высокой активностью против гемофильной палочки и грамположительных кокков, а также пролонгированной фармакокинетикой [3].

Респираторные фторхинолоны (гемифлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин) успешно сочетают в себе антипневмококковую активность с действием на внутриклеточных возбудителей и энтеробактерии и при этом имеют практически нулевой профиль резистентности [44]. Для случаев тяжелого течения ВП имеются данные о сравнимой со стандартным режимом терапии (комбинация β-лактамного антибиотика и макролида) эффективности монотерапии респираторными фторхинолонами [35]. Однако подобные исследования немногочисленны, поэтому более надежной является комбинация респираторных фторхинолонов или макролидов с цефалоспорином III поколения (цефотаксим, цефтриаксон), что позволяет максимально перекрыть спектр вероятных возбудителей. Подобная схема позволяет быть уверенным в адекватности терапии как при наличии пневмококка и золотистого ста-

Таблица 8. Ориентировочная продолжительность АБТ при неосложненной ВП в зависимости от предполагаемого возбудителя

Факторы, определяющие длительность терапии	Продолжительность АБТ, дни
ВП, вызванная <i>S. pneumoniae</i>	7
ВП при подозрении на наличие «атипичных» возбудителей	14
ВП, вызванная <i>Legionella spp.</i>	14
ВП, вызванная <i>S. aureus</i>	Не менее 14
ВП, вызванная грамотрицательными микроорганизмами	Не менее 14

филококка (включая большинство резистентных к пенициллинам штаммов), так и энтеробактерий и внутриклеточных возбудителей.

Подробные схемы назначения инициальной АБТ в зависимости от места ведения, тяжести течения и статуса пациента приведены в табл. 6, 7.

Особые категории пациентов требуют проведения обособленной АБТ. Для лиц с ВП, находящихся в домах престарелых, предпочтение отдается респираторным фторхинолонам [30]. Пациентам с аспирационной пневмонией в качестве препарата выбора используется клиндамицин (внутривенно 450–900 мг 3 раза в сутки). Эффективными препаратами для лечения пневмоцистной пневмонии являются сульфаниламиды. Триметоприм/сульфаметоксазол назначается из расчета 4–5 мг/кг массы тела 3 раза в сутки на протяжении 2–3 нед [9].

Следует отметить, что с точки зрения приверженности пациента терапии при назначении АБП предпочтение при прочих равных стоит отдавать тем, которые имеют меньшую кратность приема [15, 16].

Оценка эффективности проводимой АБТ

Во всех случаях назначения АБП актуальным остается «правило 48–72 ч», именно в этот промежуток времени врач должен определить – является ли назначенный антибиотик эффективным. Основными критериями действенности в эти сроки являются снижение температуры, уменьшение симптомов интоксикации, одышки, проявлений дыхательной недостаточности. Если у пациента сохраняются высокая лихорадка и интоксикация или симптоматика прогрессирует, необходимо пересмотреть тактику АБТ и в случае амбулаторного лечения повторно оценить целесообразность госпитализации больного [6].

У госпитализированных пациентов с целью обеспечения большей комфортности лечения, сокращения пребывания в стационаре и снижения затрат на терапию [33] при получении адекватного ответа в течение 48–72 ч на парентеральное введение АБП возможен переход с парентерального на пероральный путь введения (ступенчатая терапия). Наиболее оптимальным вариантом ступенчатой терапии является последовательное использование двух форм (парентеральной и пероральной) одного и того же антибиотика, поэтому предпочтение отдается препаратам, имеющим как парентеральную, так и пероральную формы выпуска: кларитромицину, азитромицину, спирамицину, амоксициллину/клавуланату, левофлоксацину, моксифлоксацину [23, 46]. Для принятия решения о смене пути введения АБП необходимо учитывать следующие критерии:

- стойкая нормализация температуры тела (менее 37,5°C при двукратном измерении с интервалом в 8 ч);
- редукция одышки;
- отсутствие нарушений сознания;
- положительная динамика других симптомов;
- отсутствие проблем с желудочно-кишечным трактом, препятствующих всасыванию;
- согласие пациента.

Критерии достаточности АБТ

Одним из ключевых пунктов тактики ведения пациентов с ВП является длительность АБТ, что играет важную роль как с экономической точки зрения, так и с точки зрения снижения вероятности негативных последствий для пациента [38].

Клиническими критериями достаточности АБТ ВП являются:

- температура ниже 37,5°C (в течение 3 дней);
- отсутствие интоксикации;
- отсутствие признаков дыхательной недостаточности;
- отсутствие гнойной мокроты;

- количество лейкоцитов в крови менее 10×10^9 /л, нейтрофилов менее 80%, юных форм менее 6%;
- отсутствие отрицательной рентгенологической динамики.

Следует отметить, что продолжительность лечения до нормализации клинических критериев зависит от ряда факторов: этиологии, тяжести течения, места лечения и т.д. [11]. Ориентировочная продолжительность АБТ представлена в табл. 8 [6].

В случае неразрешения ВП (клинически и/или рентгенологически) в сроки до 4–6 нед можно говорить о затяжном течении пневмонии (медленно разрешающаяся, или затяжная, пневмония).

Среди возможных причин затяжной пневмонии наиболее важны следующие:

- неадекватность АБТ (неправильный эмпирический выбор АБП, неправильный режим дозирования, низкая приверженность пациента назначенной терапии);
- вторичная резистентность микроорганизмов к АБП;
- наличие тяжелой сопутствующей патологии (хроническая обструктивная болезнь легких – ХОБЛ, застойная сердечная недостаточность, злокачественные новообразования, хроническая почечная недостаточность, сахарный диабет, алкоголизм, иммунодефицит);
- большой объем поражения (мультилобарная инфильтрация);
- высоковирулентная микрофлора (*Legionella pneumophila*, *Staphylococcus aureus*, *K. pneumoniae*).

Затяжную пневмонию следует дифференцировать с туберкулезом легких и неинфекционными процессами в легких: новообразованиями легких (первичный рак легких, лимфома и т.д.), поражениями легких при системных заболеваниях (волчаночный и ревматоидный пневмонит, системные васкулиты), иммунопатологическими состояниями (эозинофильная пневмония, облитерирующий бронхолит, идиопатический легочный фиброз), другими заболеваниями (тромбоэмболия легочной артерии, саркоидоз, токсическая пневмопатия и др.).

Литература/References

1. Материалы совещания у Председателя Правительства Российской Федерации Д.А.Медведева в режиме видеоконференции с субъектами Российской Федерации «О проблемах демографической политики». 10 июня 2015 г. / Materialy soveshchaniia u Predsedatelia Pravitel'stva Rossiiskoi Federatsii D.A.Medvedeva v rezhime videokonferentsii s sub'ektami Rossiiskoi Federatsii "O problemakh demograficheskoi politiki". 10 iunija 2015 g. [in Russian]
2. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Доклад о состоянии здоровья населения и организации здравоохранения по итогам деятельности органов исполнительной власти субъектов Российской Федерации за 2014 год. <http://www.rosminzdrav.ru/ministry/programms/> / Ministerstvo zdravookhraneniia Rossiiskoi Federatsii. Doklad o sostoianii zdorov'ia naseleniia i organizatsii zdravookhraneniia po itogam deiatel'nosti organov ispolnitel'noi vlasti sub'ektov Rossiiskoi Federatsii za 2014 god. <http://www.rosminzdrav.ru/ministry/programms/> [in Russian]
3. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Под ред. Л.С.Стречунского, Ю.Б.Белоусова, С.Н.Козлова. М.: Боргес, 2002. / Prakticheskoe rukovodstvo po antiinfektsionnoi khimioterapii. Pod red. L.S.Strachunskogo, Ju.B.Belousova, S.N.Kozlova. M.: Borges, 2002. [in Russian]
4. Стречунский Л.С., Козлов С.Н. Пенициллины, Часть II. Ингибиторзащищенные и комбинированные пенициллины. Клин. антимикробная химиотерапия. 2000; 2 (2). / Strachunskii L.S., Kozlov S.N. Penitsilliny, Chast' II. Ingibitorzashchishchennnye i kombinirovannye penitsilliny. Klin. antimikrobnaiia khimioterapiia. 2000; 2 (2). [in Russian]
5. Христолюбова Е.И. Ошибки диагностики и лечения внебольничных пневмоний. Дис. ... канд. мед. наук. 2006. / Khristoliubova E.I. Oshibki diagnostiki i lecheniia vnebol'nichnykh pnevmonii. Dis. ... kand. med. nauk. 2006. [in Russian]
6. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. и др. Внебольничная пневмония у взрослых. Практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. М., 2010. / Chuchalin A.G., Sinopal'nikov A.I., Kozlov R.S. i dr. Vnebol'nichnaia pnevmoniia u vzroslykh. Prakticheskie rekomendatsii po diagnostike, lecheniiu i profilaktike. M., 2010. [in Russian]

7. Albaum MN, Hill LC, Murphy M et al. Interobserver reliability of the chest radiograph in community-acquired pneumonia. *Chest* 1996; 110: 343–50.
8. Antiviral agents for the treatment and chemoprophylaxis of influenza – recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2011; 60 (1): 1–24.
9. Bartlett JG. The Johns Hopkins Hospital 2002 Guide to Medical Care of Patients With HIV Infection. Tenth Edition, Philadelphia, 2002.
10. Bartlett JG, Dowell SF, Mandell LA et al. Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 347–82.
11. Bruns AH, Oosterheert JJ, El Moussaoui R et al. Pneumonia recovery: discrepancies in perspectives of the radiologist, physician and patient. *J Gen Intern Med* 2010; 25: 203–6.
12. Chalmers JD, Singanayagam A, Hill AT. Predicting the need for mechanical ventilation and/or inotropic support for young adults admitted to the hospital with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2008; 47: 1571–4.
13. Charles PC, Wolfe R, Whitby M et al. SMART-COP: a tool for predicting the need for intensive respiratory or vasopressor support in community acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2008; 47: 375–81.
14. Cilloniz C, Ewig S, Polverino E et al. Microbial aetiology of community-acquired pneumonia and its relation to severity. *Thorax* 2011; 66: 340–6.
15. Cockburn J, Gibberd RW, Reid AL, Sanson-Fisher RW. Determinants of non-compliance with short-term antibiotic regimens. *Br J Med* 1987; 295: 814–8.
16. Eisen SA, Miller DK, Woodward RS et al. The effect of prescribed daily dose frequency on patient medication compliance. *Arch Intern Med* 1990; 150: 1881–4.
17. European Respiratory Society. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Eur Respir J* 2005; 26: 1138–80.
18. Feldman R, Rhew D, Wong J et al. Azithromycin monotherapy for patients hospitalized with community-acquired pneumonia: A 3 1/2-year experience from a veterans affairs hospital. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1718–26.
19. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997; 336: 243–50.
20. Fiumefreddo R, Zaborosky R, Haeuptle J et al. Clinical predictors for Legionella in patients presenting with community acquired pneumonia to the emergency department. *BMC Pulm Med* 2009; 9: 4.
21. Helms CM, Viner JP, Sturm RH et al. Comparative features of pneumococcal, mycoplasma, and Legionnaires' disease pneumonias. *Ann Intern Med* 1979; 90: 543–7.
22. Houck PM, MacLehose RF, Niederman MS et al. Empiric antibiotic therapy and mortality among Medicare pneumonia inpatients in 10 Western States: 1993, 1995, and 1997. *Chest* 2001; 119: 1420–6.
23. Kuzman I, Dakovic-Rode O, Oremus M et al. Clinical Efficacy and Safety of a Short Regimen of Azithromycin Sequential Therapy vs Standard Cefuroxime Sequential Therapy in the Treatment of Community-Acquired Pneumonia: An International, Randomized, Open-Label Study. *Chemotherapy* 2005; 17 (6): 636–42.
24. Lentino J, Krasnicka B. Association between initial empirical therapy and decreased length of stay among veteran patients hospitalized with community acquired pneumonia. *Int J Antimicrob Agents* 2002; 19: 61–6.
25. Lim WS, Baudouin SV, George RC et al. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009. *Thorax* 2009; 64 (Suppl. 3): iii1–55.
26. Lodenkemper R, Gibson GJ, Sibille Y et al. European Lung White Book. The first comprehensive survey on respiratory health in Europe. 2003; p. 34–43.
27. Mandell LA, Marrie TJ, Grossman RE et al. Canadian guidelines for the initial management of community-acquired pneumonia: an evidence-based update by the Canadian Infectious Diseases Society and the Canadian Thoracic Society. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 383–421.
28. American Thoracic Society. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia: Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163 (7): 1730–54.
29. Meehan TP, Fine MJ, Krumholz HM et al. Quality of care, process, and outcomes in elderly patients with pneumonia. *JAMA* 1997; 278: 2080–4.
30. Micek ST, Kollef KE, Reichley RM et al. Health care associated pneumonia and community acquired pneumonia: a single-center experience. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 3568–73.
31. Musher DM, Roig IL, Cazares G et al. Can an etiologic agent be identified in adults who are hospitalized for community-acquired pneumonia: results of a one-year study. *J Infect* 2013; 67: 11–18.
32. Musher D, Thorner A. Community-Acquired Pneumonia. *N Engl J Med* 2014; 371: 1619–28.
33. Paladino JA, Gudgeon LO, Forrest A et al. Cost-effectiveness of IV-to-oral switch therapy: Azithromycin vs cefuroxime with or without erythromycin for the treatment of community-acquired pneumonia. *Chest* 2002; 122 (4): 1271–9.
34. Pavia AT. What is the role of respiratory viruses in community-acquired pneumonia? What is the best therapy for influenza and other viral causes of community-acquired pneumonia? *Infect Dis Clin North Am* 2013; 27: 157–75.
35. Querol-Ribelles JM, Tenias JM, Querol-Borras JM et al. Levofloxacin versus ceftriaxone plus clarithromycin in the treatment of adults with community-acquired pneumonia requiring hospitalization. *Int J Antimicrob Agents* 2005; 25 (1): 75–83.
36. Rozenbaum MH, Pechlivanoglou P, van der Werf TS et al. The role of Streptococcus pneumoniae in community-acquired pneumonia among adults in Europe: a meta-analysis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2013; 32: 305–16.
37. Rubinstein E. Comparative safety of the different macrolides. *Int J Antimicrob Agents* 2001; 18 (Suppl. 1): S71–76.
38. Scalera NM, Jr File TM. Determining the duration of therapy for patients with community-acquired pneumonia. *Curr Infect Dis Rep* 2013; 15: 191–5.
39. Sopena N, Pedro-Botet ML, Sabria M et al. Comparative study of community acquired pneumonia caused by Streptococcus pneumoniae, Legionella pneumophila or Chlamydia pneumoniae. *Scand J Infect Dis* 2004; 36: 330–4.
40. Spellberg B, Stewart W. Mistaken or Malignant? *Clin Infect Dis* 2008; 47: 294.
41. UK Department of Health. Getting ahead of the curve. A strategy for combating infectious diseases. 2002.
42. Uriate S, Molestina R, Miller R et al. Effect of macrolide antibiotics on human endothelial cells activated by Chlamydia pneumoniae infection and tumor necrosis factor- α . *J Infect Dis* 2002; 185: 1631–6.
43. Valencia M, Badia JR, Cavalcanti M et al. Pneumonia severity index class V patients with community-acquired pneumonia: characteristics, outcomes, and value of severity scores. *Chest* 2007; 132: 515–22.
44. Vardakas KZ, Siempos II, Grammatikos A et al. Respiratory fluoroquinolones for the treatment of community-acquired pneumonia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ* 2008; 179 (12): 1269–77.
45. Welker JA, Huston M, McCue JD. Antibiotic timing and errors in diagnosing pneumonia. *Arch Intern Med* 2008; 168: 351–6.
46. Welte T, Petermann W, Schurmann D et al. Treatment with sequential intravenous or oral moxifloxacin was associated with faster clinical improvement than was standard therapy for hospitalized patients with community-acquired pneumonia who received initial parenteral therapy. *Clin Infect Dis* 2005; 41 (12): 1697–705.
47. Welte T, Torres A, Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. *Thorax* 2012; 67: 71–9.
48. WHO, 2008. The global burden of disease: 2004 update.
49. Wiemken T, Kelley R, Ramirez J. Clinical scoring tools: which is best to predict clinical response and long-term outcomes? *Infect Dis Clin North Am* 2013; 27: 33–48.
50. Woodhead M. Community-acquired pneumonia in Europe: Causative pathogens and resistance patterns. *Eur Respir J* 2002; 20: 20–7.
51. Woodhead MA, Macfarlane JT. Comparative clinical and laboratory features of legionella with pneumococcal and mycoplasma pneumonias. *Br J Dis Chest* 1987; 81: 133–9.
52. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2007; 44 (Suppl. 2): S27–

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Кущенко Максим Андреевич – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова, ст. науч. сотр. лаб. клин. фармакологии ФГБУ НИИ пульмонологии. E-mail: mkmed@yandex.ru

Возможности профилактики инфекции дыхательных путей

Г.Л.Игнатова[✉], В.Н.Антонов, О.В.Родионова, И.В.Гребнева

ГБОУ ВПО Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России. 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64

В статье представлены результаты исследования, показывающие проспективную клиническую и экономическую эффективность вакцинопрофилактики конъюгированной пневмококковой вакциной (ПКВ) Превенар® 13 у больных с заболеваниями легких за 2 года.

Материал и методы: в исследование были включены всего 115 пациентов мужского пола, проходивших лечение в ГБУЗ «Областная клиническая больница №4» и Городском пульмонологическом центре г. Челябинска в 2012–2014 гг. Средний возраст исследуемых больных составил 62,09±9,22 года. Всем лицам проведено комплексное клиническое и инструментальное исследование. Степень одышки оценивалась по шкале Медицинского исследовательского центра (Medical Research Consil Scale – MRC). Оценивались частота госпитализаций с обострениями хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), количество пневмоний за 2 года. Для вакцинопрофилактики применялась 13-валентная ПКВ (ПКВ13) Превенар® 13.

Результаты и выводы: у вакцинированных больных с сочетанной патологией происходят достоверное снижение уровня обострений ХОБЛ в 8 раз и вследствие этого уменьшение количества госпитализаций в 4 раза за 2 года. Применение вакцины ПКВ13 позволяет минимизировать издержки системы здравоохранения на лечение лиц с ХОБЛ. При этом экономия бюджета достигает 64% через год после вакцинации, а через 1,5 года – до 73,6%. В то же время применение 23-валентной пневмококковой полисахаридной вакцины было связано со снижением клинической эффективности в течение времени, а возможная экономия бюджетных средств составила 55 и 47% через год и 1,5 года соответственно.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, вакцинопрофилактика.

[✉]igligh@mail.ru

Для цитирования: Игнатова Г.Л., Антонов В.Н., Родионова О.В., Гребнева И.В. Возможности профилактики инфекции дыхательных путей. Consilium Medicum. 2015; 17 (11): 20–24.

Options for prevention of respiratory tract infection

G.L.Ignatova[✉], V.N.Antonov, O.V.Rodionova, I.V.Grebneva

Medical University of South Ural State of the Ministry of Health of the Russian Federation. 454092, Russian Federation, Chelyabinsk, ul. Vorovskogo, d. 64

The article presents the results of studies showing prospective clinical and cost-effectiveness of vaccination for pneumococcal conjugate vaccine (PCV) Prevenar® 13 patients with lung disease for 2 years.

Material and Methods: The study included a total of 115 male patients treated in Regional Clinical Hospital №4 pulmonology and urban center of the city of Chelyabinsk in 2012–2014. The average age of study patients was 62.09±9.22 years. All persons had a comprehensive clinical and instrumental examination. The degree of dyspnea was evaluated on the scale of the Medical Research Centre (Medical Research Consil Scale – MRC). Estimated was the frequency of hospitalization with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD), the number of pneumonia in 2 years. 13-valent PCV (PKV13) Prevenar® 13 was used for vaccination.

Results and conclusions: the vaccinated patients with comorbidity had significant reduction in exacerbations of COPD 8 times and thereby reducing the number of admissions to 4 times in 2 years. The use of the vaccine PKV13 to minimize the costs of the health care system for the treatment of patients with COPD. This saves up to 64% of the budget year after vaccination and in 1.5 years – to 73.6%. At the same time the use of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine was associated with a reduction in clinical efficacy over time, and the possible budget savings amounted to 55 and 47% next year and 1.5 years, respectively.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, vaccination.

[✉]igligh@mail.ru

For citation: Ignatova G.L., Antonov V.N., Rodionova O.V., Grebneva I.V. Options for prevention of respiratory tract infection. Consilium Medicum. 2015; 17 (11): 20–24.

Инфекции дыхательных путей (ДП) – это заболевания, возникающие вследствие попадания бактериальных или вирусных агентов с помощью аэрогенного механизма заражения, т.е. являющиеся контагиозными, поражающие отделы дыхательной системы как первично, так и вторично, сопровождающиеся воспалительными явлениями и характерными клиническими симптомами. Заболеваемость инфекциями верхних ДП (ВДП) и гриппом имеет тенденцию к снижению, особенно выраженную в последние годы (рис. 1) [1, 2].

Начиная с 2004 г., зарегистрированная заболеваемость гриппом не поднималась до уровня 700 случаев заболеваний с впервые установленным диагнозом в расчете на 100 тыс. человек, хотя до этого неизменно составляла несколько тысяч в год. В 2014 г. было учтено наименьшее за период наблюдения количество заболеваний гриппом – 12,8 тыс. человек или 9 – в расчете на 100 тыс. человек постоянного населения, что почти в 8 раз меньше, чем в предшествующем 2013 г. (70 на 100 тыс. человек) [1]. Подобные изменения можно и логично связать с началом массовой ежегодной вакцинации населения противогриппозными вакцинами.

Кроме того, большой вклад в заболеваемость инфекциями дыхательной системы вносят обострения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) [3, 4]. 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 лиц с ХОБЛ [5, 6].

В то же время известным является и факт того, что чаще всего обострения инфекций дыхательной системы связаны с активизацией собственной микрофлоры. Основное значение имеют стрептококк – *Streptococcus pneumoniae* (20–35%) и гемофильная палочка – *Haemophilus influenzae*



(нетипируемые штаммы, 6–26%). Более тяжелые случаи заболеваний чаще связаны со *S. pneumoniae*. Гораздо реже причиной обострений становятся *Moraxella catarrhalis* (и другие грамотрицательные бактерии, 0–24%), *Streptococcus pyogenes* (1–3%; до 20% у детей), *Staphylococcus aureus* (0–8%), анаэробы (0–10%). Роль грамотрицательных бактерий (*Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Proteus* spp., *Enterobacter* spp., *Citrobacter*) минимальна, но возрастает при нозокомиальном инфицировании, а также у пациентов с иммуносупрессией и больных, получавших повторные курсы антибактериальной терапии [3, 4].

Экономическая составляющая вакцинопрофилактики

В настоящее время особое значение приобретают социально-экономические аспекты ведения больных. Расходы на лечение инфекций ВДП и его осложнений в мире ежегодно составляют около 14,6 млрд дол. США [7, 8]. В России экономические потери оцениваются более чем в 10 млрд руб. в год [8]. Еще более значительные расходы связаны с ведением пациентов с ХОБЛ. В развитых странах общие экономические затраты, связанные с ХОБЛ, в структуре легочных заболеваний занимают 2-е место после рака легких и 1-е место 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 пациента 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 приходится на 10% пациентов с тяжелым течением заболевания. Наибольший экономический ущерб приносит терапия 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. [8]. 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 [3, 4, 8]. Самыми частыми причинами обострений ХОБЛ являются бактериальные, вирусные инфекции и атмосферные поллютанты [1], однако причины примерно 20–30% случаев обострений установить не удастся. Среди бактерий при обострении ХОБЛ наибольшую роль играют *S. pneumoniae*, нетипируемые *H. influenzae* и *M. catarrhalis* [3, 4, 9, 10].

Учитывая полученные данные по снижению заболеваемости от гриппа, после вакцинопрофилактики можно ожидать существенного сокращения (с 61,6 до 5,2 млрд руб. в год) прямых затрат при вакцинации лиц с бактериальными обострениями, в частности, у пациентов с ХОБЛ [1, 7]. 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 [4, 11, 12] (класс рекомендаций: 1, уровень доказательности: А).

Проведение иммунопрофилактики, в том числе у взрослых, в РФ регламентируется Федеральным законом от 17 сентября 1998 г. №157-ФЗ «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней» и Календарем профилактических прививок РФ, Приказ Минздрава России от 21 марта 2014 г. №125н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям». С 2014 г. в Нацио-

нальный календарь профилактических прививок введена вакцинация против пневмококковой инфекции пневмококковыми конъюгированными вакцинами (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. Особую актуальность это приобретает в свете последних изменений возрастных ограничений 13-валентной ПКВ (ПКВ13). В соответствии с решением Департамента государственного регулирования обращения лекарственных средств от 20 сентября 2015 г. Превенар® 13 может применяться с 2 мес жизни и далее без ограничения по возрасту.

Проведенные эпидемиологические исследования [14, 15] продемонстрировали значимость серотипов 3, 6А и 19А как возбудителей заболеваний у детей и взрослых в РФ. Это обусловило выбор ПКВ13 для массовой иммунизации детей в России как содержащего актуальные антигены препарата, позволяющего обеспечить максимальную эффективность иммунизации.

По данным эпидемиологических исследований, в России ПКВ13 перекрывает до 64% серотипов пневмококка, вызывающие менингиты, до 85% тяжелых пневмоний у взрослых [7, 14, 16]. Вакцинация ПКВ13 по сравнению с вакцинами предыдущего поколения (полисахаридными неконъюгированными) имеет следующие преимущества: высокая иммуногенность (выработка антител с высокой опсонифагоцитарной активностью, формирование иммунной памяти), отсутствие гипореспонсивности, доказанная эффективность против неинвазивных пневмоний у взрослых, однократное введение и длительность защиты, снижение носительства [12]. В Городском пульмонологическом центре г. Челябинска иммунизация вакциной Превенар® 13 началась с 2012 г.

Целью исследования было оценить проспективную эффективность вакцинопрофилактики ПКВ13 – Превенар® 13 у лиц с ХОБЛ и другими заболеваниями ДП за 2 года.

Материал и методы

В исследование всего были включены 115 пациентов мужского пола, проходившие лечение в ГБУЗ «Областная клиническая больница №4» и Городском пульмонологическом центре г. Челябинска в 2012–2014 гг. Диагноз ХОБЛ выставлялся на основании критериев постановки диагноза GOLD-2011 [5]. Средний возраст исследуемых групп составил 62,09±9,22 года.

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 эхосканере 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. У пациентов с ХОБЛ проведен тест САТ, отражающий общее самочувствие и влияние ХОБЛ на жизнь больных, результаты выражены в баллах от 0 до 40. Оценивались частота госпитализаций с обострениями ХОБЛ, а также развития пневмоний.

Для вакцинопрофилактики использовалась ПКВ13 – Превенар® 13. Оценивалась 2-летняя проспективная эффективность вакцинации в предыдущих группах исследования – у лиц с ХОБЛ, бронхоэктатической болезнью (БЭБ) и БА.

- 1-я – с ХОБЛ (n=31), средний возраст 63,3 года;
- 2-я – с БЭБ (n=10), средний возраст 55,6 года;
- 3-я – с ХОБЛ и БА (n=26), средний возраст 60,9 года.

Эффективность вакцинации ПКВ13 оценена через 2 года после вакцинации по параметрам:

- степень одышки (баллы);
- общее самочувствие;
- количество мокроты (мл);
- интенсивность кашля (баллы);
- изменение параметров функции внешнего дыхания;
- частота обострений заболеваний и развития пневмоний.

Для статистической обработки полученных результатов использовались программа Statistica для Windows 7, а также t-test с неравными дисперсиями 3-хвостовой. При анализе связей внутри групп применялся линейный парный коэффициент корреляции Пирсона.

Результаты и обсуждение

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 высокоспецифичные иммуноглобулины (Ig) G, и формированием В-клеток иммунной памяти.

При первом столкновении иммунной системы со специфическим антигеном (полисахаридно-белковым конъюгатом вакцины) развиваются и гуморальный, и клеточный иммунный ответы. 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 действенностью в уничтожении антигена (пневмококка вакцинного серотипа).

Эффективность ПКВ13 у взрослых также доказана в самом крупномасштабном исследовании результативности пневмококковых вакцин у взрослых – CAPITA (85 тыс. участников) с высоким уровнем доказательности: А; класс рекомендаций: I [16]. В данном исследовании вакцина Превенар® 13 продемонстрировала:

- 45,6% (доверительный интервал – ДИ 21,8–62,5%) – эффективность в профилактике первого эпизода внебольничной пневмонии, вызванной вакцин-специфичными серотипами, включая инвазивные и неинвазивные случаи;
- 45% (ДИ 14,2–65,3%) – эффективность в отношении первого эпизода неинвазивной пневмококковой ВП, вызванной вакцин-специфичными серотипами;
- 75% (ДИ 41,4–90,8%) – эффективность относительно первого эпизода инвазивной пневмококковой инфекции, вызванной вакцин-специфичными серотипами.

В нашем исследовании представлены данные, показывающие клиническую и экономическую эффективность вакцинопрофилактики у лиц с разными заболеваниями дыхательной системы, полученные за 2 года наблюдения (табл. 1).

Как видно из приведенных данных, за прошедшие после вакцинации 2 года тенденции по сохранению положительной клинической симптоматики в группах больных сохранились. Те же изменения характерны для показателей частоты обострений, госпитализаций и развития пневмоний, которые приведены в табл. 2.

У больных 1 и 3-й групп проведен опрос по шкале САТ. Как видно из представленных результатов (табл. 3), первоначальная оценка общего самочувствия по САТ соответствовала сильному влиянию ХОБЛ на жизнь пациентов. Причем у лиц с сочетанной патологией ХОБЛ и БА это влияние было достоверно выше.

В первый год после вакцинации показатель опросника САТ снизился, но не достиг критериев достоверности. При 2-летнем наблюдении пациенты отметили значительное уменьшение симптоматики и улучшение качества жизни. Оценочный балл САТ снизился до умеренного влияния и имел тенденцию к достоверности по сравнению с исходными показателями.

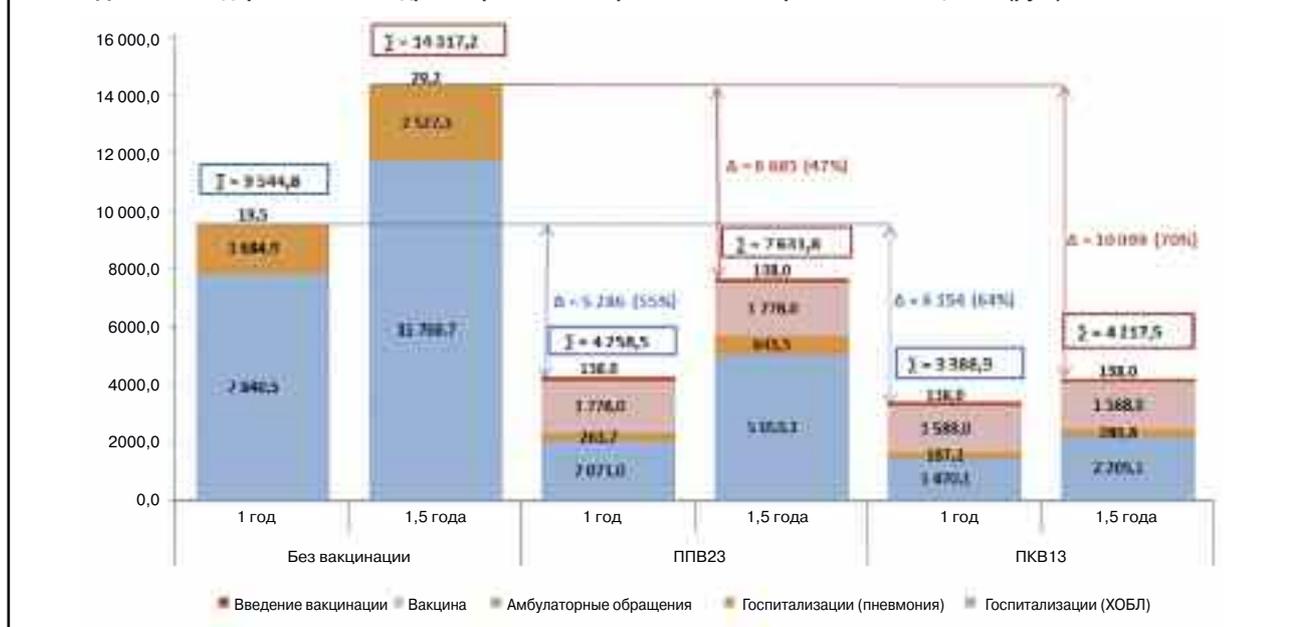
Таблица 1. Показатели клинической симптоматики у пациентов с ХОБЛ, БА и БЭБ за 2 года

Группа	Число пациентов	Степень одышки, баллы			Количество мокроты, мл			Интенсивность кашля, баллы			Достоверность различий, p
		до вакцинации	после вакцинации		до вакцинации	после вакцинации		до вакцинации	после вакцинации		
			1 год	2 год		1 год	2 год		1 год	2 год	
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
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 2. 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 год	2 год			1 год	2 год			1 год	2 год
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

Рис. 2. Динамика издержек системы здравоохранения на терапию ХОБЛ в пересчете на 1 пациента (руб.).



Экономическая оценка применения пневмококковых вакцин

На основании полученных данных о сокращении частоты обострений ХОБЛ, заболеваемости пневмонией и количества госпитализаций была оценена экономическая эффективность применения ПКВ13 в Челябинской области. Так, согласно полученным данным, ежегодное количество обострений ХОБЛ составляет 71 эпизод на 115 (61,73%) пациентов в год, включая 64 (55,65% больных) эпизода госпитализации по причине обострений ХОБЛ и 7 (6%) эпизодов амбулаторных обращений. Также отмечалось 9 (7,8%) эпизодов госпитализации на фоне заболевания пневмонией. В то же время, согласно тарифному соглашению территориального отделения обязательного медицинского страхования Челябинской области от 27 января 2015 г., стоимость одного законченного случая стационарного лечения ХОБЛ составляет 16 416 руб., аналогичная стоимость законченного случая терапии пневмонии достигает 25 086 руб. Расходы на одно амбулаторное посещение врача-пульмонолога составляют 138 руб., при этом лечение 1 эпизода обострения ХОБЛ в среднем требует 2,7 амбулаторных посещения врача.

Таким образом, на основании представленных данных, средняя стоимость лечения каждого пациента с ХОБЛ в Челябинской области составляет 9544,8 руб. в год, включая 7840,5 и 1684,9 руб. – на фоне развития эпизодов стационарного лечения больного (по причине ХОБЛ и пневмонии соответственно) и в среднем 19,5 руб. в пересчете на одного больного – стоимость амбулаторно-поликлинического лечения (рис. 2).

Необходимо отметить, что, согласно статистическим данным ГБУЗ «ОКБ №4» Челябинской области, число пациентов с ХОБЛ в регионе достигает 27 600, таким образом, ежегодные издержки региональной системы здравоохра-

нения на борьбу с обострениями данной нозологии могут достигать 263,4 млн руб.

В то же время вакцинация с применением лекарственного средства ПКВ13 позволяет сократить количество обострений в 5,1 раза (до 10,5% или 14 эпизодов) после первого года вакцинации и в 5,9 раза (до 8,9% или 12 эпизодов) через 2 года после вакцинации. При этом количество госпитализаций снизится в 5,3 раза (до 12 эпизодов в год), а число пневмоний – в 9 раз. Учитывая представленные данные о стоимости госпитализаций и амбулаторно-поликлинических обращений, а также стоимость вакцинации (составившую, согласно результатам торгов в 2015 г., 1588 руб. за 1 дозу ПКВ13), была оценена возможная экономия бюджетных средств на фоне вакцинации лиц с ХОБЛ, достигаемая за счет сокращения количества обострений заболевания и госпитализаций больных. Установлено, что суммарные расходы системы здравоохранения в пересчете на одного пациента с ХОБЛ могут составить 3388,9 руб. после первого года на фоне вакцинации и 5046,2 руб. – после 2 лет, при этом сумма затрат на лечение и вакцинацию 27 600 пациентов ХОБЛ в Челябинской области могут составить 139,3 млн руб. в течение 2 лет, сократившись на 387,6 млн руб. или 73,6%.

Аналогичным образом была оценена возможная экономия ресурсов системы здравоохранения на фоне вакцинации ППВ23. Так, на кафедре терапии, фтизиопульмонологии и профпатологии Уральской государственной медицинской академии дополнительного образования (Челябинск) в 2004 г. была изучена эффективность полисахаридной 23-валентной пневмококковой вакцины (Пневмо 23) у 243 пациентов с хроническим простым бронхитом и ХОБЛ I и II стадии, работающих на крупном промышленном предприятии. Частота обострений ХОБЛ через 12 мес уменьшилась в 3,6 раза. При наблюдении за пациентами в дальнейшем отмечалось снижение эффективности вакци-

Таблица 3. Динамика теста САТ за 2 года

Группа	Число пациентов	Общее самочувствие, баллы			Достоверность различий, p
		до вакцинации	после вакцинации		
			1 год	2 год	
1	2	3	4		
1-я (ХОБЛ)	31	28,34±0,52	23,36±0,64	18,18±0,31	p3-1<0,05
3-я (ХОБЛ и БА)	26	29,29±0,61	24,38±0,62	19,65±0,26	p3-1<0,05

нации – через 1,5 года количество обострений сократилось лишь в 2,5 раза. В последующие годы результативность вакцинации была еще менее выражена, в связи с чем требовалась повторная вакцинация пневмококковой вакциной, что и было произведено у этих больных через 5 лет. Учитывая представленные данные, при оценке экономической эффективности применения ППВ23 учитывали, что доля госпитализаций, по аналогии с ПКВ13, сократится в 3,6 раза через год после вакцинации и в 2,5 раза – через полтора года, составив 17 и 24 эпизодов на 134 больных соответственно. В итоге проведенный нами анализ стоимости вакцинации с применением ППВ23 и лечения обострений ХОБЛ продемонстрировал, что в данном случае сумма затрат на лечение и вакцинацию 1 больного составит 4258,5 руб. в год, включая: 2334,6 и 7,8 руб. – стоимость стационарного и амбулаторно-поликлинического лечения соответственно; 1778 руб. – стоимость одной дозы ППВ23, определенную на основании результатов конкурсных торгов в 2015 г.; 138 руб. – проведение вакцинации или 7631,8 руб. – через 1,5 года после вакцинации ППВ23 (см. рис. 2). Установлено, что применение ППВ23 для вакцинации 27 600 больных в Челябинской области позволит сократить необходимый объем бюджета до 210,6 млн руб. за 1,5 года, что на 184,5 (46,7%) млн руб. меньше по сравнению с отсутствием вакцинации, но в то же время – на 94,2 млн руб. выше, чем аналогичные расходы после вакцинации с применением ПКВ13.

Двухлетние наблюдения позволяют с достаточной степенью уверенности говорить о положительном влиянии ПКВ на динамику состояния пациентов с бактериальными обострениями заболеваний дыхательной системы. Прежде всего это выражается в субъективном улучшении, но в то же время подтверждается объективными критериями.

Выводы

1. Вакцинация ПКВ13 пациентов с ХОБЛ приводит к снижению частоты и длительности обострений, уменьшению частоты развития пневмоний с тенденцией сохранения результатов в течение 2 лет наблюдения.
2. Применение вакцины Превенар® 13 (ПКВ13) позволяет минимизировать издержки системы здравоохранения на лечение пациентов с ХОБЛ. При этом экономия бюджета достигает 64% через год после вакцинации, а через 1,5 года – до 73,6%. В то же время применение полисахаридной вакцины (ППВ23) было связано со снижением клинической эффективности в течение времени, а возможная экономия бюджетных средств составит 55 и 47% через год и 1,5 года соответственно.

Литература/References

1. Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации за январь-декабрь 2014 г. (по данным формы №1 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях»). Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 17.01.2015 г. http://rosпотребнадзор.ru/activities/statistical-materials/statistic_details.php?ELEMENT_ID=2938 / Infektsionnaya zabolevaemost' v Rossiiskoi Federatsii za ianvar'-dekabr' 2014 g. (po dannym formy №1 "Svedeniia ob infektsionnykh i parazitarnykh zabolevaniiax"). Federal'naiia sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitel'ei i blagopoluchiiia cheloveka, 17.01.2015 g. http://rosпотребнадзор.ru/activities/statistical-materials/statistic_details.php?ELEMENT_ID=2938 [in Russian]
2. Росийский статистический ежегодник. М., 2014. <http://www.gks.ru> / Rossiiskii statisticheskii ezhegodnik. M., 2014. <http://www.gks.ru> [in Russian]
3. Авдеев С.Н. Антибактериальная терапия обострений хронической обструктивной болезни легких. Consilium Medicum. Болезни органов дыхания (Прил.). 2014; с. 10–4. / Avdeev S.N. Antibakterial'naiia terapiia obostrenii khronicheskoi ob-
4. Avdeev S.N. Infektsionnoe obostrenie KHOBL: algoritm lecheniia. Farmateka. 2012; 11: 48–53. / Avdeev S.N. Infektsionnoe obostrenie KhOBL: algoritm lecheniia. Farmateka. 2012; 11: 48–53. [in Russian]
5. 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'naiia strategiia diagnostiki, lecheniia i profilaktiki khronicheskoi obstruktivnoi bolezni legkikh (peresmotr 2011 g.). Per. s angl. Pod red. A.S.Belevskogo. M.: Rossiiskoe respiratornoe obshchestvo, 2012. [in Russian]
6. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (GOLD) 2015. <http://www.goldcopd.org>
7. Крысанов И.С. Анализ стоимости хронической обструктивной болезни легких в Российской Федерации. Качественная клин. практика. 2014; 2: 51–6. / Krysanov I.S. Analiz stoimosti khronicheskoi obstruktivnoi bolezni legkikh v Rossiiskoi Federatsii. Kachestvennaia klin. praktika. 2014; 2: 51–6. [in Russian]
8. 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]
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. Serotipovaiia kharakteristika shtammov *S. pneumoniae* v Moskve. Epidemiologiia i vaksinoprofilaktika. 2014; 1 (74): 90–7. [in Russian]
10. Harrison I.H. Prospects for vaccine prevention of meningococcal infection. Clin Microbiol Rev 2006; 19 (1): 142–64.
11. Игнатова Г.Л., Антонов В.Н., Родионова О.В. Нарушения функции внешнего дыхания при сочетанном течении ХОБЛ и ИБС. Consilium Medicum. 2014; 16 (11): 28–32. / Ignatova G.L., Antonov V.N., Rodionova O.V. Narusheniia funktsii vneshnego dykhaniiia pri sochetannom techenii KhOBL i IBS. Consilium Medicum. 2014; 16 (11): 28–32. [in Russian]
12. Игнатова Г.Л., Блинова Е.В., Родионова О.В. Вакцинация конъюгированной пневмококковой вакциной пациентов с хронической бронхолегочной патологией: клиническая и экономическая эффективность. Consilium Medicum. 2014; 16 (3): 27–31. / Vaksinatitsiia kon'iugirovannoi pnevmokokkovoi vaksinoi patsientov s khronicheskoi bronkhologochnoi patologiei: klinicheskaiia i ekonomicheskaiia effektivnost'. Consilium Medicum. 2014; 16 (3): 27–31. [in Russian]
13. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21 марта 2014 г. №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 zdoravookhraneniia Rossiiskoi Federatsii ot 21 marta 2014 g. №125n «O natsional'nom kalendar'e profilakticheskikh privivok i kalendar'e 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*, вызывающие ведущие нозологические формы пневмококковых инфекций. Журн. инфектологии. 2013; 5 (4): 35–41. / Lobzin Yu.V., Sidorenko S.V., Kharit S.M. i dr. Serotipy *Streptococcus pneumoniae*, vyzvaiaushchie vedushchie nozologicheskie formy pnevmokokkovykh infektsii. Zhurn. infektologii. 2013; 5 (4): 35–41. [in Russian]
15. Tomczyk S, Bennett NM. 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.
16. <https://www.pfizer.ru/news/for-the-media/press-releases/press-releases-all/prevenar-adults>
17. Зыков К.А., Соколов Е.И. Новая классификация хронической обструктивной болезни легких: новые возможности или новые проблемы? Consilium Medicum. 2013; 15 (5). / Zykov K.A., Sokolov E.I. Novaiia klassifikatsiia khronicheskoi obstruktivnoi bolezni legkikh: novye vozmozhnosti ili novye problemy? Consilium Medicum. 2013; 15 (5). [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Игнатова Галина Львовна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии ФДЛО ГБОУ ВПО ЮУГМУ. E-mail: iglign@mail.ru
 Антонов Владимир Николаевич – канд. мед. наук, доц. каф. терапии ФДЛО ГБОУ ВПО ЮУГМУ. E-mail: ant-vn@yandex.ru
 Родионова Ольга Васильевна – канд. мед. наук, доц. каф. терапии ФДЛО ГБОУ ВПО ЮУГМУ. E-mail: olgalim0505@mail.ru
 Гребнева Ирина Викторовна – канд. мед. наук, доц. каф. терапии ФДЛО ГБОУ ВПО ЮУГМУ. E-mail: grebnviv@mail.ru

Обострение хронической обструктивной болезни легких: выбор эмпирической антибиотикотерапии

В.Ю.Батурова^{✉1}, А.Г.Малявин²

¹ГБУЗ Городская клиническая больница №1 им. Н.И.Пирогова Департамента здравоохранения г. Москвы. 119049, Россия, Москва, Ленинский пр-т, д. 8;
²ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Обострения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) имеют важное прогностическое значение для течения заболевания. Большинство обострений являются инфекционно-зависимыми, причем преимущественное этиологическое значение играют респираторные вирусы, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae*, а также *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterobacteriaceae* у клинически и социальными факторами риска. Эмпирическое назначение антибактериального препарата при обострении ХОБЛ основано на тяжести обострения и стратификации риска инфицирования полирезистентными возбудителями. Оптимальными антибактериальными препаратами для лечения среднетяжелого обострения у пациентов, не нуждающихся в госпитализации, оказываются амоксициллин/клавуланат и респираторные фторхинолоны.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, обострение, респираторная инфекция, эмпирическая антибактериальная терапия, стратификация риска, амоксициллин/клавуланат.

✉verabaturova@gmail.com

Для цитирования: Батурова В.Ю., Малявин А.Г. Обострение хронической обструктивной болезни легких: выбор эмпирической антибиотикотерапии. Consilium Medicum. 2015; 17 (11): 25–30.

Exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: the choice of empirical antibiotic therapy

V.Yu. Baturova^{✉1}, A.G. Maliavin²

¹N.I.Pirogov City Clinical Hospital №1 of the Department of Health of Moscow. 119049, Russian Federation, Moscow, Leninskii pr-t, d. 8;
²A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127473, Russian Federation, Moscow, ul. Delegatskaia, d. 20, str. 1

Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD) have a dramatic influence on further COPD course and prognosis. The majority of COPD are associated with respiratory tract infection, with predominant etiology of respiratory viruses, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae*, as well as *Pseudomonas aeruginosa* and *Enterobacteriaceae* in patients with severe and concomitant disease. Empiric antimicrobial treatment is based on exacerbation severity and patient's risk stratification, which refers to multi-resistant microbial agenda. Amoxicillin/clavulanate and respiratory quinolones appear to be an optimal choice for out-patients with moderate AECOPD.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, acute exacerbation, respiratory tract infection, empiric antimicrobial therapy, risk stratification, amoxicillin/clavulanate.

✉verabaturova@gmail.com

For citation: Baturova V.Yu., Maliavin A.G. Exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: the choice of empirical antibiotic therapy. Consilium

Обострением хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), согласно определению, предлагаемому экспертами The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), называют ухудшение симптомов заболевания продолжительностью не менее 24 ч, по своей выраженности выходящее за рамки «привычной» суточной вариабельности [21]. Как правило, обострение ХОБЛ сопровождается как минимум одним из следующих явлений: 1) усиление и/или учащение приступов кашля; 2) увеличение продукции и/или усиление гнойности мокроты; 3) усиление одышки. Синдром системной воспалительной реакции, ухудшение вентиляционной функции, нарушение витальных функций (тахипноэ, гипоксемия, гемодинамическая реакция) присутствуют не всегда [3, 21, 39]. Вместе с тем значимое усиление бронхиальной обструкции, развитие или обострение дыхательной недостаточности ассоциированы с более плохим прогнозом и более высокой летальностью. По K.Goepnewegen и соавт. (2003 г.) госпитальная летальность у пациентов с обострением, требовавших госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии по поводу острой дыхательной недостаточности, была существенно выше, чем у лиц, получавших лечение в обычной палате (35% по сравнению с 23%) [20]. В более раннем популяционном исследовании A.Connors и соавт. (1996 г.) сообщается, что у госпитализированных по поводу обострения ХОБЛ пациентов госпитальная летальность достигает 11%, 1-летняя летальность – 43%, а 2-летняя – 49% [12].

По данным разных авторов, от 70 до 80% обострений ХОБЛ ассоциированы с респираторными инфекциями

[45]. Неинфекционные причины включают ингаляции поллютантов, острые неинфекционные заболевания или обострение сопутствующих заболеваний или иммобилизацию [45].

Этиология инфекционно-зависимых обострений ХОБЛ

В этиологической структуре инфекционных причин обострения ХОБЛ доминируют вирусные и бактериальные инфекции, в то время как атипичные бактерии и грибы играют второстепенную роль [48, 49].

Вирусные инфекции

Вирусы обнаруживаются в случае 1/3 обострений с использованием культурологических, серологических и методов диагностики при помощи полимеразной цепной реакции (ПЦР). Наиболее часто вирусами, ассоциированными с обострением ХОБЛ, являются риновирусы [47], реже выявляются вирус гриппа, парагриппа, коронавирус и аденовирус [21, 23, 28, 38, 42, 47, 55, 60]. Респираторный синцитиальный вирус и метапневмовирус человека у иммунокомпетентных пациентов встречаются редко [17, 24]. Следует отметить, что идентификация вируса в образце бронхиального секрета у пациента с ХОБЛ может не быть связана с обострением и не служить его этиологическим фактором. Существуют данные, что респираторные вирусы по данным ПЦР-диагностики имеют вплоть до 15% асимптоматичных пациентов с ХОБЛ [21, 38, 42, 47]. Исключение в данном случае

составляет вирус гриппа, чье бессимптомное носительство не описано.

Механизмы, по которым вирусы индуцируют обострение ХОБЛ, изучены достаточно подробно. Инвазия вируса в эндотелиоциты респираторного тракта вызывает их повреждение, стимуляцию мускариновых рецепторов [37], индукцию воспалительных медиаторов [27] и миграцию эозинофилов в дыхательные пути [38], что приводит как к гиперреактивности последних и активизации бронхиальной секреции, так и к развитию системной воспалительной реакции.

Бактериальные инфекции

По-видимому, бактериальные инфекции служат причиной от 1/3 до 1/2 всех обострений ХОБЛ. Наиболее часто при микробиологическом исследовании эндобронхиального аспирата у пациентов с обострением ХОБЛ обнаруживаются *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* и *Streptococcus pneumoniae* [6, 15, 30, 36, 43, 56]. Также изолируются *Pseudomonas aeruginosa* и бактерии рода *Enterobacteriaceae*, особенно у пациентов с тяжелым нарушением вентиляционной функции, частыми обострениями заболевания или часто нуждающихся в госпитализации [18, 52]. Обострения ХОБЛ прочно ассоциированы с приобретением «нового» штамма *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *S. pneumoniae* или *P. aeruginosa* [31, 32–34, 36, 51]. Таким образом, принято считать, что инвазия «свежего» бактериального штамма играет центральную роль в патогенезе инфекционно-зависимого обострения ХОБЛ. Предположение, что развитие обострения обусловлено присоединением «нового» штамма бактерий, пришло на смену более ранней теории, согласно которой причиной обострения является увеличение титра колонизирующих респираторный тракт бактерий [50]. Данное предположение подтверждается следующими наблюдениями:

1. Обострения, связанные с «новым» бактериальным штаммом, ассоциированы с более сильным гуморальным иммунным ответом. S.Sethi и соавт. (2004 г.) показали, что обострение, связанное с «новым» штаммом *H. influenzae*, было ассоциировано с более высокими титрами специфических антител по сравнению с обострением у пациентов с предсуществовавшим штаммом *H. influenzae* [48].
2. Обострения, связанные с «новым» бактериальным штаммом, ассоциированы с более сильной воспалительной реакцией, по данным S.Sethi и соавт. (2008 г.), проявляющейся более высокой нейтрофилией эндобронхиального секрета [49].
3. Разрешение бронхиального воспаления и клинических симптомов обострения ХОБЛ ассоциировано с эрадикацией патогена из мокроты [11]. R.Wilson и соавт. (2012 г.) в популяционном исследовании показывают, что отсутствие бактериальной эрадикации к концу курса антибактериальной терапии (АБТ) ассоциировано с отсутствием клинического эффекта [63].

Атипичные возбудители

Данные о роли атипичных бактериальных инфекций в обострении ХОБЛ расходятся у разных авторов. Это обусловлено, по-видимому, неоднородными критериями диагностики обострения и этиологической диагностики инфекции. По данным источников со строгой методологией исследования (исключение внебольничной пневмонии, определение положительной бактериологической культуры при титре колонизации 10^4 и выше), заболеваемость *Chlamydia pneumoniae* при обострении ХОБЛ достигает от 3 до 5%; в то время как заболеваемость *Mycoplasma pneumoniae* и *Legionella* spp. оказывается еще ниже [7, 9, 55].

Микстинфекции (вирусы плюс бактерии)

В настоящее время микстинфекции вызывают повышенный интерес как этиологические агенты обострений

ХОБЛ. A.Pari и соавт. (2006 г.) показали, что значение вирусных бактериальных и микстинфекций (вирусы плюс бактерии) в этиологической структуре обострений ХОБЛ равноценно [38]. Вместе с тем авторы подчеркивают, что наличие смешанной инфекции ассоциировано с большей тяжестью обострения, а именно степени вентиляционных нарушений и продолжительности госпитализации [38]. T.Wilkinson и соавт. (2006 г.) на выборке амбулаторных пациентов с обострением ХОБЛ продемонстрировали, что микстинфекция ассоциирована с более выраженным снижением объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁), большей микробной нагрузкой и более выраженным системным воспалением [62].

Этиологическая диагностика обострений ХОБЛ

По классическим канонам проведения АБТ до ее назначения необходимо провести этиологическую диагностику с использованием топического материала (моча, кровь, ликвор, мокрота и т.п.) с последующим назначением антибиотиков широкого спектра действия и коррекцией терапии по результатам микробиологического исследования. Вместе с тем рутинная этиологическая диагностика у пациентов с ХОБЛ проводится далеко не всегда, поскольку образцы мокроты не являются надежными, а серологические и молекулярные методы диагностики громоздки, дорогостоящи и не всегда доступны [51]. Более распространенным в настоящее время является стратификационный подход к АБТ, согласно которому пациент по совокупности анамнестических, клинико-лабораторных и функциональных характеристик относится к категории риска инфицирования полирезистентными возбудителями.

Окраска мокроты по Граму и микробиологическое исследование мокроты являются традиционными, общедоступными, но не всегда приемлемыми методами этиологической диагностики обострений ХОБЛ, связанных с бактериальной инфекцией, по следующим причинам:

1. Неоднократно демонстрировалось, что данные окраски мокроты по Граму и результаты ее микробиологического исследования при обострении и стабильном течении ХОБЛ зачастую оказываются идентичными [23]. Иными словами, данные способы диагностики не позволяют дифференцировать патогенную и сапрофитную флору.
2. Наиболее «типичные» для обострения ХОБЛ бактериальные возбудители (*H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *S. pneumoniae*) нередко плохо изолируются из спонтанно откашливаемой мокроты, приводя к ложноотрицательным результатам. Так, в исследовании T.Murphy и соавт. (2007 г.) показано, что у ряда пациентов с обострением ХОБЛ с культурологически негативной мокротой в тех же образцах мокроты обнаруживается штамм-специфическая ДНК *H. influenzae* [32]. Кроме того, авторы отмечают, что *H. influenzae* часто ошибочно принимается за *Haemophilus haemolyticus*, как известно, не являющийся патогеном [32].

С учетом данных известных ограничений рекомендации GOLD начиная с 2007 г. не включают в перечень обязательных при обострении ХОБЛ исследований микроскопическое и микробиологическое исследование спонтанно откашливаемой мокроты [20]. Исключением служат пациенты с высоким риском полирезистентной бактериальной инфекции и/или случаи неэффективности инициальной АБТ [20].

Гнойность мокроты

Степень гнойности мокроты является важным, хоть и до известной степени субъективным, индикатором бактериальной инфекции у пациентов с обострением ХОБЛ. В одном пилотном исследовании с участием 40 пациентов с обострением ХОБЛ значимо большее количество пациентов с мокротой гнойного характера имели бактериальную

инфекцию дыхательных путей по сравнению с лицами со слизистой мокротой (77% по сравнению с 6%) [56]. Гнойный характер мокроты имеет сильную корреляцию с бактериальным титром и степенью нейтрофилии [58].

ПЦР-диагностика

Диагностические панели ПЦР разрабатывались для возможности диагностики вирусной инфекции, причем для нескольких возбудителей одновременно. В референсной лаборатории комплексная ПЦР-диагностика спонтанно откашливаемой мокроты занимает всего 2–3 ч [8, 10, 19, 25, 40]. С помощью ПЦР-диагностики возможно определение вирусов гриппа, аденовируса, парагриппа, респираторного синциатального вируса, метапневмовируса человека, коронавируса или риновируса [8].

Прокальцитонин и С-реактивный белок

Строго говоря, определение данных параметров системного воспаления не относится к этиологической диагностике микробного агента. Так, прокальцитонин является белком-предшественником кальцитонина, синтезируемого в С-клетках щитовидной железы. Наличие бактериальных токсинов является up-регулятором синтеза прокальцитонина, ввиду чего его сывороточная концентрация повышается при бактериальной инфекции. Увеличение уровня прокальцитонина может способствовать принятию решения об инициации и безопасном прекращении АБТ у пациентов с инфекциями разных локализаций. В метаанализе P.Schuetz и соавт. (2012 г.) было показано, что использование прокальцитонинового теста для назначения АБТ было ассоциировано со снижением применения антибиотиков без сопутствующего роста смертности или количества случаев неэффективного лечения во всех типах

отделений (амбулатория, реанимация и т.д.) и у пациентов с любым типом респираторной инфекции, в том числе с обострением ХОБЛ [46]. С другой стороны, в исследовании N.Soler и соавт. (2012 г.) с участием больных с обострением ХОБЛ прокальцитонин продемонстрировал низкую степень корреляции с гнойностью мокроты, тогда как С-реактивный белок, напротив, коррелировал с ней [56]. Диагностическая ценность биомаркеров системного воспаления в терапии инфекционно-зависимых обострений ХОБЛ является предметом активных научных исследований.

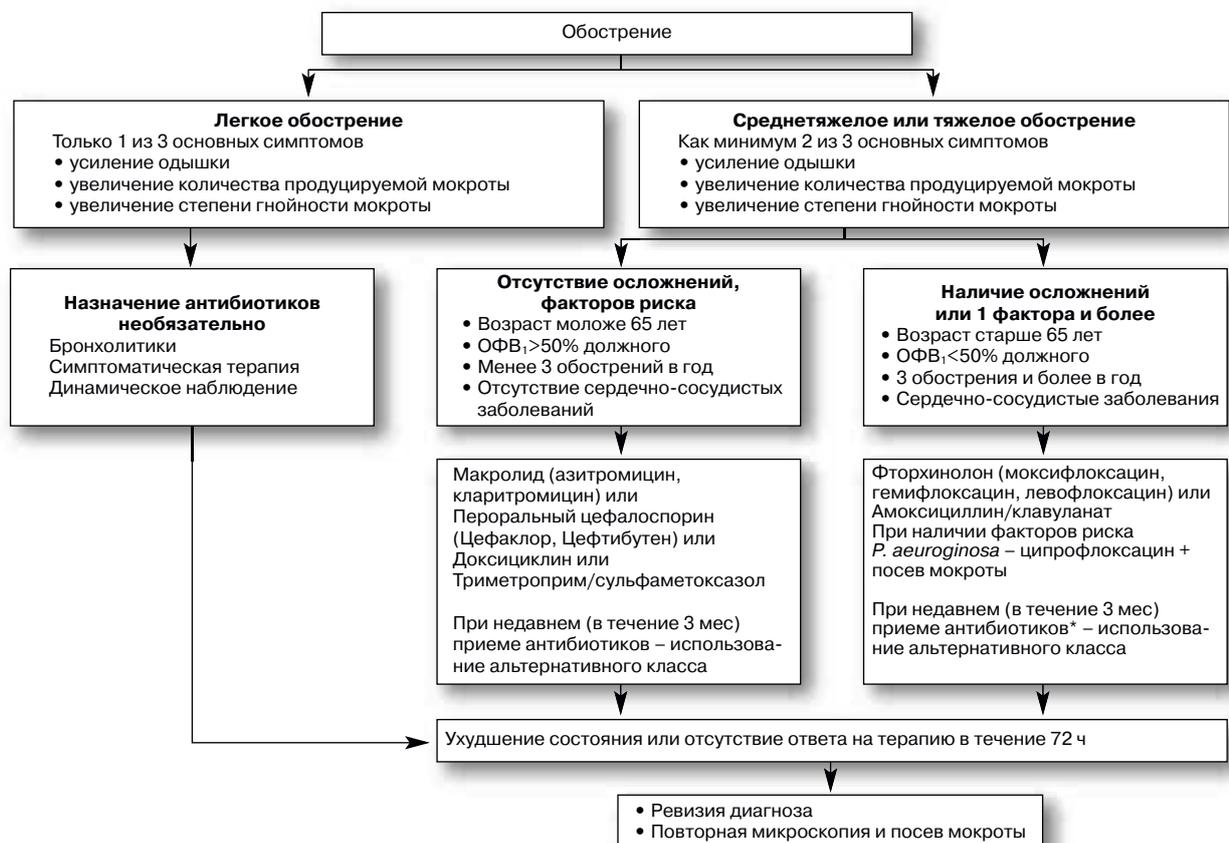
Антибиотикотерапия при инфекционно-зависимом обострении ХОБЛ

Использованию антибиотиков при обострениях ХОБЛ посвящены многочисленные плацебо-контролируемые и ретроспективные популяционные исследования, по результатам которых видно, что антибиотики улучшают клинический исход и должны применяться у многих лиц с обострением ХОБЛ [4, 13, 35, 41, 43, 57, 61].

Показания

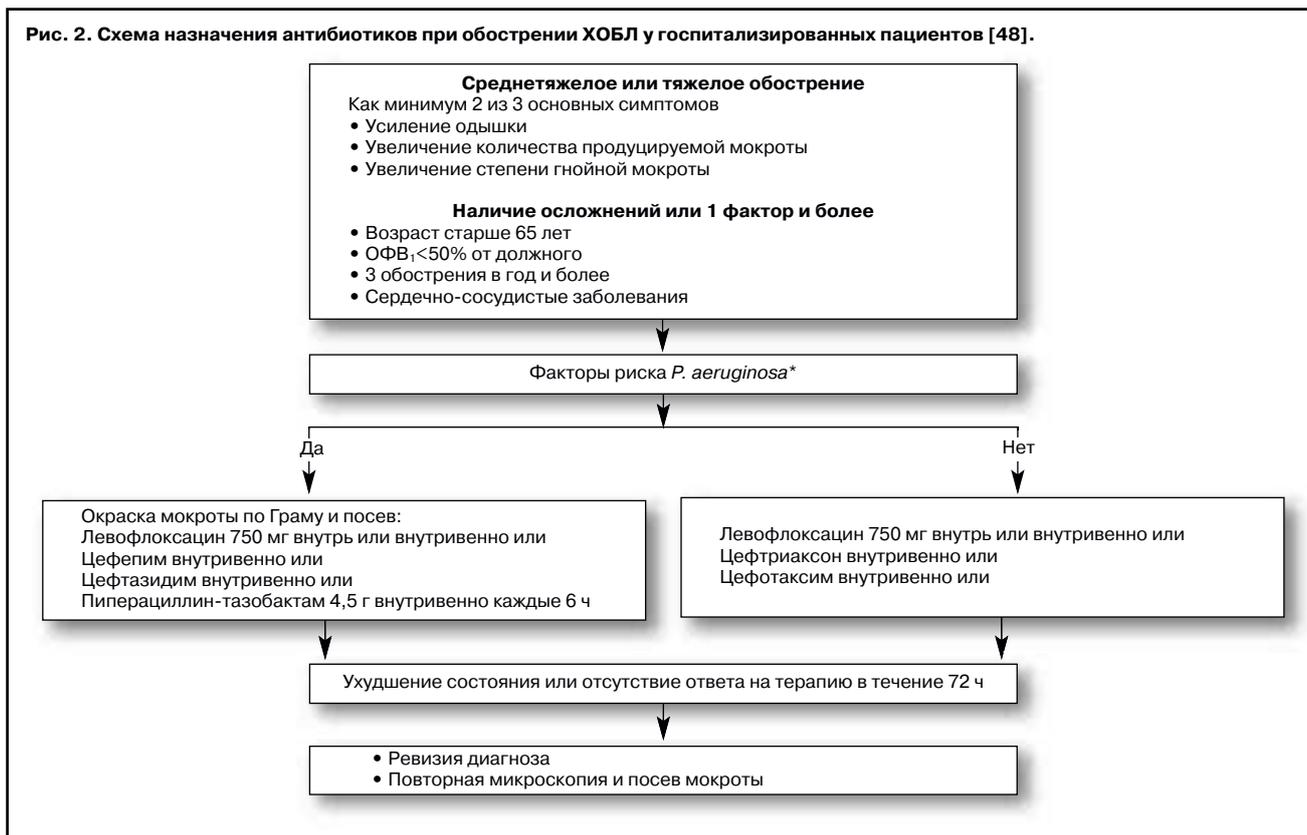
Большинство рекомендаций указывает на необходимость антибиотикотерапии у пациентов с обострением ХОБЛ, имеющих признаки бактериальной инфекции, а также у лиц с тяжелым течением заболевания и обострениями. Так, согласно GOLD по лечению обострений, АБТ рекомендуется у пациентов, требующих респираторной поддержки (неинвазивной или инвазивной), а также при обострении, связанном с повышенной гнойностью мокроты и усилением одышки или увеличением объема продуцируемой мокроты [20]. Таким образом, действующие рекомендации охватывают больший круг показаний по сравнению с традиционными указаниями N.Anthonisen [4],

Рис. 1. Схема назначения антибиотиков при обострении ХОБЛ у амбулаторных пациентов [48].



*Здесь и далее в рис. 2 – факторы риска инфекции *P. aeruginosa*: предшествовавшее использование антибиотиков (4 курса и более в течение последнего года); недавняя госпитализация (2 сут и более в течение последних 90 сут); верификация инфекции *P. aeruginosa* в ходе предыдущего обострения.

Рис. 2. Схема назначения антибиотиков при обострении ХОБЛ у госпитализированных пациентов [48].



не учитывающими наличие и тяжесть дыхательной недостаточности.

Эмпирический выбор антибиотика

При обострении ХОБЛ выбор антибиотика опирается на упомянутый стратификационный подход. Клинико-функциональными характеристиками пациентов, относящими его к стратификационной категории высокого риска, являются:

- 1) пожилой возраст (старше 65 лет);
- 2) тяжелые сопутствующие заболевания (недостаточность кровообращения, сахарный диабет, почечная недостаточность, иммуносупрессия, химиотерапия);
- 3) исходно тяжелое течение ХОБЛ с выраженными вентиляционными нарушениями (с $ОФВ_1 < 50\%$ должного) и/или частыми обострениями (2 и более в течение последнего года);
- 4) АБТ в течение предшествующих 3 мес [5, 29, 63]. Пациенты, перенесшие госпитализации в течение последних 3 мес, принимающие системные глюкокортикостероиды, а также лица с персистенцией *P. aeruginosa* или имевшие *P. aeruginosa*-ассоциированное обострение в анамнезе, имеют повышенный риск обострения, связанного с синегнойной инфекцией [3, 18, 20, 52].

Ввиду того что наиболее типичными этиологическими факторами обострений ХОБЛ, ассоциированных с бактериальной инфекцией, у большинства пациентов являются *H. influenzae*, *M. catarrhalis* и *S. pneumoniae* наряду с *P. aeruginosa* и *Enterobacteriaceae*, у пациентов с дополнительными рисками эмпирически назначаемые антибактериальные препараты должны иметь активность в отношении данных агентов [5, 59], в идеале обладать пероральной лекарственной формой и возможностью для 1–2-кратного приема в сутки. Антибактериальными препаратами, удовлетворяющими данным характеристикам, являются амоксициллин/клавуланат, азитромицин, кларитромицин, пероральные цефалоспорины (цефаклор, цефдиторен, цефподоксим, цефтибутен) и респираторные фторхинолоны. Традиционно назначавшийся в качестве терапии 1-й линии

амоксициллин в настоящее время в западных странах утратил свое значение из-за отсутствия активности в отношении продуцентов β -лактамаз и пневмококка с множественной лекарственной устойчивостью.

Наиболее крупным отечественным исследованием, посвященным изучению уровня и структуры лекарственной устойчивости пневмококка в Российской Федерации стало исследование ПЕГАС [1]. По его результатам, β -лактамы антибиотиков сохраняют высокую антипневмококковую активность: так, в 2006–2009 гг. количество резистентных к пенициллину, амоксициллину (амоксициллину/клавуланату и амоксициллину/сульбактаму), цефиксиму, цефтибутену, цефтриаксону и цефотаксиму не превышало 11, 0,4 (0,4 и 0,4) 6,8, 12,9 и 1% штаммов соответственно [1]. Наиболее высокую антипневмококковую активность продемонстрировали респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин): в 2006–2009 гг. все штаммы *Streptococcus pneumoniae* имели чувствительность к данным препаратам [1, 2].

Для удобства назначения антибактериальных препаратов современными руководствами применяют стратификационный подход отдельно для амбулаторных (рис. 1) и госпитализированных (рис. 2) пациентов [48].

В классическом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании N.Anthonisen и соавт. (1987 г.) антибиотикотерапия у 173 из 362 пациентов с обострением ХОБЛ приводила к клиническому улучшению, определявшемуся как разрешение симптомов без дополнительных вмешательств (68% по сравнению с 55%) [4]. Примечательно, что преимущество от назначения антибиотиков обнаруживалось наиболее часто у пациентов с тяжелым обострением (63% по сравнению с 43%) и не отмечалось у лиц с легким обострением [4].

I.Siempos и соавт. (2007 г.) в метаанализе 19 рандомизированных исследований (7405 пациентов с обострением ХОБЛ) сравнивали эффективность макролидов (азитромицин, кларитромицин), фторхинолонов (левофлоксацин, моксифлоксацин и гемифлоксацин) и амоксициллина/клавуланата [53]. Авторы приходят к выводу, что меж-

внутриклассовый выбор антибиотика приводит к сопоставимым ближайшим результатам, включая разрешение признаков инфекционного процесса и улучшение клинических симптомов [53].

Рандомизированное клиническое исследование С.Цог и соавт. (2012 г.) продемонстрировало ряд краткосрочных и отсроченных преимуществ у амбулаторных пациентов, получавших по поводу обострения ХОБЛ амоксициллин/клавуланат [26]. В отличие от плацебо при назначении амоксициллина/клавуланата клиническое улучшение к 10-м суткам отмечалось у 91% по сравнению с 81%, а у 74% – клиническое излечение (по сравнению с 60%). Среднее время до очередного обострения в группе амоксициллина/клавуланата составляло 233 дня по сравнению со 166 днями в группе плацебо [26].

В упоминавшемся крупном популяционном исследовании R.Wilson и соавт. (2012 г.) сравнивается эффективность моксифлоксацина и амоксициллина/клавуланата у амбулаторных пациентов с обострением ХОБЛ [63]. Данное исследование включало пациентов с признаками тяжелого течения ХОБЛ (возраст старше 65 лет, наличие сопутствующих заболеваний, выраженные вентиляционные нарушения с ОФВ₁<50%); первичной конечной точкой служило отсутствие клинического эффекта в ходе 8-недельного наблюдения за больными. Частота отсутствия клинического эффекта в группах моксифлоксацина и амоксициллина/клавуланата была сопоставима (21% по сравнению с 22% соответственно) [63], что позволяет считать целесообразным назначение обоих препаратов у амбулаторных пациентов со среднетяжелым обострением ХОБЛ при наличии клинических или соматических отягчающих факторов.

Стоит отметить, что мощным фактором риска инфекции *P. aeruginosa* у пациентов с обострением ХОБЛ является потребность в респираторной поддержке. Так, S.Siripatavani и соавт. (2012 г.) указывают, что 57,8% (22/38) обострений ХОБЛ, нуждавшихся в искусственной вентиляции легких, были ассоциированы с грамотрицательной флорой (*P. aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*) [54]. В более ранней работе S.Ewig и соавт. (2000 г.) сообщают, что 30% обострений ХОБЛ, требовавших проведения искусственной вентиляции легких, были этиологически связаны с *Pseudomonas/Stenotrophomonas*, причем 44% случаев *Pseudomonas* обладали множественной лекарственной устойчивостью [14]. Также авторы подчеркивают, что схема АБТ была изменена у 36% (11/31) по результатам микробиологического исследования эндобронхиального аспирата, а при повторном исследовании через 72 ч у 24% пациентов была отмечена персистенция микроорганизма [14]. Данные наблюдения свидетельствуют о важности микробиологического скрининга у этой категории пациентов во избежание формирования бактериальной резистентности.

Продолжительность антибиотикотерапии

АБТ при обострении ХОБЛ в зависимости от выраженности клинического ответа на терапию обычно занимает от 3 до 7 сут. M.Falagas и соавт. (2008 г.) в метаанализе показали, что АБТ продолжительностью 5 или 7 сут не имеет существенных различий в клинической эффективности [16].

Заключение и выводы

Обострением ХОБЛ, согласно определению GOLD, называют ухудшение симптомов заболевания продолжительностью не менее 24 ч, по своей выраженности выходящее за рамки обычной суточной вариабельности, сопровождающееся как минимум одним из следующих явлений: 1) усиление и/или учащение приступов кашля; 2) увеличение продукции и/или усиление гнойности мокроты; 3) усиление одышки.

Большая часть обострений ХОБЛ ассоциирована с респираторными инфекциями, чаще всего имеющими вирусную, бактериальную или смешанную этиологию.

Назначение антибиотиков не является обязательным у пациентов с легким обострением ХОБЛ (не требующим госпитализации, оксигенотерапии или респираторной поддержки и сопровождающимся только 1 из 3 основных симптомов обострения – усиление одышки, увеличение количества продуцируемой мокроты или степени ее гнойности).

У пациентов со среднетяжелым или тяжелым обострением (2 основных симптома и более, показания к госпитализации) рекомендуется назначение антибиотиков.

Алгоритм эмпирического назначения антибиотика при обострении ХОБЛ основывается на так называемом стратификационном подходе, согласно которому на основании совокупной клинико-функциональной оценки выделяются группы пациентов, подверженных полирезистентным этиологическим агентам.

Препаратами выбора у лиц со среднетяжелым обострением ХОБЛ, не требующих госпитализации, являются амоксициллин/клавуланат или респираторные фторхинолоны.

Рутинная этиологическая диагностика инфекционно-зависимого обострения ХОБЛ большинством авторов не рекомендуется. Микробиологическое исследование мокроты может быть целесообразно у пациентов, имеющих высокие риски полирезистентной инфекции, а также при отсутствии ответа на первоначально назначенную АБТ. Также рекомендуется микробиологический мониторинг трахеобронхиального секрета у пациентов, получающих вентиляционную поддержку.

В большинстве случаев продолжительность АБТ при обострении ХОБЛ составляет от 3 до 7 сут в зависимости от эффективности ответа и тяжести заболевания.

Литература/References

1. Козлов Р.С., Сивая О.В., Кречикова О.И., Иванчик Н.В. Динамика резистентности *Streptococcus pneumoniae* к антибиотикам в России за период 1999–2009 гг. Клини. микробиология и антимикроб. химиотерапия. 2010; 12 (4): 329–41. / Kozlov R.S., Sivaia O.V., Krechikova O.I., Ivanchik N.V. Dinamika rezistentnosti *Streptococcus pneumoniae* k antibiotikam v Rossii za period 1999–2009 gg. Klin. mikrobiologiya i antimikrob. khimioterapiya. 2010; 12 (4): 329–41. [in Russian]
2. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: профилактические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике (Пособие для врачей). Клини. микробиология и антимикроб. химиотерапия. 2010; 12 (3): 186–225. / Chuchalin A.G., Sinopal'nikov A.I., Kozlov R.S. i dr. Vnebol'nichnaia pnevmonia u vzroslykh: profilakticheskie rekomendatsii po diagnostike, lecheniiu i profilaktike (Posobie dlia vrachei). Klin. mikrobiologiya i antimikrob. khimioterapiya. 2010; 12 (3): 186–225. [in Russian]
3. American Thoracic Society/European Respiratory Society Task Force. Standards for the Diagnosis and Management of Patients with COPD [Internet]. Version 1.2 <http://www.thoracic.org/go/copd> (Accessed on October 20, 2011)
4. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Ann Intern Med 1987; 106: 196.
5. Balter MS, La Forge J, Low DE et al. Canadian guidelines for the management of acute exacerbations of chronic bronchitis. Can Respir J 2003; 10 (Suppl. B): 3B.
6. Bartlett JG. Diagnostic accuracy of transtracheal aspiration bacteriologic studies. Am Rev Respir Dis 1977; 115: 777.
7. Beaty CD, Grayston JT, Wang SP et al. Chlamydia pneumoniae, strain TWAR, infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am Rev Respir Dis 1991; 144: 1408.
8. BioFire Diagnostics. Film Array Respiratory Panel. <http://www.biofire.com/pdfs/Film-Array/InfoSheet,%20FilmArray%20Respiratory%20Panel-0229.pdf>
9. Blasi F, Legnani D, Lombardo VM et al. Chlamydia pneumoniae infection in acute exacerbations of COPD. Eur Respir J 1993; 6: 19.
10. Caliendo AM. Multiplex PCR and emerging technologies for the detection of respiratory pathogens. Clin Infect Dis 2011; 52 (Suppl. 4): S326.
11. Chin CL, Manzel LJ, Lehman EE et al. Haemophilus influenzae from patients with chronic obstructive pulmonary disease exacerbation induce more inflammation than colonizers. Am J Respir Crit Care Med 2005; 172: 85.

12. Connors AF, Jr Dawson NV, Thomas C et al Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease: the SUPPORT investigators (Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments) [erratum published in *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 386]. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 959–67.
13. Daniels JM, Snijders D, De Graaff CS et al. Antibiotics in addition to systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 150.
14. Ewig S, Soler N, Gonzalez J et al. Evaluation of antimicrobial treatment in mechanically ventilated patients with severe chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Crit Care Med* 2000; 28 (3): 692–7.
15. Fagon JY, Chastre J, Trouillet JL et al. Characterization of distal bronchial microflora during acute exacerbation of chronic bronchitis. Use of the protected specimen brush technique in 54 mechanically ventilated patients. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 1004.
16. Falagas ME, Avgeri SG, Matthaiou DK et al. Short- versus long-duration antimicrobial treatment for exacerbations of chronic bronchitis: a meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62: 442.
17. Falsey AR, Hennessey PA, Formica MA et al. Respiratory syncytial virus infection in elderly and high-risk adults. *N Engl J Med* 2005; 352: 1749.
18. Garcia-Vidal CP, Almagro V, Romani M et al. Pseudomonas Aeruginosa in Patients Hospitalised for COPD Exacerbation: A Prospective Study. *Eur Respir J* 2009; 34 (5): 1072–8.
19. Gaydos CA. What is the role of newer molecular tests in the management of CAP? *Infect Dis Clin North Am* 2013; 27: 49.
20. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2015. <http://www.goldcopd.org>
21. Greenberg SB, Allen M, Wilson J, Atmar RL. Respiratory viral infections in adults with and without chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 167.
22. Groenewegen KH, Schols AMWJ, Wouters EFM. Mortality and Mortality-Related Factors after Hospitalization for Acute Exacerbation of COPD. *Chest* 2003; 124 (2): 459–67.
23. Gump DW, Phillips CA, Forsyth BR et al. Role of infection in chronic bronchitis. *Am Rev Respir Dis* 1976; 113: 465.
24. Hamelin ME, Cillero S, Laforge J et al. Human metapneumovirus infection in adults with community-acquired pneumonia and exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 498.
25. Lieberman D, Shimoni A, Shemer-Avni Y et al. Respiratory viruses in adults with community-acquired pneumonia. *Chest* 2010; 138: 811.
26. Llor C, Moragas A, Hern3ndez S et al. Efficacy of antibiotic therapy for acute exacerbations of mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186: 716.
27. Mallia P, Johnston SL. How viral infections cause exacerbation of airway diseases. *Chest* 2006; 130:1203.
28. McNamara MJ, Phillips IA, Williams OB. Viral and Mycoplasma pneumoniae infections in exacerbations of chronic lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1969; 100: 19.
29. Miravittles M, Murio C, Guerrero T. Factors associated with relapse after ambulatory treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. DAFNE Study Group. *Eur Respir J* 2001; 17: 928.
30. Monsó E, Ruiz J, Rosell A et al. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. A study of stable and exacerbated outpatients using the protected specimen brush. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1316.
31. Murphy TF, Brauer AL, Eschberger K et al. Pseudomonas aeruginosa in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 853.
32. Murphy TF, Brauer AL, Sethi S et al. Haemophilus haemolyticus: a human respiratory tract commensal to be distinguished from Haemophilus influenzae. *J Infect Dis* 2007; 195: 81.
33. Murphy TF, Parameswaran GI. Moraxella catarrhalis, a human respiratory tract pathogen. *Clin Infect Dis* 2009; 49: 124.
34. Murphy TF. Pseudomonas aeruginosa in adults with chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med* 2009; 15: 138.
35. Noura S, Marghli S, Besbes L et al. Standard versus newer antibacterial agents in the treatment of severe acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial of trimethoprim-sulfamethoxazole versus ciprofloxacin. *Clin Infect Dis* 2010; 51: 143.
36. Nseir S, Cavestri B, Di Pompeo C et al. Factors predicting bacterial involvement in severe acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 2008; 76: 253.
37. Papadopoulos NG, Bates PJ, Bardin PG et al. Rhinoviruses infect the lower airways. *J Infect Dis* 2000; 181: 1875.
38. Papi A, Bellettato CM, Braccioni F et al. Infections and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1114.
39. Petty TL. Definitions in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 1990; 11: 363.
40. Poritz MA, Blaschke AJ, Byington CL et al. Film Array, an automated nested multiplex PCR system for multi-pathogen detection: development and application to respiratory tract infection. *PLoS One* 2011; 6: e26047.
41. Roede BM, Bresser P, Prins JM et al. Reduced risk of next exacerbation and mortality associated with antibiotic use in COPD. *Eur Respir J* 2009; 33: 282.
42. Rohde G, Wiethege A, Borg I et al. Respiratory viruses in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease requiring hospitalisation: a case-control study. *Thorax* 2003; 58: 37.
43. Rosell A, Monsó E, Soler N et al. Microbiologic determinants of exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 2005; 165: 891.
44. Rothberg MB, Pekow PS, Lahti M et al. Antibiotic therapy and treatment failure in patients hospitalized for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA* 2010; 303: 2035.
45. Sapey E, Stockley RA. COPD exacerbations.2: aetiology. *Thorax* 2006; 61: 250.
46. Schuetz P, Müller B, Christ-Crain M et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 9: CD007498.
47. Seemungal T, Harper-Owen R, Bhowmik A et al. Respiratory viruses, symptoms, and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1618.
48. Sethi S, Murphy TF. Acute exacerbations of chronic bronchitis: new developments concerning microbiology and pathophysiology – impact on approaches to risk stratification and therapy. *Infect Dis Clin North Am* 2004; 18: 861.
49. Sethi S, Murphy TF. Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008; 359: 2355.
50. Sethi S, Sethi R, Eschberger K et al. Airway bacterial concentrations and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 356.
51. Sethi S. Molecular diagnosis of respiratory tract infection in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Infect Dis* 2011; 52 (Suppl. 4): S290.
52. Siddiqi A, Sanjay S. Optimizing Antibiotic Selection in Treating COPD Exacerbations. *Int J Chronic Obstruct Pulm Dis* 2008; 3 (1): 31.
53. Siempos II, Dimopoulos G, Korbila IP et al. Macrolides, quinolones and amoxicillin/clavulanate for chronic bronchitis: a meta-analysis. *Eur Respir J* 2007; 29: 1127.
54. Siripataravanit S, Phaicharoen R, Termsetcharoen S, Klangprapun N. Bacteria associated with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease requiring mechanical ventilation and antimicrobial management in Respiratory Care Unit of Central Chest Institute of Thailand. *J Med Assoc Thai* 2012; 95 (Suppl. 8): S11–8.
55. Smith CB, Golden CA, Kanner RE, Jr Renzetti AD. Association of viral and Mycoplasma pneumoniae infections with acute respiratory illness in patients with chronic obstructive pulmonary diseases. *Am Rev Respir Dis* 1980; 121: 225.
56. Soler N, Esperatti M, Ewig S et al. Sputum purulence-guided antibiotic use in hospitalized patients with exacerbations of COPD. *Eur Respir J* 2012; 40: 1344.
57. Stefan MS, Rothberg MB, Shieh MS et al. Association between antibiotic treatment and outcomes in patients hospitalized with acute exacerbation of COPD treated with systemic steroids. *Chest* 2013; 143: 82.
58. Stockley RA, O'Brien C, Pye A, Hill SL. Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. *Chest* 2000; 117: 1638.
59. Stoller JK. Clinical practice. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2002; 346: 988.
60. Tan WC, Xiang X, Qiu D et al. Epidemiology of respiratory viruses in patients hospitalized with near-fatal asthma, acute exacerbations of asthma, or chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 2003; 115: 272.
61. Vollenweider DJ, Jarrett H, Steurer-Stey CA et al. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 12: CD010257.
62. Wilkinson TM, Hurst JR, Perera WR et al. Effect of interactions between lower airway bacterial and rhinoviral infection in exacerbations of COPD. *Chest* 2006; 129: 317.
63. Wilson R, Anzueto A, Miravittles M, et al. Moxifloxacin versus amoxicillin/clavulanic acid in outpatient acute exacerbations of COPD: MAESTRAL results. *Eur Respir J*

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Батурова Вера Юрьевна – врач анестезиолог-реаниматолог ГБУЗ ГКБ №1 им. Н.И.Пирогова. E-mail: verabaturova@gmail.com

Маливин Андрей Георгиевич – д-р мед. наук, проф каф. фтизиатрии и пульмонологии лечебного фак-та ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова. E-mail: maliavin@mail.ru

Особенности микробиоты дыхательных путей у курящих пациентов: факторы-предикторы формирования резистентной микрофлоры

А.К.Фролова^{✉1}, Ф.А.Карамова², И.Ф.Шоломов²

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

²ГБОУ ВПО Тюменский государственный медицинский университет Минздрава России. 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54

В статье приводится обзорная информация о влиянии регулярного курения на состояние микрофлоры дыхательных путей человека. Респираторные инфекции в России представляют значимую проблему, и, несмотря на большое количество научных данных и практических рекомендаций, врачи практического здравоохранения ежегодно сталкиваются с проблемами диагностики и лечения бактериальных инфекций дыхательных путей. Прежде всего это бактериальная пневмония, которая требует назначения антибактериальной терапии, выбор которой напрямую зависит от этиологического фактора. Принимая во внимание данные о колонизации дыхательных путей курящих пациентов определенными видами микроорганизмов, представляется возможным оптимизировать назначение антибактериальных средств при лечении пневмоний, обострений хронической обструктивной болезни легких и других бактериальных инфекций респираторного тракта.

Ключевые слова: курение, микрофлора дыхательных путей, бактериальные респираторные инфекции.

✉ ak_frolova@mail.ru

Для цитирования: Фролова А.К., Карамова Ф.А., Шоломов И.Ф. Особенности микробиоты дыхательных путей у курящих пациентов: факторы-предикторы формирования резистентной микрофлоры. Consilium Medicum. 2015; 17 (11): 31–34.

Features of airway microbiota in smoking patients: predictors of form factors-resistant microflora

A.K.Frolova^{✉1}, F.A.Karamova², I.F.Sholomov²

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

²Tyumen State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 625023, Russian Federation, Tyumen, ul. Odesskaia, d. 54

This article contains information about the effects of smoking on the state of human respiratory tract microflora. Respiratory infections in Russia are a significant problem and, although on a large amount of scientific data and practical advice, practical public health physicians each year have problems of diagnosis and treatment of bacterial infections of the respiratory tract. First of all, it is bacterial pneumonia, which requires the appointment of antibacterial therapy, the choice of which depends on the etiologic factor. Taking into account the data of the respiratory tract microflora in smokers, it is possible to optimize the assignment of antibacterial agents in the treatment of pneumonia, exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and other bacterial infections of the respiratory tract.

Key words: smoking, respiratory tract microflora, bacterial infections of the respiratory tract.

✉ ak_frolova@mail.ru

For citation: Frolova A.K., Karamova F.A., Sholomov I.F. Features of airway microbiota in smoking patients: predictors of form factors-resistant microflora. Consilium Medicum. 2015; 17 (11): 31–34.

Курение табака – серьезная медико-социальная проблема и одна из главных предотвратимых причин смертности и инвалидности во всем мире. Актуальность проблемы курения в нашей стране на сегодняшний день достигла своего максимума. Российская Федерация занимает одно из лидирующих мест среди стран с наиболее высокой долей курящего населения [3].

По данным Глобального опроса взрослого населения о потреблении табака распространенность регулярного курения в Российской Федерации составляет 39,4%. Среди мужского населения этот показатель достигает 60%, среди женщин – 24% [3].

Курение является ведущим фактором риска хронических неинфекционных заболеваний, таких как ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертония, атеросклеротическая болезнь сосудов головного мозга, атеросклероз периферических сосудов, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), гастриты, гастродуодениты, злокачественные новообразования и др. [16, 17, 19]. Данные заболевания не только ухудшают качество жизни, но и приводят к серьезным осложнениям, например инфаркту миокарда, инсульту головного мозга, тромбозу сосудов нижних конечностей, тяжелой дыхательной недостаточности. Эти состояния приводят к стойкой утрате трудоспособности, а в некоторых случаях заканчиваются летальным исходом. Курение способствует высокому уровню смертности населения России, который в 2,5 раза выше, чем в странах Европы, и низкой продолжительности жизни, которая в России занимает одну из нижних строчек среди 53 стран Европейского региона Всемирной органи-

зации здравоохранения [2]. В РФ 28% мужской и 4% женской смертности обусловлены заболеваниями, ассоциированными с курением [14]. Так, от заболеваний, связанных с потреблением табака, ежегодно умирают более 300 тыс. человек, при этом 3 из 4 умирают в возрасте 35–69 лет [7].

На фоне эпидемии табакокурения прежде всего наблюдается катастрофический рост болезней органов дыхания [17, 19, 20].

Болезни органов дыхания по распространенности и заболеваемости в России занимают устойчивое первое место, намного опережая болезни органов кровообращения и пищеварения [25, 26]. В России, как и в большинстве развитых стран мира, чрезвычайно распространены заболевания дыхательной системы, в частности пневмонии, бронхиальная астма, ХОБЛ, рак легкого, которые представляют огромную социально значимую проблему [24]. Курение является ведущим фактором риска для большинства хронических респираторных заболеваний либо фактором риска тяжелого течения острых процессов в дыхательных путях, в том числе бактериальной природы.

Для нормальной микрофлоры верхних дыхательных путей характерно почти полное отсутствие микроорганизмов из внешней среды, так как большая часть из них задерживается в полости носа, где погибает через некоторое время.

Собственная микрофлора носа представлена:

- коринебактериями (дифтероидами);
- нейссериями;
- коагулазоотрицательными стафилококками;
- α-гемолитическими стрептококками.

В качестве транзиторных видов могут присутствовать:

- *Staphylococcus aureus*;
- *Escherichia coli*;
- β-гемолитические стрептококки.

Микробиоценоз зева еще более разнообразен, поскольку здесь смешивается микрофлора полости рта и воздухоносных путей. Представителями резидентной микрофлоры считаются:

- нейссерии;
- дифтероиды;
- α-гемолитические стрептококки;
- γ-гемолитические стрептококки;
- энтерококки;
- микоплазмы;
- коагулазоотрицательные стафилококки;
- моракселлы;
- бактероиды;
- боррелии;
- трепонемы;
- актиномицеты.

В верхних дыхательных путях преобладают:

- стрептококки;
- нейссерии.

Кроме того, встречаются:

- стафилококки;
- дифтероиды;
- гемофильные бактерии;
- пневмококки;
- микоплазмы;
- бактероиды.

Слизистая оболочка гортани, трахеи, бронхов и всех нижележащих отделов сохраняется стерильной благодаря активности их эпителия, макрофагов, а также продукции секреторного иммуноглобулина А. Несовершенство этих защитных механизмов у недоношенных детей, нарушение их функционирования в результате иммунодефицитных состояний или других внешних воздействий, например при ингаляционном наркозе, приводит к проникновению микроорганизмов вглубь бронхиального дерева и, соответственно, может быть одной из причин тяжелых респираторных заболеваний.

Воспалительный процесс, который возникает при болезнях респираторного тракта, обусловлен комплексом причин. Одна из них – это выраженный дисбиоз слизистых, обусловленный присутствием условно-патогенных микроорганизмов в концентрации более 10^4 КОЕ на тампон [22]. Проблема обсемененности дыхательных путей при разных заболеваниях стали уделять большое внимание в мире более 10 лет назад [23].

Бактерии, входящие в состав нормальной микрофлоры носоглотки, препятствуют колонизации носоглотки патогенными микроорганизмами. Этот феномен может играть важную роль в предотвращении инфекций верхних дыхательных путей. В проведенном ранее исследовании микрофлоры носоглотки курящих и некурящих людей было показано, что у курящих микрофлора состоит из меньшего количества аэробных и анаэробных представителей нормальной флоры и большего числа патогенных микроорганизмов по сравнению с микрофлорой некурящих. При этом, по последним данным, полный отказ от курения приводит к нормализации микрофлоры носоглотки [1].

По некоторым данным даже пассивное курение является фактором риска нарушения микробиоты дыхательных путей и приводит к повышению риска респираторных инфекций. Так, известно, что дети курящих родителей подвергаются повышенному риску определенных инфекций, вызванных потенциально вирулентной *Streptococcus pneumoniae*, обнаруживаемой в носоглотке. Эти инфекции включают бронхит, менингит, пневмонию и инфекции среднего уха [6].

На сегодняшний день известно, что микробиота дыхательных путей у курильщиков со значительным стажем представлена в основном *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* и *Legionella* spp. Именно эти микроорганизмы играют ведущую этиологическую роль при возникновении бактериальных пневмоний у курящих пациентов с ХОБЛ [24].

S. pneumoniae

S. pneumoniae (пневмококк) колонизирует верхние дыхательные пути и является частью нормальной назофарингеальной микрофлоры человека. Пневмококки являются одним из основных возбудителей менингита, среднего отита, синусита, внебольничной пневмонии у детей и взрослых. В более редких случаях пневмококк может вызывать инфекции другой локализации (эндокардит, септический артрит, первичный перитонит, флегмоны и др.) [21]. Пневмококковая пневмония – наиболее тяжелое респираторное заболевание с высоким процентом смертности, особенно в тех случаях, когда инфекция протекает с бактериемией.

S. pneumoniae характеризуется высокой природной чувствительностью к β-лактамам антибиотикам (пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы), макролидам и линкозамидам, тетрациклинам, ко-тримоксазолу, респираторным фторхинолонам (ципрофлоксацин и др.). К аминогликозидам пневмококки природно устойчивы. Однако пневмококки способны формировать устойчивость ко многим классам антибактериальных препаратов, что является актуальной и значимой проблемой на сегодняшний день. Уровень резистентности отличается широкой межрегиональной вариабельностью. Многие штаммы обладают устойчивостью к 3 классам антибиотиков и более. Такие штаммы называют полирезистентными.

В нашей стране сохраняется чувствительность *S. pneumoniae*, в том числе пенициллинорезистентных штаммов, к амоксицилину и амоксицилину/клавуланату. Эффективными являются цефалоспорины III–IV поколения (кроме цефтазидима), респираторные фторхинолоны, ванкомицин и линезолид.

К сожалению, по-прежнему сохраняется высокий уровень резистентности пневмококков к тетрациклину и ко-тримаксазолу, несмотря на значительное сокращение их использования в амбулаторной практике.

H. influenzae

H. influenzae (гемофильная палочка) первоначально идентифицировали как возбудителя гриппа, но после установления вирусной природы гриппа (1933 г.) обнаружилось, что микроб является одним из возбудителей пневмонии, менингита, эпиглоттита. Заболеваниям подвержены дети в возрасте до 3 лет, а также взрослые с ослабленным иммунитетом. Ассоциирован с перикардитом, остеомиелитом и септическим артритом. Капсула является фактором патогенности и защищает микроорганизм от действия иммунной системы человека. Из 6 капсульных серотипов (от а до f) чаще выделяется тип b (Hib). Также выделяют некапсулированные штаммы, которые носят название нетипируемых. Гемофильные палочки, преимущественно нетипируемые штаммы, часто входят в состав нормальной микрофлоры слизистых оболочек верхних дыхательных путей у здоровых взрослых и детей.

Инфекция, вызываемая *H. influenzae*, представляет актуальную медицинскую проблему вследствие значительного распространения ее разных клинических форм, частой генерализации, тяжелого течения заболеваний с нередким развитием осложнений и летальностью до 30%.

Для *H. influenzae*, как и для пневмококка, характерно возрастание резистентности. Основной механизм развития резистентности – выработка β-лактамаз, гидролизующих

щих аминопенициллины. В последние годы описаны штаммы *H. influenzae*, устойчивость которых к ампициллину связана с изменением мишени действия β-лактамовых антибиотиков (пенициллинсвязывающих белков) или снижением проницаемости наружной клеточной стенки [5]. Эти штаммы получили название «β-лактамазонегативные ампициллинорезистентные» и считаются нечувствительными к ингибиторозащищенным пенициллинам и таким цефалоспорином, как цефаклор, цефуроксим, цефиксим, цефтибутен. По данным зарубежных исследователей, β-лактамазонегативные ампициллинорезистентные штаммы *H. influenzae* встречаются очень редко (в среднем в 0,2% случаев) и не имеют существенного клинического значения.

В настоящее время при выборе антибактериального препарата для лечения респираторной инфекции, вызванной гемофильной палочкой, стоит учитывать тот факт, что в России практически не выявляются штаммы, резистентные к амоксициллину/клавуланату, цефалоспорином III–IV поколения, карбапенемам и респираторным фторхинолонам. Наибольшая резистентность *H. influenzae* отмечается к ко-тримаксозолу.

M. catarrhalis

Исследования показали, что *M. catarrhalis* колонизирует верхние дыхательные пути у 28–100% людей в первый год жизни. У взрослых колонизация встречается в 1–10,4% случаев. В целом *M. catarrhalis* считается представителем нормальной микрофлоры верхних дыхательных путей. Однако с каждым годом она играет все большую роль как патогенный для человека микроорганизм.

M. catarrhalis имеет этиологическое значение при ограниченном круге инфекций: отитах (высеваются в 3–17% случаях при среднем отите у детей), синуситах, конъюнктивитах. Реже могут быть причиной пневмонии (особенно у лиц пожилого возраста), острого бронхита, менингита и инфекционного эндокардита у лиц со сниженным иммунитетом.

M. catarrhalis может являться причиной до 10% всех обострений ХОБЛ. У пожилых людей *M. catarrhalis* в 7% случаев является причиной воспалительных заболеваний нижних дыхательных путей.

Фактором риска для *M. catarrhalis* является курение – у курильщиков *M. catarrhalis* при воспалении нижних дыхательных путей высеивается до 77% случаев.

После перенесенной пневмонии у взрослых, этиологическим фактором которой явилась *M. catarrhalis*, смертность в течение 3 мес после пневмонии составляет до 45%. Возможно, это связано с тем, что *M. catarrhalis* вызывает инфекцию лишь у лиц со сниженным иммунитетом.

Клинически и рентгенологически пневмония, вызванная *M. catarrhalis*, ничем не отличается от таковой, вызванной, например, пневмококком. Чаще болеют мужчины в сравнении с женщинами (1,6:1), что, вероятно всего, связано с более частым и более интенсивным курением.

M. catarrhalis способны продуцировать β-лактамазы (пенициллиназы), что делает их устойчивыми ко многим β-лактамовым антибиотикам. Изоляты *M. catarrhalis* обычно чувствительны к амоксициллину/клавуланату, цефалоспорином, макролидам, (азитромицину, кларитромицину, эритромицину), тетрациклину, рифампином. Большинство изолятов *M. catarrhalis* чувствительны к фторхинолонам. При длительном лечении фторхинолонами *M. catarrhalis* может приобретать к ним устойчивость.

Legionella spp.

Легионеллез – это респираторное заболевание, вызываемое бактериями рода *Legionella*. Иногда бактерии инфицируют легкие и вызывают пневмонию, которую нередко называют «болезнью легионеров». Легионеллезная пневмония протекает тяжело, нередко требует госпита-

лизации в отделение реанимации и интенсивной терапии, в крайних случаях заканчивается летальным исходом. Бактерии могут также вызывать менее серьезную инфекцию, больше похожую на мягкий случай гриппа. Эта форма легионеллеза обычно называется «понтакская лихорадка».

В настоящее время известны более 50 видов легионелл. Более 90% случаев легионеллезной инфекции ассоциированы с видом *Legionella pneumophila*. Среди других видов легионелл чаще всего заболевание вызывают (как правило, при нарушениях клеточного иммунитета, на коморбидном фоне и в случае нозокомиального инфицирования) такие виды, как *L. micdadei*, *L. longbeuchae*, *L. dumoffii* и *L. bozemanii*.

Легионеллы являются факультативными внутриклеточными паразитами. В организме человека они размножаются преимущественно в альвеолярных макрофагах, полиморфно-ядерных нейтрофилах и моноцитах крови.

Здоровые люди обычно не заражаются легионеллезом. В группе риска находятся следующие группы лиц:

- Люди старшего возраста (обычно 50 лет и старше).
- Нынешние или бывшие курильщики – наиболее распространенный фактор риска.
- Люди с хронической болезнью легких (например, ХОБЛ или эмфизема легких).
- Люди со слабой иммунной системой от заболеваний, таких как рак, диабет или почечная недостаточность.
- Люди, принимающие препараты, которые подавляют (ослабляют) иммунную систему (например, после трансплантации или химиотерапии).

Исход «болезни легионеров» непосредственно зависит от своевременной диагностики (немалую роль для которой играет учет факторов риска, в том числе курения) и сроков назначения адекватной антибактериальной терапии.

Legionella являются внутриклеточным паразитом, исходя из этого они оказываются нечувствительными ко всем антибиотикам, способным накапливаться исключительно или главным образом в интерстициальном пространстве. Поэтому для лечения «болезни легионеров» необходимо использовать препараты, хорошо проникающие через биологические мембраны и характеризующиеся высокой внутриклеточной аккумуляцией – макролиды и фторхинолоны.

На протяжении многих лет эритромицин оставался препаратом выбора при лечении легионеллезной инфекции. Тем не менее анализ отдаленных последствий лечения высокими дозами этого антибиотика, а также наличие выраженных нежелательных реакций привели клиницистов к необходимости поиска альтернативы. И такая альтернатива была найдена в лице современных макролидов и фторхинолонов. Современные макролиды (кларитромицин, азитромицин), так же как и эритромицин, обладают высокой активностью против *L. pneumophila*. Еще более высокой антилегионеллезной активностью обладают респираторные фторхинолоны. В этой связи, по мнению большинства авторов, при тяжелом течении «болезни легионеров» предпочтение следует отдавать респираторным фторхинолонам (левофлоксацин, моксифлоксацин и др.), а азитромицин и классические фторхинолоны (ципрофлоксацин) рассматривать как препараты второго ряда.

Заключение

Таким образом, курение как фактор риска хронических заболеваний респираторного тракта является также фактором риска возникновения бактериальной инфекции, резистентной к лечению некоторыми группами антибактериальных средств. Табакокурение приводит к колонизации дыхательных путей такими условно-патогенными микроорганизмами, как *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. ca-*

tarrhalis u *Legionella* spp., которые имеют ряд факторов как природной, так и приобретенной резистентности. Исходя из этого при назначении антибактериальных средств необходимо учитывать эти факторы и тот описанный спектр антибактериальных средств, в отношении которых сохраняется чувствительность указанной флоры. Прежде всего это β-лактамы антибиотики (защищенные аминопенициллины, цефалоспорины III–IV поколения, карбапенемы), респираторные фторхинолоны и макролиды, которые также наряду с фторхинолонами имеют антилегионеллезную активность.

Литература/References

- Brook I, Gober AE. Recovery of potential pathogens and interfering bacteria in the nasopharynx of smokers and nonsmokers. *Chest* 2005; 127 (6): 2072–5.
- European health for all database (HFA-DB) World Health Organization Regional Office for Europe. 2010.
- Global Tobacco Surveillance System (GTSS). Global Adult Tobacco Survey (GATS): Sample Design Manual. 2009.
- Helminen ME, Maciver I, Latimer JL et al. A Large, Antigenically Conserved Protein on the Surface of *Moraxella catarrhalis* Is a Target for Protective Antibodies. *J Infect Dis* 1994; 170 (4): 867–72.
- Jacoby GA. Prevalence and resistance mechanisms of common bacterial respiratory pathogens. *Clin Infect Dis* 2012; 18: 951–7.
- Judy S. Parents who smoke put their children at risk of infections. *BMJ* 2006; 332: 628.
- Lopez A. Tobacco is unique in its killing ability. Smokefree Europe. A Forum for Networks. Key Trends for 2000 and beyond. Conference on Tobacco or Health. Helsinki, Finland, 1996, 2–4 October; p. 122–8.
- Maciver I, Unhanand M, McCracken GH Jr, Hansen EJ. Effect of Immunization on Pulmonary Clearance of *Moraxella Catarrhalis* in an Animal Model. *J Infect Dis* 1993; 168 (2): 469–72.
- Mawas F, Ho MM, Corbel MJ. Current progress with *Moraxella catarrhalis* antigens as vaccine candidates. *Expert Rev Vaccines* 2009; 8 (1): 77–90.
- Melendez PR, Johnson RH. Bacteremia and Septic Arthritis Caused by *Moraxella catarrhalis*. *Rev Infect Dis* 1991; 13 (3): 428–9.
- Tamang MD, Dey S, Makaju RK et al. Prevalence of *Moraxella catarrhalis* infections of the lower respiratory tract in elderly patients. *Kathmandu Univ Med J* 2005; 3 (1, Issue 9): 39–44.
- Jacobs MR, Felmingham D, Appelbaum PC et al. The Alexander Project 1998–2000: susceptibility of pathogens isolated from community-acquired respiratory tract infections to commonly used antimicrobial agents. *J Antimicrob Chemother* 2000; 45: 191–203.
- Winstanley TG, Spencer RC. *Moraxella catarrhalis*: antibiotic susceptibility with special reference to trimethoprim. *J Antimicrob Chemother* 1986; 18 (3): 425–6.
- World Health Organization, Geneva. WHO Report on the Global Tobacco Epidemic. 2009.
- Yu S, Gu XX. Biological and Immunological Characteristics of Lipooligosaccharide-Based Conjugate Vaccines for Serotype C *Moraxella catarrhalis*. *Infect Immun* 2007; 75 (6): 2974–80.
- Акимова А.В., Андреев А.Н., Юферева Е.В. Курение и хронические заболевания органов дыхания и кровообращения у лиц старше 40 лет. Здоровье и образование в XXI веке. 2010; 12 (1): 57–8. / Akimova A.V., Andreev A.N., Yufereva E.V. Kurenie i khronicheskie zabolevaniia organov dykhaniia i krovoobrash'eniia u lic starshe 40 let. *Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke*. 2010; 12 (1): 57–8. [in Russian]
- Бабанов С.А. Роль табакокурения в развитии хронических неспецифических заболеваний легких (обзор литературы). *Здравоохранение Российской Федерации*. 2002; 1: 53–5. / Babanov S.A. Rol' tabakokureniiia v razvitiu khronicheskikh nespe-tsificheskikh zabolevanii legkikh (obzor literatury). *Zdravookhranenie Rossiiskoi Federatsii*. 2002; 1: 53–5. [in Russian]
- Барбараш Н.А., Барбараш Л.С., Барбараш О.Л. и др. Курение и сердечно-сосудистая система. *КардиоСоматика*. 2013; 4: 44–7. / Barbarash N.A., Barbarash L.S., Barbarash O.L. i dr. Kurenie i serdechno-sosudistaia sistema. *Cardiosomatics*. 2013; 4: 44–7. [in Russian]
- Кирилловых А.А. Новое антитабачное законодательство и меры по ограничению курения табака. *Право и экономика*. 2013; 12 (310): 19–23. / Kirillovykh A.A. Novoe antitabachnoe zakonodatel'stvo i mery po ogranicheniiu kureniiia tabaka. *Pravo i ekonomika*. 2013; 12 (310): 19–23. [in Russian]
- Киселева Е.А., Кокосов А.Н., Зарембо И. А. Курение табака и преодоление табачной зависимости. *Аллергология*. 2005; 4: 10–4. / Kiseleva E.A., Kokosov A.N., Zarembo I. A. Kurenie tabaka i preodolenie tabachnoi zavisimosti. *Allergologia*. 2005; 4: 10–4. [in Russian]
- Кречикова О.И. и др. Выделение, идентификация и определение чувствительности к антибиотикам *Streptococcus pneumoniae*. *Клин. микробиология и анти-микробная химиотерапия*. 2000; 2 (1): 88–98. / Krechikova O.I. et al. Vyedelenie, identifikatsiia i opredelenie chuvstvitel'nosti k antibiotikam *Streptococcus pneumoniae*. *Klini. microbiologiya i antimicrobnaia himioterapiia*. 2000; 2 (1): 88–98. [in Russian]
- Ланкина М.В. Микрофлора зева человека как показатель определения резистентности организма. *Микробиология*. 2002; 3: 97–9. / Lankina M.V. Mikroflora zeva cheloveka kak pokazatel' opredeleniia rezistentnosti organizma. *Mikrobiologiya*. 2002; 3: 97–9. [in Russian]
- Миронов А.Ю. Условно-патогенные микроорганизмы при заболеваниях дыхательных путей у больных региона Московской области. *Микробиология*. 2000; 1: 81–4. / Mironov A.Yu. Uslovno-patogennye mikroorganizmy pri zabolevaniiah dykhatel'nykh putei u bol'nykh regiona Moskovskoi oblasti. *Mikrobiologiya*. 2000; 1: 81–4. [in Russian]
- Пульмонология. Национальное руководство. Краткое издание. Под ред. А.Г.Чучалина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. / Pul'monologiya. Natsional'noe rukovodstvo. Kratkoe izdanie. Pod red. A.G.Chuchalina. M.: GEOTAR-Media, 2013. [in Russian]
- Чучалин А.Г. Белая книга. Пульмонология. Россия 2003. М., 2003. / Chuchalin A.G. Belaia kniga. Pul'monologiya. Rossiia 2003. M., 2003. [in Russian]
- Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Чернеховская Н.Е. Пневмония. М., 2002; с. 480. / Chuchalin A.G., Sinopal'nikov A.I., Chernekhovskaiia N.E. Pnevmonia. M., 2002; s. 480. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Фролова Александра Константиновна – канд. мед. наук, ассистент каф. госпитальной терапии педиатрического фак-та ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова. E-mail: ak_frolova@mail.ru

Карамова Фатыма Анваровна – аспирант каф. госпитальной терапии с курсом эндокринологии ГБОУ ВПО Тюменский ГМУ. E-mail: fakarama@yandex.ru

Шоломов Игорь Федорович – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии с курсом эндокринологии ГБОУ ВПО Тюменский ГМУ. E-mail: sholomovigor@rambler.ru

Вирусные, бактериальные респираторные инфекции, иммунитет и антибиотикотерапия: что общего? Взгляд и рекомендации клинического иммунолога и инфекциониста

Г.Х.Викулов[✉]

НИЦ по профилактике и лечению вирусных инфекций;
ФГУ НИИ вирусологии им. Д.И.Ивановского Минздрава России. 123098, Россия, Москва, ул. Гамалеи, д. 16;
ФГБУ ФНИЦ эпидемиологии и микробиологии им. акад. Н.Ф.Гамалеи Минздрава России. 123098, Россия, Москва, ул. Гамалеи, д. 18

В статье обсуждается проблема респираторных инфекций. Даны описание важнейших аспектов и характеристики вирусных и бактериальных респираторных инфекций, ключевые данные по группам и факторам риска, резистентности микрофлоры к антибиотикам, иммунологическим аспектам и преимуществам применения амоксициллина-клавуланата.

Ключевые слова: ОРВИ, респираторные инфекции, вирусно-бактериальные ассоциации, вирусные инфекции и иммунитет, терапия антибиотиками и вирусные инфекции.

✉ gchvstar@gmail.com

Для цитирования: Викулов Г.Х. Вирусные, бактериальные респираторные инфекции, иммунитет и антибиотикотерапия: что общего? Взгляд и рекомендации клинического иммунолога и инфекциониста. *Consilium Medicum*. 2015; 17 (11): 35–41.

Viral, bacterial respiratory infections, immunity and antibiotic therapy – what is common? View and recommendation of clinical immunologist and infectologist

G.Kh.Vikulov[✉]

Scientific Information Center for Prevention and Treatment of Viral Infections;
D.I.Ivanovskii Research Institute of Virology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 123098, Russian Federation, Moscow, ul. Gamalei, d. 16;
N.F.Gamaleya Federal Research Centre for Epidemiology and Microbiology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 123098, Russian Federation, Moscow, ul. Gamalei, d. 18

The paper reviews the current status of the problem of respiratory infections. It considers the main aspects and characteristics of viral and bacterial respiratory infections. Key data on their groups and risk factors, antibiotic microflora resistance, immunological aspects, benefits of amoxicillin-clavulanate are given in detail.

Key words: ARVIs, respiratory infections, viral and bacterial associations, viral infections and immunity, antibiotics, antibiotic therapy and viral infections.

✉ gchvstar@gmail.com

For citation: Vikulov G.Kh. Viral, bacterial respiratory infections, immunity and antibiotic therapy – what is common? View and recommendation of clinical immunologist and infectologist. *Consilium Medicum*. 2015; 17 (11): 35–41.

Респираторные инфекции (острые респираторные заболевания – ОРЗ и острые респираторно-вирусные инфекции – ОРВИ) в структуре всех инфекционных болезней человека занимают 80–97% и до 70% всех патологий. Кроме того, данная группа распространенных заболеваний является причиной 20–30% всех обращений за медицинской помощью и большинства назначений антибактериальных препаратов среди врачей всех специальностей.

Структура респираторных инфекций (представлена в табл. 1) полиморфна и за последние 35 лет существенно дополнилась новыми патогенами. Это более 250 возбудителей вирусной, бактериальной, грибковой, протозойной и смешанной этиологии. Частота микстинфекций составляет от 20 до 80%.

Частое обращение по поводу респираторных инфекций и хронических инфекционно-воспалительных процессов к врачу общей практики и терапевту не имеет четких возрастных границ, что же касается детского контингента пациентов – в практике педиатра, оториноларинголога и пульмонолога, то здесь преимущественно возрастной диапазон пациентов от 6 мес до 5 лет, где особо стоит выделить часто болеющих детей (ЧБД), которые концентрируются в данном возрастном периоде.

Что такое ЧБД? ЧБД – группа часто болеющих контингентов пациентов с частыми рецидивами инфекционно-воспалительных процессов на фоне повторяющихся респираторных инфекций. Среди населения Российской Федерации ежегодно официально регистрируется 27–41 млн случаев проявлений острых респираторных инфекций и гриппа, среди которых ~3/4 приходится на детский контингент.

Среди всего детского населения РФ 20–80% составляют ЧБД, для которых характерны более высокий, чем у сверст-

ников, уровень заболеваемости ОРЗ (от 4 до 15 эпизодов в год), а также смешанный характер инфекций. Такие пациенты имеют более высокие риски осложнений и более длительные сроки лечения.

Практически здоровые люди без признаков иммунной дисфункции, включая детей, могут 1–3 раза в год переносить простудные ОРЗ, если они не сопровождаются затяжным течением, развитием осложнений и заканчиваются выздоровлением.

У большинства ЧБД преобладают ОРЗ (46%), и на их фоне развиваются хронические заболевания, преимущественно вирусно-бактериальной этиологии – бронхиты (38,3%) и ЛОР-патология (44,8%) [2]. Важны точная дифференциальная диагностика и исключение иммунодефицитного состояния у категории часто болеющих пациентов, особенно при наличии осложнений и тяжелых повторяющихся инфекций за короткий период времени.

С чем связаны развитие осложнений, тяжесть течения и высокий уровень респираторных инфекций в детской популяции? У детей раннего возраста отмечается довольно низкий уровень образования интерферонов, которые являются основными участниками врожденного противовирусного иммунитета и играют связующую роль между врожденным и адаптивным иммунным ответом. На фоне этого фагоцитоз (нейтрализация опасного патогена) у ребенка первых лет жизни носит незавершенный характер, что способствует развитию недостаточности приобретенного иммунитета, и это особенно важно в отношении развития вирусных инфекций и бактериальных осложнений.

Кроме этого, наши естественные локальные барьеры, препятствующие входу в организм патогенов, – кожа и слизистые оболочки – у ребенка более рыхлые и тонкие,

Таблица 1. Структура респираторных инфекций человека [1]

Группа возбудителей	Патогены
«Типичные» респираторные и новые вирусы (~50–90%)	Грипп А, В (более 15 серотипов), парагрипп (5 серотипов), аденовирусы (более 90 серотипов), риносинциальный вирус (2 серовара), риновирусы (113 серотипов), коронавирусы (3 серотипа), энтеровирусы (111 серотипов), метапневмовирусы (2 серотипа), бокавирусы (2 серотипа), реовирусы (3 серотипа)
Патогенная бактериальная флора (~20–40%)	Пневмококки, гемофильная палочка, моракселлы, золотистый стафилококк с измененными свойствами, кишечная палочка с гемолитическими свойствами, клебсиеллы, синегнойная палочка, менингококки, β-гемолитический стрептококк
Условно-патогенная бактериальная флора (~10–20%)	Стафилококки, стрептококки, энтерококки и др.
Герпес-вирусы (~5–20%)	Герпес-вирусы человека 1 и 2-го типа, вирус ветряной оспы и герпеса зостер, вирус Эпштейна–Барр, цитомегаловирус, герпес-вирус 6-го типа
Атипичные внутриклеточные возбудители (~5–10%)	Хламидии, микоплазмы, пневмоцисты, легионеллы, атипичные микобактерии
Простейшие и грибы (<5%)	Пневмоцисты, кандиды, аспергиллы

Таблица 2. Ранние и отсроченные осложнения респираторных инфекций

Непосредственные осложнения	Отсроченные последствия
Острый средний отит	Обострение хронических заболеваний
Риносинусит (30–98% – вирусной природы, у 0,5–2% взрослых и 5–10% детей – бактериальной природы)	Хронические заболевания ВДП и НДП*, другие очаги хронических инфекций
Пневмония	Латентные инфекции и синдром хронической усталости
Мастоидит	Формирование иммунной дисфункции
Бронхиальная астма	Аутоиммунные и аллергические осложнения
ХОБЛ	Онкопроцессы
Ангина (обострение хронического тонзиллита)	Сердечно-сосудистые катастрофы
Суперинфекция	Селекция резистентных штаммов, дисбиозы

*Заболевания ВДП: ринит, назофарингит, фарингит, тонзиллит, эпиглоттит, синусит; заболевания НДП: ларингит, трахеит, бронхит, бронхолит, пневмония.

что снижает их защитные свойства и облегчает адгезию и проникновение возбудителей. Сочетание незавершенности фагоцитоза и влияние этого уже на процесс развития приобретенного иммунитета в совокупности с особенностями слизистых оболочек – главный фактор и почва для частых респираторных инфекций и проявлений активности патогенов.

К чему приводит повышенная чувствительность организма к респираторным инфекциям?

В итоге частые ОРЗ приводят к повышению чувствительности организма к внешним триггерам и развитию хронической патологии (бронхиальной астмы, аденоидитов, тонзиллитов, синуситов, обструктивных бронхитов, рецидивирующего синдрома крупа, хронической обструктивной болезни легких – ХОБЛ), которые, в свою очередь, способствуют формированию функциональных нарушений со стороны сердечно-сосудистой и бронхолегочной системы (табл. 2) [3, 4], а также снижению качества здоровой жизни.

Чего ждать от гуморального иммунитета ребенка?

Ключевыми составляющими приобретенного гуморального иммунитета являются иммуноглобулины (Ig) G и A. IgG – биологически активный Ig, который продуцируется плазмочитами, происходящими из В-лимфоцитов, он очень важен для нейтрализации бактерий и некоторых вирусов, их токсинов, а также для защиты от патогенной микрофлоры и сохранения равновесия с условно-патогенными бактериями. До 6–9 мес жизни иммунная система ребенка использует полученные от матери IgG, тогда как собственные начинают производиться на достаточном уровне к 6–8 годам.

IgA – биологически активный Ig, который вырабатывается также плазмочитами и существует в сывороточной и секреторной формах, осуществляет местную защиту слизистых оболочек. У новорожденных и детей раннего воз-

раста его физиологический уровень низкий, а «взрослый» уровень продукции появляется лишь к 10–12 годам.

К чему приводит долгое формирование приобретенного иммунитета? Приобретенный иммунитет имеет определенные возрастные ограничения для своего формирования, что, конечно, обуславливает более высокую восприимчивость (повышение чувствительности организма) ребенка к повторяющимся респираторным инфекциям и особенностям их течения.

Что общего у различных респираторных возбудителей и на что следует обратить внимание?

Выделенных возбудителей объединяют легкость передачи, способность к изменчивости и истощению иммунитета. Главный удар всех возбудителей приходится на лимфоузловое кольцо Пирогова–Вальдейера, которое, по последним данным, занимает одну из центральных ролей в развитии противоинфекционного иммунного ответа.

С момента рождения у ребенка лимфоузловое кольцо играет огромную роль и выполняет защитную функцию от респираторных вирусов, бактерий, грибов. При отставании в развитии у детей с медленным стартом иммунной системы отмечаются недостаточность иммунитета слизистых оболочек и более частые эпизоды респираторных инфекций.

Что происходит с иммунной системой после атаки вирусной инфекции?

Ранний возраст отличается своеобразием функции иммунной системы. В этом возрасте происходит переориентация иммунного ответа на инфекционные агенты с превалирования Th2-клеточного ответа, свойственного новорожденным и детям первых месяцев жизни, на Th1-клеточный ответ, свойственный взрослым [5]. У детей с рецидивирующими и хроническими заболеваниями имеет ме-

сто дисфункция микробиоциноза и местного иммунитета слизистой оболочки рото- и носоглотки. К особенностям иммунной системы ЧБД следует отнести нарушение процессов интерферонообразования, снижение уровня секреторного IgA, лизоцима, снижение В-клеточного и Т-клеточного иммунитета [6].

Фактором, усугубляющим депрессию фагоцитарной активности нейтрофилов, мононуклеарных фагоцитов, Т-клеточного звена иммунитета, показателей интерфероногенеза, является персистенция герпес-вирусов человека у ЧБД, что ассоциировано с ранними бактериальными осложнениями при ОРВИ.

На любом этапе инфекционного процесса при гриппе и других ОРВИ может присоединиться бактериальная инфекция, что существенно ухудшает состояние пациента и прогноз заболевания. На фоне иммунной дисфункции и снижения антибактериальной резистентности организма до 20–30% ОРВИ осложняются синуситом, отитом, пневмонией или обострением хронических заболеваний легких, сердечно-сосудистой системы и почек.

Как мы это наблюдаем в клинической практике?

После репродукции вирусов развивается инфекционно-воспалительная реакция, которую мы регистрируем во время нашей клинической практики в виде появления симптомов: общей слабости, потливости и повышения температуры.

У пациентов с нарушениями иммунной системы, которых мы рассмотрели ранее, обычно на 2–3-и сутки, а в ряде случаев – уже с 1-х суток (особенно это касается часто болеющих контингентов) начинает проявляться и действовать условно-патогенная бактериальная микрофлора (рис. 1), и еще хуже, если это патогенная бактериальная микрофлора. Впоследствии именно эти разновидности микрофлоры лежат в этиологической основе развития острых бронхитов и ЛОР-патологий, которые мы с вами видим в клинической практике.

Что такое условно-патогенная бактериальная микрофлора и в чем ее отличие от патогенной бактериальной микрофлоры?

Организм человека в норме содержит сотни видов микроорганизмов. Среди них доминируют бактерии. Вирусы и простейшие представлены значительно меньшим количеством видов. На 1 клетку организма человека приходится приблизительно 10 микроорганизмов [7].

Верхние дыхательные пути (ВДП), включая носовую полость, носоглотку и гортань, содержат смешанный микробный пейзаж. С током воздуха в ВДП попадают пылевые частицы, нагруженные микроорганизмами. С каждым вдохом поглощается от 1500 до 14 000 и более микробных клеток. Большая их часть оседает в носо- и ротоглотке.

У новорожденных ВДП колонизируются в течение 2–3 сут. Гемофильные бактерии и моракселлы последовательно колонизируют полость носа и околоносовые пазухи. К 2 годам жизни у 44% детей имеет место полная колонизация гемофильными бактериями (*Haemophilus influenzae*), при этом каждый штамм присутствует 1–7 мес. Колонизация полости носа и околоносовых пазух пневмококками начинается сразу после рождения, при этом каждый штамм сохраняется 1–24 мес. *Streptococcus pneumoniae* выделяют из дыхательных путей 20–40% здоровых детей и 10–20% здоровых взрослых. *Moraxella catarrhalis* определяется у 72–78% здоровых детей и 1–5% здоровых взрослых, при этом *H. influenzae*, *S. pneumoniae* – главная причина бронхитов, пневмонии и обострений ХОБЛ [9–11]. Общий уровень носительства формируется к 16–18-летнему возрасту, оставаясь в дальнейшем без существенных изменений.

Нормальная микрофлора слизистой ВДП, в частности глотки, в основном представлена двумя родами – *Streptococcus* и *Neisseria*, которые высеваются у 90% обследованных.



Бактерии родов *Staphylococcus*, *Haemophilus* и *Corinebacterium* образуют добавочную группу микрофлоры слизистой глотки, частота высеваемости которой ниже, чем у основных представителей, и составляет у 46–26% здоровых людей 1,4 Ig КОЕ/мл при средних значениях 1,6–1,8 Ig КОЕ/мл.

Таким образом, к условно-патогенной и патогенной микрофлоре ВДП относятся [8, 10]:

- в полости носа: *Diphtheroids*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus* (у 20–80% населения), *S. pneumoniae* (5–15% населения), *H. influenzae* (5–10% населения), *Neisseria species* (0–15% населения), *Neisseria meningitidis* (0–4% населения), *Streptococci*;
- в носоглотке: *Streptococci* (группы *viridans*), *Nonhemolytic streptococci*, *Neisseria species* (90–100% населения), *Staphylococci* (немногие), *H. influenzae* (40–80% населения), *S. pneumoniae* (20–40% населения), *Betahemolytic streptococci* (5–15% населения), *N. meningitidis* (5–20% населения), *Haemophilus parainfluenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Proteus species*, *Paracolonis*, *Diphtheroids*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Bacteroides*.

Дыхательные пазухи и нижние дыхательные пути – НДП (трахея, бронхи, легкие) у здоровых обычно стерильны, что зависит от эффективной работы мукоцилиарного аппарата. Любые микроорганизмы, попадающие у здорового человека в НДП, удаляются также посредством кашля и чиханья, глотания и пр.

Какие факторы приводят к хронизации инфекционно-воспалительных процессов?

Трансформация условно-патогенной флоры дыхательных путей в патогенную с последующим развитием болезни зависит:

- от степени нарушений в иммунной системе больного;
- наличия пускового неблагоприятного фактора, повреждающего местные механизмы защиты легких (респираторная инфекция, профессиональный контакт с вредными веществами, курение, антибиотикотерапия и пр.);
- наличия предшествующей легочной патологии (хронические неспецифические заболевания легких, туберкулез, саркоидоз, муковисцидоз, диссеминации и пр.);
- массивности поступления микроорганизма в дыхательную систему;
- частоты поступления микроорганизма в дыхательную систему;
- развития резистентности микрофлоры.

Факторы риска резистентности микрофлоры:

- Антимикробная терапия за последние 90 дней.
- Госпитализация более 5 дней.
- Нозокомиальные штаммы.
- Проживание в доме престарелых, нахождение в отделении реанимации.
- Иммунокомпрометация (первичные, вторичные и транзиторные иммунодефициты).

- Уход за раневой поверхностью, трофическими язвами.
- Диализ.
- Нерациональная антибактериальная терапия (АБТ).

В результате патогенное действие условно-патогенной флоры обусловлено пресуществующим воздействием респираторно-вирусной инфекции и способствует поддержанию, а также углублению, в большинстве случаев, текущей иммунной недостаточности с формированием устойчивой иммунной дисфункции и повторяющимися вирусно-бактериальными инфекциями.

Что важно учитывать практикующему врачу в таких ситуациях?

При развитии респираторного заболевания любой инфекционной природы врачу следует ответить на ряд вопросов:

- Нужен ли антибиотик?
- Какой антибиотик следует использовать, каковы пути его введения в организм?
- Какова продолжительность курса терапии и каковы критерии излеченности?
- Какие принципы рациональной терапии антимикробными препаратами?

До 70% всех бактериальных осложнений вызваны такими возбудителями, как пневмококк, гемофильная палочка и моракселла [4, 12, 13].

Какие преимущества амоксициллина, защищенного клавулановой кислотой, нам известны и когда его назначать?

Назначение амоксициллина с клавулановой кислотой рекомендуется у пациентов с респираторной патологией при наличии следующих критериев: гипертермия более 3 дней, болевой синдром при развитии отита, подозрение на пневмонию или ее наличие (формирование), выявление β-гемолитического стрептококка, наличие гнойной мокроты или суковичного отделяемого из носовых ходов с симптомами интоксикации, наличие лабораторных признаков бактериальной инфекции: лейкоцитоз более 15 тыс./мкл, нейтрофилез более 10 тыс./мкл, С-реактивный белок более 30 мг/л, прокальцитонин более 2 нг/мл.

При этом назначение именно амоксициллина с клавулановой кислотой обусловлено следующими факторами:

- Самый широкий спектр действия среди пенициллинов, макролидов и цефалоспоринов [14].
- «Золотой стандарт» лечения внебольничных респираторных инфекций [15].
- Разрешен для новорожденных пациентов и детей любого возраста.
- Безошибочное дозирование и удобство за счет различных форм, в том числе уникальной дозировочной пилетки.
- Используется для периоперационной антибиотикопрофилактики [16].
- Характеризуется значительно большей биодоступностью по сравнению с ампициллином [17].

Рис. 2. Частота резистентности к Амоксиклаву наиболее распространенных респираторных бактериальных возбудителей.

По результатам проведенного в России в 2006–2009 гг. масштабного мультицентрового исследования (ПеГАС-III) умеренная резистентность к амоксициллину была выявлена только у 0,4% штаммов *S. pneumoniae*

Устойчивость *H. influenzae*:
Россия – не более 3–5%
Европа – 7,6–12,1%
Канада – 18,6%
США – 26,0%

Высокий потенциал в терапии внебольничных инфекций, особенно внебольничных пневмоний, синуситов, ХОБЛ, бронхиальной астмы (преобладают *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*)

- Более широкий спектр активности, редкая резистентность, обеспечивает более высокие концентрации в организме и уменьшение воздействия на кишечную микрофлору [18].

В последнее время активно изучается связь между применением антимикробных препаратов и их влиянием на иммунную систему. Помимо уже широко описанных механизмов влияния макролидов на иммунную систему, в настоящее время особый интерес привлекает связь амоксициллина-клавулановой кислоты и иммунной системы [19–22]:

- Именно сочетанная формула амоксициллина-клавуланата снижает устойчивость микроорганизмов к воздействию бактерицидных факторов сыворотки крови, полиморфно-ядерных лейкоцитов и макрофагов.
- Препарат имеет способность ограничивать распространение бактерий в организме.
- Способствует восстановлению нарушенной фагоцитарной активности (повышает активность нейтрофилов и макрофагов).
- Выраженный синергизм с факторами гуморального иммунитета (антителами) – однонаправленное усиление эффективности собственных антител, за счет улучшения адгезии бактериальной инфекции.
- Помогает сохранить иммунологический резерв при рациональном применении (меньше затрачивается клеточных и гуморальных резервов иммунной системы).

Один из важных вопросов касается изменения состава микрофлоры и влияния на естественную микрофлору антибактериальных препаратов. Показано, что ингибиторозащищенные аминопенициллины оказывают влияние на микробиоценоз кишечника, подавляя рост таких представителей эндогенной микрофлоры, как *Bifidobacterium* spp., *Lactobacillus* spp., *Clostridium* spp., *Bacteroides* spp. При этом на фоне подавления нормальной микрофлоры возможно усиление роста некоторых энтеробактерий, псевдомонад, *Candida albicans* и иногда токсигенных штаммов *Clostridium difficile*, вызывающих антибиотикоассоциированную диарею и псевдомембранозный колит. В большинстве слу-

Рис. 3. Рекомендации национальных и зарубежных профессиональных ассоциаций по назначению Амоксиклава [34–42].

Американское торакальное общество
Американское общество по инфекционным болезням
Центр по контролю заболеваний США
Канадское торакальное общество
Канадское общество по инфекционным заболеваниям
Британское торакальное общество
Европейское респираторное общество
Японское респираторное общество
Российское респираторное общество

Ранняя нозокомиальная пневмония

В сочетании с макролидами рекомендован при тяжелых формах внебольничной пневмонии

При лечении лиц старше 60 лет и с сопутствующими заболеваниями (ХОБЛ, сахарный диабет, сердечная недостаточность, хроническая почечная недостаточность, цирроз печени, алкоголизм, наркомания, дистрофия)

чаев изменения кишечной микрофлоры носят транзиторный характер и восстанавливаются без дополнительных воздействий [23, 24].

В отношении резистентности к Амоксиклаву проведены исследования как в России, так и в других странах (рис. 2) [25–30].

Амоксилав® обладает 100% эффективностью [31–33] против наиболее распространенных возбудителей инфекций дыхательных путей и ЛОР-органов [4, 12], что обеспечивает лучшую эффективность и благодаря чему мы получаем больше уверенности в результате лечения, а пациент – максимально эффективное лечение.

На основании профессиональных рекомендаций (рис. 3), а также с учетом опыта применения показаниями для назначения Амоксилава являются инфекции, вызванные чувствительными штаммами микроорганизмов:

- верхних отделов дыхательных путей и ЛОР-органов (в том числе острый и хронический синусит, острый и хронический средний отит, заглоточный абсцесс, тонзиллит, фарингит);
- нижних отделов дыхательных путей (в том числе острый бронхит с бактериальной суперинфекцией, хронический бронхит, пневмония);
- мочевыводящих путей (например, цистит, уретрит, пиелонефрит);
- гинекологические;
- кожи и мягких тканей, включая укусы человека и животных;
- костной и соединительной ткани;
- желчных путей (холецистит, холангит);
- одонтогенные.

Какой качественный препарат амоксициллина с клавулановой кислотой выбрать?

В первую очередь необходимо ориентироваться на мировых производителей. Но при этом не все известные в России зарубежные бренды есть в списке генерических препаратов, эквивалентных оригинальным препаратам, – так называемой «Оранжевой книге», созданной FDA (Food and Drug Administration, Управление по контролю пищевых продуктов и лекарств в США). Препараты, находящиеся в данном списке, имеют как биоэквивалентность, так и терапевтическую эквивалентность оригинальному препарату.

Кроме того, для пациентов разных возрастных групп следует учитывать особенности и удобство разных форм выпуска. Это важно для поддержания более высокого уровня комплаенса и большей эффективности лечения в итоге.

В качестве примера хочется рассмотреть положительные стороны применения детской суспензии с различным соотношением амоксициллина и клавулановой кислоты (4:1 и 7:1), которая дозируется с помощью мерного колпачка с ошибкой дозы до 25%. Это означает больший риск развития побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта.

Именно поэтому, выбирая хорошего производителя амоксициллина и клавулановой кислоты, например компанию «Сандоз», производящую Амоксилав® в форме суспензии, вы можете использовать уникальную только для этого бренда дозировочную пипетку (точность до 1%), что крайне важно для получения оптимального соотношения амоксициллина и клавулановой кислоты, как в случаях первичной терапии пациентов, так и при повторной терапии рецидивирующих респираторных инфекций, в том числе у ЧБД.

Литература/References

1. Викулов Г.Х. ОРВИ, грипп и герпес: что общего и в чем разница при диагностике и терапии. Взгляд клинического иммунолога и инфекциониста. РМЖ. 2015. / Vikulov G.Kh. ORVI, gripp i herpes: chto obshchego i v chem raznitsa pri diagnostike i terapii. Vzgljad klinicheskogo immunologa i infektsionista. RMZh. 2015. [in Russian]

2. Савенкова М.С. Многоликая острая респираторная инфекция: от основных возбудителей к выбору препаратов. Лечащий врач. 2011; 3: 58–64. / Savenkova M.S. Mnogolikaia ostraiia respiratornaia infektsiia: ot osnovnykh vozбудitelei k vyboru preparatov. Lechashchii vrach. 2011; 3: 58–64. [in Russian]

3. Самсыгина Г.А., Коваль Г.С. Часто болеющие дети. Проблемы диагностики, патогенеза и терапии. Детский врач. 2008; 6: 5–10. / Samsygina G.A., Koval' G.S. Chasto boleiuschie deti. Problemy diagnostiki, patogenez a i terapii. Detskii vrach. 2008; 6: 5–10. [in Russian]

4. Зайцев А.А., Синопальников А.И. Рациональная фармакотерапия острых респираторных вирусных инфекций. Consilium Medicum. 2010; 12 (10): 80–6. / Zaitsev A.A., Sinopal'nikov A.I. Ratsional'naia farmakoterapiia ostrykh respiratornykh virusnykh infektsii. Consilium Medicum. 2010; 12 (10): 80–6. [in Russian]

5. Майкл Гриппи. Патология легких. Изд. 2-е. М.: Бином, 2005; с. 303. / Maikl Grippi. Patofiziologiya legkikh. Izd. 2-e. M.: Binom, 2005; s. 303. [in Russian]

6. Вавилова В.П., Перевощикова Н.К. Образовательная программа для педиатров и врачей общей практики «реабилитация часто болеющих детей». М.: Международный фонд охраны здоровья матери и ребенка, 2004; с. 24. / Vavilova V.P., Perevoshchikova N.K. Obrazovatel'naia programma dlia pediatrov i vrachei obshchei praktiki «reabilitatsiia chasto boleiuschikh detei». M.: Mezhdunarodnyi fond okhrany zdorov'ia materi i rebenka, 2004; s. 24. [in Russian]

7. Baron EJ (ed.). Medical Microbiology: Fourth Edition, 1994. URL <http://gsbs.utmb.edu/microbook/toc.htm>

8. Медицинская микробиология. Учебник для вузов. Под ред. О.К.Поздеева, В.И.Покровского. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001. / Meditsinskaia mikrobiologiya. Uchebnik dlia vuzov. Pod red. O.K.Pozdeeva, V.I.Pokrovskogo. M.: GEOTAR-MED, 2001. [in Russian]

9. Рязанцев С.В., Хмельницкая Н.М., Тырнова Е.В. Роль слизистой оболочки в защите ЛОР-органов от потенциально патогенных для организма антигенных факторов. Вестн. отоларингологии. 2001; 6: 7–15. / Ryzantsev S.V., Khmel'nitskaia N.M., Tyrnova E.V. Rol' slizistoi obolochki v zashchite LOR-organov ot potentsial'no patogennykh dlia organizma antigennykh faktorov. Vestn. otolaringologii. 2001; 6: 7–15. [in Russian]

10. Byrd RC (ed.). The Human "Microbial World". 2001. URL <http://www.wvu.edu/som/microguide.htm>

11. Sethi S, Murphy TF. Bacterial Infection in Chronic Obstructive Pulmonary Disease in 2000: a State of the Art Review. Clin Microbiol Rev 2001; 14 (2): 336–63.

12. Яковлев С.В. Внебольничные инфекции нижних дыхательных путей: выбор оптимального антибактериального препарата. Рус. мед. журн. 2003; 11 (18): 12–4. / Iakovlev S.V. Vnebol'nichnye infektsii nizhnikh dykhatel'nykh putei: vybor optimal'nogo antibakterial'nogo preparata. Rus. med. zhurn. 2003; 11 (18): 12–4. [in Russian]

13. Kurai D. Frontiers Microbiol 2013; 10: 2–12.

14. Карпова Е.П., Вагина Е.Е. Комплексный подход в лечении инфекций в детской оториноларингологии. Consilium Medicum. Педиатрия (Прил.). 2012; 1. / Karpova E.P., Vagina E.E. Kompleksnyi podkhod v lechenii infektsii v detskoii otorinolaringologii. [in Russian]

15. Яковлев С.В. Амоксициллин/клавуланат – «золотой стандарт» лечения внебольничных респираторных инфекций. Справ. поликлин. врача. 2006; 4 (10): 47–50. / Iakovlev S.V. Amokitsillin/klavulanat – «zolotoi standart» lecheniia vnebol'nichnykh respiratornykh infektsii. Sprav. poliklin. vracha. 2006; 4 (10): 47–50. [in Russian]

16. Сычев И.Н., Кетова Г.Г. Клинико-экономический анализ антибактериальных препаратов, применяемых в хирургической практике. Мед. наука и образование Урала. 2007; 8 (6): 115–8. / Sychev I.N., Ketova G.G. Kliniko-ekonomicheskii analiz antibakterial'nykh preparatov, primeniemykh v khirurgicheskoi praktike. Med. nauka i obrazovanie Urala. 2007; 8 (6): 115–8. [in Russian]

17. Лучев И.А., Мелехина Е.В. Ингибиторозащитные аминопенициллины. Фармакологические особенности и роль при внебольничных инфекциях. Антибиотики и химиотерапия. 2009; 54 (7–8): 56–65. [in Russian]

18. Cuffini AM, Tullio V, Ianni Palarchio A et al. Enhanced effects of amoxicillin/clavulanic acid compared with amoxicillin and clavulanic acid alone on the susceptibility to immunodefenses of a penicillin-resistant strain of *Streptococcus pneumoniae*. Drug Exp Clin Res 1998; 24: 4: 173–84.

19. Cuffini AM, Tullio V, Allocco A. The antibacterial activity of amoxicillin/clavulanic acid against *Staphylococcus aureus* ingested by human granulocytes. Microbios 1996; 87: 350: 31–8.

20. Cuffini AM, De Renzi G, Tullio V et al. Potentiation of human polymorphonuclear leukocyte phagocytosis and intracellular bactericidal activity by amoxicillin/clavulanic acid. Drug Exp Clin Res 1996; 22 (1): 9–15.

21. Reato G, Cuffini AM, Tullio V et al. Immunomodulating effect of antimicrobial agents on cytokine production by human polymorphonuclear neutrophils. Intern J Antimicrob Agents 2004; 23 (2): 150–4.

22. Tarago D, Aguilar L, Gimenez MJ et al. Effects of amoxicillin subinhibitory concentrations on the cross-protection developed by pneumococcal antibodies in mouse sepsis caused by an amoxicillin-resistant serotype 6B *Streptococcus pneumoniae* strain. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48 (11): 4144–7.

23. Lode H, Von der Hoh N, Ziege S. Ecological effects of linezolid versus amoxicillin/clavulanic acid on the normal intestinal microflora. Scand J Infect Dis 2001; 33 (12): 899–903.

24. Samonis G, Gikas A, Toloudis P et al. Prospective study of the impact of broad-spectrum antibiotics on the yeast flora of the human gut. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1994; 13 (8): 665–7.

25. Дронов И.А. Неотложные вопросы детской пульмонологии. Антибактериальная терапия при острых заболеваниях верхних дыхательных путей у детей. 2012. / Dronov I.A. Neotlozhnye voprosy detskoj pul'monologii. Antibakterial'naja terapiia pri ostrykh zabolevaniiah verkhnikh dykhatel'nykh putej u detei. 2012. [in Russian]
26. Sener B, Tunckanat F, Ulusoy S et al. A survey of antibiotic resistance in *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* in Turkey, 2004–2005. J Antimicrob Chemother 2007; 60 (3): 587–93.
27. Farrell DJ, Couturier C. European survey of antibacterial activity against *H. influenzae* from 2006–2007: focus on fluoroquinolones [P2067]. Clin Microbiol Infect 2008; 14 (Suppl. 7).
28. Heilmann KP, Rice CL, Miller AL et al. Decreasing prevalence of beta-lactamase production among respiratory tract isolates of *Haemophilus influenzae* in the United States. Antimicrob Agents Chemother 2005; 49 (6): 2561–4.
29. Zhanel GG, Palatnick L, Nichol KA et al. Antimicrobial resistance in *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* respiratory tract isolates: results of the Canadian respiratory organism susceptibility study, 1997 to 2002. Ibid 2003; 47 (6): 1875–81.
30. Филимонова О.Ю., Грудникова С.А., Сидоренко С.В. и др. Антибиотикорезистентность штаммов *Haemophilus influenzae*, выделенных в Москве в 2002–2004 гг. Антибиотики и химиотерапия. 2004; 49 (12): 14–20. / Филимонова О.Ю., Грудникова С.А., Сидоренко С.В. и др. Антибиотикорезистентность штаммов *Haemophilus influenzae*, выделенных в Москве в 2002–2004 гг. Антибиотики и химиотерапия. 2004; 49 (12): 14–20. [in Russian]
31. Козлов Р.С. и др. Динамика резистентности *Streptococcus pneumoniae* к антибиотикам в России за период 1999–2009 гг. Клин. микробиология и антимикроб. химиотерапия. 2010; 12 (4): 329–41. / Kozlov R.S. i dr. Dinamika rezistentnosti *Streptococcus pneumoniae* k antibiotikam v Rossii za period 1999–2009 gg. Klin. mikrobiologija i antimikrob. khimioterapija. 2010; 12 (4): 329–41. [in Russian]
32. Сивая О.В. и соавт. Антибиотикорезистентность *Haemophilus influenzae* в России: результаты многоцентрового проспективного исследования PeGAS. Клин. микробиология и антимикроб. химиотерапия. 2014; 16 (1): 57–69. / Sivaia O.V. i soavt. Antibiotikorezistentnost' *Haemophilus influenzae* v Rossii: rezul'taty mnogocentrovogo prospektivnogo issledovanija PeGAS. Klin. mikrobiologija i antimikrob. khimioterapija. 2014; 16 (1): 57–69. [in Russian]
33. Jacobs MR, Felmingham D, Appelbaum PC et al. The Alexander Project 1998–2000: susceptibility of pathogens isolated from community-acquired respiratory tract infection to commonly used antimicrobial agents. J Antimicrob Chemother 2003; 52 (2): 229–46.
34. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A et al. Infectious diseases society of america/american thoracic society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. Clin Infect Dis 2007; 44 (Suppl. 2): S27–72.
35. Heffelfinger JD, Dowell SF, Jorgensen JH et al. Management of community-acquired pneumonia in the era of pneumococcal resistance: a report from the drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* Therapeutic Working Group. Arch Intern Med 2000; 160 (10): 1399–408.
36. Mandell LA, Marrie TJ, Grossman RF et al. Canadian guidelines for the initial management of community-acquired pneumonia: an evidence-based update by the Canadian Infectious Diseases Society and the Canadian Thoracic Society. Canadian Community-Acquired Pneumonia Working Group. Clin Infect Dis 2000; 31 (2): 383–421.
37. Macfarlane J, Boswell TC, Douglas G et al. BTS Guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults – 2004 update. Available at: <http://www.britthoracic.org.uk/guidelines>. 2004.
38. ERS Task Force Report. Guidelines for management of adult community-acquired lower respiratory tract infections. European Respiratory Society. Eur Respir J 1998; 11 (4): 986–91.
39. Oosterheert JJ, Bonten MJ, Schneider MM, Hoepelman IM. Community acquired pneumonia: no reason to revise current Dutch antibiotic guidelines. Nederlands tijdschrift voor geneeskunde 2003; 147 (9): 381–6.
40. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Страчунский Л.С. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Клин. микробиология и антимикроб. химиотерапия. 2006; 8 (1): 54–86. / Chuchalin A.G., Sinopal'nikov A.I., Strachunskii L.S. i dr. Vnebol'nichnaja pnevmonija u vzroslykh: prakticheskie rekomendatsii po diagnostike, lecheniju i profilaktike. Klin. mikrobiologija i antimikrob. khimioterapija. 2006; 8 (1): 54–86. [in Russian]
41. Matsushima T. [The Japanese Respiratory Society Guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults – its spreading and results]. Nippon Rinsho 2007; 65: (Suppl. 2, Pt. 1): 279–83.
42. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2005; 171 (4): 388–416.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Виклов Георгий Христович – канд. мед. наук, дир. НИЦ по профилактике и лечению вирусных инфекций; ведущий врач иммунолог-аллерголог, инфекционист. E-mail: gchvstar@gmail.com

Современные возможности терапии респираторных заболеваний

Для цитирования: Современные возможности терапии респираторных заболеваний. Consilium Medicum. 2015; 17 (11): 42–52.

Modern possibilities of therapy of respiratory diseases

For citation: Modern possibilities of therapy of respiratory diseases. Consilium Medicum. 2015; 17 (11): 42–52.

С 13 по 16 октября 2015 г. в Москве прошел юбилейный XXV Национальный конгресс по болезням органов дыхания. Конгресс является одним из наиболее масштабных международных научных медицинских мероприятий – он собрал 2156 участников. Обширная программа конгресса включала новейшие клинические, фармакологические, образовательные технологии: симпозиумы, школы, клинические разборы, встречи с экспертами, онлайн-трансляции, – позволившие охватить огромный пласт проблем пульмонологии. Большой интерес со стороны участников конгресса вызвали мероприятия, организованные компанией «Сандоз». Читателям предлагается обзор некоторых из них.

Симпозиум «Воспаление и респираторные заболевания: возможности противовоспалительной терапии»

Болезни органов дыхания имеют важное социально-экономическое значение: высокая смертность в Российской Федерации (4-е место у мужчин, 5-е – у женщин), колоссальные экономические затраты на лечение и реабилитацию требуют поиска и разработки современных лекарственных средств. На симпозиуме был представлен новый препарат Эриспирус®, открывающий широкие перспективы патогенетического лечения респираторных заболеваний.

Воспаление в патогенезе инфекций дыхательных путей и ЛОР-органов. Значение противовоспалительной терапии



А.Ю. Овчинников – д-р мед. наук, проф., зав. каф. оториноларингологии ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова» Минздрава России

Свой доклад профессор А.Ю. Овчинников начал с данных о заболеваемости гриппом и острыми респираторно-вирусными инфекциями (ОРВИ): ежегодно 90–92% населения Земли хотя бы раз переносят ОРВИ, которые составляют до 30% всех амбулаторных обращений. В России ОРВИ ежегодно страдают до 43,5 млн человек. Приведенные цифры не отражают реальную картину, так как берутся из анализа обращаемости за медицинской помощью, тогда как большая часть граждан предпочитает лечиться самостоятельно доступными средствами. Среди воспалительных заболеваний респираторного тракта и ЛОР-органов, по поводу которых обращаются больные, наиболее часто встречаются: ринофарингит, риносинусит, ринотрахеобронхит. Существующее в настоящий момент большое количество рекомендаций, зачастую противоречащих друг другу, создает трудности в подборе адекватной терапии. Серьезной проблемой, влияющей на эффективность терапии и качество жизни больного, является чрезмерное назначение лекарственных средств – полипрагмазия. Каким образом можно решить возникающие сложности? С этой целью необходимо разобраться в патогенезе процесса, развивающегося

при воспалительных заболеваниях органов дыхания, – воспаления.

Воспаление дыхательных путей является нормальной реакцией слизистой оболочки на действие раздражающего агента (микроорганизмы, аллергены, поллютанты) и направлено на уничтожение возбудителей – вирусов и бактерий, удаление инородных тел. При определенных условиях физиологическая реакция воспаления переходит в патологическую, ходом которой управляют медиаторы воспаления, в том числе продукты метаболизма арахидоновой кислоты (тромбоксаны, простагландины, лейкотриены). Недостаточность локального иммунитета приводит к образованию «замкнутого круга»: воспаление вызывает повреждение тканей, нарушение количества и качества слизи, которые, в свою очередь, поддерживают воспаление. А.Ю. Овчинников описал изменения, происходящие в слизистой и назальном секрете при воспалении. Увеличение количества бокаловидных клеток по отношению к реснитчатым в 20–25 раз (в норме их соотношение 10:1) с активацией слизистых желез способствует нарастанию в секрете нейтральных фукомуцинов, уменьшению гидрофильных сиаломуцинов, увеличению плотной поверхностной фракции геля, адгезии бактерий. Колонизация патогенов на фоне увеличения вязкости секрета, снижение мукоцилиарного транспорта на 45–80% формируют плотные сгустки, корки в полости носа, вязкий секрет в среднем ухе (мукостаз), трахеобронхиальном дереве. Длительная перегрузка мукоцилиарного транспорта приводит к истощению, дистрофии, атрофии, адгезии, организации секрета в среднем ухе – формированию хронического воспаления, «замкнутого круга». Основная задача терапии – разорвать этот круг. Препаратом, обладающим такой способностью, является фенспирид. Новый препарат Эриспирус® (фенспирид) способен размыкать

Рис. 1. Механизм действия фенспирида.



Рис. 2. Клиническое значение фенспирида при лечении ОРВИ у детей.



«...При лечении детей с ОРЗ фенспиридом отмечается быстрое разрешение основных симптомов заболевания... Быстрый и разносторонний эффект фенспирида определяет отсутствие необходимости в других препаратах у большинства детей, тогда как в контрольной группе применяется до 6 наименований лекарств разнонаправленного действия...»

Генне Н.А. Вопр. соврем. педиатрии. 2005; 4 (2): 53–8.

образовавшийся патологический круг в нескольких точках (рис. 1). Фенспирид уменьшает синтез простагландинов и лейкотриенов, высвобождение фактора некроза опухоли α (ФНО- α) и интерлейкина-6, 8, ингибирует H_1 -гистаминовые рецепторы, блокирует α_1 -рецепторы, что приводит к уменьшению симптомов воспаления: отечности, гиперсекреции, бронхоконстрикции, гиперактивности бронхов.

Эффективность фенспирида подтверждена рядом исследований. Так, применение фенспирида в педиатрической практике у детей с ОРВИ (рис. 2) позволило сделать следующие выводы:

- при лечении детей с острыми респираторными заболеваниями (ОРЗ) фенспиридом отмечается быстрое разрешение основных симптомов заболевания;
- быстрый и разносторонний эффект фенспирида определяет отсутствие необходимости в других препаратах (большинство детей в контрольной группе применяли до 6 препаратов).

Отсутствие в составе препарата Эриспирус® парабенов является существенным преимуществом, так как к парабенам имеют гиперчувствительность 12% пациентов с бронхиальной астмой, ассоциированной с приемом ацетилсалициловой кислоты или нестероидных противовоспалительных препаратов. Препарат выпускается в таблетках пролонгированного действия, покрытых пленочной оболочкой, 80 мг для взрослых старше 18 лет и в форме сиропа 2 мг/мл по 150 мл во флаконе для детей с 2 лет. Показаниями к применению препарата являются:

- заболевания верхних и нижних дыхательных путей (ринофарингит и ларингит; трахеобронхит; бронхит);
- респираторные явления (кашель, осиплость голоса, першение в горле) при кори, коклюше, гриппе;
- инфекционные заболевания дыхательных путей, сопровождающиеся кашлем, когда показана стандартная терапия антибиотиками;
- синусит и отит разной этиологии.

Противовоспалительная терапия фенспиридом при хронических заболеваниях нижних дыхательных путей



Н.А.Распопина – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России

Тема патогенетического подхода к терапии воспаления при респираторных заболеваниях была продолжена в докладе профессора Н.А.Распопиной.

Акцент в выступлении был сделан на наиболее распространенных хронических заболеваниях: хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), бронхиальной астме (БА) и хроническом бронхите (ХБ), которыми страдают более 15 млн граждан России.

В основе всех представленных заболеваний лежит персистирующее иммунное воспаление. В зависимости от нозологической формы характер воспаления и структурные изменения бронхолегочной системы имеют специфические черты, однако при каждом из них развивается повреждение слизистой оболочки бронхов, в результате инфильтрации медиаторов воспаления нарушаются мукоцилиарный клиренс и проходимость воздухоносных путей. Каждое обострение этих заболеваний, основной причиной которых является инфекция, усиливает уже существующее воспаление и способствует прогрессированию болезни. Н.А.Распопина обратила внимание на особую роль вирусной инфекции, которая может вызвать не только обострение ХБ, ХОБЛ или БА, но и развитие вирусиндуцированной астмы.

Это связано с тем, что вирусы (вирусы гриппа, парагриппа, рино-, метапневмо-, энтеровирусы) могут вызывать вирусиндуцированную аллергию, внедрение вирусов, усиливая уже существующее вне инфекции воспаление, усугубляет поражение слизистой оболочки бронхов, в результате этого нарастает бронхообструкция, увеличиваются выработка провоспалительных цитокинов, гистамина и поступление ингаляционных аллергенов. Под воздействием вирусов изменяется иммунологическая реактивность организма: угнетается система интерферона α и γ , усиливается синтез интерлейкина-4 и иммуноглобулина Е; нарушаются местные факторы защиты макроорганизма.

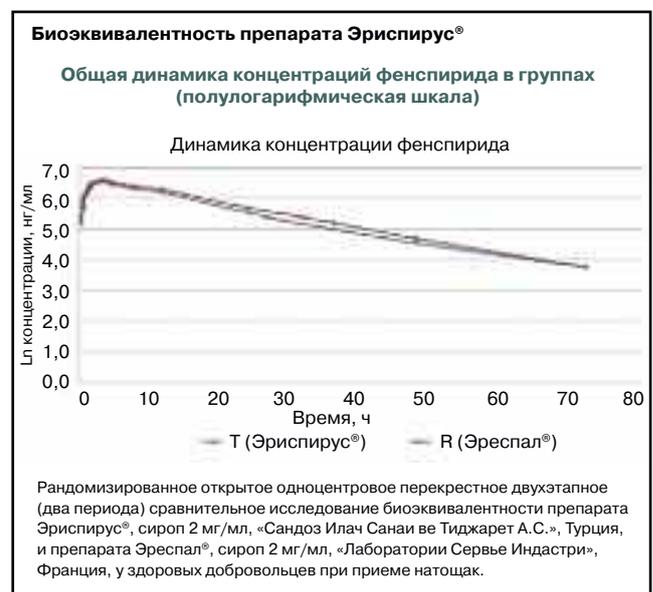
Основу терапии хронических воспалительных заболеваний легких во время обострения и в период стабильного течения составляют противовоспалительные средства. В арсенале врача имеется 2 группы таких средств: нестероидные противовоспалительные препараты и глюкокортикостероиды. Нестероидные противовоспалительные препараты не обладают избирательной активностью в отношении респираторного тракта, поэтому, как правило, не используются в пульмонологии. Широкое распространение заслуженно получили ингаляционные глюкокортикостероиды, однако и они не решают все проблемы. Учитывая эти обстоятельства, профессор Н.А.Распопина обратила внимание на препарат фенспирида, который относится к H_1 -антигистаминным средствам, что и определяет его антиэкссудативное и бронхоспазмолитическое действие. При этом, являясь непрямым антагонистом медиаторов воспаления, он приводит к снижению уровня выработки серотонина, гистамина, брадикинина, а

также продукции таких разных факторов воспаления, как цитокины, производные арахидоновой кислоты свободных радикалов, что и определяет его противовоспалительное действие.

Способность фенспирида оказывать противовоспалительное, противоотечное и бронхолитическое действие была показана в ряде экспериментов и клинических исследований, проведенных в ведущих центрах нашей страны. Сегодня фенспирид занял достойное место в лечении заболеваний органов дыхания в период обострения. Согласно данным мультицентрового двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, в котором принимали участие ведущие специалисты-пульмонологи нашей страны, было показано, что терапия фенспиридом больных ХОБЛ в период стабильных клинических проявлений в течение 6 мес приводит к достоверному увеличению бронхиальной проходимости, снижению потребности в применении теофиллина и симпатомиметиков, улучшает качество жизни пациентов с ХОБЛ (Ю.Л.Куницына, Е.И.Шмелев, 2003, А.Г.Чучалин, Е.И.Шмелев, С.И.Овчаренко, 2012). Рандомизированное открытое сравнительное исследование показало, что применение фенспирида в лечении больных ХОБЛ в течение 6 и 12 мес потенцировало улучшение параметров форсированного выдоха, нормализацию СОЭ, достоверно улучшало качество жизни, оцененное по рекомендованной методике WHOQOL-100, снизилось количество обострений (А.А.Визель и соавт.). Полученные результаты свидетельствуют, что фенспирид – это препарат, оказывающий не только симптоматическое, но и противовоспалительное действие, так как при использовании его:

- происходит уменьшение выраженности кашля – основного симптома ХОБЛ II стадии;
- снижается потребность в ингаляциях сальбутамола;
- замедляется прогрессивное снижение показателя объема форсированного выдоха за 1-ю секунду;
- улучшаются качество жизни пациентов, состояние по оценке пациентов и исследователей.

При этом число побочных эффектов при добавлении фенспирида в схему принятой терапии больных ХОБЛ I–II стадии не увеличивается по сравнению со стандартной терапией.



Н.А.Распопина подчеркнула, что лечение фенспиридом не заменяет антибактериальную терапию, не может служить причиной для откладывания адекватного назначения антибиотиков или иных лекарственных средств при наличии показаний к их применению. Фенспирид хорошо комбинируется с другими препаратами, необходимыми для лечения хронических воспалительных заболеваний легких. Новый препарат Эриспирус®, появившийся в России, биоэквивалентен оригинальному фенспириду (см. рисунок) и обладает всеми перечисленными качествами фенспирида:

- уменьшает воспалительный процесс (снижает выработку цитокинов);

- восстанавливает продукцию слизи и восстанавливает мукоцилиарный клиренс;
- предотвращает дальнейшее повреждение тканей (снижает выработку фактора некроза опухоли α , свободных радикалов);
- вследствие перечисленного ускоряет выздоровление.

К преимуществам препарата Эриспирус® следует отнести отсутствие в его составе парабенов E216 и E218, наличие которых связано с повышением аллергической реактивности организма (иммуноглобулин Е-зависимой) и опасно для пациентов с непереносимостью ацетилсалициловой кислоты и ее производных.

Симпозиум «Подходы к терапии тяжелой неконтролируемой астмы: тяжесть не равна контролю»

Целью симпозиума, проходившего под председательством доцента Н.П.Княжеской (Москва), стало обсуждение тактики ведения пациента с тяжелой бронхиальной астмой, подходов к верификации диагноза и определению степени тяжести и критериев оценки контроля заболевания. В программу вошли доклады ведущих специалистов в области лечения бронхиальной астмы у взрослых и детей Н.П.Княжеской, В.А.Вишневой, Р.М.Файзуллиной.

Место антилейкотриеновых препаратов в лечении пациентов с тяжелой астмой



Р.М.Файзуллина – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской педиатрии с курсами педиатрии, неонатологии и симуляционным центром ИДПО ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа

В своем выступлении профессор Р.М.Файзуллина отметила большой прогресс, достигнутый усилиями ученых и практических врачей в вопросе терапии бронхиальной астмы (БА). Однако для самих пациентов, по словам докладчика, зачастую гораздо большее значение имеет не столько степень тяжести заболевания, сколько контроль над его течением, отражающийся на качестве жизни больного БА. В клинической практике врачам приходится встречать пациентов с легкой степенью БА с тяжелыми приступами и, наоборот, длительное отсутствие приступов у больного с тяжелой степенью БА при правильно подобранном лечении, поэтому именно контроль заболевания приобретает такое важное значение для пациента.

Какие факторы оказывают влияние на снижение или отсутствие контроля тяжести БА? Ответ на этот вопрос дан в национальной программе лечения БА у детей. К факторам риска относятся возраст пациента, адекватность терапии (что, как, как долго?), коморбидные состояния (аллергический ринит, атопический дерматит), фенотипы БА, отсутствие контроля факторов риска, табакокурение, инфекции. Р.М.Файзуллина рассказала детально о каждом из перечисленных факторов риска. Так, например, она отметила, что у детей раннего возраста БА не имеет специфических симптомов, характерных для данного заболевания у взрослых и подростков. В связи с этим своевременно поставленный диагноз у пациента раннего возраста имеет

очень важное значение, так как отсутствие базисной терапии и наличие хронического воспаления в бронхиальном дереве в дальнейшем потребуют более длительного лечения. Подбор терапии должен быть индивидуализированным с учетом фенотипа БА и других факторов. Докладчик предложила слушателям алгоритм действия врача при отсутствии контроля заболевания (см. рисунок) и привела клинический случай с неконтролируемой БА.

Мальчик Р., 4 года 2 мес, поступает в стационар с обострением БА на фоне острой респираторно-вирусной инфекции. При себе имеет препарат ингаляционный глюкокортиостерид (ИГКС) + β_2 -агонист длительного действия, однако мать ребенка отмечает неэффективность лечения. Обострения с госпитализацией возникают несколько раз в месяц, легкие затруднения дыхания практически ежедневно: используют раствор Беродуала через небулайзер, дыхание улучшается после 2–3 ингаляций.

Что делать, если пациент не имеет контроля БА, несмотря на лечение.



Адаптировано из GINA 2014, box 2–4.

Объективные данные и результаты дополнительных методов (общеклинические методы, рентгенологические) подтверждают диагноз БА, атопической формы, тяжелое персистирующее течение. Следуя предложенному алгоритму, в данном случае были установлены дефекты при ингаляции ГКС и при осмотре оториноларингологом поставлен диагноз «аллергический ринит». С учетом выявленных данных были проведены обучение мамы и ребенка по методике ингаляции кортикостероида, пересмотр объема терапии с добавлением монтелукаста в дозе 4 мг на ночь. В течение 3 сут произошло полное купирование обострения БА. Пациент выписан домой через неделю на базисной терапии ингаляционный кортикостероид + Монтелар® с рекомендациями принимать препарат в течение 2 мес. Последующий, через 2 мес, осмотр показал отсутствие обострений болезни, восстановление носового дыхания.

Следующая проблема, которой уделила внимание в своем выступлении профессор Р.М.Файзуллина, – результативность проводимой терапии, которая определяется эффективностью выбранных лекарственных средств и приверженностью терапии. Несмотря на то, что результаты контролируемых клинических исследований в условиях идеальной окружающей обстановки указывают на потенциальную эффективность существующих препаратов в лечении астмы у детей («может ли работать?»), они могут не отражать фактической результативности такого лечения («работает ли?»), что объясняется как несоблюдением режима лечения, так и тем, что ряд лекарственных средств, в том числе для контроля астмы у детей, имеют ограничения. В настоящее время широко обсуждается доказанная эффективность назначения антилейкотриеновых препа-

ратов при БА. Результаты экспериментов с ремоделированием БА, проведенных на мышах, показали выраженную способность монтелукаста влиять на позднюю фазу аллергического воспаления, уменьшать процессы ремоделирования. Проведенное 2-летнее клиническое исследование с участием пожилых пациентов с тяжелой астмой (n=512; 13,9% – с контролируемой, 41,2% – частично контролируемой, 44,9% – плохо контролируемой астмой), находящихся в течение 1-го года на ИГКС и β₂-агонистах длительного действия с добавлением на 2-й год монтелукаста, показало значительное увеличение количества дней без симптомов, снижение потребности в β₂-агонистах короткого действия и увеличение показателей теста по контролю над астмой (Asthma Control Test – АСТ)*.

Монтелукаст входит в национальные и международные рекомендации по терапии БА как препарат базисной терапии. Показаниями к назначению монтелукаста являются:

- аспириновая триада;
- астма «физического напряжения»;
- «холодовая» астма;
- астма в сочетании с аллергическим ринитом;
- астма, провоцируемая острой респираторно-вирусной инфекцией.

К преимуществам препарата следует отнести хорошее сочетание с будесонидом и другими ИГКС. В случае недостаточного эффекта ИГКС комбинация с монтелукастом позволяет добиться стабилизации состояния больного. Применение антилейкотриеновых препаратов обоснованно на каждом этапе ступенчатой терапии БА.

Монтелар® – монтелукаст компании «Сандоз» имеет доказательства как биологической, так и терапевтической эквивалентности**.

Лекторий

На стенде компании «Сандоз» был прочитан цикл лекций по различным проблемам пульмонологии. Новый формат мероприятия в рамках небольшой группы давал участникам возможность детально разобраться в теме лекции, задать вопросы по ходу выступления ведущим ученым и клиницистам.

Частые острые респираторно-вирусные инфекции и грипп в практике врача-терапевта, педиатра и оториноларинголога: современная диагностика и лечение с позиции доказательной медицины



Г.Х. Видулов – канд. мед. наук, ООО «Научно-исследовательский центр по профилактике и лечению вирусных инфекций», ГУ «НИИ вирусологии им. Д.И.Ивановского» РАН

До сегодняшнего дня грипп остается одной из нераскрытых тайн природы, несмотря на то, что вирус, его вызывающий, выделен еще в 1933 г. (академик РАН Д.К.Львов). Само заболевание

известно человечеству с незапамятных времен: его описывали известные античные «отцы медицины», такие как Гиппократ, Гален, Авиценна в 412 г. до н.э. При пандемиях гриппа погибали миллионы людей. Последняя пандемия

пронеслась по миру в 2009 г., в итоге заболели более 50 млн человек. По уточненным оценкам экспертов из 12 стран, включая Centers for Disease Control and Prevention (CDC), число погибших составило порядка 300–400 тыс. человек. Актуальность гриппа и острых респираторных заболеваний (ОРЗ), которые составляют до 80–95% всей инфекционной патологии и до 70% всей патологии человека, обусловлена рядом причин:

- огромное количество возбудителей (более 250);
- многообразие путей передачи (воздушно-капельный, контактно-бытовой, фекально-оральный, водный, пищевой);
- существование групп часто болеющих контингентов (часто болеющих детей), среди которых заболеваемость ОРЗ в возрасте от 6 мес до 6 лет и старше составляет от 4–6 до 15 эпизодов в год;
- частота микстинфекций варьирует от 20 до 50% всех случаев;

*Bozek A et al. Montelukast as an add-on therapy to inhaled corticosteroids in the treatment of severe asthma in elderly patients. J Asthma 2012; 49 (5): 530–4.

**Fey C et al. Bioequivalence of two formulations of montelukast sodium 4 mg oral granules in healthy adults. Clin Transl Allergy 2014; 4: 29.

- высокая заболеваемость и смертность (по данным Всемирной организации здравоохранения, в мире ежегодно заболевают до 500 млн, умирают 250–500 тыс. человек);
- колоссальные экономические потери (на лечение гриппа и его осложнений в мире расходуется до 15 млрд дол. США, в России в 2014 г. на грипп и острую респираторно-вирусную инфекцию – ОРВИ потрачено приблизительно 400 млрд руб.).

В настоящее время грипп – это острая убиквитарная чрезвычайно контагиозная трудно управляемая преимущественно антропонозная вирусная инфекция с ведущим воздушно-капельным механизмом передачи, вызываемая РНК-вирусами гриппа (*Mixovirus influenzae*) типа А (А1, А2), В и С, – характеризуется чаще легким и среднетяжелым течением с выздоровлением, высокой заболеваемостью населения как развивающихся, так и высокоразвитых стран мира, ежегодно возникающими вспышками, эпидемиями, негативными социально-экономическими последствиями, неблагоприятным влиянием на конкретного человека и общество в целом, способностью к пандемическому распространению. У части пациентов грипп заканчивается летально, в среднем ежегодно до 15% населения, т.е. каждый 10-й взрослый и каждый 3-й ребенок, болеют гриппом. Особое внимание врачей заслуживают группы высокого риска заболевания и летального исхода вследствие эпидемического гриппа и ОРВИ:

- дети в возрасте от 6 мес до 5 лет;
- пациенты учреждений длительного ухода;
- дети и взрослые с хроническими заболеваниями дыхательной, сердечно-сосудистой, выделительной систем и гемоглобинопатиями;
- пациенты с иммунодефицитами разного генеза;
- дети и подростки, длительно принимающие ацетилсалициловую кислоту;
- беременные;
- взрослые в возрасте старше 65 лет;
- лица с повышенной массой тела, метаболическим синдромом, сахарным диабетом;
- дети с рахитом, дефицитом массы тела.

По данным профессора Л.В.Колобухиной, ведущими факторами риска развития осложнений гриппа становятся:

позднее обращение, отсутствие стартовой противовирусной терапии, применение препаратов с низкой эффективностью, сопутствующие заболевания сердца, сосудов, дыхательной и эндокринной системы. Для назначения адекватной терапии гриппозной инфекции необходимо помимо этиологии учитывать патогенез заболевания и вытекающие основные синдромы (рис. 1).

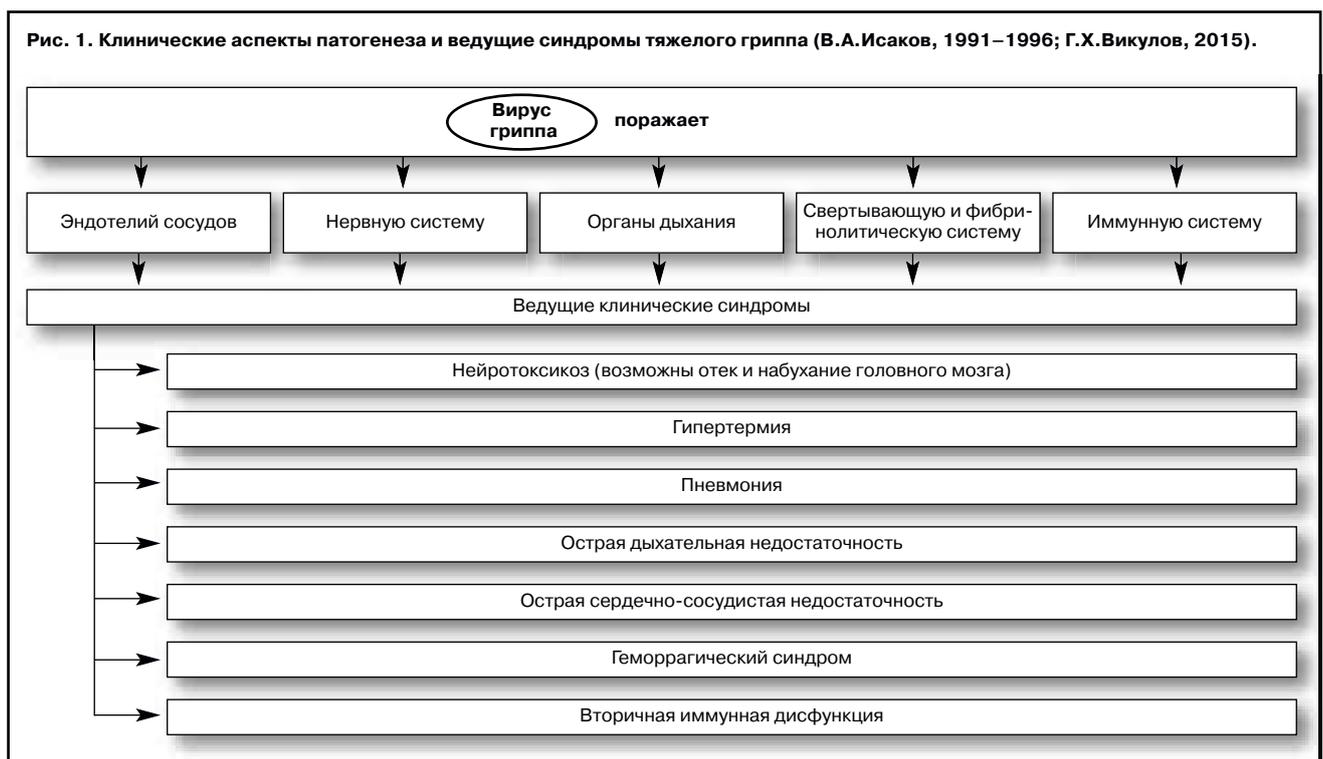
Значительная роль принадлежит ответу иммунной системы организма на внедрение патогенов, в частности лимфоэпителиальному глоточному кольцу Пирогова–Вальдейра, имеющему существенное значение в формировании адаптивного иммунитета.

Иммунные механизмы помогают бороться с инфекцией на разных стадиях инфекционно-воспалительных заболеваний: препятствуют вторжению вирусов и бактерий в организм, ограничивают распространение инфекции, элиминируют патогены из организма, ускоряют восстановление поврежденных тканей. Ключевым фактором иммунной системы слизистых оболочек является секреторный иммуноглобулин (Ig) А, роль которого заключается в захвате и адгезии бактерий.

При проведении диагностики гриппа и ОРЗ/ОРВИ важный этап – это ранняя дифференцировка гриппоподобного синдрома и выявление гриппозной инфекции, которые требуют максимально раннего назначения противовирусной терапии в первые 6–24 ч от момента возникновения первых симптомов. Современные методы диагностики гриппа и ОРЗ/ОРВИ включают:

1. Клиническую диагностику (форма 025/у-04).
2. Эпидемиологический анамнез.
3. Лабораторную диагностику (молекулярно-биологические, серологические, вирусологические методы, микробиологические посевы с антибиотикограммой и фагограммой).
4. Иммунный статус (по показаниям).
5. Первичную и повторную консультацию, а также наблюдение профильных врачей (терапевт, врач общей практики, педиатр, пульмонолог, оториноларинголог, инфекционист, иммунолог-аллерголог).

В тактике ведения пациентов с данными заболеваниями выделяют несколько этапов (Национальное научное общество инфекционистов, 2014):



Классификация основных групп препаратов для лечения и профилактики гриппа и ОРЗ (О.И.Киселев, 2013; Г.Х.Викулов, 2015)		
Группы препаратов	Механизм действия	Препараты и сила рекомендаций
Этиотропные средства	Блокаторы ионного канала (I поколение)	Римантадин, амантадин, Орвирем
	Специфический шаперон ГА (II поколение)	Умифеновир [А]
	Ингибиторы нейраминидазы (II и III поколение)	Озельтамивир [А] Занамивир [А] Перамивир, ланинамивир, Триазавирин, Фавипинавир
	Ингибиторы протеинкиназ и протеолиза Ингибиторы синтеза и миграции NP-белка (III поколение)	Апротинин (Аэрус) Ингавирин [В]
Препараты ИФН	Блокада трансляции вирусных матричных РНК, презентация вирусных антигенов	Рекомбинантные ИФН- α/γ , Ингарон (ИФН- γ), топические ИФН
Индукторы ИФН	Включение синтеза эндогенных ИФН	Циклоферон, Кагоцел, тилорон, умифеновир, Амизон
Бактериальные лизаты (низкоиммуногенные вакцины), иммуномодуляторы микробного происхождения	Увеличение числа NK-лимфоцитов, стимуляция Th1-ответа, ИФН- α , ИФН- γ , IgA, секреторного IgA	Бронхо-мунал® [А], Бронхо-мунал® П [А], Бронхо-Ваксом [А], Рибомунил, Имудон, ИРС 19, Исмиген, Рузам, Паспат, Иммуномакс
Моноклональные антитела	Связывание F-протеина RSV	Паливизумаб (Синагис)
Мукоотропные, противовоспалительные и бронхолитические препараты	Муколитики, мукорегуляторы, мукоциномоторы, мукокинетики/стимуляторы мукоцилиарного клиренса/секретолитики	Амброксол, бромгексин, Амбробене, Синупрет, Флуимуцил, гвайфенезин, ацетилцистеин
	Противовоспалительные и противокашлевые	Эриспирус®
	Бронхолитики, холинолитики и глюкокортикостероиды	Эуфиллин, Кленил, Аскорил, сальбутамол, Беротек, Пульмикорт и др.
Симптоматические средства	Жаропонижающие (ингибиторы циклооксигеназы)	Парацетамол, ибупрофен
	Противокашлевые	Бутамират, Либексин, Тусупрек
Общеукрепляющие средства (адаптогены)	Стимуляция естественной резистентности	Витамины С, В, Е, А Витамино-минеральные комплексы

- первичная диагностика** гриппоподобного заболевания;
- оценка тяжести состояния** пациента и решение вопроса о госпитализации;
- выбор тактики лечения** больного согласно тяжести состояния и наличия сопутствующих заболеваний/состояний;
- контроль/мониторинг состояния** человека с целью ранней диагностики перехода заболевания в более тяжелую/осложненную форму.

Согласно рекомендациям Национального научного общества инфекционистов (2014 г.) главными задачами стартовой терапии гриппа и ОРВИ являются:

- Блокада репликации вируса до начала генерализации инфекционного процесса и развития устойчивой вирусемии, снижение вероятности диссеминации вирусной инфекции.
- Подавление развития «цитокинового шторма», провоспалительных реакций и ограничение очага инфекции.
- Уменьшение продукции активных радикалов кислорода, способствующих изменчивости вируса и проявлению его патогенности.

Основными приоритетами стартовой терапии являются:

- Раннее начало приема этиотропных препаратов с доказанной противовирусной активностью (с учетом резистентности циркулирующих штаммов вируса; сила рекомендаций А); см. таблицу.
- Назначение противовоспалительных препаратов (ингибиторов циклооксигеназы-2, антигистаминных препаратов и т.д.; сила рекомендации В).

- Дезинтоксикационная терапия, назначение антиоксидантов (сила рекомендации В).

- Своевременное назначение антибактериальных препаратов при развитии бактериальных осложнений (сила рекомендации А).

При выборе эффективных и безопасных противомикробных средств при ОРЗ/ОРВИ имеется ряд ограничений:

- ряд препаратов эффективны только в отношении конкретных вирусов, например, ингибиторы нейраминидазы действенны только в отношении вирусов гриппа;
- недостаточно изучена безопасность использования индукторов интерферонов (ИФН) и ингибиторов нейраминидазы у детей младших возрастных групп;
- выраженные побочные эффекты системных ИФН и рибавирина.

Именно поэтому приоритетным направлением в области терапии ОРЗ и гриппа, а также профилактики их осложнений приобретают иммунологические медицинские технологии по разработке, внедрению и применению безопасных, эффективных, широкого спектра действия, комбинированных препаратов, для которых существуют доказательная база и большой опыт применения. Примером таких разработок является препарат из числа иммуномодуляторов микробного происхождения – Бронхо-мунал® (см. таблицу), для которого показаны возможность и преимущества иммунотропной терапии, направленной на укрепление и восстановление иммунитета слизистых оболочек. Препарат представляет собой лиофилизат 8 видов (21 штамм) респираторных патогенов для приема перорально. Препарат применяется с 1970-х годов. Механизм действия связан с ранней и отда-

Рис. 2. Продолжительность госпитализации и количество пропущенных рабочих дней.

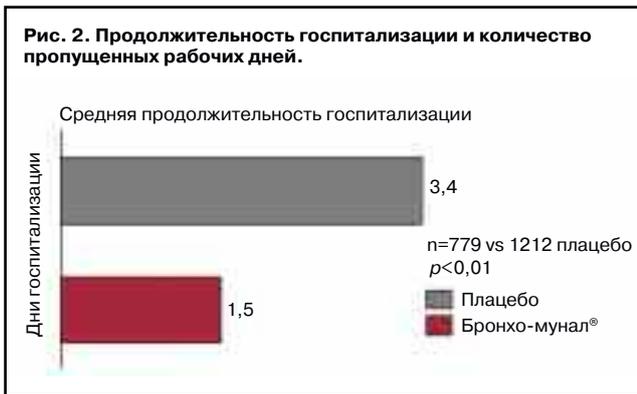
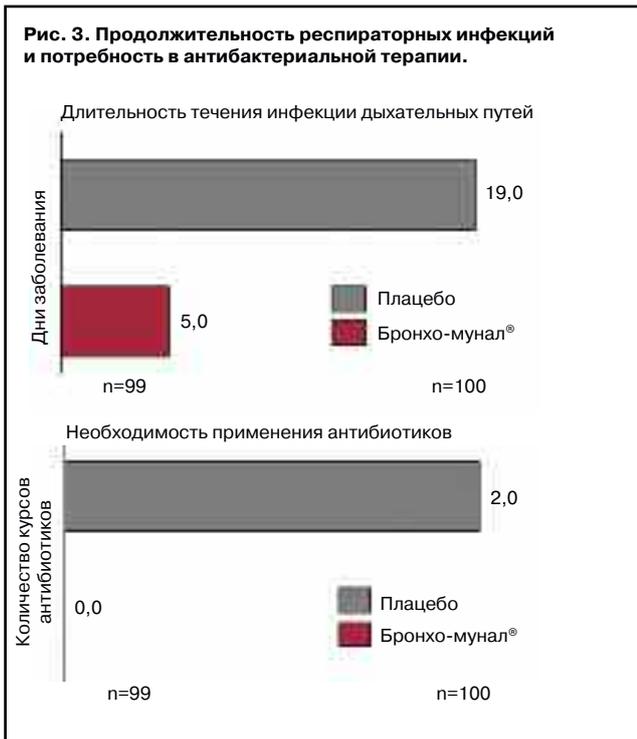


Рис. 3. Продолжительность респираторных инфекций и потребность в антибактериальной терапии.



ленной активацией гуморального иммунитета для борьбы с вирусами и бактериями, воздействием на выработку ИФН-γ, IgA и секреторного IgA, что приводит к мобилизации и восстановлению антибактериального иммунитета слизистых оболочек, блокировке входных ворот как респираторного, так и желудочно-кишечного тракта. После попадания в желудочно-кишечный тракт лизат захватывается лимфоидными образованиями (пейеровы бляшки), происходят активация В-лимфоцитов и миграция секреторного IgA + В-лимфоцитов в кровотока, созревание до плазмочитов, хоуминг в лимфоидную ткань респираторного тракта, а также усиленная продукция поликлональных секреторных IgA к наиболее частым возбудителям бактериальных инфекций дыхательных путей и как итог – усиление антибактериального иммунитета ВАЛТ. Применение препарата Бронхо-мунал® с первых дней лечения позволяет уменьшить количество пропущенных рабочих дней в 2 раза (рис. 2)

Применение этого препарата у лиц с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) помогает снизить необходимость госпитализаций на 30% и их общую продолжительность на 55%. В ряде работ показаны снижение продолжительности течения респираторных инфекций и необходимость применения антибиотиков у детей более чем в 2 раза (рис. 3). На рис. 4 показан режим дозирования препарата.

Эффективность препарата Бронхо-мунал® изучена в Кохрановском обзоре (2011 г.), когда прицельно изучались

Рис. 4. Способы и схемы применения препарата Бронхо-мунал®.

Состав препарата Бронхо-мунал®

Streptococcus pyogenes
Streptococcus pneumoniae
Staphylococcus viridians
Staphylococcus aureus
Haemophilus influenzae
Klebsiella pneumoniae
Klebsiella ozaenae
Moraxella catarrhalis

Взрослым и детям старше 12 лет – 7 мг

Детям в возрасте от 6 мес до 12 лет – 3,5 мг

Способ приема: утром натощак по 1 капсуле в сутки. Если пациент/ребенок не может проглотить капсулу, рекомендуется ее вскрыть, а содержимое капсулы растворить в небольшом количестве жидкости (чай, молоко или сок).

Для профилактики инфекционных заболеваний дыхательных путей препарат применяют тремя 10-дневными курсами с 20-дневными интервалами между ними.

В остром периоде заболевания назначают по 1 капсуле в сутки до исчезновения симптомов заболевания, но не менее 10 дней. В последующие 2 мес возможно профилактическое применение препарата по 1 капсуле в течение 10 дней с 20-дневным интервалом между курсами.

«иммуномодуляторы для профилактики инфекций респираторного тракта у детей».

- В обзоре включено и проанализировано 759 сообщений по иммуностропным препаратам.
 - Из них 34 плацебо-контролируемых исследования были включены в метаанализ.
 - 6 из 34 исследований – с уровнем доказательности класса А (адекватно рандомизированные двойные слепые).
 - Более 70% (4 исследования класса А) изучали Бронхо-мунал®.
 - European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps – Европейские рекомендации по риносинуситу (2012 г.).
 - GOLD 2012 – Международные рекомендации по ХОБЛ.
- В настоящее время Бронхо-мунал® включен в российские стандарты помощи:

1. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 24 декабря 2012 г. №1395н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при хроническом синусите».
2. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20 декабря 2012 г. №1201н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при остром синусите».
3. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 9 ноября 2012 г. №757н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи детям при гриппе легкой степени тяжести».
4. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20 декабря 2012 г. №1213н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при пневмонии».

Таким образом, накопленный опыт применения препарата Бронхо-мунал® позволяет его успешно использовать как в острой фазе, так и в межрецидивном периоде, а также в стадии реконвалесценции у пациентов с частыми респираторными инфекциями с целью уменьшения потребности в антимикробной терапии, т.е. предотвращает дополнительную лекарственную нагрузку. Для снижения рисков бактериальных осложнений гриппа и ОРВИ препарат также рекомендован профессиональным сообществом у детей и взрослых во время комплексной терапии при синуситах, бронхитах, гриппе, пневмонии и ХОБЛ.

Терапия инфекций верхних дыхательных путей и среднего уха в педиатрии: как не допустить ошибок?



Д.П.Поляков – канд. мед. наук, ФГБУ «НКЦ оториноларингологии» ФМБА России

Выступление Д.П.Полякова было посвящено разбору основных ошибок, возникающих при лечении инфекций верхних дыхательных путей (ВДП) и среднего уха у детей. К таким ошибкам, по словам докладчика, относят: полипрагмазию, избыточное назначение антибактериальных

препаратов (АБП), неадекватный выбор антибиотика, режима его дозирования, путей введения и т.п.

В качестве демонстрации полипрагмазии лектор привел историю болезни 4-летнего пациента с диагнозом «острый риносинусит» (ОРС), которому было назначено около 10 лекарственных средств, включая антибиотик, зубиотик. «Нерациональное назначение антибиотиков, – подчеркнул Д.П.Поляков, – повсеместная практика: семейные врачи используют антибиотики более чем в 98% случаев острых респираторно-вирусных инфекций, сопровождающихся риносинуситом; при остром тонзиллите антибиотики получают 85–100% пациентов на амбулаторном этапе и 98% – в стационаре».

Автор детально разобрал критерии диагноза, классификации и критерии назначения антибактериальной терапии – АБТ (табл. 1) при инфекциях ВДП.

К АБП для лечения бактериальных инфекций ВДП и среднего уха относятся:

- природные пенициллины (феноксиметилпенициллин);
- незащищенные аминопенициллины (амоксциллин);
- защищенные аминопенициллины (амоксциллин/клавуланат);
- цефалоспорины II–III поколений (цефуроксима аксетил, цефтриаксон);
- макролиды (азитромицин, кларитромицин);

Решая вопрос о предпочтительном пути введения АБП, следует принимать во внимание его фармакологические свойства и состояние пациента. Так, биодоступность при пероральном применении «старых антибиотиков» значительно ниже (ампициллин – 20–40%, эритромицин – 30–65%), чем у «современных» (амоксциллин/клавуланат – 90–95%, цефуроксима аксетил – 50–70%).

При нетяжелом течении заболевания предпочтительней пероральный прием антибиотика, а при тяжелом – ступенчатый (внутривенный, далее – пероральный). Повышению комплаентности может способствовать и форма лекарственного средства. Например, суспензия – для детей, диспергируемая таблетка – для больных с нарушениями глотания. Одним из препаратов, обладающих разными формами, является Амоксиклав® (см. рисунок).

Расчет длительности предполагаемой терапии следует проводить, исходя из течения заболевания: если острый средний отит (ОСО) или ОРС возник впервые, то длительность составляет от 5 до 10 дней, при рецидиве ОСО – не менее 10–14 дней, ОРС – от 10–14 дней до 3 нед. При остром стерптококковом тонзиллофарингите (ОСТ), как при впервые возникшем заболевании, так и рецидиве, длительность АБТ составляет 10 дней. Отвечая на вопрос: «Какой

Амоксиклав®

• Детская суспензия:

- точность дозирования (до 2,5 и 5 мг по амоксициллину);
- надежное введение.

• Амоксиклав® Квиктаб:

- единственный защищенный пенициллин, который можно рассосать во рту;
- максимальная концентрация в плазме крови достигается в течение первого часа после приема, что в 1,5 раза быстрее других растворимых форм амоксициллин/клавуланата;
- решение при затруднении глотания.

• Амоксиклав® для внутривенного введения:

- полноценная ступенчатая терапия тяжелых бактериальных инфекций.

Таблица 1. Критерии назначения АБТ при ОСО у детей (по American Academy of Pediatrics, 2013)

Возраст	ОСО с отореей	Одно- или двусторонний ОСО, тяжелое течение*	Двусторонний ОСО без оторей, нетяжелый	Односторонний ОСО без оторей, нетяжелый
6 мес – 2 года	АБТ	АБТ	АБТ	АБТ или наблюдение
≥2 лет			АБТ или наблюдение	

*Тяжелое течение – признаки токсикоза, болевой синдром более 48 ч, лихорадка 39° С и более за последние 48 ч.

Pediatrics 2013; 131 (3): 1–38.

Таблица 2. Стартовая АБТ (клинические рекомендации)

До 2012 г.		После 2012 г.	
<i>Острый бактериальный риносинусит</i>			
EPOS 2007	Амоксициллин	EPOS 2012	Амоксициллин или амоксициллин/клавуланат
		IDSA 2012	Амоксициллин/клавуланат
<i>ОСО</i>			
American Academy of Pediatrics & American Academy of Family Physicians, 2004	Амоксициллин	AOM Guideline, Япония, 2012	Нетяжелое течение – амоксициллин Тяжелое течение – амоксициллин/клавуланат
AOM Guideline, Китай, 2006	Нетяжелое течение – амоксициллин Тяжелое течение – амоксициллин/клавуланат	American Academy of Pediatrics & American Academy of Family Physicians, 2013	Амоксициллин или амоксициллин/клавуланат
<i>ОСТ</i>			
IDSA 2002	Пенициллин/амоксициллин	IDSA 2012	Пенициллин/амоксициллин

из доступных антибиотиков является наилучшим для данного пациента?», Д.П.Поляков привел данные интернациональных клинических рекомендаций до 2012 г. и после 2012 г., которые показывают преимущественное применение амоксициллин/клавуаната, обусловленное его эффективностью по отношению к возбудителям инфекций (табл. 2).

В заключительной части Д.П.Поляков назвал показания к госпитализации при ОСО, ОРС, остром тонзиллофарингите и ответил на вопросы слушателей.

Рецидивирующие респираторные инфекции у детей: возможности персонифицированной терапии



И.А. Дронов – канд. мед. наук, доц. каф. детских болезней ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России

В начале выступления И.А.Дронов описал особенности иммунной системы у детей, включающие низкую продукцию интерферонов, низкую активность В-лимфоцитов, несовершенство завершающей фазы фагоцитоза.

Основная часть лекции была посвящена иммуотропной и противовоспалительной терапии респираторных заболеваний у детей. И.А.Дронов обратил внимание слушателей на то, что проведение иммуотропной терапии – коррекции ответа иммунной системы на заболевание – не может назначаться всем пациентам, необходим персонифицированный подход. Докладчик отметил, что в настоящее время на фармацевтическом рынке России зарегистрировано свыше 200 наименований средств, позиционирующихся как иммуномодуляторы, что создает сложности при выборе препарата. В большинстве стран мира применяются растительные, микробные и гормонопатические группы иммуномодуляторов, имеющие достаточную доказательную базу. Широкое применение во всем мире нашли препараты группы микробных иммуномодуляторов, оказывающих достаточно сложное влияние на иммунитет: бактериальные лизаты (Бронхо-мунал®, Имудон, ИРС 19), рибосомальные иммуномодуляторы (Рибомунил), синтетические аналоги мембранных фракций (Ликопид, Биостим).

Действие бактериальных лизатов имеет определенное сходство с вакцинами: пациенту вводятся антигены возбудителя, в результате чего формируется иммунный ответ. Од-

Вопрос аудитории. Как правильно определить дозировку АБП для детей?

Ответ. Дозирование АБП у детей следует определять по массе тела (мг/кг в сутки) или площади поверхности тела (мг/м² в сутки). При лечении детей с избыточной массой тела дозирование должно проводиться по стандартной массе тела для данного роста (применение таблиц «масса тела–рост»). При использовании жидких лекарственных форм единицей измерения служат миллилитры, а не ложки, стаканы.

ним из наиболее часто применяемых препаратов этой подгруппы является лиофилизированный лизат бактерий ОМ-85, в состав которого входят *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pyogenes*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella ozaenae*, *Streptococcus viridans*.

Эффективность ОМ-85 доказана в группе исследований (B.Del-Rio-Navarro и соавт., 2011). Данные метаанализов исследований ОМ-85 показали существенное снижение частоты и длительности острых респираторных заболеваний, а также потребности в антибиотиках у детей (C.Steurer-Stey и соавт., 2007), профилактическое применение ОМ-85 значительно снижает частоту рецидивирующих респираторных инфекций у детей (U.Schaad, 2010).

Российским специалистам препарат знаком как Бронхо-мунал®. Одна капсула препарата Бронхо-мунал® содержит 7,0 мг, а 1 капсула препарата Бронхо-мунал® П (для детей) – 3,5 мг лиофилизированного лизата бактерий ОМ-85. На рисунке показан механизм действия препарата. Бактериальный иммуномодулятор Бронхо-мунал® для приема внутрь применяется у детей с 6 мес для профилактики респираторных инфекций и в составе комплексной терапии для лечения респираторных бактериальных инфекций.

Вторая часть лекции была посвящена вопросам противовоспалительной терапии. И.А.Дронов показал, что для всех инфекционных заболеваний дыхательных путей характерны следующие общие процессы: проникновение и начало действия возбудителя инфекции, повреждение тканей и развитие воспаления, формирование иммунитета против возбудителя инфекции. Нарушение мукоцилиарного транспорта создает условия для колонизации возбудителей и развития бактериальных осложнений при остром респираторном заболевании. В настоящее время в арсенале врачей есть уникальный препарат с противовоспалительным действием – фенспирид, эффективность которого подтверждена клиническими исследованиями. На фармацевтическом рынке России появился новый препарат, содержащий фенспирид, – Эриспирус®, по биоэквивалентности соответствующий оригинальному. Показаниями к его применению являются: ринофарингит, ларингит, трахеобронхит, бронхит, отит, синусит, бронхиальная астма, респираторные нарушения при кори, коклюше, гриппе.

Вопрос аудитории. Каков режим дозирования препарата Бронхо-мунал®?

Ответ. Режим применения: 1 капсула 1 раз в день утром до еды. Для лечения респираторных инфекций (в составе комплексной терапии) препарат используется до исчезновения симптомов, но не менее 10 дней. В целях профилактики – 3 курса по 10 дней с интервалом в 10 дней, в случае рецидивирующих инфекций можно использовать схему, которую автор применяет в собственной клинической практике: курс 30 дней (в период инфекции), перерыв 20 дней, затем 3 курса по 10 дней с 20-дневным перерывом.



Особенности муковисцидоза взрослых, по данным национального регистра 2013 года

С.А.Красовский¹, Е.Л.Амелина¹, Н.Ю.Каширская², А.В.Черняк¹ от имени группы российских исследователей*

¹ФГБУ НИИ пульмонологии ФМБА России. 105077, Россия, Москва, ул. 11-я Парковая, д. 32;

²ФГБНУ Медико-генетический научный центр. 115478, Россия, Москва, ул. Москворечье, д. 1

В статье проанализированы особенности муковисцидоза взрослых, по данным национального регистра 2013 г., который включил 1968 пациентов (62% от общего расчетного числа больных муковисцидозом в стране) из 74 регионов Российской Федерации. Продемонстрировано, что муковисцидоз взрослых отличается большей встречаемостью «мягких» мутаций, значительным снижением функции легких, высокой частотой легочных и внелегочных осложнений, а также необходимостью в большем объеме многокомпонентной терапии.

Ключевые слова: муковисцидоз, взрослые, больные муковисцидозом, регистр больных муковисцидозом, особенности взрослых, больных муковисцидозом.

✉ sa_krasovsky@mail.ru

Для цитирования: Красовский С.А., Амелина Е.Л., Каширская Н.Ю., Черняк А.В. Особенности муковисцидоза взрослых, по данным национального регистра 2013 года. Consilium Medicum. 2015; 17 (11): 53–59.

Features of adult cystic fibrosis, according to the national register in 2013

S.A.Krasovskii¹, E.L.Amelina¹, N.Yu.Kashirskaya², A.V.Cherniak¹ from the group of Russian researchers*

¹Scientific-Research Institute for Pulmonology. 105077, Russian Federation, Moscow, ul. 11-ia Parkovaya, d. 32;

²Medical Genetics Research Center. 115478, Russian Federation, Moscow, ul. Moskvorech'e, d. 1

The article analyzes the characteristics of adult cystic fibrosis (CF), according to the National Register of 2013, which included 1968 patients (62% of the total estimated number of CF patients in the country) of the 74 regions of the Russian Federation. It demonstrated that adult CF occurrence is more "soft" mutation, a significant decrease in lung function, high frequency pulmonary and extrapulmonary complications, as well as the need for more multi-component therapy.

Key words: cystic fibrosis, adults with cystic fibrosis, cystic fibrosis case, especially adult patients with cystic fibrosis.

✉ sa_krasovsky@mail.ru

For citation: Krasovskii S.A., Amelina E.L., Kashirskaya N.Yu., Cherniak A.V. Features of adult cystic fibrosis, according to the national register in 2013. Consilium Medicum. 2015; 17 (11): 53–59.

Медицинский регистр – это организованная система, использующая наблюдательные методы исследования для сбора единообразных данных и служащая определенной научной, клинической или организационно-методической цели. Современные медицинские регистры являются инструментом наблюдения над течением некоторых социально значимых заболеваний: частых хронических неинфекционных нозологий и некоторых редких наследственных патологий [1, 2].

Муковисцидоз (МВ) – тяжелое мультиорганный генетическое заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования. В этиопатогенезе определяющую роль играют мутации в гене МВ, приводящие к дефекту хлорного канала, расположенного в апикальной мембране слизиобразующих клеток. Итогом является развитие системной дисфункции экзокринных желез с формированием вязкого обезвоженного секрета. Прогрессирующее гнойное поражение легких определяет тяжесть состояния у 90–95% больных. В последние десятилетия отмечаются успехи в ведении МВ: выросли выживаемость и доля взрослых пациентов, значительно увеличилось общее число больных и улучшилось их качество жизни [3].

МВ – «европейское заболевание», наиболее часто встречающееся в странах Европы, Северной Америки, в Австралии и Израиле. В настоящее время почти во всех этих странах созданы ежегодно обновляющиеся национальные регистры больных МВ [4–6].

В России попытки создания общенациональной базы данных больных МВ предпринимались еще на рубеже XX–XXI вв., однако общий регистр с единым форматом представления данных стал выходить только с 2011 г. В регистре 2011 г. представлены данные 1026 больных, в 2012 г. – 1309, в 2013 г. – 1968. Создание национального регистра больных МВ тесно связано с работой по созданию европейского регистра больных МВ. Европейский регистр – общая база данных больных МВ, которая включает большинство европейских стран и сформирована на основе общих параметров. Они включают: демографические показатели, данные по диагностике и генетике МВ, антропометрические показатели, респираторный статус, микробиологический профиль дыхательных путей, легочные и внелегочные осложнения, объем терапии, проведение трансплантации. В европейском регистре 2010 г. проанализированы 32 248 больных, включая 359 российских пациентов, проживавших тогда в Москве и Московской области [7]. Особенности МВ у пациентов старше 18 лет в нашей стране посвящены единичные работы из центров взрослых пациентов с МВ Москвы и Санкт-Петербурга, анализа на общероссийской группе больных не проводилось [8].

Целью настоящей работы явилось выявление особенностей МВ во взрослом возрасте на основе данных регистра 2013 г.

*Е.И.Кондратьева (Москва), А.Ю.Воронкова (Москва), М.В.Усачева (Москва), И.Л.Алимова (Смоленск), И.К.Ашерова (Ярославль), Г.В.Байкова (Уфа), А.В.Басиля (Тула), Е.В.Бойцова (Санкт-Петербург), В.Ю.Брисин (Краснодар), Е.А.Васильева (Самара), Т.Г.Васильева (Владивосток), С.В.Воронин (Владивосток), Т.Е.Гембицкая (Санкт-Петербург), О.И.Голубцова (Чебоксары), Ю.В.Горина (Москва), А.А.Дьячкова (Саранск), В.П.Дыбковская (Мурманск), Д.М.Иванова (Санкт-Петербург), Н.А.Ильenkova (Красноярск), Д.В.Кадырова (Казань), Ю.Э.Калинина (Тула), И.П.Каримова (Челябинск), Л.С.Козырева (Уфа), Ю.А.Кондакова (Новосибирск), Л.Е.Коновалова (Санкт-Петербург), Т.Ю.Корнеева (Омск), В.С.Леднева (Воронеж), Н.Б.Мерзлова (Пермь), В.В.Мухачева (Томск), Л.П.Назаренко (Томск), А.Ф.Неретина (Воронеж), В.С.Никонова (Москва), О.Б.Новикова (Смоленск), Е.В.Осипова (Ижевск), П.И.Павлов (Чебоксары), Ю.С.Пинегина (Новосибирск), Т.А.Протасова (Кемерово), О.Г.Пятёркина (Казань), Н.П.Ревель-Муроз (Челябинск), Н.И.Романенко (Новосибирск), М.Г.Рыбалкина (Оренбург), Т.И.Сафонова (Омск), Н.А.Сапук (Нижевартовск), Д.Ф.Сергиенко (Астрахань), В.Н.Серошкинов (Барнаул), Т.В.Симанова (Ижевск), О.И.Симонова (Москва), М.А.Скачкова (Оренбург), В.В.Смирнова (Рязань), И.И.Смирнова (Томск), О.И.Стародубцева (Ижевск), Е.В.Стежкина (Рязань), А.Ю.Томилова (Москва), И.Д.Успенская (Нижний Новгород), Т.А.Филимонова (Рязань), Л.А.Шабалова (Москва), В.В.Шадрина (Пермь), А.А.Шевлякова (Омск), В.Д.Шерман (Москва), В.В.Чикуннов (Красноярск), Н.И.Капранов (Москва), А.Г.Чучалин (Москва).

Организация работы регистра

С 2011 г. структура данных регистра мало изменилась. Заполнялись индивидуальные данные по пациентам, которые имели подтвержденный диагноз МВ на основании клинической картины, данных положительной потовой пробы и генетического исследования. Форма для заполнения содержала следующие данные за отчетный год: возраст, пол, состояние – жив/мертв, возраст диагноза, наличие мекониевого илеуса при рождении, результат генетического исследования на поиск мутаций МВ и потового теста. Фиксировались: объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁), форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), рост и масса тела пациента, измеренные в день проведения спирографии. Было отмечено наличие хронической или интермиттирующей инфекции *Pseudomonas aeruginosa*, хронической инфекции *Staphylococcus aureus*, *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia*, другой грамотрицательной флоры, нетуберкулезного микобактериоза. Учитывалось развитие следующих осложнений в текущем году: аллергического бронхолегочного аспергиллеза (АБЛА), диабета, пневмоторакса с дренированием грудной клетки, цирроза печени, легочного кровотечения, амилоидоза, полипоза носа, остеопороза, электролитных расстройств. Также была описана терапия, которую получали пациенты: гипертонический раствор натрия хлорида, ингаляционные, пероральные и внутривенные антибиотики, бронходилататоры, дорназа альфа, азитромицин в субингибирующей схеме, урсодезоксихолевая кислота, панкреатические ферменты, жирорастворимые витамины, кислородотерапия, кинезитерапия. Отдельные графы посвящены наличию онкологического заболевания и трансплантации печени и легких.

Нутритивный статус определяли по индексу массы тела (ИМТ), который вычисляли по формуле: ИМТ = масса тела (кг)/рост (м²). Для оценки роста, массы тела и ИМТ у детей использовали «Программное средство для развития роста и развития детей во всем мире» Всемирной организации здравоохранения [9]. Для определения вентиляционной способности легких анализировали ОФВ₁ и ФЖЕЛ, представленные в процентах от должных значений (%долж.). У взрослых применяли должные значения Европейского общества угля и стали [10], у детей – должные значения по Polgar [11].

Регистр 2013 г.

В регистр 2013 г. включены данные 74 регионов – субъектов Российской Федерации, из них 29 субъектов РФ с функционирующими центрами МВ, которые зафиксировали данные обо всех больных МВ в своем регионе (основная группа), общее число таких больных составило 1739 человек. Также представлены области, края, республики, которые не имеют центров МВ, соответственно, показатели от них получены не по всем больным (зачастую пациенты из таких регионов наблюдаются в центрах Москвы, Санкт-Петербурга и других крупных городах РФ), сюда же относились регионы, которые представили данные частично: только по взрослым или только по детям. Таких регионов 45, число больных в них – 229. Таким образом, общее число пациентов в регистре составило 1968 человек (1935 живых и 33 умерших).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ Statistica 10 (StatSoft Inc., США). В зависимости от вида распределения мерами центральной тенденции и рассеяния служили среднее значение (M) ± стандартное отклонение (SD) или медиана (Me) – интерквартильный размах. Данная описательная статистика применялась для отражения показателей пациентов основной группы с полнотой представления данных (29 регионов – 1739 человек).

При сравнении средних значений или медиан применялись t-критерий Стьюдента или критерий Манна–Уитни. Для оценки различий категориальных переменных в подгруппах использовался χ^2 . Уровень значимости считался достоверным при $p < 0,05$. Данный анализ применялся при сравнении детей и взрослых на общей группе пациентов (1968 пациентов).

Результаты

Число больных в регионах, доля взрослых пациентов в каждом из них, а также отношение числа пациентов с МВ к общей численности населения, проживающего в каждом регионе, представлены в табл. 1.

Возрастная структура больных представлена на рис. 1. Средний возраст больных составил 11,9±9,1 года, медиана возраста – 9,6 (14,1) года. Самый старший пациент в отчетном году наблюдался в Москве. Его возраст – 64,0 года, возраст самого младшего – 0,1 года. Доля пациентов 18 лет и старше – 25,9% (доля в основной группе больных). Среди больных преобладали мужчины (53,0%).

На 31 декабря 2013 г. 1935 пациентов были живы, 33 больных умерли в течение отчетного года. Причиной смерти 23 из них являлось бронхолегочное поражение, по двое больных умерли вследствие поражения печени, острой почечной недостаточности и несчастного случая, по одному пациенту умерли вследствие сердечно-сосудистой недостаточности и при проведении трансплантации легких, причина смерти двоих больных неизвестна. Средний возраст смерти составил 17,1±8,8 года, медиана возраста смерти – 19,0 (12,3) года. Минимальный возраст смерти – 0,07 года, максимальный – 30,7 года.

Средний возраст установления диагноза по всем больным составил 3,4±5,6 года, медиана – 0,8 (3,9) года. В возрасте после 18 лет заболевание диагностировалось у 2,8% от общего числа больных и у 10,7% от числа взрослых. Минимальный возраст диагностирования МВ – при рождении, максимальный – в 59,0 года. Мекониевый илеус развивался у 110 больных, 90 из них потребовалось хирургическое пособие. Доля больных, которым диагноз был установлен по неонатальному скринингу, составила 36,0%.

За отчетный 2013 г. диагноз МВ впервые установлен 149 пациентам: 143 детям и 6 взрослым. Возраст установления диагноза за отчетный год составил 3,0±6,9 года, медиана – 0,2 (0,6) года. Минимальный возраст – при рождении, максимальный – 43,0 года. Мекониевый илеус развивался у 11 пациентов (7,5% от числа установленных диагнозов), 10 из них потребовалось хирургическое пособие. По неонатальному скринингу диагноз был установлен 111 больным, что составило 75,0% от всех выявленных случаев МВ за отчетный год.

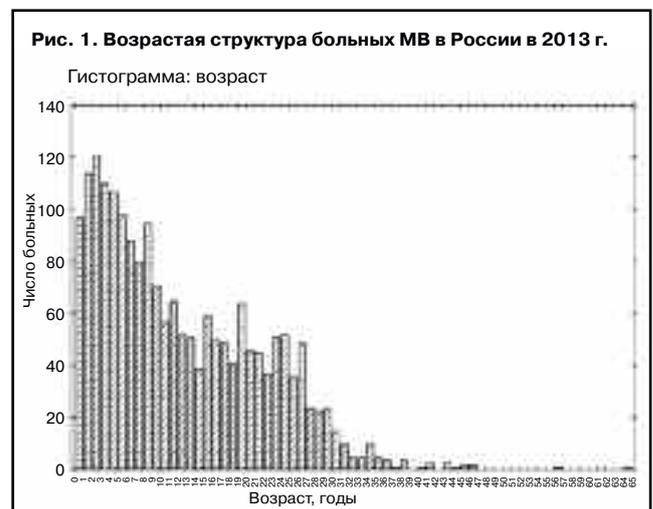


Таблица 1. Число больных в регионах, доля взрослых, отношение числа пациентов с МВ к общей численности населения, проживающего в каждом регионе

Регион	Население (н)	Больных МВ (н)	Взрослых		Частота на 100 тыс.
			абс.	%	
Москва	11 979 529	321	115	35,83	2,680
Омская область	1 973 985	53	12	22,64	2,685
Кемеровская область	2 742 450	43	5	11,63	1,568
Новосибирская область	2 709 461	58	10	17,24	2,141
Ярославская область	1 271 672	41	10	24,39	3,224
Краснодарский край	5 330 181	78	19	24,36	1,463
Чувашская Республика	1 243 431	48	15	31,25	3,860
Красноярский край	2 846 475	46	4	8,70	1,616
Ленинградская область	1 751 135	26	6	23,08	1,485
Нижегородская область	3 289 841	80	10	12,50	2,432
Томская область	1 064 245	18	2	11,11	1,691
Республика Башкортостан	4 060 957	71	19	26,76	1,748
Пермский край	2 634 461	69	26	37,68	2,619
Астраханская область	1 013 840	15	3	20,00	1,480
Оренбургская область	2 016 086	47	7	14,89	2,331
Приморский край	1 947 263	40	10	25,00	2,054
Московская область	7 048 084	159	42	26,42	2,256
Тульская область	1 532 436	28	9	32,14	1,827
Республика Мордовия	818 566	11	3	27,27	1,344
Ханты-Мансийский автономный округ – Югра	1 584 063	41	8	19,51	2,588
Челябинская область	3 485 272	53	15	28,30	1,521
Мурманская область	780 401	21	4	19,05	2,691
Удмуртская Республика	1 517 692	40	17	42,50	2,636
Воронежская область	2 330 377	62	12	19,35	2,661
Смоленская область	975 188	13	3	23,08	1,333
Самарская область	3 213 289	101	23	22,77	3,143
Рязанская область	1 144 650	12	1	8,33	1,048
Алтайский край	2 398 751	36	5	13,89	1,501
Республика Татарстан	3 822 038	108	35	32,41	2,826
Другие регионы	62 887 856	229	113		
Итого	141 413 675	1968 (61,98%)	563	28,61	
Россия, расчетные данные	143 347 059	3175	821	25,88	2,215

Генетическое исследование было проведено 88,7% больным: детям – в 87,5%, взрослым – в 91,0% случаев. Общая суммарная частота идентифицированных аллелей составила 80,5%, у детей выявлено 77,6% аллелей, у взрослых – 87,5%.

Среди российских пациентов выявлено 112 различных мутаций гена МВ. Аллельная частота представлена в порядке убывания: F508del – 52,21%, CFTRdele 2,3 – 5,94%, E92K – 2,58%, 3849+10kbC>T – 2,18%, 2184insA – 1,69%, 2143delT – 1,67%, N1303K – 1,46%, W1282X – 1,43%, G542X – 1,09%, L138ins – 1,00%, 394delTT – 0,89%, R334W – 0,86%, 1677delTA – 0,77%, S1196X – 0,40%, 3272-16T>A – 0,34%, 2789+5G>A – 0,34%, 3821delT – 0,32%, W1282R – 0,26%, 3944delGT – 0,20%, 712-1G>T – 0,17%, R553X – 0,17%, S466X – 0,17%, 3849G>A – 0,17%, 621+1G>T – 0,17%, R347P – 0,14%, 4015delA – 0,14%, S466X-R1070Q – 0,14%, W1310X – 0,12%, G85E – 0,12%, 1898+1G>A – 0,12%, CFTRdup6b-10 – 0,12%, R117H – 0,09%, L1335P – 0,09%, R785X – 0,09%, R1162X – 0,09%, S1159F – 0,09%, S945L – 0,09%, 4428insGA – 0,09%, 1367del5 – 0,09%, S1159P – 0,09%. Дважды встречались следующие мутации (частота 0,06%): R1066C, 624delT, 3659delC, Q493R, Y84X, 2184delA, 4022insT, 604insA, 1898+1G>C, 1898+2T>C. Однократно зафиксированы следующие мутации (частота 0,03%): I1226R, I148T, A141D, R1158X, 2118del4, 1716+1G>A, 324delC, R709X, G551D, W19G, P988R, W401X, CFTRdele1-11, L863X, R75X, 4382delA, 3272-11A>G, 2790-2A>G, S549N, CFTRdele2-8, G480D, 1898+3A>G, 5T, 1717-1G>A, 2114delT, 3272-26A>G, 4025delG, L812X, 3457delA, c.3532-3535dup, 4005+1G>T,

c.1243-1247delT, CFTRdele19-22, 2183AA>G, D572N, 175delC, Y569H, G480S, K329X, G461E, D579Y, CFTRdele 8, Q359K-T360K, E403D, F1078I, 4095+1G>T, Y569D, 3321delG, 1725delT, K1468R, 1366delG, 1248+1G>A, K598ins, Q98R, 2043delG, T604I, Q1476X, 1680-1G>C, 1027delG, 4005+1G>A, D1152H, 1525-1G>A.

Две мутации были определены у 68,3% от числа больных, которым проводилось генетическое исследование, одна – у 24,5%, ни одной мутации не удалось выявить у 7,2% больных. Две мутации выявлены у 62,8% детей и 81,6% взрослых, одна – у 29,7% и 11,8%, ни одной мутации – у 7,5% и 6,6% детей и взрослых соответственно.

Первые 10 по аллельной частоте мутаций среди детей и взрослых представлены в табл. 2. У детей из 10 мутаций имелись 2 «мягкие» (E92K и L138ins) с суммарной аллельной частотой 3,1%, у взрослых – 4 «мягкие» мутации (3849+10kbC>T, E92K, R334W, L138ins) с суммарной частотой 11,46%. Суммарная аллельная частота первых 10 мутаций у детей составила 71,07%, среди взрослых – 72,34%.

По стране доля гомозигот по F508del составила 29,2%, гетерозигот – 46,0%, генотипов без F508del – 24,8%. Частота гомозигот, гетерозигот по F508del и генотипов без F508del среди детей и взрослых представлена в табл. 3, а в зависимости от 4-летних возрастных «шагов» – на рис. 2.

При оценке микробиологического профиля респираторного тракта выявлено проградное снижение с возрастом инфицирования *S. aureus* и симметричное возрастание частоты высева грамотрицательной флоры (рис. 3).

Таблица 2. Первые 10 по аллельной частоте мутаций среди детей и взрослых (в порядке убывания)

Дети		Взрослые	
Мутация	%	Мутация	%
F508del	53,75	F508del	48,54
CFTRdele2,3	6,15	CFTRdele2,3	5,44
E92K	2,12	3849+10kbC>T	5,44
W1282X	1,63	E92K	3,69
2184insA	1,63	2143delT	2,23
2143delT	1,43	2184insA	1,85
N1303K	1,30	N1303K	1,85
G542X	1,14	R334W	1,26
L138ins	0,98	L138ins	1,07
1677delTA	0,94	W1282X	0,97

Таблица 3. Частота гомозигот и гетерозигот по F508del, а также генотипов без F508del среди детей и взрослых

Генотипы	Дети	Взрослые	p
F508del/F508del, %	31,2	24,5	0,047
F508del/не F508del, %	45,1	48,2	0,238
не F508del/не F508del, %	23,7	27,3	0,106

Таблица 4. Распределение микрофлоры респираторного тракта в зависимости от возраста

Флора	Дети	Взрослые	p
<i>S. aureus</i> , %	53,9	49,6	0,099
<i>P. aeruginosa</i> (хроническое инфицирование), %	25,2	51,9	<0,001
<i>P. aeruginosa</i> (интермиттирующий высев), %	16,3	8,9	<0,001
<i>B. cepacia complex</i> , %	4,8	17,5	<0,001
<i>S. maltophilia</i> , %	3,7	3,8	0,867
НПГОФ, %	11,0	13,0	0,626
Нетуберкулезный микобактериоз, %	0,5	1,9	0,055

Наибольшая частота инфицирования *S. aureus* – в возрастной группе 4–8 лет, где она составила 61,9%, *P. aeruginosa* – в 24–28 лет с частотой 54,8%, максимальное инфицирование *B. cepacia* – в 20–24 года, 24,2%, *S. maltophilia* – в 28–32 года, 10,5%, а непсевдомонадная грамтрицательная флора (НПГОФ) достигает своего пика в 16–20 лет, ее частота составила 19,7%.

Частота инфицирования дыхательных путей различной флорой представлена в порядке убывания: *S. aureus* – 53,8%, *P. aeruginosa* (хроническое инфицирование) – 31,8%, *B. cepacia complex* – 7,9%, *S. maltophilia* – 3,9%. В 11,4% случаев дыхательные пути больных были хронически инфицированы другой грамтрицательной флорой. Доля интермиттирующего инфицирования дыхательных путей *P. aeruginosa* в общей группе больных составила 14,8%, а пациентов, инфицированных нетуберкулезными микобактериями, – 0,8%.

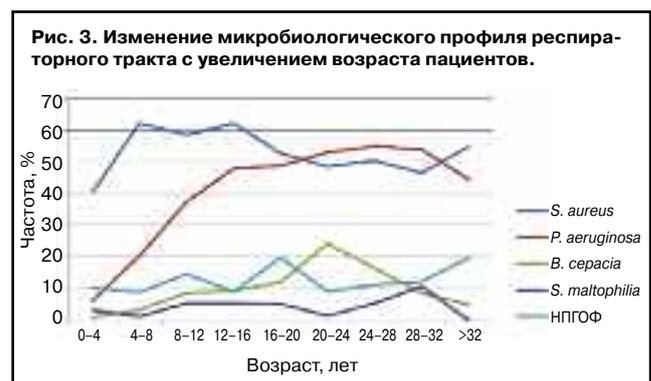
В табл. 4 отражена асимметрия распределения различной флоры между детьми и взрослыми.

Средние показатели ОФВ₁ и ФЖЕЛ по группе составили 75,2±26,9 и 84,5±24,5%долж. соответственно. На рис. 4 продемонстрировано изменение структуры ОФВ₁ в зависимости от возраста больных. Показатели ОФВ₁ и ФЖЕЛ у детей составили 83,2±23,9 и 89,6±22,8%долж. соответственно, что достоверно выше (*p*<0,001), чем среди взрослых, у которых аналогичные показатели составили 62,2±26,5 и 77,2±24,5%долж. соответственно.

Показатели нутритивного статуса среди детей составили: медиана (IQR) перцентиль массы тела – 32,4 (53,6), роста – 30,9 (54,7), ИМТ – 31,5 (55,8). Показатели нутритивного статуса среди взрослых составили: медиана (IQR) массы тела – 54,0 (13,0) кг, роста – 170,0 (13,0) см, ИМТ – 18,8 (3,7) кг/м².

На рис. 5 отражена частота развития сахарного диабета с ежедневным применением инсулина, пневмоторакса (с дренированием грудной клетки), кровохарканья, остеопороза и применения кислородотерапии в зависимости от возраста больных.

На рис. 6 представлено изменение структуры поражения печени в зависимости от возраста больных. Среди пациентов старше 32 лет цирроз печени не встречался.



Сравнительный анализ частоты осложнений между детьми и взрослыми представлен в табл. 5, а объема медикаментозной и немедикаментозной терапии – в табл. 6.

Обсуждение

Впервые в нашей стране представлена однотипная информация о приблизительно 2 тыс. больных МВ (регистры 2011 и 2012 гг. содержали информацию о почти в 2 раза меньшем числе пациентов: 1026 и 1309 пациентов соответственно). Впервые в регистре отражены данные о числе больных, превышающем более 1/2 расчетного числа пациентов в России. Таким образом, на настоящий момент регистр 2013 г. – наиболее масштабный среди опубликованных российских регистров больных МВ, что касается не только числа больных, но и большей качественной насыщенности показателей (по сравнению с предыдущими регистрами отражены некоторые новые данные).

Другой особенностью настоящего ежегодного отчета по сравнению с прошлыми годами является относительно большая доля взрослых пациентов (28,61%). Это, во-первых, закономерно обусловлено постепенным увеличением числа больных старше 18 лет, во-вторых, особенностями организации работы регистра: среди 229 пациентов, которые не влились в структуру полностью заполненных регионов, 113 – взрослые больные, большинство из них наблюдаются в НИИ пульмонологии (Москва).

Неоднородная распространенность МВ в разных регионах сохраняется и по данным настоящего регистра. Вероятные причины данного обстоятельства обсуждались нами ранее: генетическая неоднородность населения и, соответственно, неравномерная концентрация мутаций МВ в разных этнических группах, а также наличие центров МВ в регионе, накопленный в них опыт диагностики и терапии, адекватное лекарственное обеспечение на уровне субъекта РФ [12]. Работа центра МВ, как и возможность доступного медикаментозного лечения, может определять разную выявляемость заболевания и выживаемость на уровне конкретного региона.

Одним из индикаторов выживаемости можно рассматривать долю взрослых среди общего числа пациентов. Это, разумеется, обусловлено профессиональной работой детских центров МВ, а также преемственностью со стороны терапевтической службы. Необходимо отметить, что в тех регионах, где наряду с детскими центрами существуют и взрослые центры МВ и, соответственно, продолжает осуществляться последовательное ведение больных старше 18 лет, доля взрослых пациентов относительно высока. Это обусловлено увеличением продолжительности жизни больных, перешедших из педиатрической сети, а также увеличением численности больных за счет выявления МВ у взрослых. Именно взрослый центр МВ на уровне региона осуществляет и должен осуществлять диагностику среди групп риска, по аналогии с такими же задачами детского центра.

Диагностика МВ во взрослом возрасте зачастую отождествляется с наличием «мягких» мутаций. Такие мутации, принадлежащие к IV и V классам, предполагают наличие остаточной функции хлорного канала и приводят к меньшим нарушениям, чем «тяжелые» (I–III классы), что формирует некоторые особенности «мягких» генотипов: отсутствие или позднее развитие панкреатической недостаточности, крайне редкое развитие осложнений со стороны органов пищеварения и, в большинстве случаев, более поздний дебют респираторной симптоматики [13]. Эти факты определяют позднюю, а нередко – очень позднюю диагностику у больных с «мягким» генотипом. Обсуждаемая нами ранее закономерность относительно высокой частоты «мягких» мутаций среди российских пациентов подтверждается и в регистре 2013 г.: общая аллельная частота таких мутаций составила 8,25% [12].

Рис. 4. Гистограмма распределения ОФВ₁ среди детей и взрослых.

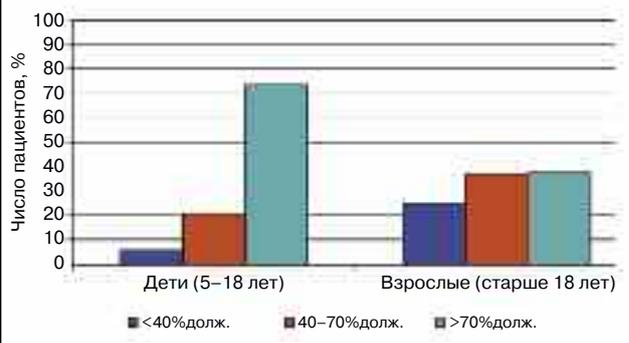
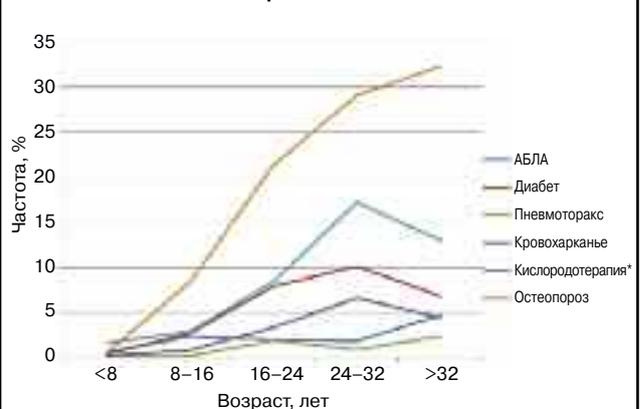
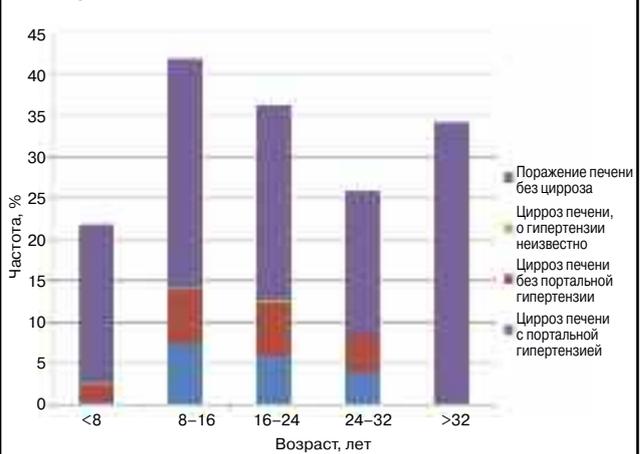


Рис. 5. Изменение частоты осложнений заболевания с увеличением возраста пациентов. Частота развития АБЛА, сахарного диабета с ежедневным применением инсулина, пневмоторакса (с дренированием грудной клетки), кровохарканья, остеопороза и применения кислородотерапии в зависимости от возраста больных.



*Объем кислородотерапии взят из раздела «Лечение», здесь отождествляется с дыхательной недостаточностью.

Рис. 6. Структура поражения печени в зависимости от возраста больных.



Регистр продемонстрировал очевидную асимметрию во встречаемости мутаций МВ среди взрослых и детей. Важной особенностью стала более высокая частота «мягких» мутаций среди пациентов старше 18 лет. Так, среди первых по частоте 10 мутаций доля «мягких» у взрослых больных почти в 4 раза превышает таковую у детей. Этому факту есть очевидное объяснение: лучшая выживаемость и запоздалая выявляемость «мягких» генотипов за счет более позднего поражения органов-мишеней. Этой же закономерности отвечает изменение структуры генотипов, включающих мутацию F508del: максимальная доля «тяжелого» генотипа F508del/F508del в первые годы жизни сменяется

Таблица 5. Частота различных осложнений МВ в зависимости от возраста больных

Осложнение	Все	Дети	Взрослые	p
АБЛА, %	1,5	1,2	2,1	0,093
Сахарный диабет с ежедневным приемом инсулина, %	3,7	1,8	8,3	<0,001
Пневмоторакс, потребовавший дренирования грудной клетки, %	0,6	0,2	1,7	<0,001
Цирроз печени с портальной гипертензией/гиперспленизмом, %	3,6	3,3	4,4	0,257
Цирроз печени без портальной гипертензии/гиперспленизма, %	4,3	4,2	4,6	0,704
Цирроз печени, данных о портальной гипертензии нет, %	0,2	0,2	0,2	0,830
Поражение печени без цирроза, %	22,4	22,5	22,0	0,826
Легочное кровотечение, %	1,8	0,4	5,2	<0,001
Остеопороз (низкая костная масса), %	11,8	4,2	26,8	<0,001
Полипоз верхних дыхательных путей, %	17,3	16,0	23,1	0,005
Электролитные расстройства, %	4,8	6,6	0,4	<0,001
Наличие онкологического заболевания, %	0,3	0,2	0,6	0,116
Электролитные расстройства, %	4,5	5,3	0,3	<0,001
Амилоидоз, %	0,2	0	0,6	0,038

Таблица 6. Объем медикаментозной и немедикаментозной терапии МВ в зависимости от возраста больных

Терапия	Все	Дети	Взрослые	p
Гипертонический раствор натрия хлорида, %	37,1	41,6	25,7	<0,001
Антибиотики ингаляционные, %	40,7	35,5	46,5	0,001
Антибиотики внутривенные, %	66,0	62,1	76,2	<0,001
Антибиотики пероральные, %	76,8	71,6	90,2	<0,001
Бронходилататоры, %	65,9	60,9	78,8	<0,001
Глюкокортикостероиды ингаляционные, %	23,5	14,6	46,2	<0,001
Глюкокортикостероиды системные, %	6,3	5,9	7,3	0,239
Дорназа альфа, %	93,3	94,9	89,2	<0,001
Азитромицин, %	35,1	32,3	42,3	<0,001
Урсодезоксихолевая кислота, %	92,5	95,4	84,9	<0,001
Панкреатические ферменты, %	93,0	97,2	84,5	<0,001
Жирорастворимые витамины, %	89,2	92,7	80,2	<0,001
Кинезитерапия, %	76,3	83,1	58,7	<0,001
Кислородотерапия, %	5,4	2,1	13,9	<0,001

снижением частоты среди пациентов старшей возрастной группы.

Генетическое исследование не проводилось каждому 10-му больному в регистре, несмотря на очевидную необходимость в верификации генетического диагноза в наступающую эпоху патогенетической терапии МВ. Это частично объяснимо тем, что значительную долю в регистре составляют дети первого года жизни, которым еще не успели сделать генетическое исследование. Учитывая, что в большинстве регионов ДНК-диагностика является платной, доступность ее может быть снижена по социальным причинам. Выявляемость мутаций среди взрослых выше, чем у детей, почти на 10%, что можно объяснить широким применением в последние годы в двух основных центрах МВ взрослых в Москве и Санкт-Петербурге секвенирующих методик, значительно улучшающих определение мутаций.

В микробиологическом профиле респираторного тракта отмечено увеличение с возрастом инфицирования грамотрицательной флорой. Обращает на себя внимание значительный рост доли *V. serasia* среди взрослых больных с эпидемическим пиком среди пациентов в возрасте 20–24 лет. Настоящее обстоятельство не может не беспокоить из-за чрезвычайно негативного влияния инфицирования *V. serasia* на выживаемость больных. Кроме высокой доли *V. serasia*, в общем, взрослый возраст – тот период жизни больного МВ, который в значительной степени ассоциирован с грамотрицательной инфекцией дыхательных путей. Кроме «классического» грамотрицательного микроорганизма *P. aeruginosa* все большую роль играет НПГОФ, среди которой доминирует *Achromobacter sp.* Необходимо отметить следующие обстоятельства: стреми-

тельный рост инфицирования *P. aeruginosa* и другой грамотрицательной флорой с 4 до 16 лет, приводящий к 50% инфицированию грамотрицательной флорой к рубежу в 18 лет, а также доминирование микст-инфицирования во взрослом возрасте – наряду с высокой долей грамотрицательной инфекции сохраняется высокий процент инфицирования *S. aureus*.

Результаты оценки респираторной функции продемонстрировали существенную долю обструктивных изменений и нарастание этих изменений с взрослением больных, доказательством чего являются достоверно меньшие показатели ОФВ₁ и ФЖЕЛ среди взрослых по сравнению с детьми.

Возрастные закономерности существуют и для большинства осложнений МВ: незначительная доля большинства осложнений среди детей и повышение частоты в несколько раз среди взрослых. Ряд из них тесно связан с генетикой МВ, как, например, сахарный диабет, увеличивающаяся с возрастом частота которого представляет большую клиническую проблему, а само его развитие определяется «тяжелым» генотипом. Практически только у «тяжелых» генотипов встречается и цирроз печени. Несмотря на отсутствие достоверных различий в частоте цирроза печени среди детей и взрослых, интересным фактом является отсутствие этого осложнения среди пациентов старше 32 лет. Вероятные причины этого обстоятельства, во-первых, в том, что в старшей возрастной группе доминируют «мягкие» генотипы, протективные в отношении цирроза печени, во-вторых, больные с МВ, осложненным циррозом печени, возможно, имеют более низкую выживаемость. Специфическим осложнением

детского возраста являются электролитные расстройства (псевдосиндром Барттера), которые у взрослых встречаются крайне редко. Большинство же осложнений МВ является следствием хронического прогрессирующего течения заболевания и развивается вследствие как деструктивных процессов в легочной ткани (пневмоторакс и легочное кровотечение), так и длительно текущего системного воспаления (остеопороз, амилоидоз).

Более тяжелое снижение респираторной функции, высокая доля граммотрицательной инфекции респираторного тракта и большая частота осложнений среди пациентов старше 18 лет определили значительные отличия между детьми и взрослыми в объеме проводимой терапии. Большинство препаратов, связанных с терапией хронического бронхолегочного процесса, достоверно чаще назначаются у взрослых, что необходимо для стабилизации непрерывно прогрессирующего гнойного воспаления в респираторном тракте у больных старше 18 лет. С другой стороны, меньшая частота применения панкреатических ферментов среди взрослых, безусловно, связана с более высокой распространенностью среди больных 18 лет преимущественно легочной формы заболевания, вследствие большего числа «мягких» генотипов. Этим же можно и объяснить и меньшее назначение урсодезоксихолевой кислоты. Снижение частоты применения кинезитерапии взрослыми по сравнению с детьми, вероятно, связано с отсутствием достаточного времени на этот вид лечения с учетом взрослого образа жизни, отсутствием контроля родителей и возможностью самостоятельно принимать решения относительно терапии. Возможно, большая самостоятельность определяет и чуть меньший объем терапии дорназой альфа среди взрослых.

Заключение

В России ежегодно публикуется регистр больных МВ. Регистр позволяет оценить основные демографические, генетические, функциональные, микробиологические и клинические характеристики больных МВ, сравнить их между регионами и с международными показателями.

Настоящий регистр является самым масштабным, объединяющим данные 1968 больных МВ.

На основании данных регистра можно убедительно сказать, что МВ во взрослом возрасте отличается от такого у детей большей встречаемостью «мягких» мутаций, значительным снижением респираторной функции,

большой частотой легочных и внелегочных осложнений, а также необходимостью в большем объеме проводимой терапии.

Литература/References

1. Бойцов С.А., Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П. и др. Регистры в кардиологии. Основные правила проведения и реальные возможности. Кардиоваск. терапия и профилактика. 2013; 12 (1): 4–9. / Boitsov S.A., Martsevich S.Iu., Kutishenko N.P. i dr. Registry v kardiologii. Osnovnye pravila provedeniia i real'nye vozmozhnosti. Kardiiovask. terapiia i profilaktika. 2013; 12 (1): 4–9. [in Russian]
2. Чесноков С.В. Медицинские регистры: опыт и проблемы разработки и внедрения. В кн: Информационные технологии в медицине. М., 2002; с. 58–60. / Chesnokov S.V. Meditsinskie registry: opyt i problemy razrabotki i vnedreniia. V kn: Informatisionnye tekhnologii v meditsine. M., 2002; s. 58–60. [in Russian]
3. Красовский С.А., Амелина Е.Л., Черняк А.В. и др. Муковисцидоз взрослых: увеличение выживаемости больных в Москве и Московской области. Терапевт. архив. 2012; 3: 54–8. / Krasovskii S.A., Amelina E.L., Cherniak A.V. i dr. Mukovistsidoz vzroslykh: uvelichenie vyzhivaemosti bol'nykh v Moskve i Moskovskoi oblasti. Terapevt. arkhiv. 2012; 3: 54–8. [in Russian]
4. Cystic Fibrosis Foundation, Patient Registry 2013 Annual Report, Cystic Fibrosis Foundation, Bethesda, Md, USA. www.cff.org
5. Cystic Fibrosis Registry of Ireland Annual Report 2012. Woodview House, University College Dublin Belfield, Dublin 4, Ireland. www.cfri.ie
6. Canadian Cystic Fibrosis Patient Data Registry Report 2012. www.cysticfibrosis.ca
7. Zolin A, McKone EF, van Rens J et al. 2014. ECFSPR Annual Report 2010. www.ecfs.eu
8. Красовский С.А., Амелина Е.Л., Черняк А.В. и др. Роль регистра московского региона в ведении больных муковисцидозом. Пульмонология. 2013; 2: 27–32. / Krasovskii S.A., Amelina E.L., Cherniak A.V. i dr. Rol' registra moskovskogo regiona v vedenii bol'nykh mukovistsidozom. Pul'monologiya. 2013; 2: 27–32. [in Russian]
9. <http://www.who.int/childgrowth/software/en/>
10. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE et al. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. Eur Respir J 1993; 6 (Suppl. 16): 5–40.
11. Polgar G, Promadhat V. Pulmonary function testing in children: techniques and standards. W.B.Saunders Co., 1971.
12. Красовский С.А., Черняк А.В., Каширская Н.Ю. и др. Муковисцидоз в России: создание национального регистра. Педиатрия. Журн. им. Г.Н.Сперанского. 2014; 4 (93): 44–55. / Krasovskii S.A., Cherniak A.V., Kashirskaia N.Iu. i dr. Mukovistsidoz v Rossii: sozdanie natsional'nogo registra. Pediatriia. Zhurn. im. G.N.Speranskogo. 2014; 4 (93): 44–55. [in Russian]
13. Красовский С.А., Петрова Н.В., Степанова А.А. и др. Клиническое течение заболевания у взрослых больных муковисцидозом – носителей «мягких» мутаций. Пульмонология. 2012; 6: 5–11. / Krasovskii S.A., Petrova N.V., Stepanova A.A. i dr. Klinicheskoe techenie zabolevaniia u vzroslykh bol'nykh mukovistsidozom – nositeli «miagkikh» mutatsii. Pul'monologiya. 2012; 6: 5–11. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Красовский Станислав Александрович – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. муковисцидоза ФГБУ НИИ пульмонологии. E-mail: sa_krasovsky@mail.ru

Амелина Елена Львовна – канд. мед. наук, зав. лаб. муковисцидоза ФГБУ НИИ пульмонологии. E-mail: eamelina@mail.ru

Каширская Наталия Юрьевна – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. лаб. генетической эпидемиологии ФГБНУ МГНЦ. E-mail: kashirskayanj@mail.ru

Черняк Александр Владимирович – канд. мед. наук, зав. лаб. функциональных и ультразвуковых методов исследования ФГБУ НИИ пульмонологии. E-mail: achi2000@mail.ru

Современный взгляд на лимфангиолейомиоматоз: этиология, патогенез, клиника, диагностика и лечение

М.А.Макарова^{✉1,2}, С.Н.Авдеев^{1,2}, З.М.Мерзоева¹

¹ФГБУ НИИ пульмонологии ФМБА России. 105077, Россия, Москва, ул. 11-я Парковая, д. 32, корп. 4;

²ГБУЗ Городская клиническая больница №57 Департамента здравоохранения г. Москвы. 105077, Россия, Москва, ул. 11-я Парковая, д. 32

В статье представлен современный взгляд на лимфангиолейомиоматоз, освещены основные вопросы этиологии, патогенеза, клиники и лечения заболевания.

Ключевые слова: лимфангиолейомиоматоз, ингибиторы mTOR.

✉mma123@list.ru

Для цитирования: Макарова М.А., Авдеев С.Н., Мерзоева З.М. Современный взгляд на лимфангиолейомиоматоз: этиология, патогенез, клиника, диагностика и лечение. Consilium Medicum. 2015; 17 (11): 60–63.

The modern view of lymphangiomyomatosis: etiology, pathogenesis, clinical features, diagnosis and treatment

M.A.Makarova^{✉1,2}, S.N.Avdeev^{1,2}, Z.M.Merzhoeva¹

¹Institute of pulmonology. 105007, Russian Federation, Moscow, ul. 11-ia Parkovaia, d. 32, korp. 4;

²City Clinical Hospital №57 of the Department of Health of Moscow. 105077, Russian Federation, Moscow, ul. 11-ia Parkovaia, d. 32

The article presents a contemporary view of lymphangiomyomatosis, and is devoted to the main etiology, pathogenesis, clinical manifestations and treatment of disease.

Key words: lymphangiomyomatosis, inhibitors of mTOR.

✉mma123@list.ru

For citation: Makarova M.A., Avdeev S.N., Merzhoeva Z.M. The modern view of lymphangiomyomatosis: etiology, pathogenesis, clinical features, diagnosis and treatment. Consilium Medicum. 2015; 17 (11): 60–63.

Введение

Лимфангиолейомиоматоз (ЛАМ) – редкое прогрессирующее системное заболевание, характеризующееся распространением в легких аномальных гладкомышечных клеток (ЛАМ-клеток), которые вызывают разрушение и кистозную дегенерацию легочной ткани, а также внелегочные поражения (инфильтрация ЛАМ-клетками грудных и абдоминальных лимфатических узлов – ЛУ, ЛУ малого таза, в результате образуются лимфангиолейомиомы, а также происходит развитие хилоторакса и асцита, ангиомиолипомы и др.) [1, 2]. Часто ангиомиолипомами поражаются почки, в меньшей степени установлено поражение селезенки и печени [3, 4].

Различают спорадический ЛАМ и ЛАМ, возникший на фоне туберозного склероза (ТС), так называемый ЛАМ, ассоциированный с ТС.

В 85–90% случаев преобладает спорадический ЛАМ. Распространенность составляет приблизительно 1–5 случаев на 1 млн женщин. Спорадическим ЛАМ преимущественно страдают пациентки детородного возраста, средний возраст начала заболевания составляет 34 года [5–8].

В недавних исследованиях было сообщено, что ассоциированный ЛАМ с ТС встречается у около 10% мужчин и 30% женщин [9–11].

Этиопатогенез

В настоящее время происхождение ЛАМ-клеток остается неясным.

В основе ЛАМ лежат мутации в генах TSC [11]. Кистозные изменения в легких при спорадическом ЛАМ и ассоциированным ЛАМ с ТС неотличимы [12, 13].

Развитие ТС определяется двумя генами, локализованными в участке 34 длинного плеча 9-й хромосомы (ТС 1-го типа TSC1, кодирует белок гамартин) и в участке 13 короткого плеча 16-й хромосомы (ТС 2-го типа TSC2, кодирует белок туберин) [15].

При ТС мутации в генах TSC обнаруживаются в эмбриональной линии, а у пациентов со спорадическим ЛАМ не выявляются. Мутации в генах TSC найдены в легких и почках у больных со спорадическим ЛАМ [16]. Эти данные показывают, что соматические мутации в любой TSC2-аллели (чаще) или TSC1-аллели после зачатия вызывают спорадический ЛАМ и могут привести к дефекту или дефициту туберина и гамартина [17, 18].

Отсутствие или дисфункция туберина или гамартина в итоге могут запустить активацию (фосфорилирование) двух белков S6 и eIF4E, которые вовлечены в регуляцию трансляции белка, а также фермента серинтреонинкиназы («мишень рапамицина млекопитающих»; mammalian target of rapamycin – mTOR), которая является основным регулятором клеточного роста и пролиферации. Результатом этой активации становится стимуляция синтеза белка, миграции и роста клеток [19–21].

Клиническая картина

В течение многих лет заболевание может носить бессимптомный характер.

В клинической картине ЛАМ преобладают респираторные жалобы [22, 23].

Одышка встречается примерно у 87% всех больных. Этот симптом нередко выступает как клиническое начало заболевания и носит медленный, но неуклонно прогрессирующий характер [24–26].

Примерно у 82% пациентов с ЛАМ первым проявлением заболевания становится спонтанный пневмоторакс. Частота рецидива пневмоторакса после первого эпизода составляет около 75%. В 66% случаев пневмоторакс возникает повторно. Часто пациенты до постановки диагноза ЛАМ уже имеют 2 пневмоторакса [25, 26].

Нередко клиническим дебютом ЛАМ выступает хилоторакс – скопление хилезной жидкости в плевральной полости с одной или обеих сторон. Хилоторакс при ЛАМ мо-

жет протекать почти бессимптомно, но может приводить к появлению и/или усилению одышки.

Другие признаки и симптомы ЛАМ могут присутствовать вначале или развиваться по мере прогрессирования заболевания. К ним относятся кашель, кровохарканье, боль в грудной клетке, усталость, внеторакальные хилезные проявления (хилезный асцит, хилоперикардит, хилорея, хилурия, лимфатическая метрорея) [27].

К внелегочным проявлениям ЛАМ также относятся ангиомиолипому почек, абдоминальная лимфаденопатия и лимфангиолейомиома.

Диагностические критерии

В 2010 г. группой экспертов по инициативе Европейского респираторного общества подготовлено руководство по диагностике и лечению ЛАМ [3].

Выделяют определенный, вероятный или возможный ЛАМ.

Определенный ЛАМ:

1. Характерная или сходная с ЛАМ картина изменений в легких на компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) и свойственная ЛАМ патологическая картина в биоптате легкого.

Или

2. Характерная картина изменений в легких на КТВР в сочетании с одним из следующих признаков:

- ангиомиолипома в почках;
- хилезный выпот в плевральной или брюшной полости;
- лимфангиолейомиома;
- поражение ЛАМ ЛУ;
- ТС.

Вероятный ЛАМ:

1. Характерная картина изменений в легких на КТВР и типичное клиническое течение заболевания.

2. Сходная с ЛАМ картина изменений в легких на КТВР в сочетании с одним из следующих признаков: ангиомиолипома в почках, хилезный выпот в плевральной или брюшной полости.

Возможный ЛАМ:

• Характерная или сходная с ЛАМ картина изменений в легких на КТВР.

Лучевая диагностика ЛАМ

Наиболее предпочтительно для обнаружения ЛАМ проведение КТВР [3]. Характерными признаками ЛАМ являются четко очерченные округлые тонкостенные кисты, расположенные симметрично, равномерно в обоих легких [7, 28]. Размеры кист могут варьировать от 1 до 45 мм в диаметре, количество – от единичных кист до почти полного замещения ими легочной паренхимы, толщина стенки кист может колебаться от почти невидимой до 2 мм, реже – до 4 мм [6, 29] (см. рисунок).

Компьютерная томография легких при ЛАМ

Поражения центральной нервной системы, такие как корковые или субэпендимальные бугорки и астроцитомы, распространены у пациентов с ТС, в том числе с ассоциированным ЛАМ с ТС, но обычно отсутствуют у больных со спорадическим ЛАМ.

Функция внешнего дыхания

Лица с ЛАМ могут иметь нормальные показатели функции внешнего дыхания, однако часто выявляются изменения по обструктивному типу, снижение показателей диффузионной способности легких (DL_{CO}).

Уменьшение DL_{CO} выявляется у большей части больных, чем падение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$), и служит более чувствительным индикатором заболевания на ранней стадии.

Дополнительные маркеры ЛАМ

Последние исследования сосредоточены на поиске биомаркеров для диагностики ЛАМ. Особый интерес представляет определение в сыворотке крови факторов роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor – VEGF) типов C (VEGF-C) и D (VEGF-D) [19].

В нескольких исследованиях было отмечено, что VEGF-D повышен у лиц с ЛАМ по сравнению со здоровыми людьми или с пациентами с другими кистозными поражениями легочной ткани [20]. Уровень в сыворотке VEGF-D по крайней мере более 800 пг/мл у больных с характерными кистозными изменениями на КТВР позволяет установить диагноз ЛАМ с чувствительностью и специфичностью 60 и 100% соответственно [30]. В связи с этим в будущем эти данные в сочетании с типичной картиной ЛАМ по данным КТВР могут помочь для неинвазивной диагностики ЛАМ [6].

Биопсийное исследование легких

Диагноз ЛАМ наиболее достоверен при наличии морфологического подтверждения и иммуногистохимического окрашивания HMB45.

Получение биопсийного материала трансбронхиально посредством бронхоскопии с соответствующим иммуногистохимическим окрашиванием в некоторых случаях представляет собой альтернативу хирургической биопсии [31].

При трансбронхиальной биопсии диагноз ЛАМ устанавливается более чем в 60% случаев, но вопрос о безопасности бронхоскопии для пациентов с ЛАМ остается открытым [32–34].

Однако «золотым стандартом» для постановки диагноза ЛАМ остается видеоторакоскопическая биопсия легких. Необходимость в проведении хирургической биопсии может сократиться до 15–20% при проведении определения в сыворотке крови VEGF-D, магнитно-резонансной томографии, компьютерно-томографической диагностики брюшной полости, трансбронхиальной биопсии с получением данных, характерных для ЛАМ [32–34].

Лечение пациентов с ЛАМ

Общие положения

- Информирование о риске пневмоторакса: всех пациентов с ЛАМ (как со спорадическим, так и при ТС) даже с отсутствием симптомов следует предупреждать о возможности возникновения пневмоторакса и необходимости срочно обратиться за медицинской помощью при появлении его признаков [3].
- Рекомендации относительно беременности: всех женщин, включая тех, у кого симптомы отсутствуют или выражены минимально, необходимо информировать о повышенных рисках развития во время беременности пневмоторакса, хилоторакса, кровотечения из ангиомиолипом, а также об ускорении падения функции легких [7, 35–39, 40].
- Отказ от приема эстрогенов: больным с ЛАМ следует избегать приема эстрогенов, включая комбинированные оральные контрацептивы и заместительную гормональную терапию [3]. Эстрогенсодержащие препараты могут иметь неблагоприятные эффекты [41].
- Информирование об авиаперелетах: пациенткам с минимально выраженными симптомами спорадического или ассоциированного с ТС ЛАМ воздушные перелеты не противопоказаны. Им следует воздерживаться от перелетов до оценки специалистом вновь появившихся респираторных симптомов. Женщинам с выраженным ЛАМ следует определить необходимость кислородной поддержки во время перелета и посоветовать воздерживаться от перелетов до оценки специалистом вновь появившихся респираторных симптомов. Пациенткам с наличием пневмоторакса или перенесшим его в течение предыдущего месяца авиаперелеты противопоказаны [3].

Медикаментозная терапия

В настоящее время нет эффективного лечения ЛАМ [42]. Антиэстрогенная терапия, которая широко применялась при лечении ЛАМ в течение последних десятилетий, оказалась в большинстве случаев неэффективной и остается недоказанным методом терапии [7, 43, 44]. Двустороннее удаление яичников также не продемонстрировало замедления темпов снижения функции легких при ЛАМ [5–7].

Несмотря на широкое использование прогестерона при ЛАМ, рандомизированные плацебо-контролируемые исследования, такого лечения не проводились. Результаты ряда наблюдений позволяют предполагать, что у некоторых пациентов подобная терапия эффективна. Прогестерон (внутри или внутримышечно) не следует рутинно применять у лиц с ЛАМ. В случаях быстрого ухудшения функции легких или симптомов может быть назначена пробная терапия прогестероном внутримышечно. Лечение прогестероном следует продолжать 12 мес, каждые 3 мес исследуя функцию легких. Если выраженность симптомов и темпы падения функции легких в течение года не уменьшаются, терапию следует прекратить [3].

Пациентам с бронхиальной обструкцией показано пробное назначение бронхолитиков, и в случае наступления эффекта их применение следует продолжить [3].

Наиболее перспективными в консервативной терапии ЛАМ являются ингибиторы mTOR (сиролимус, эверолимус). Имеющиеся немногочисленные исследования, посвященные терапии ЛАМ, свидетельствуют об эффективности лечения ингибиторами mTOR. Терапия ингибиторами mTOR приводила к уменьшению объема ангиомиолипом, лимфангиолейомиом, улучшению или стабилизации функции легких, уменьшению или прекращению хилезного выпота, улучшению качества жизни.

По результатам, полученным в исследованиях CAST, MILES и т.д., можно сделать вывод, что ингибиторы mTOR снижают проникновение ЛАМ-клеток или подавляют пролиферацию в органах, но не индуцируют апоптоз ЛАМ-клеток. В связи с этим вполне возможно, что терапия ингибиторами mTOR должна проводиться непрерывно для предотвращения прогрессирования заболевания [45].

Результаты ретроспективных исследований показали влияние на клиническое течение ЛАМ как низкой концентрации ингибиторов mTOR (менее 5 нг/мл), так и обычной (5–15 нг/мл) дозы [46].

Учитывая возможность практической пользы от лечения ингибиторами mTOR, несмотря на отсутствие научного обоснования его применения, возможно их назначение отдельным пациентам, а именно больным с нарушением функции легких, быстрым снижением ОФВ₁ или DL_{CO}, лимфатическими осложнениями.

В период терапии ингибиторами mTOR необходимо внимательно следить за переносимостью препарата и каждые 3 мес контролировать показатели функции дыхания. Лечение ингибиторами mTOR должно проводиться только в специализированных медицинских учреждениях, в которых занимаются терапией и наблюдением лиц с ЛАМ [3].

Кислородотерапия

Артериальная гипоксемия часто встречается при ЛАМ, особенно по мере прогрессирования заболевания. Исследование газового состава артериальной крови может быть выполнено при первоначальном обследовании пациентов с ЛАМ для получения исходных данных и у лиц с тяжелым заболеванием, в частности перед направлением на трансплантацию легких (ТЛ) [3].

На основе экстраполяции данных по хронической обструктивной болезни легких использование кислорода может продлить жизнь пациентов с ЛАМ с гипоксемией:

- PaO₂ ≤ 55 мм рт. ст. и SaO₂ ≤ 88%.
- PaO₂ 55–59 мм рт. ст. и SaO₂ 89% при наличии легочной гипертензии, отеков, полицитемии (Ht > 55%)

Лечение хилоторакса

Метод терапии хилоторакса выбирают с учетом объема выпота, клинических проявлений и сопутствующих заболеваний. Для уменьшения выработки хилезной жидкости пациентам назначают безжировую диету (возможно, с добавлением среднецепочечных триглицеридов) или безжировое парентеральное питание. Выбор вмешательства для лечения манифестного хилоторакса проводят индивидуально с учетом объема выпота, склонности к рецидиву, состояния больного и возможности ТЛ в будущем [3].

Терапия пневмоторакса

Пневмоторакс, возникающий у большинства пациентов, служит причиной длительных госпитализаций и часто рецидивирует. При консервативном лечении рецидивы пневмоторакса развиваются чаще, чем после плеврореза. ТЛ у пациентов, ранее подвергавшихся торакальным операциям, связана с техническими сложностями и более высоким риском кровотечения во время операции [3].

Трансплантация легких

По поводу ЛАМ проводят 1,1% всех трансплантаций. ЛАМ является более благоприятным заболеванием по сравнению с другими показаниями для ТЛ. В недавнем исследовании выживаемость больных после ТЛ по поводу ЛАМ составила 86% через 1 год, 76% – через 3 года и 65% – через 5 лет [47–50]. В качестве основных показаний для ТЛ рассматривают: дыхательную недостаточность, требующую назначения кислородотерапии, гиперкапнию, легочную гипертензию [51].

Прогноз и течение ЛАМ

Темпы и факторы прогрессирования заболевания в каждом конкретном случае предсказать сложно. Среднегодовой темп снижения ОФВ₁ и DL_{CO} в одном исследовании был 75±9 и 0,69±0,07 мл/мин/мм рт. ст. соответственно [52]. В другой серии исследований снижение ОФВ₁ было значительно выше, от 100 до 120 мл в год [7, 53, 54].

Оценка выживаемости по разным данным сильно варьирует. Отмечена тенденция последних лет к увеличению выживаемости, что может быть связано с широким применением компьютерно-томографической диагностики и раннего обнаружения кистозной дегенерации легочной ткани.

Клиническое течение ЛАМ сильно варьирует, но, как правило, медленно прогрессирующее, с 10-летней выживаемостью приблизительно от 80 до 90%; медианы выживаемости после появления симптомов приближаются к 30 годам [5–7, 9, 11, 55–57].

Литература/References

1. Meraj R, Wikenheiser-Brokamp KA, Young LR et al. Lymphangioleiomyomatosis: new concepts in pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Semin Respir Crit Care Med* 2012; 33: 486–97.
2. Ando K, Tobino K, Kurihara M et al. Quantitative CT analysis of small pulmonary vessels in lymphangioleiomyomatosis. *Eur J Radiol* 2012; 81: 3925–30.
3. Johnson SR, Cordier JF, Lazor R et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of lymphangioleiomyomatosis. *Eur Respir J* 2010; 35: 14–26.
4. McCormack FX. Lymphangioleiomyomatosis: a clinical update. *Chest* 2008; 133: 507.
5. Taylor JR, Ryu J, Colby TV et al. Lymphangioleiomyomatosis. Clinical course in 32 patients. *N Engl J Med* 1990; 323: 1254–60.
6. Kitaichi M, Nishimura K, Itoh H et al. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis: a report of 46 patients including a clinicopathologic study of prognostic factors. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 527–33.

7. Urban T, Lazor R, Lacronique J et al. Pulmonary lymphangiomyomatosis. A study of 69 patients. Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies "Orphelines" Pulmonaires (GERM"OP"). *Medicine (Baltimore)* 1999; 78: 321–37.
8. Sieker HO, Jr McCarty KS. Lymphangiomyomatosis: a respiratory illness with an endocrinologic therapy. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 1987; 99: 57–67.
9. Franz DN, Brody A, Meyer C et al. Mutational and radiographic analysis of pulmonary disease consistent with lymphangiomyomatosis and micronodular pneumocyte hyperplasia in women with tuberous sclerosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 661–8.
10. Costello LC, Hartman TE, Ryu JH. High frequency of pulmonary lymphangiomyomatosis in women with tuberous sclerosis complex. *Mayo Clin Proc* 2000; 75: 591–4.
11. Moss J, Avila NA, Barnes PM et al. Prevalence and clinical characteristics of lymphangiomyomatosis (LAM) in patients with tuberous sclerosis complex. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 669–71.
12. Astrinidis A, Henske EP. Tuberous sclerosis complex: linking growth and energy signaling pathways with human disease. *Oncogene* 2005; 24: 7475–81.
13. Cornog JL Jr, Enterline HT. Lymphangiomyoma, a benign lesion of chyliferous lymphatics synonymous with lymphangiopericytoma. *Cancer* 1966; 19: 1909–30.
14. Stovin PG, Lum LC, Flower CD et al. The lungs in lymphangiomyomatosis and in tuberous sclerosis. *Thorax* 1975; 30: 497–509.
15. Kwiatkowski DJ, Reeve MP, Cheadle JP, Sampson JR. Molecular Genetics. In: *Nuberous Sclerosis complex: from Basic Science to Clinical Phenotypes*. Ed: P.Curatolo. London: Mac Keith Press, 2003; p. 228–63.
16. Astrinidis A, Khare L, Carsillo T et al. Mutational analysis of the tuberous sclerosis gene TSC2 in patients with pulmonary lymphangiomyomatosis. *J Med Genet* 2000; 37: 55–7.
17. Franz DN, Brody A, Meyer C et al. Mutational and radiographic analysis of pulmonary disease consistent with lymphangiomyomatosis and micronodular pneumocyte hyperplasia in women with tuberous sclerosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 661–8.
18. Jones AC, Shyamsundar MM, Thomas MW et al. Comprehensive mutation analysis of TSC1 and TSC2 and phenotypic correlations in 150 families with tuberous sclerosis. *Am J Hum Genet* 1999; 64: 1305–15.
19. Harari S et al. Lymphangiomyomatosis: what do we know and what are we looking for? *Eur Respir Rev* 2011; 20 (119): 34.
20. Juvet SC, McCormack FX, Kwiatkowski DJ et al. Molecular pathogenesis of lymphangiomyomatosis: lessons learned from orphans. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2007; 36: 398–408.
21. Taveira-DaSilva AM, Moss J. Progress in the treatment of lymphangiomyomatosis: from bench to bedside. *Rev Port Pneumol* 2012; 18: 142–4.
22. Taylor JR, Ryu J, Colby TV et al. Lymphangiomyomatosis. Clinical course in 32 patients. *N Engl J Med* 1990; 323: 1254–60.
23. Kim NR, Chung MP, Park CK et al. Pulmonary lymphangiomyomatosis and multiple hepatic angiomyolipomas in a man. *Pathol Int* 2003; 53: 231–5.
24. Cudzilo CJ, Szczesniak RD, Brody AS et al. Lymphangiomyomatosis screening in women with tuberous sclerosis. *Chest* 2013.
25. Johnson SR, Tattersfield AE. Clinical experience of lymphangiomyomatosis in the UK. *Thorax* 2000; 55: 1052–7.
26. Almoosa KF, Ryu JH, Mendez J et al. Management of pneumothorax in lymphangiomyomatosis: effects on recurrence and lung transplantation complications. *Chest* 2006; 129: 1274–81.
27. Moua T, Olson EJ, St Jean HC et al. Resolution of chylous pulmonary congestion and respiratory failure in lymphangiomyomatosis with sirolimus therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186: 389–90.
28. Chu SC, Horiba K, Usuki J et al. Comprehensive evaluation of 35 patients with lymphangiomyomatosis. *Chest* 1999; 115: 1041–52.
29. Sullivan EJ. Lymphangiomyomatosis: a review. *Chest* 1998; 114: 1689–703.
30. Young LR, Vandyke R, Gulleman PM et al. Serum vascular endothelial growth factor-d prospectively distinguishes lymphangiomyomatosis from other diseases. *Chest* 2010; 138: 674–81.
31. Jr Guinee DG, Feuerstein I, Koss MN et al. Pulmonary lymphangiomyomatosis. Diagnosis based on results of transbronchial biopsy and immunohistochemical studies and correlation with high-resolution computed tomography findings. *Arch Pathol Lab Med* 1994; 118: 846–9.
32. Meraj R, Wikenheiser-Brookamp KA, Young LR et al. Utility of transbronchial biopsy in the diagnosis of lymphangiomyomatosis. *Front Med* 2012; 6: 395–405.
33. Harari S, Torre O, Cassandro R et al. Bronchoscopic diagnosis of Langerhans cell histiocytosis and lymphangiomyomatosis. *Respir Med* 2012; 106: 1286–92.
34. Ye L, Jin M, Bai C. Clinical analysis of patients with pulmonary lymphangiomyomatosis (PLAM) in mainland china. *Respir Med* 2010; 104: 1521–6.
35. Hughes E, Hodder RV. Pulmonary lymphangiomyomatosis complicating pregnancy. A case report. *J Reprod Med* 1987; 32: 553–7.
36. Yockey CC, Riepe RE, Ryan K. Pulmonary lymphangiomyomatosis complicated by pregnancy. *Kans Med* 1986; 87: 277–8, 293.
37. Sleiman C, Mal H, Jebrak G et al. Pulmonary lymphangiomyomatosis treated by single lung transplantation. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 964–6.
38. Kerr LA, Blute ML, Ryu JH et al. Renal angiomyolipoma in association with pulmonary lymphangiomyomatosis: forme fruste of tuberous sclerosis? *Urology* 1993; 41: 440–4.
39. Johnson SR, Tattersfield AE. Pregnancy in lymphangiomyomatosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: A807.
40. Johnson SR, Tattersfield AE. Clinical experience of lymphangiomyomatosis in the UK. *Thorax* 2000; 55: 1052–7.
41. Shen A, Iseman MD, Waldron JA et al. Exacerbation of pulmonary lymphangiomyomatosis by exogenous estrogens. *Chest* 1987; 91: 782–5.
42. Kim NR, Chung MP, Park CK et al. Pulmonary lymphangiomyomatosis and multiple hepatic angiomyolipomas in a man. *Pathol Int* 2003; 53: 231–5.
43. Juvet SC, McCormack FX, Kwiatkowski DJ et al. Molecular pathogenesis of lymphangiomyomatosis: lessons learned from orphans. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2007; 36: 398–408.
44. Cordier JE, Johnson SR. *Orphan Lung Diseases*. Ed. By J.F.Cordier. *Eur Respir Mon* 2011; 54: 46–83.
45. Taveira-DaSilva AM, Hathaway O, Stylianou M et al. Changes in lung function and chylous effusions in patients with lymphangiomyomatosis treated with sirolimus. *Ann Intern Med* 2011; 154: 797–805, W-292–3.
46. Katsutoshi A, Masatoshi K, Hideyuki K et al. The efficacy and safety of low-dose sirolimus for treatment of lymphangiomyomatosis. *Respir Investig* 2013; 51: 175–83.
47. Nine JS, Yousem SA, Paradis IL et al. Lymphangiomyomatosis: recurrence after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1994; 13: 714–9.
48. O'Brien JD, Lium JH, Parosa JF et al. Lymphangiomyomatosis recurrence in the allograft after single lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 2033–6.
49. Bittmann I, Rolf B, Amann G et al. Recurrence of lymphangiomyomatosis after single lung transplantation: new insights into pathogenesis. *Hum Pathol* 2003; 34: 95–8.
50. Karbowniczek M, Astrinidis A, Balsara BR et al. Recurrent lymphangiomyomatosis after transplantation: genetic analyses reveal a metastatic mechanism. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 976–82.
51. Orens JB, Estenne M, Arcasoy S et al. International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update – a consensus report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2006; 25: 745–55.
52. Taveira-DaSilva AM, Steagall WK, Moss J. Lymphangiomyomatosis. *Cancer Control* 2006; 13: 276–85.
53. Lazor R, Valeyre D, Lacronique J et al. Low initial KCO predicts rapid FEV1 decline in pulmonary lymphangiomyomatosis. *Respir Med* 2004; 98: 536–41.
54. Johnson SR, Tattersfield AE. Decline in lung function in lymphangiomyomatosis: relation to menopause and progesterone treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 628–33.
55. Hayashida M, Seyama K, Inoue Y et al. The epidemiology of lymphangiomyomatosis in Japan: a nationwide cross-sectional study of presenting features and prognostic factors. *Respirology* 2007; 12: 523–30.
56. Matsui K, Beasley MB, Nelson WK et al. Prognostic significance of pulmonary lymphangiomyomatosis histologic score. *Am J Surg Pathol* 2001; 25: 479–84.
57. Oprescu N, McCormack FX, Byrnes S et al. Clinical predictors of mortality and cause of death in lymphangiomyomatosis: a population-based registry. *Lung* 2013; 191: 35–42.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Макарова Марина Алексеевна – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. интенсивной терапии и дыхательной недостаточности ФГБУ НИИ пульмонологии, ГБУЗ ГКБ №57. E-mail: mma123@list.ru

Авдеев Сергей Николаевич – д-р мед. наук, проф., рук. клин. отд. ФГБУ НИИ пульмонологии, ГБУЗ ГКБ №57. E-mail: serg_avdeev@list.ru

Мержоева Замира Магомедовна – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. интенсивной терапии и дыхательной недостаточности ФГБУ НИИ пульмонологии. E-mail: Zamira.merzhoeva@bk.ru

Фенспирид: фармакологические возможности в терапии воспалительных заболеваний верхних и нижних дыхательных путей

Н.Б.Лазарева^{✉1}, Л.Р.Пантелеева¹, Е.В.Сафонова²

¹ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубетская, д. 8, стр. 2;

²ГБУЗ Городская клиническая больница им. И.В.Давыдовского Департамента здравоохранения г. Москвы. 109240, Россия, Москва, ул. Яузская, д. 11

Фенспирид относится к группе противовоспалительных лекарственных средств. Уменьшая активность фосфолипазы A₂, фенспирид снижает синтез простагландинов, тромбоксанов и лейкотриенов – основных провоспалительных белков, инициирующих развитие сосудистой фазы воспаления; предотвращает сокращение гладкой мускулатуры бронхов, вызываемое действием этих агентов. Накопленный опыт доклинического и клинического изучения свидетельствует об эффективности и безопасности использования препарата в комплексной терапии острых и хронических воспалительных заболеваний верхних и нижних дыхательных путей. К настоящему времени накоплен большой опыт клинического использования фенспирида при острых респираторно-вирусных инфекциях, хронической обструктивной болезни легких, синуситах.

Ключевые слова: противовоспалительные лекарственные средства, острая респираторно-вирусная инфекция, хроническая обструктивная болезнь легких, острый бронхит, фенспирид, Эпистат.

✉natalia.lazareva@gmail.com

Для цитирования: Лазарева Н.Б., Пантелеева Л.Р., Сафонова Е.В. Фенспирид: фармакологические возможности в терапии воспалительных заболеваний верхних и нижних дыхательных путей. Consilium Medicum. 2015; 17 (11): 64–69.

Fenspiride: pharmacological possibilities in the treatment of inflammatory diseases of the upper and lower respiratory tract

N.B.Lazareva^{✉1}, L.R.Panteleeva¹, E.V.Safonova²

¹I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaia, d. 8, str. 2;

²I.V.Davydovskii City Clinical Hospital of the Department of Health of Moscow. 109240, Russian Federation, Moscow, ul. Iauzkaia, d. 11

Fenspiride refers to the group of anti-inflammatory medicines. By reducing the activity of phospholipase A₂, fenspiride reduces the synthesis of prostaglandins, thromboxanes and leukotrienes – basic pro-inflammatory proteins, initiating the development of the vascular phase of inflammation. It prevents the tension of smooth muscle of the bronchi caused by the action of these agents. The accumulated experience of preclinical and clinical study demonstrates the efficacy and safety of using the drug in the treatment of acute and chronic inflammatory diseases of the upper and lower respiratory tract. To date, extensive experience exists in the clinical use of fenspiride in acute respiratory viral infections treatment, as well as in chronic obstructive pulmonary disease, sinusitis.

Key words: anti-inflammatory drugs, acute respiratory viral infection, chronic obstructive pulmonary disease, acute bronchitis, fenspiride, Epistat.

✉natalia.lazareva@gmail.com

For citation: Lazareva N.B., Panteleeva L.R., Safonova E.V. Fenspiride: pharmacological possibilities in the treatment of inflammatory diseases of the upper and lower respiratory tract. Consilium Medicum. 2015; 17 (11): 64–69.

Фенспирид относится к группе противовоспалительных лекарственных средств, по химической структуре и механизму действия препарат нельзя отнести ни к глюкокортикостероидам, ни к нестероидным противовоспалительным препаратам. Основным механизмом противовоспалительной активности фенспирида является ингибирование метаболизма арахидоновой кислоты путем уменьшения поступления в клетку ионов кальция, ответственного за активацию фосфолипазы A₂.

Уменьшая активность фосфолипазы A₂, фенспирид снижает синтез простагландинов, тромбоксанов и лейкотриенов – основных провоспалительных белков, инициирующих сосудистую фазу воспаления; предотвращает сокращение гладкой мускулатуры бронхов, вызываемое действием этих агентов. Доказано, что лейкотриены являются еще и хемоаттрактантом для эозинофилов и нейтрофилов, которые играют огромную роль в процессе воспаления. Нейтрофилы способны вырабатывать протеолитические ферменты и оксиданты, которые повреждают паренхиму легких и инактивируют ингибиторы протеиназ, что приводит к разрушению эластической ткани легких. В свою очередь белки, образующиеся при разрушении эластина, коллагена и других компонентов интерстиция легких, привлекают новые нейтрофилы, которые поддерживают круг повреждения, способствуют хронизации процесса и приводят к формированию необратимых изменений. Кроме того, фенспирид снижает продукцию и объем секреции муцина за счет уменьшения гиперплазии бокаловидных клеток, что положительно отражается на свойствах мокроты у больных с респираторными заболеваниями.

Опыт доклинического изучения фармакологической активности фенспирида

Фармакологическая активность фенспирида изучалась на различных экспериментальных моделях. В исследовании A.Khawaja и соавт. продемонстрирован эффект подавления фенспиридом нейрогенно-индуцированной секреции слизи в изолированной трахее хорька, при этом наиболее вероятным объяснением авторы сочли антихолинергический эффект [1]. У морских свинок ингаляции фенспирида резко ослабляли бронхоконстрикцию, вызванную субстанцией P, нейрокинином A, лимонной кислотой и капсаицином. Результаты данного исследования подтвердили противокашлевое и бронхорасширяющее действие препарата, связанное с ослаблением гиперреактивности бронхов [2]. Экспериментальное исследование De Castro и соавт. показало, что фенспирид способен ослаблять индуцированное эндотоксином повышение концентрации фактора некроза опухоли, метаболитов арахидоновой кислоты (тромбоксан B₂ и лейкотриен C₄), экстрацеллюлярной фосфолипазы A₂ в сыворотке, а также интенсивность инвазии альвеол нейтрофилами и уровень летальности экспериментальных животных [3]. На макрофагах крысы было показано, что фенспирид подавлял рН-сигналы, индуцированные воспалительным белком fMLP (formyl-Met-Leu-Phe) и PMA (phorbol-12-myristate 13-acetate), которые оказывают дистанционное действие на преобразование протеинкиназы C [4]. Результаты исследования F.Quattulli и соавт. продемонстрировали, что фенспирид в концентрации 10⁷–10⁵ М подавлял увеличение концентрации ионов Ca²⁺, вызванное активированными

H₁-гистаминовыми рецепторами легочного эпителия, ослаблял двухфазное высвобождение арахидоновой кислоты, вызванные гистамином, что объясняется его противовоспалительным и антибронхоконстрикторным действием [5]. Экспериментально установлено, что фенспирид угнетает гидролитическую активность циклического аденозинмонофосфата и гуанозинмонофосфата в тканях бронхов [6].

Таким образом, для фенспирида считаются подтвержденными *in vitro* противовоспалительная, антибронхоконстрикторная, антисекреторная активность за счет снижения активности фосфолипазы A₂ и выброса провоспалительных лейкотриенов [7–9]. Проведенные экспериментальные исследования по изучению фармакологической активности фенспирида показали, что препарат перспективен в отношении лечения воспалительных заболеваний ЛОР-органов и респираторного тракта и может быть эффективен при первых признаках воспалительного процесса для предупреждения его прогрессирования (см. таблицу). В целом многофакторное воздействие фенспирида на воспалительный процесс реализуется в клинической практике уменьшением проявлений симптомов воспаления (вирусной или бактериальной этиологии) дыхательных путей.

Опыт клинического изучения эффективности и безопасности фенспирида при различных нозологиях

Клинические проявления эффектов фенспирида выражаются в снижении количества и изменении качества выделяемой мокроты, что связано с уменьшением образования и выделения секрета (хотя он не обладает прямым муколитическим и отхаркивающим действием), улучшении мукоцилиарного транспорта, что приводит к уменьшению обтурации дыхательных путей и, соответственно, к улучшению клинического состояния больных. Высокий профиль безопасности и хорошая переносимость препарата позволяют использовать фенспирид в форме сиропа у детей с 2-летнего возраста (фенспирид в таблетированной форме применяется с 18 лет).

К настоящему времени накоплен значительный клинический опыт (в том числе российский), свидетельствующий об эффективности использования фенспирида в составе комплексной фармакотерапии при воспалительных заболеваниях носоглотки и органов дыхания разного генеза, в частности у больных с острыми респираторно-вирусными инфекциями (ОРВИ), синуситами, при обострениях и для профилактики обострений хронических воспалительных заболеваний нижних дыхательных путей.

Острые респираторно-вирусные инфекции

Острые респираторные инфекции остаются одной из актуальных проблем настоящего времени как для взрослых, так и для детей. Некоторые вирусные инфекции, особенно риносинтициальные, метапневмовирусные, риновирусные, нередко сопровождаются синдромом бронхиальной обструкции [10].

Темпы регрессирования симптомов, таких как кашель, боль в горле, чиханье и заложенность носа, являются показателем клинической эффективности при проведении фармакотерапии ОРВИ. Эти симптомы разной степени

выраженности довольно часто возникают при ОРВИ и способны оказать негативное влияние на самочувствие, ухудшить качество жизни и привести к временной нетрудоспособности.

Одно из первых клинических исследований эффективности и безопасности применения фенспирида при ОРВИ, проведенное в Польше, выявило уменьшение выраженности таких симптомов, как кашель, заложенность носа, а также было отмечено снижение частоты бронхоспастического синдрома [11]. Положительное влияние фенспирида (240 мг/сут в течение 7 дней) было отмечено у 371 пациента с острым респираторным заболеванием, причем у 57% пациентов выявлено полное исчезновение симптомов, у 39% – частичное исчезновение, у 4 человек клинический эффект отсутствовал.

В другом сравнительном исследовании эффективности фенспирида (240 мг/сут в течение 14 дней) у 141 взрослого пациента с острым трахеобронхитом на фоне ОРВИ (в том числе 54 пациентов, составлявших группу контроля) статистически значимое клиническое улучшение наблюдалось уже на 3-й день лечения, в то время как в группе контроля положительная динамика проявлялась в более поздние сроки (только к 7-му дню терапии). В группе фенспирида быстрее наступало выздоровление больных: 20% больных досрочно прекратили прием препарата в связи с хорошим самочувствием [12].

Большой интерес с клинической точки зрения представляет многоцентровое рандомизированное сравнительное исследование эффективности фенспирида при лечении острых респираторных заболеваний, проведенное в 10 регионах России в зимний период 2003 г. В этом исследовании взрослые пациенты принимали фенспирид в дозе 240 мг/сут в течение 10 дней, а в группе контроля использовались муколитики, антигистаминные препараты, антисептики, парацетамол. В основной группе выздоровели 94,4% пациентов, в группе контроля – 77,8%. Среди больных тонзиллитом боль в горле, повышение температуры тела, гиперемия и отек небных миндалин к 10-му дню терапии полностью исчезли у 100% больных, в контрольной группе этот показатель составил 70%. Эффективность терапии ларингита была соответственно 96,8% и 87,5%. При ларинготрахеите число выздоровевших больных в основной группе составило 95%, в то время как в контрольной – лишь 68%. Среди страдавших острым бронхитом выздоровление составило 94% в основной группе и 54,7% в группе контроля. К 7-му дню лечения число пациентов со снижением интенсивности кашля в группе фенспирида почти в 2 раза превышало число больных в группе контроля (243 и 131 пациент соответственно). Проведенный анализ показал достоверно лучшие результаты от применения фенспирида в терапии ОРВИ по сравнению с традиционными методами лечения. При этом серьезные нежелательные явления были отмечены всего в 0,17% случаев (у 2 больных) [13].

Противовоспалительная активность фенспирида продемонстрирована в полученных результатах открытого рандомизированного исследования ЭСКУЛАП, в котором приняли участие 730 взрослых пациентов с разными формами ОРВИ. Данные исследования позволили сделать вывод о том, что применение фенспирида в комплексной терапии позволяет в более короткие сроки купировать симптомы

Фармакологическая активность фенспирида	
Фармакологические эффекты	Клинические эффекты
Уменьшение синтеза простагландинов и лейкотриенов	Уменьшение симптомов воспаления: отечности, гиперсекреции слизи, гиперреактивности бронхов
Ингибирование H ₁ -гистаминовых рецепторов	
Уменьшение высвобождения медиаторов воспаления: фактора некроза опухоли α, интерлейкина-6, 8	
Блокирование α ₁ -адренорецепторов	

ОРВИ, тем самым сократить сроки выздоровления пациентов и быстрее восстановить трудоспособность. Среди пациентов, получавших фенспирид, количество дней нетрудоспособности было на 14% меньше, чем в группе контроля (среднее число дней, проведенных пациентами с острыми респираторными заболеваниями на больничном листе, составило $8,58 \pm 0,25$ дня, в то время как в контрольной группе – $9,96 \pm 0,18$ дня; $p < 0,001$) [14].

Внимания заслуживает тот факт, что комплексный противовоспалительный механизм действия фенспирида позволил значительно сократить количество препаратов, применяемых пациентом с ОРВИ. Монотерапия фенспиридом оказалась эффективна у 44,6% пациентов, 36,7% применяли 2 лекарственных препарата (преимущественно парацетамол и витаминные препараты), 16% – 3 препарата, 1,1% получали антибактериальную терапию. В контрольной группе пациентов, получающих «традиционное» лечение, объем проводимой терапии был гораздо больше: 70,5% пациентов использовали 3 лекарственных препарата, 16% – 2 препарата, 41,3% – антибактериальные препараты. В группе фенспирида пациентам не требовалось дополнительного использования антисептиков, муколитиков, отхаркивающих, антигистаминных препаратов. В контрольной группе, напротив, муколитики и антигистаминные средства назначались в 69,5% и 42,6% случаев соответственно. Возможность монотерапии фенспиридом наряду с безопасностью препарата обеспечивала более высокую комплаентность и стоимость лечения [15].

Все исследователи единодушны в заключениях о том, что фенспирид благодаря своим свойствам уменьшает выраженность клинической симптоматики при острых респираторных воспалительных заболеваниях ЛОР-органов и трахеобронхиального дерева. Разрешение симптомов в более короткие сроки позволяет уменьшить длительность заболевания и препятствовать хронизации процесса.

Хроническая обструктивная болезнь легких

Большое число опубликованных работ посвящено изучению и оценке эффективности фенспирида при проведении комплексной фармакотерапии хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ).

Фенспирид в связи с опосредованностью своего противовоспалительного действия не относится к средствам неотложной помощи у данной категории пациентов. Уменьшение выраженности основных клинических проявлений хронического воспаления при ХОБЛ (кашля, выделения мокроты, одышки) под влиянием фенспирида происходит медленно. При этом следует учитывать, что в III–IV стадиях ХОБЛ респираторная симптоматика определяется не столько хроническим воспалением, сколько структурными изменениями легких: эмфиземой, перибронхиальным фиброзом, слабостью дыхательной мускулатуры и др., когда возможности фармакотерапии крайне ограничены. Поэтому для объективной оценки эффективности фенспирида следует учитывать и стадию ХОБЛ, и наличие сопутствующих болезней, и особенности фармакодинамики препарата [16].

Ю.Л.Куницыной и соавт. опубликованы результаты клинического исследования по изучению эффективности фенспирида у больных ХОБЛ (I–II стадия, 229 пациентов) в качестве одного из средств базисной терапии при стабильном течении и при обострении. Сравнение эффективности фенспирида при I стадии ХОБЛ проводилось с больными, получавшими ипратропия бромид в качестве монотерапии, при II стадии – с больными, получавшими только бронходилататоры, а также с больными, получавшими бронходилататоры в сочетании с ингаляционным глюкокортикостероидом (ИГКС) [17]. Проведение противовоспалительной терапии фенспиридом у больных ХОБЛ I и II стадии (стабильное течение) привело к улучшению клинической кар-

тины заболевания. Особенно показательными являются результаты лечения фенспиридом при I стадии ХОБЛ: выделение мокроты сократилось в 7,82 раза (с $2,58 \pm 0,27$ до $0,33 \pm 0,18$; $p < 0,001$), количество сухих хрипов над легкими сократилось в 6,3 раза (с $2,08 \pm 0,27$ до $0,33 \pm 0,18$; $p < 0,001$), выраженность одышки уменьшилась в 3,63 раза (с $1,67 \pm 0,18$ до $0,46 \pm 0,18$; $p < 0,001$), кашля – в 2,51 раза (с $2,42 \pm 0,18$ до $0,63 \pm 0,09$; $p < 0,001$). При II стадии ХОБЛ отмечена аналогичная тенденция, однако регрессия показателей была значительно слабее, чем при I стадии ХОБЛ, но по сравнению с группой лечения ИГКС и группой контроля отличалась существенно, особенно по таким показателям, как кашель (уменьшился в 2,51 раза, с $2,31 \pm 0,17$ до $0,92 \pm 0,17$; $p < 0,001$), выделение мокроты (уменьшилось в 2,72 раза, с $2,31 \pm 0,17$ до $0,85 \pm 0,25$; $p < 0,001$) и количество сухих хрипов над легкими (уменьшилось в 2,85 раза, с $1,77 \pm 0,25$ до $0,62 \pm 0,17$; $p < 0,01$). Выраженность одышки уменьшилась в 1,74 раза (с $2,0 \pm 0,17$ до $1,15 \pm 0,17$; $p < 0,01$). В группе лечения ИГКС при II стадии ХОБЛ заметной тенденции к регрессированию клинической симптоматики по сравнению с контрольной группой отмечено не было.

Таким образом, у пациентов с ХОБЛ (I–II стадии) респираторные симптомы регрессировали, причем наиболее значимое снижение клинических признаков заболевания (по кумулятивному индексу) отмечалось в группе лечения фенспиридом при I стадии ХОБЛ – в 5,6 раза (с $1,95 \pm 0,14$ до $0,35 \pm 0,11$; $p < 0,001$), менее выраженное при II стадии – в 2,5 раза (с $1,75 \pm 0,18$ до $0,71 \pm 0,13$; $p < 0,001$). При динамическом клиническом наблюдении было установлено, что существенные изменения в респираторной симптоматике наблюдались только в группах лечения фенспиридом. Причем при I стадии ХОБЛ это явление отмечалось к 1–2-му месяцу исследования, достигая максимальных значений к 4-му месяцу, тогда как при II стадии ХОБЛ регрессия симптомов происходила постепенно к 6-му месяцу. Изучение изменений респираторной симптоматики при проведении противовоспалительной терапии фенспиридом в течение 6 мес показало, что применение данного препарата значительно улучшает клиническое течение ХОБЛ, приводит к уменьшению кашля, одышки, количества отделяемой мокроты, что положительно сказывается на самочувствии пациентов.

Проведенное в 7 российских центрах открытое сравнительное рандомизированное многоцентровое исследование эффективности стандартной терапии стабильной ХОБЛ II стадии (ипратропия бромид и сальбутамол) в сравнении с сочетанием этого лечения с фенспиридом показало, что среди получавших фенспирид достоверно уменьшился кашель ($p = 0,004$), снизилась потребность в сальбутамоле ($p = 0,023$), улучшился объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ($p = 0,012$), число и длительность обострений были ниже. Качество жизни этих больных достоверно улучшилось по всем показателям. Число побочных эффектов при использовании фенспирида по сравнению со стандартной терапией не увеличивалось [18].

А.В.Безлепка и соавт. было проведено 7-летнее открытое рандомизированное исследование, изучавшее влияние противовоспалительной терапии на течение ХОБЛ у больных с легкой и среднетяжелой степенью заболевания [19]. В исследование были включены 162 больных ХОБЛ (средний возраст $61,2 \pm 18,1$ года). Дизайн исследования заключался в том, что в течение первых 96 нед все пациенты основной группы кроме базисной терапии, которая проводилась короткодействующими бронходилататорами, принимали фенспирид в дозе 160 мг/сут. Эти больные не получали терапии ИГКС и длительно действующими β_2 -агонистами. Пациенты группы сравнения весь период наблюдения получали терапию только короткодействующими бронходилататорами или формотеролом.

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

В цитограмме значительно увеличилось количество макрофагов. Соотношение клеточных элементов практически у всех пациентов приблизилось к показателям, соответствующим норме, и только у 11,8% больных ХОБЛ средней тяжести сохранились умеренные признаки воспаления. Купирование явлений воспаления трахеобронхиального дерева сопровождалось также нормализацией иммуноглобулинов периферической крови и лаважной жидкости. В течение периода наблюдения у больных основной группы выраженность кашля, одышки, количество отделяемой мокроты достоверно были меньше, чем в группе сравнения. Положительная динамика респираторной симптоматики ХОБЛ у больных основной группы, принимающих фенспирид, постоянно в течение 7 лет коррелировала с рядом показателей, которые оценивались в период наблюдения за пациентами. Так, больные основной группы использовали внепланово короткодействующие бронходилататоры в среднем на 2,6 ингаляции меньше, чем в группе сравнения; падение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду у лиц из основной группы за 7 лет составило $252 \pm 13,6$ мл, а в группе сравнения данный показатель достоверно был выше ($p < 0,05$) и составил $336 \pm 22,4$ мл; количество госпитализаций на 1 больного в основной группе было $0,3 \pm 0,12$, а в группе сравнения – $1,4 \pm 0,16$ (до начала исследования: $1,34 \pm 0,16$ и $1,36 \pm 0,14$ соответственно).

У больных основной группы на протяжении всего периода наблюдения количество нейтрофилов, маркеров

воспаления было достоверно меньше ($p < 0,05$), чем в группе сравнения, и приближалось к нормальным значениям.

Результаты анализа качества жизни позволяют сделать вывод, что применение фенспирида может уменьшить выраженность симптомов ХОБЛ, число госпитализаций и неблагоприятных психологических последствий болезни, а также увеличить физическую активность больных.

А.И.Волковой и соавт. показано, что в результате совместного применения ипратропия бромидом с фенспиридом в течение 6 мес у 80 больных ХОБЛ наблюдалось улучшение вентиляционной функции легких, отмечено снижение процентного и абсолютного содержания нейтрофилов, абсолютного содержания лимфоцитов и эозинофилов в индуцированной мокроте, снижение концентрации фактора некроза опухоли α в сыворотке крови и мокроте, а также содержания интерлейкина-8 в мокроте [20].

Опыт профилактического применения фенспирида у больных ХОБЛ средней тяжести течения на протяжении 3–12 мес свидетельствует о позитивном влиянии препарата на количество обострений [21]. Исследование А.А.Визеля и соавт. продемонстрировало, что применение фенспирида в лечении больных ХОБЛ в течение 6 и 12 мес потенцировало улучшение параметров форсированного выдоха, нормализацию СОЭ, достоверно улучшало качество жизни, оцениваемое по опроснику QOL-100 [22].

При обострении ХОБЛ терапия фенспиридом оказывала ранний и отчетливый противокашлевый, муколитический эффект, сопровождалась уменьшением обструкции, интенсивности воспаления в бронхах, достоверным снижением содержания С-реактивного белка, цитока при исследовании индуцированной мокроты, процентного содержания нейтрофилов ($p < 0,01$) и повышением в них уровня лизосомально-катионных белков ($p < 0,01$), увеличением содержа-

ния общих антиоксидантов в сыворотке крови (у 46,2% больных по сравнению с 26,3% в группе традиционной терапии). Лечение фенспиридом в течение 3 мес обеспечивало дальнейшую положительную динамику клинико-лабораторных показателей воспаления, данных цитологического и цитохимического исследования мокроты [23].

Синуситы

Полость носа и околоносовые пазухи представляют собой высокоорганизованную структуру с тонкими и сложными механизмами регуляции, обладающую множеством специфических функций. Подобная морфофункциональная система обеспечивает создание первого барьера на пути проникновения инфекции. Очевидна тонкая функциональная связь полости носа и околоносовых пазух с другими органами и системами, в первую очередь с бронхолегочной. Доказано, что хроническое воспаление верхних и нижних дыхательных путей имеет сходную этиологию, в связи с тем что слизистая оболочка воздухоносных путей от носовой полости до средних бронхов имеет сходное анатомическое и гистологическое строение.

Хроническое течение бактериального риносинусита без выраженной картины гнойного обострения, как правило, не требует назначения системной антибактериальной терапии. В период активизации заболевания можно ограничивать лечебные мероприятия мукорегулирующими, противовоспалительными, противоотечными препаратами и деконгестантами. В случаях выраженной манифестации воспаления инфекционного генеза показана как местная, так и системная антибактериальная терапия. В процессе хронической патологии околоносовых пазух, бронхов и легких воспалительное состояние выходит за рамки своей физиологической функции, несмотря на элиминацию патогена, развивается самопроизвольно. Воспалительный процесс управляется каскадом многочисленных медиаторов, изменения и нарушения в котором могут привести к хронизации воспалительного процесса. Однако следствием влияния медиаторов являются не только запуск и регуляция, но и проявление ряда известных черт воспаления, таких как развитие отека, гиперсекреция слизи в верхних дыхательных путях и изменение свойств секрета, нарушение мукоцилиарного клиренса и бронхоспазма.

Клиническая эффективность фенспирида при хроническом синусите впервые была продемонстрирована более 20 лет назад [24]. В результате двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования, проведенного в Польше, была доказана эффективность 3-месячного лечения пациентов с хроническим синуситом. Эффективность терапии оценивалась при проведении повторной компьютерной томографии околоносовых пазух. Эти изменения среди получавших фенспирид были достоверными и отличались от контрольной группы. Клинические симптомы хронического синусита – чиханье, зуд в носу и гнойный характер мокроты – уменьшились в группе фенспирида в большей степени, чем в группе плацебо. Авторы отметили хорошую переносимость препарата в течение 3 мес [25]. В клиническое исследование А.Ю.Овчинникова и соавт. были включены больные, страдающие обострением хронического риносинусита в сочетании с ХОБЛ I–II стадии в период обострения. Всем пациентам этой группы в схему лечения был добавлен фенспирид в дозе 160 мг/сут. Пациенты контрольной группы получали стандартную терапию из муколитиков и бронходилататоров. Результаты проведенного исследования свидетельствуют об уверенном уменьшении клинических признаков обострения хронического риносинусита и сопутствующей ХОБЛ как в 1-й, так и во 2-й группах больных, однако на фоне приема фенспирида положительный эффект возникал быстрее и активнее. Ни в одном случае не отметили нежелательных побочных явлений в ходе лечения препаратом [26].

При катаральной форме острого синусита отечественные авторы рекомендуют фенспирид в качестве системной противовоспалительной терапии [27]. Опубликованные результаты исследования, свидетельствующие о целесообразности включения фенспирида в комплексное лечение больных острым риносинуситом. В исследовании Р.Г.Анютинина и соавт. изучалась эффективность использования фенспирида в комплексном лечении больных острым риносинуситом. В данной работе кроме общеклинической оценки состояния больного (улучшение самочувствия, исчезновение головной боли, прекращение выделений из носа, восстановление обоняния, улучшение носового дыхания) исследовали и транспортную функцию мерцательного эпителия слизистой оболочки нижних носовых раковин до лечения, а также на 3, 5 и 7-й день после лечения [28]. Авторы приводят результаты о том, что включение фенспирида в комплексную терапию способствует ускорению исчезновения симптомов острого риносинусита – слизистые и слизисто-гнойные выделения из носа и носоглотки у больных основной группы прекратились через $4,43 \pm 0,21$ дня, а у больных контрольной группы – через $5,57 \pm 0,17$ дня ($p < 0,05$), носовое дыхание восстановилось у больных основной группы через $4,33 \pm 0,27$ сут, у больных контрольной группы – через $5,73 \pm 0,28$ сут ($p < 0,05$); нормализации риноскопической картины (в лечебной группе – через $7,55 \pm 0,29$ сут, у больных контрольной группы – через $10,52 \pm 0,25$ сут; $p < 0,05$); восстановлению физиологических функций слизистой оболочки полости носа, о чем свидетельствует улучшение транспортной функции ее мерцательного эпителия.

Заключение

Лекарственный препарат фенспирид имеет более чем 15-летнюю историю применения в России. За это время проведено большое количество клинических исследований и накоплен значительный опыт использования препарата в реальной клинической практике, подтверждающий эффективность противовоспалительного действия фенспирида в комплексной фармакотерапии инфекций верхних и нижних дыхательных путей у взрослых и детей, что дает основание для широкого применения препарата в лечении ОРВИ, острых заболеваний ЛОР-органов, острого и хронического бронхита.

В 2015 г. в Российской Федерации зарегистрирован новый лекарственный препарат Эпистат компании «Гедеон Рихтер» (фенспирида гидрохлорид в лекарственной форме – таблетки пролонгированного действия 80 мг).

Согласно утвержденной Минздравом России инструкции к медицинскому применению лекарственного препарата Эпистат, показаниями к применению являются заболевания верхних и нижних дыхательных путей, в частности: ринофарингит и ларингит; трахеобронхит; бронхит (на фоне дыхательной недостаточности или без нее); бронхиальная астма (в составе комплексной терапии); респираторные явления (кашель, осиплость голоса, першение в горле) при кори, коклюше, гриппе; инфекционные заболевания дыхательных путей, когда показана стандартная антибиотикотерапия; отит и синусит различной этиологии.

Эпистат входит в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов. Европейское качество и доступные цены препарата Эпистат дают уверенность в том, что эффективное средство будет применяться у широкого круга пациентов.

Литература/References

1. Khawaja AM, Liu YC, Rogers DF. Effect of fenspiride, a non-steroidal antiinflammatory agent, on neurogenic mucus secretion in ferret trachea in vitro. *Pulm Pharmacol Ther* 1999; 12 (6): 363–8.

2. Laude EA, Bee D, Crambes O, Howard P. Antitussive and anti-bronchoconstriction actions of fenspiride in guinea-pigs. *Eur Respir J* 1995; 8 (10): 1699–704.
3. De Castro CM, Nahori MA, Dumarey CH et al. Fenspiride: an anti-inflammatory drug with potential benefits in the treatment of endotoxemia. *Eur J Pharmacol* 1995; 294 (2–3): 669–76.
4. Eeray JC, Mohammadi K, Taouil K et al. Fenspiride and membrane transduction signals in rat alveolar macrophages. *Biochem Pharmacol* 1997; 54 (2): 293–7.
5. Quartulli F, Pinelli E, Broue-Chabbert A et al. Fenspiride inhibits histamine-induced responses in a lung epithelial cell line. *Eur J Pharmacol* 1998; 348 (2–3): 297–304.
6. Cortijo J, Naline E, Ortiz JL et al. Effects of fenspiride on human bronchial cyclic nucleotide phosphodiesterase isoenzymes: functional and biochemical study. *Eur J Pharmacol* 1998; 341 (1): 79–86.
7. Jankowski R. ENT inflammation and importance of fenspiride. *Presse Med* 2002; Spec. No 1: HS7–HS10.
8. Melloni B. Bronchial inflammation during chronic bronchitis, importance of fenspiride. Pre importance of fenspiride. *Presse Med* 2002; Spec. No 1: HS11–HS15.
9. Бердникова Н.Г., Мальцева Н.А., Цой А.Н. Место фенспирида в фармакотерапии респираторных заболеваний. *Consilium Medicum*. 2007; 10 (12): 64–9. / Berdnikova N.G., Mal'tseva N.A., Tsoi A.N. Mesto fenspirida v farmakoterapii respiratornykh zabolevanii. *Consilium Medicum*. 2007; 10 (12): 64–9. [in Russian]
10. Безлепко А.В., Безлепко Е.А. Противовоспалительное действие фенспирида. *Consilium Medicum*. 2014; 11: 42–7. / Bezlepko A.V., Bezlepko E.A. Protivovospalitel'noe deistvie fenspirida. *Consilium Medicum*. 2014; 11: 42–7. [in Russian]
11. Plusa T, Nawacka D. Efficacy and tolerance of fenspiride in adult patients with acute respiratory tract infections. *Pol Merkuriusz Lek* 1998; 5 (30): 368–71.
12. Белевский А.С. Возможности оптимизации терапии острых бронхитов на фоне ОРВИ. Лечащий врач. 2001. / Belevskii A.S. Vozmozhnosti optimizatsii terapii ostrykh bronkhитov na fone ORVI. *Lechashchii vrach*. 2001. [in Russian]
13. Визель А.А., Визель И.Ю., Пронина И.Ю. Противовоспалительный препарат фенспирид. *Пульмонология*. 2007; 2: 80–8. / Vizeľ A.A., Vizeľ I.Iu., Pronina I.Iu. Protivovospalitel'nyi preparat fenspirid. *Pul'monologiya*. 2007; 2: 80–8. [in Russian]
14. Дворецкий Л.И., Полевщиков А.В., Соколов А.С. Эффективность противовоспалительной терапии при острых респираторных вирусных инфекциях у взрослых в амбулаторной практике: результаты программы ЭСКУЛАП. *Consilium Medicum*. 2006; 8 (10): 26–9. / Dvoretckii L.I., Polevshchikov A.V., Sokolov A.S. Effektivnost' protivovospalitel'noi terapii pri ostrykh respiratornykh virusnykh infektsiakh u vzroslykh v ambulatornoi praktike: rezul'taty programmy ESKULAP. *Consilium Medicum*. 2006; 8 (10): 26–9. [in Russian]
15. Дворецкий Л.И. Лечение больных острыми респираторными заболеваниями: есть ли альтернатива полипрагмазии. *Consilium Medicum*. 2004; 10 (10): 10–4. / Dvoretckii L.I. Lechenie bol'nykh ostrymi respiratornymi zabolevaniiami: est' li al'ternativa polipragmazii. *Consilium Medicum*. 2004; 10 (10): 10–4. [in Russian]
16. Шмелев Е.И. Противовоспалительная терапия фенспиридом больных хронической обструктивной болезнью легких. Болезни органов дыхания. 2008; 1. / Shmelev E.I. Protivovospalitel'naia terapiia fenspiridom bol'nykh khronicheskoi obstruktivnoi bolezni'u legkikh. *Bolezni organov dykhaniia*. 2008; 1. [in Russian]
17. Куницина Ю.Л., Шмелев Е.И. Противовоспалительная терапия больных при хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2003; 2: 111–6. / Kunitsina Iu.L., Shmelev E.I. Protivovospalitel'naia terapiia bol'nykh pri khronicheskoi obstruktivnoi bolezni'u legkikh. *Pul'monologiya*. 2003; 2: 111–6. [in Russian]
18. Чучалин А.Г., Шмелев Е.И., Овчаренко С.И. и др. Эффективность фенспирида у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Consilium Medicum*. 2005; 7 (10). / Chuchalin A.G., Shmelev E.I., Ovcharenko S.I. i dr. Effektivnost' fenspirida u bol'nykh khronicheskoi obstruktivnoi bolezni'u legkikh. *Consilium Medicum*. 2005; 7 (10). [in Russian]
19. Безлепко А.В., Захарова Н.К., Безлепко Е.А., Ефимова В.Е. Противовоспалительная терапия хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2009; 4: 85–90. / Bezlepko A.V., Zakharova N.K., Bezlepko E.A., Efimova V.E. Protivovospalitel'naia terapiia khronicheskoi obstruktivnoi bolezni'u legkikh. *Pul'monologiya*. 2009; 4: 85–90. [in Russian]
20. Волкова Л.И., Будкова А.А., Филонова Н.Н. и др. Эффективность дополнительной противовоспалительной терапии эреспалом при хроническом обструктивном и неструктивном бронхите. *Терапевт. арх.* 2004; 76 (8): 51–6. / Volkova L.I., Budkova A.A., Filonova N.N. i dr. Effektivnost' dopolnitel'noi protivovospalitel'noi terapii erespalom pri khronicheskom obstruktivnom i neobstruktivnom bronkhite. *Terapevt. arkh.* 2004; 76 (8): 51–6. [in Russian]
21. Безлепко А.В. Опыт длительного применения фенспирида при лечении больных хроническим обструктивным бронхитом. *Пульмонология*. 2002; 3: 77–82. / Bezlepko A.V. Opyt dlitel'nogo primeniia fenspirida pri lechenii bol'nykh khronicheskim obstruktivnym bronkhитom. *Pul'monologiya*. 2002; 3: 77–82. [in Russian]
22. Визель А.А., Визель И.Ю., Рюмина Е.С., Гурьева М.Э. Оценка клинико-функционального состояния и качества жизни больных хронической обструктивной болезнью легких до и после комплексной медикаментозной терапии в амбулаторных условиях. *Пульмонология*. 2004; 1: 60–7. / Vizeľ A.A., Vizeľ I.Iu., Riumina E.S., Guryeva M.E. Otsenka kliniko-funktsional'nogo sostoianiia i kachestva zhizni bol'nykh khronicheskoi obstruktivnoi bolezni'u legkikh do i posle kompleksnoi medikamentoznoi terapii v ambulatornykh usloviakh. *Pul'monologiya*. 2004; 1: 60–7. [in Russian]
23. Федорова Т.А., Эккерт Н.В., Чернеховская Н.Е. и др. Возможности противовоспалительной терапии больных хронической обструктивной болезнью легких. *Клин. медицина*. 2005; 83 (7): 24–9. / Fedorova T.A., Ekkert N.V., Chernekhovskaia N.E. i dr. Vozmozhnosti protivovospalitel'noi terapii bol'nykh khronicheskoi obstruktivnoi bolezni'u legkikh. *Klin. meditsina*. 2005; 83 (7): 24–9. [in Russian]
24. Cuenant G. Efficacy of Pneumorel 80 mg (fenspiride) in the treatment of chronic sinusitis. Double-blind placebo-controlled study. *Rhinology* 1988; Suppl. 4: 21–9.
25. Zawisza E. Efficacy and tolerance of fenspiride treatment in chronic sinusitis. Results of the Polish multicenter study. *Otolaryngol Pol* 2005; 59 (1): 141–5.
26. Овчинников А.Ю., Овчаренко С.И. Повышение эффективности лечения больных с обострением хронической обструктивной болезни легких и бактериального риносинусита. *Consilium Medicum*. 2007; 10. / Ovchinnikov A.Iu., Ovcharenko S.I. Povyshenie effektivnosti lecheniia bol'nykh s obostreniem khronicheskoi obstruktivnoi bolezni'u legkikh i bakterial'nogo rinosinuita. *Consilium Medicum*. 2007; 10. [in Russian]
27. Рязанцев С.В. Рациональная антимикробная химиотерапия острых заболеваний верхних дыхательных путей. *Consilium Medicum*. 2005; 7 (4). / Riazantsev S.V. Ratsional'naia antimikrobnaiia khimioterapiia ostrykh zabolevanii verkhnikh dykhatel'nykh putei. *Consilium Medicum*. 2005; 7 (4). [in Russian]
28. Аниутин Р.Г., Студеный М.Е. Эреспал в комплексном лечении больных острым риносинуситом. *Вестн. оториноларингологии*. 2006; 2: 42–3. / Aniutin R.G., Studeniy M.E. Erespal v kompleksnom lechenii bol'nykh ostrym rinosinuitom. *Vestn. otorinolaringologii*. 2006; 2: 42–3. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Лазарева Наталья Борисовна – д-р мед. наук, проф. каф. клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: natalia.lazareva@gmail.com

Пантелеева Лола Реминджановна – канд. мед. наук, ассистент каф. клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: panteleeva.l@mail.ru

Сафонова Елена Валерьевна – врач-пульмонолог ГБУЗ ГКБ им. И.В.Давыдовского. E-mail: elena_safon@mail.ru

Кашель в центре внимания

Для цитирования: Кашель в центре внимания. Consilium Medicum. 2015; 17 (11): 70–75.



Cough in the spotlight

For citation: Cough in the spotlight. Consilium Medicum. 2015; 17 (11): 70–75.

6 октября 2015 г. в России стартовала комплексная программа, посвященная здоровью легких. Одним из важнейших этапов проекта является медико-социальная программа для врачей первичного звена по вопросам ранней диагностики, профилактики и лечения бронхолегочных патологий – «Кашель в центре внимания». Она направлена на повышение настороженности врачей в отношении тяжелых респираторных заболеваний, которые могут скрываться за обычным кашлем. Большое внимание данной проблеме было уделено и на прошедшем юбилейном XXV Национальном конгрессе по болезням органов дыхания. В рамках форума состоялся симпозиум с одноименным названием, на котором с докладами выступили ведущие специалисты: профессор Е.И.Шмелев, профессор А.А.Зайцев, доцент Н.П.Княжеская.

Кашель – общетерапевтическая проблема



Е.И.Шмелев – д-р мед. наук, проф., засл. деят. науки РФ, рук. отд. дифференциальной диагностики туберкулеза ФБГУ «Центральный НИИ туберкулеза» РАН

Евгений Иванович Шмелев в своем выступлении отметил, что искусство врачевания при работе с кашляющим больным заключается в умении установить причину кашля, определить меру его вредности и форму лечебного воздействия на кашель.

Кашель – сложнорефлекторный защитный акт, направленный на удаление инородного материала и избыточного секрета из дыхательных путей. К основным раздражителям кашлевых рефлексов относятся: колебания температуры, влажность вдыхаемого воздуха, поллютанты, мокрота, назальная слизь, аллергены, гиперваскуляризация, гипероксия. При кашле воздух выдыхается толчком после предшествующего глубокого вдоха. Возникает кашель при раздражении рецепторов блуждающего нерва в кашлевых рефлексогенных зонах, важнейшие из которых расположены в слизистой оболочке гортани, голосовых связках, бифуркации трахеи и в местах деления крупных бронхов (бронхиальных шпор).

В мелких бронхах рецепторы кашлевого рефлекса отсутствуют (это так называемая немая зона), поэтому при избирательном их поражении патологический процесс может длительно протекать без кашля, проявляясь только одышкой.

Помимо того что кашель играет защитную роль, он может являться симптомом разных заболеваний:

- патология ЛОР-органов (постназальный затек, синуситы, фарингит, ларингит, рак гортани, аденоиды, серная пробка, длинная вуэля);
- болезни органов дыхания (острая респираторно-вирусная инфекция, грипп, острый трахеит, бронхит, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхоэктазы, бронхиальная астма, эмфизема легких, рак, туберкулез, плеврит, диафрагмит, абсцесс, трахеобронхиальная дискинезия, инородное тело в бронхах, легочные диссеминации, патология ребер, профессиональные болезни легких и др.);
- болезни сердечно-сосудистой системы (сердечная недостаточность, аневризма аорты, тромбоэмболия легочной артерии, пороки сердца, перикардит);

- болезни желудочно-кишечного тракта (грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, постхолецистэктомический синдром, поддиафрагмальный абсцесс);
- метаболические расстройства (респираторный оксалоз, подагра);
- ревматические болезни (синдром Шегрена);
- ятрогенные причины (бронхоскопия, капотеновый кашель, амиодароновое легкое, ингаляции кислорода, прощковых лекарственных средств);
- прочие причины (зоб, струмаэктомия, менингит, психологические расстройства, высокогорная болезнь и др.).

При многих указанных патологиях кашель не в состоянии устранить вызывающие его причины и становится патогенетическим звеном болезни. Следовательно, важным компонентом работы с хронически кашляющим больным является установление генеза кашля.

В местных механизмах защиты органов дыхания при разных заболеваниях участвуют местная иммунная система, эндцитоз содержимого бронхов эпителиальными клетками дыхательных путей, альвеолярные макрофаги, нейтрофильные лейкоциты и тучные клетки. Также защитная функция заключается в выработке бронхиального секрета, обогревании, охлаждении, увлажнении воздуха, механической очистке воздуха (фильтрация в полости носа, осаждение ингалированных частиц на слизистой дыхательных путей, удаление осажденных частиц в результате чихательного или кашлевого рефлекса, мукоцилиарный клиренс). Защитные функции слизистой бронха – секреция слизи с содержанием секреторного иммуноглобулина А, лактоферрина, лизоцима, протеолитических ферментов и механическое удаление за счет движения ресничек и кашля слизистой пробки, которая усиливает обструкцию мелких бронхов. При всей универсальности и распространенности наиболее часто кашель является признаком заболевания респираторной системы. При этом необходимо помнить, что при кашле возникают такие осложнения, как охриплость голоса, боли в мышцах, костях, потливость, недержание мочи, спонтанный пневмоторакс, рвота, кровохаркание, миалгия в области грудной клетки и брюшного пресса, переломы ребер. Длительный кашель, повышающий внутрибрюшное давление, способствует формированию диафрагмальной и увеличению паховых грыж.

Для острых и хронических патологических процессов в дыхательных путях характерно возникновение кашля и выделение вязкой мокроты. Мукостаз (вязкая, плохо отделяемая мокрота) в комплексе с бронхиальной обструкцией из-за снижения скорости и качества выделения мокроты являются основными факторами, которые определяют тяжесть вентиляционных нарушений у большинства больных с заболеваниями органов дыхания.

К основным препаратам, которые используют при терапии кашля, относятся подавляющие кашлевой рефлекс и улучшающие эвакуацию мокроты.

Первая группа лекарственных средств (противокашлевые) оказывает центральное действие (наркотики – опиаты, кодеин), ненаркотический (глюадин, Либексин, Тусупрек, Синекод, Стоптуссин) и периферический эффекты (лидокаин, бензокаин и др.). При использовании противокашлевых средств могут возникнуть такие нежелательные реакции, как ухудшение дренажной функции бронхов при наличии гиперпродукции вязкого секрета, утяжеление течения бронхообструктивного синдрома, увеличение вероятности вторичного инфицирования, усугубление дыхательной недостаточности.

Ко второй группе относятся секретомоторные препараты с рефлекторным действием, стимулирующие отхаркивание (термопсис, алтей, гвайфенезин и др.), резорбтивным эффектом (йодид калия, эфирные масла), муколитики (дорназа альфа, бромгексин, амброксол, ацетилцистеин), мукорегуляторы (карбоцистеин, эрдоцистеин) и комбинированные препараты.

В последнее время предпочтение отдается комбинированным препаратам, которые оказывают воздействие на несколько механизмов патогенеза заболевания (мукостаз, бронхообструкция, колонизация микроорганизмов) одновременно. Соответственно, такой подход эффективнее монотерапии. Комбинированные препараты должны соответствовать определенным критериям, разработанным рядом британских фармацевтических ассоциаций. Комбинированный препарат должен содержать не более трех активных ингредиентов из разных фармакологических групп и не более одного активного компонента из каждой фармакологической группы. Каждое активное вещество должно присутствовать в эффективной и безопасной концентрации и способствовать лечению, для которого используется данный продукт. Также необходимо учитывать возможные неблагоприятные реакции компонентов.

Таким европейским требованиям соответствует комбинированный препарат Аскорил. Название препарата происходит от английского словосочетания Assured Cough Relief (AS CO REL), что переводится как «гарантированное освобождение от кашля».

При использовании традиционных схем лечения сначала проводится бронхорасширяющая терапия, а затем муколитическая, разжижающая мокроту и облегчающая дренаж бронхов. Все это занимает определенное время. Для эффективного отхождения мокроты и улучшения бронхиальной проходимости при продуктивном кашле необходимо сочетанное назначение отхаркивающих средств с бронхолитиками. Особенностью Аскорила является его одновременное воздействие на все звенья патологической цепочки, что существенно сокращает время лечения. Достигается это за счет действующих веществ. Аскорил содержит сальбутамол сульфат 2 мг, бромгексин гидрохлорид 4 мг, гвайфенезин 100 мг, рацементол 1 мг. В 1 таблетке Аскорила содержится 2 мг сальбутамола сульфата, 8 мг бромгексина гидрохлорида и 100 мг гвайфенезина.

Бромгексин гидрохлорид полностью (99%) всасывается в течение 30 мин при приеме внутрь. Максимальная концентрация в плазме – через 1 ч. Время полувыведения достигает 15 ч вследствие медленной обратной диффузии из тканей. Вещество оказывает муколитическое и отхаркивающее действие посредством деполимеризации и разрушения мукопротеинов и мукополисахаридов, т.е. снижает вязкость мокроты. Стимулирует деятельность секреторных клеток слизистых оболочек бронхов, продуцирующих сурфактант. Обладает слабым противокашлевым действием. Способствует проникновению антибиотика в легочную ткань.

Гвайфенезин всасывается в желудочно-кишечном тракте через 25–30 мин, быстро метаболизируется (время полувыведения 1 ч). Гвайфенезин раздражает рецепторы желудка за счет стимуляции гастропульмонального рефлекса, что приводит к усилению секреции бронхиальных желез и повышению активности ресничек мерцательного эпителия. Препарат выводится легкими с мокротой и почками в виде неактивных метаболитов. Также повышает активность цилиарного эпителия бронхов и трахеи, увеличивает объем мокроты, но уменьшает ее вязкость. Важным дополнительным эффектом гвайфенезина является мягкое успокаивающее действие за счет снижения тревожности и уменьшения психогенной вегетативной симптоматики.

Сальбутамол в плазме определяется спустя 30 мин, достигает максимального уровня через 2 ч после приема, время полувыведения – 3,8 ч. Основным эффектом является расширение бронхов. Дополнительно сальбутамол стимулирует мукоцилиарный клиренс, активность ресниччатого эпителия, секрецию слизи, митотическую активность и восстановление ресниччатого эпителия дыхательных путей. Кроме того, сальбутамол оказывает антиаллергическое действие за счет подавления высвобождения медиаторов воспаления.

При сравнении дозировок бромгексина, гвайфенезина и сальбутамола при моно- и комбинированной терапии хотелось бы отметить, что их дозировки в составе Аскорила значительно ниже, чем при назначении монопрепаратов.

Детям до 6 лет необходимо назначать Аскорил в форме сиропа, разовая доза составляет 5 мл 3 раза в день. Детям от 6 до 12 лет – 5–10 мл сиропа или 1/2–1 таблетку 3 раза в день. Для пациентов старше 12 лет дозировка составляет 10 мл сиропа или 1 таблетку 3 раза в день.

Препарат выпускают в виде сиропа (100 и 200 мл) и таблеток (№10, №20). Аскорил в форме сиропа помимо основных перечисленных ингредиентов содержит рацементол. Рацементол стимулирует секрецию бронхиальных желез, оказывает антисептическое, антиангинальное, местное противовоспалительное действие, коронародилатирующий эффект, способствует уменьшению болевых ощущений (отвлекающий эффект).

Основной эффект Аскорила заключается в очищении дыхательных путей за счет уменьшения вязкости и увеличения объема мокроты.

При назначении Аскорила необходимо помнить о наличии противопоказаний. К ним относятся повышенная чувствительность к компонентам препарата, беременность, период лактации, тахикардия, миокардит, пороки сердца, декомпенсированный сахарный диабет, тиреотоксикоз, глаукома, печеночная и почечная недостаточность, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения. С осторожностью препарат назначают пациентам с сахарным диабетом, артериальной гипертензией, язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии ремиссии.

Е.И.Шмелев отметил, что теоретические предпосылки и результаты многочисленных исследований доказывают, что комбинированный препарат Аскорил высокоэффективен в терапии кашля за счет одновременного воздействия на все звенья патогенеза бронхолегочных заболеваний, сопровождающихся бронхиальной обструкцией и образованием трудноотделяемого секрета. Аскорил является безопасным препаратом при лечении кашля у детей.

Таким образом, Аскорил показан в составе комбинированной терапии острых и хронических бронхолегочных заболеваний, сопровождающихся образованием трудноотделяемого вязкого секрета. Действуя комплексно на все звенья патогенеза кашля, Аскорил эффективнее, чем монопрепараты, разжижает и выводит мокроту. Аскорил облегчает течение заболевания, вызвавшего кашель, укоряет выздоровление и защищает от осложнений.

Диагностические и лечебные алгоритмы ведения пациента с кашлем



А.А. Зайцев – д-р мед. наук, проф., глав. пульмонолог Минобороны России

Выступление Андрея Алексеевича Зайцева было посвящено тактике выбора фармакотерапевтического подхода при лечении пациентов с кашлем. Кашель является наиболее распространенным симптомом бронхолегочных заболеваний и служит частой причиной обращения за медицинской помощью на амбулаторном этапе. Выделяют несколько видов кашля: острый (до 3 нед), подострый (до 3–8 нед) и хронический (более 8 нед). Острый кашель может возникнуть при острой респираторно-вирусной инфекции (ОРВИ) и бронхите. В Российской Федерации регистрируется около 35–40 млн новых случаев ОРВИ, что составляет до 40% дней нетрудоспособности в структуре общей заболеваемости. Подострый кашель в большинстве случаев развивается из-за гиперреактивности бронхов вследствие перенесенной вирусной или «вирусоподобной» инфекции (*Mycoplasma* или *Chlamydoiphila* spp.). Хронический кашель возникает несколько реже. Жалобы на хронический кашель возникают у 18% жителей США, 16% – Великобритании, 11% – Италии и Швеции. Показатели распространенности острого и хронического кашля у пациентов в мире и России свидетельствуют об актуальности данной проблемы и необходимости поиска эффективных диагностических и лечебных алгоритмов ведения пациентов с кашлем.

На первичном этапе диагностики пациенту с кашлем необходимо проводить рентгенографию органов грудной клетки, придаточных пазух носа, фиброгастроуденоскопию. Следует учитывать, что под любым видом кашля может скрываться целый ряд жизнеугрожающих заболеваний, которые необходимо исключить.

Помимо результатов обследования больных следует учитывать характер, интенсивность и продолжительность кашлевого акта. Кашель может быть непродуктивным (сухим) и продуктивным (с выделением мокроты); рис. 1.

Фармакологический метод предполагает назначение средств, позволяющих управлять кашлем. Противокашлевые препараты включают: лекарственные средства, подавляющие кашель в центральном или периферическом звене, и мукоактивные препараты.

Назначение супрессантов оправдано у пациентов с сухим кашлем, который влияет на качество жизни, и противопоказано при продуктивном кашле и ОРВИ.

К мукоактивным препаратам относятся мукокинетики (отхаркивающие), муколитики, мукорегуляторы, стимуляторы бронхиального клиренса (бронхолитики). Понять механизмы фармакологического действия мукоактивных препаратов позволяет информация о строении трахеобронхиального секрета. В жидкости, выстилающей поверхность дыхательных путей, выделяют перидилиарный слой (золь) и муциновый (гель). Золь – слой толщиной 5 мкм, более жидкий, сходный по вязкости с плазмой крови, лежит перидилиарно под слоем геля, в нем движутся реснички мерцательного эпителия. Гель, более плотный и вязкий, располагается поверхностно и в норме только касается ресничек. Гликопротеиды этого слоя связаны между собой дисульфидными и другими связями.

Мукокинетики – это препараты, которые влияют на объем, вязкость, подвижность преимущественно золового компонента бронхиального секрета. Препараты этой группы представлены в основном средствами растительного происхождения, и следует отметить, что эта группа препаратов никогда не подвергалась серьезному клиническому изучению, в связи с чем терапевтическая ценность их неочевидна. Необходимо учитывать, что большинство этих препаратов в дозах, достаточных для усиления секреции, может вызывать тошноту, рвоту и даже бронхоспазм. Поэтому в настоящее время мукокинетики в значительной мере вытеснены гораздо более эффективными и безопасными муколитическими препаратами.

Муколитики воздействуют на реологические свойства (вязкость, эластичность, адгезивность) преимущественно гелевого компонента бронхиального секрета.

Мукорегуляторы – лекарственные средства, изменяющие продукцию бронхиального секрета и соотношение

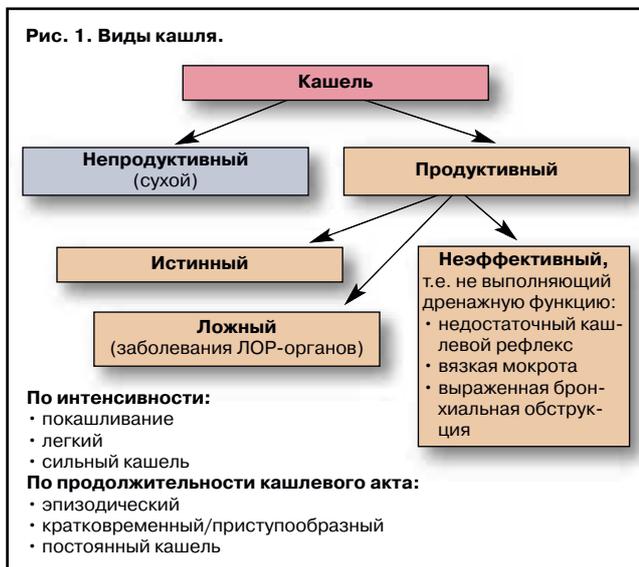


Рис. 2. Муколитики и мукорегуляторы.

Нормализующие внутриклеточное образование бронхиального секрета	Действующие в просвете бронхов	
	на дисульфидные связи мукополисахаридов и гликопротеидов	на пептидные связи молекул белка и нуклеиновые кислоты
Вазичиноиды (бромгексин, амброксол) Гвайфенезин Карбоцистеин*	Ацетилцистеин Эрдостеин	Протеолитические ферменты (трипсин, химотрипсин, рибонуклеаза, дорназа альфа)
Комбинированные препараты		
Бромгексин + гвайфенезин + сальбутамол		

*Карбоцистеин обладает свойствами мукорегулятора и муколитика.

Рис. 3. Фармакоэкономические характеристики.

- Аскорил, таблетки №20 – 280 руб., сироп 200 мл – 350 руб.
- Беродуал, раствор для ингаляций через небулайзер – 280 руб., ДАИ (200 доз) – 520 руб.
- Сальбутамол/ипратропия бромид для ингаляций через небулайзер №20 – 320 руб.
- Компрессорный небулайзер – 3500 руб.

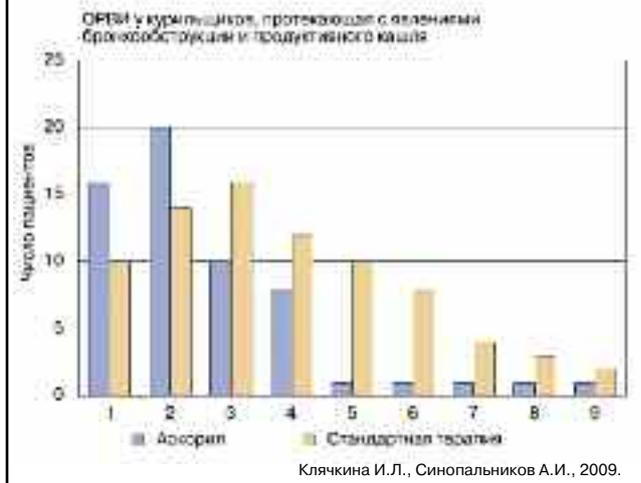
Средняя цена по Москве, www.medlux.ru.

Примечание. ДАИ – дозирующий аэрозольный ингалятор.

основных типов клеток в слизистой бронхов. Препараты этих двух групп нормализуют внутриклеточное образование бронхиального секрета (рис. 2). Так, например, ацетилцистеин воздействует на бронхиальный секрет, снижает его вязкость и адгезивность. Эрдостеин обладает выраженным антиоксидантным эффектом, что позволяет эффективно его применять при лечении заболеваний дыхательных путей, которые сопровождаются вязкой мокротой, а также в качестве профилактики пневмонии и ателектаза легких после хирургических вмешательств. Амброксол стимулирует выработку сурфактанта и вызывает секретомоторное действие вследствие усиления деятельности мерцательного эпителия бронхов. Карбоцистеин обладает одновременно муколитическим, мукокинетическим и мукорегулирующим действием, показан при лечении хронического бронхита и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Бромгексин оказывает муколитическое действие в результате повышения активности лизосом бокаловидных клеток, вследствие чего происходит высвобождение лизосомальных ферментов, гидролизующих мукопротеиды и мукополисахариды. Кроме того, бромгексин восстанавливает мукоцилиарный клиренс путем стимуляции выработки нейтральных полисахаридов и сурфактанта, что улучшает реологические свойства бронхиальной слизи (снижает адгезию, обеспечивает формирование двух фаз бронхиальной слизи – золя и геля) и способствует лучшей ее экспекторации.

Стимуляторы мукоцилиарного клиренса восстанавливают и поддерживают функциональную активность цилиарных клеток слизистой бронхов, вызывая стимуляцию митотической активности реснитчатого эпителия дыхательных путей. Среди стимуляторов мукоцилиарного клиренса наибольшее признание нашли селективные β_2 -адреномиметики. Сальбутамол, являющийся селективным агонистом β_2 -адренорецепторов, способен увеличивать мукоцилиарный клиренс, повышать секрецию слизистых желез и продукцию сурфактанта. Он оказывает дозозависимое бронхолитическое действие (при наличии бронхообструкции), снижает продукцию и высвобождение гистамина, медленно реагирующей субстанции анафилаксии из тучных клеток, факторов хемотаксиса из нейтрофилов. Помимо этого препарат стимулирует митотическую активность и восстановление реснитчатого эпителия дыхательных путей, а также модулирует холинергическую нейротрансмиссию. Все эти свойства позволяют использовать сальбутамол как модулятор мукоцилиарного клиренса и бронхолитический агент. В определенных клинических ситуациях (например, у пациентов с острым бронхитом, обострением ХОБЛ) терапия β_2 -агонистами в купе с муколитическими препаратами является наиболее целесообразной.

Отдельно стоит выделить препарат гвайфенезин, который обладает свойствами мукокинетика и муколитика. Препарат стимулирует секреторные клетки слизистой оболочки бронхов, вырабатывающие нейтральные полисахариды, и способствует деполимеризации кислых мукополисахаридов, улучшая реологические свойства слизи, снижая вязкость и увеличивая объем мокроты. В ре-

Рис. 4. Динамика количества мокроты у пациентов по группам на фоне терапии.

зультате происходит уменьшение поверхностного натяжения и адгезии мокроты к слизистой бронхов. Под влиянием гвайфенезина происходит активация цилиарного аппарата бронхов, облегчается удаление мокроты, что способствует переходу непродуктивного кашля в продуктивный.

Гвайфенезин получил широкое распространение во многих странах в качестве монокомпонентного препарата, в России он представлен в комбинированной форме – в виде препарата Аскорил (бромгексин, гвайфенезин и сальбутамол). Аскорил вызывает снижение поверхностного натяжения и адгезии мокроты к слизистой бронхов, стимулирует выработку нейтральных полисахаридов секреторными клетками слизистой оболочки бронхов, деполимеризует кислые мукополисахариды и тем самым снижает вязкость мокроты, активизирует цилиарный аппарат бронхов, облегчает удаление мокроты и способствует переходу непродуктивного кашля в продуктивный, а также уменьшает психогенное напряжение с вегетативной симптоматикой (сердцебиение, одышку, бессонницу, головные боли). По результатам исследований терапевтической эффективности Аскорила у пациентов с разными заболеваниями органов дыхания (острый и хронический бронхит, бронхиальная астма, ХОБЛ, пневмония), проведенных в России и за рубежом, отмечен высокий лечебный эффект препарата, достигающий 78–96%.

В России оценка клинической эффективности и безопасности Аскорила в сравнении со стандартной мукоактивной терапией ОРВИ (амброксол, ацетилцистеин, бромгексин), протекающей с явлениями бронхообструкции и кашля у курильщиков, была проведена И.Л.Клячкиной и соавт. Результаты исследования показали, что Аскорил обладает выраженной клинической эффективностью в сочетании с хорошей переносимостью по сравнению с монокомпонентными препаратами (рис. 3). Также немаловажным является высокая комплаентность пациентов при приеме Аскорила, что позволяет добиться положительных результатов при лечении.

В заключение А.А.Зайцев обратил внимание слушателей на то, что при лечении острого бронхита до 85,7% больных назначают antimicrobные препараты, что нецелесообразно и является ошибкой. В настоящее время при остром бронхите необходимо отдавать предпочтение комбинированным бронхолитическим препаратам, обладающим секретомоторным, муколитическим и холинолитическим эффектом. Таким препаратом является Аскорил, который сочетает высокую клиническую эффективность и оптимальные фармакоэкономические характеристики (рис. 4).

Место комбинированных препаратов в базисной терапии бронхиальной астмы



Н.П.Княжеская – канд. мед. наук, проф. каф. пульмонологии ФУВ ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России

Надежда Павловна Княжеская в своем докладе определила роль комбинированного препарата Сальмекорт при лечении бронхиальной астмы (БА).

БА – хроническое иммуноопосредованное воспалительное заболевание, которое гетерогенно по этиологии, патогенезу и сочетанию с другими патологическими процессами. На сегодняшний момент астма неизлечима, и основной задачей является достижение контроля над заболеванием, который заключается в том, что у пациентов отсутствуют симптомы болезни или они минимально выражены, нет ограничения повседневной деятельности, отсутствует (или значительно снижена) потребность в препаратах неотложной помощи, частота обострений крайне низкая. Адекватная терапия БА – одна из наиболее острых проблем здравоохранения в мире.

При лечении астмы отдается предпочтение ступенчатому подходу, разработанному в программе Глобальной инициативы по бронхиальной астме (GINA), в котором учитываются симптоматика, обострение заболевания, побочные явления лекарственных препаратов, правильность постановки диагноза и приверженность ингаляционной тактике. Последний пересмотр GINA от 2015 г. касается изменений терапевтического подхода на 4 и 5-й ступенях (см. рисунок).

Таким образом, рекомендации GINA имеют характер практически-ориентированного руководства, рассчитанного на понятность и простоту применения в ежедневной работе как узкими специалистами, так и врачами общей практики.

При наличии у пациента выраженных симптомов, снижении функции внешнего дыхания и применении β_2 -агонистов по потребности ежедневно или более 2 раз в неделю необходимо назначать комбинированную терапию, которая сочетает ингаляционные глюкокортикостероиды

(ИГКС) и длительно действующие β_2 -агонисты. Данное утверждение подтверждается в исследовании, в котором было доказано, что стартовая поддерживающая терапия Серетидом позволяет достичь контроля БА в среднем в 5 раз быстрее по сравнению с флутиказона пропионатом ($p=0,001$). Следовательно, целесообразно начинать лечение пациентов с симптомами персистирующей астмы с комбинированных лекарственных средств (соответствие 3-й ступени терапии).

В настоящее время на рынок выведен препарат Сальмекорт, в котором фиксированная комбинация двух активных компонентов – салметерол и флутиказон – соответствует по дозировке оригинальному препарату. Сальмекорт предназначен для регулярного лечения БА у пациентов с недостаточным контролем БА на фоне постоянной монотерапии ИГКС и при периодическом использовании коротко действующих β_2 -агонистов, а также при адекватном контроле заболевания на фоне терапии ИГКС и длительно действующих β_2 -агонистов.

Сальмекорт можно использовать в качестве стартовой поддерживающей терапии, при наличии показаний к назначению ГКС у пациентов с персистирующей БА, для достижения контроля над заболеванием и у больных с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). При ХОБЛ Сальмекорт применяют при объеме форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) < 60%, повторных обострениях в анамнезе, сохранении выраженных симптомов заболевания, несмотря на регулярную терапию бронходилататорами. Следует помнить о том, что и Серетид, и Сальмекорт не назначаются для купирования симптомов БА. С этой целью предпочтительно назначать β_2 -агонисты короткого действия. При необходимости увеличения дозы ИГКС не следует превышать допустимые дозы салметерола. Связано это с тем, что доза салметерола всегда составляет 100 мкг и является терапевтической и максимальной. Следовательно, он не может назначаться как препарат по потребности и его дозировка при лечении должна быть стабильной. В этом случае следует назначить больному препарат с более высоким содержанием флутиказона.

В связи с тем, что препарат Сальмекорт является генериком, существуют определенные опасения лечащих врачей при его назначении. Однако наличие сертификатов соответствия, регистрационного удостоверения позволяет рассматривать Сальмекорт в ряду тех комбинированных препаратов, которые необходимо применять при лечении БА и ХОБЛ. Также Сальмекорт прошел открытое рандомизированное сравнительное и многоцентровое исследование в 5 крупных центрах Российской Федерации: НИИ пульмонологии ФМБА России, ФГБУ ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России, ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова» Минздрава России, ФБУН «Казанский НИИ эпидемиологии и микробиологии» Роспотребнадзора и НУЗ «Центральная клиническая больница №2 им. Н.А.Семашко» ОАО «РЖД». Исследование было направлено на проверку эффективности и безопасности препарата Сальмекорт (25/250 мкг, в форме аэрозоля для ингаляций дозированного) по сравнению с препаратом Серетид (25/250 мкг, в форме аэрозоля для ингаляций дозированного) при лечении пациентов с персистирующей БА, нуждающихся в комбинированной терапии высокими дозами ИГКС и β_2 -адреномиметиками пролонгированного действия.



После подписания информированного согласия на участие в исследовании пациентам (113 человек) проводился скрининг, вводный период имел продолжительность в среднем 14 дней. За это время исследователь оценивал соответствие пациента критериям включения/невключения и стабильность заболевания. Критериями включения в исследование больных астмой были $ОФВ_1 > 60\%$ от должного, обратимость $ОФВ_1 \geq 12\%$ (200 мл) через 15–30 мин после ингаляции 400 мкг салбутамола, индекс АСТ > 17 .

Затем 107 пациентов, соответствовавших критериям включения/невключения, были рандомизированы на 2 лечебные группы. Пациентам 1-й группы ($n=56$) был назначен Сальмекорт по 2 ингаляции 2 раза в сутки, пациентам 2-й группы ($n=51$) – Серетид по 2 ингаляции 2 раза в сутки. Первый прием препаратов проводился в центре под наблюдением медицинского персонала после выполнения спирометрии. Исследователь инструктировал пациентов, как правильно вводить препараты.

Пациенты принимали препараты ежедневно в течение 12 нед. С целью оценки эффективности лечения проводилась оценка функции внешнего дыхания на 1 и 5-м визите пациентов. Данные были сопоставимы как в процентных, так и в абсолютных значениях в группах больных, полу-

чавших Серетид и Сальмекорт. При соотношении шансов, рисков и числа пациентов с приростом показателей оценки контроля заболевания по опроснику АСТ (Asthma Control Test) результаты, полученные для Сальмекорта, также приближались к показателям, полученным при приеме оригинального препарата.

В исследовании выявлено статистически значимое ($p < 0,05$) уменьшение общего количества приступов астмы у больных, получавших Сальмекорт. При оценке изменений общего состояния 50 (98,4%) пациентов этой же группы отметили улучшение. Параметры частоты сердечных сокращений, частоты дыхательных движений, артериального давления и данные физикального осмотра (масса тела, температура) и их изменения от исходных показателей существенно не отличались при назначении Серетида и Сальмекорта. Результаты общего и биохимического анализа крови, анализа мочи и изменение их от исходного уровня также не показали статистически значимой разницы.

В заключение Н.П.Княжеская отметила, что следует сделать вывод о высокой эффективности, благоприятном профиле безопасности и переносимости Сальмекорта, который может занять достойное место в ряду комбинированных препаратов при лечении БА.

Пациент с бронхиальной астмой: как поставить диагноз и начать лечение? В помощь практикующему врачу

О.С.Бодня[✉]

ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последиplomного образования Минздрава России. 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1

Бронхиальная астма (БА) – высоко распространенное заболевание, представляющее собой серьезную медицинскую и социально-экономическую проблему. Несмотря на высокую распространенность БА, качество ее диагностики остается крайне низким. Новая редакция рекомендаций GINA 2014 (Global Initiative for Asthma), а также российские Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению БА, являются очередным шагом к оптимизации врачебной тактики и достижению лучших результатов терапии пациентов с астмой. Ключевыми препаратами базисной противовоспалительной терапии БА являются ингаляционные глюкокортикостероиды.

Ключевые слова: бронхиальная астма, ингаляционные глюкокортикостероиды, Global Initiative for Asthma.

[✉]olga-drobik@mail.ru

Для цитирования: Бодня О.С. Пациент с бронхиальной астмой: как поставить диагноз и начать лечение? В помощь практикующему врачу. Consilium Medicum. 2015; 17 (11): 76–81.

Patient with bronchial asthma: how to make a diagnosis and start a treatment? With respect to clinician doctors

O.S.Bodnya[✉]

Russian Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of the Russian Federation. 125995, Russian Federation, Moscow, ul. Barrikadnaia, d. 2/1

Bronchial asthma (BA) is wide-spread disease, being as a serious medical and social and economic problem. In spite of this fact, the quality of BA's diagnosis is extremely low. New version of Recommendation enacted by GINA 2014 (Global Initiative for Asthma) and also Russian Federal recommendation on diagnosis and treatment of BA is another step towards improving of medical tactics and achieving best results in care of patients suffered by BA. A key drug of BA's basic anti-inflammatory therapy is inhaled corticosteroids.

Key words: bronchial asthma, inhaled corticosteroids, Global Initiative for Asthma.

[✉]olga-drobik@mail.ru

For citation: Bodnya O.S. Patient with bronchial asthma: how to make a diagnosis and start a treatment? With respect to clinician doctors. Consilium Medicum. 2015; 17 (11): 76–81.

Введение

Бронхиальная астма (БА) – гетерогенное заболевание, преимущественно связанное с хроническим воспалением в дыхательных путях (ДП), сопровождающееся респираторными симптомами, такими как свистящее дыхание (хрипы), одышка, ощущение сдавленности в грудной клетке и кашель. Данные симптомы меняются по интенсивности и во времени и сопровождаются вариabельными нарушениями бронхиальной проходимости [1].

БА сопровождается значительными прямыми и непрямыми финансовыми затратами, снижением качества жизни, потерей трудоспособности, а при неадекватных лечебных подходах – увеличением летальности [2]. Распространенность БА и заболеваний, сопровождающихся свистящими хрипами у детей и взрослых, в разных странах мира колеблется от 1 до 18% [3]. Несмотря на частую встречаемость БА, качество ее диагностики остается крайне низким. С одной стороны, она нередко остается недиагностированной: по данным скрининговых эпидемиологических исследований, в общей популяции распространенность БА составляет 4–7%, в то время как во многих странах в официальную статистику попадает лишь каждый пятый пациент. С другой стороны, даже в развитых странах не редки случаи гипердиагностики заболевания: среди пациентов с установленной БА примерно в 1/2 случаев диагноз установлен некорректно, и на самом деле имеет место иное заболевание [2].

Пациенты с БА и другими аллергическими заболеваниями в первую очередь обращаются за помощью к врачам первичного звена здравоохранения – участковым терапевтам, семейным врачам, врачам скорой помощи. Даже если часть из них обращаются за консультацией к пульмонологам, аллергологам, постоянным наблюдением этих больных все равно занимаются врачи общего профиля. Таким образом, доступность, качество и эффективность ока-

зания медицинской помощи этой категории больных напрямую зависят от знаний и умений врачей первичного звена. Известно, что дифференциальная диагностика БА иногда вызывает у практических врачей трудности и приводит к ошибкам как в постановке диагноза БА, так и тактике ведения пациентов. Повсеместно имеет место гиподиагностика данного заболевания: БА не выявляется вовсе или подменяется другим диагнозом, и как следствие – несвоевременное начало терапии, прогрессирование заболевания и развитие ее тяжелых форм [4]. Гиподиагностика БА, по нашему мнению, связана с тем, что не учитываются характерные для аллергических заболеваний анамнестические сведения, не берутся во внимание указания на особенности течения заболевания, в частности типичный для БА бронхообструктивный синдром, присутствие характерной клинико-функциональной картины, в том числе изменений функции внешнего дыхания (ФВД). Безусловно, своевременное обследование (в первую очередь проведение спирометрии) больных из групп риска, в частности лиц с аллергическим ринитом, позволило бы диагностировать заболевание на более ранних стадиях, а своевременное назначение адекватной терапии не только уменьшило бы выраженность симптомов и повысило качество жизни пациентов, но и замедлило прогрессирование заболевания, снижение функциональных показателей легких, а следовательно, позволило бы улучшить отдаленный прогноз.

С целью уточнения общего уровня знаний врачей, прошедших обучение на цикле тематического усовершенствования «Методы диагностики и терапии аллергических заболеваний», о современных классификациях, методах лечения и обследования таких atopических заболеваний, как аллергический ринит, БА, нами проводилось анкетирование 151 врача с последующим анализом полученных данных [5]. Под наблюдением у опрошенных врачей находились

Рис. 1. Как вы классифицируете БА?

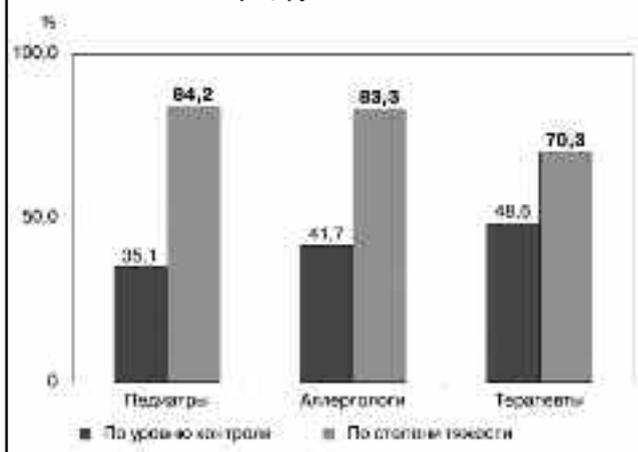


Рис. 2. Самостоятельное назначение базисной терапии пациентам с БА.

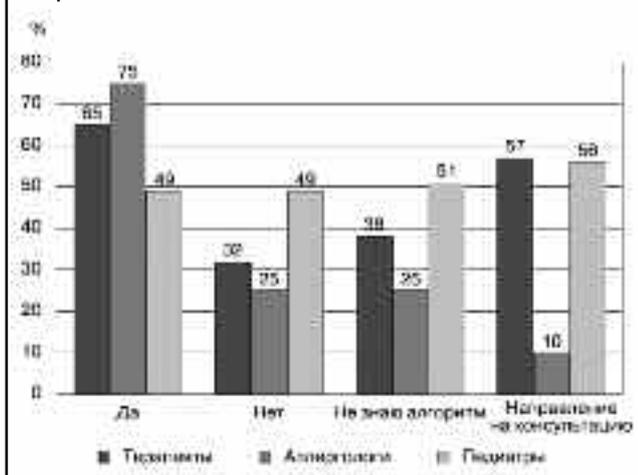
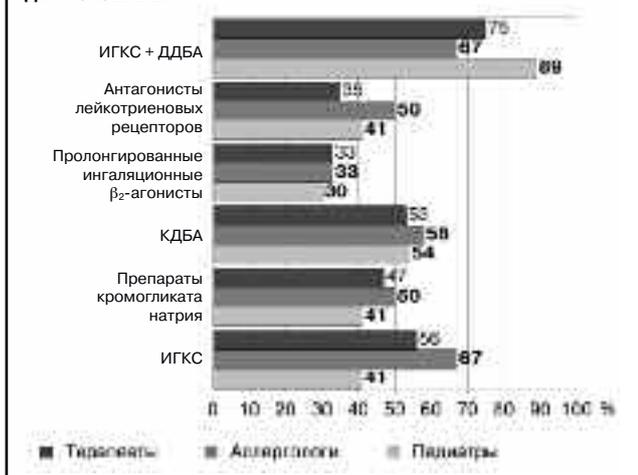


Рис. 3. Наиболее часто используемые препараты для лечения БА.



135 пациентов с диагнозом БА. Один из вопросов анкеты звучал так: «Как вы классифицируете БА?». Оказалось, что подавляющее число респондентов (73%) классифицируют БА по степени тяжести и не знакомы с современной классификацией по степени контроля (GINA 2014 – Global Initiative for Asthma); рис. 1.

Самостоятельно прописывают терапию пациентам с БА 64,8% терапевтов, при этом не знают правильного алгоритма назначения и современных рекомендаций 37,8% из числа опрошенных. Только 51% врачей-терапевтов направляют больных к узким специалистам. Среди педиат-

ров 49,1% самостоятельно назначают терапию лицам с БА, в то же время 50,1% из них направляют пациентов к узким специалистам, так как не знают современных рекомендаций по лечению и классификации БА (рис. 2).

При назначении терапии подавляющее число врачей используют в качестве базисной терапии ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) и их комбинацию с длительно действующими β₂-агонистами (ДДБА). Однако в качестве базисного препарата более 50% опрошенных врачей применяют короткодействующие β₂-агонисты – КДБА (рис. 3).

Другой вопрос, интересовавший нас: «На какие функциональные показатели опираются врачи, изменяя объем базисной терапии пациентам с БА?». Оказалось, что спирометром оснащены только 76% терапевтов, 83% аллергологов и 70% педиатров. ФВД при каждом посещении пациента с БА проводит только 1 педиатр, подавляющее большинство врачей проводят исследование 1 раз в полгода и реже. Учитывают данные ФВД при коррекции терапии БА только 1/2 опрошенных врачей, независимо от их специальности. При этом со стандартами качества правильного проведения ФВД знакомы только 30% опрошенных терапевтов и педиатров. Обращает на себя внимание, что среди аллергологов только 80% врачей знакомы с данными стандартами.

Итак, после того, как диагноз БА поставлен больному, кто или что в большей степени влияет на врача при выборе лечения? Оказалось, что приоритеты у врачей расставлены (в порядке убывания) следующим образом:

1. Личный опыт.
2. Рекомендации коллег.
3. Наличие препарата в «бесплатном» списке.
4. Цена препарата.
5. Требования международных рекомендаций.
6. Информация, полученная от медицинских представителей.

Как мы видим, требования международных рекомендаций по лечению данных заболеваний находятся далеко не на первом месте. Исходя из опроса, можно предположить, что значительное число врачей назначают терапию пациентам «на авось», не используя ни международные рекомендации, ни методы функциональной оценки состояния больного, ориентируясь на общие базовые знания, полученные в институте, и зачастую опираясь на советы коллег. Тем не менее на вопрос: «Какие трудности вы видите при ведении пациентов с БА?», мы получили следующие ответы (расположены в порядке убывания):

1. Недостаток препаратов в «льготных списках».
2. Неумение оценить тяжесть проявлений заболевания пациентами.
3. Высокая стоимость препаратов для лечения БА.
4. Отсутствие стандартов ведения лиц с БА на амбулаторном этапе.
5. Недостаток нормативного времени для приема пациента.
6. Недостаток знаний о данных заболеваниях, в том числе о современных подходах к терапии.
7. Неумение оценить тяжесть состояния больного врачом.

Завершая анализ анкетирования, мы сделали неутешительные выводы: врачи общей практики недостаточно владеют современными знаниями о классификации и подходах к диагностике и терапии БА. Отсюда вытекает неумение правильно и своевременно оценить степень тяжести заболевания и оказать своевременную медицинскую помощь больному [5].

За последний год опубликованы два документа, которые являются основополагающими для любого практикующего врача и оказывают неоценимую помощь для ведения пациентов с БА. В 2014 г. была представлена новая редак-

ция рекомендаций Всемирной инициативы по борьбе с БА – GINA, а также опубликованы российские Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению БА [1, 6]. Документы созданы группой экспертов, абсолютно содружественны и несут исчерпывающую информацию по диагностике и лечению БА.

В пересмотре GINA (2014 г.) учтены новейшие сведения о диагностике и терапии БА, а также было существенно переработано содержание рекомендаций. Рекомендации приобрели характер практически ориентированного руководства, рассчитанного на понятность и простоту применения в ежедневной работе как узкими специалистами, так и врачами общей практики. В данной статье нам бы хотелось рассмотреть несколько основных рекомендаций, имеющих большое практическое значение для врачей [7].

Основные нововведения данного пересмотра рекомендаций GINA 2014 заключаются в следующем:

- дано новое определение заболевания;
- сделан акцент на верификации диагноза БА во избежание как избыточной, так и недостаточной терапии;
- указаны практические инструменты для оценки контроля симптомов БА и факторов риска (ФР) будущих осложнений;
- разработан исчерпывающий подход к ведению пациентов с БА, базирующийся на фундаментальной роли применения ИГКС с возможностями индивидуализации терапии на основе клинических и фенотипических особенностей, модифицируемых ФР и предпочтений больных [8];

Впервые в GINA 2014 приводятся фенотипы БА, которые довольно легко могут быть идентифицированы:

- **Аллергическая астма** – один из наиболее часто и легко выявляемых фенотипов. Обычно характеризуется началом в детском возрасте и ассоциируется с аллергическими заболеваниями в анамнезе. Как правило, имеет место эозинофильный характер воспаления в мокроте и обычно наблюдается хороший ответ на терапию ИГКС.
- **Неаллергическая астма** – у некоторых пациентов с БА не имеет связи с аллергическими состояниями, характеризуется разнообразными клеточными механизмами воспаления. У таких лиц часто отмечается не очень хороший ответ на ИГКС.
- **Астма с поздним началом** – у некоторых больных, особенно женщин, БА дебютирует во взрослом возрасте. У таких пациентов с БА имеет неаллергическую при-

роду, им требуются более высокие дозы ИГКС, либо они являются относительно рефрактерными к терапии ИГКС.

- **Астма с фиксированной бронхообструкцией** – у астматиков с длительным анамнезом заболевания (часто нелеченная БА) вследствие ремоделирования бронхиального дерева развивается необратимая обструкция.
- **Астма с ожирением** – некоторые астматики с сопутствующим ожирением имеют выраженную респираторную симптоматику, несмотря на относительно нетяжелую обструкцию и мало выраженное воспаление в ДП [7, 8].

Постановка диагноза БА базируется на оценке двух ключевых параметров:

- 1) наличия варьирующих по времени и интенсивности респираторных симптомов (свистящие хрипы, затруднение дыхания, скованность в грудной клетке, кашель);
- 2) инструментального подтверждения вариабельной бронхиальной обструкции.

В документах подчеркивается, что диагноз БА является сугубо клиническим и устанавливается на основании жалоб и анамнестических данных пациента, клинико-функционального обследования с оценкой обратимости бронхиальной обструкции, специфического аллергологического обследования (кожные тесты с аллергенами и/или специфический иммуноглобулин Е в сыворотке крови) и исключения других заболеваний. В новой редакции рекомендаций GINA указывается на необходимость обязательной верификации заболевания, особенно перед началом ингаляционной терапии или в случае неэффективности назначенного лечения [1, 6].

Метод спирометрии позволяет подтвердить диагноз при обнаружении обструкции ДП. Однако нормальные показатели спирометрии не исключают диагноза БА. Спирометрическим критерием, подтверждающим наличие обструкции, является отношение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) к форсированной жизненной емкости легких, составляющее менее 0,7. Критерием диагностики БА также в течение длительного времени считалось наличие обратимости бронхиальной обструкции после ингаляции 400 мкг салбутамола (т.е. после проведения бронходилатационного теста). Критерием обратимой бронхиальной обструкции считают наличие прироста ОФВ₁ ≥ 12% и 200 мл и более при выполнении бронходилатационного теста. Однако нужно учитывать, что в последние годы в целом ряде масштабных исследований показано, что выраженный от-

вет на бронходилатацию (т.е. прирост ОФВ₁ > 12%, а иногда и до 30–40%) может наблюдаться более чем у 13% пациентов с хронической обструктивной болезнью легких [8].

Кроме того, результаты бронходилатационного теста не могут служить основанием для выбора бронходилатационной терапии (β₂-агонисты или антихолинергические средства) из-за отсутствия соответствующей доказательной базы.

Наличие лабораторных и инструментальных данных об эозинофильном характере воспаления в ДП (эозинофилия в анализах мокроты и крови, фракция оксида азота – FeNO в выдыхаемом воздухе) и аллергической сенсибилизации может свидетельствовать в пользу БА. Однако их отрицательные результаты не позволяют исключить наличие БА. Ряд других методов исследования (рентгенологические, эндоскопические) может представить дополнительные данные, позволяющие провести дифференциальную диагностику с другой патологией бронхолегочной системы.

Важным аспектом клинической оценки пациента с БА является определение тяжести заболевания. Тяжесть БА наиболее тесно коррелирует со сложностью достижения медикаментозного контроля над астмой, поэтому в GINA 2014 рекомендуется оценивать тяжесть БА исключительно **ретроспективно** по объему терапии, необходимому для достижения контроля заболевания после нескольких месяцев адекватно подобранной базисной терапии, она может меняться с течением времени. Такая рекомендация в некоторой мере противоречит сложившимся стереотипам практики, поэтому заслуживает дополнительного внимания.

- **Легкая степень тяжести** – астма контролируется препаратами шагов 1 или 2 терапии (КДБА по потребности ± малоинтенсивный контролирующий препарат – низкие дозы ИГКС, антагонисты лейкотриеновых рецепторов или кромон).
- **Среднетяжелая астма** – контролируется применением шага 3 терапии (низкие дозы ИГКС/ДДБА).
- **Тяжелая астма** – требуются шаги 4 и 5 терапии, включая высокие дозы ИГКС/ДДБА для предупреждения развития неконтролируемой астмы, или астма не контролируется, несмотря на эту терапию [8].

Подчеркивается также, что важно отличать тяжелую БА от недостаточно контролируемой. Прежде чем прийти к заключению о наличии тяжелой БА, следует убедиться, что исключены другие возможные причины отсутствия контроля:

- неадекватная техника ингаляции;
- низкая приверженность лечению;
- некорректный диагноз БА;
- наличие коморбидных состояний (риносинусит, гастроэзофагеальный рефлюкс, ожирение, синдром обструктивного ночного апноэ и др.).

В новой редакции рекомендаций GINA концепция контроля симптомов БА сохранила свою ключевую значимость. Критерии оценки контроля остались неизменными, за исключением того что спирометрическая оценка вентиляционной функции легких теперь используется в качестве фактора риска (ФР) будущих осложнений. Полный контроль над БА обычно достигается с помощью базисной терапии с учетом должного внимания к переносимости лечения, риску развития побочных эффектов и стоимости лекарственных средств, необходимых для достижения этой цели [9].

Для оценки текущей клинической симптоматики предложен валидизированный вопросник (табл. 1).

Врач в рамках концепции персонализированной медицины должен составлять индивидуальный портрет болезни пациента: оценивать потенциальный риск обострений, прогрессирующего нарушения легочной функции вплоть до фиксированной легочной обструкции, а также риска побочных эффектов терапии, потому что в ряде случаев выбор терапевтической тактики непосредственно зависит от степени риска будущих осложнений (табл. 2).

ИГКС в терапии БА

Ключевыми препаратами базисной противовоспалительной терапии БА уже более 30 лет являются ИГКС, они рассматриваются как наиболее эффективные противовоспалительные средства в лечении БА, что было еще раз подтверждено в согласительных документах. ИГКС эффективны в борьбе с воспалением, вызванным Т-хелперами 2-го типа, для которого характерна инфильтрация ДП тучными клетками и эозинофилами. В многочисленных исследованиях продемонстрирована их способность уменьшать частоту и интенсивность симптомов БА, улучшать качество жизни и показатели легочной функции, снижать гиперчувствительность ДП, контролировать воспалительные процессы в них, снижать частоту и тяжесть обострений. Максимальный эффект ИГКС проявляется уже при применении низких/средних доз, предпочтительных для длительного лечения БА. При регулярном применении ИГКС улучшают все индексы контроля над БА: тяжесть симптомов, частоту использования ингаляционных β_2 -агонистов для купирования

симптомов, ночные пробуждения, ОФВ₁ и пиковую скорость выдоха (ПСВ), бронхиальную гиперреактивность, частоту обострений и качество жизни. Благодаря своей эффективности и безопасности ИГКС рекомендуются всем больным с персистирующей БА любой степени тяжести [10]. У пациентов, начавших лечение ИГКС не позже 2 лет от начала заболевания, отмечены существенные преимущества в улучшении контроля над симптомами БА по сравнению с группой, начавшей лечение ИГКС по прошествии более чем 5 лет от дебюта заболевания. Известно, что даже малоинтенсивный режим базисной терапии (с относительно низкими дозами ИГКС) обеспечивает достижение контроля заболевания у значительного числа пациентов. Именно поэтому в GINA 2014 при выборе стартовой терапии рекомендованным является подход с постепенным увеличением объема лечения (step-up): это позволяет достичь контроля у значительного числа пациентов минимально необходимыми дозами препаратов, без необходимости в пересмотре объема и увеличении шага терапии.

Регулярное лечение ИГКС рекомендуется, если есть хотя бы один из признаков:

- симптомы БА проявляются более 2 раз в месяц;
- имеет место хотя бы одно ночное пробуждение из-за БА в течение месяца;
- наличие любых симптомов БА в сочетании с любым из ФР обострений (наличие за последние 12 мес обострения, потребовавшего применения системных ГКС; низкий ОФВ₁; интенсивная терапия обострения в прошлом).

У большинства пациентов с впервые выявленной БА или ранее не получавших препаратов базисной терапии следует начинать лечение с шага 2 терапии (или 3 – при наличии тяжелых персистирующих симптомов). Показано, что даже такой малоинтенсивный режим лечения обеспечивает достижение контролируемого состояния заболевания у большинства пациентов. Обычно больные посещают врача через 1–3 мес после первичного визита, затем каждые 3–6 мес. Если контроль поддерживается в течение 3 мес и более, следует постепенно уменьшать объем лечения, переходя на более низкий шаг терапии. После обострения назначают визит последующего наблюдения в срок от 1 до 2 нед. Однако важно отметить, что ИГКС не излечивают БА и после прекращения их использования у многих лиц наблюдаются возвращение симптомов и ухудшение течения заболевания (ухудшение качества

Таблица 1. Оценка контроля симптомов астмы согласно рекомендациям GINA 2014					
Контролируемые симптомы			Уровень контроля симптомов		
Были ли за последние 4 нед у пациента:			Хорошо контролируется	Частично контролируется	Не контролируется
• Симптомы астмы в дневное время более чем 2 раза в неделю?	Да <input type="checkbox"/>	Нет <input type="checkbox"/>	Не было ни одного признака	1–2 признака	3–4 признака
• Пробуждение ночью в связи с симптомами астмы?	Да <input type="checkbox"/>	Нет <input type="checkbox"/>			
• Прием КДБА в связи с симптомами более чем 2 раза в неделю?*	Да <input type="checkbox"/>	Нет <input type="checkbox"/>			
• Любое ограничение активности по причине астмы?	Да <input type="checkbox"/>	Нет <input type="checkbox"/>			

*В расчет не берут КДБА, принимаемые рутинно перед физическими упражнениями.

жизни и показателей легочной функции, увеличение риска обострений и связанных с ними осложнений). После достижения контроля необходимо продолжать мониторинг, так как БА представляет собой переменное заболевание, при котором периодически требуется коррекция терапии в ответ на утрату контроля, проявляющегося ухудшением течения заболевания или развитием обострения.

В большинстве клинических случаев недостижение адекватного контроля заболевания обусловлено низким уровнем приверженности пациентов лечению, т.е. наблюдается отсутствие сотрудничества и должного выполнения предписаний и рекомендаций врача. Особенно низкая приверженность противоастматической терапии отмечается среди подростков и молодых взрослых [11]. Режим терапии, связанный с частым применением противоастматических препаратов, существенно снижает приверженность лечению, большинство пациентов предпочитают режим однократного применения препарата для контроля БА по сравнению с приемом 2 раза в день. Применение ИГКС 1 раз в день проще и удобнее для больного, а значит, способствует более высокой приверженности терапии, особенно в уязвимой популяции молодых пациентов с БА [12]. В связи со сказанным приведем пример одного из современных представителей класса ИГКС – препарата Асманекс® Твистхейлер® (мометазона фуолат – МФ, выпускаемый в виде порошкового ингалятора) [13]. МФ – хорошо знакомый врачам топический ГКС, который широко используется в терапии аллергического ринита, полипоза носа и риносинуситов (препарат Назонекс®), а также стероидочувствительных заболеваний кожи (препараты Элоком®, Элоком®-С, Тридерм®). МФ для ингаляционного применения оказывает местное противовоспалительное действие. Механизм противоаллергического и противовоспалительного действия МФ обусловлен его способностью ингибировать высвобождение медиаторов воспаления. In vitro МФ существенно ингибирует высвобождение лейкотриенов из лейкоцитов. В культурах клеток МФ продемонстрировал значительное ингибирование синтеза и высвобождения интерлейкинов (ИЛ)-1, 5 и 6, а также фактора некроза опухоли α; он чрезвычайно мощно ингибирует продукцию Th2-цитокинов, ИЛ-4 и ИЛ-5 из CD4+ Т-клеток человека. У МФ сродство и способность к связыванию с глюкокортикоидными рецепторами человека в 16 раз выше, чем у дексаметазона; в 7 раз выше, чем у триамцинолона ацетонида; в 5 раз выше, чем у будесонида, и в 1,5 раза выше, чем у флутиказона. Применение препарата Асманекс® Твистхейлер® в дозах от 100 до 800 мкг/сут улучшает ФВД (по показателям ПСВ и ОФВ₁), приводит к более полному контролю симптомов БА и снижает потребность в применении ингаляционных β₂-адреномиметиков. У некоторых пациентов улучшение функции дыхания наблюдается уже через 24 ч после начала терапии, максимальный эффект обычно достигается через 1–2 нед. Улучшение функции дыхания сохраняется на протяжении всего периода лечения. Асманекс® Твистхейлер® может назначаться 1 раз в сутки [13]. Ниже приведены результаты исследований, доказывающие эффективность применения Асманекса Твистхейлера (МФ в форме дозированного порошкового ингалятора – МФ-

ДПИ) в дозах 400 и 200 мкг, применяемых однократно вечером, что коррелирует с улучшением комплаентности больных. В многоцентровом рандомизированном открытом клиническом исследовании продолжительностью 12 нед у пациентов старше 12 лет, страдающих персистирующей БА, сравнивались режимы применения Асманекса Твистхейлера 400 мкг 1 раз в сутки и 200 мкг 2 раза в сутки [14]. Обследование пациентов проводилось исходно (в момент включения в исследование, до начала терапии МФ), а также на 4, 8 и 12-й неделе. Комплаентность рассчитывалась как количество использованных доз (определялось по показателям счетчика в устройстве), умноженное на 100 и поделенное на количество назначенных доз. Более высокая комплаентность наблюдалась при использовании препарата 1 раз в сутки вечером ($p < 0,001$). Однократный прием также позволял эффективно купировать дневные и ночные симптомы БА. Асманекс® Твистхейлер® в дозировке 400 мкг 1 раз в сутки вечером так же эффективен, как и в дозировке 200 мкг 2 раза для контроля симптомов БА. Следовательно, Асманекс® Твистхейлер® 400 мкг 1 раз в сутки вечером может служить эффективной альтернативой приема ИГКС 2 раза в сутки [14]. В другом многоцентровом рандомизированном открытом клиническом исследовании продолжительностью 12 нед у пациентов старше 12 лет, страдающих

Таблица 2. Оценка риска неблагоприятного исхода астмы согласно рекомендациям GINA
1. Оценить ФР на этапе постановки диагноза, далее периодически, в частности для пациентов, перенесших обострения
2. Оценить ОФВ ₁ в начале терапии, через 3–6 мес лечения для выявления лучшего персонального функционального показателя и далее периодически для контроля риска
3. Наличие 1 из перечисленных факторов или более увеличивает риск обострений, даже если симптомы хорошо контролируются
Потенциальные модифицируемые независимые ФР обострений:
<ul style="list-style-type: none"> • Неконтролируемые симптомы астмы • Избыточное потребление КДБА (более 1 ингалятора на 200 доз в месяц) • Неадекватное лечение ИГКС: не выписаны, плохая комплаентность, неправильная техника ингаляции • Низкий ОФВ₁, особенно менее 60% от предполагаемого • Наличие больших психологических и социально-экономических проблем • Курение, воздействие аллергенов (если сенсibilизирован) • Сопутствующие заболевания: ожирение, риносинусит, подтвержденная пищевая аллергия • Эозинофилия в крови или мокроте • Беременность
Иные независимые большие ФР обострений:
<ul style="list-style-type: none"> • Когда-либо в анамнезе приступ, потребовавший интубации или неотложной терапии в условиях реанимации • 1 тяжелое обострение и более в течение последних 12 мес
ФР развития фиксированной бронхиальной обструкции:
<ul style="list-style-type: none"> • Недостаточная терапия/отсутствие ИГКС • Курение табака, ядовитые химикаты, профессиональные вредности • Низкий первоначальный ОФВ₁, хроническая гиперсекреция слизи, эозинофилия в крови или мокроте
ФР побочных эффектов терапии:
<ul style="list-style-type: none"> • Системные: частое применение системных ГКС, высокие дозы и/или потенциальные в отношении потенциальных ИГКС, прием ингибиторов Р450 (кетоназол, итраконазол, ритонавир) • Местные: высокие дозы или потенциальные ИГКС, неправильная техника ингаляции

персистирующей БА, постоянно принимающих ИГКС, также сравнивались режимы применения Асманекса 400 мкг 1 раз в сутки, 200 мкг 2 раза в сутки и 200 мкг 1 раз в сутки [16]. Обследование пациентов проводилось исходно (в момент включения в исследование, до начала терапии МФ), а также на 4, 8 и 12-й неделе. Однократный прием препарата как в дозе 400 мкг/сут, так и дозе 200 мкг/сут позволял эффективно купировать дневные и ночные симптомы БА. Таким образом, создание препаратов с применением 1 раз в день способствует более высокой приверженности пациентов лечению и позиционируется как один из основных путей повышения эффективности терапии астмы. Представляют собой интерес сравнительные исследования с другими ИГКС. Так, группа американских исследователей провели ретроспективный анализ лечения 1273 лиц с БА легкого течения в возрасте от 12 до 65 лет с применением МФ-ДПИ по сравнению с беклометазона дипропионатом в форме дозированного аэрозольного ингалятора (БД-ДАИ). Меньшее количество обострений зарегистрировано у пациентов, принимавших МФ-ДПИ, по сравнению с лицами, получавшими БД-ДАИ (9,7% против 11,5% соответственно); $p=0,002$. Во всех рассмотренных временных точках среди пациентов, имевших обострение БА, а также обострение заболевания, требующее стационарного лечения, было гораздо меньше больных, принимавших МФ-ДПИ, чем лиц, получавших БД-ДАИ. Пациенты, принимавшие МФ-ДПИ, имели более длительное время отсутствия обострения (отношение рисков 0,77; $p=0,414$) или обострения, требующего госпитализации (отношение рисков 0,51; $p=0,0191$) по сравнению с пациентами, получавшими БД-ДАИ. Данное исследование показывает, что пациенты с БА легкой степени тяжести, принимавшие МФ-ДПИ, имеют более низкий риск обострения астмы, чем лица, получавшие БД-ДАИ [16]. Проведено ретроспективное исследование, каким образом различия между режимами дозирования могут повлиять на приверженность терапии и результаты контроля БА (использование КДБА): назначались МФ 1 раз в день и флутиказона пропионат (ФП) 2 раза в день. В данное исследование включались пациенты в возрасте 12–65 лет, которые начали терапию с МФ или ФП. Больные были распределены в разные когорты в зависимости от использования КДБА. Результаты: в анализ включены пациенты категории А ($n=2517$ в когорте) и В ($n=2329$ в когорте). Многофакторный анализ показал: приверженность терапии была достоверно выше среди получавших МФ по сравнению с ФП, среднее количество баллончиков КДБА было достоверно меньше среди применявших МФ, чем ФП. Отмечена достоверная разница по числу обострений БА в группе пациентов, применявших МФ. Был сделан вывод о том, что применение МФ 1 раз в сутки сопровождается более высокими показателями приверженности лечению и связано с меньшей частотой использования КДБА, чем при применении ФП 2 раза в сутки [17].

Новая редакция рекомендаций GINA 2014, а также российские Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению БА являются очередным шагом к оптимизации врачебной тактики и достижению лучших результатов терапии пациентов с БА. Безусловно, качество имеющейся в распоряжении специалиста информации особенно важно при принятии решения относительно каждого конкретного клинического случая. Подобный подход позволяет уменьшить уровень врачебных ошибок, облегчить процесс принятия решения для практических

врачей, администрации лечебных учреждений, а также снизить расходы на здравоохранение. Сегодня мы можем говорить о том, что, вооружившись знаниями о современных подходах к диагностике и лечению аллергических заболеваний, убедив больного в необходимости их применения на практике, обучив пациента, врач сможет гарантировать человеку с БА долгие и продуктивные годы с высоким качеством жизни.

Литература/References

1. Global Initiative for Asthma GINA 2014. www.ginasthma.org
2. Croisant S. Epidemiology of asthma: prevalence and burden of disease. *Advances in Exp Med Biol* 2014; 795: 17–29.
3. Дробик О.С., Битеева Д.В. Неконтролируемая бронхиальная астма – варианты решения проблемы. *Астма и аллергия*. 2013; 4: 23–7. / Drobik O.S., Biteeva D.V. Nekontroliruemaiia bronkhial'naia astma – varianty resheniia problemy. *Astma i allergiia*. 2013; 4: 23–7. [in Russian]
4. Горячкина Л.А., Дробик О.С., Передельская М.Ю. Ошибки в диагностике бронхиальной астмы. Результаты клинических наблюдений. Трудный пациент. 2010; 12: 10–4. / Goriachkina L.A., Drobik O.S., Peredel'skaia M.Yu. Oshibki v diagnostike bronkhial'noi astmy. *Rezultaty klinicheskikh nabludeni*. *Trudnyi patsient*. 2010; 12: 10–4. [in Russian]
5. Дробик О.С. Ведение пациентов с atopическими заболеваниями врачами первичного звена: актуальные проблемы. *Consilium Medicum. Болезни органов дыхания (Прил.)*. 2013; 15 (11): 41–4. / Drobik O.S. Vedenie patsientov s atopicheskimi zabolevaniiami vrachami pervichnogo звена: aktual'nye problemy. *Consilium Medicum. Respiratory organ diseases (Suppl.)*. 2013; 15 (11): 41–4. [in Russian]
6. Чучалин А.Г. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы. Пульмонология. 2014; 2: 11. / Chuchalin A.G. et al. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu bronkhial'noi astmy. *Pul'monologiya*. 2014; 2: 11. [in Russian]
7. Вишневский И.И. Диагностика и выбор стартовой терапии бронхиальной астмы в рекомендациях GINA 2014: новые акценты и вопросы, оставшиеся без ответа. www.mida.kiev.ua/ru/stati/87-diagnostika-i-vybo / Vishnevskii I.I. Diagnostika i vybor startovoi terapii bronkhial'noi astmy v rekomendatsiiah GINA 2014: novye aktsenty i voprosy, ostavshiesia bez otveta. www.mida.kiev.ua/ru/stati/87-diagnostika-i-vybo [in Russian]
8. Ненасьева Н.М. GINA 2014: обзор некоторых основных изменений. *Практ. пульмонология*. 2014; 3: 2–13. / Nenasheva N.M. GINA 2014: obzor nekotorykh osnovnykh izmenenii. *Prakt. pul'monologiya*. 2014; 3: 2–13. [in Russian]
9. Van Schayck O.C. Global strategies for reducing the burden from asthma. *Primary care respiratory journal. J Gen Pract Airways Group* 2013; 22 (2): 239–43.
10. Sullivan PW, Ghushchyan VH, Slejko JF et al. The burden of adult asthma in the United States: evidence from the Medical Expenditure Panel Survey. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127 (2): 363–9; e1–3.
11. Adams RJ, Fuhlbrigge A, Guilbert T et al. Inadequate use of asthma medication in the United States: results of the asthma in America national population survey. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110 (1): 58–64.
12. Ненасьева Н.М. Асманекс Твистхейлер – новый ингаляционный кортикостероид для улучшения приверженности лечению больных бронхиальной астмой. Эффективная фармакотерапия. Пульмонология и отоларингология. 2012; 3: 26–32. / Nenasheva N.M. Asmaneks Twistkheiler – novyi ingaliatsionnyi kortikosteroid dlia uluchsheniia priverzhennosti lecheniiu bol'nykh bronkhial'noi astmoi. *Effektivnaia farmakoterapiia. Pul'monologiya i otolaringologiya*. 2012; 3: 26–32. [in Russian]
13. Фомина Д.С. Ингаляционные глюкокортикостероиды с минимальными побочными эффектами и максимальным противовоспалительным действием – залог успеха терапии бронхиальной астмы на современном этапе. Эффективная фармакотерапия. Аллергология и иммунология. 2013; 1: 20–5. / Fomina D.S. Ingaliatsionnye gliukokortikosteroidy s minimal'nymi pobochnymi effektami i maksimal'nym protivovospalitel'nym deistviem – zalog uspekha terapii bronkhial'noi astmy na sovremennom etape. *Effektivnaia farmakoterapiia. Allergologiya i immunologiya*. 2013; 1: 20–5. [in Russian]
14. Karpel J, Busse W, Noonan M et al. Effects of mometasone furoate given once daily in the evening on lung function and symptom control in persistent asthma. *Ann Pharmacother* 2005; 39: 1977–83.
15. D'Urzo A et al. Efficacy and Safety of Mometasone Furoate Administered Once Daily in the Evening in Patients with Persistent Asthma Dependent on Inhaled Corticosteroids. *Curr Med Res Opin* 2005; 21 (8): 1281–9.
16. Navaratnam P et al. Incidence of Exacerbations and Hospitalizations Is Reduced and Time to Exacerbations Is Prolonged With Mometasone Furoate Dry Powder Inhaler Versus Beclomethasone Dipropionate Hydrofluoroalkane Aerosol in Patients With Mild Asthma. *Health Outcomes Res Med* 2010; 1 (2): e93–e102.
17. Navaratnam P, Friedman HS, Urdaneta E. Treatment with Inhaled Mometasone Furoate Reduces Short-Acting β_2 Agonist Claims and Increases Adherence Compared to Fluticasone Propionate in Asthma Patients. *Value in Health* 2011; 14: 339–46.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Бодня Ольга Сергеевна – канд. мед. наук, доц. каф. клин. аллергологии ГБОУ ДПО РМАПО. E-mail: olga-drobik@mail.ru

Обоснование выбора антигистаминного препарата для лечения хронической крапивницы и аллергического ринита

Ю. С. Смолкин[✉]

ФГБОУ ДПО Институт повышения квалификации ФМБА России. 125371, Россия, Москва, Волоколамское ш., д. 91;
Научно-клинический консультативный центр аллергологии и иммунологии. 117513, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 6

Антигистаминные препараты II поколения являются избирательными антагонистами H₁-рецепторов и препаратами 1-й линии при лечении хронической идиопатической крапивницы и аллергического ринита. В практике аллергологов-иммунологов нередко наблюдаются необоснованность выбора антигистаминного препарата для лечения хронической идиопатической крапивницы и аллергического ринита, а также ничем не оправданные схемы их применения. В статье на примере некоторых известных и авторитетных пострегистрационных исследований, положенных в основу международных согласительных документов и программ – ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma – Аллергический ринит и его влияние на астму), GA(2)LEN (Global Allergy and Asthma European Network – Глобальная европейская сеть по аллергии и астме), – демонстрируется обоснованность применения одного из антигистаминных препаратов II поколения – дезлоратадина.

Ключевые слова: антигистаминные препараты, хроническая идиопатическая крапивница, аллергический ринит, интермиттирующий аллергический ринит, персистирующий аллергический ринит, дезлоратадин, пострегистрационное наблюдательное исследование.

✉ smolking@df.ru

Для цитирования: Смолкин Ю. С. Обоснование выбора антигистаминного препарата для лечения хронической крапивницы и аллергического ринита. Consilium Medicum. 2015; 17 (11): 82–86.

Rationale for the antihistamine for the treatment of chronic urticaria and allergic rhinitis

Yu. S. Smolkin[✉]

Institute of Professional Development. 125371, Russian Federation, Moscow, Volokolamskoe sh., d. 91;
Research and Clinical Center of Allergology and Immunology. 117513, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 6

Antihistamines of II generation are selective H₁-receptor antagonists and agents of the 1st-line treatment of chronic idiopathic urticaria and allergic rhinitis. In practice allergist-immunologist is often observed unfounded selecting antihistamine for the treatment of chronic idiopathic urticaria and allergic rhinitis, as well as the unjustified application of the scheme. In the article on the example of some well-known and influential post-marketing studies that formed the basis of international consensus documents and programs – ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma), GA(2)LEN (Global Allergy and Asthma European Network – a European network of Global allergy and asthma), – demonstrate the validity of the application of one of antihistamines II generation – desloratadine.

Key words: antihistamines, chronic idiopathic urticaria, allergic rhinitis, intermittent allergic rhinitis, persistent allergic rhinitis, desloratadine, post-registration observational study.

✉ smolking@df.ru

For citation: Smolkin Yu.S. Rationale for the antihistamine for the treatment of chronic urticaria and allergic rhinitis. Consilium Medicum. 2015; 17 (11): 82–86.

Антигистаминные препараты (АГП) входят в число наиболее назначаемых врачами практически всех специализаций – от терапевтов и педиатров до оториноларингологов и дерматовенерологов, хотя их применение должно оставаться прерогативой специалистов в области аллергологии. Основными показаниями для применения АГП являются аллергические заболевания, ведущим патогенетическим механизмом в развитии которых считается последовательность иммунологических событий, приводящих к выбросу гистамина, воздействующего на H₁-рецепторы, что в наибольшей мере определяет и клинические проявления аллергических заболеваний.

Несмотря на то, что аллергологи-иммунологи по роду своей деятельности чаще других специалистов применяют АГП и лучше ознакомлены с их фармакологическими особенностями, порой трудно понять, на чем основана логика применения того или иного АГП при аллергических заболеваниях. Необоснованность выбора самого препарата, длительности его применения, неоправданная смена АГП на протяжении 1 курса у 1 пациента – все это наводит на мысль, что специалисты больше основываются на спордически выработанных предпочтениях, чем на результатах контролируемых исследований и данных соответствующих согласительных документов.

Несмотря на появление АГП неседативного действия – избирательных антагонистов H₁-рецепторов II поколения, необоснованность выбора препарата и длительности его применения при таких типичных аллергических заболеваниях, как хроническая крапивница и аллергический ринит (АР), остается важной проблемой, при том что АГП II поколения применяются при этих заболеваниях в качестве терапии 1-й линии.

В данной работе сделана попытка небольшого анализа некоторых важных исследований, посвященных АГП, на примере современного антагониста H₁-рецепторов II поколения дезлоратадина как в сравнении с аналогичными препаратами, так и в отдельных пострегистрационных исследованиях, которые специалист может взять за основу своих действий в повседневной практике.

Одним из основных аргументов для практикующего врача, помимо утвержденной аннотации к препарату, должны становиться результаты пострегистрационных наблюдательных исследований (ПНИ).

ПНИ обычно проводятся в целях выявления проблем безопасности препарата, которые возникают в целевой группе пациентов, у которых препарат применялся по прямым основным показаниям (генеральной целевой совокупности пациентов), однако не проявляются в регулируемых плацебо-контролируемых исследованиях, предусматривающих обычно более ограниченные критерии недопуска. В ходе пострегистрационного применения препаратов возникало множество примеров неожиданных нежелательных явлений в разных терапевтических областях, часто при отсутствии обязательного сбора данных, предусмотренного ПНИ. Такая пострегистрационная оценка безопасности, в частности, важна в отношении широко распространенных заболеваний, таких как аллергические, сердечно-сосудистые заболевания и сахарный диабет. АГП II поколения были одними из первых, регистрационные свидетельства на которые стали отзываться в связи с редкими, но потенциально смертельными нежелательными явлениями, которые впервые были зарегистрированы в генеральной совокупности пациентов. Было обнаружено, что для терфенадина и астемизола характерны значимые виды взаимодействия с другими лекарственными

ми средствами, которые ведут к повышению риска развития серьезной аритмии сердца; несмотря на крайне редкое возникновение таких нежелательных явлений, многие органы здравоохранения запретили распространение терфенадина и астемизола. Позднее несколько случаев отзыхов регистрационных свидетельств по причине возникновения неожиданных нежелательных явлений, которые не были выявлены в ходе исследований фазы III, произошло в отношении известных лекарственных средств, применявшихся, помимо прочего, в лечении сахарного диабета, гиперлипидемии, артрита и синдрома раздраженного кишечника. ПНИ позволяют выявить такие проблемы или подтвердить показатели безопасности препарата, полученные по результатам исследований фазы III.

Значимость ПНИ постепенно возрастает, поскольку такие исследования позволяют службам здравоохранения подтвердить клиническую пользу распространяемых на рынке препаратов, а также получить более точное представление о показателях клинической безопасности и эффективности лекарственных средств по результатам их применения в рамках генеральной совокупности пациентов.

В качестве примера приведем краткое описание исследования эффективности дезлоратадина в лечении хронической идиопатической крапивницы (ХИК), которое проводилось в Германии в соответствии с руководством Общества медицинской статистики Германии, регулирующим проведение исследований, не предполагающих хирургического вмешательства, и Федеральным институтом контроля за качеством лекарственных средств и медицинской продукции (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte) [1, 2]. Проведение такого наблюдательного исследования с использованием строгих методологических критериев обеспечивает получение надежного набора данных высокого качества. Результаты проведенного исследования не только подтверждают данные плацебо-контролируемых исследований, но и расширяют наши знания о клинических характеристиках дезлоратадина, проявляющихся в лечении ХИК.

Это крупнейшее из исследований, проводимых до настоящего времени с участием пациентов с ХИК [3]. Курс лечения дезлоратадином средней продолжительностью около 40 дней (период между 1 и 2-м визитами) был проведен в популяции, состоявшей из более чем 9 тыс. пациентов с ХИК, проходивших лечение у врачей общей практики и врачей более узкой специализации. Препарат оценивался как хорошо переносимый пациентами, отличался низкой частотой возникновения нежелательных явлений (0,5% пациентов) и привел к значительному уменьшению интенсивности зуда, а также размера и числа волдырей. Утомляемость или сонливость, потенциально связанные с лечением, были зарегистрированы лишь в 0,05% случаев. У подавляющего большинства пациентов наблюдались уменьшенные степени тяжести симптомов и улучшение качества сна и дневной активности, нарушенных в связи с развитием ХИК. В целом в ходе лечения дезлоратадином обострение симптомов наблюдалось менее чем у 2% пациентов.

ХИК в большинстве случаев может длиться годами – факт, подтверждаемый результатами описанного исследования. В связи с этим пациентам часто будет требоваться многократное лечение АГП. По результатам проведенного исследования около 1/2 пациентов ранее принимали какой-либо АГП, при этом часто они сообщали о приеме только 1 вида таких средств. Хотя лечение другими АГП проводилось в разные периоды времени в прошлом, анализ данных, полученных в таких подгруппах пациентов, которые ранее принимали цетиризин, лоратадин или фексофенадин в виде монотерапии, показал, что пациенты в 54,7–57,6% случаев признавали начало действия дезлоратадина более быстрым. Дополнительный анализ исследо-

вания подтверждает полученные результаты: оценки эффективности дезлоратадина последовательно превышали оценки эффективности предыдущей монотерапии с применением цетиризина, лоратадина или фексофенадина. Такие результаты вместе с данными эффективности и переносимости, полученными в ходе описанного исследования, и обширными данными плацебо-контролируемых исследований явно свидетельствуют о том, что дезлоратадин отличается очень благоприятными характеристиками, позволяющими применять его в качестве терапии 1-й линии при лечении ХИК в учреждениях здравоохранения.

Хроническая крапивница определяется как самопроизвольное возникновение гиперемированных зудящих волдырей, проявляющееся ежедневно или почти каждый день в течение не меньше 6 нед или длительнее, которое часто повторяется на протяжении многих лет [4, 5]. Этим заболеванием страдают от 0,1 до 3% людей в США и странах Европы [6, 7].

В тех случаях, когда этиология заболевания не может быть точно установлена, хроническая крапивница традиционно определяется как ХИК. Эпидемиология ХИК точно не известна. Однако результаты исследований, ограниченных отдельными регионами или учреждениями здравоохранения, свидетельствуют о том, что уровень заболеваемости ХИК в течение жизни составляет 0,5–3% в генеральной совокупности пациентов [8–10].

Традиционно ХИК приписывается случаям возникновения волдырей хронической формы и неизвестного происхождения. Теперь во многих случаях удается определить, что ХИК вызвана аутоиммунными процессами, а именно аутоантителами, угнетающими активность иммуноглобулина E или рецептора, отличающегося высоким сродством к кристаллизующемуся фрагменту иммуноглобулина E (FcεRI). Когда хроническая крапивница не связана с аутоиммунными процессами, диагноз может определяться методом последовательного исключения неподходящих диагнозов из обширного перечня возможных причин, связанных с окружающей средой, приемом пищи или инфекцией [5, 11].

Зуд и волдыри являются основными признаками и симптомами ХИК и могут сопровождаться разными вариантами проявления ангионевротического отека; пациенты с активной формой заболевания страдают нарушением сна (вследствие зуда) и дневной активности (частично вследствие неприятного внешнего вида волдырей). Такие признаки и симптомы ХИК приводят к снижению уровня качества жизни (КЖ), измеряемого с помощью специальных анкет для оценки дерматологических заболеваний [12, 13].

В описанном исследовании для оценки эффективности терапии применялись традиционные критерии, основанные на представлении об основных симптомах ХИК: пациенты/врачи определяли степень тяжести симптомов ХИК, их влияние на сон и дневную активность, а также общую степень тяжести заболевания.

Следует подчеркнуть, что оценка тяжести заболевания традиционно опирается на такие показатели, как угроза жизни и инвалидность [14, 15], в то время как влияние ХИК на КЖ является часто недооцененным.

Субъективная оценка КЖ и особенно соответствие этой оценки эффективности терапии – важный параметр в клинических исследованиях [5, 15].

При ХИК, поскольку нет постоянных высыпаний, позволяющих производить оценку в течение определенного времени, восприятие своего состояния самим пациентом и оценка КЖ с помощью опросников может быть более полезна врачам в определении тактики лечения, чем оценка количества и выраженности волдырей, которые могут появляться на всех участках тела [16].

Однако понимание этого пациентами может значительно различаться, и зависит это от их лечащего врача. Концепция здоровья, основанная на понятии КЖ, объясняет восприятие пациентом своей болезни, ее лечения через

призму качества повседневной жизни [17]. Это понятие охватывает физическое, эмоциональное, социальное благополучие и ограничения, накладываемые болезнью на ежедневную активность пациента [18, 19].

Постоянный дискомфорт, тревожность, ухудшение социального состояния, другие последствия волдырей и зуда (например, ухудшение сна, бессонница, раздражительность и депрессия) и непредсказуемая, рецидивирующая природа ХИК могут значимо ухудшать КЖ пациентов [5, 15, 20].

В.О'Donnell и соавт. [18] пришли к выводу, что снижение КЖ у пациентов с ХИК было больше, чем у пациентов с ишемической болезнью сердца.

Недавние исследования показали, что здоровье (т.е. функции организма, отсутствие или наличие боли, общее самочувствие, эмоциональное благополучие) и субъективная оценка таких факторов, как сон, настроение, самочувствие, работа, аппетит и сопротивляемость стрессу, были значительно ниже у людей, страдающих ХИК, чем у пациентов, страдающих от респираторной аллергии [21].

В связи с этим следует привести исследование применения дезлоратадина у пациентов с ХИК в сравнении ежедневного приема и приема по мере необходимости, то есть только при появлении новых уртикарных элементов и обострении зуда [22].

В этом исследовании первичная оценка параметров производилась по результатам анкет VQ-Dermato и DLQI (Dermatology Life Quality Index – индекс качества жизни пациентов с дерматологическими заболеваниями) между 2 и 4-м визитами. Оба эти опросника применялись с 1 по 4-й визит для оценки эффективности лечения и КЖ. Данные опросники одобрены для применения у пациентов с ХИК [16, 23, 24]. С помощью опросника VQ-Dermato, разработанного для оценки изменения КЖ специально у французских пациентов, измеряли оценку КЖ за прошедшие 4 нед [24]. Опросник включает 28 показателей, разделенных на 7 секций: самочувствие, ежедневная активность, настроение, социальные функции, проведение досуга, ограничения, накладываемые лечением, и физический дискомфорт. Вопросы приравнены к определенным баллам, и каждая оценка ранжируется от 0 (наилучшее КЖ) до 100 (наихудшее КЖ). Общая оценка складывается из всех 7 групп [24].

Опросник DLQI измеряет КЖ за предыдущие 7 дней и сравнивает 10 разных показателей, которые оценивают в дерматологии: зуд, болезненность, боль, психологический дискомфорт и даже влияние на такую активность, как выбор покупок, выбор одежды, проведение социального досуга, трудности со спортом, с работой или учебой, проблемы с партнерами в личной жизни, сексуальные расстройства и проблемы в быту во время лечения [23]. Индивидуальные оценки рассчитываются по шкале от 0 (наименьшие нарушения) до 3 (наибольшие нарушения), с общей оценкой DLQI от 0 до 30 (наибольший балл, характеризующий максимальное снижение КЖ) [23]. Для описываемого исследования была использована французская переведенная версия DLQI.

Это рандомизированное исследование применения дезлоратадина с оценкой КЖ как главного показателя продемонстрировало, что после достижения контроля симптомов ХИК при ежедневном приеме АГП ежедневная терапия (даже при отсутствии симптомов) поддерживает КЖ пациентов в долгосрочной перспективе по сравнению с режимом назначения «по требованию», когда препарат принимается только при появлении симптомов. Это первое исследование, дающее оценку режиму назначения АГП II поколения – дезлоратадина при ХИК. Таким образом, результаты, хоть и ограничены конкретно дезлоратадином, могут быть расширены на другие АГП II поколения. Тем не менее различия в фармакодинамике и фармакокинетики разных АГП могут привести к результатам, отличным от результатов, полученных в этом исследовании [25, 26]. Дан-

ное исследование также является вторым контролируемым исследованием, использующим КЖ как главный критерий оценки [27].

Оценка КЖ особенно актуальна по отношению к оценке результатов лечения, поскольку именно КЖ дает комплексную оценку влияния заболевания и его лечения с точки зрения пациента. В новых клинических указаниях секции дерматологии EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology – Европейская академия аллергии и клинической иммунологии) и Европейской сети по аллергии и астме отмечается, что оценка КЖ должна использоваться в качестве главного вывода в клинических исследованиях [5].

Оценка КЖ по отношению к оценке лечения не менее актуальна при АР, и подобное исследование мы приводим в качестве примера [28].

В исследовании для оценки эффективности АГП (дезлоратадина) применялся тест оценки КЖ по основным симптомам АР – RQLQ (Rhinitis Quality of Life Questionnaire – опросник качества жизни больных с ринитом), очень похожий на 7-балльную шкалу, опубликованную Совместной целевой группой по стандартизации [29].

В исследовании были включены пациенты с АР в возрасте 18–65 лет с подтвержденной гиперчувствительностью к клещам домашней пыли или перхоти кошки с длительностью заболевания более 2 лет и среднетяжелыми и тяжелыми назальными симптомами, ассоциированными с воздействием аллергена (подтверждение сенсибилизации положительными прик-тестами или результатами радиоаллерго-сорбентного теста выше 2-го класса). Это рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование проходило в 115 больничных отделениях и частных центрах Франции и Швеции. В этом исследовании пациенты принимали дезлоратадин в дозе 5 мг 1 раз в день 28 дней. Известно, что при АР заложенность носа ухудшает связанное со здоровьем КЖ, вызывает сонливость в дневное время и снижает работоспособность [30].

В результате проведенного исследования отмечено значительное уменьшение заложенности носа по сравнению с таковой у пациентов контрольной группы с АР, принимавших плацебо. Тяжесть заболевания снижалась за счет уменьшения выраженности общих симптомов (заложенности, ринореи, зуда, чиханья). Лечение дезлоратадином значительно улучшало оценку КЖ по опроснику RQLQ в каждых 6 из 7 наблюдений; доля субъектов с показателем RQLQ выше минимального порогового уровня была значительно больше в группе пациентов, принимающих дезлоратадин, по сравнению с группой плацебо.

Клиницисты рекомендуют АГП II поколения для лечения АР, хотя считается, что они менее эффективны в случае заложенности носа, чем местные АГП, деконгестанты или интраназальные кортикостероиды [31]. В связи с этим большинство исследований исключает заложенность носа в качестве оценки эффективности АГП. Однако в данном исследовании убедительно показано, что дезлоратадин уменьшает заложенность носа, вызванную аллергеном [30, 32–35] и сопровождающую как сезонный, так и круглогодичный АР [36, 37–40]. Эти результаты контрастируют с гораздо более медленным началом действия левоцетиризина на заложенность носа у лиц с круглогодичным АР, которые выявлены в исследовании, где было отмечено значительное облегчение только после 3 мес лечения.

В 2001 г. АР был классифицирован документом ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma – Аллергический ринит и его влияние на астму) и разделен на 4 категории: легкий и умеренный/тяжелый интермиттирующий, легкий и умеренный/тяжелый персистирующий, в зависимости от тяжести симптомов, их длительности и КЖ пациентов [41].

Следует подчеркнуть, что термины «интермиттирующий АР» и «персистирующий АР» не аналогичны терминам «сезонный АР» и «постоянный АР». Недавнее обновление про-

граммы ARIA подтвердило данную классификацию, потому что она ближе к потребностям пациента и к реальной жизни, чем классификация, применяемая ранее [42].

В документах ARIA пошаговая фармакотерапия основана на категориях, предложенных этой программой. Нет никаких корреляций между категориями, предложенными программой ARIA и предшествующей классификацией [43, 44].

В последнем издании члены комиссии ARIA приняли решение о том, что результаты контролируемых исследований, проведенных до появления ARIA, не могут быть экстраполированы на персистирующий AP по новой классификации [42].

Что касается применения АГП при персистирующем AP, то в качестве иллюстрации можно привести исследование эффективности дезлоратадина, проведенное в сотрудничестве с GA(2)LEN (Global Allergy and Asthma European Network – Глобальная европейская сеть по аллергии и астме). В результате проведенного исследования было показано, что дезлоратадин снижал как суммарный показатель по оценочной шкале, так и выраженность отдельных симптомов персистирующего AP, так же как ранее было показано для интермиттирующего AP. Улучшение было отмечено также в КЖ пациентов, их способности к обучению и повышению работоспособности [44].

Таким образом, мы видим, что на протяжении последних 20 лет произошла значительная трансформация взглядов как на классификацию AP, так и на причины развития ХИК. Получено достаточно информации, основанной на масштабных контролируемых исследованиях, которая обоснованно положена в основу терапии. При этом роль АГП возрастает в связи с существованием избирательных антагонистов H₁-рецепторов, таких как дезлоратадин, зарекомендовавший себя в описанных исследованиях как один из самых эффективных и безопасных для длительной курсовой терапии ХИК и AP. С результатами пострегистрационных исследований, которые ложатся в основу представления практикующего аллерголога-иммунолога об эффективности и безопасности того или иного АГП, как и других фармакологических средств, применяемых во всех областях медицинской деятельности, необходимо знакомиться регулярно для своевременного и наиболее обоснованного выбора препарата, который на данный момент зарекомендовал себя как наиболее эффективный и безопасный.

Литература/References

1. Victor N, Windeler J, Hasford J et al. Empfehlungen zur Durchführung von Anwendungsbeobachtungen. Informatik Biometrie Epidemiologie Med Biologie 1997; 28: 247–52.
2. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte: Gemeinsame Empfehlungen des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte und des Paul-Ehrlich-Instituts zur Planung, Durchführung und Auswertung von Anwendungsbeobachtungen Entwurfsfassung vom 9. Mai 2007.
3. Augustin M, Ehrle S. Safety and efficacy of desloratadine in chronic idiopathic urticarial in clinical practice: an observational study of 9246 patients. JEADV 2009; 23: 292–9.
4. Greaves MW. Chronic urticaria. N Engl J Med 1995; 332: 1767–72.
5. Zuberbier T, Bindslev-Jensen C, Canonica W et al. EAACI/GA2LEN/EDF guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. Allergy 2006; 61: 316–20.
6. Sabroe RA, Greaves MW. The pathogenesis of chronic idiopathic urticaria. Arch Dermatol 1997; 133: 1003–8.
7. Berger WE. The safety and efficacy of desloratadine for the management of allergic disease. Drug Saf 2005; 28: 1101–18.
8. Kulthanan K, Jiamton S, Thumpimukvatana N, Pinkaew S. Chronic idiopathic urticaria: prevalence and clinical course. J Dermatol 2007; 34: 294–301.
9. Gaig P, Olona M, Munoz Lejarazu D et al. Epidemiology of urticaria in Spain. J Invest Allergol Clin Immunol 2004; 14: 214–20.
10. Vázquez Nava F, Almeida Arvizu VM, Sánchez Nuncio HR et al. [Prevalence and potential triggering factors of chronic urticaria and angioedema in an urban area of northeastern Mexico.] Rev Alerg Mex 2004; 51: 181–8.
11. Zuberbier T, Maurer M. Urticaria: current opinions about etiology, diagnosis and therapy. Acta Derm Venereol 2007; 87: 196–205.
12. Ozkan M, Ozkan M, Oflaz SB et al. Psychiatric morbidity and quality of life in patients with chronic idiopathic urticaria. Ann Allergy Asthma Immunol 2007; 99: 29–33.

13. Staubach P, Eckhardt-Henn A, Dechene M et al. Quality of life in patients with chronic urticaria is differentially impaired and determined by psychiatric comorbidity. Br J Dermatol 2006; 154: 294–8.
14. Weldon DR. Quality of life in patients with urticaria. Allergy Asthma Proc 2006; 27: 96–9.
15. Grob JJ, Gaudy-Marqueste C. Urticaria and quality of life. Clin Rev Allergy Immunol 2006; 30: 47–51.
16. Grob JJ, Auquier P, Martin S et al. Development and validation of a quality of life measurement for chronic skin disorders in French: VQ-Dermato. The ReseauEpidemiologie en Dermatologie. Dermatology 1999; 199: 213–22.
17. Baiardini I, Pasquali M, Braido F et al. A new tool to evaluate the impact of chronic urticaria on quality of life: chronic urticaria quality of life questionnaire (CU-Q2oL). Allergy 2005; 60: 1073–8.
18. O'Donnell BF, Lawlor F, Simpson J et al. The impact of chronic urticaria on the quality of life. Br J Dermatol 1997; 136: 197–201.
19. Patrick DL. Assessing health-related quality of life outcomes. In: Heithoff KA, Lohr KN, editors. Effectiveness and outcomes in health care: proceedings of an invitational conference by the Institute of Medicine. Washington, DC: National Academies Press, 1990; p. 137–51.
20. Weldon DR. Quality of life in patients with urticaria. Allergy Asthma Proc 2006; 27: 96–9.
21. Baiardini I, Giardini A, Pasquali M et al. Quality of life and patients' satisfaction in chronic urticaria and respiratory allergy. Allergy 2003; 58: 621–3.
22. Grob JJ, Auquier P, Dreyfus I, Ortonne J-P. How to prescribe antihistamines for chronic idiopathic urticaria: desloratadine daily vs PRN and quality of life. Allergy 2009; 64: 605–12.
23. Lennox RD, Leahy MJ. Validation of the Dermatology Life Quality Index as an outcome measure for urticaria-related quality of life. Ann Allergy Asthma Immunol 2004; 93: 142–6.
24. Grob JJ, Revuz J, Ortonne JP, Auquier P, Lorette G. Comparative study of the impact of chronic urticaria, psoriasis and atopic dermatitis on the quality of life. Br J Dermatol 2005; 152: 289–95.
25. Simons FER, Silver NA, Gu X, Simons KJ. Skin concentrations of H1-receptor antagonists. J Allergy Clin Immunol 2001; 107: 526–30.
26. Gillard M, Strolin Benedetti M, Chatelain P, Baltes E. Histamine H1 receptor occupancy and pharmacodynamics of second generation H1-antihistamines. Inflamm Res 2005; 54: 367–9.
27. Spector SL, Shikhar R, Harding G et al. The effect of fexofenadine hydrochloride on productivity and quality of life in patients with chronic idiopathic urticaria. Cutis 2007; 79: 157–62.
28. Holmberg K, Tonnel A-B, Dreyfus I et al. Desloratadine relieves nasal congestion and improves quality-of-life in persistent allergic rhinitis. Allergy 2009; 64: 1663–70.
29. Jaeschke R, Singer J, Guyatt GH. Measurements of health status: ascertaining the minimal clinically important difference. Controlled Clin Trials 1989; 10: 407–15.
30. Horak F, Stubner UP, Ziegelmayer R et al. Effect of desloratadine versus placebo on nasal airflow and subjective measures of nasal obstruction in subjects with grass pollen-induced allergic rhinitis in an allergen-exposure unit. J Allergy Clin Immunol 2002; 109: 956–61.
31. Bout J, Ksuehaltaev N, Cruz AA et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen. Allergy 2008; 63 (Suppl. 86): 8–160.
32. Ciprandi G, Cirillo I, Vizzaccaro A et al. Desloratadine and levocetirizine improve nasal symptoms, airflow, and allergic inflammation in patients with perennial allergic rhinitis: a pilot study. Int Immunopharmacol 2005; 5: 1800–8.
33. Greiff L, Persson CG, Andersson M. Desloratadine reduces allergen challenge-induced mucinous secretion and plasma exudation in allergic rhinitis. Ann Allergy Asthma Immunol 2002; 89: 413–8.
34. Horak F, Stubner UP, Ziegelmayer R, Harris AG. Comparison of the effects of desloratadine 5-mg daily and placebo on nasal airflow and seasonal allergic rhinitis symptoms induced by grass pollen exposure. Allergy 2003; 58: 481–5.
35. Lee DK, Gardiner M, Haggart K et al. Comparative effects of desloratadine, fexofenadine, and levocetirizine on nasal adenosine monophosphate challenge in patients with perennial allergic rhinitis. Clin Exp Allergy 2004; 34: 650–3.
36. Lam HC, Tong MC, van Hasselt CA. Rhinitis symptoms and quality of life in patients with chronic perennial rhinitis treated with desloratadine. Laryngol Otol 2007; 121: 1151–5.
37. Berger WE, Lumry WR, Meltzer EO, Pearlman DS. Efficacy of desloratadine, 5 mg, compared with fexofenadine, 180 mg, in patients with symptomatic seasonal allergic rhinitis. Allergy Asthma Proc 2006; 27: 214–23.
38. Meltzer EO, Jalowsky AA, Vogt K et al. Effect of desloratadine therapy on symptom scores and measures of nasal patency in seasonal allergic rhinitis: results of a single-center, placebo-controlled trial. Ann Allergy Asthma Immunol 2006; 96: 363–8.
39. Nayak AS, Schenkel E. Desloratadine reduces nasal congestion in patients with intermittent allergic rhinitis. Allergy 2001; 56: 1077–80.
40. Bouchert C, Bousquet J, Canonica GW et al. Levocetirizine improves quality of life and reduces costs in long-term management of persistent allergic rhinitis. J Allergy Clin Immunol 2004; 114: 838–44.
41. Bousquet J, van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. J Allergy Clin Immunol 2001; 108 (Suppl. 5): S147–S334.
42. 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, GA(2)LEN and AllerGen. Allergy 2008; 63 (Suppl. 86): 8–160.
43. Bauchau V, Durham SR. Epidemiological characterization of the intermittent and persistent types of allergic rhinitis. Allergy 2005; 60: 350–3.
44. Bousquet J, Annesi-Maesano I, Carat F et al. Characteristics of intermittent and persistent allergic rhinitis: DREAMS study group. Clin Exp Allergy 2005; 35: 728–32.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Смолкин Юрий Соломонович – д-р мед. наук, проф. каф. аллергологии и клинической иммунологии ФГБУ ДПО ИПК, глав. врач НКЦЦ аллергологии и иммунологии, вице-президент Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России. E-mail: smolking@df.ru

Уход за полостью носа у детей с аллергическим ринитом в осенне-зимний период

О.В.Зайцева✉

ФГБУ Научно-клинический центр оториноларингологии ФМБА России, 123182, Россия, Москва, Волоколамское ш., д. 30, корп. 2

Постоянное вдыхание сухого воздуха (в том числе во время отопительного сезона) способствует сухости слизистой оболочки носа, проявляющейся заложенностью носа (часто попеременной), зудом, жжением, образованием в полости носа корок, снижением обоняния. Помимо ощущения дискомфорта, сухость слизистой оболочки полости носа негативно сказывается на мукоцилиарном транспорте (МЦТ) и, как следствие, на фильтрационной функции – частицы пыли, бактерии и вирусы, содержащиеся в воздухе, в процессе дыхания практически беспрепятственно попадают в трахею, бронхи, легкие. В свою очередь, и изменения слизистой оболочки носа, в том числе и возрастающая продукция гистамина, при аллергическом рините способствуют снижению МЦТ. Препарат Виброцил® благодаря естественному уровню pH и изотоничности не нарушает функцию реснитчатого эпителия слизистой оболочки. Нормализации реологических свойств слизи, повышению двигательной активности ресничек, активизации репаративных процессов в клетках слизистой оболочки носа способствует орошение слизистой оболочки носа спреем Отривин Море. При выраженной сухости слизистой оболочки носа, склонности к образованию корочек, кровоточивости можно рекомендовать пациентам применение спрея Вибролор, обладающего значительным увлажняющим и регенеративным эффектом благодаря входящему в его состав декспантенолу.

Ключевые слова: носовое дыхание, гигиена полости носа, аллергический ринит, слизистая оболочка полости носа, Виброцил, Вибролор.

✉ o.v.zaytseva@yandex.ru

Для цитирования: Зайцева О.В. Уход за полостью носа у детей с аллергическим ринитом в осенне-зимний период. 2015; 17 (11): 87–89.

Care of the nasal cavity in children with allergic rhinitis in the autumn-winter period

O.V.Zaytseva✉

Research and Clinical Center of Otorhinolaryngology, 123182, Russian Federation, Moscow, Volokolamskoe sh., d. 30, corp. 2

Constant inhalation of dry air (including during the heating season), contributes to the dryness of the nasal mucosa, and nasal congestion manifests itself (often alternating), through itching, burning, formation of nasal crusts, reduced sense of smell. In addition to discomfort, dry nasal mucosa has negative effect on mucociliary transport (MCT) and, as a consequence, the filtration function – dust particles, bacteria and viruses contained in the air in the breathing process virtually unchecked fall into the trachea, bronchi and lungs. In turn, changes in the nasal mucosa, including increasing histamine production, in allergic rhinitis help reduce MCT. Vibrocil drug due to natural pH and isotonic not interfere with the function of ciliated epithelium of the mucosa. Normalization of the rheological properties of mucus, increased motor activity of cilia, activate the reparative processes in the cells of the nasal mucosa can be achieved by using the Otrivin sea spray. In severe dryness of the nasal mucosa, the tendency to form crusts, bleeding we can recommend the patients to use spray Vibrolor, that has more moisturizing and regenerative effects, thanks to its composition of dexpanthenol.

Key words: nasal breathing, nasal hygiene, allergic rhinitis, nasal mucosa, Vibrocil, Vibrolor.

✉ o.v.zaytseva@yandex.ru

For citation: Zaytseva O.V. Care of the nasal cavity in children with allergic rhinitis in the autumn-winter period. Consilium Medicum. 2015; 17 (11): 87–89.

Аллергический ринит (АР) – заболевание, которое охватывает значительную часть населения всех возрастных групп. Распространенность АР в Великобритании и Новой Зеландии составляет 25–30% (в отдельных регионах – до 39%) [1]. Частота заболеваемости АР среди детей в мире достигает 40% [2]. В Российской Федерации за последние 20 лет встречается АР среди детей и взрослых возросла в 4–6 раз и на 2001 г. в разных регионах страны, по данным Института иммунологии, составляла от 12,7 до 24% [3]. В 1993–2000 гг. в РФ проводились эпидемиологические исследования в рамках международной программы ISAAC (International Study of Asthma and Allergy in Childhood). По этим данным, распространенность симптомов АР в Москве и Зеленограде составляет 9,8–10,4%, в Новосибирске – 22,5–29,6%, в Иркутской области – 14,8–28,6%, в Ижевске – 23%, в Кирове – 28% [4].

АР согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) – это интермиттирующее или постоянное воспаление слизистой оболочки носа и околоносовых пазух, обусловленное действием аллергенов, которое характеризуется такими назальными симптомами, как отек, заложенность, зуд и гиперсекреция (возможно наличие только нескольких из этих симптомов).

Клинические проявления

Клиническая картина АР у детей характеризуется симптомами раздражения слизистой оболочки носа: зудом, жжением, приступообразным чиханьем, водянистым отделяемым из носа, затрудненным носовым дыханием. Весьма характерны проявления конъюнктивита: слезотечение, светобоязнь, гиперемия конъюнктивы. Нередко детей беспокоят давящая боль и заложенность ушей из-за отека сли-

зистой оболочки носоглотки, глоточной миндалины и нарушения функции слуховых труб. Характерна прогрессирующая кондуктивная тугоухость вследствие рецидивирующего острого или экссудативного отита у ребенка. У детей младшего возраста основными проявлениями АР могут быть шумное свистящее носовое дыхание, покашливание, часто ночью. Нередко нарушение носового дыхания, вызываемое сочетанием АР и аденоидита, может стать причиной храпа, обструктивного апноэ сна и даже внезапной смерти во сне. У 36% постоянно храпящих во сне детей был выявлен АР [2].

Внешность ребенка, страдающего АР, нередко претерпевает изменения: лицо становится бледным и одутловатым, появляются темные круги под глазами, веки отечны и застойно гиперемированы, рот приоткрыт, губы малыша сухие и потрескавшиеся, кожа кончика носа и над верхней губой гиперемирована и мацерирована.

Классификация

Существует множество классификаций АР, учитывающих причины, механизмы развития и тяжесть течения заболевания. Так, в зависимости от периодичности возникновения клинических симптомов выделяют сезонный (характеризующийся четкой сезонностью в соответствии с календарем пыления растений) и круглогодичный АР, характеризующийся наличием симптомов в любое время года. АР может развиваться в результате контакта с множеством аллергенов [5].

Основные аллергены, вызывающие АР:

- 1) пылевые:
 - пыльца деревьев;
 - пыльца луговых трав;
 - пыльца сорных трав;

- 2) споры плесневых грибов:
 - вызывающие сезонный ринит: *Alternaria, Cladosporium*;
 - вызывающие круглогодичный ринит: *Aspergillus, Penicillium* и др.;
- 3) аллергены жилища:
 - домашняя пыль;
 - клещи домашней пыли;
 - тараканы.
- 4) эпидермис животных.

В 2001 г. ВОЗ совместно с ARIA (Allergic rhinitis its impact on asthma initiative) предложена классификация АР (см. таблицу) с учетом длительности течения симптомов и тяжести заболевания [6].

Терапевтические возможности

Топические сосудосуживающие препараты (деконгестанты) быстро и эффективно восстанавливают носовое дыхание при АР. Опасность применения деконгестантов при АР заключается в том, что их бесконтрольное применение может привести к развитию тахифилаксии. Большим требуется все большая доза лекарства для достижения эффекта. Многочисленные исследования показали, что применение некоторых деконгестантов курсом более 3–7 дней у пациентов с аллергическим или вазомоторным ринитом усугубляет отек слизистой оболочки носа и приводит к развитию медикаментозного ринита [7] – синдрому «рикошета». Сроки использования местных деконгестантов у детей примерно в 2 раза меньше, чем у взрослых (3–5 дней). Детям младшего возраста желательно применять препараты короткого действия из-за опасности длительной ишемии не только слизистой оболочки полости носа, но и мозга, что может провоцировать общие судороги. До 1 года отношение к сосудосуживающим препаратам крайне осторожное, поэтому необходима строгая возрастная дозировка для адrenomиметиков [8]. Развитие синдрома «рикошета» в меньшей степени свойственно фенилэфрину, который обладает мягким вазоконстрикторным эффектом за счет высокоселективного агонизма к α_1 -адренорецепторам и не вызывает значительного снижения кровотока в слизистой оболочке носа. Лечебный эффект фенилэфрина менее выражен и менее продолжителен.

У пациентов с легким и умеренным АР целесообразно использование антигистаминных препаратов местного действия, обладающих необходимым терапевтическим эффектом и лишенных системных побочных эффектов.

Комбинированные средства: Виброцил®

Одним из комплексных препаратов для эндоназального применения на основе фенилэфрина и диметиндена малеата, блокирующего H_1 -гистаминовые рецепторы, является препарат Виброцил®. Благодаря наличию двух компонентов реализуются сосудосуживающий, противоотечный и прогивоаллергический эффекты. Обладая мягким вазоконстрикторным эффектом, Виброцил® практически не вызывает снижения кровотока в слизистой оболочке полости носа, следовательно, в меньшей степени нарушает ее функции. Виброцил® уменьшает выделения из носа и

способствует очищению носовых ходов. При этом препарат удовлетворяет основным требованиям физиологического лечения слизистой оболочки носа, так как фенилэфрин обладает мягким вазоконстрикторным эффектом, а диметидина малеат не снижает активности мерцательного эпителия слизистой оболочки. Кроме того, Виброцил® практически не влияет на функционирование реснитчатого эпителия слизистой оболочки и при отмене лечения не вызывает реактивной гиперемии. Именно поэтому Виброцил® может использоваться дольше большинства деконгестантов – до 2 нед [9]. Виброцил® может применяться у детей в возрасте от 1 года до 6 лет – в виде капель в нос (по 1 капле 3–4 раза в сутки у детей старше 12 мес), так и у пациентов старше 6-летнего возраста – в виде назального спрея (в каждую ноздрю по 1–2 впрыскивания 3–4 раза в сутки). Препарат начинает действовать через 5 мин, к 30-й минуте назальная резистентность снижается в 3 раза, достигая максимального эффекта к 60-й минуте. Максимальная продолжительность действия препарата – до 6 ч [10].

Эффективность

Проведенные исследования показали эффективность и безопасность препарата Виброцил®. Так, наблюдение за 80 детьми в возрасте от 3 до 12 лет, страдающими персистирующим АР легкой и средней степени тяжести в период обострения заболевания, показало лучшие клинические результаты в группе получавших препарат Виброцил®. Динамика клинической симптоматики коррелировала с данными акустической ринометрии, которые в группе детей, получавших препарат Виброцил®, к окончанию курса лечения и через 2 нед после завершения курса терапии были достоверно ($p < 0,05$) более существенно улучшены. За время проведения исследования побочных эффектов, связанных с проводимым лечением, отмечено не было [11]. Таким образом, препарат может быть рекомендован для применения в комплексной терапии АР, в том числе и у детей как средство, позволяющее значительно улучшить конечные результаты лечения.

Значимость увлажнения слизистой оболочки

В период отопительного сезона влагосодержание воздуха в помещениях может снижаться ниже нормативного (по ГОСТ 30494–2011 в холодное время года во всех типах комнат оптимальная относительная влажность воздуха не должна быть ниже 30%) [12]. Постоянное вдыхание сухого воздуха способствует иссушиванию слизистой оболочки носа, которая проявляется заложенностью носа, часто попеременной, зудом, жжением, образованием корок в полости носа, снижением обоняния. Кроме ощущения дискомфорта, сухость слизистой оболочки полости носа негативно сказывается на мукоцилиарном транспорте (МЦТ) и как следствие – на фильтрационной функции носа – частицы пыли, бактерии и вирусы, содержащиеся в воздухе, в процессе дыхания практически беспрепятственно попадают в трахею, бронхи, легкие. В свою очередь и изменения слизистой оболочки носа, в том числе и возрастающая продукция гистамина, при АР способствуют снижению МЦТ.

Классификация АР (ВОЗ, 2001 г.)	
Интермиттирующий	Персистирующий
Симптомы менее 4 дней в неделю или менее 4 нед в год	Симптомы более 4 дней в неделю или более 4 нед в год
Течение средней тяжести или тяжелое	Течение легкое
<ul style="list-style-type: none"> • Нарушение сна • Нарушение дневной активности, занятий спортом и отдыха • Нарушение работоспособности • Мучительные симптомы 	<ul style="list-style-type: none"> • Нормальный сон • Нормальная дневная активность, занятия спортом и отдых • Нормальная работоспособность • Отсутствие мучительных симптомов

Нормальное функционирование МЦТ происходит благодаря взаимодействию цилиарного аппарата мерцательного эпителия с покрывающим его секретом.

Функция ресничек клеток мерцательного эпителия оптимальна при температуре 28–33°C, достаточном количестве секрета с рН 5,5–6,5. Потеря влаги, снижение температуры до 7–10°C, увеличение рН секрета до 6,5 и более вызывают прекращение колебания ресничек [13, 14].

Нормализации реологических свойств слизи, повышению двигательной активности ресничек, активизации репаративных процессов в клетках слизистой оболочки носа способствуют такие микроэлементы, как Са, Fe, К, Mg, Cu. Перечисленные микроэлементы содержатся в препаратах, которые готовят из морской воды, очищая ее и доводя содержание солей до изотонической концентрации (Отривин Море, например), и из воды минеральных источников, обладающей лечебными свойствами (сальц). Кроме того, препараты данных групп способствуют элиминации вирусов и бактерий с поверхности слизистой оболочки носа, что делает возможным их применение как в комплексе лечебных мероприятий, так и с целью профилактики инфекционных ринитов.

Спрей Отривин Море представляет собой очищенный изотонический раствор океанической воды из Бретани, добываемой в экологически чистом районе Атлантического океана, богатой натуральными микроэлементами. Он содержит 18 минералов и микроэлементов и имеет сбалансированный рН, характерный для полости носа. Неактивные компоненты спрея Отривин Море – сорбитол и гипромеллоза – являются увлажнителями, что позволяет уменьшить симптомы раздражения и сухости слизистой оболочки носа, нередко возникающие в период отопительного сезона. Препарат хорошо переносится пациентами с чувствительной слизистой оболочкой, его воздействие не препятствует отделению слизи. Кроме того, использование для промывания полости носа препарата Отривин Море позволяет уменьшить количество введенных в течение суток и длительность использования деконгестантов.

При выраженной сухости слизистой оболочки носа, при ее воспалении, склонности к образованию корочек, можно рекомендовать пациентам применение спрея Вибролор – изотонического раствора для орошения слизистой носа на основе морской соли и декспантенола. Раствор морской соли содержит минералы и микроэлементы, которые способствуют мягкому увлажнению и очищению полости носа. Декспантенол (пантотеновая кислота, провитамин В₅) способствует восстановлению (регенерации) слизистой оболочки. Кроме того, декспантенол обладает дополнительным увлажняющим эффектом. Поскольку Вибролор обладает способностью очищать полость носа, спрей рекомендуется применять перед использованием других местных назальных средств (в том числе Виброцила).

Литература/References

1. Хаитов Р.М., Лусс Л.В., Арипова Т.У. и др. Распространенность симптомов бронхиальной астмы, аллергического ринита и аллергодерматозов у детей по критериям ISAAC. Аллергия, астма и клиническая иммунология. 1998; 9: 58–69. / Khaitov R.M., Luss L.V., Aripova T.U. i dr. Rasprostranennost' simptomov bronkhial'noy astmy, allergicheskogo rinita i allergodermatozov u detey po kriteriyam ISAAC. Allergiya, astma i klinicheskaya immunologiya. 1998; 9: 58–69. [in Russian]
2. Томилова А.Ю., Торшхоева Р.М., Намазова Л.С., Кузенкова Л.М. Аллергический ринит у детей: влияет ли терапия на когнитивные функции и качество жизни пациентов? Педиатр. фармакология. 2008; 5 (1): 46–52. / Tomilova A.Yu., Torshkoeva R.M., Namazova L.S., Kuzenkova L.M. Allergicheskii rinit u detey: vliyaet li terapiya na kognitivnyye funktsii i kachestvo zhizni patsientov? Pediatr. farmakologiya. 2008; 5 (1): 46–52. [in Russian]
3. Ильина Н.И., Польдер С.А. Круглогодичный аллергический ринит. Consilium Medicum. 2001; 3 (8): 384. / Il'ina N.I., Pol'der S.A. Kruglogodichnyy allergicheskii rinit. Consilium Medicum. 2001; 3 (8): 384. [in Russian]
4. Черняк Б.А., Буйнова С.Н., Тяренькова С.В. Аллергические риниты у детей и подростков Восточной Сибири. Распространенность, этиологическая характеристика и взаимосвязь с бронхиальной астмой. Рос. ринология. 1998; 4: 4–10. / Chernyak B.A., Buynova S.N., Tyarenkova S.V. Allergicheskie rinity u detey i podrostkov Vostochnoy Sibiri. Rasprostranennost', etiologicheskaya kharakteristika i vzaimosvyaz' s bronkhial'noy astmoy. Ros. rinologiya. 1998; 4: 4–10. [in Russian]
5. Свистушкин В.М. Персистирующий аллергический ринит. Consilium Medicum. 2009; 11 (11): 34–9. / Svistushkin V.M. Persistiruyushchiy allergicheskii rinit. Consilium Medicum. 2009; 11 (11): 34–9.
6. ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma initiative). Allergy 2008; 63 (Suppl. 86): 1–89. / Ryazantsev S.V. Sovremennye dekonjestanty v kompleksnoy terapii ostrykh i khronicheskikh zabolevaniy LOR-organov. Ros. otorinolaringologiya. 2005; 6 (19): 71–4. [in Russian]
7. Рязанцев С.В. Современные деконгестанты в комплексной терапии острых и хронических заболеваний ЛОР-органов. Рос. оториноларингология. 2005; 6 (19): 71–4. / Ryazantsev S.V. Sovremennye dekonjestanty v kompleksnoy terapii ostrykh i khronicheskikh zabolevaniy LOR-organov. Ros. otorinolaringologiya. 2005; 6 (19): 71–4. [in Russian]
8. Гарашенко Т.И. Современная терапия аллергических ринитов у детей. Рус. мед. журн. 2002; 10 (5): 273–8. / Garashchenko T.I. Sovremennaya terapiya allergicheskikh rinitov u detey. Rus. med. zhurn. 2002; 10 (5): 273–8. [in Russian]
9. Adrenergic mechanisms in canine nasal venous systems MIN WANG; LUNG Mary A, Department of physiology, Faculty of Medicine, The University of Hong Kong, SsRoadHK.
10. Gunter S. Treatment of rhinitis: Not at the cost of mucosal injury! Arztl Praxis 1982; 34: 102–3.
11. Карпова Е.П., Усень Л.И., Божатова М.П., Тулупов Д.А. Терапия персистирующего аллергического ринита у детей. Лечащий врач. 2010; 6: 86–8. / Karpova E.P., Usenya L.I., Bozhatova M.P., Tulupov D.A. Terapiya persistiruyushchego allergicheskogo rinita u detey. Lechashchiy vrach. 2010; 6: 86–8. [in Russian]
12. ГОСТ 30494–2011. Параметры микроклимата в помещениях. М.: Стандартинформ, 2013. / GOST 30494–2011. Parametry mikroklimate v pomeshcheniyakh. M.: Standartinform, 2013. [in Russian]
13. Satir P. How cilia move. Scientific American 1974; 231: 45–6.
14. Плужников М.С., Шантуров А.Г., Лавренова Г.В., Носуля Е.В. Слизистая оболочка носа. Механизмы гомеостаза и гомокинеза. СПб., 1995; с. 5–18. / Pluzhnikov M.S., Shanturov A.G., Lavrenova G.V., Nosulya E.V. Slizistaya obolochka nosa. Mekhanizmy gomeostaza i gomokineza. SPb., 1995; s. 5–18. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Зайцева Ольга Владимировна – канд. мед. наук, рук. науч.-клин. отд. вестибулологии и отоневрологии ФГБУ НКЦ оториноларингологии. E-mail: o.v.zaytseva@yandex.ru

Современные особенности течения острого риносинусита у детей

А.В.Золотова[✉], В.М.Свистушкин

Кафедра болезней уха, горла и носа лечебного факультета (зав. каф. проф. В.М.Свистушкин). ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России. 119992, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

В настоящее время острый риносинусит очень распространен среди детского населения. При этом в 5–10% случаев причиной воспаления является бактериальная инфекция. В лечении острого бактериального синусита в педиатрической практике на современном этапе необходимо применять антибиотикотерапию, целью которой являются эрадикация возбудителя, восстановление состояния околоносовых пазух и предотвращение развития осложнений. Применение препарата Сумамед®, являющегося безопасным антибактериальным препаратом из группы макролидов и обладающего широким спектром действия, способствует повышению эффективности и сокращению длительности курса лечения.

Ключевые слова: острый риносинусит, диагностика синуситов у детей, лечение бактериального синусита у детей, макролиды.

[✉]zolotova.anna.vl@gmail.com

Для цитирования: Золотова А.В., Свистушкин В.М. Современные особенности течения острого риносинусита у детей. Consilium Medicum. 2015; 17 (11): 90–93.

Modern features of acute rhinosinusitis in children

A.V.Zolotova[✉], V.M.Svistushkin

Department of diseases of the ear, nose and throat of the medical faculty (Head of Department – Prof. V.M.Svistushkin). I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119992, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaia, d. 8, str. 2

Currently, acute rhinosinusitis is very common among children. Thus 5–10% of cases of inflammation is the cause of bacterial infection. In the treatment of acute bacterial sinusitis in pediatric practice at the present stage it is necessary to use antibiotics, the purpose of which is eradication of the pathogen, the restoration of the state of the paranasal sinuses and the prevention of complications. Use of the drug Sumamed® is safe due to it being antibacterial drug macrolide and possessing broad spectrum of activity, improves the efficiency and reduce the duration of treatment.

Key words: acute rhinosinusitis diagnosis of sinusitis in children, the treatment of bacterial sinusitis in children, macrolides.

[✉]zolotova.anna.vl@gmail.com

For citation: Zolotova A.V., Svistushkin V.M. Modern features of acute rhinosinusitis in children. Consilium Medicum. 2015; 17 (11): 90–93.

Острый риносинусит представляет собой воспалительный процесс слизистой оболочки (СО) полости носа и околоносовых пазух и является одной из самых распространенных инфекций верхних отделов дыхательных путей в детском возрасте. Процесс, как правило, развивается на фоне вирусной инфекции верхних дыхательных путей, аллергического воспаления. По современным понятиям, основанным на объективных методах исследования, острое респираторное заболевание всегда сопровождается патологией околоносовых пазух. При этом развитие гнойного процесса в пазухах в целом наблюдается редко. Присоединение бактериальной инфекции происходит в среднем в 5–10% случаев среди детского населения (M.Smith, 2013; E.Wald и соавт., 2013; T.Marom и соавт., 2014; O.Poachanukoon и соавт., 2015).

Особенности течения данного заболевания у детей демонстрирует клиническое наблюдение.

Клинический случай

В поликлинику к врачу-оториноларингологу обратились родители с ребенком (девочка) 7 лет. Жалобы: затруднение носового дыхания, слизисто-гнойное отделяемое из левой половины носа, повышение температуры тела до 37,7°C, слабость.

По данным анамнеза заболевания, около 2 нед назад ребенок лечился по поводу бронхита с использованием антибиотика цефалоспоринового ряда с положительным эффектом; 10 дней назад были отмечены слабость, повышение температуры тела до субфебрильных цифр, затруднение носового дыхания. При обращении к педиатру в поликлинику по месту жительства ребенку было назначено консервативное лечение, включающее жаропонижающую терапию и сосудосуживающие капли в нос. В последующие 6 дней на фоне лечения улучшились носовое дыхание и общее состояние. Однако на 7-е сутки заболевания вновь были отмечены подъем температуры тела до 37,7°C, а также наличие слизисто-гнойного отделяемого из носа. Больная была направлена на консультацию к врачу-оториноларингологу.

Следует отметить, что симптомы бактериального синусита и неосложненной вирусной инфекции достаточно часто перекрываются. Как правило, процесс начинается с подъема температуры тела до субфебрильных цифр, затруднения но-

сового дыхания, слизистого отделяемого из носа, кашля. Слабость, головная боль, снижение аппетита являются неспецифическими симптомами. При этом пик заболевания приходится на 3–6-й день, а к 7–10-му – происходит улучшение состояния. При развитии бактериального синусита после кратковременного улучшения вновь отмечаются подъем температуры тела, головная боль, кашель в дневное время, выделения из носа приобретают слизисто-гнойный или гнойный характер, что и произошло в приводимом клиническом примере. О развитии бактериального синусита свидетельствует также сохранение симптомов без улучшения на протяжении 10 дней и более. В некоторых случаях бактериальная инфекция развивается с 1-го дня заболевания и сопровождается фебрильной температурой (до 39°C и выше), гнойным отделяемым из носа на протяжении как минимум 3–4 дней (M.Smith, 2013; E.Wald и соавт., 2013; O.Poachanukoon и соавт., 2015).

К особенностям течения острого риносинусита у детей следует отнести распространение воспаления в орбиту с развитием реактивного отека век, а в более тяжелых случаях – абсцесса или флегмоны. Это связано с поражением клеток решетчатого лабиринта и наличием тонкой бумажной пластики глазницы, благодаря чему инфекционный процесс может легко распространяться на периорбитальную и орбитальную области. Данная патология нередко встречается у детей с острым бактериальным синуситом с частотой до 35% случаев (S.Torretta и соавт., 2014). Именно поэтому важно вовремя установить диагноз и начать адекватное лечение заболевания.

В представленном клиническом примере процесс начался с развития острой вирусной инфекции с последующим присоединением бактериальной флоры, что привело к развитию синусита.

При осмотре ЛОР-врачом очаговой и менингеальной симптоматики не выявлено, состояние ребенка оценено как относительно удовлетворительное. Температура тела 37,7°C. Форма лица не изменена. При передней риноскопии визуализировали гиперемированную, отечную СО, в левой половине носа носовые ходы сужены, в среднем носовом ходе определяли слизисто-гнойное отделяемое. По другим ЛОР-органам – без особенностей.

Рис. 1. Рентгенография околоносовых пазух.



Проведено клинико-лабораторное дообследование. В общем анализе крови отмечалось повышение СОЭ (по методу Вестергрена) до 120 мм/ч, все остальные показатели находились в пределах нормальных значений. На рентгенограмме органов грудной клетки патологии не выявлено.

Согласно практическим рекомендациям Американской академии педиатрии по лечению бактериального синусита у детей младше 6 лет не следует проводить рентгенографию и компьютерную томографию (КТ) околоносовых пазух с целью дифференциальной диагностики вирусной инфекции и острого гнойного синусита. Но в случаях подозрения на развитие внутричерепных или орбитальных осложнений показано проведение КТ с контрастированием (M.Smith, 2013; E.Wald и соавт., 2013).

В случае установленного острого бактериального синусита, как в приводимом клиническом примере, рентгенография околоносовых пазух необходима для определения пораженных процессом пазух и тактики лечения ребенка.

Выполнена рентгенограмма околоносовых пазух, на которой отмечались тотальное затемнение левой верхнечелюстной пазухи, неомогенное затемнение клеток решетчатого лабиринта слева, уровень жидкости в левой лобной пазухе (рис. 1).

Ребенку предложена госпитализация в ЛОР-стационар, от которой родители отказались.

Учитывая длительность течения заболевания, данные осмотра и отказ от госпитализации, рекомендовано проведение КТ околоносовых пазух. По данным исследования отмечены небольшое количество содержимого в левой лобной пазухе, жидкостного содержимого в левой верхнечелюстной пазухе, пристеночное утолщение СО вдоль стенок левой верхнечелюстной пазухи, а также субтотальное выполнение утолщенной слизистой левой половины лобной пазухи и тотальное выполнение клеток решетчатого лабиринта. Парарбитральные области, форма, структура и контуры левого глазного яблока не изменены. Ретробульбарная клетчатка не изменена. Зрительный нерв слева визуализируется на всем протяжении (рис. 2).

В амбулаторных условиях под контролем врача-оториноларинголога начат курс консервативного лечения.

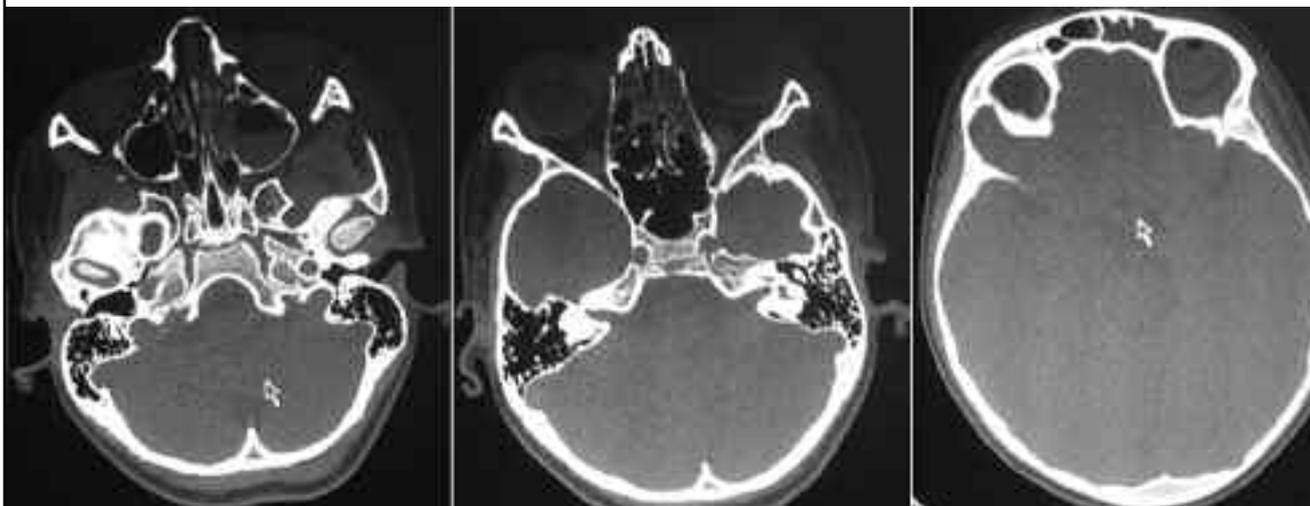
Тотальное затемнение левой верхнечелюстной пазухи, уровень жидкости в лобной пазухе, а также длительность анамнеза заболевания явились показаниями для проведения пункции левой верхнечелюстной пазухи в экстренном порядке. В результате было получено гнойное отделяемое в объеме около 5 мл. Верхнечелюстная пазуха промыта антисептическим раствором.

В нашей стране пункция верхнечелюстной пазухи является одной из лечебно-диагностических процедур в терапии острого и хронического синуситов. Ее выполнение необходимо также при тяжелой форме бактериального синусита и угрозе внутричерепных и орбитальных осложнений (А.Б.Туровский и соавт., 2013).

Помимо этого курс терапии включал в себя интраназальные глюкокортикостероиды в нос, ежедневное промывание полости носа раствором антисептика, анемизацию верхнего и среднего носовых ходов, применение антигистаминных препаратов. Данная терапия направлена в первую очередь на уменьшение отека в полости носа, улучшение оттока гнойного отделяемого из околоносовых синусов и эвакуации содержимого из носовых ходов.

Согласно данным литературы, эффективность дополнительных методов в лечении острого синусита, к которым относятся интраназальные глюкокортикостероиды, назальные деконгестанты, промывание носа солевыми растворами, муколитики и антигистаминные препараты, до конца не определена. Проводимые отдельные исследования показывают,

Рис. 2. КТ околоносовых пазух и орбиты.



что использование этих средств ускоряет разрешение симптомов, что позволяет применять данные препараты в качестве вспомогательной терапии синусита (M.Smith, 2013; E.Wald и соавт., 2013; A.DeCastro и соавт., 2014).

Эмпирическая антибактериальная терапия должна быть назначена сразу же после установки диагноза острого бактериального синусита.

Как известно, в норме СО полости носа обладает защитной функцией. Она состоит из мерцательного эпителия, содержащего мерцательные и бокаловидные клетки, благодаря которым происходит очищение слизистой носа от чужеродных частиц и микроорганизмов (Г.З.Пискунов и соавт., 2002). При развитии воспалительного процесса размножение микроорганизмов на СО приводит к ее повреждению и отслаиванию верхней части эпителия, в результате чего происходит избыточная продукция слизи. Отек СО вокруг естественных соустьев околоносовых пазух ведет к развитию отрицательного давления и снижению проникновения кислорода в пазуху, что способствует гиперсекреции бокаловидных клеток и застою секрета за счет снижения функции мукоцилиарного клиренса. Угнетение работы ресничек приводит к размножению возбудителя на поверхности СО носа и околоносовых пазух. Экссудат становится гнойным, содержащим большое количество лейкоцитов и детрита. Среди возбудителей бактериального синусита в настоящее время выделяют *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis* (Л.А.Лучихин и соавт., 2004; A.DeCastro и соавт., 2014; O.Poachanukoon и соавт., 2015).

Целью антибиотикотерапии являются эрадикация возбудителя, восстановление состояния околоносовых пазух и предотвращение развития осложнений. В педиатрической практике в лечении инфекций верхних дыхательных путей, в том числе и синуситов, применяют β-лактамы и макролиды. При этом, учитывая основной спектр респираторных патогенов в детском возрасте, включающий не только типичных, но и атипичных возбудителей, применение макролидов в качестве препаратов 1-й линии терапии является вполне обоснованным у детей старше 5 лет. Одна из проблем антибиотикотерапии – рост резистентности патогенов к противомикробным препаратам (Л.С.Страчунский и соавт., 2000; Т.Х.Шадьев и соавт., 2013; Р.С.Козлов и соавт., 2015; O.Poachanukoon и соавт., 2015).

По данным исследования ПеГАС, наряду с сохранением высокой активности аминопенициллинов зафиксирована тенденция к повышению устойчивости пневмококка к макролидам. Причем механизм резистентности связан с метилированием аденина в 23S-рибосомальной РНК, что ведет к сопоставимой нечувствительности возбудителя к 14-, 15- и 16-членным макролидам. Как отмечено в резолюции заседания экспертного совета, одной из причин сложившейся тенденции в отношении макролидов является широкое использование некачественных генериков. Несколько исследований, проведенных в Российской Федерации, продемонстрировало наличие более низких концентраций активных субстанций в ряде генериков, что потенциально может приводить к росту резистентности. При этом в настоящее время благоприятно складывается ситуация по резистентности гемофильной палочки. Резистентность гемофильной палочки к β-лактамам не превышает 3%. Высокую активность по-прежнему демонстрируют аминопенициллины и новые макролиды. При этом самая высокая антигемофильная активность среди макролидов обнаружена у азитромицина, и устойчивости к нему у гемофильной палочки не наблюдается (Р.С.Козлов и соавт., 2015).

В представленном клиническом примере, учитывая данные анамнеза (около 2 нед назад больную лечили по поводу бронхита с использованием антибиотика цефалоспоринового ряда), осмотра (слева в среднем носовом ходе визуализировали гнойное отделяемое при передней риноскопии), результатов дообследования, а также полученный гной при

пункции левой верхнечелюстной пазухи, ребенку назначен курс антибактериальной терапии в виде препарата Сумамед® форте из расчета 10 мг/кг массы тела, 1 раз в день в течение 3 дней. Ввиду того, что после предыдущего курса терапии не прошло месяца, необходимо назначить другой класс антибиотиков, следовательно, выбор данного препарата для стартовой терапии является полностью обоснованным.

Фармакокинетика и фармакодинамика азитромицина

Сумамед® форте, действующим компонентом которого является азитромицин, представляет собой один из наиболее безопасных антибактериальных препаратов. Это макролид II поколения из группы азалидов, относящийся к полусинтетическим производным эритромицина.

Азитромицин обладает широким антибактериальным спектром, охватывающим основные возбудители острого синусита, в том числе он активен против *H. influenzae*, включая штаммы, продуцирующие β-лактамазы, в отличие от других макролидов (R.Karma и соавт., 1991).

Азитромицин ингибирует бактериальный синтез белка, связываясь с 50S-субъединицей рибосом, ингибируя реакции транслокации и транспептидации, в результате прекращается сборка белковой молекулы, замедляются рост, размножение и гибель микроорганизмов. Эффективность азитромицина определяют уровнем концентрации препарата в тканях. При приеме внутрь он достаточно устойчив к действию соляной кислоты желудочного сока, что обусловлено наличием азотной группы в лактонном кольце. Азитромицин достаточно быстро покидает системный кровоток и концентрируется в полинуклеарах, моноцитах, лимфоцитах, макрофагах, фибробластах. В результате высокого накопления препарата в клетках, особенно в фагоцитах, внутриклеточная концентрация достигает по крайней мере в 200 раз больших значений, чем внеклеточная. Фагоциты при миграции в очаг воспаления транспортируют азитромицин к очагу инфекции, создавая высокие концентрации в месте локализации патогенов. Направленная доставка антибиотика имеет особое значение в случае инфекции в ограниченных локусах, например в СО верхнечелюстных синусов при риносинусите. Высвобождаясь из макрофагов, нейтрофилов и моноцитов в процессе фагоцитоза или под действием бактериальных стимулов, азитромицин может выходить в межклеточную жидкость и кровь, где снова подвергается захвату фагоцитами с последующей транспортировкой опять в очаг воспаления. Эффект рециркуляции позволяет сохранить высокие, значительно превышающие минимальную подавляющую концентрацию антибиотика для 90% исследованных штаммов концентрации азитромицина в воспаленных тканях в течение длительного времени. Таким образом, короткий 3-дневный курс приема препарата обеспечивает антибактериальный эффект азитромицина до 10 дней.

По данным проведенных исследований, при пероральном приеме азитромицина у пациентов с острым синуситом даже после однократного приема препарата определялся клинически значимый уровень его концентрации в СО пазухи, сохраняющийся по меньшей мере 96 ч. При этом длинный период полураспада, составляющий порядка 68 ч, позволяет применять препарат 1 раз в день (R.Karma и соавт., 1991; M.Parnham и соавт., 2014).

Сохранение терапевтических концентраций в тканях до 5–7 дней после прекращения приема азитромицина позволяет сократить общий курс лечения до 3 дней. Как правило, при лечении острого синусита средняя продолжительность приема антибактериальных препаратов составляет от 10 до 14 дней. Однако проведенное исследование показало, что благодаря фармакокинетическим свойствам азитромицина 3- или 5-дневный курс так же эффективен, как 10-дневный курс амоксициллина с клавулановой кислотой. При этом 3-дневный курс обладал меньшим числом побочных эффек-

тов. Таким образом, более простой режим дозирования и хороший клинический эффект являются преимуществами азитромицина (Л.Кларп и соавт., 1999).

Помимо антимикробного действия азитромицин, накапливаясь в тканях, обладает противовоспалительным и иммуномодулирующим свойствами. Он способен подавлять активность свободнорадикального окисления, ингибировать синтез провоспалительных цитокинов, фактора некроза опухоли, усиливать экспрессию противовоспалительных медиаторов. Отмечено, что азитромицин после санации инфекции останавливает избыточную иммунную реакцию, активируя апоптоз нейтрофилов (M.Parnham и соавт., 2014).

Кроме того, *in vitro* азитромицин показал себя наиболее активным из группы макролидов в отношении подавления синтеза и высвобождения бактериальных токсинов (Т.Шрюска и соавт., 1998). Сочетание противовоспалительного, иммуномодулирующего и антиоксидантного действия может вносить свой вклад в клиническую эффективность азитромицина.

Таким образом, Сумамед® форте является эффективным и безопасным препаратом, обладает минимальным количеством побочных эффектов, проявляющихся со стороны желудочно-кишечного тракта (тяжесть в эпигастриальной области, тошнота) и аллергическими реакциями. Высокий профиль безопасности с учетом низкого уровня токсичности позволил Всемирной организации здравоохранения рекомендовать азитромицин не только детям, но и беременным женщинам (Н.Л.Кунельская и соавт., 2010; Инструкция по медицинскому применению препарата Сумамед®).

Результаты проведенной терапии

Уже на 3-и сутки проводимого лечения у ребенка отмечалась положительная динамика в виде снижения температуры тела до значений нормы, улучшения общего состояния. При передней риноскопии визуализировали гиперемированную СО полости носа, в общем носовом ходе слева – скудное слизистое отделяемое. К 7-м суткам состояние ребенка расценивалось как удовлетворительное. При передней риноскопии визуализировали СО полости носа розового цвета, широкие и свободные носовые ходы. Носовое дыхание оценивали как свободное. На контрольной рентгенограмме околоносовых пазух отмечалось незначительное пристеночное утолщение СО левой верхнечелюстной пазухи, все пазухи воздушны.

Описанный клинический пример отражает течение острого бактериального синусита у ребенка с поражением нескольких околоносовых пазух. Иногда течение вирусной инфекции маскирует развитие бактериального синусита, что проявляется кратковременным улучшением состояния, после чего вновь нарастает симптоматика заболевания. В случаях, когда по клинической картине установлен диагноз острого бактериального синусита, необходимо проведение рентгенографии околоносовых пазух, а при подозрении на осложненное течение заболевания, у детей чаще всего представленного поражением клетчатки орбиты, требуется выполнение КТ.

Антибактериальную терапию необходимо начинать сразу же после подтверждения диагноза бактериального синусита. Препарат назначается эмпирически, должен быть безопасным и эффективным. Всем указанным требованиям отвечает Сумамед®, обладающий минимальным количеством побочных эффектов, доказанной высокой эффективностью в от-

ношении основных возбудителей бактериального синусита, низкой резистентностью к таким возбудителям, как *H. influenzae*, *M. catarrhalis*. Накопление Сумамеда происходит в воспаленной СО, а сохранение терапевтической концентрации в сроки до 7 дней после прекращения приема препарата позволяет проводить 3-дневный курс лечения, что является удобным в амбулаторной детской практике.

Литература/References

1. Козлов П.С., Гаращенко Т.И., Геппе Н.А. и др. Резолюция совета экспертов. Современные позиции макролидов в терапии инфекций дыхательных путей с учетом новых данных о резистентности респираторных патогенов в Российской Федерации, от 1 июня 2015 г. М., 2015. / Kozlov P.S., Garashchenko T.I., Geppe N.A. et al. Rezolutsiia soveta ekspertov. Sovremennye pozitsii makrolidov v terapii infektsii dykhatel'nykh putei s uchedom novykh dannyyh o rezistentnosti respiratornykh patogenov v Rossiiskoi Federatsii, ot 1 iunija 2015 g. M., 2015. [in Russian]
2. Кунельская Н.Л., Гуров А.В. Возможности использования азалидов в оториноларингологической практике. Лечебное дело. 2010; 4: 43–9. / Kunel'skaia N.L., Gur'ov A.V. Vozmozhnosti ispol'zovaniia azalidov v otorinolaringologicheskoi praktike. Lechebnoe delo. 2010; 4: 43–9. [in Russian]
3. Лучихин Л.А., Полякова Т.С. Диагностика и лечение острого синусита. Рус. мед. журн. 2004; 4: 199–203. / Luchikhin L.A., Poliakova T.S. Diagnostika i lechenie ostrogo sinusita. Rus. med. zhurn. 2004; 4: 199–203. [in Russian]
4. Пискунов Г.З., Пискунов С.З. Клиническая ринология. М.: МИА, 2006. / Piskunov G.Z., Piskunov S.Z. Klinicheskaja rinologija. M.: MIA, 2006. [in Russian]
5. Страчунский Л.С., Богомильский А.Н. Антибактериальная терапия синусита у детей. Детский доктор. 2000; 1: 32–3. / Strachunskii L.S., Bogomil'skii A.N. Antibakterial'naja terapiia sinusita u detei. Detskii doktor. 2000; 1: 32–3. [in Russian]
6. Туровский А.Б., Кондрашкина В.В. Острый бактериальный синусит. Проблемы и их решения. Рус. мед. журн. 2013; 11: 549–53. / Turovskii A.B., Kondrashkina V.V. Ostrii bakterial'nyi sinusit. Problemy i ikh resheniia. Rus. med. zhurn. 2013; 11: 549–53. [in Russian]
7. Шадыев Т.Х., Изотова Г.Н., Сединкин А.А. Острый синусит. Рус. мед. журн. 2013; 11: 567–72. / Shadyev T.Kh., Izotova G.N., Sedinkin A.A. Ostrii sinusit. Rus. med. zhurn. 2013; 11: 567–72. [in Russian]
8. DeCastro A, Mims L, Hueston WJ. Rhinosinusitis. Prim Care 2014; 41 (1): 47–61.
9. Karma R, Pukander J, Penttili M. Azithromycin concentrations in sinus fluid and mucosa after oral administration. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1991; 10: 856–9.
10. Khoshdel A, Panahande GR, Noorbakhsh MK et al. A comparison of the efficacy of amoxicillin and nasal irrigation in treatment of acute sinusitis in children. Korean J Pediatr 2014; 57 (11): 479–83.
11. Klapan I, Culig J, Oreskovi K et al. Azithromycin versus amoxicillin/clavulanate in the treatment of acute sinusitis. Am J Otolaryngol 1999; 20 (1): 7–11.
12. Marom T, Alvarez-Fernandez PE, Jennings K et al. Acute bacterial sinusitis complicating viral upper respiratory tract infection in young children. Pediatr Infect Dis J 2014; 33 (8): 803–8.
13. Parnham MJ, Erakovic Haber V, Giamarellos-Bourboulis EJ et al. Azithromycin: mechanisms of action and their relevance for clinical applications. Pharmacol Ther 2014; 143 (2): 225–45.
14. Passali D, Cambi J, Passali FM, Bellussi LM. Phytonering: a new way of therapy for rhinosinusitis. Acta Otorhinolaryngol Ital 2015; 35 (1): 1–8.
15. Poachanukoon O, Tangsatapornpong A, Tanuchit S. A Comparison of cefditoren pivoxil 8–12 mg/kg/day and cefditoren pivoxil 16–20 mg/kg/day in treatment of children with acute presumed bacterial rhinosinusitis: a prospective, randomized, investigator-blinded, parallel-group study. Clin Exp Otorhinolaryngol 2015; 8 (2): 129–35.
16. Shryocka TR, Mortensenb JE, Baumholtz M. The effects of macrolides on the expression of bacterial virulence mechanisms. J Antimicrob Chemother 1998; 41: 505–12.
17. Smith MJ. Evidence for the diagnosis and treatment of acute uncomplicated sinusitis in children: a systematic review. Pediatrics 2013; 132 (1): 284–96.
18. Torretta S, Marchisio P, Gaffuri M et al. Step-by-step iconographic description of a prolonged but still favourable course of orbital cellulitis in a child with acute rhinosinusitis: an iconographic case study. Ital J Pediatr 2014; 40 (1): 25.
19. Wald ER, Applegate KE, Bordley C et al; American Academy of Pediatrics. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of acute bacterial sinusitis in children aged 1 to 18 years. Pediatrics 2013; 132 (1): 262–80.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Золотова Анна Владимировна – ассистент каф. болезней уха, горла и носа лечебного фак-та ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: zolotova.anna.v@gmail.com
Свиштушкин Валерий Михайлович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. болезней уха, горла и носа лечебного фак-та ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

Статья публикуется при финансовой поддержке ООО «Тева»
 115054, Россия, Москва, ул. Валовая, д. 35
 Тел. +7 (495) 644-22-34 | Факс +7 (495) 644-22-35 | www.teva.ru
 SUM-RU-00079 – ДОК – 20112017

Вред и польза назальных деконгестантов: пути снижения рисков

Д.П.Поляков✉

ФГБУ Научно-клинический центр оториноларингологии ФМБА России. 123182, Россия, Москва, Волоколамское ш., д. 30, корп. 2

Назальные деконгестанты остаются одними из самых часто назначаемых средств при большинстве заболеваний полости носа и смежных анатомических областей. Несмотря на высокую эффективность, их применение сопряжено с рядом побочных эффектов и нежелательных явлений (ци-то- и цилиотоксическое действие, системные симпатомиметические эффекты, эффект «рикошета», медикаментозный ринит). Одним из способов снижения риска описанных эффектов является использование комбинированных препаратов, включающих α_2 -адреномиметики и декспантенол. В статье приводится обзор исследований по оценке эффективности подобной комбинированной терапии и других способов минимизации побочных эффектов местных сосудосуживающих средств.

Ключевые слова: назальные деконгестанты, сосудосуживающие препараты, декспантенол, ксилометазолин.

✉child.lor@yandex.ru

Для цитирования: Поляков Д.П. Вред и польза назальных деконгестантов: пути снижения рисков. Consilium Medicum. 2015; 17 (11): 94–98.

Harms and benefits of nasal decongestants: ways to decrease the risks

D.P.Polyakov✉

Research and Clinical Center of Otorhinolaryngology. 123182, Russian Federation, Moscow, Volokolamskoe sh., d. 30, corp. 2

Nasal decongestants are still one of the most frequently prescribed drugs in different pathology of the nose and the nearest anatomical regions. Despite of they high effectiveness there are many side effects (cito- and cilio-toxicity, systemic sympathomimetic effects, rebound-effect, rhinitis medicamentosa). One of the ways to decrease the side effects is the use of combined medication included alpha-2-adrenomimetics and dexpanthenol. The paper is the review of clinical trails on the effectiveness of such a combined therapy and other methods to minimize the side effects of nasal decongestants.

Key words: nasal decongestants, vasoconstrictors, dexpanthenol, xylometazoline.

✉child.lor@yandex.ru

For citation: Polyakov D.P. Harms and benefits of nasal decongestants: ways to decrease the risks. Consilium Medicum. 2015; 17 (11): 94–98.

Обратимая назальная обструкция вследствие отека слизистой оболочки полости носа и увеличения объема, прежде всего нижних носовых раковин, является универсальным патофизиологическим механизмом при практически всех заболеваниях, сопровождающихся ринитом, вне зависимости от их этиологии. Исключение, пожалуй, составляют лишь озола и атрофический ринит. Дифференциальный диагноз отека в полости носа включает аллергический и неаллергический неинфекционный (вазомоторный) риниты, «гипертрофированный носовой цикл», острый вирусный ринит и риносинусит, острый бактериальный риносинусит, хронический риносинусит, медикаментозный ринит, саркоидоз, гранулематоз Веренера (Wegener), синдром Чарджа–Стросса (Churg–Strauss), риносклерому и т.д. [1]. В свою очередь, блок естественных соустьев околоносовых пазух в зоне остиомеатального комплекса и глоточного устья слуховой трубы за счет отека слизистой оболочки является неотъемлемым звеном в развитии синуситов и целого спектра заболеваний среднего уха соответственно. В связи с этим купирование назального отека лежит в основе как лечения широкого спектра заболеваний полости носа, так и профилактики и терапии осложнений со стороны околоносовых пазух и среднего уха. Нельзя недооценивать и связь отека слизистой оболочки полости носа с обонятельными расстройствами. Причиной увеличения объема слизистой оболочки полости носа является как воспаление, так и нарушение вегетативной иннервации. Это подразумевает одновременное участие в патогенезе множества медиаторов: гистамина, фактора некроза опухоли α , лейкотриенов, интерлейкинов, молекул межклеточной адгезии, нейропептидов, эстрогенов, оксида азота и многих других [2].

Подобное разнообразие биологически активных агентов, опосредующих развитие назального отека, исключает возможность его узконаправленной таргетной терапии в той или иной ситуации. Поэтому вплоть до настоящего времени с противоотечной целью широко используются препараты из группы сосудосуживающих средств, или деконгестантов, являющиеся агонистами адреналиновых рецепторов.

Назальные деконгестанты

По способу введения данные препараты делятся на 2 группы: для системного и местного введения [3]. Лекарства 1-й группы не получили распространения в виде монопрепаратов, а чаще используются в составе комбинированных противогриппозных средств. Вторые, местные сосудосуживающие капли и спреи, занимают лидирующие места в рейтингах продаж в аптечной сети во всем мире. Так, в Германии за первый квартал 2015 г. ринологические препараты местного действия по объему рынка уступили лишь анальгетикам, а прирост их продаж по сравнению с аналогичным периодом 2014 г. составил 16,4% [4]. Во Франции назальные деконгестанты заняли 3-е место по частоте использования в детской популяции [5]. В России же, по данным, приводимым профессором А.С.Лопатиным со ссылкой на базу IMS Russia, продажи назальных деконгестантов за 2010 г. составили 221 млн упаковок с общей стоимостью 6,4 млрд рублей. К сожалению, около 1/2 из проданных препаратов составил наиболее токсичный представитель данной группы – нафазолин [3].

Подобную популярность местные сосудосуживающие препараты получили, с одной стороны, в силу крайне высокой эффективности в отношении такого мучительного симптома, как назальная обструкция, и быстроты наступления эффекта, с другой – в связи с общедоступностью и относительной дешевизной этих безрецептурных лекарственных средств. Подобная ситуация делает топические назальные деконгестанты одним из основных инструментов самолечения разнообразной патологии верхних дыхательных путей, а их потребление – абсолютно неконтролируемым.

Отношение к группе топических назальных деконгестантов во врачебной профессиональной среде более противоречиво. Их назначение в качестве не только симптоматической, но и патогенетической терапии при острых риносинуситах и острых средних отитах представляется целесообразным и входит в российские стандарты оказания медицинской помощи при данных нозологиях [6]. Кроме того, местные сосудосуживающие средства с успехом используются при воздушных перелетах у лиц с на-

рушенной барофункцией среднего уха и околоносовых пазух для профилактики развития бароотита и синусита; для обеспечения доставки других местных интраназальных препаратов (например, при аллергическом и вазомоторном ринитах); при разных видах ринологических обследований: передней риноскопии и эндоскопическом осмотре, передней активной риноманометрии и акустической ринометрии [7]. Однако известные побочные эффекты и нежелательные явления, связанные с действием деконгестантов, вызывают и обоснованный негативизм у специалистов. Кроме того, отсутствие крупных доказательных исследований эффективности этих препаратов вылилось в отрицательные выводы обзоров Кокрановской базы данных, не рекомендующие использовать местные сосудосуживающие средства в лечении острых и экссудативных средних отитов и острых риносинуситов у детей [8–10].

Упомянутые побочные эффекты данной группы препаратов включают [2]:

- токсическое действие на мерцательный эпителий с замедлением скорости мукоцилиарного клиренса;
- местное раздражающее действие;
- системные побочные симпатомиметические эффекты: повышение артериального давления, тахикардия, головная боль, расстройство зрения, седативный эффект, бессонница, депрессия, головная боль, сердцебиение;
- отравления препаратами данной группы;
- синдром «рикошета» (или rebound-effect);
- медикаментозный ринит.

Цилиотоксическое действие назальных деконгестантов изучается достаточно давно. В экспериментах показано выраженное снижение частоты биения ресничек в зависимости от препарата и его концентрации. В исследовании *in vitro* T.Hofmann и соавт. (1995 г.) продемонстрировано угнетение мукоцилиарного клиренса при воздействии нафазолина и оксиметазолина. В отличие от этих препаратов ксилометазолин и фенилэфрин не вызывали подобных изменений в культуре клеток мерцательного эпителия [11].

В другом похожем исследовании немецкие ученые проследили зависимость цилиостатического эффекта от концентрации используемого деконгестанта: 0,001% и 0,01% оксиметазолин не влияли на скорость работы цилиарного аппарата, в то время как в концентрации 0,1% препарат вызывал необратимое повреждение ресничек. Действие 0,1% ксилометазолина было частично обратимым. Как ни странно, несмотря на наиболее выраженную системную токсичность, нафазолин во всех исследуемых концентрациях не оказал угнетающего или деструктивного действия на мукоцилиарный транспорт [12].

Тем не менее в последнее время торможение механизма мукоцилиарного транспорта в большей степени связывают не с самим веществом-симпатомиметиком, а с консервантами, входящими в состав препарата – прежде всего бензалкония хлоридом. В рамках того же исследования доказаны необратимая цилиостатическая активность и общий цитотоксический эффект бензалкония даже в минимальных (0,005%) концентрациях.

Кроме того, даже прямое раздражающее действие (в том числе и субъективное ощущение жжения в полости носа) оказывалось значительно сильнее у тех лиц, которые получали оксиметазолин с добавлением бензалкония и достоверно уменьшалось у получавших препарат в чистом виде [7, 13]. Однако это полностью не исключает повреждающего действия самих деконгестантов: на фоне их применения, согласно исследованиям S.Knipring и соавт., отмечаются участки выраженной десквамации эпителия в сочетании с его фрагментарной гипер- и метаплазией [14]. Развитие реактивной гиперемии через несколько часов после аппликации симпатомиметиков заставляет больного все

чаще применять данные препараты, создавая предпосылку к развитию медикаментозного ринита [15].

При этом медикаментозный ринит, развивающийся на фоне длительного использования сосудосуживающих средств, также имеет определенную морфологическую характеристику. Помимо описанных изменений эпителиальной выстилки, она заключается в истончении, «щелях» и «разрывах» базальной мембраны, ультраструктурных изменениях и «бугристости» эндотелия. Непосредственно развитие эффекта «рикошета» связано с тем, что α -адреномиметики при длительном и частом применении угнетают эндогенную продукцию норадреналина, синтезируемого в адренорецепторах, а также вызывают снижение чувствительности к нему гладкой мускулатуры сосудов полости носа. В результате снижение тонуса α -адренергических рецепторов сохраняется на фоне приема этих препаратов спустя длительное время после того, как перестала действовать причина, вызвавшая развитие ринита [7, 16]. Таким образом, патогенез медикаментозного ринита связан как с функциональными нейрогенно-сосудистыми изменениями, так и с конкретными структурными изменениями слизистой оболочки и сосудов.

И наконец, нельзя забывать и о системном действии сосудосуживающих средств для топического интраназального применения. Они могут быть связаны с адсорбцией как вещества из полости носа, так и проглоченной фракции из желудка. Последний механизм прежде всего сопряжен с использованием капель, а не спреев. У лиц с отягощенным преморбидным фоном возможно гипертензивное и аритмогенное действие подобных препаратов, повышение внутриглазного давления и другие симпатомиметические эффекты. В литературе имеет место указание на вероятную связь развития инсульта головного мозга с использованием местных α -адреномиметиков [7, 17]. В педиатрической же практике нередки случаи системного токсического эффекта деконгестантов. В подавляющем большинстве случаев они связаны с приемом производных имидазолина (в первую очередь нафазолина). Клиника подобного отравления может развиваться как при передозировке нафазолина, так и при использовании рекомендованных доз, кратности приема и формы препарата. Она включает систолическую и диастолическую дисфункцию, артериальную гипер- или гипотензию, тахи- или брадикардию, аритмию, угнетение дыхания, возбуждение или угнетение центральной нервной системы и в ряде случаев представляет опасность для жизни [18].

Дети раннего возраста с отравлением нафазолином составляют весомую долю пациентов педиатрических токсикологических и экстренных реанимационных отделений [19]. Кроме того, применение нафазолина в большей степени, чем других деконгестантов, связано с риском развития тяжелой тахифилаксии [7]. В связи с этим на сегодняшний день рекомендуется полностью отказаться от использования нафазолина, особенно в детской практике, отдавая предпочтение препаратом с гораздо меньшим риском системных побочных явлений: ксилометазолину и оксиметазолину (α_2 -адреномиметики). В ряде случаев у детей младшей возрастной группы возможно применение агониста α_1 -адренорецепторов – фенилэфрина – в связи с большим представительством этого класса рецепторов в сосудах полости носа именно в данный период.

Профилактика рисков

Путем профилактики передозировки интраназальных средств является использование спреев с дозирующими помпами, что позволяет стандартизировать количество вводимого вещества и минимизировать проглоченную фракцию и последующее системное резорбтивное действие при всасывании препарата в желудке.

Несомненная эффективность препаратов обсуждаемой фармакологической группы и вместе с этим множество доказанных рисков и нежелательных явлений, развивающихся при их применении, продиктовали поиск веществ, способных нивелировать негативные последствия терапии. Результатом подобных исследований в течение последних двух десятилетий стало создание комбинированных препаратов, включающих помимо деконгестанта химические соединения, оказывающие регенеративное действие на слизистую оболочку полости носа. Среди этих соединений – гиалуроновая кислота, декспантенол, изотонические растворы морской воды.

Наиболее изученным из них в настоящее время остается декспантенол. Он метаболизируется в организме в пантотеновую кислоту, которая, в свою очередь, является составной частью кофермента А и участвует в процессах ацетилирования, углеводном и жировом обмене, в синтезе ацетилхолина, кортикостероидов, порфиринов. Наиболее известными свойствами пантотеновой кислоты являются выраженная стимуляция регенерации кожи и слизистых оболочек, в том числе за счет стимуляции митотической активности, а также увеличение прочности коллагеновых волокон. Ацетилхолин как нейротрансмиттер парасимпатического отдела нервной системы оказывает помимо регенерирующего и метаболического эффектов собственно противовоспалительное действие. В основе восстановления целостности эпителиальной выстилки лежит роль коэнзима А в синтезе мукополисахаридов клеточных мембран. Известно, что любое повреждение кожного покрова или слизистой оболочки сопровождается резким локальным повышением потребности клеток в пантотеновой кислоте.

Зарекомендовав себя в области комбустиологии и дерматологии, декспантенол впервые исследовался при патологии полости носа в начале 1990-х годов. Одной из первых стала экспериментальная работа немецких ученых, оценивших стимулирующее действие данного вещества на поврежденную слизистую оболочку кроликов. После образования стандартного (4 мм) дефекта слизистой оболочки верхнечелюстной пазухи кролика производились традиционные гистологические и 3D-гистоморфологический анализы краев раны в контрольной группе, в группе, получавшей преднизолон системно и декспантенол в виде 5% мази местно, а также в группе топического использования эпидермального фактора роста. Во второй группе (преднизолон + декспантенол) были отмечены выраженное ускорение эпителизации раневой поверхности, а также уменьшение роста грануляций. При этом при использовании эпидермального фактора роста изменений скорости регенерации отмечено не было [20]. Полученные результаты позволили той же группе авторов под руководством W.Hosemann и M.Wigand провести аналогичное клиническое исследование на выборке пациентов (n=22), перенесших эндоскопическую этмоидотомию, и подтвердить эффективность послеоперационного применения мази декспантенола в сочетании с системной глюкокортикостероидной терапией [21].

С появлением водных растворов декспантенола для интраназального введения в рамках проспективного рандомизированного открытого клинического исследования был продемонстрирован равный эффект мази и спрея в отношении скорости мукоцилиарного транспорта, который определялся у добровольцев с помощью сахаринового теста. При одинаковой клинической эффективности форма спрея была признана удобной [22].

Концепция о положительном влиянии декспантенола в виде монопрепарата на работу мерцательного эпителия была подтверждена в дальнейших исследованиях.

Наиболее важным явилось выраженное цитопротективное действие вещества при комбинации с назальными деконгестантами. Так, при воздействии ксилометазолина 0,05% и 0,1% в сочетании с декспантенолом на культуру клеток человеческого амниона *in vitro* имело место достоверное ($p < 0,001$) ускорение клеточного роста по сравнению с лабораторной пробой без декспантенола. В том же исследовании зарегистрировано ускорение частоты биения ресничек в биоптатах слизистой оболочки пациентов, получавших комбинацию препаратов, по сравнению с монотерапией. Аналогичные результаты получены даже в присутствии такого наиболее цито- и цилинотоксичного компонента, как бензалкония хлорид [23]. При этом одновременное (профилактическое) применение предшественника пантотеновой кислоты с деконгестантом оказалось в 2 раза эффективнее, чем последующее назначение декспантенола уже с регенеративной лечебной целью [24].

Компенсация повреждающего действия назальных деконгестантов за счет эффектов пантотеновой кислоты позволяет снизить риск развития синдрома «рикошета» и тем самым медикаментозного ринита. При остром рините использование комбинации ксилометазолин + декспантенол сокращает курс лечения по сравнению с ксилометазолином [25].

Частота развития эффекта «рикошета» среди пациентов с аллергическим ринитом при использовании монопрепарата ксилометазолина и комбинации оксиметазолина с декспантенолом в исследовании V. Jagade Mahan и соавт. (2008 г.) составила 82,98% и 6,25% соответственно [26]. Кроме того, на фоне именно комбинированной терапии пациенты в данном исследовании отмечали уменьшение выраженности таких симптомов аллергического ринита, как чиханье и ринорея – эффекты, нехарактерные для деконгестантов, что, по-видимому, клинически подтверждает противовоспалительные свойства пантотеновой кислоты.

Лечение медикаментозного ринита является еще более сложной или амбициозной задачей, чем его профилактика. Тем не менее в рандомизированном исследовании ученых из Московского научно-практического центра оториноларингологии им. Л.И.Свержевского (Н.Л.Кунельская и соавт., 2013) на основании динамического наблюдения за показателями передней активной риноманометрии доказана эффективность декспантенола в сочетании с изотоническим раствором морской воды в лечении химического повреждения слизистой оболочки полости носа при рините на фоне длительного применения назальных деконгестантов. Кроме того, у больных исследуемой группы зарегистрировано ускорение времени мукоцилиарного транспорта на 27–34% [15]. Вряд ли можно рекомендовать лечение «зависимости» от топических симпатомиметиков симпатомиметиками. Однако при консервативном лечении медикаментозного ринита с использованием интраназальных глюкокортикостероидов [7] целесообразной представляется замена привычного деконгестанта его сочетанием с декспантенолом на этапе от старта основной терапии до отказа пациента от использования сосудосуживающих средств (как правило, не менее 1–2 нед).

Помимо работ в области терапии острого, аллергического и медикаментозного ринита несколько коллективов авторов сообщают об успехе лечения хронического ринита с обильным коркообразованием (rhinitis sicca) с использованием комбинированного препарата на основе декспантенола [27].

В литературе также описан опыт применения сочетания ксилометазолина и декспантенола в послеоперационном периоде после эндоназальных хирургических вмешательств: эффективность данной комбинации, оцененная по снижению суммарного сопротивления полости носа, статистически достоверно превосходила таковую при монотерапии ксилометазолином [28].

Появление в России нового комбинированного препарата (ксилометазолин + декспантенол) СептаНазал® компании «КРКА» (Словения) открывает для наших врачей возможности снижения риска побочных эффектов при купировании назальной обструкции у пациентов разных возрастных групп, поскольку препарат выпускается в двух формах – для детей и взрослых. Повышение профиля безопасности при применении СептаНазала определяется не только его составом, где в качестве сосудосуживающего средства взят ксилометазолин как наиболее безопасный представитель фармакологической группы и добавлен декспантенол, но и тем, что препарат является назальным спреем и не содержит консервантов, в том числе бензалкония хлорида. Стерильность доставки достигается использованием в СептаНазале инновационного вакуумного механизма с двойной защитой, обеспечивающего стерильность без консервантов даже после вскрытия упаковки (см. рисунок). Согласно инструкции по применению препарат рекомендуется принимать короткими курсами: курс для детей – не более 7 дней, для взрослых – не более 5 дней, что дополнительно снижает риск развития нежелательных и побочных эффектов. В рандомизированном открытом многоцентровом исследовании в параллельных группах, где сравнивался СептаНазал® с аналогом у 160 пациентов с острой заложенностью носа (по 80 пациентов в каждой группе сравнения), не было зарегистрировано ни одного побочного эффекта (данные компании «КРКА»). Длительность лечения в данном исследовании составила 5 дней, что было достаточным для купирования назальной обструкции у большинства пациентов, как по субъективным данным (ВАШзн), так и по данным передней активной риноманометрии. Дополнительно оценивали безопас-



ность применения еще в течение 6 дней, в течение которых также не зарегистрировано ни одного случая побочных эффектов.

Таким образом, использование комбинированных препаратов, содержащих в своем составе α_2 -адреномиметики и декспантенол, отказ от использования цилиотоксичных вспомогательных веществ-консервантов (бензалкония хлорид) в сочетании с современными механизмами доставки во многом нивелируют «классические» побочные действия местных сосудосуживающих средств, повышая эффективность и безопасность терапии практически всех

Пути минимизации нежелательных явлений и побочных эффектов назальных деконгестантов		
Нежелательные явления/побочные эффекты назальных деконгестантов	Способ минимизации	Ссылки
Цитотоксическое, раздражающее действие	Изъятие бензалкония хлорида	[12, 13]
	Декспантенол	[23]
Цилиотоксический эффект	Использование меньших концентраций деконгестанта	[12]
	Преимущество ксилометазолина над оксиметазолином	[11]
	Изъятие бензалкония хлорида	[12]
	Декспантенол	[15, 23]
Системный симпатомиметический эффект, отравление	Отказ от использования производных имидазолина (нафазолин)	[18, 19]
	Применение ксилометазолина, оксиметазолина	[18, 19]
	Соблюдение предписаний	[18, 19]
	Использование формы дозированного спрея (минимизация проглоченной фракции)	–
Синдром «рикошета», медикаментозный ринит	Декспантенол	[15, 25]
	Сокращение сроков терапии	[25]
	Отказ от использования производных имидазолина (нафазолин)	[7]

видов ринита (см. таблицу). Тем не менее назначение данной группы препаратов по-прежнему требует ответственного подхода: необоснованно длительные курсы, отказ от соблюдения рекомендуемых возрастных кратности и концентраций непозволительны. Несмотря на уже имеющуюся доказательную базу, требуются дальнейшие, еще более крупные, исследования по оптимизации применения назальных деконгестантов.

Литература/References

- Stewart M, Ferguson BJ, Fromer L. Epidemiology and burden of nasal congestion. *Int J Gen Med* 2010; 3: 37–45.
- Naclerio RM, Bachert C, Baraniuk JN. Pathophysiology of nasal congestion. *Int J Gen Med* 2010; 3: 47–57.
- Лопатин А.С. Назальные деконгестанты: старые препараты и новые формы. *Доктор.ру*. 2011; 6 (65): 17–23. / Lopatin A.S. Nazal'nye dekonjestanty: starye preparaty i novye formy. *Doktor.ru*. 2011; 6 (65): 17–23. [in Russian]
- <http://www.imshealth.com>
- Bénard-Larivière A, Jové J, Lassalle R et al. Drug use in French children: a population-based study. *Arch Dis Child* 2015. pii: archdischild-2014-307224
- <http://glav-otolar/documents>
- Лопатин А.С. Ринит. М.: Литтерра, 2010. / Lopatin A.S. Rinit. M.: Litterra, 2010. [in Russian]
- Shaikh N, Wald ER. Decongestants, antihistamines and nasal irrigation for acute sinusitis in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 10: CD007909.
- Coleman C, Moore M. Decongestants and antihistamines for acute otitis media in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 3: CD001727.
- Griffin G, Flynn CA. Antihistamines and/or decongestants for otitis media with effusion (OME) in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 9: CD003423.
- Hofmann T, Wolf G, Koidl B. In vitro studies of the effect of vasoconstrictor nose drops on ciliary epithelium of human nasal mucosa. *Laryngorhinootologie* 1995; 74 (9): 564–7.
- Mickenhagen A, Siefer O, Neugebauer P, Stennert E. The influence of different alpha-sympathomimetic drugs and benzalkoniumchlorid on the ciliary beat frequency of in vitro cultured human nasal mucosa cells. *Laryngorhinootologie* 2008; 87 (1): 30–8.
- Graf P, Hallen H. Effect on the nasal mucosa of long-term treatment with oxymetazoline, benzalkonium chloride, and placebo nasal sprays. *Laryngoscope* 1996; 106 (5 Pt 1): 605–9.
- Knipping S, Holzhausen HJ, Riederer A, Bloching M. Ultrastructural changes in human nasal mucosa in rhinitis medicamentosa. *HNO* 2006; 54 (10): 742–8.
- Кунельская Н.Л., Царапкин Г.Ю., Артемьев М.Е. и др. Консервативное лечение химического повреждения. *Медицинский совет*. 2013; 3: 63–4. / Kunel'skaia N.L., Tsarapkin G.Iu., Artem'ev M.E. i dr. Konservativnoe lechenie khimicheskogo povrezhdeniia. *Meditinskii sovet*. 2013; 3: 63–4. [in Russian]
- Proctor DW, Adams GK. Physiology and pharmacology of nasal function and mucous secretion. *Pharmacol Ther Bull* 1976; 2: 493–509.
- Montalban J, Ibanez L, Rodriguez C et al. Cerebral infarction after excessive use of nasal decongestants. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989; 52: 541–3.
- Wenzel S, Sagowski C, Laux G et al. Course and therapy of intoxication with imidazole derivative naphazoline. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2004; 68 (7): 979–83.
- Калашникова О.В., Челпаченко О.Е. Клинико-лабораторная характеристика отравлений топическими деконгестантами у детей. *Вестн. ОГУ*. 2013; 9 (158): 96–9. / Kalashnikova O.V., Chelpachenko O.E. Kliniko-laboratornaia kharakteristika otravlenii topicheskimi dekonjestantami u detei. *Vestn. OGU*. 2013; 9 (158): 96–9. [in Russian]
- Hosemann W, Göde U, Länger F, Wigand ME. Experimental studies of wound healing in the paranasal sinuses. II. Spontaneous wound healing and drug effects in a standardized wound model. *HNO* 1991; 39 (2): 48–54.
- Hosemann W, Wigand ME, Göde U et al. Normal wound healing of the paranasal sinuses: clinical and experimental investigations. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1991; 248 (7): 390–4.
- Verse T, Klöcker N, Riedel F et al. Dexpanthenol nasal spray in comparison to dexpanthenol nasal ointment. A prospective, randomised, open, cross-over study to compare nasal mucociliary clearance. *HNO* 2004; 52 (7): 611–5.
- Klocker N, Verse T, Rudolph P. The protective effect of dexpanthenol in nasal sprays and ciliary-toxic studies in vitro. *Laryngorhinootologie* 2003; 82 (3): 177–82.
- Klocker N, Rudolph P, Verse T. Evaluation of protective and therapeutic effect of dexpanthenol on nasal decongestants and preservatives: results of cytotoxic studies in vitro. *Am J Rhinol* 2004; 18 (5): 315–20.
- Kehrl W, Sonnemann U, Dethlefsen U. Advance in therapy of acute rhinitis – comparison of efficacy and safety of xylometazoline in combination xylometazoline-dexpanthenol in patients with acute rhinitis. *Laryngorhinootologie* 2003; 82 (4): 266–71.
- Jagade Mahan V, Langade Deepak G, Pophale Rupesh R, Prabhu Arun. Oxymetazolin and dexpanthenol in nasal congestion. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008; 60: 393–7.
- Kehrl W, Sonnemann U. Dexpanthenol nasal spray as an effective therapeutic principle for treatment of rhinitis sicca anterior. *Laryngorhinootologie* 1998; 77 (9): 506–12.
- Kehrl W, Sonnemann U. Improving wound healing after nose surgery by combined flvinstriation of xylometazoline and dexpanthenol. *Laryngorhinootologie* 2000; 79 (3): 151–4.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Поляков Дмитрий Петрович – канд. мед. наук, вед. науч. сотр., зав. детским отд-нием ФГБУ НКЦО. E-mail: child.lor@yandex.ru

Односторонняя глухота: пути решения

Е.А.Левина[✉], С.В.Левин, В.Е.Кузовков, С.В.Асташенко, С.Б.Сугарова

ФГБУ Санкт-Петербургский НИИ уха, горла, носа и речи Минздрава России. 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9

Цель работы – обобщение современных данных литературы о распространенности, этиологии, психоакустических особенностях восприятия речи, локализации звука у пациентов с односторонней глухотой. Проанализирована эффективность современных методов реабилитации данной патологии, таких как слуховые аппараты системы Contralateral Routing Of Signals (CROS), имплантируемые слуховые аппараты костной проводимости (ИСА КП). Нами был проведен ряд исследований, оценивавших разборчивость речи в тишине и в шуме у 10 пациентов с односторонней глухотой, пользующихся системой ИСА КП и CROS. Наибольший процент разборчивости речи как в условиях шума (81%), так и в тишине (98%) был выявлен при использовании пациентами аудиопроцессора ИСА КП. Подчеркнута роль кохлеарной имплантации в реабилитации пациентов данной категории. Использование слуховых аппаратов CROS, ИСА КП доказанно улучшает звуковосприятие со стороны глухого уха. Обзор зарубежной литературы показал значительное улучшение локализации звука у пациентов с кохлеарным имплантом при односторонней глухоте по сравнению с системами CROS и ИСА КП.

Ключевые слова: кохлеарная имплантация, имплантируемый слуховой аппарат, психоакустика, реабилитация.

✉xramoval@gmail.com

Для цитирования: Левина Е.А., Левин С.В., Кузовков В.Е. и др. Односторонняя глухота: пути решения. Consilium Medicum. 2015; 17 (11): 99–102.

Unilateral deafness: solutions

E.A.Levina[✉], S.V.Levin, V.E.Kuzovkov, S.V.Astashchenko, S.B.Sugarova

Saint Petersburg Institute of ear, nose and throat and speech of the Ministry of Health of the Russian Federation. 190013, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. Bronnitskaia, d. 9

The aim of this research- the study of modern literature data on the prevalence, etiology, psycho-acoustic features of speech perception, sound localization in patients with single-sided deafness. Analyzed the effectiveness of modern methods of rehabilitation of this disease – such as hearing aids system CROS, bone conduction implants, cochlear implant. We carried out studies measuring speech intelligibility in quiet and in noise in 10 patients with unilateral deafness using the system implant bone conduction and CROS. The highest percentage of speech intelligibility in noisy environments (81%) and in silence (98%) was detected when using the audio processor implant bone conduction. The role of cochlear implantation in the rehabilitation of patients in this category. The use of hearing aids CROS, bone conduction implants proved improves sound reproduction from a deaf ear. Review of foreign literature has shown a significant improvement of sound localization in patients with cochlear implant in unilateral deafness, compared with the CROS system and the bone conduction implant.

Key words: cochlear implants, bone conduction implant, psychoacoustics, rehabilitation.

✉xramoval@gmail.com

For citation: Levina E.A., Levin S.V., Kuzovkov V.E. et al. Unilateral deafness: solutions. Consilium Medicum. 2015; 17 (11): 99–102.

Полная односторонняя глухота (unilateral hearing loss – UHL) – заболевание, характеризующееся глубокой потерей слуха (более 90 дБ) на одной стороне и нормальным слухом (менее 20 дБ) на противоположном ухе. Достоверные данные о числе людей с такой патологией в России отсутствуют. В США, например, ежегодно диагностируется более 5 тыс. новых случаев UHL. Согласно данным американских исследователей, ежегодно выявляются около 700 детей с односторонней тугоухостью на 1 млн новорожденных. По данным J.Shargogodsky (2003 г.), в Великобритании зарегистрировано около 9 тыс. случаев односторонней глухоты [1].

По данным литературы, наиболее частыми причинами односторонней глухоты являются:

- врожденная патология, аномалии развития;
- острая сенсоневральная тугоухость (в том числе как следствие заболеваний сердечно-сосудистой системы);
- менингит;
- невринома слухового нерва;
- отосклероз;
- хронические заболевания среднего уха;
- инфекционные заболевания (тиф, грипп, скарлатина, корь, эпидемический паротит);
- травмы уха (в том числе акустические и баротравмы), травмы головы, шейного отдела позвоночника [2–4].

Следует отметить, что зачастую односторонняя глухота является следствием поражения периферического отдела слухового пути, не затрагивающего центральные отделы слуховой системы.

До недавнего времени считалось, что односторонняя глухота не является нарушением, создающим значительные трудности для пациента и, следовательно, не подлежит обязательной коррекции. Люди с односторонней глухотой обычно хорошо разбирают речь в тишине, в разговоре с одним собеседником. Однако в последние годы в

иностранный литературе появилось большое число исследований, убедительно демонстрирующих трудности, с которыми сталкиваются пациенты с односторонним снижением слуха. В связи с этим у пациентов с односторонней глухотой возникают проблемы:

- с определением источника звука в пространстве;
- с восприятием разборчивости речи в шумной обстановке, при разговоре с несколькими собеседниками, в помещениях с повышенной реверберацией (эхо);
- в восприятии звуков, поступающих со стороны глухого уха;
- в способности локализовать звуки из-за эффекта «тени головы»;
- в способности выделять целевые звуки из фонового шума;
- в восприятии музыки;
- с субъективным ушным шумом и вестибулярными расстройствами [5].

Исследования S.Kamal (2012 г.) показали, что 39% людей с односторонней глухотой считают, что им стало гораздо труднее работать, а 25% опрошенных были вынуждены оставить работу [5]. Пациенты часто предъявляли жалобы на неуверенность, чувство одиночества и социальную изоляцию [5, 6].

У детей одностороннее снижение слуха может приводить к снижению успеваемости и поведенческим проблемам, 12–60% таких пациентов нуждаются в дополнительных занятиях в школе, около 22–35% детей вынуждены обучаться в специализированных классах [5, 6].

Для того чтобы разобраться в механизме проявления таких нарушений, необходимо более подробно рассмотреть отличия бинаурального и моноаурального слуха. Наиболее важными преимуществами бинаурального слуха являются:

- локализация звуковых сигналов как от одиночных, так и от множественных источников, что позволяет фор-

мировать пространственную перспективу и оценивать пространственное звуковое поле (например, в помещении);

- разделение сигналов, приходящих от разных звуковых источников из разных точек пространства;
- выделение сигналов выбранного звукового источника на фоне других звуковых сигналов, например выделение прямого звука на фоне реверберирующих сигналов в помещении; выделение речи на фоне шумов.

К числу основных свойств бинаурального слуха можно отнести: пространственную локализацию, бинауральное суммирование громкости, бинауральную демаскировку, бинауральные бienia и слияние звуков [5, 7, 8].

Пространственная разнесенность двух ушных раковин (слуховых «приемников») и экранирующее влияние головы и торса за счет дифракционных эффектов приводят к значительным различиям между сигналами, поступающими в правое и левое ухо, что обеспечивает процесс локализации источника звука в пространстве [5]. Непосредственно процесс локализации звука представлен тремя психоакустическими факторами:

- временным (Interaural Time Difference – ITD) – возникающим из-за несовпадения по времени моментов прихода одинаковых фаз звука к левому и правому уху;
- интенсивностным (Interaural Intensity Difference – IID) – возникающим из-за неодинаковой величины интенсивностей звуковой волны вследствие дифракции ее вокруг головы и образования «акустической тени» со стороны, обратной источнику звука;
- спектральным (Interaural Level Differences – ILDs) – возникающим из-за разницы в спектральном составе звуков, воспринимаемых левым и правым ухом, вследствие неодинакового экранирующего влияния головы и ушных раковин на низкочастотные и высокочастотные составляющие сложного звука [8].

В психоакустике различают горизонтальную (азимутальную), вертикальную локализацию звука и локализацию по глубине. Горизонтальная локализация звука наиболее развита у человека. Слуховая система человека способна дифференцировать изменения от 3° в горизонтальной плоскости. Низкие звуковые частоты имеют длину волны больше, чем диаметр головы, поэтому они огибают голову, поступающая в ухо, расположенное дальше (дифракция). Однако звуки высокой частоты имеют длину волны меньше, чем диаметр головы, поэтому они «блокируются» на пути к уху. Это явление носит название «акустическая тень головы». Таким образом, уменьшается интенсивность звука, поступающего в ухо, расположенное дальше от источника звука. Важен так же и спектральный состав сигнала: например, если звук, приходящий под углом 90°, содержит как низкочастотные, так и высокочастотные составляющие, то в спектре звука, действующего на дальнее ухо, высокочастотных составляющих будет меньше, так как на этих частотах скажется теневое действие головы [8].

Способность к вертикальной локализации звука развита у человека значительно слабее, чем к горизонтальной. Она составляет 10–15° (по сравнению с 3° в горизонтальной плоскости) [8]. Если звуковые сигналы подавать через наушники, то ушные раковины оказываются прижатыми к голове. Поскольку такая ситуация для центральных слуховых центров является неестественной, человек теряет способность производить локализацию в пространстве, ощущая звук «внутри головы». Это свойство называется латерализацией и служит причиной значительной утомляемости людей, долгое время работающих в наушниках [8].

По данным S.Kamal и соавт. (2012 г.), анализ порогов слышимости, выполненный при моноауральном и бинауральном восприятии, показал, что уровень слуховых порогов при бинауральном восприятии сигналов (синус, речь,

шум, музыка) ниже, чем при моноауральном [5]. Интенсивность звука для достижения порога слышимости при восприятии звука двумя слуховыми приемниками ниже на 3 дБ, т.е. нужно создать в 2 раза большую акустическую мощность, чтобы звуковой сигнал, находящийся на пороге слышимости при бинауральном восприятии, услышать при переходе на моноауральный слух [5, 6, 8]. Таким образом, наличие двух «слуховых приемников» позволяет услышать значительно более тихие звуки, что имеет существенное значение для оценки окружающего звукового пространства. Результаты, полученные в разных исследованиях, позволяют считать, что при бинауральном слухе дифференциальная чувствительность по интенсивности выше в 1,65 раза, по частоте – в 1,44 раза, чем при моноауральном [5, 6, 7]. Таким образом, наличие двух слуховых приемников позволяет услышать более тонкое различие звуков по высоте и по громкости [5, 6]. Несмотря на то, что в обычных условиях в оба уха звуки поступают с определенным различием во времени, по интенсивности и спектру, мы воспринимаем один слуховой образ. Бинауральное слияние речи, например, выявляется, когда в одно ухо поступают только высокочастотные компоненты речевого звука, а в другое – только низкочастотные. Несмотря на то, что ни одно ухо не получает достаточной информации для распознавания речевого сигнала, получаемый в результате бинаурального слияния слуховой образ позволяет понять речь.

Диагностика односторонней глухоты в большинстве случаев не представляет трудности. При проведении тональной аудиометрии важно использовать адекватные уровни маскировочного шума на слышащее ухо. При предъявлении недостаточного уровня маскировки результаты диагностики могут быть значительно искажены. Обследование маленьких детей при подозрении на снижение слуха должно основываться на объективных методах исследования (регистрация коротколатентных вызванных потенциалов, стационарных потенциалов мозга).

Современные возможности реабилитации

Перед тем как приступить к выбору возможных способов реабилитации пациентов, страдающих односторонней глухотой, необходимо провести полную дифференциальную диагностику заболевания.

Так как односторонняя глухота может быть проявлением общесоматической патологии, в комплекс обследования пациентов необходимо включить магнитно-резонансную томографию головного мозга, сосудов головного мозга, слухового нерва (например, в программе 3D Fiesta), компьютерную томографию височных костей, дуплексное сканирование брахиоцефальных сосудов, рентгенографию шейного отдела позвоночника, развернутый биохимический анализ крови, при необходимости консультации смежных специалистов (невролога, кардиолога, эндокринолога) [3]. Лечебные мероприятия при сенсоневральной глухоте в большинстве случаев могут быть эффективны лишь в остром периоде заболевания (до 3 нед) [3]. Схема лечения острой сенсоневральной тугоухости должна включать в себя, по возможности, устранение этиологического фактора, лечение фоновых заболеваний, медикаментозную терапию с использованием глюкокортикоидов, антигипоксантов, антиоксидантов, корректоров митохондриального метаболизма. Кроме того, хорошо зарекомендовали себя разные виды физиотерапевтического лечения, иглорефлексотерапия, гирудотерапия, психотерапия. Существующая базовая схема корректируется в каждом конкретном случае с учетом этиологии, клинического течения и наличия фоновых заболеваний [3].

Наиболее эффективным методом реабилитации пациентов с односторонней глухотой является слухопротезирование. Чаще всего используется передача звука со сторо-

ны глухого уха в слышащее ухо путем костного или воздушного звукопроводения [6, 9, 10–12]. В мировой практике при слухопротезировании односторонней тугоухости используются следующие виды систем: CROS-системы (Contralateral Routing Of Signals – CROS), импланты костной проводимости, а в последние годы и кохлеарная имплантация [5–7, 9, 10, 12, 13].

CROS-системы

Одним из наиболее популярных неинвазивных методов слухопротезирования пациентов с односторонней глухотой является метод контралатерального направления сигналов через слуховой аппарат воздушной проводимости. Существует большое разнообразие форм CROS слуховых аппаратов – в оправе очков, заушных и внутриушных, глубококанальные слуховые аппараты (CIC-слуховые аппараты), при этом микрофон находится только с одной стороны. Звук улавливается только передающим – спутниковым – микрофоном, который находится со стороны глухого уха, и передается проводным или беспроводным способом (в виде FM-сигнала) в противоположное, нормально слышащее ухо (принимающая сторона) [11]. При этом человек получает возможность лучше воспринимать звуки и речь со стороны глухого уха. Также разработана транскраниальная система CROS – T-CROS. Она основана на практическом отсутствии межужной «аттенюации» костнопроведенных сигналов [11]. На стороне глухого уха размещают сверхмощный внутриушной или заушный слуховой аппарат воздушного звукопроводения, а в ушной вкладыш встроен костный датчик, передающий механическую энергию по кости черепа к противоположной улитке [11]. Обычно звуковой сигнал передается по проводам или беспроводным путем с использованием амплитудно- или частотно-модулированных радиоволн. Это помогает улавливать и понимать речь и другие звуки, поступающие со стороны глухого уха [10, 13]. Слуховым аппаратам данной системы присущ и ряд принципиальных ограничений и недостатков:

- Классические слуховые аппараты системы CROS работают по принципу воздушной проводимости, что может исказить сигнал, ухудшая качество звука.
- При использовании системы T-CROS для передачи сигнала необходимой мощности без эффекта «обратной связи» необходимо герметично установить слуховой аппарат в слуховом проходе. На практике это условие трудно выполнимо, особенно при движении нижней челюсти (при жевании, зевании, разговоре).
- Канальные и CIC-аппараты более уязвимы (при попадании ушной серы, отделяемого из наружного слухового прохода) [10–12].

Имплантируемые слуховые аппараты костной проводимости

Имплантируемые слуховые аппараты костной проводимости (ИСА КП) представляют собой устройства, состоящие из двух частей – имплантируемой (опоры), которая устанавливается в височную кость на стороне глухого уха пациента, и аудиопроцессора. Данные устройства обеспечивают передачу звука посредством костной проводимости [9, 10, 12, 13]. Изначально ИСА КП использовались для лечения пациентов с кондуктивной и/или смешанной формами тугоухости, а с 2002 г. FSO одобрено использование этих устройств при односторонней глухоте [6, 12, 13]. У пациентов с односторонней глухотой система импланта размещается на стороне глухого уха, при этом звук по кости черепа передается в сторону нормально слышащего уха. Преимуществом живляемых систем костной проводимости по сравнению с традиционными слуховыми аппаратами костной проводимости являются передача звука с более высокой четкостью, решение проблемы эффекта

«акустической тени головы», возможность использования при атрезии наружного слухового прохода, хроническом воспалительном процессе в наружном и среднем ухе [6, 9, 10, 12–14].

На базе ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ уха, горла, носа и речи» с 2008 по 2013 г. нами был проведен ряд исследований, оценивавших разборчивость речи в тишине и в шуме у 10 пациентов с односторонней глухотой, которым были установлены импланты костной проводимости. Исследование проводилось в три этапа: сравнивалась разборчивость речи до операции без слухопротезирования; с использованием CROS-системы, с использованием аудиопроцессора импланта костной проводимости. Пациенту предъявлялось 20 предложений при трех разных фиксированных соотношениях сигнал/шум, при этом сигнал был направлен в глухое ухо, а шум – в слышащее. Затем данные анализировались, оценивалась разборчивость речи в зависимости от условий исследования (см. таблицу).

Таким образом, согласно данным, приведенным в таблице, наибольший процент разборчивости речи как в условиях шума (81%), так и в тишине (98%) был выявлен при использовании пациентами аудиопроцессора ИСА КП.

В то же время следует отметить, что системы ИСА КП и CROS обеспечивают лишь односторонний ввод сигналов в центральную слуховую систему [15]. Для решения проблемы эффекта «акустической тени головы» при настройке имплантированной системы усиливают высокочастотный компонент сигнала, так как именно проведение высоких частот снижается в первую очередь [15].

Традиционно использование кохлеарной имплантации рекомендовалось лишь пациентам с двусторонней глухотой или с глубокой потерей слуха [5, 6, 16]. Считалось, что использование системы кохлеарного импланта при односторонней глухоте может лишь затруднить восприятие слышащим ухом. Кроме этого, возможности речевых процессоров постоянно совершенствуются и технические данные современных устройств значительно превосходят предыдущие поколения. Важно подчеркнуть, что другие методы терапии при односторонней глухоте основываются на использовании слуховой функции контралатерально, не заменяя структур внутреннего уха со стороны тугоухости [5, 6, 16, 17]. Из всех существующих на сегодняшний день технологий лишь кохлеарный имплант обеспечивает восприятие двумя «слуховыми датчиками» при односторонней глухоте [5]. S.Arndt (2011 г.) оценивал восприятие речи при односторонней глухоте у 20 пациентов с CROS- и ИСА КП-системами и кохлеарным имплантом (через 1 год после оперативного вмешательства) [15]. Пациенты отмечали значительное улучшение восприятия речи при предъявлении сигнала со стороны импланта, а шума – в противоположное ухо [15]. Результаты свидетельствовали о значительном улучшении восприятия речи и локализации звуков в пространстве у пациентов, использующих кохлеарный имплант, по сравнению с обследуемыми без каких-либо устройств и использующими CROS- и ИСА КП-системы [5, 6, 15, 16]. По результатам Фрайбургского теста односложных слов разборчивость речи улучшалась при бинауральном слухе по сравнению с монофоническим на 3,8, 7,5 и 11,9% при соотношении сигнал/шум 15, 5, 0 дБ соответственно [11, 18]. Отмечалось улучшение разборчивости речи на 4,6 и 6,3% при соотношении сигнал/шум 0 и 5 дБ соответственно [5, 15–18]. В оториноларингологической клинике Ганноверского медицинского университета кохлеарная имплантация проведена 19 пациентам с односторонней глухотой. Разработана программа слуховых упражнений для MP3-плеера и аудиокабеля, обеспечивающих прямую связь с процессором [18]. Программа упражнений направлена на развитие слуховых навыков, различения музыкальных инструментов, понимания

Результаты проведения речевой аудиометрии в свободном звуковом поле у пациентов с ИСА КП, слуховым аппаратом и без слухового аппарата			
	Данные речевой аудиометрии, соотношение сигнал/шум		
	10 дБ SNR, %	5 дБ SNR, %	0 дБ SNR, %
Без слухового аппарата и аудиопроцессора ИСА КП	94	72	44
Со слуховым аппаратом системы CROS	95	83	74
С аудиопроцессором ИСА КП	98	95	90

Примечание. SNR – отношение сигнал/шум.

гласных и согласных, понимания слов и фраз, а также распознавания речи в шуме. Пользователи систем кохлеарной имплантации с односторонней глухотой демонстрируют хорошие результаты уже после первой настройки. Понимание числительных составляет 96%, основные односложные слова понимаются на 42%. Для фразового теста в тишине достигается в среднем примерно 70% понимание, а для речи в шуме – 14% [5, 15–18].

Заключение

В заключение хотелось бы подчеркнуть важность своевременной диагностики и раннего начала реабилитационных мероприятий у пациентов с односторонней глухотой. Отсутствие реабилитации при односторонней глухоте неизбежно отражается на качестве жизни пациента, социальной адаптации и, в ряде случаев, на его профессиональной деятельности. Использование слуховых аппаратов CROS, ИСА КП доказанно улучшает звуковосприятие со стороны глухого уха. Обзор зарубежной литературы показал значительное улучшение локализации звука у пациентов с кохлеарным имплантом при односторонней глухоте по сравнению с CROS и ИСА КП-системами. Были получены результаты, демонстрирующие значительное улучшение восприятия речи в шуме у пациентов с кохлеарным имплантом по сравнению с другими методами реабилитации [5, 7, 16, 18]. Эти улучшения согласуются с аналогичными исследованиями, доказывающими улучшение восприятия речи и локализации звука у пациентов после двусторонней кохлеарной имплантации по сравнению с пациентами после односторонней кохлеарной имплантации [5, 6, 15, 18]. Возможно, подобный эффект связан с тем, что из всех существующих на сегодняшний день технологий лишь кохлеарный имплант обеспечивает восприятие двумя «слуховыми датчиками» при односторонней глухоте [5, 8, 9, 15–18]. Пациенты после кохлеарной имплантации при односторонней глухоте отмечают улучшение восприятия речи в шуме, в сложных акустических условиях (при реверберации), улучшение восприятия музыки – т.е. улучшение качества жизни в целом. Учитывая такие обнадеживающие результаты, дальнейшее исследование односторонней глухоты в качестве нового показателя для проведения кохлеарной имплантации, безусловно, оправданно.

Литература/References

- Shargorodsky J, Curhan SG, Curhan GC, Eavey R. Change in prevalence of hearing loss in US adolescents. *JAMA* 2010; 304 (7): 772–8.
- Альтман Я.А., Таварткиладзе Г.А. Руководство по аудиологии М.: ДМК Пресс, 2003. / Altman Ya.A., Tavartkiladze G.A. Rukovodstvo po audiologii M.: DMK Press, 2003. [in Russian]
- Левина Е.А. Сенсоневральная тугоухость – общие принципы медикаментозного подхода. *Consilium Medicum* 2013; 15 (11): 64–7. / Levina E.A. Sensonevral'naya

- tugoukhost' – obshchie printsipy medikamentoznogo podkhoda. *Consilium Medicum* 2013; 15 (11): 64–7. [in Russian]
- Кузовков В.Е., Янов Ю.К., Левин С.В. Аномалии развития внутреннего уха и кохлеарная имплантация. *Рос. оторинолар.* 2009; 2: 102–7. / Kuzovkov V.E., Yanov Yu.K., Levin S.V. Anomalii razvitiia vnutrennego ukha i kokhlearnaia implantatsiia. *Ros. otorinol.* 2009; 2: 102–7. [in Russian]
- Kamal SM, Robinson AD, Diaz RC. Cochlear implantation in single-sided deafness for enhancement of sound localization and speech perception. *Curr Opin Otolaryngology Head Neck Surg* 2012; 20 (5): 393–7.
- Dimmelow KL, Fitzgerald O'Connor A, Johnson IJ, McKinney C. Hear the other side – a report on Single Sided Deafness Entific. *Medical Systems Newcastle*, 2003.
- Mertens G, Kleine Punte A, De Ridder D, van de Heyning P. Tinnitus in a single-sided deaf ear reduces speech reception in the nontinnitus ear. *Otol Neurotol* 2013; 34 (4): 662–6.
- Алдошина И.А. Основы психоакустики. *Звукорежиссер.* 2000; 2 (10). / Aldoshina I.A. Osnovy psikhoakustiki. *Zvukorezhisser.* 2000; 2 (10). [in Russian]
- Астащенко С.В., Аникин И.А., Кузовков В.Е., Карапетян Р.В. Реабилитация пациентов с хроническим гнойным средним отитом, перенесших радикальную операцию на среднем ухе, в современных условиях. *Рос. оторинолар.* 2011; 4: 22–7. / Astashchenko S.V., Anikin I.A., Kuzovkov V.E., Karapetian R.V. Reabilitatsiia patsientov s khronicheskim gnoynym srednim otitom, perenesshikh radikal'nuu operatsiiu na srednem ukhe, v sovremennykh usloviakh. *Ros. otorinol.* 2011; 4: 22–7. [in Russian]
- Астащенко С.В., Сугарова С.Б., Левин С.В. Имплантируемый слуховой аппарат костной проводимости в реабилитации пациентов с тугоухостью высокой степени. *Рос. оторинолар.* 2014; 2: 6–10. / Astashchenko S.V., Sugarova S.B., Levin S.V. Implantiruemyi slukhovoii apparat kostnoi provodimosti v reabilitatsii patsientov s tugoukhost'iu vysokoi stepeni. *Ros. otorinol.* 2014; 2: 6–10 [in Russian]
- Valente M, Fabry DA, Potts LG. Recognition of speech in noise with hearing aids using dual microphones *J Am Acad Audiol* 1995; 6 (6): 440–9.
- Christensen L, Richter G, Dornhoffer JL. Update on bone-anchored hearing aids in pediatric patients with profound unilateral sensorineural hearing loss. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2010; 136 (2): 175–7.
- Сугарова С.Б. Оценка качества жизни у пациентов после установки имплантируемых слуховых систем. *Рос. оторинолар.* 2014; 1: 202–6. / Sugarova S.B. Otsenka kachestva zhizni u patsientov posle ustanovki implantiruemykh slukhovykh sistem. *Ros. otorinol.* 2014; 1: 202–6. [in Russian]
- Сугарова С.Б., Диаб Х.М., Астащенко С.В. Анатомические особенности окна улитки применительно к вибропластике и кохлеарной имплантации. *Рос. оторинолар.* 2012; 5: 121–6. / Sugarova S.B., Diab Kh.M., Astashchenko S.V. Anatomicheskie osobennosti okna ulitki primenitel'no k vibroplastike i kokhlearnoi implantatsii. *Ros. otorinol.* 2012; 5: 121–6. [in Russian]
- Arndt S, Aschendorff A, Laszig R et al. Comparison of pseudobinaural hearing to real binaural hearing rehabilitation after cochlear implantation in patients with unilateral deafness and tinnitus. *Otol Neurotol* 2011; 32 (1): 39–47.
- Arts RJ, George EL, Stokroos JR, Vermeire K. Cochlear implantation as a durable tinnitus treatment in single-sided deafness. *Head Neck Surg* 2012; 20 (5): 398–403.
- Hochmair-Desoyer I, Schulz E, Moser L, Schmidt M. The HSM sentence test as a tool for evaluating the speech understanding in noise of cochlear implant users. *Am J Otol* 1997; 18 (6): 83.
- Jacob R, Mueller JJ. Preliminary speech recognition results after cochlear implantation in patients with unilateral hearing loss: a case series. *J Med Case Report* 2011; 5: 343.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Елена Алексеевна Левина – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. диагностики и реабилитации нарушений слуха ФГБУ СПб НИИ уха, горла, носа и речи. E-mail: xramoval@gmail.com
Сергей Владимирович Левин – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. диагностики и реабилитации нарушений слуха ФГБУ СПб НИИ уха, горла, носа и речи
Владислав Евгеньевич Кузовков – д-р мед. наук, зав. отд. диагностики и реабилитации нарушений слуха ФГБУ СПб НИИ уха, горла, носа и речи
Светлана Витальевна Астащенко – д-р мед. наук, зав. отд.-нием реконструктивной хирургии уха ФГБУ СПб НИИ уха, горла, носа и речи
Сугарова Серафима Борисовна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. диагностики и реабилитации нарушений слуха ФГБУ СПб НИИ уха, горла, носа и речи

Новые возможности терапии воспалительных заболеваний глотки

Г.Н.Никифорова[✉], К.Б.Волкова

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

Болевые ощущения в горле – одна из самых частых жалоб пациентов на приеме у врача. Этиопатогенез фарингеальной боли может быть разным, в связи с чем лечение у разных пациентов может коренным образом отличаться. Одно из ведущих направлений терапии таких пациентов – местное лечение. В данной статье приводится характеристика комбинированного препарата – Септолете® тотал (бензидамин + цетилпиридиния хлорид), используемого с целью купирования воспалительного процесса и устранения болевого синдрома у больных с заболеваниями глотки.

Ключевые слова: боль в глотке, тонзиллофарингит, местная терапия, цетилпиридиния хлорид, бензидамин.

[✉]gn_nik_63@mail.ru

Для цитирования: Никифорова Г.Н., Волкова К.Б. Новые возможности терапии воспалительных заболеваний глотки. Consilium Medicum. 2015; 17 (11): 103–107.

New opportunities therapy of inflammatory diseases of the pharynx

G.N.Nikiforova[✉], K.B.Volkova

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

Pain in the throat is one of the most frequent complaints of patients on the doctor. The etiopathogenesis of pharyngeal pain may be different, therefore the treatment of different patients may radically differ. One of the leading areas of treatment for these patients is topical treatment. This article provides a description of the combined drug – Septotele® total (benzylamine + cetylpyridinium chloride), used for the relief of the inflammatory process and eliminate pain in patients with diseases of the pharynx.

Key words: pain of pharynx, tonsillopharyngitis, local therapy, cetylpyridinium chloride, benzylamine.

[✉]gn_nik_63@mail.ru

For citation: Nikiforova G.N., Volkova K.B. New opportunities therapy of inflammatory diseases of the pharynx. Consilium Medicum. 2015; 17 (11): 103–107.

Глотка играет важную роль в жизнедеятельности человеческого организма, участвуя в процессах пищеварения, дыхания, голосообразования и формирования речи, а также защитных механизмах. Последние осуществляются благодаря активности деятельности лимфоэпителиального кольца Пирогова–Вальдейера, являющегося частью единой иммунной системы человека, рефлекторной работе мускулатуры глотки, а также кашлю. Сужение просвета фарингеальной трубки в результате работы мышц ниже и одновременное расширение органа выше попавшего в глотку раздражающего агента в сочетании с резким рефлекторным выдохом через рот (кашлем) способствует его выталкиванию наружу. Фарингеальная лимфоидная ткань, основным рабочим звеном которой являются небные миндалины, участвует в формировании местного и общего иммунитета организма. Лимфоидные образования обеспечивают лимфопоэз, образование антител и секреторных иммуноглобулинов, регуляцию процессов миграции фагоцитов, экзоцитоза и фагоцитоза, выработку естественных антибиотиков, протеолитических ферментов, лизоцима, а также ряд других защитно-приспособительных реакций человека [1, 2].

Боль и дискомфорт в глотке являются одной из самых частых причин обращения пациентов за медицинской помощью. По данным литературы, до 30% посещений больными врачей разных специальностей – оториноларингологов, терапевтов, педиатров, врачей общей практики – обусловлены фарингеальными жалобами, каждый человек в среднем 2–3 раза в год испытывает боль или неприятные ощущения в горле. Выраженный болевой синдром при патологии глотки объясняется особенностями ее иннервации. Чувствительную, двигательную и вегетативную иннервацию глотки обеспечивает одноименное сплетение, располагающееся на наружной поверхности среднего констриктора непосредственно под щечно-глоточной фасцией. Глоточное сплетение образовано симпатическими волокнами верхнего шейного ганглия и ветвями языкоглоточного и блуждающего нервов. В области устьев слуховых труб данное сплетение имеет связи со

второй ветвью тройничного нерва. Именно благодаря богатству нервных ассоциаций фарингеальная боль может быть обусловлена патологическими изменениями в других органах и системах организма – гортани, трахеи, ухе, щитовидной железе, пищеводе, шейном отделе позвоночного столба, сердечно-сосудистой системе. Под маской разных патологических процессов в глотке могут проявляться заболевания челюстно-лицевого аппарата, в том числе стоматит и поражение зубов кариозным процессом, невралгия языкоглоточного и верхнегортанного нервов, изменения шиловидного отростка височной кости, деформация шилоподъязычной связки, инородные тела респираторного тракта. В свою очередь, особенности иннервации глотки обеспечивают возможность иррадиации болевых ощущений при заболеваниях глотки в ухо, нижнюю челюсть и другие структуры головы и шеи [1–4].

Этиология тонзиллофарингитов

Боль в горле и фарингоскопические изменения часто вызываются механическим и химическим раздражением слизистой оболочки при гастроэзофагеальном и фаринго-ларингеальном рефлюксе, курении, предпочтении острой пищи, использовании ряда пероральных ингаляционных и интраназальных препаратов, стекании отделяемого по задней стенке глотки, гипергликемии и других эндокринных заболеваниях, патологии почек и системы крови. Болевые ощущения и дискомфорт в горле могут быть обусловлены последствиями радиационного облучения и химиотерапии, аутоиммунными процессами, аллергической реакцией, воздействием внешних неблагоприятных экологических и климатических факторов, длительным кашлем, атрофическими изменениями слизистой оболочки задней стенки глотки [1–4].

Однако в большинстве клинических случаев причинами появления жалоб со стороны глотки являются острые инфекционно-воспалительные заболевания – тонзиллофарингиты, которые могут быть как локальными патологическими процессами, так и одним из проявлений ка-

кой-либо общей нозологии. Термин «тонзиллофарингит» объединяет разные острые воспалительные процессы в структурах глотки. Наиболее частыми возбудителями воспалительных изменений в глотке являются респираторные вирусы – риновирусы, респираторно-синцитиальные вирусы, аденовирусы, коронавирусы, вирус простого герпеса, цитомегаловирус, вирусы гриппа и парагриппа, вирус Эпштейна–Барр, вирусы ЕСНО и Коксаки и некоторые другие. Вирусная инвазия в некоторых случаях приводит к активации бактериальной флоры глотки или инфицированию органа внешними патогенами, т.е. «прокладывает путь» последующему бактериальному инфекционному процессу [5, 6].

Среди невирусных возбудителей наибольшее значение имеет β -гемолитический стрептококк группы А (или *Streptococcus pyogenes*). Данный микроорганизм является этиотропным фактором в 5–15% случаев острых тонзиллофарингитов у взрослых пациентов и до 40% у детей, в человеческом организме его основным резервуаром является глотка. Являясь экстрацеллюлярным патогеном, пиогенный стрептококк продуцирует многочисленные инвазивные факторы, позволяющие ему проникать в тонзиллярные эпителиальные и лимфоидные клетки. Внутриклеточно расположенные стрептококки недоступны как для диагностики традиционными микробиологическими методами, так и для элиминации большинством антибактериальных препаратов [7, 8].

Некоторые авторы указывают на определенную роль и других бактериальных возбудителей в развитии острых воспалительных изменений в глотке – стрептококков групп С и G, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Arcanobacterium haemolyticum*, *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae*. Достаточно редко у больных острым тонзиллофарингитом выявляются синегнойная палочка, анаэробы, энтеробактерии, грибы. В ряде случаев причиной развития острого тонзиллофарингита является так называемая микстинфекция или специфическая флора. Необходимо учитывать, что острый тонзиллофарингит может быть одним из проявлений таких заболеваний, как дифтерия, корь, скарлатина, менингококковая инфекция, гонорея и некоторые другие [5, 8–13].

Клиническая картина

Субъективные проявления заболеваний глотки достаточно разнообразны – могут иметь место боль или дискомфорт, усиливающиеся при глотании и нарушающие прием пищи, боль при «пустом» глотке, чувство инородного тела, гнусавость, ощущение заложенности в ушах, поверхностный кашель, сухость или повышенная саливация. Как правило, при банальных тонзиллофарингитах интоксикация выражена незначительно, за исключением стрептококковой ангины. При ангине, обусловленной β -гемолитическим стрептококком группы А, интоксикация выражена в значительной степени, практически отсутствуют другие респираторные симптомы, болевые ощущения в глотке усиливаются при приеме пищи, при фарингоскопии отмечаются гиперемия небных миндалин, гнойные фолликулы или фибринозный налет в области глотки, зачелюстной лимфаденит. Наличие у пациентов респираторных симптомов, а также конъюнктивита, стоматита, диареи, как правило, свидетельствует о вирусной этиологии воспалительного процесса в глотке. Морфологически симптомы при остром вирусном тонзиллофарингите характеризуются отеком и инфильтрацией клеточных элементов слизистой оболочки, расширением и инъекцией сосудами последней, десквамацией эпителия. В ряде случаев на фоне вирусных процессов в глотке воспалительная реакция наиболее выражена в местах скопления лимфоидной ткани – в области небных минда-

лин и задней стенки [1, 2, 3, 15]. Острый стрептококковый тонзиллофарингит при неблагоприятном течении, в том числе и в связи с неадекватным лечением, может привести к развитию ряда осложнений. На 4–6-й день обычно формируются гнойные очаги: средний отит, риносинусит, паратонзиллит, шейный лимфаденит, в период реконвалесценции – гломерулонефрит, через 2–3 нед после купирования симптомов заболевания – острая ревматическая лихорадка [1, 3, 9, 14].

Поражение небных миндалин при инфекционном мононуклеозе, этиотропным фактором которого является вирус Эпштейна–Барр, развивается, как правило, через несколько суток от начала заболевания на фоне уже имеющегося распространенного лимфаденита и характерного изменения лейкоцитарной формулы [появление атипичных мононуклеаров (видоизмененных лимфоцитов) свыше 10%, повышение уровня лимфоцитов более 40%, моноцитов – более 10%, палочкоядерных нейтрофилов – свыше 6%], что позволяет провести дифференциальный диагноз данной патологии со стрептококковой и другой вирусной инфекцией [2, 3, 5, 9]. Для грибкового поражения глотки, как правило, характерно острое начало с невыраженными общими и местными симптомами, при фарингоскопии определяются небольшие отек и гиперемия небных миндалин и белый рыхлый налет, в том числе и на задней стенке глотки, дужках, небной занавеске, язычке, легко снимающийся без повреждения подлежащей ткани, либо белесовато-желтые образования, локализующиеся в основном на миндалинах. Методы диагностики разных тонзиллофарингитов включают использование клинических шкал, экспресс-определение стрептококкового антигена и микробиологическое исследование с целью выявления этиотропного фактора заболевания [3, 10, 15].

Принципы терапии

Лечебная тактика при острых тонзиллофарингитах предполагает назначение этиотропной, патогенетической и симптоматической терапии. Назначение системных antimикробных препаратов должно быть клинически оправданным и ограничено строгими медицинскими показаниями. На фоне неадекватного этиотропного лечения отмечаются рост резистентных штаммов микроорганизмов и распространение их в человеческой популяции, повышается риск развития нежелательных явлений, увеличиваются прямые и не прямые экономические расходы. Абсолютным показанием к назначению системных антибиотиков является острый стрептококковый тонзиллофарингит, во всех других клинических случаях вопрос о необходимости проведения такого лечения решается на основе тщательной оценки целого ряда факторов. Большинство пациентов с воспалительными заболеваниями глотки в системной antimикробной терапии не нуждаются, в связи с чем основным способом лечения таких больных является использование местных препаратов [1, 2, 9, 14–16].

Своевременно назначенные топические этиотропные и патогенетические лекарственные средства позволяют остановить воспаление и предотвратить развитие осложнений, которые провоцируются быстрым ростом бактерий. Целью местной терапии заболеваний глотки является быстрое уменьшение выраженности болевого синдрома и других воспалительных явлений, а также профилактика вторичного инфицирования поврежденной микробной инвазией слизистой оболочки. Основными составляющими местной терапии являются противовоспалительные, обезболивающие и antimикробные средства [2, 3, 4, 16]. Топические средства должны быть эффективными и безопасными, плохо всасываться со слизистой оболочки и не обладать раздражающим действием на биологические ткани. В настоящее время в арсенале врачей имеется широкий спектр местных препаратов для купирования

патологических изменений в горле в виде полосканий, аэрозолей, таблеток и пастилок для рассасывания. К наиболее широко используемым местным антисептикам относятся бензалкония хлорид, гексэтидин, дихлорбензил, амилметакрезол, хлоргексидин, препараты йода, октенидин, мирамистин, биклотимол, сульфаниламиды и некоторые другие. При назначении местных антисептиков следует придерживаться разрешенной кратности приема и возрастных ограничений в связи с определенной токсичностью некоторых из них (хлоргексидин) и учитывать возможность развития аллергических реакций (препараты йода, прополис, сульфаниламиды). Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) могут входить в состав комплексных топических лекарственных средств или применяться в виде монотерапии. Среди них наиболее часто используются флурбипрофен, кетопрофен, бензидамина гидрохлорид. Многие препараты в качестве обезболивающего компонента включают ментол. Вопрос включения в схему лечения острого тонзиллофарингита противовирусных препаратов, иммунокорректоров, топических и системных бактериальных лизатов, гомеопатических средств остается дискуссионным и требует дальнейшего изучения [2, 4, 10, 11, 16].

• Среди многообразия топических лекарственных форм более предпочтительно использовать препараты, содержащие несколько компонентов, действующих на разные звенья патологического процесса. Одним из таких средств являются таблетки для рассасывания Септолете® тотал, выпускаемые международной фармацевтической компанией КРКА. Данный лекарственный препарат появился на фармацевтическом рынке относительно недавно, аналогов Септолете® тотал в России до сегодняшнего дня не представлено. Показаниями к назначению Септолете® тотал являются инфекционно-воспалительные заболевания полости рта, глотки и гортани. Действующие вещества препарата: бензидамин – НПВП, являющийся представителем индолов, и антисептик из группы четвертичных аммониевых соединений цетилпиридиния хлорид. Бензидамин обладает неспецифичным противовоспалительным действием, не подавляет выработку простагландинов и лейкотриенов, поэтому он не обладает побочными эффектами, характерными для аспириноподобных НПВП. Высокая липофильность бензидамина по градиенту pH (слабощелочная) позволяет ему проникать в очаг воспаления и накапливаться в нем в высокой концентрации. Структура молекулы бензидамина подобна таковым у местных анестетиков, что обеспечивает достаточно быстрое купирование боли. Таким образом, бензидамин оказывает противовоспалительное действие, благодаря чему уменьшает все местные признаки воспаления, включая не только боль, но и гиперемию, отек и другие.

• Антисептик цетилпиридиния хлорид благодаря высокой поверхностной активности быстро проникает даже в труднодоступные места слизистой оболочки глотки и эффективно уничтожает микроорганизмы [17].

Противовирусное действие цетилпиридиния хлорида обусловлено высокими эмульгационными свойствами, что позволяет антисептику проникать через оболочку вируса и обеспечивать гибель микроорганизма. Цетилпиридиния хлорид активирует синтез α -интерферонов, т.е. стимулирует местный иммунитет. Данное лекарственное вещество имеет высокий показатель проникновения в биопленку (71%) и, в отличие от других препаратов, сохраняет его высокий уровень (66%) после отмывания солевым раствором. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о прочном связывании цетилпиридиния хлорида с экзополисахаридами матрикса биопленки. После воздействия 0,075% раствора цетилпиридиния хлорида на содержащую разные виды микроорганизмов пятнадцатидневную биопленку 72,7% бактерий погибли и были повреждены, тогда как

после воздействия стерильного солевого раствора этот показатель составил всего 25,7% [17, 18]. По данным другого исследования, антисептик цетилпиридиния хлорид имеет более высокую активность против бактерий и грибов, чем антибактериальное средство, используемое местно [19]. В ряде исследований эффективности Септолете® тотал было отмечено быстрое начало действия исследуемого препарата, проявившееся в виде уменьшения интенсивности боли в горле в течение первого 15-минутного интервала после приема препарата и сохраняющегося на протяжении до 6 ч [18, 19].

Таким образом, указанная комбинация двух действующих лекарственных веществ является оптимальной для местного лечения тонзиллофарингитов и обеспечивает адекватное обезболивающее, местноанестезирующее, противовоспалительное и антимикробное (в том числе противовирусное и антимикотическое) действие. Таблетки для рассасывания Септолете® тотал разрешены к применению с 18 лет, курс лечения – не более 7 дней, препарат необходимо медленно рассасывать каждые 3–6 ч (3–4 таблетки в сутки) [17]. Основными преимуществами препарата являются быстрое купирование болевого синдрома на длительный период, уменьшение выраженности клинических симптомов (отека, гиперемии слизистой оболочки и структур лимфоидной ткани) в глотке в короткие сроки и на длительное время, возможность использования Септолете® тотал при любых видах боли (обусловленной как инфекционными, так и неинфекционными причинами), а также относительно редкие наблюдения побочных эффектов. Противопоказаниями к применению препарата служат аллергические реакции на составляющие лекарственного средства и бронхиальная астма [17–19].

Подводя итог изложенному, рациональная местная терапия является наиболее эффективным и безопасным способом лечения инфекционно-воспалительных заболеваний глотки. Выраженный клинический успех и хорошая переносимость позволяют рекомендовать широкое использование топического лекарственного средства Септолете® тотал в качестве препарата выбора для устранения болевого симптома в горле разного генеза.

Литература/References

1. Пальчун В.Т. и др. Оториноларингология: национальное руководство. Под ред. В.Т.Пальчуна. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2008. / Pal'chun V.T. i dr. Otorinolaringologija: natsional'noe rukovodstvo. Pod red. V.T.Pal'chuna. M.: GEOTAR-Media. 2008. [in Russian]
2. Рязанцев С.В. Гарашенко Т.А., Карнеева О.В. и др. Дифференциальная диагностика и лечение острого тонзиллофарингита. Клини. рекомендации. <http://glavotolar.ru/> / Riazantsev S.V. Garashchenko T.A., Kameeva O.V. i dr. Differentsial'naja diagnostika i lechenie ostrogo tonzillifaringita. Klin. rekomendatsii. <http://glavotolar.ru/> [in Russian]
3. Крюков А.И., Кунельская Н.Л., Туровский А.Б., Изотова Г.Н. Тонзиллофарингиты: диагностика и лечение. Справ. поликлин. врача. 2007; 5 (1). / Kriukov A.I., Kuneľ'skaia N.L., Turovskii A.B., Izotova G.N. Tonzillifaringity: diagnostika i lechenie. Sprav. poliklin. vracha. 2007; 5 (1). [in Russian]
4. Черноголов В.А. Симптоматическое лечение боли в горле. Consilium Provisorum. 2003; 8. / Chernogolov V.A. Simptomaticheskoe lechenie boli v gorle. Consilium Provisorum. 2003; 8. [in Russian]
5. Барлетт Дж. Инфекции дыхательных путей. Пер. с англ. М.: Бином, 2000. / Bartlett Dzh. Infektsii dykhatel'nykh putei. Per. s angl. M.: Binom, 2000. [in Russian]
6. Грушинская И.А., Крылов В.Ф., Елисеева И.Я. и др. Некоторые клинические варианты ангины при острых респираторных вирусных заболеваниях у взрослых. Вестн. оториноларингологии. 1983; 5: 43–7. / Grushinskaja I.A., Krylov V.F., Eliseeva I.I.a. i dr. Nekotorye klinicheskie varianty anginy pri ostrykh respiratornykh virusnykh zabolevaniiah u vzroslykh. Vestn. otorinolaringologii. 1983; 5: 43–7. [in Russian]
7. Ильинская Е.В., Мальцева Г.С. Ультроструктурные особенности миндалин больных хроническим тонзиллитом. Рос. оториноларингология. 2008; 5: 67–72. /

- Il'inskaja E.V., Mal'tseva G.S. U'ltrastrukturnye osobennosti mindalin bol'nykh khronicheskim tonsillitom. Ros. otorinolaringologiya. 2008; 5: 67–72. [in Russian]
8. Dagnelie CF. Sore Throat in General Practice. A Diagnostic and Therapeutic Study. Thesis Rotterdam 1994.
 9. Сидоренко С.В., Гучев И.А. Тонзиллофарингит: вопросы диагностики и антибактериальной терапии. Consilium Medicum. 2004; 6 (4): 120–6. / Sidorenko S.V., Guchev I.A. Tonzillofaringit: voprosy diagnostiki i antibakterial'noi terapii. Consilium Medicum. 2004; 6 (4): 120–6 [in Russian]
 10. Bisno AL. Acute pharyngitis. N Engl J Med 2001; 344 (3): 205–11.
 11. Cooper RJ, Hoffman JR, Bartlett JG et al. Principles of appropriate antibiotic use for acute pharyngitis in adults: background. Ann Intern Med 2001; 134: 509–17.
 12. Gerber MA, Randolph MF, Martin NJ et al. Community-wide outbreak of group G streptococcal pharyngitis. Pediatrics 1991; 87: 598–603.
 13. Mackenzie A, Fuite LA, Chan FT et al. Incidence and pathogenicity of Arcanobacterium haemolyticum during a 2-year study in Ottawa. Clin Infect Dis 1995; 21: 177–81.
 14. Kaplan EL, Chhatwal GS, Rohde M. Reduced ability of penicillin to eradicate ingested group A streptococci from epithelial cells: Clinical and pathogenetic implications. Clin Infect Dis 2006; 43 (11): 1398–406.
 15. Bloomington M.N. Acute pharyngitis. Institute for Clinical Systems Improvement (SCSI). 2005: 33–50.
 16. Лучшева Ю.В., Изотова Г.Н. Местная терапия при фарингите. РМЖ. 2011; 19 (6): 420–6. / Luchsheva Iu.V., Izotova G.N. Mestnaia terapiia pri faringite. RMZh. 2011; 19 (6): 420–6. [in Russian]
 17. Инструкция по медицинскому применению препарата Септолете® тотал. www.krka.ru. / Instruksiia po meditsinskomu primeneniui preparata Septolete® total. www.krka.ru. [in Russian]
 18. Геппе Н.А., Дронов И.А. Применение местных антисептических средств при остром и хроническом тонзиллофарингите у детей. Доктор.ру. 2014; 10 (98). / Geppе N.A., Dronov I.A. Primenenie mestnykh antisepticheskikh sredstv pri ostrom i khronicheskom tonsillofaringite u detei. Doktor.ru. 2014; 10 (98). [in Russian]
 19. Richards RME, Xing DKL. In vitro evaluation of the antimicrobial activities of selected lozenges. J Pharm Sci 1993; 82 (12): 1218–20.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Никифорова Галина Николаевна – д-р мед. наук, проф. каф. болезней уха, горла и носа ГБОУ ВПО Первый МГМУ им И.М.Сеченова. E-mail: gn_nik_63@mail.ru

Волкова Карина Борисовна – аспирант каф. болезней уха, горла и носа ГБОУ ВПО Первый МГМУ им И.М.Сеченова. E-mail: karina-volkova@bk.ru

