

CONSILIUM MEDICUM

Том 18, №3, 2016

ОСНОВАННАЯ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ МЕДИЦИНА ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ



ПУЛЬМОНОЛОГИЯ ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ PULMONOLOGY OTORHINOLARYNGOLOGY

Грипп и острые респираторные вирусные инфекции:

- особенности эпидемиологического сезона 2015–2016 гг.
- лечение и профилактика

Эпидемиология внебольничных пневмоний в России в 2015 г.

Гепатопульмональный синдром

Стратегия и тактика вакцинопрофилактики респираторных инфекций

Современные подходы к терапии хронической обструктивной болезни легких

Вирусиндуцированная бронхиальная астма: возможности профилактики и лечения

Перспективы терапии ринитов и риносинуситов

Эффективность иммуномодулирующей терапии аллергического ринита

Современные представления о тонзиллофарингите

Острые воспалительные заболевания глотки

Болезнь Меньера

CONSILIUM MEDICUM 2016 г., Том 18, №3 2016, VOL. 18, NO. 3 Главный редактор номера: академик РАН, профессор, д.м.н. Чучалин А.Г. Aleksandr G. Chuchalin, prof., MD, PhD Главный редактор журнала: Б.А. Филимонов Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор) Рег.номер: ПИ №ФС77-63969. Общий тираж 5 5 тыс. экз. Учредитель ЗАО «Медицинские издания». Издательство ЗАО «Консилиум Медикум». Издание распространяется бесплатно. Каталог «Пресса России» 11776. Авторы, присылающие статьи для публикаций, должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским договором. Информация для авторов на сайте www.hmp.ru. Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции журнала. Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции. Все права защищены. 2016 г. Научное производственно-практическое издание для профессионалов в области здравоохранения. Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение данного производственно-практического издания допускается без размещения знака информационной продукции.	«Объединённая редакция» «Ob’edinyonnaya redaktsia» Адрес: 123592, Москва, ул. Кулакова, д. 20, стр. 1А Телефон/факс: +7 (499) 500-38-83 E-mail: or@hmp.ru Исполнительный директор: Э.А. Батова Научные редакторы: А.В. Шухова (руководитель отдела), М.Б. Капелович, Е.В. Наумова, Д.А. Катаев Арт-директор: Э.А. Шадзевский  объединённая редакция	ММА «МедиаМедика» ММА «MediaMedica» Адрес: 115054, Москва, Жуков проезд, стр. 19 Почтовый адрес: 127055, Москва, а/я 37 Телефон/факс: +7 (495) 926-29-83 E-mail: media@con-med.ru Электронная версия: www.con-med.ru Директор: Т.Л. Скоробогат tatiana@con-med.ru Менеджер по работе с ключевыми клиентами: Н.А. Зуева nelly@con-med.ru Директор по рекламе: Н.М. Сурова Менеджеры по рекламе: Т.А. Романовская, С.Ю. Шульгина, Е.Д. Кандина, А.С. Баринаова Менеджер по работе с подписчиками: Телефон: +7 (495) 926-29-83 (доб. 125) E-mail: subscribe@con-med.ru  MEDIAMEDICA
--	--	---

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ	EDITORIAL BOARD
Аронов Д.М., профессор, д.м.н. (Москва)	David M. Aronov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Гельфанд Б.Р., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)	Boris R. Gelfand, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Маев И.В., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)	Igor V. Maev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Поддубная И.В., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)	Irina V. Poddubnaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Прилепская В.Н., профессор, д.м.н. (Москва)	Vera N. Prilepskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Смуглевич А.Б., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)	Anatoly B. Smulevich, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Чазова И.Е., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)	Irina E. Chazova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Шестакова М.В., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)	Marina V. Shestakova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ / EDITORIAL COUNCIL		
АКУШЕРСТВО и ГИНЕКОЛОГИЯ (OBSTETRICS and GYNECOLOGY)	Трухан Д.И., профессор, д.м.н. (Омск) Dmitry I. Trukhan. prof., MD, PhD (Omsk, Russia)	КАРДИОЛОГИЯ (CARDIOLOGY)
Аполихина И.А., профессор, д.м.н. (Москва) Inna A. Apolikhina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)	Чукаева И.И., профессор, д.м.н. (Москва) Irina I. Chukaeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)	Беленков Ю.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва) Yurii N. Belenkov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Кузнецова И.В., профессор, д.м.н. (Москва) Irina V. Kuznetsova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)	ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ и ГЕПАТОЛОГИЯ (GASTROENTEROLOGY and HEPATOLOGY)	Бунин Ю.А., профессор, д.м.н. (Москва) Yurii A. Bunin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Макацария А.Д., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва) Alexandr D. Makatsariya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)	Ивашкин В.Т., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва) Vladimir T. Ivashkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)	Гуревич М.А., профессор, д.м.н. (Москва) Mikhail A. Gurevich, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Серов В.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва) Vladimir N. Serov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)	Калинин А.В., профессор, д.м.н. (Москва) Andrei V. Kalinin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)	Мартынов А.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва) Anatolii I. Martynov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Сметник В.П., профессор, д.м.н. (Москва) Vera P. Smetnik, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)	Минушкин О.Н., профессор, д.м.н. (Москва) Oleg N. Minushkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)	Остроумова О.Д., профессор, д.м.н. (Москва) Olga D. Ostroumova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
АЛЛЕРГОЛОГИЯ и ИММУНОЛОГИЯ (ALLERGOLOGY and IMMUNOLOGY)	Надинская М.Ю., доцент, к.м.н. (Москва) Mariia Yu. Nadinskaia, PhD (Moscow, Russia)	Сидоренко Б.А., профессор, д.м.н. (Москва) Boris A. Sidorenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Ильина Н.И., профессор, д.м.н. (Москва) Natalia I. Ilina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)	Парфенов А.И., профессор, д.м.н. (Москва) Asfold I. Parfenov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)	Терещенко С.Н., профессор, д.м.н. (Москва) Sergei N. Tereshchenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Феденко Е.С., профессор, д.м.н. (Москва) Elena S. Fedenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)	Подымова С.Д., профессор, д.м.н. (Москва) Svetlana D. Podymova, 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)
Хантов Р.М., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва) Rahim M. Khaitov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)	Щербаков П.Л., профессор, д.м.н. (Москва) Petr L. Shcherbakov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)	КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ (CLINICAL PHARMACOLOGY)
АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ и РЕАНИМАТОЛОГИЯ (ANESTHESIOLOGY and CRITICAL CARE MEDICINE)	ГЕМАТОЛОГИЯ и ОНКОЛОГИЯ (HEMATOLOGY and ONCOLOGY)	Белоусов Ю.Б., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва) Yurii B. Belousov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Блохин Б.М., профессор, д.м.н. (Москва) Boris M. Blokhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)	Гарин А.М., профессор, д.м.н. (Москва) August M. Garin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)	Верткин А.Л., профессор, д.м.н. (Москва) Arkadii L. Vertkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Бутров А.В., профессор, д.м.н. (Москва) Andrew V. Butrov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)	Румянцев А.Г., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва) Aleksandr G. Rumiantcev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)	Морозова Т.Е., профессор, д.м.н. (Москва) Tatiana E. Morozova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Молчанов И.В., профессор, д.м.н. (Москва) Igor V. Molchanov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)	ДЕРМАТОЛОГИЯ и ВЕНЕРОЛОГИЯ (DERMATOLOGY and VENEROLOGY)	Ушкалова Е.А., профессор, д.м.н. (Москва) Elena A. Ushkalova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Руднов В.А., профессор, д.м.н. (Екатеринбург) Vladimir A. Rudnov, prof., MD, PhD (Ekaterinburg, Russia)	Кисина В.И., профессор, д.м.н. (Москва) Vera I. Kisina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)	Ших Е.В., профессор, д.м.н. (Москва) Evgenia V. Shikh, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Салтанов А.И., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва) Aleksandr I. Salтанov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)	Кочергин Н.Г., профессор, д.м.н. (Москва) Nikolay G. Cochergin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)	ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА (RADIOLOGY)
Цыпин Л.Е., профессор, д.м.н. (Москва) Leonid E. Tsy-pin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)	Скрипкин Ю.К., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва) Yurii K. Skripkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)	Коков Л.С., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва) Leonid S. Kokov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Шифман Е.М., профессор, д.м.н. (Москва) Efim M. Shifman, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)	Федоров С.М., профессор, д.м.н. (Москва) Sergei M. Fedorov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)	Синицын В.Е., профессор, д.м.н. (Москва) Valentin E. Sinitsyn, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ и ГЕРИАТРИЯ (INTERNAL MEDICINE and GERIATRICS)	Халдин А.А., профессор, д.м.н. (Москва) Aleksei A. Haldin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)	НЕВРОЛОГИЯ и НЕЙРОХИРУРГИЯ (NEUROLOGY and NEUROSURGERY)
Дворецкий Л.И., профессор, д.м.н. (Москва) Leonid I. Dvoretzky, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)	ИНФЕКЦИИ и АНТИМИКРОБНАЯ ТЕРАПИЯ (INFECTION and ANTIMICROBIAL THERAPY)	Бойко А.Н., профессор, д.м.н. (Москва) Aleksei N. Boiko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Драпкина О.М., профессор, д.м.н. (Москва) Oxana M. Drapkina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)	Белобородова Н.В., профессор, д.м.н. (Москва) Natalia V. Beloborodova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)	Воробьева О.В., профессор, д.м.н. (Москва) Olga V. Vorobeва, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Конев Ю.В., профессор, д.м.н. (Москва) Yurii V. Konev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)	Белобородов В.Б., профессор, д.м.н. (Москва) Vladimir B. Beloborodov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)	Гусев Е.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва) Evgenii I. Gusev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Лазебник Л.Б., профессор, д.м.н. (Москва) Leonid B. Lazebnik, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)	Сидоренко С.В., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург) Sergei V. Sidorenko, prof., MD, PhD (St. Petersburg, Russia)	Дамулин И.В., профессор, д.м.н. (Москва) Igor V. Damulin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Сыркин А.Л., профессор, д.м.н. (Москва) Abram L. Syrkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)	Яковлев С.В., профессор, д.м.н. (Москва) Sergei V. Iakovlev, 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)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ / EDITORIAL COUNCIL		
Крылов В.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва) Vladimir V. Krylov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)	Самсыгина Г.А., профессор, д.м.н. (Москва) Galina A. Samsyigina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)	УРОЛОГИЯ (UROLOGY)
Левин О.С., профессор, д.м.н. (Москва) Oleg S. Levin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)	Таточенко В.К., профессор, д.м.н. (Москва). Vladimir K. Tatochenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)	Аляев Ю.Г., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва) Yurii G. Aliaev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Лихтерман Л.Б., профессор, д.м.н. (Москва) Leonid B. Likhterman, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)	Учайкин В.Ф., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва) Vasilii F. Uchaikin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)	Забиров К.И., профессор, д.м.н. (Москва) Konstantin I. Zabirov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Скворцова В.И., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва) Veronika I. Skvortsova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)	ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ БОЛЕЗНИ (OCCUPATIONAL MEDICINE)	Лоран О.Б., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва) Oleg B. Loran, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Федин А.И., профессор, д.м.н. (Москва) Anatolii I. Fedin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)	Бабанов С.А., профессор, д.м.н. (Самара) Sergei A. Babanov, MD, PhD (Samara, Russia)	Пушкарь Д.Ю., профессор, д.м.н. (Москва) Dmitrii Yu. Pushkar, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Яхно Н.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва) Nikolai N. Iakhno, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)	ПУЛЬМОНОЛОГИЯ и ФТИЗИАТРИЯ (PULMONOLOGY and PHTHISIOLOGY)	ХИРУРГИЯ (SURGERY)
НЕФРОЛОГИЯ (NEPHROLOGY)	Авдеев С.Н., профессор, д.м.н. (Москва) Sergei N. Avdeev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)	Богачев В.Ю., профессор, д.м.н. (Москва) Vadim U. Bogachev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Козловская Н.Л., профессор, д.м.н. (Москва) Natalia L. Kozlovskaia, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)	Борисов С.Е., профессор, д.м.н. (Москва) Sergei E. Borisov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)	Дибиров М.Д., профессор, д.м.н. (Москва) Magomed D. Dibirov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Мухин Н.А., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва) Nikolai A. Mukhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)	Белевский А.С., профессор, д.м.н. (Москва) Andrei S. Belevskii, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)	Золотухин И.А., профессор, д.м.н. (Москва) Igor A. Zolotukhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ (OTORHINOLARYNGOLOGY)	Визель А.А., профессор, д.м.н. (Казань) Aleksandr A. Vazel, prof., MD, PhD (Kazan, Moscow)	Кириенко А.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва) Aleksandr I. Kirienko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Богомильский М.Р., профессор, д.м.н. (Москва) Mikhail R. Bogomilskii, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)	Илькович М.М., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург) Mikhail M. Ilkovich, prof., MD, PhD (St. Petersburg, Russia)	Кошкин В.М., профессор, д.м.н. (Москва) Valery M. Koshkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Косяков С.Я., профессор, д.м.н. (Москва) Sergei Ya. Kosyakov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)	Княжеская Н.П., доцент, к.м.н. (Москва) Nadezhda P. Kniazheskaia, PhD (Moscow, Russia)	Покровский А.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва) Anatolii V. Pokrovskiy, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Крюков А.И., профессор, д.м.н. (Москва) Andrei I. Kriukov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)	Мишин В.Ю., профессор, д.м.н. (Москва) Vladimir Yu. Mishin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)	Стойко Ю.М., профессор, д.м.н. (Москва) Yurii M. Stoyko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Лопатин А.С., профессор, д.м.н. (Москва) Andrei S. Lopatin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)	Овчаренко С.И., профессор, д.м.н. (Москва) Svetlana I. Ovcharenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)	ЭНДОКРИНОЛОГИЯ (ENDOCRINOLOGY)
Овчинников А.Ю., профессор, д.м.н. (Москва) Andrei Yu. Ovchinnikov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)	Синопальников А.И., профессор, д.м.н. (Москва) Aleksandr I. Sinopalnikov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)	Аметов А.С., профессор, д.м.н. (Москва) Aleksandr S. Ametov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
ПЕДИАТРИЯ и ДЕТСКАЯ ХИРУРГИЯ (PEDIATRICS and PEDIATRIC SURGERY)	Овчаренко С.И., профессор, д.м.н. (Москва) Svetlana I. Ovcharenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)	Дедов И.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва) Ivan I. Dedov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Баранов А.А., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва) Aleksandr A. Baranov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)	Степанян И.Э., профессор, д.м.н. (Москва) Igor E. Stepanyan, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)	Демидова И.Ю., профессор, д.м.н. (Москва) Irina Yu. Demidova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Зайцева О.В., профессор, д.м.н. (Москва) Olga V. Zaitceva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)	Шмелев Е.И., профессор, д.м.н. (Москва) Evgenii I. Shmelev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)	Демидова Т.Ю., профессор, д.м.н. (Москва) Tatiana Yu. Demidova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Захарова И.Н., профессор, д.м.н. (Москва) Irina N. Zakharova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)	Чучалин А.Г., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва) Aleksandr G. Chuchalin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)	Мельниченко Г.А., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва) Galina A. Melnichenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Исаков Ю.Ф., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва) Yuri F. Isakov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)	РЕВМАТОЛОГИЯ (RHEUMATOLOGY)	Петунина Н.А. профессор, д.м.н. (Москва) Petunina N.A. prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Коровина Н.А., профессор, д.м.н. (Москва) Nina A. Korovina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)	Насонов Е.Л., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва) Evgenii L. Nasonov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)	Трошина Е.А., профессор, д.м.н. (Москва) Ekaterina A. Troshina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Ревакина В.А., профессор, д.м.н. (Москва) Vera A. Reviakina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)	Шостак Н.А., профессор, д.м.н. (Москва) Nadezhda A. Shostak, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)	Фадеев В.В., профессор, д.м.н. (Москва) Valentin V. Fadeev, 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)	

Содержание

ГРИПП И ОРВИ СЕЗОНА 2015–2016 О предварительных итогах эпидемического сезона 2015–2016 гг. по гриппу и острым респираторным вирусным инфекциям в Российской Федерации А.Ю.Попова, Е.Б.Ежлова, А.А.Мельникова, Н.В.Фролова, В.Н.Михеев, А.Б.Рыжиков		8
Особенности гриппа у детей, современные возможности лечения и профилактики Ю.В.Лобзин, И.В.Бабаченко, В.В.Васильев, А.Н.Усков		12
Взгляд на эффективность релиз-активных противовирусных препаратов в терапии гриппа и ОРВИ через призму доказательной медицины О.И.Афанасьева, Е.В.Эсауленко		18
Актуальные вопросы эпидемиологии внебольничных пневмоний в Российской Федерации в 2015 г. А.Ю.Попова, Е.Б.Ежлова, Ю.В.Демина, З.М.Омариев		22
Возможности терапии острых респираторных заболеваний у работающих в условиях воздействия вредных производственных факторов низкой интенсивности И.И.Логвиненко, М.И.Воевода		24
ПУЛЬМОНОЛОГИЯ Гепатопульмональный синдром С.Н.Авдеев		30
Диагностические и фармакотерапевтические подходы к ведению пациентов с внебольничной пневмонией в стационаре А.С.Белевский, А.И.Синопальников, А.А.Зайцев		36
Эффективность вакцинопрофилактики конъюгированной пневмококковой вакциной у больных хронической обструктивной болезнью легких за 3 года Г.Л.Игнатова, В.Н.Антонов, О.В.Родионова		42
β₂-Агонисты ультрадлительного действия и их роль в терапии хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы М.А.Куценко		47
Сравнительная оценка разных режимов лечения саркоидоза: анализ реальной клинической практики А.А.Визель, И.Ю.Визель		54
Применение глюкокортикоидов при обострении хронической обструктивной болезни легких Н.А.Кароли, А.П.Ребров		59
Предупреждение инфекционных потерь: стратегия и тактика вакцинопрофилактики респираторных инфекций при хронических заболеваниях М.П.Костинov, А.Д.Протасов, Д.А.Благовидов, А.Д.Шмитко, А.А.Тарасова, А.П.Черданцев, Е.А.Хромова, С.В.Кажарова, В.Б.Полищук, А.А.Рыжов		65
Вирусиндуцированная бронхиальная астма: возможности профилактики и лечения Н.М.Ненашева		70
ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ Современные подходы к диагностике и лечению острых воспалительных заболеваний глотки (результаты клинического исследования) В.В.Вишняков		80
Современные представления о тонзиллофарингите С.Я.Косяков, И.Б.Анготоева, А.А.Мулдашева		86
Поликомпонентный подход к терапии острых воспалительных заболеваний глотки С.А.Карпищенко, С.В.Баранская		90
Актуальные аспекты профилактики и лечения ринитов и синуситов у детей А.М.Закирова, Р.А.Файзуллина, Т.Г.Маланичева, Н.В.Зиятдинова, Л.Ф.Рашитов, Т.Б.Мороз, З.Я.Сулейманова		94
Эффективность иммуномодулирующей терапии круглогодичного аллергического ринита, ассоциированного с грибами рода <i>Candida</i>, у детей Т.Г.Маланичева, Н.В.Зиятдинова, Л.Ф.Ахмадиева		100
Перспективы терапии ринитов и риносинуситов: обзор применения препарата Эуфорбиум композитум А.А.Марьяновский		104
Болезнь Меньера: эпидемиология, патогенез, диагностика, лечение В.Т.Пальчун, А.Л.Гусева, Ю.В.Левина		107
Оптимизация медикаментозного лечения пациентов с острым бактериальным риносинуситом М.А.Эдже, А.Ю.Овчинников, Е.М.Хон		117
Резолюция экспертного совета. Место препарата Момат Рино Адванс (азеластин + мометазон) в терапии аллергического ринита средней/тяжелой степени тяжести в амбулаторной практике врачей оториноларингологов, аллергологов, терапевтов и врачей общей практики		122

Contents

SARS AND INFLUENZA SEASON 2015-2016 Preliminary results of the epidemic season 2015–2016. Influenza and SARS in the Russian Federation A.Yu.Popova, E.B.Ezhlova, A.A.Melnikova, N.V.Frolova, V.N.Mikheev, A.B.Ryzhikov		8
Features of influenza in children possibility of modern management and prevention Yu.V.Lobzin, I.V.Babachenko, V.V.Vasiliev, A.N.Uskov		12
A look at the effectiveness of the release of active antivirals in treatment of influenza and ARVI in the light of evidence-based medicine O.I.Afanasyeva, E.V.Esaulenko		18
Topical issues of epidemiology of community-acquired pneumonia in the Russian Federation in 2015 A.Yu.Popova, E.B.Ezhlova, Yu.V.Demina, Z.M.Omariev		22
Therapy of acute respiratory diseases with those operating under conditions of low intensity occupational hazards I.I.Logvinenko, M.I.Voevoda		24
PULMONOLOGY Hepatopulmonary syndrome S.N.Avdeev		30
Diagnostic and pharmacological approaches to the management of patients with community-acquired pneumonia in the hospital A.S.Belevskii, A.I.Sinopalnikov, A.A.Zaitsev		36
The effectiveness of using the conjugated pneumococcal vaccine in patients with chronic obstructive pulmonary disease for 3 years G.L.Ignatova, V.N.Antonov, O.V.Rodionova		42
Ultra-long-acting β₂-agonists in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease and bronchial asthma M.A.Koutsenko		47
Comparative evaluation of different treatment regimens of sarcoidosis: analysis of real clinical practice A.A.Vizel, I.Yu.Vizel		54
The use of corticosteroids in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease N.A.Karoli, A.P.Rebrov		59
Prevention of infectious losses: strategy and tactics vaccination of respiratory infections in chronic diseases M.P.Kostinov, A.D.Protasov, D.A.Blagovidov, A.D.Shmitko, A.A.Tarasova, A.P.Cherdantsev, E.A.Khromova, S.V.Kazharova, V.B.Polishchuk, A.A.Ryzhov		65
Virus-induced asthma: possible prevention and treatment N.M.Nenasheva		70
OTORHINOLARYNGOLOGY The article presents the results of a study on the diagnosis and treatment of acute inflammatory diseases of the pharynx V.V.Vishniakov		80
Modern ideas about the treatment of tonsillopharyngitis S.Ya.Kosiakov, I.B.Angotoeva, A.A.Muldasheva		86
Multicomponent approach to the treatment of acute inflammatory diseases of the pharynx S.A.Karpishchenko, S.V.Baranskaia		90
Actual aspects of prevention and treatment of rhinitis and sinusitis in children A.M.Zakirova, R.A.Faizullina, T.G.Malanicheva, N.V.Ziatdinova, L.F.Rashitov, T.B.Moroz, Z.Ya.Suleimanova		94
The effectiveness of therapies perennial allergic rhinitis associated with fungi of the genus of <i>Candida</i>, in children T.G.Malanicheva, N.V.Ziatdinova, L.F.Akhmadieva		100
Prospects for treatment of rhinitis and rhinosinusitis: a review of the drug Euphorbium compositum A.A.Marianovskii		104
Me‘nie`re’s disease: epidemiology, etiology, diagnostics, management V.T.Palchun, A.L.Guseva, YV.Levina		107
Optimization of medical treatment for patients with acute bacterial rhinosinusitis M.A.Edzhe, A.Iu.Ovchinnikov, E.M.Khon		117
Resolution of the expert council. The place of Momat Reno Advance (azelastine + mometasone) in the treatment of allergic rhinitis of medium / heavy severity in ambulatory practice of doctors, otorhinolaryngologists, allergists, internists and general practitioners		122

О предварительных итогах эпидемического сезона 2015–2016 гг. по гриппу и острым респираторным вирусным инфекциям в Российской Федерации

А.Ю.Попова✉1,2, Е.Б.Ежлова¹, А.А.Мельникова¹, Н.В.Фролова¹, В.Н.Михеев³, А.Б.Рыжиков³

¹Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. 127994, Россия, Москва, Вадковский пер., д. 18, стр. 5, 7;
²ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования Минздрава России. 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1;
³ФБУН Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора. 630559, Россия, Новосибирская область, р.п. Кольцово

В рамках подготовки к эпидемическому подъему заболеваемости гриппом и ОРВИ 2015–2016 гг. Роспотребнадзором был организован и проведен комплекс санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий, позволивший не допустить осложнений ситуации. Эпидемический сезон гриппа и ОРВИ 2015–2016 гг. в Российской Федерации характеризовался широким географическим распространением с включением в эпидемический процесс всех возрастных групп населения, ранним вовлечением южных регионов страны, умеренной длительностью, доминированием в этиологической структуре гриппа А (H1N1) 2009, отсутствием тяжелых клинических форм инфекции среди привитых лиц.
Ключевые слова: эпидемический процесс, грипп и острые респираторные вирусные инфекции, заболеваемость, вакцинация, эпидемический порог, противоэпидемические мероприятия.
✉depart@gsen.ru

Для цитирования: Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Мельникова А.А. и др. О предварительных итогах эпидемического сезона 2015–2016 гг. по гриппу и острым респираторным вирусным инфекциям в Российской Федерации. Consilium Medicum. 2016; 18 (3): 8–11.

Preliminary results of the epidemic season 2015–2016. Influenza and SARS in the Russian Federation

A.Yu.Popova✉1,2, E.B.Ezhlova¹, A.A.Melnikova¹, N.V.Frolova¹, V.N.Mikheev³, A.B.Ryzhikov³

¹The Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance. 127994, Russian Federation, Moscow, Vadkovskii per., d. 18, str. 5, 7;
²Russian Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of the Russian Federation. 125993, Russian Federation, Moscow, ul. Barrikadnaia, d. 2/1;
³State Research Center of Virology and Biotechnology "Vector". 630559, Russian Federation, Moscow, Novosibirsk region, r.p. Koltsovo

In preparation for the epidemic rise in the incidence of influenza and SARS 2015–2016. Russian Federal Consumer Rights Protection and Human Health Control Service was organized and conducted complex of sanitary and anti-epidemic (preventive) measures, will prevent complications of the situation. The epidemic of SARS and influenza season 2015–2016. in the Russian Federation was characterized by a wide geographical distribution with the inclusion of the epidemic process of all age groups, the early involvement of the country's southern, moderate length regions, the dominance in the etiological structure of influenza А (H1N1) 2009, the absence of severe clinical forms of infection among vaccinated individuals.
Key words: epidemic process, influenza and SARS, incidence, vaccination, the epidemic threshold, anti-epidemic measures.
✉depart@gsen.ru
For citation: Popova A.Yu., Ezhlova E.B., Melnikova A.A. et al. Preliminary results of the epidemic season 2015–2016. Influenza and SARS in the Russian Federation. Consilium Medicum. 2016; 18 (3): 8–11.

Мероприятия по подготовке к эпидемическому подъему заболеваемости гриппом и острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) в сезоне 2015–2016 гг. проводились в соответствии с постановлением Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 20.08.2015 №39 (зарегистрировано в Минюсте России №38763 от 02.09.2015) и региональными комплексными планами организационных, профилактических, противоэпидемических мероприятий по предупреждению возникновения и распространения ОРВИ и гриппа, откорректированными и утвержденными руководителями органов исполнительной власти субъектов РФ.

В целях подготовки к эпидемическому сезону по гриппу и ОРВИ Роспотребнадзором подготовлено и направлено в субъекты РФ более 20 информационных и методических документов.

В субъектах РФ подготовлено около 1,5 тыс. организационно-распорядительных документов органов исполнительной власти регионального уровня, проведено 92 заседания санитарно-эпидемиологических комиссий с участием специалистов заинтересованных служб и ведомств. Территориальными органами Роспотребнадзора в органы исполнительной власти, главам администраций муниципальных образований, руководителям предприятий, учреждений и организаций направлено свыше 3,7 тыс. информационно-методических писем.

С сентября 2015 г. Роспотребнадзором организован еженедельный контроль за ходом кампании по иммунизации населения против гриппа, в ходе которой было привито свыше

44,9 млн человек, что составило 31,3% от общей численности населения страны (максимальный за все годы иммунизации). В рамках календаря профилактических прививок были привиты более 13,3 млн детей и 25,9 млн взрослых (100% от числа подлежащих прививкам). В 78 субъектах РФ за счет средств, выделенных дополнительно из других источников финансирования, были привиты свыше 5,4 млн человек.

В целом наибольший (свыше 35%) охват населения прививками против гриппа был достигнут в г. Москве, республиках Калмыкия, Бурятия, Тыва, Пензенской, Самарской, Тюменской областях, Краснодарском и Хабаровском краях. Наименьший (менее 25% населения) – в Калужской, Московской, Астраханской областях и Чеченской Республике.

В преддверии начала эпидсезона в рамках надзорных мероприятий в субъектах РФ специалистами территориальных органов Роспотребнадзора проведена проверка готовности более 3,1 тыс. медицинских, 8 тыс. детских образовательных и более 10,8 тыс. прочих организаций. При выявлении нарушений применялись меры административного воздействия (наложено свыше 7,7 тыс. на сумму – 36,31 млн руб.).

На подготовку и реализацию мероприятий по профилактике гриппа и ОРВИ в субъектах РФ органами исполнительной власти выделено около 1,7 млрд руб., что позволило в большинстве регионов поддерживать обеспеченность основными противовирусными препаратами, рекомендуемыми для лечения и профилактики гриппа, обеспечить необходимый резерв коечного фонда, оборудования для оказания неотложной медицинской помощи (аппаратов для искусственной вентиляции легких и др.).

Во всех субъектах РФ в преддверии эпидсезона 2015–2016 гг. была организована кампания по информированию населения об эпидситуации по гриппу и ОРВИ, мерах индивидуальной и общественной профилактики гриппа, значимости и эффективности вакцинации, о вреде самолечения.

В сентябре-ноябре 2015 г. на территории РФ, как и во всем Европейском регионе, отмечалась низкая активность респираторных заболеваний, в структуре циркулирующих вирусов преобладали (98–99%) вирусы негриппозной этиологии (вирусы парагриппа, аденовирусы, респираторные синцитиальные вирусы).

На 52-й неделе 2015 г. (21–27.12.2015) отмечено существенное (в 5 раз) увеличение доли циркулирующих вирусов гриппа (до 14%), которая продолжила рост и к началу эпидемического подъема заболеваемости (со 2-й недели 2016 г.) составила уже 50%.

В целях сдерживания эпидпроцесса в образовательных учреждениях организовано проведение утренних фильтров, введен мониторинг за закрытием классов, групп при возникновении групповой заболеваемости.

С учетом заболеваемости детей дошкольного возраста и школьников в декабре 2015 г. полностью или частично закрывались детские образовательные учреждения в Белгородской, Тамбовской, Тверской, Калужской, Костромской, Липецкой, Московской, Архангельской, Калининградской, Псковской, Нижегородской, Саратовской, Курганской, Свердловской, Челябинской, Новосибирской, Омской, Томской областях, республиках Коми, Карелия, Мордовия, Марий Эл, Хакасия, Саха (Якутия), Удмуртской Республике, Пермском крае, Ханты-Мансийском, Ямало-Ненецком автономных округах, Ненецком автономном округе.

Введение ограничительных мероприятий в медицинских и других организациях, ограничение массовых мероприятий в этот период не проводились.

На 2-й неделе 2016 г. (11–17.01.2016) превышение эпидемических порогов заболеваемости гриппом и ОРВИ было отмечено в 13 субъектах РФ практически всех федеральных округов.

Особенностью эпидсезона 2015–2016 гг. является раннее (на 2–3-й неделе) вовлечение в эпидпроцесс южных регионов страны: Республики Северная Осетия (Алания) и Карачаево-Черкесской Республики (на 2-й неделе 2016 г.), Республики Адыгея, Ставропольского края, Ростовской, Волгоградской и Астраханской областей (на 3-й неделе 2016 г.), что, возможно, связано с отмечавшимся в этот период эпиднеблагополучием по гриппу и ОРВИ на Украине.

Пик эпидемии пришелся на 4 и 5-ю недели 2016 г. (25–31.01.2016 и 01–07.02.2016), когда превышение недельных эпидпорогов было отмечено соответственно в 74 и 68 субъектах РФ всех федеральных округов с вовлечением в эпидпроцесс всех возрастных групп населения. Число госпитализированных на этих двух неделях составляло около 46–47 тыс. человек, что почти в 1,5–2 раза выше, чем на 3 и 7-й неделях. Доля циркулирующих вирусов гриппа на этих неделях была максимальной (соответственно 81,7 и 84,8%) при абсолютном доминировании среди вирусов гриппа во всех субъектах страны вируса гриппа А(H1N1)2009 (соответственно 76,2 и 79,3%).

Максимальное превышение пороговых уровней (в 3 раза и более) на пике заболеваемости (4–5-я недели) отмечалось в 6 субъектах страны: в Белгородской, Вологодской областях, республиках Саха (Якутия), Тыва, Алтайском крае и Ненецком АО. В 25 субъектах РФ эпидпороги были превышены в 2 раза и более и в 47 субъектах страны – до 2 раз.

Наиболее высокие интенсивные показатели заболеваемости по совокупному населению (от 170 до 300 на 10 тыс. населения) на пике сезона отмечались в Вологодской, Тюменской, Архангельской, Ивановской областях, Ненецком и Ямало-Ненецком автономных округах,

г. Санкт-Петербурге, Республике Саха (Якутия) и Алтайском крае. Заболеваемость в указанных субъектах определялась всеми группами населения.

Максимальные показатели заболеваемости гриппом и ОРВИ на пике заболеваемости среди детей в возрастной группе 0–2 лет (от 700 до 1050 на 10 тыс.) зарегистрированы в Ивановской, Вологодской областях, Ненецком и Ямало-Ненецком автономных округах, Республике Коми; в возрастной группе 3–6 лет (от 800 до 1240 на 10 тыс.) – в Ивановской и Вологодской областях, г. Санкт-Петербурге и Ненецком АО; среди детей 7–14 лет (от 500 до 700 на 10 тыс.) – в Ивановской, Архангельской, Тюменской областях, г. Санкт-Петербурге и Ненецком АО; среди взрослых (от 80 до 133 на 10 тыс.) – в Вологодской, Калининградской, Тюменской, Архангельской областях, г. Санкт-Петербурге и Ненецком АО.

На 4–5-й неделях эпидподъема заболеваемости гриппом и ОРВИ в РФ переболели более 3,2 млн человек (в среднем 41% от общего числа заболевших в период эпидемического подъема – на 2–8-й неделях). За указанные 2 нед более 45% от общего числа заболевших гриппом и ОРВИ были зарегистрированы в 24 субъектах страны.

На пике заболеваемости (4–5-й неделях), по данным оперативного мониторинга, зарегистрировано максимальное в текущем году число случаев внебольничных пневмоний: соответственно 23 и 25,9 тыс. случаев, что превысило уровень прошлого года на 4-й неделе на 85%, на 5-й – в 2,3 раза и выше среднемноголетнего уровня (за 4 года) на 45–58%. При этом около 0,8–1% заболеваний закончилось летальным исходом, что превысило среднемноголетние уровни на 11–36%.

В структуре заболевших внебольничной пневмонией преобладали взрослые, составившие около 71%. Среди детей наибольшее число заболевших регистрировалось в возрастных группах 0–2 и 3–6 лет (75–77% от всех заболевших в возрасте 0–17 лет). Среди взрослых около 50% составляли лица в возрасте от 40 до 64 лет, у большинства заболевших (83%) зарегистрировано среднетяжелое клиническое течение.

С 6-й недели 2016 г. (08–14.02.2016) отмечено снижение интенсивности эпидпроцесса: уменьшение числа субъектов, где превышены пороговые уровни, отрицательная динамика темпов прироста заболеваемости, снижение интенсивных показателей заболеваемости гриппом и ОРВИ. При этом на 6-й неделе 2016 г. число внебольничных пневмоний удерживалось на высоких значениях – около 22,7 тыс., что подтверждает причину их возникновения как следствие осложнения после гриппа. В последующие 2 нед (7–8-я недели) суммарно зарегистрировано около 29,3 тыс. внебольничных пневмоний, что также свидетельствует о снижении интенсивности эпидпроцесса.

На 8-й неделе (22–28.02.2016) превышение эпидемических порогов зарегистрировано только в 3 субъектах РФ [Новосибирская, Сахалинская области, Республика Саха (Якутия)] с максимальным превышением пороговых уровней до 71%. По-прежнему в структуре циркулирующих вирусов доминируют вирусы гриппа (73,7%), среди которых – вирус гриппа А(Н1N1)2009 (67,5%). Вместе с тем наметилась тенденция снижения его доли и увеличения доли вируса гриппа В, который с учетом данных многолетних наблюдений к концу эпидсезона может занять доминирующие позиции.

В ходе эпидемического подъема заболеваемости в 66 субъектах РФ регистрировались случаи гриппа (пневмонии) с летальным исходом, более 97% которых связано с вирусом гриппа А(Н1N1)2009, что подтверждено лабораторно. 99% погибших не были привиты против гриппа, практически у всех имелись сопутствующие хронические заболевания (сахарный диабет, хроническая сердечно-сосудистая патология, бронхиальная астма, ожирение, хронический гепатит, аутоиммунное состояние). Некоторые из них не обращались за медицинской помощью или не были своевременно госпи-

тализированы в стационары в связи с отказами от госпитализации.

Суммарно общее число переболевших гриппом и ОРВИ с начала эпидподъема заболеваемости (со 2 по 8-ю неделю 2016 г.), по оперативным данным, составило около 7,79 млн человек (5,3% от численности населения страны).

Наиболее высокий процент (более 8%) переболевших от общей численности населения за указанный период зарегистрирован в 11 субъектах РФ: республиках Карелия, Коми, Саха (Якутия), Архангельской, Вологодской, Мурманской, Тюменской, Кировской областях, г. Санкт-Петербурге, Ямало-Ненецком и Ненецком автономных округах. Еще в 25 субъектах страны переболели от 6 до 8% населения.

Средняя длительность эпидподъема в большинстве субъектов составила 3–4 нед (49 субъектов), в 16 субъектах – 1–2 нед. В 10 субъектах РФ (Мурманской, Вологодской, Архангельской, Рязанской, Нижегородской, Ульяновской, Тюменской областях, г. Санкт-Петербурге, Ненецком автономном округе, Еврейской автономной области) длительность эпидподъема заболеваемости гриппом и ОРВИ составила 5 нед, в Алтайском крае – 6 нед, Новосибирской области и Республике Саха (Якутия) – 7 нед. В субъектах Южного и Северо-Кавказского федеральных округов несмотря на то, что большинство из них необычно рано включилось в эпидпроцесс, длительность эпидподъема составила всего 1–3 нед.

Не зарегистрировано превышения пороговых значений в 6 субъектах РФ: в Краснодарском крае, республиках Дагестан, Ингушетия, Кабардино-Балкарской и Чеченской республиках, а также в Забайкальском крае.

С начала эпидемического сезона гриппа и ОРВИ 2015–2016 гг. организациями Роспотребнадзора проведено более 650 тыс. исследований материала от больных в целях определения вирусов гриппа и ОРВИ.

По результатам лабораторного мониторинга было идентифицировано всеми методами исследования более 28,2 тыс. вирусов гриппа, из них около 28 тыс. вируса гриппа А (99,1%) и 240 (0,9%) вирусов гриппа В. При субтипировании вирусов гриппа А определено 26,1 тыс. (92,5%) вирусов А(Н1N1)2009 и около 0,8 тыс. (2,9%) вирусов А (Н3N2). Около 1 тыс. (3,8%) вирусов А типировать не удалось.

По данным исследований ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора, установлено, что изоляты вируса гриппа А(Н1N1)2009 и А(Н3N2), выделяемые от больных в субъектах РФ в сезоне 2015–2016 гг., антигенно не отличаются от рекомендованных Всемирной организацией здравоохранения для вакцины против гриппа, что подтверждается данными полногеномного секвенирования и серологических исследований. Вирусы проявляли чувствительность к основным противовирусным препаратам.

На антигенное соответствие вакцинному штамму проведены 72 изолята вирусов; проведено секвенирование последовательностей генов гемагглютинина, нейраминидазы и NS-сегмента штаммов 9 вирусов гриппа А (Н1N1)2009 и А(Н3N2), полученных из Республики Дагестан, Ставропольского края, Ямало-Ненецкого АО, Республики Северная Осетия–Алания, г. Санкт-Петербурга, Оренбургской области.

Установлена максимальная гомология по гену гемагглютинина с известными вариантами, циркулировавшими в 2015 г. в Европе и Азии (Китай, Япония); по гену нейраминидазы – циркулировавшими в 2015 г. в Европе, Саудовской Аравии и Азии (Китай, Япония); по гену NS –циркулировавшими в 2015 г. в Америке, Европе, Австралии и Азии (Индия, Япония).

Мутаций, существенно изменяющих антигенные свойства или устойчивость к ингибиторам нейраминидазы, не обнаружено. Результаты исследований депонированы в международной базе данных GISAID.

В связи с началом массового применения новых отечественных противогриппозных вакцин (Совигрипп, Ультрикс), предназначенных для иммунизации взрослого населения, во всех субъектах страны организован мониторинг за

заболеваемостью привитых против гриппа. По оперативным данным из общего числа заболевших гриппом 2,6% были привиты против гриппа, а из общего числа привитых (44,9млн. чел.) заболело всего 0,002%, что позволяет сделать вывод об эффективности иммунизации.

В целях сравнительной оценки профилактической и эпидемиологической эффективности применяемых вакцин против гриппа в 10 субъектах страны (г. Москва, Новгородская, Ростовская, Челябинская, Тюменская, Амурская, Нижегородская области, Краснодарский, Ставропольский края и Республика Татарстан) организовано изучение напряженности иммунитета у привитых лиц.

В субъектах РФ при регистрации превышения эпидемических порогов заболеваемости по гриппу и ОРВИ применялись ограничительные меры в медицинских, образовательных организациях, организациях социального обслуживания, сферы обслуживания, торговли, транспорта и других эпидзначимых объектах, ограничивалось проведение массовых спортивных и других досуговых мероприятий.

На пике заболеваемости было закрыто около 12 тыс. школ и школ-интернатов, около 2,3 тыс. детских садов, около 600 средних специальных и высших учебных заведений, что позволило предупредить распространение инфекции.

Органами управления здравоохранением организован мониторинг обращений больных ОРВИ за медицинской помощью, вызовов скорой медицинской помощи, проводился учет количества госпитализированных, учет выписки больных гриппом и ОРВИ, включая тяжелые формы, а также наличия лекарственных средств в медицинских учреждениях и аптеках. Откорректированы схемы (алгоритмы) маршрутизации больных гриппом, пневмониями, в том числе беременных женщин.

Территориальными органами Роспотребнадзора приняты меры по усилению контроля за эпидзначимыми объектами: медицинскими, образовательными организациями, организациями социальной защиты, торговли, общественного питания, транспорта, сферы услуг. Организованы мониторинговые обследования в местах массового пребывания людей (торговые центры, рынки, спортивные объекты).

Проводилась оценка своевременности введения ограничительных мероприятий, соблюдения противоэпидемического режима персоналом и посетителями, в дошкольных образовательных учреждениях – организации «утреннего фильтра», своевременности принятия решения о роспуске групп/учреждений при росте заболеваемости гриппом/ОРВИ.

В целях контроля за выполнением санитарного законодательства в рамках надзорных мероприятий в субъектах РФ территориальными органами Роспотребнадзора с начала текущего эпидсезона проведено более 4 тыс. проверок медицинских организаций и более 9,2 тыс. детских образовательных учреждений.

В преддверии и ходе эпидсезона проводилась кампания по информированию населения об эпидситуации по гриппу и ОРВИ, мерах индивидуальной и общественной профилактики гриппа, значимости и эффективности вакцинации и вреде самолечения. Подготовлено более 1,4 млн публикаций, бюллетеней, листовок. На сайтах управлений Роспотребнадзора по субъектам РФ размещены более 3,2 тыс. информационных сообщений.

В целях улучшения информированности и обучения медицинских работников Роспотребнадзором инициировано проведение двух всероссийских межведомственных конференций (21.01.2016 и 04.02.2016) по вопросам оказания медицин-

ской помощи населению, в том числе детям и беременным женщинам, с участием ведущих специалистов страны. По итогам конференций подготовлены протоколы с поручениями о принятии дополнительных мер по оказанию медицинской помощи населению, в том числе детям, направленных на предупреждение развития тяжелых форм заболевания и снижение смертности от гриппа и ОРВИ.

В целом эпидсезон гриппа и ОРВИ 2015–2016 гг. характеризовался следующими особенностями:

1. Широким географическим распространением заболеваемости гриппом и ОРВИ, с включением в эпидемический процесс всех возрастных групп населения (детей и взрослых), при этом интенсивность эпидпроцесса в большинстве субъектов РФ оставалась умеренной.
2. Ранним (на 2–3-й неделе) вовлечением в эпидпроцесс южных регионов страны, что, возможно, связано с отмечавшимся в этот период эпиднеблагополучием по гриппу и ОРВИ на Украине.
3. Умеренной (3–4 нед) длительностью эпидемического подъема заболеваемости в большинстве субъектов РФ.
4. Доминированием в течение всего эпидемического подъема заболеваемости одного типа вируса гриппа – А(Н1N1)2009, не претерпевшего серьезных мутаций, но активно не циркулировавшего в течение последних 3 лет, что обусловило накопление в популяции не иммунных к нему контингентов.
5. Умеренной заболеваемостью привитых против гриппа лиц (2,6% от числа заболевших) и отсутствием регистрации у них тяжелых форм заболевания при соответствии циркулирующих вирусов вакцинным, что подтверждает в целом эффективность иммунизации, но требует дальнейшего изучения эффективности применяемых вакцин.
6. Умеренной летальностью, обусловленной в основном поздним обращением за медицинской помощью и наличием у погибших сопутствующих хронических заболеваний (сахарный диабет, хроническая сердечно-сосудистая патология, бронхиальная астма, ожирение, хронический гепатит, аутоиммунное состояние).

Следует отметить, что в эпидсезоне гриппа и ОРВИ 2009–2010 гг., когда также отмечалось доминирование вируса гриппа А(Н1N1)2009, интенсивность эпидпроцесса была существенно выше: превышение пороговых уровней в 5 раз и более отмечалось в 31 субъекте страны, 2–4 раза – в 30 субъектах. Длительность эпидподъема в субъектах составляла в среднем около 7–9 недель. Только гриппом (не включая ОРВИ) переболели около 4,1% населения. В структуре лабораторно подтвержденных случаев гриппа А(Н1N1)2009 в РФ на долю взрослого населения пришлось 61% случаев, среди заболевших детей преобладали дети школьного возраста 7–14 лет (17,2%) и подростки 15–17 лет (8,7%).

В ходе пандемии за период с апреля 2009 г. по август 2010 г. в мире было лабораторно подтверждено 18,5 тыс. смертей от гриппа, вызванного вирусом А(Н1N1)2009. Предполагают, что число лабораторных случаев значительно ниже, чем реальное число произошедших смертей, и новое исследование указывает, что от 152 до 575 тыс. людей умерли от заражения вирусом в первый год его циркулирования в мире.

Таким образом, интенсивность эпидсезона гриппа и ОРВИ 2015–2016 гг. существенно ниже, чем в период пандемии гриппа 2009–2010, 2010–2011 гг., что, вероятно, обусловлено наличием иммунной прослойки населения, в том числе за счет высокого охвата профилактическими прививками к доминирующему в эпидсезоне вирусу гриппа А(Н1N1)2009, не претерпевшему серьезных мутаций.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Попова Анна Юрьевна – д-р мед. наук, проф., рук. Роспотребнадзора, зав. каф. организации санитарно-эпидемиологической службы ГБОУ ДПО РМАО. E-mail: depart@gsen.ru

Ежлова Елена Борисовна – канд. мед. наук, нач. Управления эпидемиологического надзора Роспотребнадзора. E-mail: depart@gsen.ru)

Мельникова Альбина Андреевна – канд. мед. наук, зам. нач. Управления эпидемиологического надзора Роспотребнадзора. E-mail: depart@gsen.ru

Фролова Наталья Владимировна – нач. отд. Управления эпидемиологического надзора Роспотребнадзора. E-mail: depart@gsen.ru

Михеев Валерий Николаевич – канд. мед. наук, и.о. ген. дир. ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор». E-mail: vector@vector.nsc.ru

Рыжиков Александр Борисович – канд. биол. наук, зав. отд. зоонозных инфекций и гриппа ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор». E-mail: vector@vector.nsc.ru.

Особенности гриппа у детей, современные возможности лечения и профилактики

Ю.В.Лобзин^{✉1,2}, И.В.Бабаченко^{1,3}, В.В.Васильев^{1,2}, А.Н.Усков¹

¹ФГБУ НИИ детских инфекций ФМБА России. 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9;
²ГБОУ ВПО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова Минздрава России. 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41;
³ГБОУ ВПО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России. 194100, Россия, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2

В статье приведены эпидемиологические данные, характеризующие развитие эпидемии гриппа А в январе-феврале 2016 г. в России и, в частности, Санкт-Петербурге. Показаны темпы нарастания и снижения заболеваемости гриппом детей по неделям эпидсезона, а также данные госпитализации больных гриппом детей в стационары Санкт-Петербурга. В этиологической структуре расшифрованных острых респираторных вирусных инфекций удельный вес гриппа А(Н1N1)pdm09 достигал 60%. Дана подробная характеристика клинического течения гриппа у детей в зависимости от степени тяжести, подробно описаны его осложнения. Представлены особенности течения гриппа у детей раннего возраста, гриппа А(Н1N1)pdm09 у детей в эпидсезон 2015–2016 гг., клинико-лабораторные различия пандемического и сезонного вариантов гриппа у детей (по данным наблюдений в клинике ФГБУ «НИИ детских инфекций» ФМБА России). Подробно описаны современные подходы к терапии и профилактике гриппа у детей. Охват детей прививками против гриппа в Санкт-Петербурге составил 40%, несмотря на обеспеченность города вакцинами, что обусловило интенсивное их вовлечение в эпидемический процесс с развитием единичных летальных исходов, которых не наблюдалось в России в период пандемии 2009 г.

Ключевые слова: дети, грипп А(Н1N1)pdm09, заболеваемость и госпитализация в стационары Санкт-Петербурга, принципы терапии, вакцинопрофилактика гриппа.

[✉]niidi@niidi.ru
Для цитирования: Лобзин Ю.В., Бабаченко И.В., Васильев В.В., Усков А.Н. Особенности гриппа у детей, современные возможности лечения и профилактики. Consilium Medicum. 2016; 18 (3): 12–17.

Features of influenza in children possibility of modern management and prevention

Yu.V.Lobzin^{✉1,2}, I.V.Babachenko^{1,3}, V.V.Vasiliev^{1,2}, A.N.Uskov¹

¹Research Institute of Children’s Infections. 197022, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. Professora Popova, d. 9;
²I.I.Mechnikov State Northwestern Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 191015, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. Kirochnaia, d. 41;
³Saint Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 194100, Russian Federation, Saint Petersburg, Litovskaja ul., d. 2

The article presents epidemiological data describing the development of the epidemic of influenza A in January and February of 2016 in Russia and in Saint Petersburg. Showing rates of increase and decrease the incidence of influenza children weekly epidemiological season, as well as data hospitalization of sick children with influenza in Saint Petersburg hospitals. In the etiological structure decoded SARS specific weight of influenza A(Н1N1)pdm09 reached 60%. The detailed description of the clinical course of influenza in children depends on the severity and its complications are described in detail. The features of the flow of influenza in young children, influenza A(Н1N1)pdm09 children in the epidemiological season 2015–2016, clinical and laboratory differences of pandemic and seasonal influenza variants in children (based on observation in the clinic Research Institute of Children’s Infections). Detailed description of modern approaches to the treatment and prevention of influenza in children. Coverage of children vaccination against influenza in Saint Petersburg amounted to 40%, despite the availability of vaccines of the city, which led to their intensive involvement with the development of the epidemic process of individual deaths, which was not observed in Russia during the 2009 pandemic.

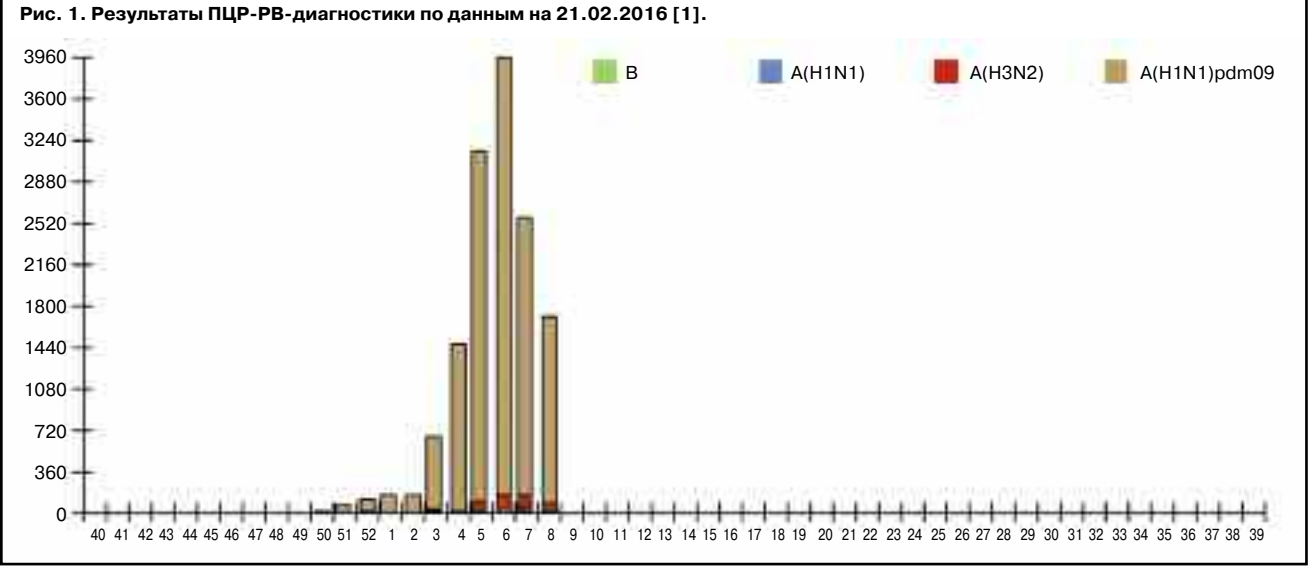
Key words: children, influenza A(Н1N1)pdm09, morbidity and hospitalization in the hospitals of Saint Petersburg, principles of therapy, vaccine flu.

[✉]niidi@niidi.ru
For citation: Lobzin Yu.V., Babachenko I.V., Vasiliev V.V., Uskov A.N. Features of influenza in children possibility of modern management and prevention. Consilium Medicum. 2016; 18 (3): 12–17.

По сравнению с эпидемией 2014–2015 гг. эпидемия гриппа в 2015–2016 гг. в России началась несколько позже (конец декабря) и распространялась, как и в предыдущем эпидемическом сезоне, с запада на восток страны. Эпидемия гриппа характеризовалась быстрым ростом заболеваемости в большинстве городов России. Максимальные уровни заболеваемости отмечались среди взрослых и детей на 4–6-й неделях от начала эпидемии. Значимое нарастание числа случаев заболевания гриппом и другими острыми респираторными инфекциями у детей отмечено на 3-й неделе и совпало с началом посещения детских образовательных организаций после новогодних каникул: среди детей 0–2 лет – на 45,8%, 3–6 – 77,3%, 7–14 – на 142,4%, при этом у лиц старше 15 лет – на 174,5%. Нарастание продолжилось на 4-й неделе: среди детей 0–2 лет – на 20,6%, 3–6 – 57,6%, 7–14 – 67,3% и лиц старше 15 – 61,8%; 5-й неделе: среди детей 0–2 лет – на 20,5%, 3–6 – 33,2%, 7–14 – 49,2% и лиц старше 15 лет – 67,6%. На 6-й неделе эпидемии заболеваемость гриппом начала уменьшаться во всех возрастных категориях населения по сравнению с предыдущей неделей: по населению в целом – на -8,7%, во всех возрастных группах детей – на -9,5%, -14,8%, -18,3% соответственно и среди лиц старше 15 лет только на -0,8%.

Высокий уровень заболеваемости гриппом, наличие летальных исходов от гриппа А(Н1N1)pdm09 свидетельствовали о значительной интенсивности эпидемии гриппа в России и высокой степени вовлеченности в эпидемический процесс детей разного возраста. С 8-й недели (15.02.2016–21.02.2016) заболеваемость гриппом существенно уменьшилось во всех федеральных округах Российской Федерации, не превышая недельного эпидемического порога заболеваемости гриппом и острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) по всему населению 29,1%. Основным возбудителем гриппа в сезоне 2015–2016 гг. у больных во всех возрастных категориях населения являлся вирус гриппа А(Н1N1)pdm09 (рис. 1) [1].

В Санкт-Петербурге резкий подъем заболеваемости гриппом и ОРВИ зарегистрирован с середины декабря 2015 г. К этому времени план иммунизации в рамках реализации Национального календаря профилактических прививок (взрослых, детей, беременных женщин и лиц призывного возраста) был выполнен на 100%. Далее иммунизация продолжалась вакцинами, закупленными за счет средств администраций районов Санкт-Петербурга и внебюджетных источников. На 31.12.2015 всего было привито против гриппа 1 554 984 человек (детей от 0–17 лет –



229 573). Охват прививками населения города в целом составил 30,3%, детского населения – 40%.

Общее число заболевших гриппом и ОРВИ на 15.02.2016 составило 443 250 человек, в том числе до 01.01.2016 заболели 75 638 человек, после – 362 612 человек.

Наибольшее число случаев заболеваний было зарегистрировано на 4-й неделе 2016 г. (с 18.01.2016 по 24.01.2016). В этот период ежедневно регистрировали от 11 500 до 12 468 заболевших, из них 62% составляли дети (см. таблицу).

Удельный вес детей от 0 до 17 лет среди всех зарегистрированных случаев ОРВИ составил более 60%, причем гриппа – до 30%. Показатели заболеваемости ОРВИ у детей от 0–17 лет превосходили показатели заболеваемости всего населения в 4 раза, показатели заболеваемости гриппом – в 2 раза. В этиологической структуре расшифрованных ОРВИ удельный вес гриппа А(Н1N1)pdm09 достигал 60%. Среди госпитализированных взрослых доля гриппа А(Н1N1)pdm09 в разные периоды достигала 80%. По данным лаборатории СПб ГБУЗ «Городской вирусологический консультативно-диагностический центр» на 20.02.2016 из 2976 человек, обследованных на грипп с 01.01.2016 по 20.02.2016, выделен вирус гриппа типа А(Н1N1)pdm09 у 1398 (47%) человек, типа А(Н3N2) – 3 (0,1%), типа В – 7 (0,2%). Проведенные в ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России исследования антигенного анализа вирусов А(Н1N1)pdm09, циркулировавших среди детей в эпидсезоны 2013–2015 гг., выявили их антигенную однородность и полное соответствие вакцинному штамму А/Калифорния/07/09 [2].

Преобладание вируса гриппа А(Н1N1)pdm09 обусловило тяжесть течения заболевания и высокий уровень летальности от осложненного гриппа.

С 4-й недели, как и во всей Российской Федерации, отмечался рост госпитализаций с гриппом и ОРВИ как взрослых, так и детей. Эпидемический подъем заболеваемости гриппом в Санкт-Петербурге объявлен 21.01.2016. Максимум больных детей поступили в стационары города 25–27

января 2016 г. (5-я неделя): 189, 201 и 188 в сутки соответственно. Этот пик фактически совпал с максимальной госпитализацией взрослых (26–28.01.2016 – от 257 до 279 в сутки). В целом среди госпитализированных пациентов дети составили 51,7%. С 7-й недели (с 08.02.2016 по 14.02.2016) заболеваемость гриппом и ОРВИ снизилась у детей на 33,4%: всего зарегистрированы 31 296 детей, больных гриппом, из них госпитализированы 644 ребенка. На 8-й неделе, по сравнению с предыдущей 7-й, продолжилось снижение заболеваемости, в том числе у детей – на 7,6%. Грипп зарегистрирован у 28 923 детей, из которых госпитализированы 610. Для госпитализации детей в 7 стационарах города было развернуто 1265 инфекционных коек (дополнительно перепрофилированы койки в ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России – 30 коек, ФГБУ «НИИ детских инфекций» ФМБА России – 20 коек). Общее число госпитализированных детей в стационары Санкт-Петербурга в период эпидемического подъема 2016 г. представлено на рис. 2.

В клиниках ФГБУ «НИИ детских инфекций» с 18 января по 1 марта был госпитализирован 361 ребенок по поводу острых респираторных заболеваний. С декабря 2015 г. были обследованы 685 госпитализированных детей с гриппоподобными заболеваниями, из которых у 207 в мазках из ротоглотки методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ) была выделена РНК вируса гриппа: гриппа А – у 97, гриппа В – у 3 детей. Типирование вирусов гриппа А методом ПЦР-РВ было проведено у 10 больных с тяжелой формой заболевания. Структура 10 изучаемых образцов включала 5 штаммов вирусов гриппа А(Н1N1)pdm09, 2 – А(Н1N1), 3 – нетипируемых варианта.

Клиническая картина

Для гриппа характерно внезапное начало заболевания с выраженными симптомами интоксикации: головной болью, миалгией, слабостью, снижением аппетита, иногда

Показатели заболеваемости гриппом и ОРВИ, по данным Управления Роспотребнадзора по г. Санкт-Петербургу на 18.02.2016 (абс.число/показатель на 100 тыс. населения)									
	2015 г.			Декабрь 2015 г.			Январь 2016 г.		
	всего	дети	% от числа случаев у взрослых	всего	дети	% от числа случаев у взрослых	всего	дети	% от числа случаев у взрослых
ОРВИ	1 617 671/ 31 521,6	977 689/ 131 038,0	60	140 526/ 2738,2	94 852/ 12 712,9	67	197 267/ 3799,7	123 203/ 15 766,3	62
Грипп	1014/19,8	310/41,5	30	19/0,37	6/0,80	31,5	867/16,7	245/31,5	28,2



рвотой на высоте интоксикации, болью при движении глазных яблок, фебрильной лихорадкой с максимальными проявлениями с первых суток заболевания, ознобом. Катаральный синдром присоединяется позднее (со вторых-третьих суток), проявляясь сухим, нередко болезненным, или грубым «лающим» кашлем и болями в горле. Позднее кашель становится влажным, с выделением необильной слизистой мокроты. Клиническая картина соответствует симптомокомплексам трахеита, ларингита или ларинготрахеита. При неосложненном течении гриппа острые проявления исчезают через 3–5 дней, а большинство больных выздоравливают в течение 1 нед.

Типичные формы гриппа по степени тяжести разделяют на легкую, среднетяжелую, тяжелую и гипертоксическую (молниеносную) формы. Основными критериями тяжести являются выраженность интоксикации и лихорадки. При легкой степени тяжести гриппа температура не превышает 38,5°C, при среднетяжелой – соответствует 38,5–39,5°C на фоне выраженных признаков интоксикации, при тяжелой – достигает 40–40,5°C.

При развитии тяжелой формы гриппа отмечают развитие энцефалической или менингоэнцефалической реакций с развитием судорог, нарушением сознания от сомнолентности до комы, в ряде случаев – очаговые симптомы. Характерны также клинко-лабораторные проявления геморрагического синдрома, в том числе за счет развития коагулопатии потребления в структуре синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания I–II стадий. Возможно также развитие менингеального синдрома, характеризующегося головной болью, рвотой, инверсией сна, психомоторным возбуждением, выбуханием большого родничка у детей первого года жизни, ригидностью затылочных мышц (менингизмом). При проведении люмбальной пункции в структуре дифференциальной диагностики с нейроинфекциями отмечают повышенное давление ликвора при нормальном содержании белка и его клеточного состава. Для тяжелых форм гриппа характерна также злокачественная гипертермия (40°C и более), при которой высокая температура не снижается от применения нестероидных противовоспалительных препаратов, вследствие резкого повышения теплообразования и снижения теплоотдачи за счет спазма периферических сосудов.

Гипертоксическая форма гриппа отличается молниеносным течением, при котором на фоне гипертермии (выше 40°C) развиваются инфекционно-токсический шок, кровоизлияния в жизненно важные органы, отек легких, мозга, анурия, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (II–III стадия), респираторный дистресс-синдром по взрослому типу. Острый респираторный дистресс-синдром взрослых (ОРДСв) представляет собой жизнеугрожающее воспалительное поражение легких, характеризующееся диффузной инфильтрацией и тяжелой гипоксемией. ОРДСв чаще возникает в первые

12–48 ч от начала основного заболевания, редко – через 5–7 дней. ОРДСв характеризуется жалобами на одышку, дискомфорт в грудной клетке, сухой кашель, физикальными изменениями: тахикардия, тахипноэ, участие вспомогательных мышц в дыхании, цианоз кожи, повышение артериального давления, двусторонние хрипы (сухие или влажные в конце вдоха) [3]. При гипертоксических формах гриппа диагностика может быть затруднена, так как неотложные состояния и осложнения опережают развитие характерных для гриппа катаральных явлений.

У детей раннего возраста с тяжелой и гипертоксической формой гриппа может развиваться острая коронарная недостаточность (токсикоз Кишша), которая проявляется пароксизмальной тахикардией и резким нарушением венозного притока и сердечного оттока из-за сокращения диастолы при тахикардии. В зависимости от тяжести сердечной недостаточности выделяют субкомпенсированную стадию, при которой уменьшение времени диастолы не сопровождается декомпенсированным падением сердечного оттока, несмотря на наличие признаков недостаточности кровообращения по большому кругу. При декомпенсированном токсикозе Кишша развивается гипосистолия, сопровождающаяся артериальной гипотензией, отеком легкого и комой. Основные клинические проявления связаны с поражением центральной нервной системы: возбуждение и гиперкинезы, двигательное беспокойство сменяются вялостью, сонливостью, развитием комы. Гемодинамические расстройства проявляются бледностью, мраморностью кожи, цианозом губ, акроцианозом, периорбитальными отеками. Могут отмечаться симптомы нарушения периферического кровотока, парез кишечника, преданурическая стадия почечной недостаточности (олигурия). Живот нередко вздут, кожа живота блестящая. Печень может увеличиваться в размерах в динамике, появляются распространенные отеки. Пульс слабый, не менее 200 уд/мин, значительно больше уровня, соответствующего температуре тела ребенка. Характерно изменение соотношения пульс–дыхание в сторону большого увеличения числа сердечных сокращений. Нарастают сердечно-сосудистые расстройства: пароксизмальная тахикардия, признаки застойной сердечной недостаточности, снижение артериального давления. Появляется и усиливается одышка, характерно дыхание «загнанного зверя» при соотношении частоты сердечных сокращений к частоте дыхания более 4:1. При нарастании гипоксии тахикардия сменяется брадикардией, что приводит к последующей остановке сердца. Характерны изменения электрокардиограммы в виде нарушения соотношения в интервале T–P, которые могут характеризоваться либо резким сокращением интервала T–P и слиянием этих зубцов, либо увеличением интервала S–T.

Прогрессирующая гипоксия миокарда приводит к нарушению внутрижелудочковой проводимости с расширением комплекса QRS и удлинением интервала Q–T.

Тяжелые формы гриппа также могут осложняться развитием острой надпочечниковой недостаточности (синдромом Уотерхауза–Фридериксена), который проявляется недостаточностью кровообращения (бледностью, мраморностью кожи, гипотермией, холодными конечностями, тахикардией, нитевидным пульсом, олигоанурией), геморрагическим синдромом (геморрагическая сыпь, гипостазы на коже типа «трупных пятен», «рвота кофейной гущей», кровоизлияния в органы и ткани), а также нарастанием неврологической симптоматики вплоть до развития комы.

Гемолитико-уремический синдром (синдром Гассера) диагностируют у детей, больных тяжелой формой гриппа, на основании клинко-лабораторных проявлений гемолитической анемии (резкая бледность кожи, иктеричность склер, уменьшение количества эритроцитов, гемоглобина, увеличение общего билирубина за счет непрямой фракции), геморрагического синдрома (тромбоцитопения, кровоизлияния и кровотечения), острой почечной недостаточности (нарастание отеков вплоть до анасарки; гиперкалиемия, повышение креатинина).

Течение гриппа у детей раннего возраста, особенно первого года жизни, характеризуется рядом особенностей. Болеют дети, как правило, в возрасте старше 3–4 мес жизни. Заболевание у них чаще начинается постепенно на фоне нормальной или субфебрильной температуры. Для них нехарактерны гипертермия и геморрагический синдром; катаральный синдром выражен слабо (сопение носом, покашливание). Интоксикационный синдром проявляется беспокойством, вялостью, отказом от груди. Усиление интоксикации на фоне вторичных метаболических нарушений нередко приводит к повторной рвоте, развитию энцефалической реакции с кратковременной потерей сознания. Летальные исходы чаще обусловлены бактериальными осложнениями (вторичная бактериальная пневмония).

Осложнения

Наиболее частое из осложнений гриппа – пневмония. Первичную гриппозную (вирусную) пневмонию у детей регистрируют редко, но протекает она тяжело, чаще развиваясь в первые 3–4 сут заболевания. У больного не снижается лихорадка и развивается прогрессирующее нарушение дыхания с кашлем, скудной мокротой, развитием одышки. Характерен цианоз. На рентгенограмме грудной клетки обнаруживают диффузную интерстициальную инфильтрацию, характерную для вирусных поражений легких и для рентгенологических проявлений острого респираторного дистресс-синдрома. Больные с заболеванием сердца, особенно с митральным стенозом, предрасположены к развитию гриппозной пневмонии. Вторичная бактериальная пневмония, как правило, развивается на 2-й неделе заболевания. Клиническим маркером вторичной бактериальной пневмонии служит повторное появление лихорадки, сопровождающейся продуктивным кашлем и физикальными признаками уплотнения в легких у больных, чье состояние улучшалось через 2–3 дня после острого эпизода гриппа. Наиболее частые возбудители: *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* и *Haemophilus influenzae*. Другие вторичные бактериальные осложнения гриппа – отит, синусит, бронхит. В ряде случаев при гриппе развиваются геморрагические осложнения – носовые кровотечения, геморрагический отит, геморрагический отек легкого. У детей раннего возраста (преимущественно со второго полугодия жизни) частым специфическим осложнением гриппа является стенозирующий ларинготрахеит, реже – обструктивный бронхит.

Внелегочные осложнения включают синдром Рейе, миозит, рабдомиолиз, миоглобинурию. Также связаны с гриппом энцефалит, менингит, поперечные миелит и синдром Гийена–Барре (периферические параличи

мышц конечностей при сохранении повышенной чувствительности).

Синдром Рейе отмечают у детей 2–16 лет как серьезное осложнение гриппа В или, реже, гриппа А. Синдром начинается с 1–2-дневной тошноты и рвоты, затем развиваются симптомы поражения центральной нервной системы, включая изменение сознания (варьируют от летаргии до комы), делирий и судороги. Возможна гепатомегалия. При этом часто повышены активность аминотрансфераз, содержание в сыворотке аммиака; показатели билирубинового обмена, как правило, не изменены. Установлена связь между синдромом Рейе и употреблением ацетилсалициловой кислоты.

У детей в ряде случаев отмечают развитие тромбоцитопенической пурпуры, а также кардиальные нарушения, вплоть до развития миокардита.

Особенности гриппа A(H1N1)pdm09 у детей в эпидсезон 2015–2016 гг.

В период пандемии 2009 г. нами проводилось сопоставление клинко-гематологической характеристики сезонного (36 человек) и пандемического (51 человек) вариантов гриппа А у пациентов в возрасте от 2 мес до 16 лет, госпитализированных в клинику ФГБУ «НИИ детских инфекций» [4]. Было установлено, что пандемический вариант гриппа достоверно чаще отмечался у детей первого года жизни (20% против 11%, $p<0,05$), сезонный вариант – у детей младшего школьного возраста (40% против 24%, $p<0,05$). Анализ сроков госпитализации показал, что пациенты с пандемическим гриппом в 86,2% случаев попадали в стационар в течение первых 4–5 сут (72,2% при сезонном гриппе), в то время как больные сезонным гриппом А в 25% случаев госпитализировались на 6–9-е сутки, часто на фоне уже развившихся осложнений. Это объясняет факт наличия тяжелых форм (5%) именно среди пациентов с сезонным гриппом, хотя в обоих случаях преобладали дети со средней степенью тяжести заболевания (80,6% – при сезонном гриппе А и 84,2% – при пандемическом варианте).

Высота лихорадки была больше у детей, больных сезонным гриппом (в среднем 39,2°C против 37,9°C – при пандемическом), однако среди пациентов с гипертермией (более 40°C) преобладали пациенты с пандемическим гриппом (6% против 2,7%, $p<0,05$). Выраженную интоксикацию и геморрагический синдром достоверно чаще регистрировали у пациентов с сезонным гриппом (30,5% против 15,7%, $p<0,05$, и 11% против 5,9%, $p<0,05$, соответственно). В структуре осложнений пандемического гриппа достоверно чаще отмечали острый средний отит (23% против 6%, $p<0,05$), сезонного гриппа – пневмонию (29% против 7%, $p<0,05$). Наиболее частым осложнением гриппа у госпитализированных детей был бронхит (60% при пандемическом гриппе и 47% – при сезонном). Анализ гематологических изменений выявил большую частоту лейкоцитоза у пациентов с сезонным гриппом А (33,3% против 21,5%) и лейкопении – при пандемическом варианте (51% против 19,4%, $p<0,05$) соответственно. Палочкоядерный сдвиг формулы влево с одинаковой частотой отмечался у больных гриппом (до 7–10%), что не всегда указывало на бактериальные осложнения, а было проявлением системной воспалительной реакции на фоне гриппа [5].

Особенности гриппа A(H1N1)pdm09 у детей в эпидсезон 2015–2016 гг. по опыту Санкт-Петербурга и других субъектов Российской Федерации:

- острое или острейшее начало заболевания;
- быстрое развитие полиорганной недостаточности;
- длительная фебрильная температура тела (до 4–5 сут и более) при отсутствии бактериальных осложнений;
- выраженная длительная интоксикация (4–5 суток и более);
- значительная частота синдрома диареи;

- частое развитие геморрагического синдрома;
- раннее развитие осложнений (вирусных, вирусно-бактериальных);
- частое обострение сопутствующей патологии;
- частое сочетание гриппа с другими вирусными инфекциями (ротавирусной, энтеровирусной и др.).

Принципы терапии

Большинство детей с легкими и среднетяжелыми формами гриппа лечатся в домашних условиях. Госпитализации подлежат больные с тяжелыми формами заболевания, с наличием осложнений и при отсутствии возможности в домашних условиях обеспечить надлежащий режим и уход. Всем детям независимо от степени тяжести болезни назначается постельный режим до нормализации температуры тела. Диета молочно-растительная, необходимо частое дробное питье теплого чая, настоя шиповника, щелочных минеральных вод, клюквенного или брусничного морса. Суточный объем жидкости для детей раннего возраста должен составлять за период лихорадки 150 мл/кг, после снижения температуры – 100 мл/кг. При повышении температуры тела выше 38,5°С назначают жаропонижающие средства: ибупрофен, парацетамол. Показан прием витаминов С, Е, А и каротиноидов.

Лечение тяжелых форм гриппа проводится в условиях специализированного отделения стационара, где проводится патогенетическое и посиндромное лечение, направленное на устранение неврологических и гемодинамических расстройств. Инфузионная терапия показана при выраженном интоксикационном синдроме, сопорозном, коматозном состоянии, стойкой гипертермии, многократных рвотах, парезе кишечника. Объем инфузии соответствует 2/3 физиологической потребности в воде, но уменьшается при сердечной недостаточности на 1/2–1/3 возрастной потребности, при отеке мозга соответствует диурезу. Основными растворами для введения являются 5% и 10% глюкоза с добавлением препаратов калия и кальция, раствор натрия хлорида. С дезинтоксикационной целью возможно применение 1,5% раствора Реамберина, который обладает антигипоксическим и антиоксидантным действием. Судороги купируют препаратами, не вызывающими угнетения дыхания: Седуксеном, Реланиумом, оксибутиратом натрия. При развитии судорог на фоне выраженной дыхательной недостаточности вводить противосудорожные препараты нельзя из-за опасности остановки дыхания, в этих случаях показан перевод ребенка на искусственную вентиляцию легких.

Лечение отека мозга направлено на устранение дыхательной недостаточности и циркуляторной гипоксии, нормализацию внутричерепного давления. Это достигается поддержанием адекватного дыхания, дегидратацией, применением гормонов, сосудорасширяющих средств (Пентамин, бензогексоний).

Этиотропная терапия гриппа предусматривает применение противовирусных средств. Антибиотики используют только при подозрении на бактериальное осложнение гриппа, при невозможности исключить бактериальную этиологию заболевания.

Наиболее эффективными при гриппе, включая штаммы пандемического гриппа A(H1N1)pdm09, признаны ингибиторы нейраминидазы – осельтамивир (для детей старше 1 года) и занамивир (для детей старше 5). Препараты рекомендуют назначать не позднее 2 сут от момента развития симптомов заболевания. Наиболее целесообразно назначать ингибиторы нейраминидазы больным с тяжелыми и среднетяжелыми формами заболевания. Детям в возрасте до 1 года допустимо назначение осельтамивира в дозе 3 мг/кг 2 раза в день в течение 5 дней при угрозе жизни. В качестве противогриппозного и противовирусного препа-

рата более широкого действия в терапии гриппа моно- и микстинфекции у детей применяется умифеновир (детям с 2 лет – в суспензии, от 3 до 6 лет – в таблетках по 50 мг, от 6 до 12 лет – в капсулах по 100 мг, от 12 лет и старше в капсулах по 200 мг). При развитии осложнений рекомендован более длительный прием умифеновира в возрастных дозировках 5 дней + 1 раз в сутки 4 нед.

С учетом роста числа резистентных штаммов вирусов гриппа, а также частой микстинфекции с другими респираторными вирусами, детям с легкими и среднетяжелыми формами заболевания можно назначать индукторы интерферонов: Кагоцел (с 3 лет), Ингавирин (с 7 лет в дозе 60 мг – по 2 капсулы по 30 мг), меглюмина акридонацетат (с 4 лет). Анаферон детский (детям с 1 мес) показал свою клиническую и вирусологическую эффективность в лечении среднетяжелых форм гриппа [6]. Эргоферон также может применяться детям с 6 мес при легких формах гриппа или наличии признаков вирусно-вирусной инфекции. У пациентов с рекуррентными респираторными инфекциями возможно применение рекомбинантного интерферона α-2b с витамином С и Е (ректальные суппозитории) и интерферона α-2b в виде назальных капель, геля, мази или спрея в составе комплексной терапии.

При лечении тяжелых форм гриппа при отсутствии возможности применения ингибиторов нейраминидазы или при признаках смешанной вирусно-вирусной инфекции возможно применение комбинаций препаратов: умифеновира в комбинации с Кагоцелом детям с 3 лет, умифеновира в комбинации с интерфероном α-2b с витамином С и Е.

Неспецифическая профилактика гриппа у детей (при угрозе заражения вирусом гриппа и в очагах) может быть неспецифической медикаментозной: постконтактная профилактика (при непосредственном контакте с больными гриппом и другими ОРВИ) – умифеновиром (детям с 2 лет в возрастных дозах 1 раз в сутки в течение 10–14 сут); осельтамивиром – только детям групп риска тяжелого течения гриппа не позднее, чем в первые 2 дня после контакта с больным гриппом в течение 10 дней после контакта, интерфероном α-2b в виде назальных капель, спрея, геля или мази – при контакте с больным и/или при переохлаждении. Сезонную профилактику в период эпидемии гриппа и других ОРВИ проводят препаратами умифеновира (детям с 3 лет), Кагоцелом (детям с 3 лет), Анафероном детским (детям с 1 мес). Длительность профилактического курса – от 1 нед до нескольких месяцев.

Профилактика

Наиболее эффективным средством специфической профилактики тяжелых форм гриппа и летальности от его осложнений и гипертоксических форм является вакцинация. Современные противогриппозные вакцины могут вводиться детям с возраста 6 мес. В Санкт-Петербурге иммунизация населения против гриппа проводилась с 17.08.2015 по 31.12.2015. Однако недостаточный охват профилактическими прививками (в целом 30,3%, детей – 40%) не позволил предотвратить интенсивный рост эпидемического подъема заболеваемости с развитием летальных исходов от гриппа. Тем не менее анализ всех летальных исходов по состоянию на 24.02.2016 (в том числе 1 ребенок) показал отсутствие профилактических прививок у всех погибших пациентов. От молниеносной формы гриппа A(H1N1)pdm09 погиб ребенок в возрасте 1 года 11 мес, не привитый против гриппа и не наблюдавшийся в государственной системе здравоохранения.

Заключение

Эпидсезон гриппа 2016 г. характеризовался интенсивным вовлечением детей в эпидемический процесс с развитием единичных летальных исходов у не привитых от

гриппа детей, не получавших с первых дней заболевания противогриппозной или противовирусной терапии, поздно обратившихся за медицинской помощью.

Литература/References

1. http://www.influenza.spb.ru/system/epidemiological_situation/situation_on_a_flu
2. Петрова П.А. и др. Антигенное разнообразие вирусов гриппа А и В, выделенных от детей в г. Санкт-Петербурге в период с 2013 по 2015 г. Журн. инфектологии. 2015; 7 (4): 57–63. / Petrova P.A. i dr. Antigennoe raznoobrazie virusov grippa A i V, vydelennykh ot detei v g. Sankt-Peterburge v period s 2013 po 2015 g. Zhurn. infekologii. 2015; 7 (4): 57–63. [in Russian]
3. Острый респираторный дистресс-синдром: практическое руководство. Под ред. Б.Р.Гельфанда, В.Л.Кассиля. М.: Литтерра, 2007. / Ostryi respiratornyi distress-sindrom: prakticheskoe rukovodstvo. Pod red. B.R.Gelfanda, V.L.Kassilia. M.: Litterra, 2007. [in Russian]
4. Бабаченко И.В. и др. Клинико-лабораторные особенности гриппа А (H1N1) в период пандемии 2009 года. Материалы Всероссийского ежегодного конгресса

- «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика», 5–6 октября 2010 г. Журн. инфектологии. 2010; 2 (3): 47. / Babachenko I.V. i dr. Kliniko-laboratornye osobennosti grippa A (H1N1) v period pandemii 2009 goda. Materialy Vserossiiskogo ezhegodnogo kongressa «Infektsionnye bolezni u detei: diagnostika, lechenie i profilaktika», 5–6 oktiabria 2010 g. Zhurn. infekologii. 2010; 2 (3): 47. [in Russian]
5. Ибрагимова О.М. Характеристика синдромов интоксикации и системного воспалительного ответа при острых респираторных вирусных инфекциях у детей. Дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2014. / Ibragimova O.M. Kharakteristika sindromov intoksikatsii i sistemnogo vospalitel'nogo otveta pri ostrykh respiratornykh virusnykh infektsiakh u detei. Dis. ... kand. med. nauk. SPb., 2014. [in Russian]
6. Лобзин Ю.В., Де Роза Ф., Эсауленко Е.В. Отечественные и зарубежные исследования анаферона детского: эффективность, безопасность и опыт применения (обзор литературы). Журн. инфектологии. 2015; 7 (4): 23–31. / Лобзин Ю.В., Де Роза Ф., Эсауленко Е.В. Отечественные и зарубежные исследования анаферона детского: эффективность, безопасность и опыт применения (обзор литературы). Журн. инфектологии. 2015; 7 (4): 23–31. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Лобзин Юрий Владимирович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. ФГБУ НИИДИ ФМБА России; зав. каф. инфекционных болезней ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И.Мечникова. E-mail: niidi@niidi.ru

Бабаченко Ирина Владимировна – д-р мед. наук, доц., вед. науч. сотр., рук. отд. респираторных (капельных) инфекций ФГБУ НИИДИ ФМБА России; проф. каф. инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО ГБОУ ВПО СПбГПМУ. E-mail: babachenko-doc@mail.ru

Васильев Валерий Васильевич – д-р мед. наук, проф., рук. отд. врожденной инфекционной патологии ФГБУ НИИДИ ФМБА России; проф. каф. инфекционных болезней ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И.Мечникова

Усков Александр Николаевич – д-р мед. наук, доц., зам. дир. по науч. раб. ФГБУ НИИДИ ФМБА России

Взгляд на эффективность релиз-активных противовирусных препаратов в терапии гриппа и ОРВИ через призму доказательной медицины

О.И.Афанасьева^{✉1}, Е.В.Эсауленко²

¹ФГБУ Научно-исследовательский институт гриппа Минздрава России. 197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 15/17;

²ГБОУ ВПО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России. 194100, Россия, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2

Проблема терапии и профилактики острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) является междисциплинарной и охватывает медицинский, социальный и экономический аспекты. Высокая актуальность данной проблемы определяется широкой распространенностью самих инфекций, высокой чувствительностью к ним пациентов всех возрастных категорий, значимой частотой развития осложнений и обострений ряда хронических заболеваний, особенно среди пациентов из групп риска. Отсутствие специфических методов профилактики и лечения ОРВИ негриппозной этиологии, ограниченный спектр лекарственных средств для противовирусной терапии данной группы инфекций медикаментов определяют необходимость тщательного анализа эффективности и безопасности существующих препаратов с позиции доказательной медицины. Внимание авторов обзора привлекла группа инновационных отечественных противовирусных препаратов, созданных на основе антител к интерферону γ человека в релиз-активной форме.

Данная работа проведена с целью концентрации и систематизации информации о результатах доклинической оценки противовирусной активности Эргоферона, Анаферона детского и Анаферона, а также данных клинических исследований этих препаратов при ОРВИ у детей и взрослых. Использовался поисково-аналитический метод обработки источников информации, опубликованных в специализированных медицинских изданиях и находящихся в свободном доступе в печатном и электронном виде в сети Интернет.

Результатом работы является краткий литературный обзор, в котором представлены доказательства противовирусной активности Эргоферона, Анаферона детского и Анаферона, современные представления о механизме действия препаратов, основанные на данных комплекса научно-экспериментальных исследований, проведенных на молекулярном уровне. Также в обзоре приведены результаты клинических исследований, которые, по мнению авторов, с высокой степенью доказательности демонстрируют терапевтическую эффективность Эргоферона и Анаферона детского в лечении ОРВИ. Приведены доказательства сопоставимости лечебной противовирусной активности данных препаратов с осельтамивиром при лечении гриппа у детей и взрослых.

Ключевые слова: Эргоферон, Анаферон детский, Анаферон, грипп, острые респираторные вирусные инфекции, терапия, профилактика, интерферон γ.

[✉]CHalyabiGA@materimedica.ru

Для цитирования: Афанасьева О.И., Эсауленко Е.В. Взгляд на эффективность релиз-активных противовирусных препаратов в терапии гриппа и ОРВИ через призму доказательной медицины. Consilium Medicum. 2016; 18 (3): 18–21.

A look at the effectiveness of the release of active antivirals in treatment of influenza and ARVI in the light of evidence-based medicine

O.I.Afanasyeva^{✉1}, E.V.Esaulenko²

¹Research Institute of Influenza of the Ministry of Health of Russian Federation. 197376, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. Professora Popova, d. 15/17;

²Saint Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 194100, Russian Federation, Saint Petersburg, Litovskaja ul., d. 2

The problem of treatment and prophylaxis of acute respiratory viral infections (ARVI) is interdisciplinary and covers medical, social and economic aspects. The high relevance of the problem is determined by the prevalence of infections themselves, high sensitivity to them patients of all age categories, a significant rate of complications and exacerbations of several chronic diseases, especially in patients at risk. The lack of specific methods of prevention and treatment of ARVI, its non-influenza etiology, limited range of drugs for antiviral therapy in this group of medicines determine the need for a thorough analysis of the efficacy and safety of existing drugs with the position of evidence-based medicine. Attention of authors was attracted by a group of innovative domestic antivirals, established on the basis of antibodies to interferon-γ release in a human-active form. This work is carried out with the purpose of concentration and systematization of information on the results of the preclinical assessment of antiviral activity of Ergoferon, Anaferon Kids and Anaferon, as well as data from clinical studies of these drugs in acute respiratory viral infections in children and adults. It uses search-analytical method for processing information sources published in specialized medical journals and are freely available in printed and electronic form on the Internet. The work is a brief literature review, which presents evidence of antiviral activity of Ergoferon, Anaferon Kids and Anaferon, current understanding of the mechanism of action of drugs, based on the data of the complex scientific and experimental studies on the molecular level. Also, review the results of clinical trials, which, according to the authors, with a high degree of evidence demonstrating the therapeutic efficacy and Ergoferon, as well as Anaferon Kids in the treatment of ARVI. Proofs of comparability of treatment of the antiviral activity of these drugs with oseltamivirum during influenza treatment in children and adults.

Key words: Ergoferon, Anaferon Kids, Anaferon, influenza, ARVI therapy, prevention, interferon γ.

[✉]CHalyabiGA@materimedica.ru

For citation: Afanasyeva O.I., Esaulenko E.V. A look at the effectiveness of the release of active antivirals in treatment of influenza and ARVI in the light of evidence-based medicine. Consilium Medicum. 2016; 18 (3): 18–21.

Начало 2016 г. в нашей стране отмечено растущей (60%) циркуляцией среди взрослого и детского населения вируса пандемического гриппа A(H1N1)pdm09, что к настоящему времени привело к эпидемическому подъему заболеваемости в большинстве регионов [1]. За предшествующий эпидсезон в ряде стран, преимущественно Азиатско-Тихоокеанского региона, отмечены появление и распространение новых опасных подтипов «свиного» и «птичьего» гриппа (H5N1, H5N8, H7N9, H9N2), способных вызывать заболевание с чрезвычайно агрессивным течением [2, 3]. По данным Всемирной организация здравоохранения (ВОЗ), ежегодные эпидемии гриппа приводят примерно к 3–5 млн случаев тяжелой болезни и 250–500 тыс. случаев смерти во всем мире.

На сегодняшний день осуществляется глобальный эпиднадзор за гриппом через международную сеть лабо-

раторий, которая объединяет 128 национальных центров по гриппу в 99 странах мира. По результатам мониторинга гриппа принимаются ответные меры, которые включают профилактические мероприятия, в том числе своевременную вакцинацию, а также контроль чувствительности циркулирующих вирусов гриппа к противовирусным препаратам. Хорошо известно, что лекарственная резистентность вирусов ограничивает эффективность лечения гриппа. Имеются данные о случаях безуспешной терапии осельтамивиром у пациентов, инфицированных вирусом A(H1N1)pdm09 в развитых странах [3–5]. Ведущие международные эксперты в опубликованном в 2014 г. Кокрановском обзоре критически оценили эффекты ингибиторов нейраминидазы в лечении и профилактике гриппа и его осложнений [6]. Тем не менее осельтамивир продолжает классифицироваться ВОЗ как

основное (жизненно важное) лекарственное средство и входит в стандарты терапии гриппа и у детей (начиная с первого года жизни), и у взрослых.

В Российской Федерации за последние годы появились и успешно применяются для терапии и профилактики гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) инновационные препараты Эргоферон, Анаферон и Анаферон детский. Эти лекарственные средства разработаны в ООО «Научно-производственная фирма «Материа Медика Холдинг» совместно с ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д.Гольдберга» (г. Томск). Указанные препараты являются представителями нового класса биотехнологических препаратов, за создание которых коллектив авторов был удостоен Премии Правительства Российской Федерации в области науки и техники. Они производятся на основе аффинно очищенных антител к молекулам-регуляторам и медиаторам, вовлеченным в противовирусный иммунный ответ и вирусиндуцированное воспаление. Основным компонентом всех трех препаратов являются технологически обработанные антитела к интерферону γ (ИФН- γ) – ключевому цитокину противовирусной защиты. В течение многих лет проводился комплекс научно-экспериментальных исследований, в ходе которых установлено, что технологически обработанные (релиз-активные – РА) антитела обладают проантигенным действием, результатом которого является модулирование активности молекул-мишеней и связанных с ними биологических эффектов. Методом спектроскопии ядерно-магнитного резонанса высокого разрешения, позволяющим определять меченный изотопом ^{15}N ИФН- γ , показано, что РА антитела к ИФН- γ оказывают аллостерический эффект на структуру молекулы ИФН- γ : происходят изменения на поверхности димерной формы ИФН- γ , смещается равновесие между мономерной и димерной формами ИФН- γ (переход из неактивной в активную форму белка) [7, 8]. В результате данной конформации димер ИФН- γ становится более реактивным, что проявляется в повышении его противовирусной активности и эффективности связывания молекул ИФН- γ со своими рецепторами, а также увеличении экспрессии рецепторов ИФН- γ на поверхности клеток-мишеней [9].

Доказательная эффективность

В серии доклинических исследований *in vivo* и *in vitro* показана высокая противовирусная активность РА антител к ИФН- γ в отношении различных штаммов вирусов гриппа А: H1N1(A/California/04/09); H1N1(A/California/07/09); H1N1pdm09sen (A/Danemark/524/09sen); H1N1pdm09res (A/Danemark/528/09res); H3N8 (A/Equi2/Miami/1/63); H3N2 (A/Aichi/2/68). Данные исследования проведены в ведущих российских и зарубежных научно-исследовательских организациях: ФГБУ «НИИ гриппа» (г. Санкт-Петербург, Россия), ФБУН «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» (п. Кольцово, Россия), Институт Пастера (г. Париж, Франция), компании Arcis (г. Мезон-Аль-Форт, Франция), Серег (г. Париж, Франция) и Euroscreen S.A. (г. Госсели, Бельгия), университеты Питтсбурга (г. Питтсбург, США) и штата Юта (г. Логан, США).

На экспериментальных моделях пандемического гриппа [A(H1N1) A/California/04/2009; США, 2009; A(H1N1) A/California/07/09; Россия, 2009; Франция, 2010] установлено, что РА антитела к ИФН- γ не менее эффективно, чем препарат сравнения осельтамивир, уменьшают титр вируса гриппа в легочной ткани, снижают тяжесть поражения легких и смертность зараженных животных. Сочетанное применение двух препаратов приводит к усилению защитного эффекта: при дозе инфицирования 1 ЛД50 выживаемость животных повышается до 95%

(против 90% на фоне изолированного введения осельтамивира); при дозе инфицирования 10 ЛД50 – до 50% (против 10% соответственно) [10].

На культуре клеток MDCK, зараженных различными штаммами вируса гриппа А (Франция, 2015), показано, что РА антитела к ИФН- γ статистически значимо снижают количество копий вируса пандемического гриппа А H1N1 (A/St Petersburg/100/11), а в комбинации с осельтамивиром – проявляют противовирусную активность в отношении как чувствительного (A/Danemark/524/09sen), так и резистентного (A/Danemark/528/09res) к осельтамивиру штамма гриппа H1N1pdm09. Был выявлен аддитивный характер совместного применения двух препаратов, позволяющий усиливать противовирусную активность каждого.

Терапевтическая эффективность препаратов на основе РА антител к ИФН- γ подтверждена результатами рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), проведенных в соответствии с принципами доказательной медицины. К настоящему времени завершено 4 РКИ препарата Эргоферон с участием 1168 пациентов. Все РКИ зарегистрированы в реестре ClinicalTrials.gov. В течение четырех эпидсезонов (2010–2014 гг.) в 12 медицинских центрах РФ проводилось многоцентровое сравнительное (с осельтамивиром) РКИ эффективности и безопасности Эргоферона в лечении сезонного гриппа А и В, диагноз которого подтверждался экспресс-методом. Эпидемический профиль этого периода характеризовался начальным доминированием вирусов гриппа типа А(H3N2) и типа В с последующим преобладанием в конце зимы – начале весны различных субтипов вируса гриппа типа А(H1N1). Главный вывод исследования: терапевтическая эффективность препарата Эргоферон сопоставима с действием осельтамивира (Тамифлю®). Выраженность и длительность лихорадки – основного клинического маркера вирусной инфекции и активности инфекционно-воспалительного процесса – на фоне лечения Эргофероном не отличались от результатов терапии осельтамивиром. Действие Эргоферона начиналось быстро. Средняя продолжительность лихорадочного периода у пациентов составила около 2 дней. Параллельно с лихорадкой отмечался быстрый и выраженный терапевтический эффект препарата Эргоферон в отношении наиболее значимых при гриппе симптомов интоксикации – головной и других видов боли (мышечной, суставной), астенических и нейровегетативных расстройств (слабость, недомогание, дискомфорт). Тяжесть интоксикационного синдрома на 3-й день лечения снижалась вдвое. Пятидневный курс терапии Эргофероном показал сопоставимый с осельтамивиром эффект как по отдельным симптомам, так и по совокупности клинических проявлений гриппа, сроки купирования которых в среднем составили менее 3 дней. Процент «полных реконвалесцентов» к окончанию курса лечения был достоверно сопоставим в двух группах. Результаты данного РКИ представлялись на конгрессе Европейского респираторного общества в Барселоне и опубликованы на сайте ClinicalTrials.gov.

Итоги трех других двойных слепых плацебо-контролируемых исследований у детей и взрослых с ОРВИ показали, что применение препарата Эргоферон по терапевтической схеме приводит к более быстрому, по сравнению с плацебо-терапией, выздоровлению пациентов, а также снижению тяжести течения вирусной инфекции. Следует отметить, что компания-разработчик специально для детей создала жидкую форму препарата (раствор для приема внутрь), которая хорошо переносится пациентами и помогает выздоравливать в более короткие сроки, снижая тяжесть течения инфекции, особенно на ранних, наиболее тяжелых этапах болезни. В условиях двойного слепого плацебо-контроля доказано, что уже на

второе утро приема Эргоферона 1/4 пациентов имели температуру тела 37,0°C и ниже, а 43% детей – 37,2°C и ниже. Средняя продолжительность лихорадочного периода на фоне применения Эргоферона составила 1,9±0,8 дня. Не было зарегистрировано случаев развития бактериальных осложнений или ухудшения течения заболевания, а также обострений сопутствующей аллергической и хронической ЛОР-патологии.

Проведенные РКИ в детской и взрослой популяциях показали, что препарат Эргоферон характеризуется высоким уровнем безопасности: не оказывает влияния на витальные функции и не приводит к развитию серьезных нежелательных явлений. Не было получено данных о взаимодействии Эргоферона с лекарственными средствами, применявшимися в качестве сопутствующей терапии, включая нестероидные противовоспалительные препараты, ингаляционные кортикостероиды, препараты кромоглициевой кислоты, антагонисты лейкотриеновых рецепторов, β_2 -агонисты, антигипертензивные препараты, диуретики, статины и др.

Препараты Анаферон и Анаферон детский успешно используются для терапии гриппа и ОРВИ, начиная с 2001 г. Несмотря на достаточно длительный опыт практического применения и большое число РКИ, исследования по препаратам продолжаются. Так, в настоящее время проходит международное многоцентровое (в 34 медицинских центрах) двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, целью которого является получение современных данных об эффективности препарата Анаферон детский в терапии гриппа. Для оценки противовирусной активности препарата проводится оценка изменения вирусной нагрузки (в назофарингеальных образцах) на фоне терапии методом RT-PCR in real-time. Промежуточный анализ по итогам двух эпидсезонов демонстрирует преимущество препарата над плацебо-терапией, которое заключается в значимом снижении вирусной нагрузки уже после 2 дней лечения.

В ФГБУ «НИИ детских инфекций» ФМБА России в рамках научно-исследовательской работы в течение 2012–2013 гг. изучалась и сравнивалась с осельтамивиром противовирусная и терапевтическая эффективность Анаферона детского у 102 пациентов (результаты представлены в 2013 г. на Европейском конгрессе клинических микробиологов и инфекционистов в Берлине). Методом RT-PCR in real-time выявлено, что у 75% больных был грипп А, у 25% – грипп В. На фоне 5-дневного курса терапии отмечена сопоставимая клиническая и противовирусная эффективность двух препаратов, что проявлялось в сходной динамике снижения вирусовыделения из верхних дыхательных путей и позитивных изменениях симптоматики. Действие Анаферона детского, в отличие от осельтамивира, ассоциировалось с существенным повышением уровня ИФН- γ и ИФН- α в разгар инфекционно-воспалительного процесса и последующим восстановлением концентрации цитокинов в периоде реконвалесценции.

Препарат Анаферон детский выпускается в твердой (таблетки) и жидкой (капли для приема внутрь) формах и разрешен к применению уже с 1-го месяца жизни.

В связи с высокой безопасностью Анаферон и Анаферон детский могут длительно (до 3 мес) и эффективно использоваться в качестве средства профилактики гриппа и ОРВИ. Клинико-эпидемиологические исследования, проведенные среди разных категорий населения ведущими научно-исследовательскими центрами РФ (ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в городе Москве»; ФГБУ «НИИ гриппа» и др.), показали, что протективная эффектив-

ность Анаферона достигает 90% [11, 12]. Значимое снижение заболеваемости гриппом/ОРВИ на фоне 3-месячных курсов терапии в течение сезонного подъема заболеваемости отмечено среди лиц трудоспособного и пожилого возраста, лиц, относящихся к группам риска (медицинских работников, работников промышленных предприятий, подвергшихся воздействию неблагоприятных производственных факторов, пациентов с хроническими сердечно-сосудистыми, бронхолегочными заболеваниями, больных разными формами туберкулеза, ВИЧ-инфицированных).

Выводы

Таким образом, на сегодняшний день в арсенале врачей для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ имеются не только зарубежные, но и отечественные препараты с доказанной эффективностью. Среди них – Эргоферон, Анаферон и Анаферон детский российской компании «Материа Медика». Приведенные данные свидетельствуют о том, что, регулируя функциональную активность эндогенных молекул и рецепторов, участвующих в каскаде клеточного противовирусного ответа, препараты воздействуют на естественные процессы противовирусной защиты, снижают интенсивность вирусиндуцированного воспаления и ускоряют клинико-вирусологическое выздоровление больного. В отличие от других, не менее эффективных противовирусных средств, препараты не оказывают негативного (стимулирующего) влияния на иммунную систему, что особо значимо в раннем периоде становления иммунитета у детей первых лет жизни. Терапевтическая и противовирусная эффективность сочетается с хорошим профилем безопасности, что позволяет назначать препараты пациентам разного возраста без риска развития осложнений от проводимой терапии.

Литература/References

1. <http://www.rosпотребнадзор.ru/deyatelnost/epidemiological-surveillance/>
2. World Health Organization. Influenza update, 15 June 2015. http://www.who.int/influenza/surveillance_monitoring/updates/latest_update_GIP_surveillance/en/
3. Influenza Activity United States, 2014–15 Season and Composition of the 2015–16 Influenza Vaccine. Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR). <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6421a5.htm>
4. Calatayud L, Lackenby A, Reynolds A et al. Oseltamivir-Resistant Pandemic (H1N1) 2009 Virus Infection in England and Scotland, 2009–2010. Emerg Infect Dis 2011; 17 (10): 1807–15.
5. Storms AD, Gubareva LV, Su Su et al. Oseltamivir-Resistant Pandemic (H1N1)2009 Virus Infections, United States, 2010–11. Emerg Infect Dis 2012; 18 (2). DOI: <http://dx.doi.org/10.3201/eid1802.111466>
6. Jefferson T, Jones M, Doshi P et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults: a Cochrane review. Cochrane Database Syst Rev 2014; 4: CD008965.
7. Эпштейн О.И. Релиз-активность от феномена до создания новых лекарственных средств. Бюл. экспериментальной биологии и медицины. 2012; 154: 62–7. / Epshtein O.I. Reliz-aktivnost' ot fenomena do sozdaniia novykh lekarnykh sredstv. Biul. eksperimental'noi biologii i meditsiny. 2012; 154: 62–7. [in Russian]
8. Эпштейн О.И. Феномен релиз-активности и гипотеза «пространственного» гомеостаза. Успехи физиологических наук. 2013; 44: 54–76. / Epshtein O.I. Fenomen reliz-aktivnosti i gipoteza «prostranstvennogo» gomeostaza. Uspekhi fiziologicheskikh nauk. 2013; 44: 54–76. [in Russian]
9. Тарасов С.А., Качанова М.В., Горбунов Е.А. и др. Анаферон – эффективное средство для лечения и профилактики широкого спектра инфекционных заболеваний. Вестн. международной академии наук (русская секция). 2010; 23–7. / Tarasov S.A., Kachanova M.V., Gorbunov E.A. i dr. Anaferon – effektivnoe sredstvo dlia lecheniia i profilaktiki shirokogo spektra infektsionnykh zabolevanii. Vestn. mezhdunarodnoi akademii nauk (russkaia sektiia). 2010; 23–7. [in Russian]
10. Tarasov SA, Zarubaev VV, Gorbunov EA et al. Activity of ultra-low doses of antibodies to gamma-interferon against lethal influenza A(H1N1)2009 virus infection in mice. Antiviral Res 2012; 93: 219–24.
11. Ахмадуллина Р. Р. Особенности эпидемического процесса гриппа и гриппоподобных заболеваний (на модели Московской области). Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2006. / Akhmadullina R. R. Osobennosti epidemicheskogo protsessa grippa i grippopodobnykh zabolevanii (na modeli Moskovskoi oblasti). Avtoref. diss. ... kand. med. nauk. M., 2006. [in Russian]
12. Каира А.Н., Соломай Т.В., Королькова Е.А. Применение препарата «Анаферон» для профилактики острых респираторных заболеваний. Санитарный врач. 2014; 7: 54–8. / [Kaira A.N., Solomai T.V., Korol'kova E.A. Primenenie preparata «Anaferon» dlia profilaktiki ostryykh respiratornykh zabolevanii. Sanitarnyi vrach. 2014; 7: 54–8. in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Афанасьева Ольга Ивановна – д-р мед. наук, проф., зав. отд. респираторных вирусных инфекций у детей ФГБУ НИИ гриппа. E-mail: CHalabyiGA@materiamedica.ru

Эсауленко Елена Владимировна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии ГБОУ ВПО СПбГПМУ

Актуальные вопросы эпидемиологии внебольничных пневмоний в Российской Федерации в 2015 г.

А.Ю.Попова^{1,2}, Е.Б.Ежлова¹, Ю.В.Демина^{✉1,2}, З.М.Омариев¹

¹Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. 127994, Россия, Москва, Вадковский пер., д. 18, стр. 5, 7;

²ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования Минздрава России. 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1

В течение последних 2 лет в Российской Федерации наблюдается снижение показателей заболеваемости внебольничными пневмониями (ВП). В структуре больных преобладает взрослое население, но более высокая интенсивность эпидемического процесса отмечена среди детей. По итогам 2015 г. превышение среднероссийских уровней заболеваемости ВП зарегистрировано в 45 регионах страны. Организован и проводится комплекс мер по стабилизации ситуации. Одним из проблемных вопросов остается стандартизация лабораторной диагностики в медицинских организациях.

Ключевые слова: внебольничные пневмонии, заболеваемость, эпидемиологический надзор, сезонный подъем гриппа и острых респираторных вирусных инфекций, профилактика, ближайшие задачи.

✉Demina_JV@gsen.ru

Для цитирования: Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Демина Ю.В., Омариев З.М. Актуальные вопросы эпидемиологии внебольничных пневмоний в Российской Федерации в 2015 г. Consilium Medcium. 2016; 18 (3): 22–23.

Topical issues of epidemiology of community-acquired pneumonia in the Russian Federation in 2015

A.Yu.Popova^{1,2}, E.B.Ezhlova¹, Yu.V.Demina^{✉1,2}, Z.M.Omariev¹

¹Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing. 127994, Russian Federation, Moscow, Vadkovskii per., d. 18, str. 5, 7;

²Russian Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of the Russian Federation. 125993, Russian Federation, Moscow, ul. Barrikadnaia, d. 2/1

During the last 2 years in the Russian Federation observed decline in incidence of community-acquired pneumonia (CAP). In the structure of the adult population of patients with predominant, but the higher the intensity of the epidemic process observed among children. At the end of 2015 exceeded the national average incidence of CAP is registered in 45 regions of the country. Organized and carried out a series of measures to stabilize the situation. One of the problematic issues is the standardization of laboratory diagnostics in medical institutions.

Key words: community-acquired pneumonia, disease, surveillance, seasonal increase of influenza and acute respiratory viral infections, prevention, immediate tasks.

✉Demina_JV@gsen.ru

For citation: Popova A.Yu., Ezhlova E.B., Demina Yu.V., Omariev Z.M. Topical issues of epidemiology of community-acquired pneumonia in the Russian Federation in 2015. Consilium Medicum. 2016; 18 (3): 22–23.

Совершенствование профилактических мер в отношении инфекций верхних и нижних дыхательных путей является одним из важнейших направлений деятельности федеральных органов исполнительной власти, осуществляющих государственный санитарно-эпидемиологический надзор.

С 2009 г. Роспотребнадзор введен оперативный еженедельный мониторинг за внебольничными пневмониями (ВП) в разрезе субъектов Российской Федерации. С 2011 г. ВП как самостоятельная нозологическая группа внесены в ежемесячные и ежегодные формы отраслевого и государственного статистического наблюдения «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» (форма №1 и форма №2), утвержденные приказом Росстата от 31.12.2010 №482 «Об утверждении статистического инструментария для организации Роспотребнадзором федерального статистического наблюдения за заболеваемостью населения за инфекционными и паразитарными болезнями и профилактическими прививками».

В результате анализа материалов, поступивших в Роспотребнадзор в течение 5 лет, можно констатировать, что в структуре пациентов с ВП в РФ преобладает взрослое население, а дети до 17 лет составляют около 30,0%. При этом чаще болеют городские жители, составляющие около 80,0% пострадавших. Прошедший год не является исключением – в 2015 г. дети до 17 лет в структуре больных ВП составили 33,6%.

В многолетней динамике в период 2011–2013 гг. отмечался рост заболеваемости ВП как среди совокупного, так и детского населения России. При этом рост заболеваемости ВП среди детей шел более интенсивно и практически в

2 раза превышал аналогичные цифры среди взрослых (34,5% за 3 года по сравнению с 17,3%). Вместе с тем в 2014 г. по сравнению с предыдущим годом мы отметили снижение заболеваемости ВП на 9,2%. По итогам 2015 г. – в стране продолжается тенденция к снижению, показатель заболеваемости ВП ниже уровней 2014 г. на 4,6% по совокупному населению, на 11,6% – среди детей до 17 лет, на 12,1% – среди детей до 14 лет.

Полученные данные показали, что заболеваемость ВП неоднородна на территории РФ. В течение 5 лет проблемными округами, в которых уровни заболеваемости превышали показатели по стране, являлись Приволжский, Уральский, Сибирский и Дальневосточный.

В 2015 г. заболеваемость ВП в целом по России составила 337,8 на 100 тыс. населения. Превышение показателей по сравнению со средними уровнями по стране зарегистрировано в 45 регионах. Наиболее высокие цифры (более 500 на 100 тыс. населения) отмечены в Забайкальском крае, Кировской, Архангельской, Ярославской области, Республике Бурятия, Удмуртской Республике, Приморском крае, Пермском крае, Чукотском автономном округе.

Рост заболеваемости ВП в 2 раза и более по сравнению с аналогичным периодом прошлого года наблюдается в Кабардино-Балкарской Республике (в 2 раза), Чеченской Республике (5,1 раза).

К сожалению, в течение 5 лет остаются нерешенными вопросы этиологической расшифровки ВП, что не позволяет проводить качественный анализ, зависящий прежде всего от частоты применения методов лабораторной диагностики в медицинских организациях. Более 1/2 (в 2015 г. – 68,7%) ВП остаются этиологически нерасшиф-

рованными. Недостаточный уровень стандартизации, отсутствие четких алгоритмов диагностики ВП приводят к разной интерпретации результатов лабораторных исследований, в основном, точечного (на базе одной больницы, одного эпидемического очага) характера. По данным формы (ф-2) государственного статистического наблюдения за 2011–2013 гг. – 43–44%, в 2014 г. – 31,8%, а в 2015 г. – 30,2% ВП имели бактериальную природу. При этом стрептококк в структуре пневмонии был подтвержден только в 1,2–1,4% от всех зарегистрированных в стране ВП (в 2015 – 1,6%) и 2,6–4,6% (2015 г. – 5,4%) – от всех ВП бактериальной природы. Удельный вес ВП вирусной этиологии составил 0,25% в 2011 г.; 2,1% – в 2012 г.; 1,5% – в 2013 г.; в 2014 г. – 1,3%; в 2015 г. – 1,1%. Данный показатель может поднимать ряд вопросов о качестве проводимых исследований. Все это требует дальнейшего наблюдения и изучения.

В октябре–декабре 2015 г. в рамках оперативного мониторинга Роспотребнадзором были зарегистрированы 5 эпидемических очагов ВП в организованных детских коллективах с общим числом пострадавших – 41 человек:

- 1) в Ханты-Мансийском автономном округе в Нефтеюганском индустриальном колледже – 7 случаев ВП бактериальной природы;
- 2) в Московской области в МБОУ «Гимназия "Пушино"» – 8 случаев ВП микоплазменной этиологии;
- 3) в Республике Мордовия в МБОУ «Зубово-Полянская СОШ №1» – 8 случаев ВП микоплазменной этиологии;
- 4) в Хабаровском крае в КГБУЗ «Родильный дом №2» – 6 случаев ВП бактериально-вирусной этиологии.
- 5) в Приморском крае в «Средней образовательной школе № 62 г. Владивостока» 12 случаев ВП бактериальной этиологии.

Причинами формирования очагов явились несвоевременная изоляция пациентов с острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) из коллектива, нарушение работы вентиляции и несоблюдение требований санитарных правил по кратности воздухообмена в помещениях, переуплотнение коллектива и как следствие – несоблюдение норм площадей на одного человека.

В ходе эпидемиологического расследования было отмечено наличие хронических носителей возбудителей заболеваний верхних и нижних дыхательных путей (тонзиллиты, синуситы, отиты, бронхиальная астма) практически во всех коллективах.

Благодаря введенной системе эпидемиологического надзора за ВП все эпидемические очаги были оперативно обнаружены и своевременно ликвидированы специалистами Роспотребнадзора.

Необходимо отметить, что в период сезонного подъема гриппа и ОРВИ (2015–2016 гг.) увеличение количества регистрируемых ВП наблюдалось через 2 нед после начала подъема респираторных инфекций, который начался с 1-й недели 2016 г. При этом количество зарегистрированных ВП на 1-й неделе года было ниже среднегогодовых значений на 26,1%. Пик заболеваемости гриппом и ОРВИ пришелся на 3–4-ю неделю года, а пик заболеваемости ВП – на 5–6-ю неделю, когда превышение среднегогодовых цифр составляло более 40,0%. Отмечалось

увеличение еженедельного удельного веса среднетяжелых форм инфекции (до 81,9%) и летальных исходов (до 0,89%). Такие наблюдения подтверждают высокую корреляционную связь между заболеваемостью респираторными инфекциями (в первую очередь гриппом) и ВП. Вместе с тем комплекс проводимых профилактических мероприятий (включая высокий охват профилактическими прививками против гриппа и пневмококковой инфекции, принятие системных организационных и ограничительных мер) позволил не допустить формирования эпидемических очагов и осложнения эпидемиологической обстановки в целом.

В течение последних лет Роспотребнадзором был принят ряд важных методических нормативных документов в отношении ВП. В январе 2013 г. руководителем Роспотребнадзора были утверждены методические указания МУ 3.1.2.3047-13 «Эпидемиологический надзор за внебольничными пневмониями», которые определили основные подходы к проведению эпидемиологического надзора и организации профилактических мероприятий в очагах ВП.

Летом 2013 г. были утверждены методические указания МУК 4.2.3115-13 «Лабораторная диагностика внебольничных пневмоний», которые должны послужить базовым документом по тактике проведения этиологической расшифровки ВП как в эпидемических очагах, так и при sporadic заболеваемости.

В 2014 г. впервые в РФ вышли санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.2.3116-13 «Профилактика внебольничных пневмоний», призванные определить стратегию по оптимизации эпидемиологического надзора и профилактики ВП на ближайшие годы.

Документы определяют позиции эпидемиологического надзора за ВП, порядок выявления и регистрации случаев ВП, алгоритм отработки очагов, основные профилактические меры.

Учитывая актуальность проблемы ВП для общественного здравоохранения, ближайшими задачами Роспотребнадзора считает:

- продолжение мониторинга заболеваемости ВП;
- введение в учетно-отчетные документы здравоохранения стандартов определения ВП;
- изучение особенностей эпидемиологического процесса ВП в отдельно взятых регионах, определение контингентов риска;
- внедрение в практику лабораторий технологии этиологической расшифровки ВП;
- внедрение микробиологического мониторинга как системы слежения за циркуляцией и распространением возбудителей ВП;
- внедрение в практику органов и организаций Роспотребнадзора эпидемиологической диагностики ВП;
- прогнозирование и оценку эффективности проводимых мероприятий, алгоритма работы специалистов в очагах ВП;
- изучение эффективности иммунизации населения против гриппа, пневмококковой инфекции и гемофильной инфекции в целях профилактики ВП;
- разработку подходов к экстренной профилактике ВП в очагах ВП.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Попова Анна Юрьевна – д-р мед. наук, проф., рук. Роспотребнадзора, зав. каф. организации санитарно-эпидемиологической службы ГБОУ ДПО РМАПО.

Ежлова Елена Борисовна – канд. мед. наук, нач. Управления эпидемиологического надзора Роспотребнадзора

Демина Юлия Викторовна – д-р мед. наук, зам. нач. Управления эпидемиологического надзора Роспотребнадзора, доц. каф. ГБОУ ДПО РМАП. E-mail: Demina_JV@gsen.ru

Омариев Залимхан Мирзоевич – канд. мед. наук, гл. специалист-эксперт отд. Управления эпидемиологического надзора Роспотребнадзора

Возможности терапии острых респираторных заболеваний у работающих в условиях воздействия вредных производственных факторов низкой интенсивности

И.И.Логвиненко✉, М.И.Воевода

ФГБНУ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины. 630089, Россия, Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1; ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России. 630099, Россия, Новосибирск, Красный проспект, д. 52

Стабильно высокий уровень заболеваемости острыми инфекциями верхних дыхательных путей множественной и неуточненной локализации и значимые вызываемые ими экономические потери диктуют необходимость разработки лечебных и профилактических мероприятий этой патологии.

Цель исследования – изучить терапевтическую эффективность и переносимость препарата Кагоцел при лечении острых респираторных заболеваний (ОРЗ).

Материалы и методы. В наблюдательное исследование были включены 100 пациентов в возрасте 43–65 лет, находившихся на амбулаторном лечении с установленным диагнозом ОРЗ, работавших в условиях воздействия вредных производственных факторов низкой интенсивности и принимавших Кагоцел в сочетании с симптоматической терапией. Контрольную группу составили 50 больных сопоставимого возраста с установленным диагнозом ОРЗ, получавших в амбулаторных условиях только симптоматическую терапию. Оценивали эффективность и переносимость препарата Кагоцел. Результаты наблюдательного исследования обрабатывали с помощью стандартного пакета программ Statistica 8.0 («StatSoft, Inc.», США) с использованием стандартных методов сравнительного анализа и описательной статистики.

Результаты. При оценке эффективности проводимого лечения установлено, что у пациентов, принимавших Кагоцел, интоксикационный и катаральный синдромы были менее выражены уже на 3-й день лечения, чем в группе больных, получавших только симптоматическую терапию. Анализ дополнительно назначаемых лекарственных препаратов показал, что в основной группе ни у одного пациента не было необходимости в назначении антибактериальных и муколитических препаратов, а длительность приема других средств симптоматической терапии составила 1,8±0,1 дня. В контрольной группе средняя длительность приема лекарственных средств – 3,9±0,4 дня ($p<0,05$), а в 10,0% случаях в связи с осложненным течением ОРЗ потребовалось назначение пенициллинов и муколитиков. Отмечены хорошая переносимость и отсутствие побочных эффектов при приеме препарата Кагоцел в период лечения ОРЗ.

Выводы. Результаты амбулаторного применения препарата Кагоцел в терапии ОРЗ свидетельствуют о более высокой клинической эффективности терапии (по сравнению с симптоматической терапией). При приеме препарата отмечено более быстрое купирование интоксикационного и катарального синдромов заболевания, что привело к уменьшению потребности в приеме симптоматических средств и способствовало более быстрому восстановлению трудоспособности (по сравнению с применением симптоматической фармакотерапии). Включение препарата Кагоцел в терапию ОРЗ не только привело к более быстрому купированию заболевания, но и предотвратило развитие осложнений. У пациентов основной группы, принимавшей Кагоцел, не было отмечено обострений хронического бронхита. Препарат хорошо переносился и его применение не сопровождалось развитием побочных эффектов.

Ключевые слова: острые респираторные заболевания, индукторы интерферонов, Кагоцел, работающие во вредных условиях труда, эффективность терапии.

✉111157@mail.ru

Для цитирования: Логвиненко И.И., Воевода М.И. Возможности терапии острых респираторных заболеваний у работающих в условиях воздействия вредных производственных факторов низкой интенсивности. Consilium Medicum. 2016; 18 (3): 24–29.

Therapy of acute respiratory diseases with those operating under conditions of low intensity occupational hazards

I.I.Logvinenko✉, M.I.Voevoda

Research Institute of Therapy and Preventive Medicine. 630089, Russian Federation, Novosibirsk, ul. Borisa Bogatkova, d. 175/1; Novosibirsk State Medical University. 630099, Russian Federation, Novosibirsk, ul. Krasnyi prospekt, d. 52

Consistently high incidence of acute upper respiratory infections of multiple and unspecified localization, and significant economic losses induced by them dictate the need for the development of therapeutic and preventive measures against this pathology. The purpose of the study was to explore the therapeutic efficacy of the drug Kagocel and tolerance to it in the treatment of acute respiratory infections (ARI).

Materials and methodology. Included in the observational study were 100 patients from 43 to 65 years of age, who received outpatient treatment with a confirmed diagnosis of ARI, whose working conditions featured low intensity occupational hazards, and who were taking Kagocel in combination with symptomatic therapy. The control group consisted of 50 patients of comparable age with an established diagnosis of acute respiratory disease receiving only symptomatic therapy on an outpatient basis. Evaluated were the efficacy of Kagocel and the tolerance to the drug. The results of observational studies were processed with the standard software package Statistica 8.0 (StatSoft, Inc., USA) using standard methods of comparative analysis and descriptive statistics.

Results. The assessment of the treatment effectiveness revealed that the intoxication and catarrhal syndromes with patients taking Kagocel had been less pronounced already on day 3 of treatment, as compared to the group of patients receiving just symptomatic therapy. The analysis of additionally prescribed drugs showed that none of the patients in the main group was in need of being prescribed antimicrobial and mucolytic drugs, and the duration of taking symptomatic medications was 1.8±0.1 days. In the control group the average duration of receiving medications was 3.9±0.4 days ($p<0.05$), while 10.0 per-cent of the cases required administration of penicillins combined with mucolytics due to the complicated course of ARI. Also noted were good tolerance and lack of side effects in the course of treating ARI accompanied with the administration of Kagocel.

Conclusions: 1. The results of the outpatient administration of the drug Kagocel in the treatment of ARI demonstrate high clinical efficiency of ARI therapy with Kagocel as the reference drug (as compared to symptomatic therapy). 2. Administration of Kagocel featured a more rapid relief of intoxication and catarrhal syndromes of the disease, resulting in the reduction in the need for symptomatic remedies and facilitating a quicker recovery (as compared to symptomatic therapeutic agents). 3. The inclusion of the drug Kagocel in the ARI treatment not only resulted in a more rapid control of the disease, but also prevented the development of complications. Patients of the main group taking Kagocel did not suffer from exacerbations of chronic bronchitis. 4. Kagocel proved to be tolerated well, and its use was not accompanied by complications or side effects.

Key words: acute respiratory diseases, inductors of interferons, Kagocel, operation under conditions of occupational hazards, the efficacy of ARI.

✉111157@mail.ru

For citation: Logvinenko I.I., Voevoda M.I. Therapy of acute respiratory diseases with those operating under conditions of low intensity occupational hazards. Consilium Medicum. 2016; 18 (3): 24–29.

Введение

По индексу развития человеческого потенциала Россия относится к группе стран с высоким уровнем человеческо-го развития [1]. Переход в группу стран с очень высоким уровнем развития человеческого потенциала сдерживается неудовлетворительным уровнем здоровья населения. Наиболее значимыми в плане экономических потерь, включая затраты на лечение, являются острые инфекции верхних дыхательных путей множественной и неуточненной локализации. Экономический ущерб для Российской Федерации от этих заболеваний, согласно ориентировочным экспертным оценкам, в 2014 г. превысил показатели 2013 г. (362,1 млрд руб.) и составил 376 632 162,2 руб. [2, 3]. Результаты рейтингового анализа величин экономическо-го ущерба, нанесенного отдельными инфекционными болезнями в 2005–2014 гг., показывают, что стабильный высокий уровень рейтинга (1-е место) в течение 10 лет сохраняли острые инфекции верхних дыхательных путей множественной и неуточненной локализации [3].

После эпидемического подъема заболеваемости гриппом и острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) в 2009 г. в динамике отмечалась тенденция к снижению заболеваемости, которая с 2010 г. находилась в диапазоне от 19 тыс. до 21 тыс. на 100 тыс. населения. По территориям РФ заболеваемость ОРВИ варьировалась в широком диапазоне – от 5 тыс. до 40 тыс. случаев на 100 тыс. населения. Относительно низкие показатели заболеваемости регистрировались в Чеченской республике, Кабардино-Балкарии, Ингушетии, а также Пензенской, Воронежской и Курской областях.

В структуре инфекционных заболеваний на территории Новосибирской области более 80% всех случаев приходится на грипп и ОРВИ (86,2% в 2013 г., 84,4% в 2014 г.), что превышает средний уровень по РФ (19 662,5 на 100 тыс. населения) на 13,7% (2013 г.) и 9,9% (2014 г.) [2–4].

Н.И.Львов и соавт. [5] установили, что в Санкт-Петербурге в эпидемический сезон 2013–2014 гг. среди респираторных вирусов в качестве возбудителей острых респираторных заболеваний (ОРЗ) доминировали вирусы гриппа А и В (30,3%), респираторный синцитиальный вирус (23,6%), риновирусы (22,8%) и аденовирусы (12,5%). Парагриппозная инфекция выявлена в 8,7%, коронавирусная – 4,4%, бокавирусная – 1,2%, энтеровирусная – 0,7% случаев. Структура возбудителей ОРЗ меняется в зависимости от возраста и профессиональной принадлежности: среди детей достоверно чаще регистрировали РС-вирусные заболевания и парагрипп, среди взрослых – грипп (у гражданских лиц) и аденовирусную инфекцию (у военнослужащих) [5].

Особенности этиологической структуры ОРЗ в разных возрастных категориях, антигенное разнообразие каждого конкретного возбудителя, микствирусные инфекции (РНК+ДНК-вирусы: грипп + аденовирусы, грипп + герпес), формирование постинфекционного иммунитета и резистентности к противовирусным препаратам, высокий уровень заболеваемости и значимые экономические потери диктуют необходимость разработки лечебных и профилактических мероприятий ОРЗ.

На фармакологическом рынке имеется большое количество лекарственных препаратов (симптоматических, комбинированных, с прямым противовирусным действием) для устранения симптомов ОРЗ и гриппа. В клиническую практику внедряют новые противовирусные препараты, к которым не развивается резистентность вирусов вследствие принципиально отличного механизма их действия [6]. В условиях высокого уровня заболеваемости, большого разнообразия вирусов, вызывающих респираторные заболевания, возможности появления новых возбудителей, сложности реализации диагностических методов (полимеразная цепная реакция, реакция иммунофлюоресцирующих анти-

тел, серологические реакции, вирусологические исследования), требующих или дорогостоящее оборудование и диагностика, или время (4–5 дней) [7], и формирования резистентности к противовирусным препаратам прямого действия пристальное внимание клиницистов привлекают препараты из группы индукторов интерферонов (ИФН) – препараты, действующие не на конкретный белок вируса, а на иммунные механизмы противовирусной защиты клеток организма, стимулирующие в нем синтез собственных эндогенных ИФН.

Цель наблюдательного исследования – изучить терапевтическую эффективность и переносимость препарата Кагоцел при лечении ОРЗ в амбулаторной практике.

Для реализации этой цели были поставлены следующие задачи:

1. Изучить терапевтическую эффективность препарата Кагоцел при лечении ОРЗ.
2. Оценить переносимость препарата Кагоцел и выявить его возможные побочные эффекты при лечении гриппа и ОРЗ.

Материалы и методы

Наблюдательное исследование проведено в 2014 г. на базе Центра медицинской профилактики ФГБНУ «Новосибирский НИИ терапии и профилактической медицины» в соответствии с Национальными стандартами РФ ГОСТ-R 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика» (ICH E6 GCP), с обязательным соблюдением этических принципов, изложенных в Хельсинкской декларации 1975 г. с дополнениями 2013 г., получением информированного согласия у пациентов.

В наблюдательное исследование были включены 150 пациентов возрасте 43–65 лет, находившихся на амбулаторном лечении с установленным диагнозом ОРЗ, легкое течение, работающие в условиях воздействия вредных производственных факторов низкой интенсивности (вахтовый метод и работа в условиях воздействия напряжения зрения и электромагнитных полей – компьютер, химические факторы производственной среды, не превышающие предельно допустимых уровней и концентраций). Продолжительность симптомов от начала их появления у данных пациентов не превышала 48 ч.

При первичном обращении пациента к врачу за медицинской помощью проводились регистрация жалоб, сбор анамнеза, полный физикальный осмотр, назначение лечения ОРЗ, больной подписывал информированное согласие на участие в программе и обработку персональных данных, оценивалось соответствие пациента критериям включения /невключения.

В основную группу включали пациентов с установленным диагнозом ОРЗ с продолжительностью симптомов не более 48 ч от начала их появления. Больным назначали препарат Кагоцел и симптоматическую терапию.

Контрольную группу оставили пациенты с установленным диагнозом ОРЗ с продолжительностью симптомов не более 48 ч. Больным назначали симптоматическую терапию.

Пациенты основной группы (100 человек – 50 мужчин и 50 женщин) получали Кагоцел в сочетании с симптоматической терапией: обильное питье, аскорбиновая кислота по 100 мг 3 раза в сутки, анилиды – парацетамол внутрь по 500 мг при лихорадке выше 38,0°C и α-адреномиметики – нафазолин интраназально по 2 капли 4 раза в сутки. Кагоцел с лечебной целью назначался согласно инструкции: 2 дня по 2 таблетки 3 раза в день, в последующие 2 дня – по 1 таблетке 3 раза в день. Всего на курс – 18 таблеток, длительность курса – 4 дня.

Пациенты контрольной группы (50 человек – 25 мужчин и 25 женщин) при лечении ОРЗ получали симптоматическую терапию: обильное питье, аскорбиновая кислота

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов на визите скрининга						
Симптом	Основная группа (n=100)		Контрольная группа (n=50)		t _{эмп}	p
	%	балл, M±m	%	балл, M±m		
Лихорадка	100,0	37,8±0,01	100,0	37,8±0,03	0	≥0,05
Головная боль	100,0	4,62±1,62	100,0	4,48±1,48	1,2	≥0,05
Слабость	100,0	4,92±0,9	100,0	4,88±0,88	0,8	≥0,05
Ринорея	100,0	2,34±0,66	100,0	2,44±0,56	0,7	≥0,05
Заложенность носа	100,0	2,47±1,1	100,0	2,7±0,7	1,2	≥0,05
Воспалительные изменения в ротоглотке	100,0	4,32±0,37	100,0	4,22±0,3	0,8	≥0,05
Кашель	37,0	0,5±0,0	42,0	0,54±0,0	0,3	≥0,05
Примечание. Здесь и в табл. 2: M – среднее значение, m – стандартное отклонение, n – число обследованных, % – доля в процентах, t _{эмп} – полученное эмпирическое значение t-критерия Стьюдента, p – значимость различий.						

Таблица 2. Динамика исчезновения симптомов при лечении ОРЗ							
Симптом	Группа	п	2-й визит	3-й визит	χ^2	f	p
Нормализация лихорадки, %	Основная	100	80,0	93,0	11,019 ¹⁻²	1	<0,01 ¹⁻² <0,01 ¹⁻³
	Контрольная	50	54,0	70,0	14,089 ¹⁻³	1	
Головная боль, балл, M±m	Основная	100	1,6±0,1*	0,25±0,1*	33,078 ¹⁻²	4	<0,01 ¹⁻² <0,01 ¹⁻³
	Контрольная	50	2,06±0,2	1,22±0,4	31,600 ¹⁻³	4	
Слабость, балл, M±m	Основная	100	1,67±0,1	0,43±0,0*	33,610 ¹⁻²	4	<0,01 ¹⁻² <0,01 ¹⁻³
	Контрольная	50	2,14±0,7	1,44±0,8	39,034 ¹⁻³	4	
Ринорея, балл, M±m	Основная	100	1,26±0,6	0,1±0,01*	7,333 ¹⁻²	2	<0,01 ¹⁻² <0,01 ¹⁻³
	Контрольная	50	1,16±0,2	0,28±0,1	7,589 ¹⁻³	2	
Заложенность носа, балл, M±m	Основная	100	1,36±0,8	0,22±0,17	0,834 ¹⁻²	3	≥0,05 ¹⁻² <0,01 ¹⁻³
	Контрольная	50	1,46±0,4	0,52±0,22	13,185 ¹⁻³	2	
Воспалительные изменения в носоглотке, балл, M±m	Основная	100	1,66±0,7	0,23±0,22*	22,889 ¹⁻²	4	<0,01 ¹⁻² <0,01 ¹⁻³
	Контрольная	50	1,84±0,8	1,16±0,4	30,509 ¹⁻³	4	
Кашель, балл, M±m	Основная	100	0,21±0,16*	0,13±0,11*	25,168 ¹⁻²	3	<0,01 ¹⁻² <0,01 ¹⁻³
	Контрольная	50	0,74±0,3	0,54±0,24	14,257 ¹⁻³	2	
Примечание: χ^2 – критерий Пирсона с поправкой на правдоподобие, f – число степеней свободы; *p<0,05 между основной и контрольной группой, ¹⁻² – значимость различий между 1 и 2-м визитом, ¹⁻³ – значимость различий между 1 и 3-м визитом.							

по 100 мг 3 раза в сутки, анилиды – парацетамол внутрь по 500 мг при лихорадке выше 38,0°C, муколитики – амброксол по 30 мг 3 раза в сутки, α-адреномиметики – нафазолин интраназально по 2 капли 4 раза в сутки.

По полу, возрасту, условиям труда (воздействие вредных производственных факторов низкой интенсивности – химические вещества, не превышающие предельно допустимых концентраций в воздухе рабочей зоны) и быта, наличию вредных привычек (курение) и сопутствующих заболеваний основная и контрольная группы были равноценны.

У 15% пациентов основной и 12% – контрольной группы в анамнезе был хронический необструктивный бронхит, длительность заболевания составила от 5 до 10 лет.

В ходе исследования все пациенты посещали врача на 3-й (2-й визит) и 6-й (3-й визит) дни лечения. Во время 2-го визита проводились регистрация жалоб и полный физикальный осмотр. Результаты регистрировались в мультипараметрической таблице (МПТ). Степень выраженности симптома (лихорадка, головная боль, слабость, ринорея, заложенность носа, боль в горле, кашель) оценивалась в баллах (от 0 – отсутствие симптома, 1 – симптом непостоянный в течение суток, 2 – симптом слабо выраженный, 3 – симптом умеренно выраженный, 4 – выраженный до 5 – сильно выраженный симптом), что в дальнейшем позволило оценить динамику регресса каждого патологического признака в отдельности.

На 6-й день наблюдения проводили: регистрацию жалоб, тщательное физикальное обследование, при необходимости – лабораторное (общий анализ крови, общий

анализ мокроты) и рентгенологическое (рентгенограмма органов грудной клетки) обследования. Для определения итогового балла врач подсчитывал сумму баллов по каждому симптому в отдельности (табл. 1) и вносил полученные данные в МПТ, регистрировал все случаи развития побочных реакций, наблюдавшихся в процессе лечения пациента, а также оценивал приверженность больного соблюдению терапии.

Основными критериями оценки терапевтической эффективности были регресс основных клинических симптомов и синдромов, присоединение бактериальных осложнений. Регрессом симптома считали достижение 0 баллов по МПТ (т.е. полное его отсутствие).

Переносимость препарата Кагоцел оценивалась на основании регистрации и анализа частоты возникновения нежелательных реакций, зарегистрированных самостоятельно пациентом или врачом независимо от предполагаемой связи с исследуемым препаратом. Использовали следующие критерии переносимости препарата [8]:

- хорошая – отсутствие нежелательных лекарственных реакций, связанных с приемом препарата;
- удовлетворительная – наличие нежелательных лекарственных реакций, связанных с приемом препарата, но не требующих терапевтического вмешательства;
- неудовлетворительная – наличие нежелательных лекарственных реакций, связанных с приемом препарата, требующих дополнительного лечебного вмешательства.

Для обеспечения единообразия условий тестирования пациенты ежедневно в одно и то же время самостоятельно выполняли измерение температуры тела утром в 09:00 ч и

вечером в 21:00 ч и заполняли дневник пациента, в котором отмечали прием лекарственных препаратов.

Полученные результаты обрабатывали с помощью стандартного пакета программ Statistica 8.0 («StatSoft, Inc.», США) с использованием стандартных методов сравнительного анализа и описательной статистики. Частотные показатели интерпретировали на основании точного критерия Фишера (f-критерий). Оценку значимости различий исходов в зависимости от приема Кагоцела проводили с помощью критерия χ^2 (Пирсона) с поправкой на правдоподобие и двустороннего критерия Фишера. Для оценки силы связи между приемом Кагоцела и исходом использовали коэффициент сопряженности Пирсона. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При первичном обследовании клиническая характеристика больных обеих групп не имела существенных различий (см. табл. 1).

У всех пациентов обеих групп зарегистрированы интоксикационный синдром (слабость, лихорадка, головная боль) и катаральные симптомы поражения носоглотки (ринорея, заложенность носа, боль в горле, гиперемия ротоглотки, отечность миндалин) разной степени выраженности. Лихорадочный синдром также наблюдался у всех пациентов, при этом средняя температура тела у больных обеих групп не различалась: $37,8 \pm 0,01^\circ\text{C}$ в основной группе и $37,8 \pm 0,03^\circ\text{C}$ в контрольной (t-критерий Стьюдента, $p > 0,05$). Сухой кашель на визите скрининга был у 37% пациентов основной и 42% – контрольной групп. В то же время аускультативных изменений в органах дыхания на визите скрининга у пациентов обеих групп выявлено не было (табл. 2).

Интегральная оценка динамики исчезновения симптомов при лечении ОРЗ за период 6-дневного наблюдения показала, что большинство пациентов обеих групп на 2-м визите отмечали значительное улучшение состояния. Анализ эффективности проводимого лечения показал, что у пациентов, получавших Кагоцел, интоксикационный синдром (лихорадка, головная боль, слабость) были менее выражены уже ко 2-му визиту (3-й день лечения), чем в группе больных, получавших только симптоматическую терапию. После завершения лечения температура тела у 93% пациентов основной и 70% контрольной группы не превышала нормальных значений. Динамическое наблюдение позволило выявить, что катаральный синдром – ринорея, воспалительные изменения в носоглотке (за исключением заложенности носа) у лиц, получавших Кагоцел, также достоверно был менее выражен уже на 3-й день лечения по сравнению с пациентами контрольной группы. У всех лиц, получавших препарат Кагоцел, не было зафиксировано развития бактериальных осложнений ОРЗ. В группе контроля у 5 (10,0% случаев) человек течение ОРЗ осложнилось обострением хронического бронхита, что потребовало назначения антибактериальной терапии и привело к удлинению сроков временной нетрудоспособности у этих пациентов до 14 дней (в среднем по группе – $6,24 \pm 3,5$ дня), тогда как временная нетрудоспособность в основной группе составила $4,6 \pm 1,2$ дня.

Анализ результатов проведенного исследования свидетельствует о положительном влиянии терапии индукторами ИФН, в частности Кагоцелом, на субъективные данные и соматический статус. При оценке эффективности лечения препаратом Кагоцел установлено наличие положительной связи между приемом препарата и нормализацией температуры (на 3-й день приема препарата сила связи была средней: нормированное значение коэффициента Пирсона – 0,37, и увеличилась к концу болезни до относительно сильной: нормированное значение коэффициента Пирсона – 0,414) и уменьшением ринореи (к концу болез-

ни сила связи стала средней: нормированное значение коэффициента Пирсона – 0,319). О более раннем исчезновении лихорадки при приеме Кагоцела и «смягчении» симптомов интоксикации» (по сравнению с приемом плацебо) также свидетельствуют результаты клинических исследований, проведенных на базе лаборатории исследований новых средств защиты от вирусных инфекций ФГБУ «НИИ гриппа» (Санкт-Петербург) [9].

Известно, что указанные симптомы (интоксикационный и катаральный) в наибольшей степени вызывают дискомфорт у больных, в связи с чем именно темпы их регрессии позволяют оценивать клинический эффект того или иного лекарственного препарата. Полный регресс всех симптомов за период наблюдения отмечен у 70% больных основной и 26% – контрольной группы. Более выраженная эффективность Кагоцела по сравнению с традиционной симптоматической терапией, вероятно, обусловлена тем, что этиотропный эффект препарата в отношении широкого спектра вирусов сочетается с выраженными иммуномодулирующими свойствами [9], так как индукторы ИФН стимулируют нейтрофилы периферической крови, увеличивая их противовоспалительный потенциал и возможность генерации активных форм кислорода, чем повышают бактерицидные свойства крови [10].

Одним из критериев эффективности лечения являлась потребность в приеме симптоматических препаратов. Оценка этого параметра в терапии ОРЗ важна, так как полипрагмазия сопряжена с более высоким риском развития побочных эффектов и требует больших затрат на лечение. При анализе дополнительно назначаемых лекарственных препаратов обращает на себя внимание, что в основной группе ни у одного пациента не было необходимости в дополнительном назначении антибактериальных и муколитических препаратов, а длительность приема симптоматических препаратов была $1,8 \pm 0,1$ дня. В контрольной группе средняя длительность приема медикаментов была $3,9 \pm 0,4$ дня ($p < 0,05$), а в 10,0% случаев в связи с осложненным течением ОРЗ потребовалось назначение пенициллинов в комбинациях (амоксцициллин + клавулановая кислота по 1000 мг 2 раза в день в течение 7 дней) и муколитиков – амброксол по 30 мг 3 раза в сутки.

Все пациенты, включенные в исследование, получили полный курс терапии Кагоцелом и отметили его хорошую переносимость. Во время лечения не зарегистрировано ни одного случая развития побочных реакций, связанных с приемом исследуемого препарата, что подтверждает результаты, полученные Н.А.Малышевым и соавт. [9].

Выводы

1. Результаты амбулаторного применения препарата Кагоцел в терапии ОРЗ свидетельствуют о более высокой клинической эффективности лечения с использованием данного препарата в качестве базисного средства (по сравнению с симптоматической терапией).
2. При приеме Кагоцела отмечено более быстрое купирование интоксикационного и катарального синдромов заболевания, что привело к меньшей потребности в симптоматических средствах и способствовало более быстрому восстановлению трудоспособности (по сравнению с применением симптоматических лечебных средств).
3. Включение препарата Кагоцел в терапию ОРЗ привело не только к более быстрому купированию заболевания, но и предотвратило развитие осложнений. У пациентов основной группы, принимавших Кагоцел, не было обострений хронического бронхита.
4. Препарат Кагоцел хорошо переносится, и его применение не сопровождалось развитием осложнений и побочных эффектов.

Литература/References

1. Программа развития ООН. Индекс человеческого развития в странах мира в 2014 году. [Электронный ресурс]. Центр гуманитарных технологий. 24.07.2014. URL: <http://gtmarket.ru/news/2014/07/24/6843> / Programma razvitiia OON. Indeks chelovecheskogo razvitiia v stranakh mira v 2014 godu. [Elektronnyi resurs]. Tsentr gumanitarnykh tekhnologii. 24.07.2014. URL: <http://gtmarket.ru/news/2014/07/24/6843> [in Russian]
2. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2013 году. Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2014; с. 191. / O sostoianii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiiia naseleniia v Rossiiskoi Federatsii v 2013 godu. Gosudarstvennyi doklad. M.: Federal'naia sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitel'ei i blagopoluchiiia cheloveka, 2014; s. 191. [in Russian]
3. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2014 году. Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2015; с. 206. / O sostoianii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiiia naseleniia v Rossiiskoi Federatsii v 2014 godu. Gosudarstvennyi doklad. M.: Federal'naia sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitel'ei i blagopoluchiiia cheloveka, 2015; s. 206. [in Russian]
4. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Новосибирской области в 2014 году. Государственный доклад. Новосибирск: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2013; с. 239. / O sostoianii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiiia naseleniia v Novosibirskoi oblasti v 2014 godu. Gosudarstvennyi doklad. Novosibirsk: Federal'naia sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitel'ei i blagopoluchiiia cheloveka, 2013; s. 239. [in Russian]
5. Львов Н.И., Писарева М.М., Малыцев О.В. и др. Особенности этиологической структуры ОРВИ в отдельных возрастных и профессиональных группах населения Санкт-Петербурга в эпидемический сезон 2013–2014 гг. Журн. инфекто-

- логии. 2014; 6 (3): 62–70. / L'vov N.I., Pisareva M.M., Mal'tsev O.V. i dr. Osobennosti etiologicheskoi struktury ORVI v otdel'nykh vozrastnykh i professional'nykh gruppakh naseleniia Sankt-Peterburga v epidemicheskii sezon 2013–2014 gg. Zhurn. infektologii. 2014; 6 (3): 62–70. [in Russian]
6. Малкоч А.В., Анастасевич Л.А., Боткина А.С. Острые респираторные заболевания и возможности иммуномодулирующей терапии. Лечащий врач. 2008; 8: 58–62. / Malkoch A.V., Anastasevich L.A., Botkina A.S. Ostrye respiratornye zabolevaniia i vozmozhnosti immunomoduliruiushchei terapii. Lechashchii vrach. 2008; 8: 58–62. [in Russian]
7. Жукова Л. Дифференциальный диагноз, лечение и профилактика острых респираторных вирусных инфекций. Врач. 2010; 10: 2–6. / Zhukova L. Differentsial'nyi diagnoz, lechenie i profilaktika ostrykh respiratornykh virusnykh infektsii. Vrach. 2010; 10: 2–6. [in Russian]
8. Кузнецова О.Ю., Плешанова Ж.В. Место современных комбинированных препаратов в лечении острых респираторно-вирусных инфекций в амбулаторной практике. Consilium Medicum. 2010; 12 (3): 93–102. / Kuznetsova O.Iu., Pleshanova Zh.V. Mesto sovremennykh kombinirovannykh preparatov v lechenii ostrykh respiratorno-virusnykh infektsii v ambulatornoi praktike. Consilium Medicum. 2010; 12 (3): 93–102. [in Russian]
9. Малышев Н.А., Колобухина Л.В., Меркулова Л.Н., Ершов Ф.И. Современные подходы к повышению эффективности терапии и профилактики гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций. Consilium Medicum. 2005; 7 (10): 831–5. / Malyshev N.A., Kolobukhina L.V., Merkulova L.N., Ershov F.I. Sovremennye podkhody k povysheniiu effektivnosti terapii i profilaktiki grippa i drugikh ostrykh respiratornykh virusnykh infektsii. Consilium Medicum. 2005; 7 (10): 831–5. [in Russian]
10. Ершов Ф.И., Тазулахова Э.Б. Индукторы интерферона – новое поколение иммуномодуляторов. Terra Medica. 1998; 2: 2–7. / Ershov F.I., Tazulakhova E.B. Induktory interferona – novoe pokolenie immunomodulatorov. Terra Medica. 1998; 2: 2–7. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Логвиненко Ирина Ивановна – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. лаб. профилактической медицины ФГБНУ НИИТПМ, ГБОУ ВПО НГМУ. E-mail: 111157@mail.ru

Воевода Михаил Иванович – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. ФГБНУ НИИТПМ, ГБОУ ВПО НГМУ. E-mail: mvovoda@ya.ru

Гепатопульмональный синдром

С.Н.Авдеев✉

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

Гепатопульмональный синдром (ГПС) является частым осложнением терминальных заболеваний печени. В основе ГПС лежит развитие дилатации легочных сосудов в ответ на повышение концентрации циркулирующих вазоактивных субстанций. Для постановки диагноза ГПС необходима триада признаков: заболевание печени и/или портальная гипертензия, дилатация легочных сосудов и гипоксемия. Основными лечебными мероприятиями при ГПС являются кислородотерапия и ортотопическая трансплантация печени.

Ключевые слова: гепатопульмональный синдром, гипоксемия, цирроз печени.

✉ serg_avdeev@list.ru

Для цитирования: Авдеев С.Н. Гепатопульмональный синдром. Consilium Medicum. 2016; 18 (3): 30–35.

Hepatopulmonary syndrome

S.N.Avdeev✉

Scientific-Research Institute of Pulmonology. 105077, Russian Federation, Moscow, ul. 11-ia Parkovaia, d. 32

Hepatopulmonary syndrome (HPS) is a frequent complication of terminal liver disease. The HPS is based on the development of pulmonary vascular dilatation in response to the increase in the concentration of circulating vasoactive substances. To diagnose with HPS, the triad of symptoms is required: liver disease and/or portal hypertension, pulmonary vascular dilatation, and hypoxemia. The main therapeutic measures in HPS are the oxygen therapy and orthotopic liver transplantation.

Key words: hepatopulmonary syndrome, hypoxemia, cirrhosis of the liver.

✉ serg_avdeev@list.ru

For citation: Avdeev S.N. Hepatopulmonary syndrome. Consilium Medicum. 2016; 18 (3): 30–35.

Введение

Гепатопульмональный синдром (ГПС) включает себя триаду признаков: 1) заболевание печени и/или портальная гипертензия; 2) дилатация легочных сосудов; 3) гипоксемия (парциальное давление кислорода в артериальной крови – PaO₂<70 мм рт. ст.) при отсутствии кардиореспираторных заболеваний [1]. Распространенность ГПС у больных циррозом печени варьирует от 4 [2] до 47% [3]. Такой широкий разброс в показателях распространенности ГПС может быть объяснен разными критериями определения артериальной гипоксемии в различных исследованиях. ГПС по своей природе является патологией легочных сосудов, которая приводит к значимому ухудшению качества жизни и выживаемости пациентов с заболеваниями печени [4–6].

Впервые взаимосвязь между заболеваниями печени и легких была отмечена M.Fluckiger [7], описавшим клиническое наблюдение пациентки с сочетанием цирроза печени, цианозом и изменением концевых фаланг пальцев в виде «барабанных палочек». Приблизительно через 100 лет T.Kennedy и R.Knudson [8] описали ГПС как клинико-патологическое состояние, включающее гипоксемию и дилатацию внутрилегочных сосудов. Следует также отметить, что развитие ГПС не зависит от выраженности патологии печени, т.е. ГПС может быть обнаружен у пациентов с нетяжелыми заболеваниями печени [9].

Клиническая картина

Клиническая картина ГПС включает в себя в первую очередь респираторные признаки и симптомы. Наиболее частой жалобой пациентов с ГПС является одышка, однако ее выраженность значительно варьирует. Кроме того, у больных циррозом причинами одышки могут быть асцит, атрофия и слабость поперечно-полосатых мышц, в том числе и дыхательных, сопутствующая патология со стороны сердца и легких. Довольно специфичным признаком ГПС является платипноэ, т.е. усиление одышки в вертикальном положении (или сидя), и уменьшение – в положении лежа. Нередко платипноэ сопровождается ортодеоксией, т.е. снижением артериальной оксигенации в вертикальном положении [10]. Ортодеоксией принято считать уменьшение PaO₂ на 5% и более, или на 4 мм рт. ст. и более, при переходе больного из горизонтального положения в верти-

кальное [11]. В основе ортодеоксии лежит преимущественная перфузия базальных отделов легких, т.е. внутрилегочное шунтирование крови возрастает, когда пациент находится в вертикальном положении [12]. Кроме респираторных признаков, у большинства больных с ГПС также обнаруживают симптомы и признаки хронических заболеваний печени.

A.Alizadeh и соавт. [13] при изучении когорты 54 пациентов с циррозом печени обнаружили клинически выраженный ГПС у 10 (18,5%) больных и субклиническую форму ГПС – у 7 (13%). Жалобы на одышку предъявляли все пациенты с ГПС, и у 90% был выявлен цианоз. Изменение концевых фаланг пальцев в виде «барабанных палочек» имело высшую положительную предсказательную ценность (75%), а одышка – высшую отрицательную предсказательную ценность (100%) для ГПС.

Типичной находкой у больных с ГПС являются сосудистые телеангиэктазии («звездочки» или «паучки») на коже верхней половины туловища [14, 15]. R.Rodriguez-Roisin и соавт. [16] отметили достоверную взаимосвязь между выраженностью сосудистых телеангиэктазий и дилатацией легочных сосудов, возможно, «звездочки» являются кожным маркером дилатации легочных сосудов.

Течение заболевания

Прогноз больных с ГПС довольно плохой. По данным проспективного исследования P.Schenk и соавт., наличие ГПС стало основным независимым фактором летального исхода у больных циррозом печени [17]. В данном исследовании медиана выживаемости пациентов с ГПС составила 10,6 мес, в то время как у больных без ГПС – 40,8 мес. За период в течение 2,5 года летальность среди пациентов с ГПС составила 63%. Ведущей причиной смерти больных был геморрагический шок вследствие желудочно-кишечного кровотечения.

В другом ретроспективном исследовании, включавшем 22 пациента с ГПС, летальность за те же сроки наблюдения (2,5 года после установления диагноза) составила 41% [18]. На выживаемость больных с ГПС прямое влияние оказывает выраженность артериальной гипоксемии. В исследовании «случай–контроль», включавшем 61 пациента с ГПС, K.Swanson и соавт. [4] продемонстрировали более высокую летальность больных при более выраженной гипоксемии – PaO₂≤50 мм рт. ст.

Патогенез

Патогенез ГПС изучен недостаточно. Морфологической основой ГПС является дилатация микроциркуляторного звена системы легочного кровообращения. Дилатация легочных сосудов приводит к нарушению вентилиционно-перфузионного (V/Q) баланса, анатомическому и функциональному внутрилегочному шунтированию крови и развитию гипоксемии.

Еще в прошлом веке многие исследователи предполагали, что функциональная вазодилатация сосудов легочного кровотока связана с неадекватным синтезом или метаболизмом поврежденной печенью вазоактивных субстанций [19–21].

В настоящее время предполагается, что среди данных вазоактивных агентов важнейшее значение имеет оксид азота (NO). В нескольких исследованиях отмечено, что у больных с ГПС повышен уровень NO в выдыхаемом воздухе (отражение продукции в легких), но после трансплантации печени происходит его снижение до нормальных значений [22, 23]. У пациентов с ГПС в системе легочной микроциркуляции обнаружены повышение экспрессии как эндотелиальной NO-синтазы, так и индуцибельной NO-синтазы [24, 25].

Более того, в одной из работ было показано, что ингибирование продукции NO с помощью препарата NG-LNAME у больных с ГПС приводит к временному улучшению толерантности к физическим нагрузкам и повышению PaO₂ [26]. В другом небольшом исследовании, включавшем 7 пациентов с циррозом и ГПС, однократное назначение метиленового синего – ингибитора влияния NO на растворимую гуанилатциклазу – привело к достоверному улучшению показателей газообмена и повышению легочного сосудистого сопротивления [27].

Причиной избыточной легочной вазодилатации также может быть и кишечная эндотоксемия, развивающаяся вследствие энтеральной транслокации грамотрицательных бактерий в условиях портальной гипертензии. В свою очередь, кишечная эндотоксемия приводит к повышенному высвобождению NO и повышенной продукции фактора некроза опухоли (ФНО-α) [28]. В одном исследовании было отмечено улучшение оксигенации у больных с ГПС после курса антибиотикотерапии [29].

В других исследованиях, посвященных ГПС, также отмечено, что определенный вклад в развитие вазодилатации легочных сосудов могут вносить такие факторы, как вазоактивный интестинальный пептид, субстанция P, предсердный натрийуретический пептид [30–32].

Однако вазодилатация не является единственным механизмом развития ГПС. В недавно проведенном исследовании было показано, что назначение ингаляционного L-NAME у 10 пациентов с ГПС привело к уменьшению легочной и системной вазодилатации, но не к улучшению V/Q дисбаланса и артериальной гипоксемии [33]. Таким образом, результаты данной работы свидетельствуют о том, что деоксигенация у больных с ГПС связана не только с продолжающимся вазодилататорным эффектом повышенных концентраций NO. Действительно, одни только вазодилаторы не в состоянии привести к более чем 10-кратному увеличению диаметра легочных капилляров при ГПС, особенно если учесть, что нормальные легочные капилляры содержат очень мало гладкомышечных клеток [34].

Относительно недавно появилась новая гипотеза развития ГПС, согласно которой для легочной микроциркуляции у больных циррозом печени характерна сниженная гипоксическая легочная сосудистая вазоконстрикция, что и приводит к дилатации легочных сосудов [33, 34].

Механизмы гипоксемии

Дилатация легочных сосудов является основной причиной развития гипоксемии у пациентов с заболеваниями

печени [35, 36]. Наличие множественных внутрилегочных артериовенозных анастомозов у пациента с ювенильным циррозом печени и цианозом было впервые описано R.Rydel и E.Hoffbauer [37]. Впоследствии дилатация легочных сосудов на уровне артериол и капилляров у больных циррозом печени была подтверждена рентгенологическим методом при использовании контрастного материала [38].

В норме диаметр капилляров в альвеолярной перегородке составляет около 7–15 микрон [35] и частицы размерами более 15 микрон обычно задерживаются в легочных сосудах. В нескольких исследованиях было показано, что макроагрегаты альбумина, меченные радиоактивной меткой, размерами более 20 микрон при наличии дилатации легочных сосудов проходят через них и попадают в системную циркуляцию [39–41]. Доказано, что при дилатации легочных сосудов диаметр легочных капилляров может быть равен 500 микрон [42].

В основе гипоксемии лежат три механизма: вентилиционно-перфузионный дисбаланс (дилатация легочных сосудов приводит к повышенной перфузии); диффузионно-перфузионный дисбаланс (при дилатации легочных артериол происходит увеличение дистанции транспорта кислорода – O₂ от альвеолы до эритроцита) и шунт [43]. Диффузионно-перфузионный (D/Q) дисбаланс является уникальным механизмом гипоксемии, так как встречается только при ГПС [35]. Сутью данного механизма является то, что при расширении легочных капилляров увеличивается дистанция транспорта O₂ от альвеолы до центра капилляра, где проходит основной поток эритроцитов, содержащих гемоглобин, и таким образом неадекватная оксигенация гемоглобина приводит к развитию системной гипоксемии (рис. 1).

Физическая нагрузка у больных с ГПС сокращает время транзита O₂ и увеличивает функциональный шунт, что еще больше усугубляет гипоксемию [44].

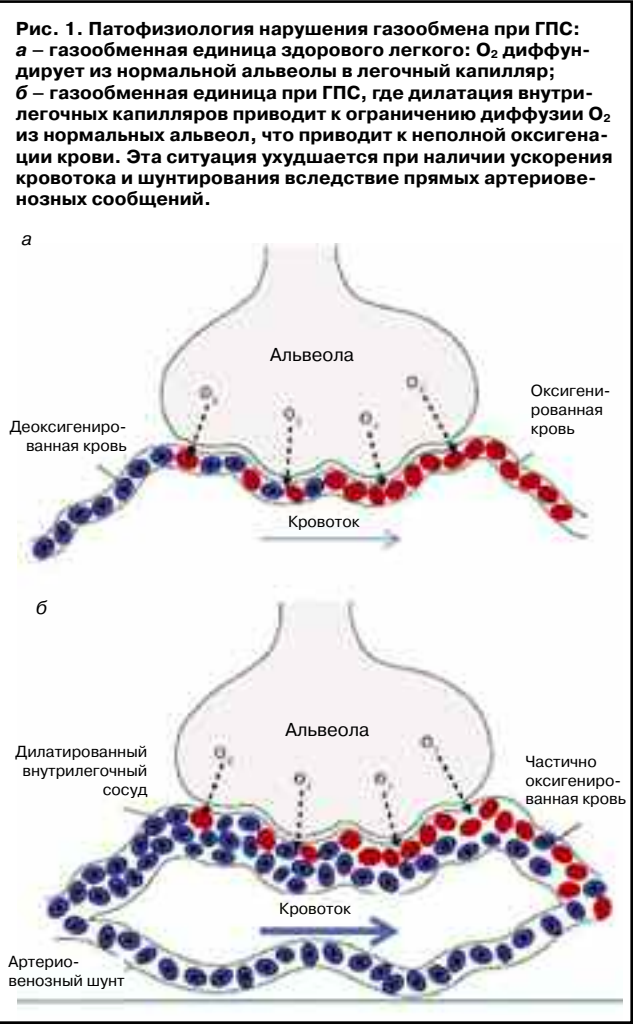
Кислородотерапия способна компенсировать гипоксемию вследствие D/Q- и V/Q-дисбаланса, в то время как она малоэффективна при гипоксемии вследствие шунта.

С точки зрения морфологических изменений в системе легочного кровообращения, ГПС может быть разделен на две группы [45]. Первый тип ГПС является наиболее часто встречающимся паттерном заболевания, характеризуется более диффузным поражением легочных сосудов, больные положительно отвечают на ингаляцию 100% O₂. В противоположность этому для 2-го типа ГПС характерны более локальные изменения в виде артерио-венозных сообщений и плохой ответ на ингаляцию 100% O₂.

Диагноз

При обследовании больного циррозом печени и гипоксемией необходимо исключение других возможных причин гипоксемии, таких как ателектаз легкого, асцит, плевральный трансудат, хроническая обструктивная болезнь легких и др. Тщательный сбор анамнеза и физикальный осмотр могут помочь в выяснении причин одышки у пациентов с заболеваниями печени.

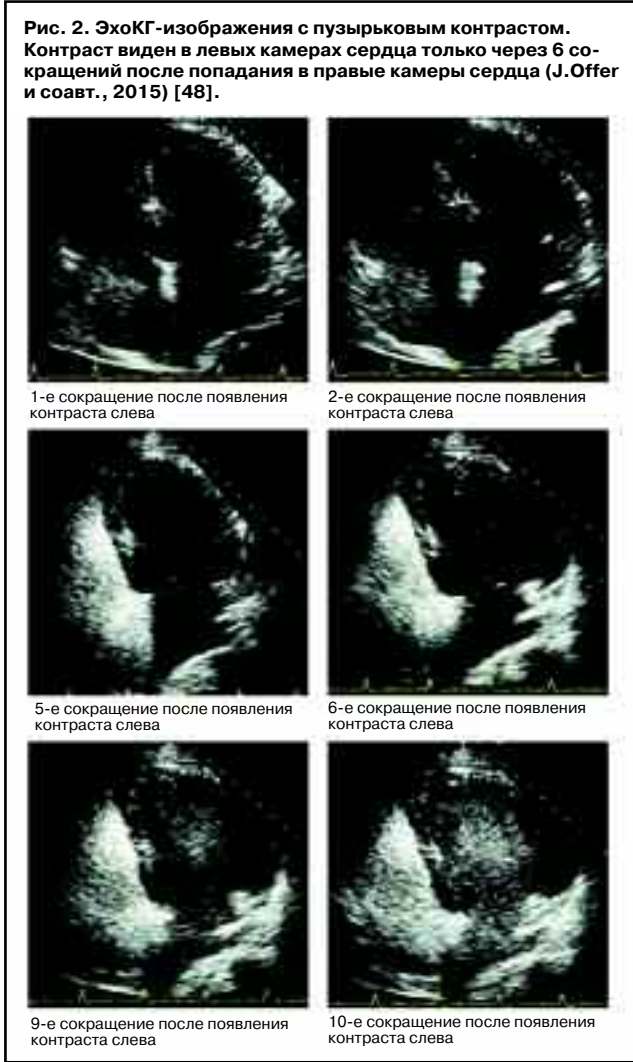
Газовый анализ артериальной крови является «золотым стандартом» оценки гипоксемии. P.Schenk и соавт. отметили, что в разных исследованиях были использованы различные критерии гипоксемии [46]. Применение разнообразных пороговых значений гипоксемии привело к тому, что статистика распространенности ГПС у пациентов с циррозом печени в разных исследованиях довольно сильно варьирует. Авторы данного исследования показали, что при выборе в качестве критерия гипоксемии значения PaO₂<70 мм рт. ст. или ниже границ возрастной нормы диагноз ГПС является наиболее достоверным при условии отсутствия сопутствующих кардиореспираторных заболеваний. Гипоксемия у больных с ГПС обычно прогрессирует, и ее тяжесть не коррелирует с тяжестью заболевания печени.



Наилучшим инструментом скрининга гипоксемии у пациентов с заболеваниями печени является альвеоло-артериальный градиент – $P(A-a)O_2$ [47]. Расширение $P(A-a)O_2$ обнаруживают раньше, чем происходит снижение PaO_2 . V.Li-ma и соавт. в своем проспективном исследовании показали, что $P(A-a)O_2$ является более надежным показателем для диагностики ГПС по сравнению с PaO_2 даже у пациентов с уже имеющейся гипоксемией [15]. Кроме того, диагностическая аккуратность $P(A-a)O_2$ (91%) для диагноза ГПС была существенно выше по сравнению с диффузионной способностью легких (41%) [15]. Классификация ГПС по степени тяжести, основанная на показателях PaO_2 и $P(A-a)O_2$, представлена в таблице.

Если у больного циррозом обнаружены изменения показателей газообмена, то использование методов имидж-диагностики и функциональных легочных тестов позволяет установить их причину. Для оценки дилатации легочных сосудов и функционального шунта в клинической практике используются следующие методы: двухмерная эхокардиография (ЭхоКГ) с контрастным усилением, перфузионная сцинтиграфия легких с применением макроагрегатов альбумина, меченного ^{99m}Tc , ангиопульмонография и проба с ингаляцией 100% O_2 .

Основным и наиболее доступным методом выявления дилатации легочных сосудов является ЭхоКГ с контрастным усилением [48]. Данный метод дает возможность полуколичественной оценки выраженности дилатации легочных сосудов, в также дифференцировать внутрилегочный и внутрисердечный шунты. В качестве контраста чаще всего используются микропузырьки воздуха, получаемые при взбалтывании физиологического раствора, их диаметр составляет около 15–20 микрон [49]. В норме микропузырьки задерживаются и абсорбируются в микроцирку-



ляторном русле легких. При наличии внутрикardиального шунта справа налево микропузырьки появляются в левых камерах в течение трех сердечных циклов после их инфузии [50]. У пациентов с ГПС микропузырьки видны в левых камерах после 3-го сокращения, обычно между 3 и 9-м сердечными циклами (рис. 2).

ЭхоКГ также позволяет выявить и другие косвенные признаки ГПС, например диастолическую дисфункцию правого желудочка, которая довольно часто встречается у больных с ГПС [51]. Кроме того, простым и доступным Эхо-признаком ГПС у пациентов с циррозом печени является увеличение объема левого предсердия на 50 мл и более [52].

Однако использование ЭхоКГ с контрастным усилением для диагностики ГПС имеет ряд ограничений [53]. В первую очередь данный метод не позволяет дать количественную оценку шунтирования. Кроме того, ЭхоКГ с контрастным усилением не в состоянии дифференцировать между дилатацией легочных сосудов и артериовенозными анастомозами. И наконец, результаты ЭхоКГ-исследования обладают невысокой специфичностью, так как положительная проба с контрастом может быть обнаружена и у

Определение тяжести ГПС [47]		
Стадия	$P(A-a)O_2$, мм рт. ст.	PaO_2 , мм рт. ст.
Легкая	≥ 15	≥ 80
Среднетяжелая	≥ 15	< 80 и ≥ 60
Тяжелая	≥ 15	< 60 и ≥ 50
Очень тяжелая	≥ 15	< 50



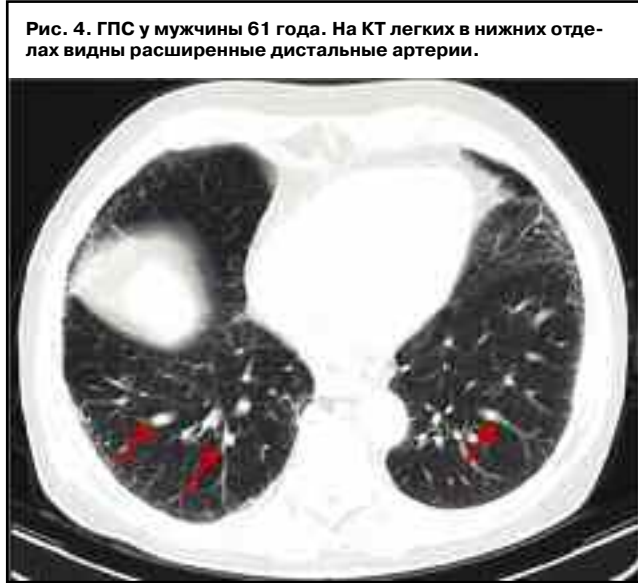
больных с нормальными значениями газов крови, т.е. при отсутствии критериев ГПС [3].

Перфузионная сцинтиграфия легких с использованием макроагрегатов альбумина, меченного ^{99m}Tc , является более сложным методом с точки зрения интерпретации результатов, так как зависит от мнения специалиста, проводящего исследование. Перфузионная сцинтиграфия легких позволяет дать количественную оценку величине внутрилегочного шунта [54]. При отсутствии патологии макроагрегаты альбумина размерами более 20 микрон задерживаются в микроциркуляторном русле легких, но у больных с внутрисердечным или внутрилегочным шунтированием эти частицы выходят в системную циркуляцию и могут «задерживаться» в некоторых органах, в первую очередь почках, селезенке и головном мозге (рис. 3).

В норме в головном мозге задерживается не более 5% изотопов, а при ГПС – более 6%. Как и ЭхоКГ, изотопный метод не позволяет различить внутрисердечный или внутрилегочный шунты. По данным недавно проведенного исследования M.Ferreira и соавт., сцинтиграфический метод обычно переоценивает истинный шунт [55].

Ангиопульмонография обычно используется у больных с плохим ответом на 100% O_2 , т.е. при повышении PaO_2 до уровня менее 300 мм рт. ст. [49]. Данный инвазивный метод позволяет выявить анатомический тип ГПС. Для 1-го типа ГПС характерны изменения сосудов в виде дилатации прекапиллярных артериол без артериовенозных анастомозов, а для 2-го типа – локальные артериовенозные сообщения [56, 57]. Ангиографическая картина при 1-м типе ГПС может варьировать от минимальных изменений до распространенных диффузных «паукообразных» или «губкоподобных» изменений [18, 58]. Пациенты с диффузными сосудистыми изменениями плохо отвечают на 100% O_2 [18]. У больных со 2-м типом ГПС для закрытия артериовенозных сообщений может быть проведена их эмболизация [57, 59].

При рентгенографии грудной клетки у пациентов с ГПС обычно выявляют двусторонние ретикулярные изменения в базальных отделах, легочные объемы, как правило, не изменены. Данная картина отмечается у 5–13,8% пациентов с хроническими заболеваниями печени и у 46–100% с доказанным ГПС [60]. При компьютерной томографии (КТ) грудной клетки у больных с ГПС типичной находкой яв-



ляется дилатация легочных артерий, как правило, также в базальных отделах легких (рис. 4).

В норме легочные артерии на КТ не видны, но у больных с ГПС они достаточно легко визуализируются в субплевральных отделах. Диаметр дистальных сегментарных артерий у больных с ГПС может в 2 раза превосходить диаметр сопровождающих их бронхов [61]. Именно расширенные легочные сосуды являются причиной тех изменений, которые обнаруживают на рентгенограммах грудной клетки у пациентов с ГПС.

Терапия

Следует признать, что в настоящее время не существует эффективной медикаментозной терапии ГПС.

Как уже говорилось, для терапии ГПС у отдельных больных использовались антагонисты NO, такие как NG-nitro-l-arginine-methylester (L-NAME) и метиленовый синий, и данные препараты приводили к небольшому улучшению газообмена [10, 27]. Кроме того, использовались аналоги соматостатина, ингибиторы циклооксигеназы, глюкокортикостероиды, циклофосфамид, однако результаты терапии данными препаратами оказались разочаровывающими [18, 62, 63].

У ряда пациентов с ГПС может быть эффективной терапией альмитрином бимесилатом [64]. Альмитрин является селективным легочным вазоконстриктором, и поэтому теоретически может уменьшить функциональный шунт при ГПС. Однако опять же препарат эффективен лишь у небольшой доли больных с ГПС, по данным M.Krowka и D.Cortese [65], – лишь у 1 из 5 пациентов, причем улучшение оксигенации на фоне терапии альмитрином было весьма скромным (прирост $PaO_2 < 10$ мм рт. ст.). А по данным еще одного небольшого исследования (6 больных), альмитрин оказался неэффективным препаратом у больных с ГПС [66].

Антибактериальная терапия у некоторых пациентов с ГПС также приводит к улучшению оксигенации [67]. На животных моделях было показано, что терапия пентоксифиллином – неспецифическим ингибитором фосфодиэстеразы и блокатором ФНО- α – может уменьшить внутрилегочную вазодилатацию и улучшить газообмен [68]. Однако пилотное открытое исследование по изучению эффективности пентоксифиллина у больных с ГПС недавно было прекращено вследствие плохой переносимости препарата пациентами и большого числа побочных эффектов [69].

В одном сообщении описан положительный эффект вазодилатора илоprostа у больного с ГПС – уменьшение гипоксемии, одышки и повышение толерантности к физи-

ческим нагрузкам, предположительно, илопрост уменьшил легочный шунт и транзитное время эритроцитов в легочных капиллярах [70].

Недостатком всех данных работ, посвященных эффективности того или иного препарата при ГПС, является то, что они основаны либо на описании единичных случаев, либо небольших неконтролируемых исследованиях. Для подтверждения эффективности новых препаратов для терапии ГПС необходимо проведение рандомизированных исследований с достаточным числом больных.

Развитие портальной гипертензии играет важную роль в патогенезе ГПС. В ряде сообщений говорилось о том, что снижение портального давления с помощью создания трансюгулярных внутрипеченочных портосистемных шунтов (ТВПШ) приводило к улучшению состояния пациентов с ГПС [71–73]. Опять же не все исследователи подтвердили эффективность данного метода [74], и поэтому в настоящее время нет рекомендаций по проведению ТВПШ у больных с ГПС.

К другим рентгено-хирургическим операциям, которые выполняются при ГПС, следует отнести чрескожную транслюминальную баллонную кавалопластику, которую обычно выполняют при надпеченочной обструкции воротной вены (НОВВ) [75]. В одном сообщении описано уменьшение одышки, цианоза и гипоксемии после кавалопластики у пациента с ГПС и НОВВ [76]. В последующей работе та же группа авторов сообщила об успешном устранении внутрилегочного шунта после такой процедуры у 5 из 6 больных с ГПС [76].

Для пациентов со 2-м типом ГПС эффективным мероприятием является транскатетерная эмболизация артериовенозных фистул [77, 78]. Эмболизацию у больных с ГПС часто рассматривают как «мостик к трансплантации». Эмболизация может быть эффективна также у больных с 1-м типом ГПС при наличии выраженных диффузных сосудистых изменений [57, 59].

Основными лечебными мероприятиями при ГПС являются кислородотерапия и ортотопическая трансплантация печени.

Несмотря на то что кислородотерапия у пациентов с ГПС не в состоянии полностью устранить гипоксемию, тем не менее описаны случаи выраженного клинического эффекта кислородотерапии у больных с ГПС [79]. В настоящее время длительная кислородотерапия рекомендована всем пациентам с ГПС, несмотря на то, что нет доказательств улучшения выживаемости больных на фоне данной терапии.

По данным М.Кrowka и соавт., госпитальная летальность среди реципиентов печени с ГПС достаточно высока (16%), и было отмечено, что у умерших реципиентов показатели PaO_2 были значительно ниже (37 мм рт. ст.) по сравнению с выжившими реципиентами (55 мм рт. ст.) [80]. Таким образом, ортотопическая трансплантация печени может быть рекомендована больным с прогрессирующим, но не тяжелым ГПС [81].

По предварительным данным, у 85% больных с ГПС трансплантация печени приводит к значительному улучшению или полному исчезновению гипоксемии [82]. Данное улучшение обычно наступает не сразу, иногда период восстановления газообмена занимает 1 год [24]. Летальность больных с ГПС даже после трансплантации печени остается достаточно высокой, годичная выживаемость в одном когортном исследовании составила 71% [83]. При рассмотрении показаний к трансплантации печени сегодня учитывается степень гипоксемии у больных с ГПС. Рабочая группа ERS по гепатопульмональным сосудистым расстройствам рекомендует проведение трансплантации печени больным с ГПС при $\text{PaO}_2 > 50$ и $\text{PaO}_2 < 60$ мм рт. ст. и индивидуально рассматривать каждый случай, если $\text{PaO}_2 < 50$ мм рт. ст. [47]. Таким образом, ортотопическая

трансплантация печени может быть рекомендована пациентам с прогрессирующим, но не тяжелым ГПС [81].

Заключение

ГПС является частым осложнением терминальных заболеваний печени. В основе ГПС лежит развитие дилатации легочных сосудов в ответ на повышение концентрации циркулирующих вазоактивных субстанций. Для постановки диагноза ГПС необходима триада признаков: заболевание печени и/или портальная гипертензия, дилатация легочных сосудов и гипоксемия. Основными лечебными мероприятиями при ГПС являются кислородотерапия и ортотопическая трансплантация печени.

Литература/References

1. Krowka MJ. Hepatopulmonary syndromes. Gut 2000; 40: 1–4.
2. Stoller JK, Lange PA, Westveer MK et al. Prevalence and reversibility of the hepatopulmonary syndrome after liver transplantation – The Cleveland Clinic Experience. West J Med 1995; 163: 133–8.
3. Hopkins WE, Waggoner AD, Barzilai B. Frequency and significance of intrapulmonary right-to-left shunting in end-stage hepatic disease. Am J Cardiol 1992; 70: 516–9.
4. Swanson KL, Weiner RH, Krowka MJ. Natural history of hepatopulmonary syndrome: Impact of liver transplantation. Hepatology 2005; 41: 1122–9.
5. Grace JA, Angus PW. Hepatopulmonary Syndrome: Update on Recent Advances in Pathophysiology, Investigation, and Treatment. J Gastroenterol Hepatol 2013; 28: 213–9.
6. Nacif LS, Andraus W, Pinheiro RS et al. The hepatopulmonary syndrome. Arq Bras Cir Dig 2014; 27: 145–7.
7. Fluckiger M. Vorkommen von trommelschlägelförmigen finger-endphalengen ohne chronische verkänderungen an der lungen oder am herzen. Wien Med Wschr 1884; 34: 1457.
8. Kennedy TC, Knudson RJ. Exercise-aggravated hypoxemia and orthodexia in cirrhosis. Chest 1997; 72: 305–9.
9. Abrams GA, Jaffe CC, Hoffer PB et al. Diagnostic utility of contrast echocardiography and lung perfusion scan in patients with hepatopulmonary syndrome. Gastroenterology 1995; 109: 1283–8.
10. Seward JB, Hayes DL, Smith HC et al. Platypnea-orthodeoxia: clinical profile, diagnostic work-up, management and report of 7 cases. Mayo Clin Proc 1984; 59: 221–31.
11. Rolla G, Brussino L, Colagrande P et al. Exhaled nitric oxide and oxygenation abnormalities in hepatic cirrhosis. Hepatology 1997; 26: 842–7.
12. Robin ED, Laman D, Horn BR et al. Platypnea related to orthodeoxia caused by true vascular lung shunts. N Engl J Med 1976; 294: 941–3.
13. Alizadeh AHM, Fatemi SR, Mirzaee V et al. Clinical features of hepatopulmonary syndrome in cirrhotic patients. World J Gastroenterol 2006; 12: 1954–6.
14. Andrivet P, Cadranet J, Housset B et al. Mechanisms of impaired arterial oxygenation in patients with liver cirrhosis and severe respiratory insufficiency. Effects of indomethacin. Chest 1993; 103: 500–7.
15. Lima BLG, Franca AVC, Pazin-Filho A et al. Frequency, clinical characteristics, and respiratory parameters of hepatopulmonary syndrome. Mayo Clin Proc 2004; 79: 42–8.
16. Rodriguez-Roisin R, Roca J, Agustí AG et al. Gas exchange and pulmonary vascular reactivity in patients with liver cirrhosis. Am Rev Respir Dis 1987; 135: 1085–92.
17. Schenk P, Schöninger-Hekele M, Fuhrmann V et al. Prognostic significance of the hepatopulmonary syndrome in patients with cirrhosis. Gastroenterology 2003; 125: 1042–52.
18. Krowka MJ, Dickson ER, Cortese DA. Hepatopulmonary syndrome. Clinical observations and lack of therapeutic response to somatostatin analogue. Chest 1993; 104: 515–21.
19. Bruix J, Bosch J, Kravetz D et al. Effects of prostaglandin inhibition on systemic and hepatic hemodynamics in patients with cirrhosis of the liver. Gastroenterology 1985; 88: 430–5.
20. Krowka MJ, Cortese DA. Hepatopulmonary syndrome: an evolving perspective in the era of liver transplantation. Hepatology 1990; 11: 138–42.
21. Pizcueta P, Pique JM, Fernandez M et al. Modulation of the hyperdynamic circulation of cirrhotic rats by nitric oxide inhibition. Gastroenterology 1992; 103: 1909–15.
22. Cremona G, Higenbottam TW, Mayoral V et al. Elevated exhaled nitric oxide in patients with hepatopulmonary syndrome. Eur Respir J 1995; 8: 1883–5.
23. Rolla G, Brussino L, Colagrande P et al. Exhaled nitric oxide and oxygenation abnormalities in hepatic cirrhosis. Hepatology 1997; 26: 842–7.
24. Fallon MB, Abrams GA. Pulmonary dysfunction in chronic liver disease. Hepatology 2000; 32: 859–65.
25. Nunes H, Lebrec D, Mazmanian M et al. Role of nitric oxide in hepatopulmonary syndrome in cirrhotic rats. Am J Respir Crit Care Med 2001; 164: 879–85.
26. Brussino L, Bucca C, Morello M et al. Effect on dyspnoea and hypoxemia of inhaled NG-nitro-L-arginine methyl ester in hepatopulmonary syndrome. Lancet 2003; 362: 43–4.
27. Schenk P, Madl C, Rezaie-Majid S et al. Methylene blue improves the hepatopulmonary syndrome. Ann Intern Med 2000; 133: 701–6.
28. Zhang HY, Han DW, Wang XG et al. Experimental study on the role of endotoxin in the development of hepatopulmonary syndrome. World J Gastroenterol 2005; 11: 567–72.

29. Rabiller A, Nunes H, Lebrec D et al. Prevention of gram-negative translocation reduces the severity of hepatopulmonary syndrome. Am J Respir Crit Care Med 2002; 166: 514–7.
30. Henriksen JH, Staun-Olsen P, Fahrenkrug P et al. Vasoactive intestinal polypeptide (VIP) in cirrhosis: arteriovenous extraction in different vascular beds. Scand J Gastroenterol 1980; 15: 787–92.
31. Hortnagl H, Singer EA, Lenz K et al. Substance-P is markedly increased in plasma of patients with hepatic coma. Lancet 1984; 1: 480–3.
32. Gines P, Jimenez W, Arroyo V et al. Atrial natriuretic factor in cirrhosis with ascites: Plasma levels, cardiac release and splanchnic extraction. Hepatology 1988; 8: 636–42.
33. Gómez FP, Barberà JA, Roca J et al. Effects of nebulized N(G)-nitro-L-arginine methyl ester in patients with hepatopulmonary syndrome. Hepatology 2006; 43: 1084–91.
34. Dinh-Xuan AT, Naeije R. The hepatopulmonary syndrome: NO way out? Eur Respir J 2004; 23: 661–2.
35. Davis HH, 2nd, Schwartz DJ, Lefrak SS et al. Alveolar-capillary oxygen disequilibrium in hepatic cirrhosis. Chest 1978; 73: 507–11.
36. Edell ES, Cortese DA, Krowka MJ et al. Severe hypoxemia and liver disease. Am Rev Respir Dis 1989; 140: 1631–5.
37. Rydell R, Hoffbauer FW. Multiple pulmonary arteriovenous fistulas in juvenile cirrhosis. Am J Med 1956; 21: 450–60.
38. Berthelot P, Walker JG, Sherlock S et al. Arterial changes in the lungs in cirrhosis of the liver – lung spider nevi. N Engl J Med 1966; 274: 291–8.
39. Robin ED, Horn B, Goris ML et al. Detection, quantitation and pathophysiology of lung spiders. Trans Assoc Am Physicians 1975; 88: 202–16.
40. Genovesi MG, Tierney DF, Taplin GV et al. An intravenous radio-nuclide method to evaluate hypoxemia caused by abnormal alveolar vessels. Limitation of conventional techniques. Am Rev Respir Dis 1976; 114: 59–65.
41. Wolfe JD, Tashkin DP, Holly FE et al. Hypoxemia of cirrhosis: detection of abnormal small pulmonary vascular channels by a quantitative radionuclide method. Am J Med 1977; 63: 746–54.
42. Williams A, Trewhay P, Williams R et al. Structural alterations to the pulmonary circulation in fulminant hepatic failure. Thorax 1979; 34: 447–53.
43. Gotway MB, Dotson RH, Dawn SK. Hypoxemia in a patient with end-stage liver disease. Clin Pulm Med 2005; 12: 61–6.
44. Thorens JB, Junod AF. Hypoxemia and liver cirrhosis: a new argument in favour of a diffusion-perfusion defect. Eur Respir J 1992; 5: 754–6.
45. Krowka MJ, Cortese DA. Severe hypoxemia associated with liver disease: Mayo Clinic experience and the experimental use of almitrine bimesylate. Mayo Clin Proc 1987; 62: 164–73.
46. Schenk P, Fuhrmann V, Madl C et al. Hepatopulmonary syndrome: prevalence and predictive value of various cut offs for arterial oxygenation and their clinical consequences. Gut 2002; 51: 853–9.
47. Rodriguez-Roisin R, Krowka MJ et al. ERS Task Force Pulmonary-Hepatic Vascular Disorders (PHD) Scientific Committee. Pulmonary-hepatic vascular disorders (PHD). Eur Respir J 2004; 24: 861–80.
48. Offer J, Green L, Houghton AR, Campbell J. A case of hepatopulmonary syndrome. Echo Res Pract 2015; 2: K25–7.
49. Kamath PS. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome. J Gastroenterol Hepatol 2002; 17: S253–5.
50. Shub C, Tajik AJ, Seward JB et al. Detecting intrapulmonary right-to-left shunt with contrast echocardiography: observations in a patient with diffuse pulmonary arteriovenous fistulas. Mayo Clin Proc 1976; 51: 81–4.
51. Karabulut A, İltumur K, Yalcin K et al. Hepatopulmonary syndrome and right ventricular diastolic functions: an echocardiographic examination. Echocardiography 2006; 23: 271–8.
52. Zamirian M, Aslani A, Shahrzad S. Left atrial volume: A novel predictor of hepatopulmonary syndrome. Am J Gastroenterol 2007; 102: 1392–6.
53. Wang YW, Lin HC. Recent advances in hepatopulmonary syndrome. J Chin Med Assoc 2005; 68: 500–5.
54. Abrams GA, Nanda NC, Dubovsky EV et al. The use of macroaggregated albumin lung perfusion scan to diagnose hepatopulmonary syndrome: a new approach. Gastroenterology 1998; 114: 305–10.
55. Ferreira MAP, Barreto SSM, Knorst MM et al. Semiquantitative echocardiographic evaluation of intrapulmonary vascular dilatations: correlation with evaluation of shunt levels and pulmonary function parameters. J Bras Pneumol 2009; 35: 106–13.
56. Scott VL, Dodson SF, Kang Y. The hepatopulmonary syndrome. Surg Clin North Am 1999; 79: 23–41.
57. Ryu JK, Oh JH. Hepatopulmonary syndrome: angiography and therapeutic embolization. Clin Imaging 2003; 27: 97–100.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Авдеев Сергей Николаевич – д-р мед. наук, проф., рук. клин. отд. ФГБУ НИИ пульмонологии. E-mail: serg_avdeev@list.ru

58. Castro M, Krowka MJ. Hepatopulmonary syndrome: a pulmonary vascular complication of liver disease. Clin Chest Med 1996; 17: 35–48.
59. Saad NEA, Lee DE, Waldman DL et al. Pulmonary arterial coil embolization for the management of persistent Type 1 hepatopulmonary syndrome after liver transplantation. J Vasc Interv Radiol 2007; 18: 1576–80.
60. McAdams HP, Erasmus J, Crockett R, et al. The hepatopulmonary syndrome: radiologic findings in 10 patients. AJR Am J Roentgenol 1996; 166: 1379–85.
61. Lee KN, Lee HJ, Shin WW et al. Hypoxemia and liver cirrhosis (hepatopulmonary syndrome) in eight patients: comparison of the central and peripheral pulmonary vasculature. Radiology 1999; 211: 549–53.
62. Soderman C, Cuhlin-Dannfelt A, Lagerstrand L et al. Ventilation-perfusion relationships and central haemodynamics in patients with cirrhosis. Effects of a somatostatin analogue. J Hepatol 1994; 21: 52–7.
63. Cadranet J, Milleron B, Cadranet JF et al. Severe hypoxemia associated intrapulmonary shunt in a patient with chronic liver disease: improvement after medical treatment. Am Rev Respir Dis 1992; 146: 526–7.
64. Milhe F, Reynaud-Gaubert M, Magnan A et al. Oxygenation improvement with almitrine bimesylate in the hepatopulmonary syndrome. Respiratory Medicine Extra 2006; 2: 81–4.
65. Krowka MJ, Cortese DA. Severe hypoxemia associated with liver disease: Mayo Clinic experience and the experimental use of almitrine bimesylate. Mayo Clin Proc 1987; 62: 164–73.
66. Nakos G, Evrenoglou D, Vassilakis N et al. Haemodynamics and gas exchange in liver cirrhosis: the effect of orally administered almitrine bimesylate. Respir Med 1993; 87: 93–8.
67. Rabiller A, Nunes H, Lebrec D et al. Prevention of gram-negative translocation reduces the severity of hepatopulmonary syndrome. Am J Respir Crit Care Med 2002; 166: 514–7.
68. Zhang J, Ling Y, Tang L et al. Pentoxifylline attenuation of experimental hepatopulmonary syndrome. J Appl Physiol 2007; 102: 949–55.
69. National Institutes of Health Pilot study of pentoxifylline for hepatopulmonary syndrome [online]: identifier: NCT00593658. 2008. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00593658?term=NCT00593658&rank=1>
70. Krug S, Seyfarth HJ, Hagendorff A et al. Inhaled iloprost for hepatopulmonary syndrome: improvement of hypoxemia. Eur J Gastroenterol Hepatol 2007; 19: 1140–3.
71. Allgaier HP, Haag K, Ochs A et al. Hepatopulmonary syndrome: successful treatment by transjugular intrahepatic portosystemic stentshunt (TIPS). J Hepatol 1995; 23: 102–5.
72. Riegler JL, Lang KA, Johnson SP et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt improves oxygenation in hepatopulmonary syndrome. Gastroenterology 1995; 109: 978–83.
73. Selim KM, Akkriviadis EA, Zuckerman E et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt: a successful treatment for hepatopulmonary syndrome. J Am Coll Gastroenterol 1998; 93: 455–8.
74. Martinez-Palli G, Drake BB, Garcia-Pagan JC et al. Effect of transjugular intrahepatic portosystemic shunt on pulmonary gas exchange in patients with portal hypertension and hepatopulmonary syndrome. World J Gastroenterol 2005; 11: 6858–62.
75. Yamada R, Sato M, Kawabata M et al. Segmental obstruction of the hepatic inferior vena cava treated with transluminal angioplasty. Radiology 1983; 149: 91–6.
76. De BK, Sen S, Biswas PK et al. Occurrence of hepatopulmonary syndrome in Budd-Chiari syndrome and the role of venous decompression. Gastroenterology 2002; 122: 897–903.
77. White RE, Lynch-Nyhan A, Terry P et al. Pulmonary arteriovenous malformations: techniques and long-term outcome of embolotherapy. Radiology 1988; 169: 663–9.
78. Poterucha JJ, Krowka MJ, Dickson ER, et al. Failure of hepatopulmonary syndrome to resolve after liver transplantation and successful treatment with embolotherapy. Hepatology 1995; 21: 96–100.
79. Fukushima KY, Yatsuhashi H, Kinoshita A et al. Two cases of hepatopulmonary syndrome with improved liver function following long-term oxygen therapy. J Gastroenterol 2007; 42: 176–80.
80. Krowka MJ, Mandell MS, Ramsay MA et al. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension: a report of the multicenter liver transplant database. Liver Transpl 2004; 10: 174–82.
81. Hoepfer MM, Krowka MJ, Strassburg CP. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome. Lancet 2004; 363: 1461–8.
82. Lange PA, Stoller JK. Hepatopulmonary syndrome: effects of liver transplantation. Clin Chest Med 1996; 17: 115–23.
83. Arguedas M, Abrams GA, Krowka MJ et al. Prospective evaluation of outcomes and predictors of mortality in patients with hepatopulmonary syndrome undergoing liver transplantation. Hepatology 2003; 37: 192–7.

Диагностические и фармакотерапевтические подходы к ведению пациентов с внебольничной пневмонией в стационаре

А.С.Белевский¹, А.И.Синопальников², А.А.Зайцев^{✉3}

¹ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1;
²ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования Минздрава России. 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1;
³ФГКУ Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н.Бурденко Минобороны России. 111020, Россия, Москва, Госпитальная пл., д. 3

В публикации рассматриваются ключевые вопросы ведения больных внебольничной пневмонией в стационаре. Представлены алгоритм обследования больного на этапе приемного отделения, тактика антимикробной химиотерапии у пациентов, госпитализированных в отделение общего профиля, объем обследования пациентов с тяжелой пневмонией, поступающих в отделение реанимации и интенсивной терапии, антибактериальная терапия тяжелой пневмонии, алгоритм обследования в случае неразрешающейся (медленно разрешающейся) пневмонии.
Ключевые слова: внебольничная пневмония, госпитализированные пациенты, антимикробная терапия.
[✉]a-zaicev@yandex.ru
Для цитирования: Белевский А.С., Синопальников А.И., Зайцев А.А. Диагностические и фармакотерапевтические подходы к ведению пациентов с внебольничной пневмонией в стационаре. Consilium Medicum. 2016; 18 (3): 36–41.

Diagnostic and pharmacological approaches to the management of patients with community-acquired pneumonia in the hospital

A.S.Belevskii¹, A.I.Sinopalnikov², A.A.Zaitsev^{✉3}

¹N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 1;
²Russian Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of the Russian Federation. 123995, Russian Federation, Moscow, ul. Barrikadnaya, d. 2/1;
³Burdenko academy Main Military Clinical Hospital of Ministry of Defense.111020, Russian Federation, Moscow, Gospital'naia pl., d. 3

The publication addresses key issues of management of patients with community-acquired pneumonia in the hospital. Submitted by examination of the patient algorithm at the stage of a reception, the tactics of Antimicrobial Chemotherapy in patients hospitalized in the ward of a general, the volume survey of patients with severe pneumonia, entering the intensive care unit, antibiotic treatment of severe pneumonia, the algorithm of examination in the case of unresolved (slowly permitted) pneumonia.
Key words: community-acquired pneumonia, hospitalized patients, antimicrobial therapy.
[✉]a-zaicev@yandex.ru
For citation: Belevskii A.S., Sinopalnikov A.I., Zaitsev A.A. Diagnostic and pharmacological approaches to the management of patients with community-acquired pneumonia in the hospital. Consilium Medicum. 2016; 18 (3): 36–41.

Внебольничная пневмония (ВП) относится к наиболее частым заболеваниям человека и является одной из ведущих причин смерти от инфекционных болезней. В 2014 г. показатель заболеваемости ВП составил 354,1 на 100 тыс. населения, а за период с января по октябрь 2015 г. – 247,74 на 100 тыс. (404 758 случаев ВП). Однако очевидно, что эти цифры не отражают истинной заболеваемости ВП в России, которая, согласно расчетам, достигает 14–15%, а общее число больных ежегодно превышает 1,5 млн человек [1]. Важнейшей проблемой остается высокая летальность при пневмонии. До настоящего времени инфекции нижних дыхательных путей (пневмония, грипп) занимают 4-е место среди ведущих причин смерти от разных заболеваний, уступая лишь инфарктам и сосудистым катастрофам, забирая на себя более 3 млн летальных исходов по всему миру [2]. Летальность при ВП оказывается наименьшей (1–3%) у лиц молодого и среднего возраста без сопутствующих заболеваний [3]. Напротив, у пациентов старше 60 лет при наличии сопутствующей патологии (хроническая обструктивная болезнь легких – ХОБЛ, новообразования, алкоголизм, сахарный диабет, заболевания почек и печени, сердечно-сосудистой системы и др.), а также в случаях тяжелого течения пневмонии этот показатель достигает 15–30%. Известно, что, например, в США ежегодно диагностируется более 5 млн случаев ВП, из которых более 1,2 млн приводят к госпитализации, и непосредственно от ВП умирают более 60 тыс. человек. В России в 2012 г. из числа госпитализированных по поводу пневмонии пациентов (400 081) умерли 13 244 (3,3%) [4]. В настоящей публикации рассматриваются ключевые моменты ведения больных ВП в стационаре, следование

которым позволит добиться оптимального результата лечения.

Тактика ведения больных ВП на этапе приемного отделения
Диагностический минимум исследований при поступлении пациента в стационар предполагает установление/подтверждение диагноза пневмонии и оценку тяжести/прогноза заболевания с последующим решением вопроса о госпитализации больного в общетерапевтическое/пульмонологическое отделение либо в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [1, 4]. С этой целью проводятся: сбор анамнеза, физическое обследование, рентгенография органов грудной клетки в прямой и боковых проекциях, общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы, пульсоксиметрия, биохимический анализ крови (мочевина, креатинин, электролиты, печеночные ферменты, глюкоза), электрокардиография – ЭКГ, оценка критериев тяжелого течения пневмонии (табл. 1) и анализ факторов риска необходимости привлечения респираторной и вазопрессорной поддержки по шкале SMRT-CO (табл. 2, 3). Шкала SMRT-CO (см. табл. 2, 3) предусматривает балльную оценку клинических, лабораторных, физических и рентгенологических признаков с определением вероятностной потребности пациентов в респираторной и вазопрессорной поддержке [5]. При наличии у пациента 3 и более баллов согласно шкале SMRT-CO принимается решение о госпитализации в ОРИТ. В случае диагностирования нетяжелой пневмонии (отсутствие критериев тяжелого течения, 2 и менее баллов по

Таблица 1. Критерии ВП тяжелого течения [1]	
Клинические критерии*	Лабораторные показатели*
Острая дыхательная недостаточность: • частота дыхания >30 в мин • SaO₂<90% Гипотензия • систолическое артериальное давление <90 мм рт. ст. • диастолическое артериальное давление <60 мм рт. ст. Двух- или многолобовое поражение легкихНарушение сознанияВнелегочный очаг инфекции (менингит, перикардит и др.)Анурия	Лейкопения (<4х10 ⁹ /л)Гипоксемия: • PO₂<60 мм рт. ст. Гемоглобин <100 г/лГематокрит <30%Острая почечная недостаточность (креатинин крови >176,7 мкмоль/л, азот мочевины >7,0 ммоль/л)
*При наличии хотя бы одного критерия ВП расценивается как тяжелая.	

Таблица 2. Оцениваемые параметры в шкале SMRT-CO [5]		
	Значение показателя	Баллы
S	Систолическое артериальное давление <90 мм рт. ст.	2
M	Мультилобарная инфильтрация на рентгенограмме органов грудной клетки	1
R	Частота дыхательных движений ≥25 в минуту в возрасте ≤50 лет и ≥30 в минуту в возрасте >50 лет	1
T	Частота сердечных сокращений ≥125 уд/мин	1
C	Нарушение сознания	1
O	Оксигенация: SpO ₂ <94% для больных в возрасте ≤50 лет, SpO ₂ <90% для больных в возрасте >50 лет	2
Общее количество баллов		

шкале SMRT-CO) пациента следует госпитализировать в отделение общего профиля (общетерапевтическое, пульмонологическое). В отделении рекомендуемый объем обследования включает:

- сбор анамнеза;
- физическое обследование;
- общеклинический анализ крови (с подсчетом лейкоцитарной формулы);
- определение С-реактивного белка количественным способом;
- микробиологическую диагностику при наличии продуктивного кашля (микроскопия мазка мокроты, окрашенного по Граму, бактериологическое исследование мокроты для выделения возбудителя и определения его чувствительности к антибиотикам);
- биохимический анализ крови;
- ЭКГ (если не выполнялась на этапе приемного отделения).

Антибактериальная терапия у госпитализированных в отделение общего профиля пациентов с нетяжелой ВП
У госпитализированных пациентов целесообразно начинать терапию с парентеральных антибиотиков. Через 2–4 дня лечения при нормализации температуры, уменьшении интоксикации и других симптомов заболевания возможен переход с парентерального на пероральное применение антибиотика до завершения полного курса лечения (ступенчатая терапия). При нетяжелом течении ВП у госпитализированных больных, особенно в случае госпитализации по немедицинским показаниям, допускается сразу назначение антибиотиков внутрь. В качестве стартовой терапии рекомендовано применение цефалоспоринов III поколения (цефотаксим, цефтриаксон), ампициллина, ингибиторозащищенных аминопенициллинов (амоксикациллин/клавуланат, амоксициллин/сульбактам), бензилпенициллина. Рекомендации по эмпирической терапии ВП у госпитализированных пациентов представлены в табл. 4. Согласно результатам ряда исследований наличие в стартовом режиме терапии антибиотика, активного в отношении «атипичных» микроорганизмов (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydoiphila pneumoniae*), улучшает прогноз

Таблица 3. Интерпретация SMRT-CO	
Баллы	Потребность в респираторной поддержке и вазопрессорах
0	Очень низкий риск
1	Низкий риск (1 из 20)
2	Средний риск (1 из 10)
3	Высокий риск (1 из 6)
≥4	Высокий риск (1 из 3)
Примечание. Сумма баллов 3 и более является показанием для направления больного в ОРИТ.	

Таблица 4. Рекомендуемые режимы антибактериальной терапии нетяжелой ВП [1]	
Группа	Антибактериальная терапия
Пациенты с ВП нетяжелого течения (лечение в условиях терапевтического/пульмонологического отделения)	β-Лактам ± макролид*: Амоксициллин/клавуланат в/в ± макролид внутрь* Амоксициллин/сульбактам в/м, в/в, ± макролид* Цефотаксим в/в, в/м ± макролид внутрь* Цефтриаксон в/в, в/м ± макролид внутрь* Ампициллин в/в, в/м ± макролид внутрь* Бензилпенициллин в/в, в/м ± макролид внутрь* или «Респираторный» фторхинолон (левофлоксацин, моксифлоксацин) в/в (в режиме ступенчатой терапии)
*Рекомендованы макролиды с улучшенными фармакологическими характеристиками (азитромицин, кларитромицин). Примечание. в/в – внутривенно; в/м – внутримышечно.	

и сокращает продолжительность пребывания больного в стационаре [6]. Это обстоятельство делает оправданным применение β-лактама в комбинации с макролидом в целом ряде клинических ситуаций (среднетяжелое течение заболевания – полисегментарная пневмония, выраженный интоксикационный синдром; неэффективная антибактериальная терапия на предшествующем этапе с применением β-лактамных антибиотиков, возможная «атипичная» этиология ВП). Альтернативой комбинированной терапии (β-лактам ± макролид) может быть монотерапия «респираторным» фторхинолоном (моксифлоксацин, левофлоксацин). Применение «респираторных» фторхинолонов также целесообразно при аллергии на β-лактамные антибиотики. Стоит отметить, что стартовая монотерапия макролидами не ре-

Таблица 5. Примерный выбор антибактериального препарата при неэффективности стартового режима терапии у госпитализированных пациентов		
Препараты на I этапе лечения	Препараты на II этапе лечения	Комментарии
Ампициллин	Добавить макролид Заменить на цефалоспорины III поколения или ингибиторозащищенные аминопенициллины + макролид	Возможны «атипичные» микроорганизмы (<i>C. pneumoniae</i> , <i>M. pneumoniae</i> , <i>Legionella</i> spp.), грамотрицательные энтеробактерии и <i>S. aureus</i>
Ингибиторозащищенные аминопенициллины	Добавить макролид	Возможны «атипичные» микроорганизмы (<i>C. pneumoniae</i> , <i>M. pneumoniae</i> , <i>Legionella</i> spp.)
Цефалоспорины III поколения	Добавить макролид Заменить на респираторный фторхинолон	Возможны «атипичные» микроорганизмы (<i>C. pneumoniae</i> , <i>M. pneumoniae</i> , <i>Legionella</i> spp.), резистентные штаммы пневмококка

комендована ввиду роста числа резистентных штаммов *Streptococcus pneumoniae* в Москве [7].

Критерии эффективности антибактериальной терапии

Первоначальная оценка эффективности антибактериальной терапии должна проводиться через 48–72 ч после начала лечения. Основными критериями эффективности в эти сроки являются снижение температуры тела и интоксикации, уменьшение выраженности других симптомов заболевания. Если у пациента сохраняется высокая лихорадка и интоксикация или симптоматика прогрессирует, то лечение следует признать неэффективным и антибактериальный препарат заменить. Первым врачебным действием при неэффективности терапии являются тщательный пересмотр анамнестических, эпидемиологических и клинических данных, позволяющих определить альтернативную этиологию пневмонии, анализ факторов риска инфицирования полирезистентными штаммами микроорганизмов, микробиологическое исследование (в том числе определение антигенурии пневмококка и легионеллы), дообследование пациента с целью выявления причин неэффективности лечения (наличие осложнений – плеврит, абсцесс, внелегочные очаги инфекции) – рентгенография, ультразвуковое исследование плевральных полостей, фибробронхоскопия и прочее, с последующим решением вопроса о модифицировании антибактериальной терапии.

Рекомендации по смене антибиотиков приведены в табл. 5. При неэффективности терапии β-лактамом и макролидом целесообразно назначение респираторных фторхинолонов – левофлоксацин, моксифлоксацин.

Продолжительность антибактериальной терапии

При нетяжелой ВП антибактериальная терапия может быть завершена по достижении стойкой нормализации температуры тела, наблюдаемой в течение 3 сут при положительной динамике других симптомов заболевания. При таком подходе длительность лечения составляет 7–10 дней. В эти же сроки обычно наблюдается нормализация лабораторных показателей периферической крови. При наличии клинических и/или эпидемиологических данных о микоплазменной или хламидийной этиологии ВП продолжительность терапии (макролиды, «респираторные» фторхинолоны) должна составлять 14 дней.

Основные критерии достаточности антибактериальной терапии ВП (отмена антимикробных препаратов):

- температура менее 37,2°С в течение 3 последовательных суток;
- частота дыхания менее 20 в минуту;
- количество лейкоцитов в крови менее 10х10⁹/л, нейтрофилов – менее 80%, юных форм – менее 6%;
- снижение С-реактивного белка не более чем на 70% от исходного [8];
- отсутствие гнойной мокроты;
- положительная динамика на рентгенограмме (если исследование выполнялось ранее 14 сут от начала лечения).

Сохранение отдельных клинических, лабораторных или рентгенологических признаков ВП не является абсолют-

ным показанием к продолжению антибактериальной терапии или ее модификации. В подавляющем большинстве случаев их разрешение происходит самостоятельно или под влиянием симптоматической терапии. Длительно сохраняющийся субфебрилитет не является признаком бактериальной инфекции, а, скорее всего, может быть проявлением постинфекционной астении либо лекарственной лихорадки на фоне применения β-лактамных антибиотиков. Рентгенологическая динамика отмечается медленнее по сравнению с клинической картиной, поэтому контрольная рентгенография грудной клетки не может служить критерием для определения длительности антибактериальной терапии. Вместе с тем при длительно сохраняющейся клинической, лабораторной и рентгенологической симптоматике ВП необходимо провести дифференциальную диагностику с такими заболеваниями, как туберкулез легких и др.

Ступенчатая антибактериальная терапия

С целью сокращения длительности парентерального введения антибиотика (уменьшение риска постинъекционных осложнений, снижение стоимости лечения и пр.) рекомендуется активное внедрение в практику ступенчатой антибактериальной терапии, которая представляет собой последовательное двухэтапное применение антибактериальных препаратов, а именно: переход с парентерального (внутривенного или внутримышечного) введения лекарственного средства на пероральный прием сразу после стабилизации клинического состояния пациента (обычно через 2–3 дня) без ущерба конечной эффективности лечения. Оптимальным вариантом является последовательное использование двух лекарственных форм (для парентерального введения и приема внутрь) одного и того же антибактериального препарата (амоксциллин/клавуланат, моксифлоксацин, левофлоксацин), но возможно и последовательное применение антибиотиков, близких по своим антимикробным свойствам и с одинаковым уровнем приобретенной устойчивости (например, ампициллин внутривенно ⇒ амоксициллин внутрь, цефотаксим, цефтриаксон внутривенно ⇒ цефдиторен, амоксициллин/клавуланат внутрь).

Критериями для перехода с парентерального на пероральный способ введения являются:

- 1) нормализация температуры тела (<37,5°С) при двух последовательных измерениях с 8-часовым интервалом;
- 2) отсутствие одышки (частота дыхания менее 20 в минуту);
- 3) отсутствие нарушения сознания;
- 4) положительная динамика других симптомов заболевания;
- 5) отсутствие нарушений гастроинтестинальной абсорбции;
- 6) согласие (настроенность) пациентов на пероральное лечение.

Тактика ведения пациентов с тяжелой ВП

В случае диагностирования тяжелой ВП – ТВП (наличие критериев тяжелого течения, 3 и более баллов по шкале SMRT-CO) пациент направляется в ОРИТ.

- Рекомендуемый объем обследования при ТВП [4]:
- Обзорная рентгенография органов грудной полости в передней прямой и боковой проекциях. При наличии диагностических возможностей компьютерная томография.
 - Пульсоксиметрия, а при SpO₂<90% – исследование газов артериальной крови (PO₂, PCO₂, pH, бикарбонаты).
 - Развернутый общий анализ крови с определением уровня эритроцитов, гематокрита, лейкоцитов, тромбоцитов, лейкоцитарной формулы.
 - Биохимический анализ крови (мочевина, креатинин, электролиты, печеночные ферменты, билирубин, глюкоза, альбумин) и определение миоглобина в случае клинико-эпидемиологических указаний на наличие гриппозной инфекции тяжелого течения, креатинфосфокиназа при подозрении на гриппозную этиологию пневмонии, в случае клинико-лабораторных признаков, указывающих на развитие миокардита.
 - Исследование биомаркеров воспалительного ответа – С-реактивный белок, прокальцитонин.
 - ЭКГ в стандартных отведениях.
 - Культуральное исследование двух образцов венозной крови.
 - Бактериологическое исследование респираторного образца – мокрота или трахеальный аспират (у пациентов, находящихся на искусственной вентиляции легких – ИВЛ).
 - Экспресс-тесты по выявлению пневмококковой и легионеллезной антигенурии.
 - Исследование респираторного образца (мокрота, мазок из носоглотки и задней стенки глотки) на грипп методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) во время эпидемии в регионе, при наличии клинических и/или эпидемиологических данных, свидетельствующих о вероятном инфицировании вирусом гриппа.

По показаниям пациентам с ТВП проводятся дополнительные лабораторные и инструментальные исследования, в том числе исследование свертывающей способности крови, компьютерная томография, фибробронхоскопия, ультразвуковые исследования, плевральная пункция с цитологическим, биохимическим и микробиологическим исследованием плевральной жидкости и др.

Учитывая разнообразие возможных клинических сценариев, конкретный объем лабораторного и инструментального обследования должен определяться для каждого пациента с ТВП индивидуально.

Лечение пациента с ТВП осуществляется в ОРИТ врачом анестезиологом-реаниматологом. Пульмонолог/терапевт, закрепленный за пациентом, ежедневно осматривает больного и планирует совместно с врачом анестезиологом-реаниматологом лечебно-диагностические мероприятия.

Всем пациентам с ТВП показаны внутривенное назначение системных антимикробных препаратов (комбинированная терапия!), адекватная инфузионная терапия, по показаниям используются другие фармакологические методы лечения (иммуноглобулины, респираторная поддержка и др.). С целью профилактики системных тромбозм болей при ТВП показано назначение низкомолекулярных гепаринов или нефракционированного гепарина, для профилактики стрессовых язв используются антисекреторные препараты; рекомендуется ранний перевод пациентов на энтеральное питание.

Антибактериальная терапия ТВП

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

Стартовая антибиотикотерапия ТВП в обязательном порядке предполагает внутривенное введение препарата. По

мере клинической стабилизации пациента возможна реализация стратегии ступенчатой терапии.

Выбор режима эмпирической антимикробной терапии ТВП зависит от наличия факторов риска инфицирования *Pseudomonas aeruginosa*, предполагаемой/документированной аспирации, клинических и/или эпидемиологических данных, свидетельствующих об инфицировании вирусами гриппа. Рекомендации по эмпирической терапии ТВП представлены в табл. 6.

Препаратами выбора являются цефалоспорины III поколения без антисинегнойной активности (цефтриаксон, цефотаксим), цефепим, ингибиторозащищенные аминопенициллины, цефтаролин или эртапенем, которые должны назначаться в комбинации с макролидом для внутривенного введения.

Указанные режимы терапии в целом характеризуются сопоставимой эффективностью, а выбор конкретного антибиотика может определяться рядом дополнительных факторов. Так, при развитии ВП у пациентов с гриппом предпочтительны ингибиторозащищенные аминопенициллины, цефтаролин, цефепим в силу их более высокой антистафилококковой активности. При наличии индивидуальных факторов риска инфицирования полирезистентными пневмококками (предшествующая антибиотикотерапия, повторная пневмония, развитие пневмонии на фоне вирусной инфекции) предпочтение следует отдавать цефтаролину [4]. У пожилых пациентов с множественной сопутствующей патологией и высоким риском неблагоприятного прогноза, обитателей домов престарелых определенными преимуществами может обладать эртапенем.

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

У больных с факторами риска инфицирования *P. aeruginosa* препаратами выбора являются β-лактамные антибиотики с антисинегнойной активностью (пиперациллин/тазобактам, цефепим, меропенем, имипенем) в сочетании с ципрофлоксацином или левофлоксацином в дозе 1 г/сут; β-лактамы с антисинегнойной активностью могут комбинироваться с аминогликозидами II–III поколения и макролидами либо респираторными фторхинолонами.

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

В дополнение к антимикробной терапии у пациентов с клиническими симптомами, предполагающими инфицирование вирусами гриппа, рекомендуется эмпирическое назначение ингибиторов нейраминидазы [9]. Противовирусные препараты могут назначаться эмпирически пациентам с ВП, находящимся в критическом состоянии, в период сезонного подъема заболеваемости гриппом в регионе (терапию целесообразно отменить в случае отрицательного результата исследования респираторных образцов на грипп методом ПЦР).

Критерии эффективности антибактериальной терапии

Первоначальная оценка эффективности антибактериальной терапии должна проводиться через 48–72 ч после начала лечения. Основными критериями эффективности в эти сроки являются снижение температуры тела, выраженности интоксикации, дыхательной и полиорганной недостаточности. Если у пациента сохраняются высокая лихорадка и интоксикация, прогрессируют симптомы заболевания или развиваются осложнения, антибиотикотерапия расценивается как неэффективная. В этом случае

Таблица 6. Рекомендации по эмпирической антимикробной терапии ТВП [4]
1. Пациенты без факторов риска инфицирования <i>P. aeruginosa</i>* и аспирации
Амоксициллин/клавуланат, цефтаролин, ампициллин/сульбактам, цефтриаксон, цефотаксим, цефепим, эртапенем в/в + азитромицин или кларитромицин в/в или Моксифлоксацин, левофлоксацин в/в + цефтриаксон, цефотаксим в/в При микробиологических и клинико-рентгенологических указаниях на <i>S. aureus</i> Моксифлоксацин, левофлоксацин в/в + ванкомицин в/в или линезолид в/в (при признаках почечной недостаточности)
2. Пациенты с факторами риска инфицирования <i>P. aeruginosa</i>*
Пиперациллин/тазобактам, цефепим, меропенем, имипенем/циластатин в/в + ципрофлоксацин или левофлоксацин в/в** или Пиперациллин/тазобактам, цефепим, меропенем, имипенем/циластатин в/в + аминогликозид II–III поколения*** в/в + азитромицин или кларитромицин в/в или Пиперациллин/тазобактам, цефепим, меропенем, имипенем/циластатин в/в + аминогликозид II–III поколения*** в/в + моксифлоксацин или левофлоксацин в/в
3. Пациенты с подтвержденной/предполагаемой аспирацией
Амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам, пиперациллин/тазобактам, эртапенем, меропенем, имипенем/циластатин в/в или Цефтриаксон, цефотаксим в/в + клиндамицин или метронидазол в/в
При наличии показаний всем пациентам дополнительно к антибактериальной терапии могут назначаться осельтамивир**** внутрь или занамивир ингаляционно
*Длительная терапия системными глюкокортикостероидами в фармакодинамических дозах, муковисцидоз, вторичные бронхоэктазы, недавний прием системных антимикробных препаратов; **левофлоксацин назначается в дозе 500 мг 2 раза в сутки; ***могут использоваться гентамицин, амикацин, тобрамицин, выбор препарата зависит от региональных/локальных данных чувствительности <i>P. aeruginosa</i>; ****у пациентов, нуждающихся в ИВЛ, при наличии бронхообструктивных заболеваний предпочтение следует отдавать осельтамивиру.

необходимо модифицировать/поменять выбранный режим терапии. В обязательном порядке необходимо тща-тельно пересмотреть анамнестические, эпидемиологиче-ские и клинико-рентгенологические данные, что позволит уточнить альтернативную этиологию заболевания, прове-сти дообследование больного для уточнения диагноза или выявления возможных осложнений ВП (рентгенография, компьютерная томография, ультразвуковое исследование плевральных полостей, фибробронхоскопия, эхокардио-графия, осмотр ЛОР-специалистом и пр.) и проанализиро-вать результаты доступных к этому моменту микробиоло-гических исследований. Также необходимо оценить не-обходимость интенсификации респираторной поддерж-ки и показания к адъювантной фармакотерапии.

Продолжительность антибактериальной терапии

При ТВП неуточненной этиологии рекомендован 10-дневный курс антибактериальной терапии (выбор опти-мальной продолжительности лечения определяется инди-видуально). Более длительные курсы лечения (14–21 день) рекомендуются при развитии осложнений заболевания (эмпиема, абсцесс), наличии внелегочных очагов инфек-ции, инфицировании такими возбудителями, как *Staphylo-occus aureus*, *Legionella* spp., *P. aeruginosa*, *Klebsiella pneumo-niae*. Длительность применения противовирусных препа-ратов (осельтамивир, занамивир) обычно составляет 5–10 дней.

При решении вопроса об отмене антибиотика рекомен-дуется руководствоваться следующими основными крите-риями:

- температура менее 37,2°С в течение 3 последовательных суток;
- частота дыхания менее 20 в минуту;
- количество лейкоцитов в крови менее 10х10⁹/л, нейтро-филов – менее 80%, юных форм – менее 6%;
- снижение С-реактивного белка и прокальцитонина бо-лее чем на 70% от исходного;
- отсутствие гнойной мокроты;
- положительная динамика на рентгенограмме.

Сохранение отдельных клинических, лабораторных или рентгенологических признаков ВП не является абсолют-ным показанием к продолжению антибиотикотерапии или

ее модификации. В подавляющем большинстве случаев их разрешение происходит самостоятельно. Рентгенологиче-ские признаки пневмонии разрешаются медленнее клини-ческих симптомов, поэтому контрольная рентгенография органов грудной полости не является критерием для отме-ны антибиотика, а сохраняющаяся инфильтрация – абсо-лютным показанием к продолжению лечения у пациентов с положительной клинической и лабораторной динамикой.

Однако в случае длительно сохраняющейся клиниче-ской, лабораторной и рентгенологической симптоматики необходимо провести дифференциальную диагностику ТВП с другими заболеваниями.

Неантимикробная терапия ВП

При наличии продуктивного кашля пациентам с ВП на-значают мукоактивные препараты: ацетилцистеин, ам-броксол, бромгексин, карбоцистеин. У пациентов с ТВП целесообразно использование ацетилцистеина для парен-терального или ингаляционного (через небулайзер) при-менения (в случае проведения ИВЛ лекарственные сред-ства могут подаваться через контур аппарата). По показа-ниям может использоваться эндобронхиальное введение препарата. Если пациент страдает хроническим заболева-нием легких, необходимо оценить возможность усиления базисной терапии.

Неразрешающаяся (медленно разрешающаяся) пневмония

У большинства больных ВП к исходу 3–5 дней после на-чала потенциально эффективной антибактериальной те-рапии нормализуется температура тела и регрессируют другие клинические проявления заболевания. При этом рентгенологическое выздоровление, как правило, отстает от клинического. В тех же случаях, когда на фоне улучше-ния клинической картины к исходу 4-й недели от начала заболевания не удастся достичь полного рентгенологиче-ского разрешения очагово-инфильтративных изменений в легких, следует говорить о неразрешающейся (медленно разрешающейся) или затяжной ВП.

В подобной клинической ситуации следует прежде всего установить возможные факторы риска затяжного течения заболевания [10]:

- а) возраст старше 55 лет;
- б) алкоголизм;
- в) наличие сопутствующих инвалидизирующих заболева-ний внутренних органов (ХОБЛ, застойная сердечная недостаточность, почечная недостаточность, злокаче-ственные новообразования, сахарный диабет и др.);
- г) тяжелое течение ВП;
- д) мультилобарная инфильтрация;
- е) высоковирулентные возбудители заболевания (*Legionel-la pneumophila*, *S. aureus*, грамотрицательные энтеробак-терии);
- ж) курение;
- з) клиническая неэффективность стартовой терапии (со-храняющиеся лейкоцитоз и лихорадка);
- и) вторичная бактериемия.

Особое внимание должно быть уделено правильности выбора эмпирической антибактериальной терапии, режи-ма дозирования и соблюдению пациентом врачебных ре-комендаций. Необходимо быть уверенным в том, что при назначенном режиме терапии создается необходимая концентрация в очаге инфекции, а значит, должны быть исключены «секвестрированные» фокусы инфекции (на-пример, эмпиема плевры, абсцесс легкого, внеторакаль-ные «отсевы»).

Если факторы риска медленного разрешения ВП при-сутствуют и одновременно в течении заболевания наблю-дается клиническое улучшение, то целесообразно спустя 4 нед провести контрольное рентгенологическое исследо-вание органов грудной клетки.

Если же клинического улучшения не отмечается, и (или) у пациента отсутствуют факторы риска медленного разре-шения ВП, то, безусловно, показано проведение в незамед-лительном порядке дополнительного обследования (ком-пьютерная томография органов грудной клетки, фибро-бронхоскопия и другие методы исследования) с целью ис-ключения альтернативного процесса (очагово-инфилт-ративный туберкулез легких, рак легких, тромбоэмболия легочной артерии и инфаркт легкого, иммунопатологиче-ские заболевания – системные васкулиты, волчаночный пневмонит, аллергический бронхолегочный аспергиллез, облитерирующий бронхиолит с организующейся пневмо-

нией, идиопатический легочный фиброз, эозинофильная пневмония, застойная сердечная недостаточность, ле-карственная пневмопатия, аспирация инородного тела, саркоидоз).

Литература/References

1. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. и др. Внебольничная пневмония у взрослых. Практические рекомендации по диагностике, лечению и профилак-тике. М., 2010. / Chuchalin A.G., Sinopal'nikov A.I., Kozlov R.S. i dr. Vnebol'nichnaia pnevmoniiа u vzroslykh. Prakticheskie rekomendatsii po diagnostike, lecheniiu i profilaktike. М., 2010. [in Russian]
2. www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/
3. Ewig S et al. New perspectives on community-acquired pneumonia in 388 406 pati-ents. Results from a nationwide mandatory performance measurement programme in healthcare quality. Thorax 2009; 64: 1062–69.
4. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. и др. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых. Пульмонология. 2014; 4: 13–48. / Chuchalin A.G., Sinopal'nikov A.I., Koz-lov R.S. i dr. Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike, lecheniiu i profilaktike tiazhe-loi vnebol'nicnoi pnevmonii u vzroslykh. Pul'monologiya. 2014; 4: 13–48. [in Russian].
5. Charles P, Wolfe R, Whitby M et al. SMART-COP: a tool for predicting the need for in-tesive respiratory or vasopressor support in community-acquired pneumonia. Clin Infect Dis 2008; 47(3): 375–84.
6. Nie W, Li B, Xiu Q. -Lactam/macrolide dual therapy versus -lactam monotherapy for the treatment of community-acquired pneumonia in adults: a systematic review and meta-analysis. J Antimicrob Chemother 2014; 69 (6): 1441–6.
7. Отчет по проекту ЦЕРБЕРУС. Смоленск: НИИАХ, 2014. / Otchet po proektu TsER-BERUS. Smolensk: NIIAKh, 2014. [in Russian]
8. Зайцев А.А., Овчинников Ю.В., Кондратьева Т.В. Биологические маркеры воспа-ления при внебольничной пневмонии. Consilium Medicum. 2014; 16 (11): 36–41. / Zaitsev A.A., Ovchinnikov Ju.V., Kondrat'eva T.V. Biologicheskie markery vospaleniia pri vnebol'nicnoi pnevmonii. Consilium Medicum. 2014; 16 (11): 36–41. [in Russian]
9. Евдокимов Е.А. и др. Методические рекомендации по интенсивной терапии больных тяжелой высокопатогенной вирусной инфекцией. М., 2009. / Evdoki-mov E.A. i dr. Metodicheskie rekomendatsii po intensivnoi terapii bol'nykh tiazheloi vysokopatogЕННОй virusnoi infektsiei. М., 2009. [in Russian]
10. Зайцев А.А., Синопальников А.И. Дифференциальная диагностика при синдро-ме «затяжной пневмонии». Consilium Medicum. Болезни органов дыхания (Прил.). 2015; 58–61. / Zaitsev A.A., Sinopal'nikov A.I. Differentsial'naia diagnostika pri sindrome «zatiazhnoi pnevmonii». Consilium Medicum. Bolezni organov dykha-niia (Pril.). 2015; 58–61. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Белевский Андрей Станиславович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. пульмонологии ГБОУ ВПО РНИМУ Н.И.Пирогова, глав. пульмонолог Департамента здравоохранения города Москвы
Синопальников Александр Игоревич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. пульмонологии ГБОУ ДПО РМАПО
Зайцев Андрей Алексеевич – д-р мед. наук, глав. пульмонолог Минобороны России, глав. пульмонолог ФГКУ ГВКГ им. акад. Н.Н.Бурденко. E-mail: a-zaitcev@yandex.ru

Эффективность вакцинопрофилактики конъюгированной пневмококковой вакциной у больных хронической обструктивной болезнью легких за 3 года

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

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

В статье представлены результаты исследования, демонстрирующие проспективную клиническую и экономическую эффективность вакцинопрофилактики конъюгированной пневмококковой вакциной Превенар 13 с горизонтом наблюдения 3 года у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) в сравнении с пациентами без вакцинации.
Материал и методы. В исследование включены 496 пациентов мужского пола, проходивших лечение в Областной клинической больнице №4 и Городском пульмонологическом центре г. Челябинска в 2012–2015 гг. Средний возраст исследуемых пациентов составил 61,30±6,92 года. Всем больным проведено комплексное клиническое и инструментальное исследование. Степень одышки оценивалась по шкале MRC. Для вакцинопрофилактики использовалась 13-валентная пневмококковая конъюгированная вакцина (ПКВ13) Превенар 13.
Результаты и выводы. За 3 года у вакцинированных больных происходит достоверное снижение уровня обострений ХОБЛ в 9,6 раза, уменьшение числа госпитализаций в 7,7 раза, улучшаются функциональные респираторные показатели. Применение ПКВ13 позволяет минимизировать затраты системы здравоохранения на лечение больных ХОБЛ. При этом экономия бюджета составляет 89% через 3 года после вакцинации, достигая 61 737 руб. в пересчете на 1 пациента.
Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, обострение хронической обструктивной болезни легких, 13-валентная пневмококковая конъюгированная вакцина, вакцинопрофилактика.
[✉]igligh@mail.ru
Для цитирования: Игнатова Г.Л., Антонов В.Н., Родионова О.В. Эффективность вакцинопрофилактики конъюгированной пневмококковой вакциной у больных хронической обструктивной болезнью легких за 3 года. Consilium Medicum. 2016; 18 (3): 42–46.

The effectiveness of using the conjugated pneumococcal vaccine in patients with chronic obstructive pulmonary disease for 3 years

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

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

The article presents the results of a study showing prospective clinical and cost-effectiveness of vaccination conjugated pneumococcal vaccine Prevenar 13, with a horizon of 3 years in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) compared with patients without vaccination.
Material and Methods. The study included 496 male patients who were treated at the Regional Hospital №4 and the city pulmonology center of Chelyabinsk in 2012–2015. The average age of study patients was 61.30±6.92 years. All patients underwent a complete clinical and instrumental study. The degree of dyspnea was assessed by MRC scale. For vaccination the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) Prevenar 13 was used.
Results and conclusions. Over 3 years in vaccinated patients there was a significant reduction in exacerbations of COPD level 9.6 times decrease in the number of hospital admissions by 7.7 times, improved respiratory function indices were also noted. PCV13 minimizes pro-health system expenditure for the treatment of patients with COPD. These budget savings of 89% in 3 years after vaccination, reached 61.737 rubles per 1 patient.
Key words: chronic obstructive pulmonary disease, exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, 13-valent pneumococcal conjugate vaccine, vaccine.
[✉]igligh@mail.ru
For citation: Ignatova G.L., Antonov V.N., Rodionova O.V. The effectiveness of using the conjugated pneumococcal vaccine in patients with chronic obstructive pulmonary disease for 3 years. Consilium Medicum. 2016; 18 (3): 42–46.

Проблема ведения пациентов с диагнозом «хроническая обструктивная болезнь легких» (ХОБЛ) в последнее время уделяется повышенное внимание. Это связано со многими факторами. Во-первых, несмотря на накопление знаний о сущности заболевания и обладание целым арсеналом средств для контроля, ХОБЛ продолжает прогрессировать во всем мире и находится на 4-м месте в списке причин смерти во всем мире. По прогнозам Всемирной организации здравоохранения, к 2030 г. эта патология займет 3-е место среди причин смерти. Согласно данным исследования GARD распространенность ХОБЛ в Российской Федерации у пациентов с респираторными симптомами или факторами риска составила 21,8%, а симптоматической бронхиальной обструкции в общей исследуемой популяции – 15,3% [1]. Кроме того, ХОБЛ является прогностическим фактором смертности, который у данных пациентов был значительно выше по сравнению с пациентами без патологии бронхолегочной системы [1, 2]. Во-вторых, значительной проблемой ведения пациентов остается контроль обострений, частота которых является одним из наиболее важных факторов, определяющих качество жизни больного ХОБЛ и темпы прогрессирования заболевания [3, 4]. В-третьих, и значительное прогрессирование распространенности, и недо-

статочный контроль обострений приводит к значительным экономическим потерям здравоохранения. Как было сказано в GOLD 2011, согласно данным, опубликованным Всемирным банком и Всемирной организацией здравоохранения, предполагается, что в 2020 г. ХОБЛ выйдет на 5-е место по ущербу, наносимому болезнями в глобальном масштабе [5]. По оценкам экспертов, экономическое бремя от этого заболевания в РФ (прямые затраты без учета затрат на медикаментозную терапию) – 61,6 млрд руб. в год, из которых 77% затрат приходится на госпитализацию пациентов [6]. В связи с этим особую актуальность приобретают вопросы профилактики обострений ХОБЛ и их экономическая обоснованность. Самыми частыми причинами обострений, как известно, являются бактериальные, вирусные инфекции и атмосферные поллютанты [3, 4]. Эффективность вакцинопрофилактики была продемонстрирована во многих отечественных и зарубежных исследованиях. Так, согласно данным исследования CAPITA (более 84 тыс. участников), вакцинация конъюгированной вакциной Превенар13 дает 45,6% эффективность в профилактике первого эпизода внебольничной пневмонии, вызванной вакцин-специфичными серотипами, включая инвазивные и неинвазивные случаи, 45% эф-

фективность в отношении первого эпизода неинвазивной пневмококковой внебольничной пневмонии, вызванной вакцин-специфичными серотипами, и 75% эффективность относительно первого эпизода инвазивной пневмококковой инфекции, вызванной вакцин-специфичными серотипами [7]. Кроме того, согласно ранее опубликованным данным, показана эффективность вакцинопрофилактики у пациентов с сочетанным течением ХОБЛ и ишемической болезни сердца [8, 9]. В настоящем исследовании представлены данные об оценке эффективности 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины (ПКВ13) по результатам 3-летнего наблюдения у пациентов с ХОБЛ разных степеней тяжести в сравнении с невакцинированными пациентами с аналогичной патологией. Цель исследования – провести сравнительный анализ проспективной клинической и экономической эффективности вакцинопрофилактики ПКВ13 у больных ХОБЛ за 3 года.
Материал и методы
В исследование включены 496 пациентов мужского пола, проходивших лечение или наблюдение в Областной клинической больнице №4 и Городском пульмонологическом центре г. Челябинска в 2012–2015 гг. Диагноз ХОБЛ выставлялся на основании критериев постановки диагноза GOLD 2011 [5]. Средний возраст исследуемых групп составил 61,30±6,92 года, структура пациентов представлена в табл. 1. Всем больным проведены клинические и инструментальные исследования: пульсоксиметрия; спирография на аппарате Microlab (Micro Medical Ltd, Англия), общая бодиплетизмография на приборе MasterScreen Body (Jaeger, Германия). Степень одышки оценивалась по шкале Медицинского исследовательского центра (Medical Research Council Scale – MRC, C.Fletcher, 1952) в баллах от 0 до 4 [10]. Проводился 6-минутный тест [2], проанализированы частота госпитализаций с обострениями ХОБЛ, частота развития пневмоний. Проведен анализ медикаментозной терапии у всех пациентов. Для вакцинопрофилактики использовалась ПКВ13 Превенар 13. После подтверждения диагноза ХОБЛ пациенты были разделены на 2 группы наблюдения. Первую группу (n=240) составили больные, вакцинированные ПКВ13. В качестве группы сравнения (n=256) взяты пациенты с ХОБЛ, наблюдавшиеся в ГПЦ г. Челябинска, но по разным причинам не прошедшие вакцинацию пневмококковыми вакцинами.

Для статистической обработки полученных результатов использовалась программа Statistica для Windows 7. Использовался t-тест с неравными дисперсиями, 3-хвостовой. При анализе связей внутри групп применялся линейный парный коэффициент корреляции Пирсона.
Результаты и обсуждение
Сравнительная характеристика групп наблюдения приведена в табл.1. Как видно из представленного материала, в обеих группах преобладали тяжелые формы заболевания и фенотип частых обострений. Группы сопоставимы по возрастному составу и структуре степени тяжести. Исходные показатели степени одышки и функциональные показатели респираторной системы были сопоставимы в обеих группах и не имели существенных различий. В группе вакцинированных пациентов (1-я группа) по сравнению с невакцинированными (2-я группа) уже через 1 год наблюдения отмечается достоверное снижение степени выраженности одышки по шкале MRC, сохраняющееся в течение 3 лет наблюдения (табл. 2). В группе невакцинированных пациентов отмечается недостоверное снижение одышки в 1-й год наблюдения за счет коррекции бронхолитической терапии без тенденции к сохранению и возвращению к исходным показателям через 3 года наблюдения. Показатели объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) в группе вакцинированных в 1-й год наблюдения имели тенденцию к увеличению без достижения статистической достоверности и без изменения в последующие годы. В группе невакцинированных пациентов подобных изменений не зарегистрировано (см. табл. 2). Была оценена и проанализирована динамика 6-минутного теста с ходьбой, проведенного по стандартному протоколу [2]. Показатели 6-минутного теста считаются наиболее объективными и доступными для документирования степени снижения толерантности к нагрузке. Исходно в 1 и 2-й группах результаты были сопоставимы. Через 3 года в группе вакцинированных пациентов наблюдалась положительная динамика при всех степенях тяжести ХОБЛ, средний прирост составил 16,25 м (от 10 до 21 м). Результаты теста соотносятся с данными N.Hernandes (2011 г.) [11]. В то время как в группе невакцинированных пациентов динамика теста оказалась отрицательной, снижение в среднем составило -26,75 м за 3 года наблюдения (от 1 до 80 м, *p*<0,05); табл. 3.

Таблица 1. Состав групп по степени тяжести ХОБЛ					
Степень тяжести	Риск	1-я группа		2-я группа	
		Число пациентов	Возраст, лет	Число пациентов	Возраст, лет
GOLD 1	A	24	60,74±8,01	12	59,42±6,24
GOLD 2	B	30	61,48±8,55	35	61,43±5,94
GOLD 3	C	94	62,46±7,70	105	62,16±6,28
GOLD 4	D	92	61,59±6,95	104	61,19±5,72
	Итого	240	61,56±7,80	256	61,05±6,04

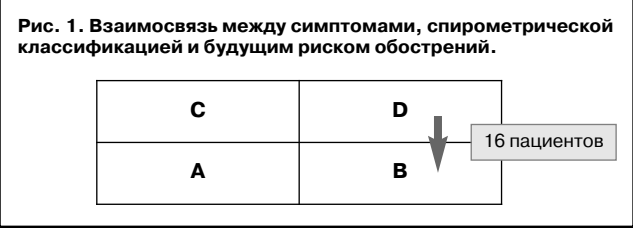
Таблица 2. Клинико-функциональные показатели в процессе наблюдения								
Группа	Число пациен-тов	Степень одышки, баллы			ОФВ ₁ , %			Достовер-ность разли-чий внутри группы
		исходно	годы наблюдения		исходно	годы наблюдения		
			1-й год	3-й год		1-й год	3-й год	
		1	2	3	4	5	6	
1-я группа	240	3,03±0,74	1,46±0,41	1,51±0,47	48,87±4,40	56,31±3,67	56,11±4,48	$p_{1-2,3}<0,05$
2-я группа	256	3,11±0,77	2,56±0,61	3,02±0,44	51,63±4,43	50,36±2,71	50,16±3,14	
Достоверность различий между группами			$p_{1-2}<0,05$	$p_{1-2}<0,05$		$p_{1-2}<0,05$	$p_{1-2}<0,05$	

Частые обострения ХОБЛ наблюдались в среднем у 70% пациентов на момент обращения. У вакцинированных пациентов через год наблюдения отмечается снижение числа обострений в 6,5 раза – со 164 до 25 случаев. Через 3 года количество обострений не увеличилось, т.е. эффективность вакцинации сохраняется как минимум в течение этого времени. При анализе структуры обращений 95% трактовались как неинфекционные обострения. В то же время, во 2-й группе наблюдения практически не изменилось число случаев обострений ХОБЛ – 178 случаев в 3-й год наблюдения (0,7 случая на 1 пациента) против 174 исходно (0,6 случая на 1 пациента).

В 7 раз снизилось количество госпитализаций в группе вакцинированных больных с сохранением и через 3 года наблюдения. В группе сравнения количество госпитализаций не уменьшилось через 1 год и имело тенденцию к увеличению через 3 года наблюдения, госпитализации в основном имели причину инфекционного обострения (табл. 4).

Одним из основных показателей эффективности вакцинации было количество пневмоний на фоне течения ХОБЛ. В течение 1-го года наблюдения после вакцинации Превенар 13 отмечалось уменьшение числа случаев в 6 раз – 4 эпизода против 25 исходно. Через 3 года наблюдения нами зафиксировано только 3 госпитализации с диагнозом «внебольничная пневмония», т.е. снижение в 8 раз по сравнению с исходным уровнем. У больных без вакцинации количество пневмоний составило 28 случаев в 1-й год (снижение на 13%), однако к 3-му году наблюдения отмечалось увеличение числа госпитализаций по поводу пневмоний на 16% (см. табл. 4).

В обеих группах наблюдения проведен анализ бронходилатационной терапии и количества обострений в подгруп-



пах ХОБЛ. Базисная терапия ХОБЛ не отличалась в группах вакцинированных и невакцинированных пациентов и в зависимости от степени тяжести включала у пациентов с GOLD 1, 2, как правило, пролонгированные β₂-агонисты или М-холинолитики. Больным с GOLD 3, 4 проводят комбинированную терапию пролонгированными β₂-агонистами и М-холинолитиками плюс ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС). Пациентов на пероральной терапии ГКС в группах не было. При сопоставлении с количеством обострений видно, что в группе вакцинированных без ИГКС не было зарегистрировано обострений за 3 года наблюдения. Напротив, у пациентов с ИГКС наблюдается значительный рост обострений, особенно в группе невакцинированных. Возможно, это связано еще и с тем фактом, что у данных пациентов отмечены инфекционные обострения (табл. 5).

Интегральная оценка силы воздействия ХОБЛ на конкретного пациента, как известно, объединяет оценку симптомов со спирометрической классификацией и/или оценкой риска обострений [2]. Основной задачей базисной и профилактической терапии является попытка уменьшить риск развития обострений. Применение вакцинопрофилактики пневмококковой вакциной как раз

позволяет приблизиться к решению данной проблемы. По результатам 3-летнего наблюдения нами было зарегистрировано уменьшение риска развития обострений у 16 пациентов из группы D с переходом их в группу В (рис. 1).

Экономическая оценка применения ПКВ13

На основании полученных данных о сокращении частоты обострений ХОБЛ, заболеваемости пневмонией и числа госпитализаций оценена экономическая эффективность применения ПКВ13 в Челябинске. Так, согласно полученным данным, ежегодное число обострений ХОБЛ в среднем составляет 132 эпизода на 496 пациентов в год (26,6% пациентов, 25 случаев у вакцинированных, 240 – у невакцинированных), включая 113 эпизодов госпитализации по причине обострений ХОБЛ (23% пациентов, 26 эпизодов после вакцинации, 201 – без таковой) и 7 эпизодов амбулаторных обращений (5,2% пациентов). Также отмечалось 9 эпизодов госпитализации на фоне заболевания пневмонией (3% пациентов) у вакцинированных и 42 госпитализации у невакцинированных (16,5% пациентов). Согласно тарифному соглашению территориального отделения фонда обязательного медицинского страхования Челябинской области от 27 января 2015 г., стоимость 1 законченного случая стационарного лечения ХОБЛ составляет 16 416 руб., аналогичная стоимость законченного случая лечения пневмонии достигает 25 086 руб. Расходы на 1 амбулаторное посещение врача-пульмонолога составляют 138 руб., при этом лечение 1 эпизода обострения ХОБЛ в среднем требует 2,7 амбулаторных посещения врача (табл. 6).

Средняя расчетная годовая стоимость лечения госпитализированного больного ХОБЛ без вакцинации в Челябинской области составляет 58 697 руб., а вакцинированного пациента – 5267 руб. Средние затраты на госпитализацию больного с пневмонией без вакцинации составили 10 289 руб., после вакцинации ПКВ13 – 5267 руб. Необходи-

мо отметить, что, согласно статистическим данным ОКБ №4 Челябинской области, число зарегистрированных больных ХОБЛ в регионе достигает 27 600 пациентов. Таким образом, ежегодные издержки региональной системы здравоохранения на борьбу с обострениями данной нозологии достигают 263,4 млн. руб.

В то же время вакцинация ПКВ13 позволяет сократить число обострений в 6,5 раза (до 10,4% или 25 эпизодов) с сохранением эффекта и через 3 года после вакцинации. При этом число госпитализаций снизится в 6,8 раза (до 26 эпизодов в год), а число пневмоний – в 8,3 раза. С учетом представленных данных по стоимости госпитализаций и амбулаторно-поликлинических обращений, а также стоимости вакцинации (составившую, согласно результатам торгов в 2015 г., 1588 руб. за 1 дозу ПКВ13), оценена возможная экономия бюджетных средств при вакцинации больных ХОБЛ, достигаемая за счет сокращения числа обострений заболевания и госпитализаций. Установлено, что суммарная экономия средств системы здравоохранения в пересчете на 1 больного ХОБЛ составит 61 737 руб., или 89% через 3 года после вакцинации по сравнению с затратами до проведения иммунизации (рис. 2).

Выводы

1. Вакцинопрофилактика пациентов с ХОБЛ позволяет контролировать клинико-функциональное состояние больных путем снижения степени одышки, увеличения толерантности к нагрузке и стабилизации бронхиальной обструкции.
2. У пациентов после применения ПКВ13 достоверно снижается количество инфекционных обострений и количество пневмоний, наряду со снижением госпитализаций. При этом эффект после вакцинации сохранялся на протяжении всего периода наблюдения.

Таблица 3. Динамика результатов 6-минутного теста ходьбы (м)						
	1-я группа			2-я группа		
	Число пациентов	Исходно	Через 3 года	Число пациентов	Исходно	Через 3 года
GOLD 1	24	542,2±12,4	563,4±11,5	12	521,6±9,7	520,8±8,8
GOLD 2	30	395,5±7,8	414,4±8,5	35	391,8±6,3	387,5±7,5
GOLD 3	94	362,6±8,5	377,6±8,7	105	376,0±7,2	318,8±9,6
GOLD 4	92	215,2±7,8	225,2±6,1	104	198,9±8,3	176,9±5,9

Таблица 4. Динамика частоты обострений, госпитализаций и пневмоний																
Группа	Число пациентов	Исходно	Количество обострений ХОБЛ в год			Достоверность различий	Исходно	Количество госпитализаций в год			Достоверность различий	Исходно	Количество пневмоний в год			Достоверность различий
			Годы наблюдения					Годы наблюдения					Годы наблюдения			
			1-й	2-й	3-й			1-й	2-й	3-й			1-й	2-й	3-й	
			1	2	3			4	5	6			7	8	9	
1-я	240	164	25	25	25	p<0,05	177	25	26	26	p<0,05	25	4	3	3	p<0,05
2-я	256	178	174	175	178		191	199	199	201		36	28	35	42	
Достоверность различий между группами			p ₁₋₂ <0,05					p ₁₋₂ <0,05					p ₁₋₂ <0,05			

Таблица 5. Взаимосвязь терапии ХОБЛ и обострений						
	1-я группа			2-я группа		
	Число пациентов	Терапия	Количество обострений через 3 года	Число пациентов	Терапия	Количество обострений через 3 года
GOLD 1	24	Пролонгированные β ₂ -агонисты, М-холинолитики	0	12	Пролонгированные β ₂ -агонисты, М-холинолитики	8
GOLD 2	30	Пролонгированные β ₂ -агонисты, М-холинолитики	0	35	Пролонгированные β ₂ -агонисты, М-холинолитики	13
GOLD 3	94	Пролонгированные β ₂ -агонисты, М-холинолитики + ИГКС	9	105	Пролонгированные β ₂ -агонисты, М-холинолитики + ИГКС	58
GOLD 4	92	Пролонгированные β ₂ -агонисты, М-холинолитики + высокие дозы ИГКС	16	104	Пролонгированные β ₂ -агонисты, М-холинолитики + высокие дозы ИГКС	99

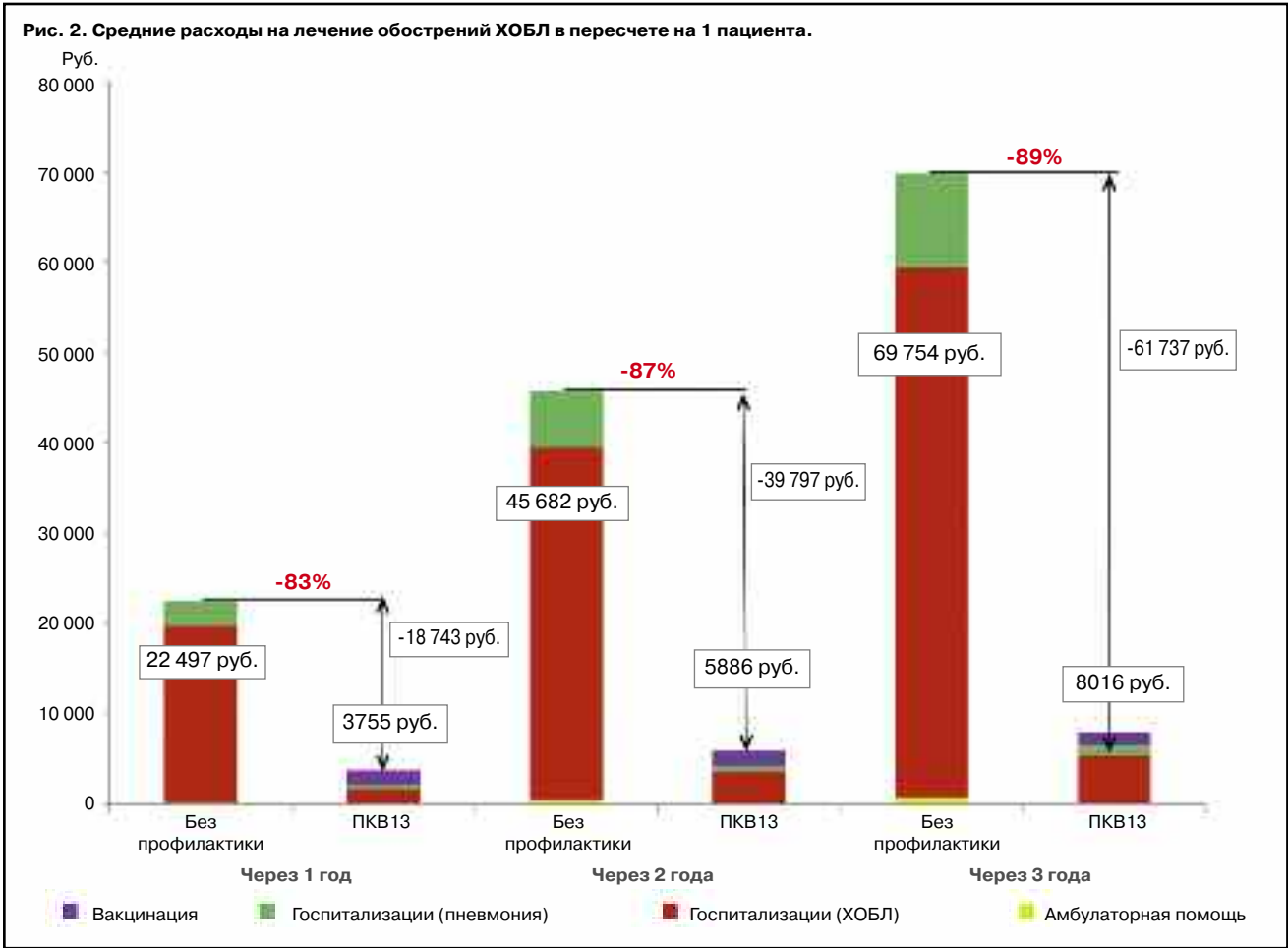


Таблица 6. Стоимость лечения обострений ХОБЛ в пересчете на 1 пациента (руб.)						
	1-й год		2-й год		3-й год	
	Без профилактики	ПКВ13	Без профилактики	ПКВ13	Без профилактики	ПКВ13
Амбулаторная помощь	253	39	508	78	767	116
Госпитализации при ХОБЛ	19 500	1710	39 001	3488	58 697	5267
Госпитализации при пневмонии	2744	418	6174	732	10 289	1045
Вакцинация	0	1588	0	1588	0	1588
Суммарные расходы	22 497	3755	45 682	5886	69 754	8016

3. Вакцинация ПКВ13 позволяет добиться уменьшения риска развития обострений.
4. Суммарная экономия средств системы здравоохранения в пересчете на 1 больного ХОБЛ через 3 года после вакцинации составляет 61 737 руб. на 1 больного ХОБЛ, или снижением затрат на 89% по сравнению с таковыми до вакцинации.

Литература/References

1. Чучалин А.Г. и др. Исследование хронических респираторных заболеваний и факторов риска в 12 регионах Российской Федерации. / Chuchalin A.G. i dr. Issledovanie khronicheskikh respiratornykh zabolevani i faktorov riska v 12 regionakh Rossiiskoi Federatsii. [in Russian]

2. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GOLD), 2015.

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'naia terapiia obostrenii khronicheskoi obstruktivnoi bolezni legkikh. Consilium Medicum. Respiratory organs diseases. (Suppl.). 2014; s. 10–4. [in Russian]

4. Авдеев С.Н. Инфекционное обострение ХОБЛ: алгоритм лечения. Фарматека. 2012; 11: 48–53. / Avdeev S.N. Infektsionnoe obostrenie KhOBL: algoritm lecheniia. Farmateka. 2012; 11: 48–53. [in Russian]

5. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2011 г.). Пер. с англ. Под ред. А.С.Бе-

левского. М.: Российское респираторное общество, 2012. / Global'naia strategii diagnostiki, lecheniia i profilaktiki khronicheskoi obstruktivnoi bolezni legkikh (peresmotr 2011 g.). Per. s angl. Pod red. A.S.Belevskogo. М.: Rossiiskoe respiratornoe obshchestvo, 2012. [in Russian]

6. Крысанов И.С. Анализ стоимости хронической обструктивной болезни легких в Российской Федерации. Качественная клиническая практика. 2014; 2: 51–6. / Krysanov I.S. Analiz stoimosti khronicheskoi obstruktivnoi bolezni legkikh v Rossiiskoi Federatsii. Kachestvennaia klinicheskaiia praktika. 2014; 2: 51–6. [in Russian]

7. www.pfizer.ru

8. Игнатова Г.Л., Антонов В.Н., Родионова О.В. Экономическая оценка вакцинопрофилактики больных хронической обструктивной болезнью легких и ишемической болезнью сердца. Пульмонология. 2015; 3: 312–9. / Ignatova G.L., Antonov V.N., Rodionova O.V. Ekonomicheskaiia otsenka vaksinoprofilaktiki bol'nykh khronicheskoi obstruktivnoi bolezni'u legkikh i ishemicheskoi bolezni'u serdtsa. Pul'monologiiia. 2015; 3: 312–9. [in Russian]

9. Игнатова Г.Л., Антонов В.Н., Родионова О.В. Вакцинопрофилактика у больных хронической обструктивной болезнью легких: результаты двухлетнего наблюдения. Consilium Medicum. 2015; 17 (3): 70–4. / Ignatova G.L., Antonov V.N., Rodionova O.V. Vaksinoprofilaktika u bol'nykh khronicheskoi obstruktivnoi bolezni'u legkikh: rezul'taty dvukhletnego nabliudeniia. Consilium Medicum. 2015; 17 (3): 70–4. [in Russian]

10. The MRC breathlessness scale addapted from: Fletcher CM. Discussion on the Diagnosis of Pulmonary Emphysema. J R Soc Med 1952; 45: 576–86.

11. Hernandes NA, Wouters EFM, Meijer K et al. Reproducibility of 6-minute walking test in patients with COPD. erjersjournals.com/content/38/2/261.short

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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

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

Родионова Ольга Васильевна – канд. мед. наук, доц. каф. терапии ФДПО ГБОУ ВПО ЮУГМУ. E-mail: olgalim0505@mail.ru

β₂-Агонисты ультрадлительного действия и их роль в терапии хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы

М.А.Куценко✉

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

β₂-Агонисты являются эффективными бронходилататорами за счет непосредственного воздействия на гладкую мускулатуру бронхов. β₂-Агонисты короткого действия обеспечивают быстрый эффект для снятия симптомов и кратковременную профилактику бронхоспазма, индуцированно-го физической нагрузкой или другими триггерами. Важным шагом в повышении комплаентности базисной контролирующей терапии бронхиальной астмы (БА) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) является снижение кратности использования препарата, что получило клиническое подтверждение при применении пролонгированных β₂-агонистов, назначаемых 2 раза в день. Создание препаратов нового класса β₂-агонистов ультрадлительного действия (24 ч) с быстрым началом действия и приемлемым профилем безопасности открывает новые возможности в лечении БА и ХОБЛ. Их включение в базисную терапию БА и ХОБЛ позволяет добиться лучшего контроля течения этих заболеваний как за счет повышения приверженности пациента назначенной терапии, так и стабильного и длительного бронходилатационного эффекта.

Ключевые слова: β₂-агонисты ультрадлительного действия, бронхиальная астма, бронходилататоры, вилантерол, индакатерол, олодатерол, рекомендации, хроническая обструктивная болезнь легких.

✉mkmed@yandex.ru

Для цитирования: Куценко М.А. β₂-Агонисты ультрадлительного действия и их роль в терапии хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы. Consilium Medicum. 2016; 18 (3): 47–53.

Ultra-long-acting β₂-agonists in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease and bronchial asthma

М.А.Koutsenko✉

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

β₂-Agonists are effective bronchodilators due primarily to their ability to relax airway smooth muscle. Short-acting β₂-agonists provide rapid as-needed symptom relief and short-term prophylactic protection against bronchoconstriction induced by exercise or other stimuli. But it was very important to increase compliance of control regimen of bronchial asthma (BA) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) medication. The 12-hours duration showed compliance increasing due to twice administration per day. Creating ultra-long-acting β₂-agonists having a rapid onset of effect and acceptable safety profile with once-daily dose administration, is an important strategy to improve adherence and is a regimen preferred by most patients, which may also lead to enhancement of compliance, and may have advantages leading to improved overall clinical outcomes due to long-term and stability bronchodilating effect.

Key words: ultra-long-acting β-agonists β₂-agonists, bronchial asthma, bronchodilators, vilanterol, indacaterol, olodaterol, guidelines, chronic obstructive pulmonary disease.

✉mkmed@yandex.ru

For citation: Koutsenko M.A. Ultra-long-acting β₂-agonists in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease and bronchial asthma. Consilium Medicum. 2016; 18 (3): 47–53.

Введение

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и бронхиальная астма (БА) – наиболее распространенные хронические заболевания дыхательных путей в мире. По оценкам Всемирной организации здравоохранения, в мире насчитывается около 300 млн больных астмой (с распространенностью в популяции от 1 до 16%) [38]. Распространенность ХОБЛ значимо различается между странами и регионами: от 0,5% в странах Африки, до 20% среди людей старше 30 лет в промышленных центрах [36]. Учитывая высокий вклад в летальность, особую важность приобретает проблема ХОБЛ. ХОБЛ была 6-й по значимости причиной в структуре летальности в 1990 г., в 2002 г. – 5-й, и, по прогнозам, станет 3-й ведущей причиной к 2030 г. [39].

Усугубляет ситуацию и высокое экономическое бремя, которое несут государство и общество в целом по причине ХОБЛ и БА, причем не только из-за расходов на оказание медицинской помощи, но и того, что заболевания сокращают верхнюю планку трудоспособного возраста [56]. Так, например, до 40% пациентов с ХОБЛ выходят на пенсию раньше срока [19].

Возможности терапии обструктивных заболеваний легких

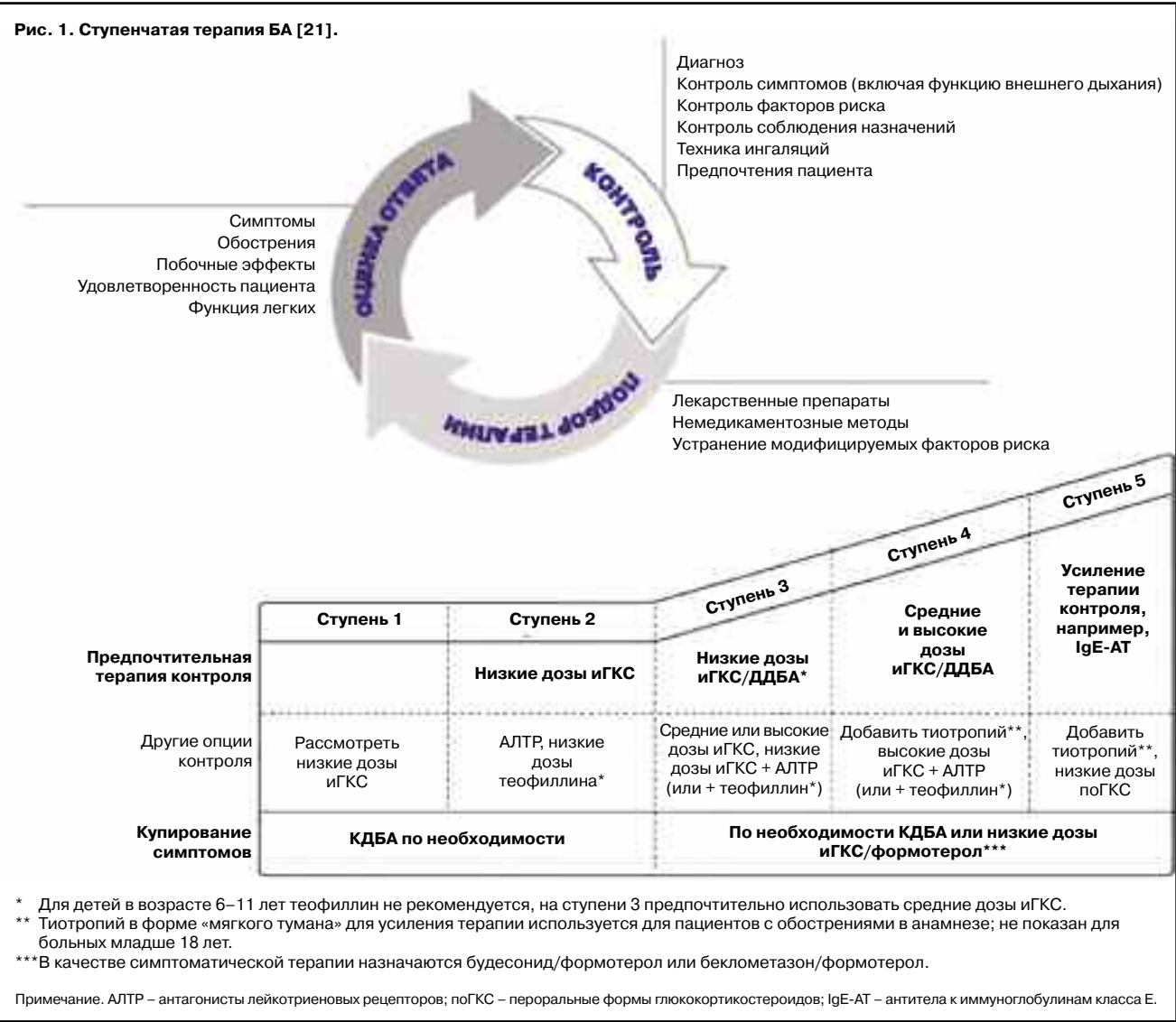
Озабоченность мирового сообщества привела к созданию двух важнейших международных программ. Про-

грамма по ведению пациентов с БА – Global Initiative for Asthma (GINA) появилась в 1995 г. А с 2001 г. в рамках программы по борьбе с ХОБЛ – Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) – публикуется главный документ по ведению пациентов с ХОБЛ: «Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких».

Важнейшую практическую нагрузку в этих документах несут разделы, посвященные медикаментозной терапии, целями которой являются улучшение качества жизни и увеличение продолжительности жизни больных [20, 21]. Заявленные цели решаются выполнением целого ряда задач:

- улучшение функции легких;
- уменьшение выраженности симптоматики;
- снижение частоты обострений;
- улучшение переносимости физических нагрузок;
- улучшение общего состояния/самочувствия;
- предупреждение осложнений;
- минимизация негативных эффектов лечения.

Как в случае БА, так и при ХОБЛ, большинство поставленных задач решается правильным подбором фармакотерапии. Особенно это касается предупреждения появления и контроля уже имеющихся симптомов, уменьшения частоты и тяжести обострений, улучшения состояния здоровья и улучшения переносимости физической нагрузки.



Для решения поставленных задач необходимо добиться адекватной вентиляции, что возможно лишь при обеспечении максимально возможной проходимости бронхиального дерева. Именно поэтому краеугольным камнем лечения БА и ХОБЛ является использование бронхолитической терапии [23], что отражено в рекомендациях по ведению пациентов с БА и ХОБЛ (рис. 1; табл. 1).

При проведении бронходилатационной терапии следует учитывать следующие положения:

- предпочтение стоит отдавать назначению ингаляционных форм бронходилататоров;
- при непостоянных симптомах назначаются бронходилататоры короткого действия по необходимости;
- предпочтение отдается пролонгированным бронходилататорам, так как их использование является более эффективным (снижают риск обострений, госпитализаций, улучшают симптомы и качество жизни) и повышает приверженность пациентов к проводимой терапии;
- комбинация препаратов разных классов бронходилататоров повышает эффективность лечения и снижает риск развития негативных эффектов, по сравнению с монотерапией в высоких дозах;
- выбор конкретного бронходилататора или их комбинаций основывается на индивидуальном подборе по критериям эффективности и безопасности с учетом доступности препарата для пациента.

Основными классами бронходилататоров являются М-холиноблокаторы, β_2 -адреномиметики и препараты теофиллина.

Теофиллин оказывает многофакторное действие при обструктивных заболеваниях легких: с одной стороны, за счет ингибции фосфодиэстеразы (ФДЭ) он обладает прямым бронхолитическим действием. С другой – описываются и такие эффекты, как улучшение функции дыхательной мускулатуры за счет блокады действия аденозина и непрямого стимулирующего действия на дыхательный центр [4], стимуляция цилиарного эпителия и мукоцилиарного клиренса [43]. Как бронхолитик, теофиллин менее эффективен, чем β_2 -агонисты или М-холиноблокаторы, поэтому рассматривается при обструктивных заболеваниях лишь в качестве дополнительной терапии.

При БА теофиллин может применяться в тех случаях, когда не удастся добиться контроля стандартной терапией длительно действующих β_2 -агонистов (ДДБА)/ ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС). При ХОБЛ использование теофиллина в низких дозах уменьшает количество обострений, но не улучшает показатели постбронходилатационной функции легких [59].

Как позитивные, так и негативные эффекты теофиллина являются дозозависимыми, что, учитывая узость его терапевтического коридора, является отрицательным фактором при его применении: эффективные с точки зрения бронходилатации высокие дозы теофиллина являются потенциально токсичными [42]. Наиболее опасными из побочных эффектов теофиллинов являются предсердные и желудочковые аритмии и большие эпилептические припадки. Часто отмечаются головная боль, тошнота, рвота, бессонница, дискомфорт в области сердца.

Таблица 1. Схемы медикаментозной терапии стабильной ХОБЛ [20]				
Группа больных ХОБЛ		Препараты выбора	Альтернативные препараты	Другие препараты
А	Нетяжелое течение (GOLD 1–2), с низкой частотой обострений (0–1 в год) и малой выраженностью симптомов (mMRC 0–1, CAT<10)	КДМХБ п/н или КДБА п/н	ДДМХБ или ДДБА или КДБА + КДМХБ	Теофиллин
В	Нетяжелое течение (GOLD 1–2), с низкой частотой обострений (0–1 в год) и выраженными симптомами (mMRC≥2, CAT≥10)	ДДМХБ или ДДБА	ДДМХБ + ДДБА	КДМХБ и/или КДБА Теофиллин
С	Тяжелое течение (GOLD 3–4) или наличие частых обострений (≥2 в год), с малой выраженностью симптомов (mMRC 0–1, CAT<10)	ДДБА + иГКС или ДДМХБ	ДДМХБ + ДДБА или ДДМХБ + ИФДЭ-4 или ДДБА + ИФДЭ-4	КДМХБ и/или КДБА Теофиллин
Д	Тяжелое течение (GOLD 3–4) или наличие частых обострений (≥2 в год), с выраженными симптомами (mMRC≥2, CAT≥10)	ДДБА + иГКС или ДДБА + иГКС + ДДМХБ или ДДМХБ	ДДБА + иГКС + ДДМХБ или ДДБА + иГКС + ИФДЭ-4 или ДДМХБ+ДДБА или ДДМХБ + ИФДЭ-4	Карбоцистеин КДМХБ и/или КДБА Теофиллин

Примечание. КДМХБ – короткодействующие антихолинергические препараты; ИФДЭ-4 - ингибиторы ФДЭ-4; п/н – по необходимости.

Таблица 2. β_2 -Агонисты, зарегистрированные в Российской Федерации [1]		
КДБА	Пролонгированные β_2 -агонисты	
	ДДБА	β_2 -Агонисты ультрадлительного действия
4–6 ч	до 12 ч	до 24 ч
Сальбутамол*	Сальметерол	Индакатерол
Фенотерол	Формотерол	Олодатерол
		Вилантерол**

*В Фармакопее США используется название «альбутерол».
**В РФ зарегистрирован только в составе комбинированных препаратов (с иГКС и с ДДМХБ).

Холинолитики, препятствуя действию ацетилхолина на М-рецепторы бронхов, снимают спастическое вагусное воздействие на гладкую мускулатуру бронхов, которое является одним из ведущих компонентов бронхиальной обструкции при ХОБЛ [22]. Они снижают образование бронхиального секрета, изменяя поверхностное натяжение и предотвращая коллапс дыхательных путей [40]. Подавление стимуляции мускариновых рецепторов снижает экспрессию эндотелина-1 в фибробластах, оказывая антифибротический эффект [40]. При БА они используются лишь в качестве дополнительной опции к базисной терапии [21]. Основной терапевтической нишей холинолитиков является ХОБЛ. Их применение позволяет снизить частоту тяжелых обострений и респираторную смертность при ХОБЛ [48]. Позитивным фактором при использовании холинолитиков является тот факт, что чувствительность М-холинорецепторов с возрастом не редуцируется, а значит, эти препараты не снижают свою эффективность и при лечении пожилых пациентов с ХОБЛ [9]. Нежелательные явления при применении холинолитиков встречаются значительно реже, чем при использовании теофиллина. В 2008 г. были опубликованы несколько исследований, которые показывали увеличение летальности пациентов с ХОБЛ, использовавших тиотропий в виде «мягкого тумана» [34, 50]. Несмотря на результаты исследования UPLIFT, включавшего данные более 19 тыс. пациентов, не подтвердившие повышения уровня летальности [55], позже вновь были опубликованы исследования, указывающие на потенциальную опасность применения тиотропия в форме «мягкого тумана» с точки зрения кардиоваскулярных осложнений [51, 52].

Бронходилатирующий эффект β_2 -агонистов, как правило, превышает таковой холинолитиков, что ведет к тому,

что они являются наиболее широко применяемым классом препаратов при обструктивных заболеваниях легких. β -Адренорецепторы (β -АР) относятся к семейству G-протеинсопряженных рецепторов и присутствуют в высокой концентрации в легочной ткани. Радиографическое картирование показывает, что они локализованы в нескольких типах клеток [2] и подразделяются на три типа: β_1 , β_2 , и β_3 с гомологичностью 65–70%. Около 70% β -рецепторов легких относятся ко 2-му типу. β_2 -Рецепторы в высокой концентрации (30–40 тыс. на 1 клетку) расположены на поверхности гладкомышечных клеток бронхиального дерева, в гладкой мускулатуре сосудов, эпителии бронхов и в бронхиальных железах [7, 41].

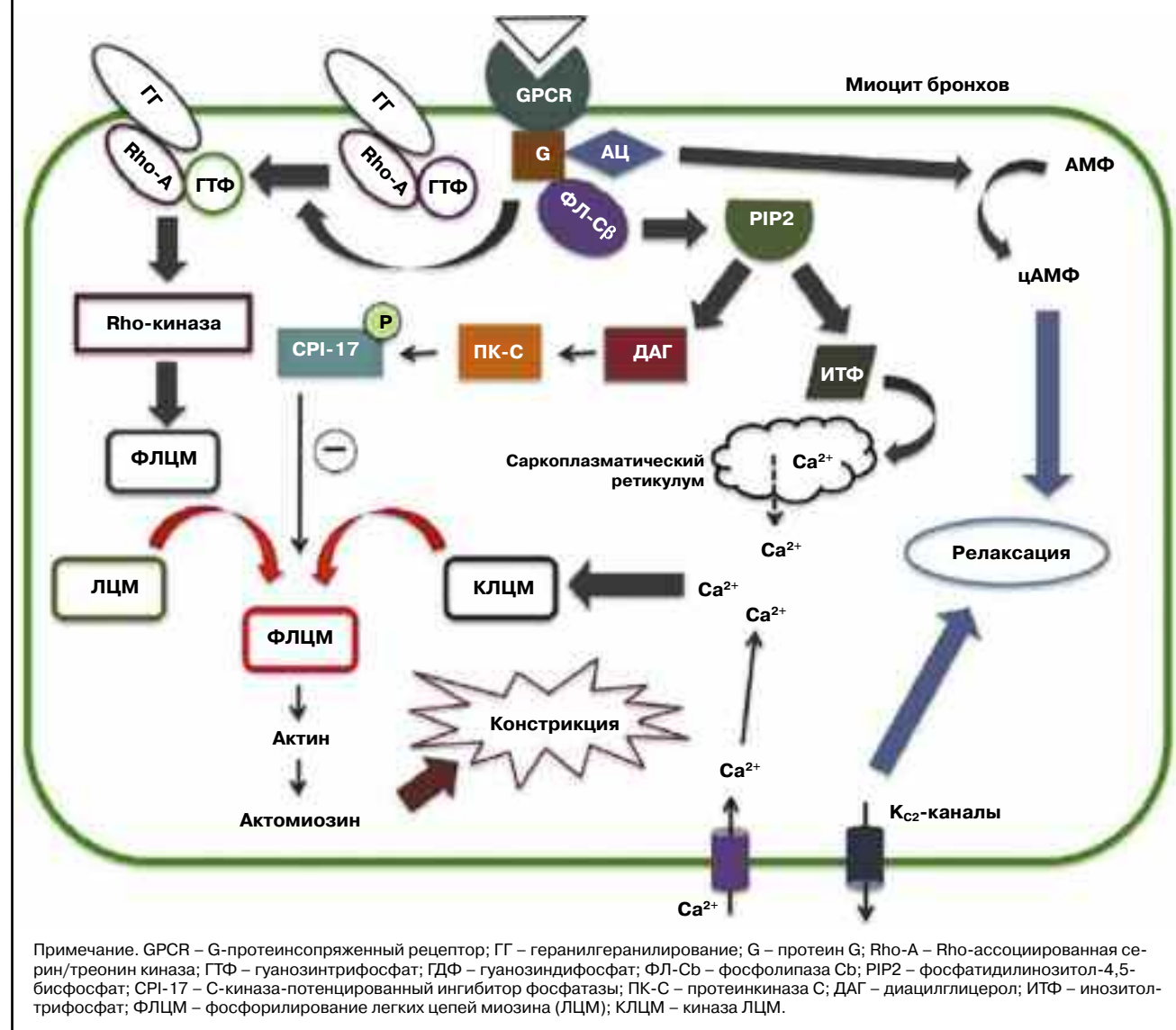
При воздействии β_2 -агониста на β_2 -АР происходят G-протеинзависимая активизация аденилатциклазы (АЦ) и повышение концентрации циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), что ведет к релаксации мышечной клетки (рис. 2).

В то же время опосредованное ингибирование фосфатидилинозитольного гидролиза ведет к снижению внутриклеточной концентрации ионов Ca^{2+} - и активации K^+ -каналов. Гиперполяризация миоцитов вследствие открытия K^+ -каналов способствует дальнейшему расслаблению бронхиальных мышц [25]. Кроме этого, за счет повышения уровня цАМФ отмечаются стимуляция цилиарной функции эпителия и улучшение мукоцилиарного клиренса.

Пролонгированные β_2 -агонисты

β_2 -Агонисты по длительности бронходилатационного эффекта подразделяются на две большие группы: короткого действия (КДБА) и пролонгированного действия. Среди последних выделяют две подгруппы: длительного действия – ДДБА (до 12 ч) и ультрадлительного действия (до 24 ч); табл. 2.

Рис. 2. Основные внутриклеточные механизмы регуляции бронхотоники [8].



Каждый имеет свою терапевтическую нишу. КДБА используются в качестве симптоматической терапии, а пролонгированные β_2 -агонисты – в качестве базисного лечения. Важность применения пролонгированных препаратов для длительной терапии была обоснована еще в 1970-е годы [49], когда была осознана важность комплаентности пациента и его приверженности назначенной терапии. В XXI в. важность снижения кратности назначения с точки зрения точного выполнения врачебных предписаний была показана и для ингаляционной терапии пациентов с хроническими заболеваниями дыхательных путей. В частности, было показано преимущество в комплаентности однократного режима дозирования ингаляционных препаратов перед двух- и трехкратным [6, 15].

ДДБА являются предпочтительными бронходилататорами для контроля БА на ступенях 3–5 (см. рис. 1). Однако в настоящее время регламентирующие документы отмечают необходимость их комбинированного использования с ИГКС. Это обусловлено сообщениями о большей частоте неблагоприятных исходов у пациентов с БА, которые в качестве базисной терапии использовали монотерапию ДДБА. С целью предупреждения подобных случаев в 2010 г. Управление по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (Food and Drug Administration – FDA) приняло специальную поправку к правилам оформления инструкций по использованию ДДБА при БА, которая включала 4 пункта [10, 31]:

1. Не разрешается использовать ДДБА для лечения БА у пациентов всех возрастов без сопутствующей терапии иГКС.
2. Рекомендуется прекратить использование ДДБА, если это возможно, когда контроль над астмой достигнут, и в качестве поддерживающей терапии оставить иГКС.
3. Не рекомендовать добавление ДДБА больным, у которых адекватный контроль БА может быть достигнут низкими и средними дозами иГКС.
4. При необходимости добавления к терапии ДДБА у детей и подростков рекомендуются комбинированные препараты ДДБА и иГКС с фиксированными дозами.

Широко обсуждается попытка замены ДДБА на длительно действующие антихолинергические препараты (ДДМХБ) в комбинированной терапии астмы. Метаанализ 8 сравнительных исследований тииотропия с сальметеролом не показал значимой разницы в улучшении объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) между этими двумя препаратами, однако отмечена тенденция к худшей переносимости терапии при использовании тииотропия во время применения опросника качества жизни при астме (AQLQ – Asthma Quality of Life Questionnaire) и опросника по контролю над астмой (ACQ – Asthma Control Questionnaire) [29].

Авторы руководства GOLD рассматривают длительно действующие бронходилататоры в качестве препаратов выбора для лечения больных ХОБЛ группы В, С и D [20]

Рис. 3. Изменение качества жизни пациентов с ХОБЛ, получающих терапию разными классами препаратов, оцененное по вопроснику Госпиталя Св. Георгия.

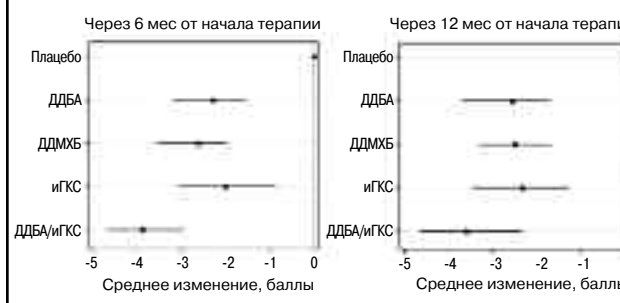
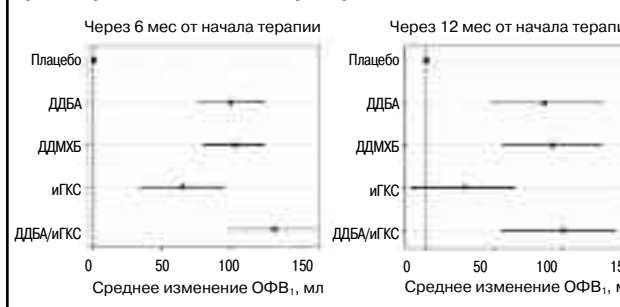


Рис. 4. Изменение ОФВ₁ пациентов с ХОБЛ, получающих терапию разными классами препаратов.



(см. табл. 1). При этом, по их мнению, в настоящее время отсутствуют доказательства в пользу превосходства антихолинэргических средств над β_2 -агонистами, либо наоборот. Преимущество в каждом конкретном случае отдается тому классу медикаментов, при использовании которого больной испытывает большее симптоматическое облегчение [20].

К.Кew и соавт. опубликовали в 2014 г. мета-анализ 71 рандомизированного контролируемого исследования, объединяющего данные 73 062 пациентов с ХОБЛ [28]. Оценивалось действие разных классов препаратов на качество жизни и функцию внешнего дыхания (ОФВ₁). ДДБА были представлены индакатеролом, сальметеролом и формотеролом; пролонгированные М-холинolitики – аclidинием, гликопирронием и тиотропием, а иГКС – будесонидом, мометазоном и флутиказоном. Класс комбинированных препаратов ДДБА/иГКС был представлен следующими комбинациями: сальметерол/флутиказон, формотерол/будесонид и формотерол/мометазон. Результаты метаанализа подтверждают одинаковую эффективность монотерапии ДДБА и ДДМХБ у пациентов с ХОБЛ. В то же время у больных с тяжелым течением ХОБЛ (ОФВ₁ < 50% от должного) наибольшее влияние на показатели качества жизни пациентов и функцию дыхания оказывала комбинированная терапия ДДБА/иГКС (рис. 3, 4), однако авторы подчеркивают, что использование препаратов этого класса увеличивает расходы на лечение и частоту нежелательных явлений.

β_2 -Агонисты ультрадлительного действия

В последнее время все больший интерес вызывают β_2 -агонисты ульграднительного действия (см. табл. 2) с точки зрения как возможности увеличения комплаентности лечения, так и повышения его эффективности. При запросе в базе данных Национальной медицинской библиотеки США (PubMed) доступны 295 источников с упоминанием индакатерола, 160 – вилантерола и 69 – олодатерола.

Индакатерол – хирально чистый ингаляционный β_2 -агонист ультрадлительного действия. Индакатерол обладает высокой внутренней активностью в отношении β_2 -АР и

β_3 -АР человека *in vitro*. Средний максимальный эффект ($E_{\max}$) индакатерола от максимального эффекта изопрена-лина составил для β_1 -АР – 16%, β_2 -АР – 73%, β_3 -АР – 113% [3]. У молекулы индакатерола головная группа гидрофильна, что обеспечивает скорость наступления эффекта, хвостовая же группа, наоборот, липофильна и это объясняет продолжительность действия. R.Sturton и соавт. показали, что начало действия индакатерола значительно более быстрое по сравнению с сальметеролом [53]. Кроме того, в отличие от сальметерола индакатерол не выступает в антагонизм с КДБА [44]. Индакатерол обладает высокими внутренней эффективностью, липофильностью и аффинностью к рафтовым микродоменам (зона клеточной мембраны, где отмечается максимальная плотность β_2 -АР, сигнальных молекул и эффекторов), что обуславливает как быстрое начало действия, так и длительность эффекта [3, 47]. Важным является факт, что текучесть мембран под действием индакатерола практически не изменяется в отличие от такового действия сальметерола, при действии которого текучесть мембран значительно возрастает, что может негативно влиять на функцию β_2 -АР и снижать внутреннюю эффективность β_2 -агониста [35].

Учитывая рекомендации использования ДДБА в сочетании с ИГКС при БА, было проведено только несколько краткосрочных исследований индакатерола в качестве монотерапии у пациентов с БА. Так, в исследовании F.Kannies и соавт. было показано, что ингаляция индакатерола 1 раз в сутки в дозе 200 мкг приводила к повышению ОФВ₁ по сравнению с плацебо на всех оцениваемых временных отрезках [26]. В исследовании C.La Force и соавт. при использовании всех исследуемых доз (50, 100, 200 и 400 мкг/сут) был показан быстрый и стойкий эффект на протяжении 7 дней его использования [32].

В многочисленных сравнительных исследованиях с применением комбинированной с иГКС терапией БА индакатерол показывает превосходство в улучшении функции легких перед салбутамолом, сальметеролом и формотеролом [5, 33, 45, 54]. При этом индакатерол демонстрирует хороший уровень безопасности. W.Yang и соавт. в исследовании с участием 144 пациентов с БА показали, что частота побочных эффектов при использовании индакатерола в дозах 400 и 800 мкг не имела достоверных различий с таковой в группе плацебо-контроля (40,7; 37,3; 38,5% соответственно) [58].

Подробнейшее исследование переносимости индакатерола провели A.Chuchalin и соавт. В течение 28 дней у 157 пациентов с БА сравнивали действие разных доз индакатерола (200, 400 и 600 мкг) на частоту развития побочных эффектов, гематологические показатели, уровень глюкозы крови, уровень калия крови, частоту сердечных сокращений, артериальное давление, электрокардиограмму (QT-интервал), потребность в использовании КДБА. Полученные результаты подтвердили широкий терапевтический индекс индакатерола: частота нежелательных эффектов в группах исследования не превышала таковую в группе плацебо. При использовании индакатерола не было отмечено клинически значимых β -стимулирующих эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы. Индакатерол демонстрировал значительное преимущество перед плацебо в снижении потребности в КДБА [11].

Большое количество исследований эффективности и безопасности индакатерола проведено у пациентов с ХОБЛ. В крупномасштабных регистрационных исследованиях индакатерол назначался 1 раз в сутки длительностью до 1 года и обеспечивал суточную бронходилатацию у пациентов с ХОБЛ, как минимум не уступающую тиотропию. Была даже отмечена тенденция более высоких показателей ОФВ₁ в группе индакатерола по сравнению с группой тиотропия [14]. В исследовании R.Dahl и соавт. было показано достижение значительно более выраженной бронхо-

дилатации на фоне использования индакатерола по сравнению с формотеролом и сальметеролом [13].

Во многих исследованиях было показано более значимое снижение необходимости симптоматического использования КДБА (в среднем на 1,5 вдоха в день) пациентами, принимавшими индакатерол, по сравнению с другими, использовавшими другие бронходилататоры, например, тиотропий, формотерол и сальметерол. В группе индакатерола отмечалось большее количество дней, полностью свободных от использования сальбутамола по сравнению с группами тиотропия и формотерола (55, 46 и 52% соответственно) [13, 14, 16, 30]. Результаты метаанализа 15 исследований индакатерола у пациентов с ХОБЛ позволяют говорить о том, что монотерапия индакатеролом (150 и 300 мкг/сут), как минимум, так же эффективна с точки зрения воздействия на показатели функции внешнего дыхания и качество жизни больных, как и терапия ДДБА 12-часового действия в комбинации с ИГКС [12].

Вилантерол также относится к классу β_2 -агонистов ультрадлительного действия. Его селективность к β_2 -АР выше, чем у формотерола и альбутерола [46]. У здоровых добровольцев после ингаляции вилантерола средняя максимальная концентрация (C_{max}) достигалась через 5–15 мин. Абсолютная биодоступность ингаляционного вилантерола в среднем составляла 27% с учетом весьма незначительного всасывания вещества в полости рта. После повторных ингаляций вилантерола через 6 дней достигалось равновесное состояние с 2,4-кратным накоплением [27].

Исследования показали эффективность вилантерола в сочетании с ИГКС у больных с неконтролируемой БА. При приеме вилантерола в дозах 12,5; 25 и 50,0 мкг 1 раз в день был отмечен бронходилатирующий эффект в течение 24 ч и более. Препарат удовлетворительно переносился пациентами: были зафиксированы минимальные показатели системных адренергических эффектов (тремор – до 2%, частота развития тахикардии также не превышала 2%) [37].

В 4-недельном исследовании N.Hanania и соавт., включавшем 602 пациента с ХОБЛ, в группах вилантерола (25 и 50 мкг/сут) было показано увеличение ОФВ₁ на 137 и 165 мл от исходного уровня по сравнению с плацебо ($p<0,001$). Побочные эффекты в отношении артериального давления, изменений электрокардиограммы, уровней глюкозы и калия крови не отмечались [24].

Олодатерол – еще один представитель класса β_2 -агонистов ультрадлительного действия – обладает высокой специфичностью и in vitro вызывает сильный, практически полный ответ β_2 -АР [19]. Олодатерол обладает умеренной липофильностью. Длительность его действия объясняется созданием стабильного комплекса с β_2 -АР [57]; 24-часовой бронходилатирующий эффект у пациентов с ХОБЛ и БА после 4 недель применения был доказан исследовательской группой P.Procoriou [46]. G.Ferguson и соавт. в двойном слепом контролируемом рандомизированном исследовании в параллельных группах больных ХОБЛ (n=1222) продемонстрировали долгосрочную эффективность и безопасность олодатерола в дозе 5 и 10 мкг [17].

Заключение

Новый класс β_2 -агонистов ультрадлительного действия потенциально может позволить добиться лучшего контроля БА и ХОБЛ как за счет повышения комплаентности терапии, так и стабильного и длительного бронходилатационного эффекта.

Литература/References

1. Государственный реестр лекарственных средств. <http://grls.rosminzdrav.ru/> / Gosudarstvennyi reestr lekarstvennykh sredstv. <http://grls.rosminzdrav.ru/> [in Russian]
2. Barnes PJ, Liu SF. Regulation of pulmonary vascular tone. Pharmacol Rev 1995; 47 (1): 87–131.

3. Battram C, Charlton SJ, Cuenoud B et al. In vitro and in vivo pharmacological characterization of 5-[(R)-2-(5,6-diethyl-indan-2-ylamino)-1-hydroxy-ethyl]-8-hydroxy-1H-quinolin-2-one (indacaterol), a novel inhaled β_2 -adrenoceptor agonist with a 24-h duration of action. J Pharmacol Exp Ther 2006; 317: 762–70.
4. Bourke D, Warlry A. The steady state and rebreathing methods compared during morphine administration in humans. J Physiol 1989; 419: 509–17.
5. Brookman LJ, Knowles LJ, Barbier M et al. Efficacy and safety of single therapeutic and supratherapeutic doses of indacaterol versus salmeterol and salbutamol in patients with asthma. Curr Med Res Opin 2007; 23: 3113–22.
6. Campbell LM. Once-daily inhaled corticosteroids in mild to moderate asthma: improving acceptance of treatment. Drugs 1999; 58 (Suppl. 4): 25–33.
7. Carstairs JR, Nimmo AJ, Barnes PJ. Autoradiographic visualization of beta-adrenoceptor subtypes in human lung. Am Rev Respir Dis 1985; 132 (3): 541–7.
8. Cazzola M, Page CP, Calzetta L, Matera MG. Pharmacology and Therapeutics of Bronchodilators. Pharmacol Rev 2012; 64: 450–504.
9. Celli B, Benditt J, Albert R. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Comprehensive Respiratory Medicine, edited by R.Albert, S.Siro, J.J.Mosby. 1999; 37: 1–37.
10. Chowdhury BA, Dal Pan G. The FDA and safe use of long-acting beta-agonists in the treatment of asthma. N Engl J Med 2010; 362 (13): 1169–71.
11. Chuchalin AG, Tsoi AN, Richter K et al. Safety and tolerability of indacaterol in asthma: a randomized, placebo-controlled 28-day study. Respir Med 2007; 101: 2065–75.
12. Cope S, CapkunNiggli G, Gale R et al. Comparative efficacy of indacaterol 150/xg and 300/xg versus fixeddose combinations of formoterol + budesonide or salmeterol + fluticasone for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease – a network metaanalysis. Int J Chron Obstruct Pulm Dis 2011; 6: 329–44.
13. Dahl R, Chung KF, Buhl R et al. Efficacy of a new once-daily LABA, indacaterol, versus the twice-daily LABA, formoterol, in COPD. Thorax 2010; 65: 473–9.
14. Donohue JF, Fogarty C, Lotvall J et al. Once-daily bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease: indacaterol versus tiotropium. Am J Respir Crit Care Med 2010; 182: 155–62.
15. Edsbäcker S. Pharmacological factors that influence the choice of inhaled corticosteroids. Drugs 1999; 58 (Suppl. 4):7–16.
16. Feldman G, Siler T, Prasad N et al. INLIGHT 1study group. Efficacy and safety of indacaterol 150 microg once-daily in COPD: a double blind, randomised, 12-week study. BMC Pulm Med 2010; 10: 11.
17. Ferguson GT, Feldman GJ, Hofbauer P et al. Efficacy and safety of olodaterol once daily delivered via RespimatR in patients with GOLD 2–4 COPD: results from two replicate 48-week studies. Int J Chron Obstruct Pulm Dis 2014; 9: 629–45.
18. Fletcher MJ, Upton J, Taylor-Fishwick J et al. COPD uncovered: an international survey on the impact of chronic obstructive pulmonary disease [COPD] on a working age population. BMC Public Health 2011; 11: 612.
19. Gibb A, Yang LP. Olodaterol: first global approval. Drugs 2013; 73 (16): 1841–6.
20. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. NHLBI/WHO workshop report updated 2015.
21. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2015 update).
22. Gross NG. Anticholinergic therapy in chronic obstructive pulmonary disease. London: Franclin Scientific, 1993.
23. Guyatt GH Townsend M, Pugsley SO et al. Bronchodilators in chronic airflow limitation. Effects on airway function, exercise capacity, and quality of life. Am Rev Respir Dis 1987; 135 (5): 1069–74.
24. Hanania NA, Feldman G, Zachgo W et al. The efficacy and safety of the novel long-acting β_2 -agonist vilanterol in patients with COPD: a randomized placebo-controlled trial. Chest 2012; 142 (1): 119–27.
25. Jones TR, Charette L, Garcia ML, Kaczorowski GJ. Selective inhibition of relaxation of guinea-pig trachea by charybdotoxin, a potent Ca++-activated K+-channel inhibitor. J Pharmacol Exp Ther 1990; 255: 697–706.
26. Kanniess F, Boulet LP, Pierzchala W et al. Efficacy and safety of indacaterol, a new 24-h β_2 -agonist, in patients with asthma: a dose-ranging study. J Asthma 2008; 45: 887–92.
27. Kempford R, Norris V, Siederer S. Vilanterol trifenate, a novel inhaled long-acting beta2-adrenoceptor agonist, is well tolerated in healthy subjects and demonstrates prolonged bronchodilation in subjects with asthma and COPD. Pulm Pharmacol Ther 2013; 26 (2): 256–64.
28. Kew KM, Dias S, Cates CJ. Long-acting inhaled therapy (beta-agonists, anticholinergics and steroids) for COPD: a network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev 2014; Issue 3: Art. No: CD010844. Doi: 10.1002/14651858. CD010844.pub2.
29. Kew KM, Evans DJ, Allison DE, Boyter AC. Long-acting muscarinic antagonists (LAMA) added to inhaled corticosteroids (ICS) versus addition of long-acting beta2-agonists (LABA) for adults with asthma. Cochrane Database Syst Rev 2015; 6: CD011438. Doi: 10.1002/14651858.CD011438.pub2.

30. Kornmann O, Dahl R, Centanni S et al. Once-daily indacaterol vs twice-daily salmeterol for COPD: a placebo controlled comparison. Eur Respir J 2011; 37: 273–9.
31. Kuehn BM. FDA offers advice to reduce risks of long-acting beta-agonists in asthma care. JAMA 2010; 303 (14): 1353–4.
32. LaForce C, Alexander M, Deckelmann R et al. Indacaterol provides sustained 24 h bronchodilation on once-daily dosing in asthma: a 7-day dose-ranging study. Allergy 2008; 63: 103–11.
33. LaForce C, Korenblat P, Osborne P et al. 24-hour bronchodilator efficacy of single doses of indacaterol in patients with persistent asthma: comparison with placebo and formoterol. Curr Med Res Opin 2009; 25: 2353–9.
34. Lee TA, Pickard AS, Au DH et al. Risk for death associated with medications for recently diagnosed chronic obstructive pulmonary disease. Ann Intern Med 2008; 149: 380–90.
35. Lombardi D, Cuenoud B, Kramer SD. Lipid membrane interactions of indacaterol and salmeterol: do they influence their pharmacological properties? Eur J Pharm Sci 2009; 38: 533– 47.
36. Lopez AD, Shibuya K, Rao C et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. Eur Respir J 2006; 27 (2): 397–412.
37. Lotvall J, Bateman ED, Bleecker ER et al. 24h duration of the novel LABA vilanterol trifenate in asthma patients treated with inhaled corticosteroids. Eur Respir J 2012; 40 (3): 570–9.
38. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. Allergy 2004; 59: 469–78.
39. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. PLoS Med 2006; 3: e442.
40. Meurs H. A new perspective on muscarinic receptor antagonism in obstructive airway disease. Curr Opin Pharmacol 2013; 13: 316–23.
41. McIntyre E, Alpers JH, Ruffin RE. Bronchial smooth muscle tone in normal subjects. Chest 1982; 81 (3): 396.
42. McKay SE, Howie CA, Thomson AH et al. Value of theophylline treatment in patients handicapped by chronic obstructive lung disease. Thorax 1993; 48 (3): 227–32.
43. Murciano D, Auclair MH, Pariente R, Aubier M. A randomized, controlled trial of theophylline in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 1989; 320 (23): 1521–5.
44. Naline E, Trifilieff A, Fairhurst RA et al. Effect of indacaterol, a novel long acting β_2 -agonist, on isolated human bronchi. Eur Respir J 2007; 29: 575–81.
45. Pearlman DS, Greos L, LaForce C et al. Bronchodilator efficacy of indacaterol, a novel once-daily beta2-agonist, in patients with persistent asthma. Ann Allergy Asthma Immunol 2008; 101: 90–5.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Куценко 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: mtkmed@yandex.ru

Сравнительная оценка разных режимов лечения саркоидоза: анализ реальной клинической практики

А.А.Визель[✉], И.Ю.Визель

ГБОУ ВПО Казанский государственный медицинский университет Минздрава России. 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Представлен анализ распространенности саркоидоза в Республике Татарстан и сравнение разных режимов терапии этого заболевания. Все рекомендованные методы терапии саркоидоза оказывали положительное влияние на больных. Синдром Лефгрена имел положительную динамику как при активной терапии, так и без таковой. В то же время при любых вариантах лечения не менее чем у 1/3 больных развивались рецидивы и обострения либо требовался переход к более агрессивной терапии, чем назначенная изначально.

Ключевые слова: саркоидоз, лечение, эффективность.

[✉]lordara@inbox.ru

Для цитирования: Визель А.А., Визель И.Ю. Сравнительная оценка разных режимов лечения саркоидоза: анализ реальной клинической практики. Consilium Medicum. 2016; 18 (3): 54–58.

Comparative evaluation of different treatment regimens of sarcoidosis: analysis of real clinical practice

A.A.Vizel[✉], I.Yu.Vizel

Kazan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 420012, Russian Federation, Kazan, ul. Butlerova, d. 49

We present the analysis of the prevalence of sarcoidosis in the Republic of Tatarstan and the comparison of different modes of therapy of this disease. All recommended therapies Sarcoidosis have a positive impact on patients. Loeffgren syndrome had positive dynamics as during active therapy, both with and without. At the same time, any treatment options not less than one third of patients developed recurrences and exacerbations, or wanted to move to a more aggressive therapy than assigned initially.

Key words: sarcoidosis, treatment, effectiveness.

[✉]lordara@inbox.ru

For citation: Vizel A.A., Vizel I.Yu. Comparative evaluation of different treatment regimens of sarcoidosis: analysis of real clinical practice. Consilium Medicum. 2016; 18 (3): 54–58.

Саркоидоз – системное гранулематозное заболевание, которое первично поражает легкие и лимфатическую систему тела человека. Такое определение было дано в 1999 г. в первом в мире согласительном международном документе по саркоидозу «Statement on sarcoidosis» [1], который заложил основу последующих обобщений и классификаций. Федеральные согласительные клинические рекомендации Российского респираторного общества дают следующее определение: «Саркоидоз является системным воспалительным заболеванием неизвестной природы, характеризующимся образованием неказеифицирующихся гранул, мультисистемным поражением с определенной частотой вовлечения различных органов и активацией Т-клеток в месте гранулематозного воспаления с высвобождением различных хемокинов и цитокинов, включая фактор некроза опухоли (ФНО-α)» [2]. Одна из гипотез патогенеза саркоидоза состоит в том, что гранулематоз индуцирует неизвестный антиген (или антигены) у генетически восприимчивых людей. Наиболее старой, но не теряющей актуальности версией является связь между инфекцией *Mycobacterium tuberculosis* и саркоидозом. Существует гипотеза, что туберкулез и саркоидоз могут не только иметь общие причины, но и быть разными аспектами одной болезни [3]. Выявление ДНК микобактерий при саркоидозе рассматривается как частный случай концепции «микробного триггера», поскольку в образцах тканей больных саркоидозом обнаруживали нуклеиновые кислоты и белки различных патогенов. Иммунологические исследования подтверждают роль инфекционного агента в патогенезе саркоидоза. Все это способствует поиску антимикробной терапии, способной оказывать влияние на течение саркоидоза [4].

В качестве микробных триггеров, участвующих в патогенезе саркоидоза, рассматриваются *Chlamydoiphila pneumoniae* [5], *Borrelia burgdorferi* [6], *Propionibacterium acnes* [7, 8]. Исследования патогенеза саркоидоза обнаружили устойчивые связи с факторами наследственности, определяю-

щими тип реакции иммунной системы на внешнее антигенное воздействие. Наиболее сильная и постоянная связь была отмечена для участка HLA хромосомы, что свидетельствовало в пользу того, что саркоидоз – иммунологическое заболевание, вызванное внешним воздействием [9]. Полиморфизмы генов в локусе, связанном с продукцией ФНО-α, достоверно влияли на риск развития саркоидоза и тяжесть его течения [10]. Имеются также работы по полиморфизму гена рецепторов к витамину D (VDR), полиморфизму гена ангиотензинпревращающего фермента I/D (insertion/deletion) и его влияния на прогноз течения саркоидоза и др. В последнее время появилось много публикаций с описаниями случаев развития саркоидоза у больных, получавших интерфероны. Индуцированный интерфероном саркоидоз стал предметом аналитических обзоров [11].

Задачей данной работы было сопоставление собственных данных, полученных при анализе больных саркоидозом в Республике Татарстан, с данными литературы.

Материал и методы

Было проанализировано 2017 случаев саркоидоза, занесенных в регистр больных до 15.07.2015 и данные 1199 больных саркоидозом, проходивших обследование и лечение у авторов данной статьи. Для сбора и обработки данных была использована программа SPSS-18 (try&by) в среде Windows 7.

Результаты

Распространенность саркоидоза

Согласно данным регистра больных средний возраст был 43,65±0,28 года, медиана 44 года. На момент выявления наиболее часто (47,2%) встречалась I лучевая стадия – 952 больных (из них верифицированных 30,7%), 42,0% пришлось на II стадию – 847 больных (верифицированных 49,8%), 9,4% – III стадию – 190 больных (верифицированных 42,6%), 0,7% – IV стадию – 14 больных (верифици-

рованных 28,6%) и 0,7% – стадию 0 (только с внелегочными поражениями) – 14 больных (верифицированных 85,7%). Женщины составляли 71,1% (1434) пациентов, мужчины – 28,9% (583). Женщины были достоверно старше мужчин, у них чаще встречался синдром Лефгрена и I лучевая стадия саркоидоза.

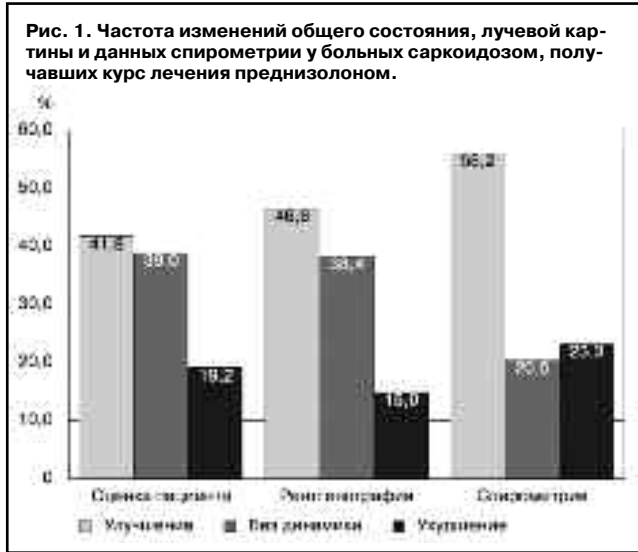
Распространенность саркоидоза в Татарстане составила 51,35 на 100 тыс. населения, а заболеваемость – 2,72 на 100 тыс. населения. Полученные данные были сопоставимы с другими регионами России. В Оренбургской области заболеваемость саркоидозом за 12 лет увеличилась почти вдвое (с 3,9 на 100 тыс. населения в 1995–2000 гг. до 7,1 на 100 тыс. населения в 2001–2006 гг.). С 1995 по 2004 г. был выявлен 191 больной саркоидозом [12, 13]. Среди 880 тыс. жителей Амурской области предполагаемое число вновь заболевших саркоидозом в 2008 г. было 3,8 на 100 тыс. населения, а распространенность – 8,2 [14]. В Омске, по данным на 2012 г., распространенность саркоидоза росла и составляла 24,6 случая на 100 тыс. населения [15]. По данным на 2014 г., в Карелии за 11-летний период наблюдения саркоидоз был диагностирован у 464 человек, распространенность саркоидоза составила 73 человека на 100 тыс. населения [16]. Очевидно, что представленные данные трудны для сопоставления ввиду отсутствия единого подхода к учету этих больных.

Системные глюкокортикостероиды при саркоидозе

Препаратами первой линии для стартовой терапии прогрессирующего саркоидоза остаются системные глюкокортикостероиды (сГКС), мировой опыт применения которых превышает 60 лет [17]. Они обычно эффективны при всех формах саркоидоза, их эффект очевиден в первые месяцы после назначения. Однако выработка оптимальных доз и сроков применения сГКС остается приоритетной задачей будущих исследований, чтобы свести к минимуму риск развития побочных эффектов и частоту рецидивов [18]. Е.И.Шмелев справедливо отмечал, что начатая терапия сГКС в дозе 20–40 мг/сут преднизолон требует оценки эффекта спустя 1–3 мес. Если через 3 мес нет положительной динамики, то маловероятно, что дальнейшее применение сГКС принесет успех [19]. В настоящее время достигнут временный консенсус, согласно которому показаниями к назначению сГКС являются течение болезни с явной клинической симптоматикой с поражением сердца, нервной системы, глаз, рефрактерность к топическим препаратам, гиперкальциемия и выраженное прогрессирование поражения легких [20].

В популяции больных саркоидозом в Республике Татарстан преднизолон per os был назначен 245 пациентам (166 женщин и 79 мужчин), средний возраст которых составлял 44,9±0,8 года (медиана 46 лет, от 15 до 74 лет). Длительность применения сГКС очень широко варьировалась – от 1 до 77 мес (в 93,9% случаев не превышала 2 лет, среднее значение 10,3±0,6 мес, медиана 9 мес). Были оценены эффект лечения больных саркоидозом оральным преднизолоном в течение 9–18 мес при начальной дозе 20–40 мг/сут с последующим снижением. Этим критериям соответствовали 147 больных (99 женщин и 48 мужчин), в 77,6% случаев диагноз был подтвержден гистологически. Полная нормализация лучевой картины произошла только в 10,2% случаев ($p<0,01$), доля I и III стадий не изменилась, достоверно уменьшилась доля II стадии ($p<0,05$), однако была тенденция к увеличению доли больных с IV стадией. Частота синдрома Лефгрена уменьшилась с 10,9% до 2,7% ($p<0,01$).

Частоту субъективной оценки собственного состояния, лучевой картины и данных спирометрии у больных саркоидозом, получавших курс преднизолон, отражает рис. 1. Чаще всего к концу курса стероидной терапии улучшалась



функция дыхания (56,2%). Среди этой группы больных, получавших достаточный по длительности и дозировкам курс сГКС, частота рецидивов при последующем наблюдении составила 56,8%.

Полученные данные согласуются с работами других ученых, которые отмечали, что несмотря на высокую эффективность применения сГКС при саркоидозе примерно в 1/2 случаев после отмены гормонов развивается обострение или рецидив [21]. Отечественные авторы при оценке вероятности рецидивов при саркоидозе к фактору риска также относили применение сГКС в анамнезе [22]. Таким образом, сГКС остаются самыми рекомендуемыми и применяемыми средствами при саркоидозе, однако технология их применения пока далека от стандартизации.

Метотрексат при саркоидозе

Метотрексат – антагонист фолиевой кислоты. При использовании низких доз метотрексата рассматривается не как антипролиферативный (иммуносупрессивный) агент, а как противовоспалительный препарат, эффект которого связан не с ингибированием синтеза простагландинов (как у классических нестероидных противовоспалительных препаратов), а со стимуляцией высвобождения аденозина в очаге воспаления [23]. Эффективность метотрексата при саркоидозе доказана в наблюдательных исследованиях [24]. В 2013 г. по инициативе экспертов были подготовлены межнациональные рекомендации WASOG по применению метотрексата при саркоидозе, согласно которым внутрь препарат назначают дозе в 2,5–15 мг 1 раз в неделю. Для снижения частоты нежелательных реакций на прием метотрексата со стороны желудочно-кишечного тракта и печени рекомендовано применение фолиевой кислоты в дозе 5 мг 1 раз в неделю или 1 мг ежедневно (не ранее чем через 24 ч после приема метотрексата) [25]. Применение метотрексата как препарата второй линии одобрено в России Национальными согласительными рекомендациями Российского респираторного общества [26].

Нами был проведен анализ эффективности и безопасности применения метотрексата в течение не менее 3 мес у 78 больных саркоидозом (59 женщин и 19 мужчин), средний возраст которых составлял 45,1±1,1 года (медиана 46 лет, от 26 до 69 лет), 88,5% из которых имели гистологическое подтверждение диагноза. Препарат применялся 1 раз в неделю начиная с 5 мг, дозу доводили максимум до 20 мг под контролем анализа периферической крови и функциональных проб печени. В 6,4% случаев было назначено 5 мг метотрексата в неделю, в 21,8% – 10 мг, в 70,5% – 15 мг и в 1,3% – 20 мг в неделю. Препарат применяли в качестве лечения второй линии, только 11 (14,1%) пациентов не получали сГКС до первого применения цитостатика (были ожире-

ние, гипертония, сахарный диабет типа 2). Среди всех больных, которым был назначен метотрексат, у 3 пациентов препарат был отменен в период до 3 мес терапии и у 16 – до 6 мес терапии (всего 23,5%). После 6 мес применения отмен вследствие нежелательных реакций не было.

По завершении курса приема метотрексата 52,6% больных сообщили об улучшении своего состояния, 38,4% – динамики не отметили и 9,0% констатировали ухудшение. Во всех случаях отличия были достоверными ($p<0,05$). Частота синдрома Лефгрена снизилась с 10,3% до 2,6% ($p=0,062$). Улучшение лучевой картины было у 56,4% (у 4,4% полная нормализация), у 37,2% динамики не было и только у 6,4% лучевая картина ухудшилась. Все различия были достоверными ($p<0,05$). Прием метотрексата привел к улучшению параметров спирометрии форсированного выдоха у 55,1% больных, у 28,2% динамики не было и у 16,7% динамика была отрицательной в сравнении с исходными данными. У 29 пациентов, получавших метотрексат, после завершения курса в течение года наблюдения развились рецидивы процесса (37,2%).

Пентоксифиллин при саркоидозе

Пентоксифиллин – лекарственное средство, снижающее вязкость крови. Его применение при саркоидозе связано с влиянием на активность ФНО- α . При прогрессирующем течении саркоидоза и/или рефрактерности к лечению сГКС ФНО- α играет значительную роль в патогенезе болезни и его блокада может быть адекватным методом воздействия [27]. Пентоксифиллин показал свою эффективность как в отдельных клинических наблюдениях, так и при обобщении данных о его использовании в реальной практике [28, 29].

У 275 больных саркоидозом, у которых диагноз был подтвержден биопсией, были сопоставлены показатели в исходном состоянии и по окончании курса лечения пентоксифиллином. В этот период пациенты не получали сГКС или цитостатики, 94,2% из них одновременно получали внутрь витамин Е в дозе 200–400 мг/сут. Изменения общего состояния, динамика лучевой картины и параметров спирометрии среди пациентов с верифицированным саркоидозом имели те же тенденции, что и во всей группе больных, получавших пентоксифиллин (рис. 2).

Хорошая переносимость препарата без побочных реакций была у 60% пациентов. Нежелательные явления без изменения дозы и сроков лечения были отмечены в 10,3% случаев, со снижением дозы препарата – в 2,3%, со сменой торговой марки препарата – в 2,3% и с отменой – в 25,1%.

Влияние на оксидативный стресс

В клиническом исследовании было доказано, что у больных саркоидозом достоверно снижена эндогенная антиоксидантная защита, а оксидативный стресс является важной составляющей патогенеза этого заболевания [30]. Это делает антиоксиданты важными компонентами лечения. Витамин Е (α -токоферол) включен в национальные рекомендации по лечению саркоидоза [26].

У 81 больного саркоидозом, чей диагноз был подтвержден биопсией, параметры были сопоставлены в исходном состоянии и по окончании курса лечения пентоксифиллином. В анализ были включены 57 женщин и 24 мужчины в возрасте 19 до 62 лет ($40,0\pm 1,3$ года, медиана 40 лет). Витамин Е был назначен внутрь в виде желатиновых капсул в дозе 400 мг/сут на 2 приема. Только в 7 случаях развились кожные аллергические высыпания в виде крапивницы, ставшие причиной отмены препарата. Во всех остальных случаях препарат переносился хорошо, нежелательных явлений отмечено не было.

Изменения состояния больных, динамика лучевой картины и параметров спирометрии среди пациентов с верифицированным саркоидозом имели те же тенденции, что

Рис. 2. Частота улучшения, ухудшения и отсутствия динамики общего состояния, лучевой картины и функции внешнего дыхания у больных с гистологически верифицированным саркоидозом после применения пентоксифиллина (n=275).

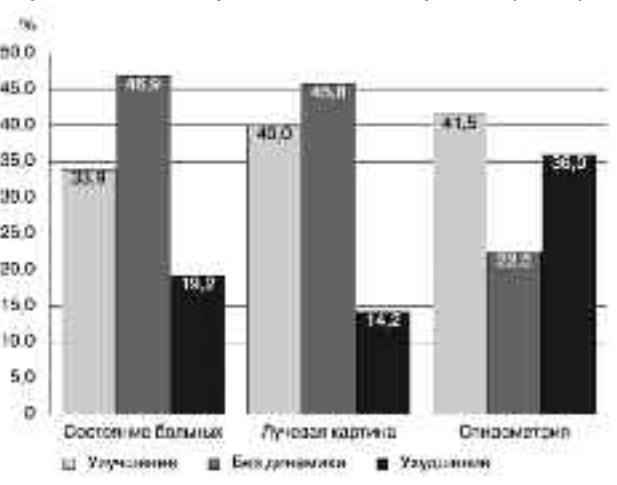
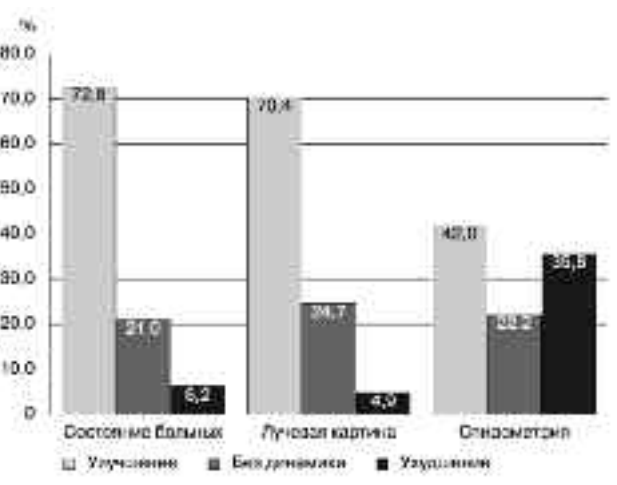


Рис. 3. Частота улучшения, ухудшения и отсутствия динамики общего состояния, лучевой картины и состояния внешнего дыхания у больных с гистологически верифицированным саркоидозом после применения витамина Е (n=81).



и во всей группе больных, получавших этот антиоксидант (рис. 3). Наиболее рефрактерными к терапии были параметры спирометрии. Частота синдрома Лефгрена снизилась с 13,6% до 1,2% ($p<0,001$).

Оценка состояния больных саркоидозом, не получавших лечения

Был проведен ретроспективный анализ наблюдения 42 больных саркоидозом, которые не получали никакой терапии (25 женщин и 17 мужчин, средний возраст $35,38\pm 1,67$ года, от 20 до 47 лет, медиана 32 года). Среди них гистологическое подтверждение диагноза было только в 31% случаев.

Частота синдрома Лефгрена уменьшилась с 11,9 до 2,4%. Общая оценка изменения состояния больных, динамика лучевой картины и спирометрии отражены на рис. 4. Менее динамичными и склонными к отрицательной динамике были показатели спирограммы форсированного выдоха.

Сопоставление активных режимов лечения в сравниваемых группах больных

Было проведена оценка влияния разных режимов лечения в течение 12 мес. Критериями отбора были:

- гистологически подтвержденный диагноз «саркоидоз»;
- II лучевая стадия процесса;
- отсутствие синдрома Лефгрена;

Рис. 4. Частота улучшения, ухудшения и отсутствия динамики общего состояния, лучевой картины и состояния внешнего дыхания у больных саркоидозом в начале и в конце наблюдения (n=42).

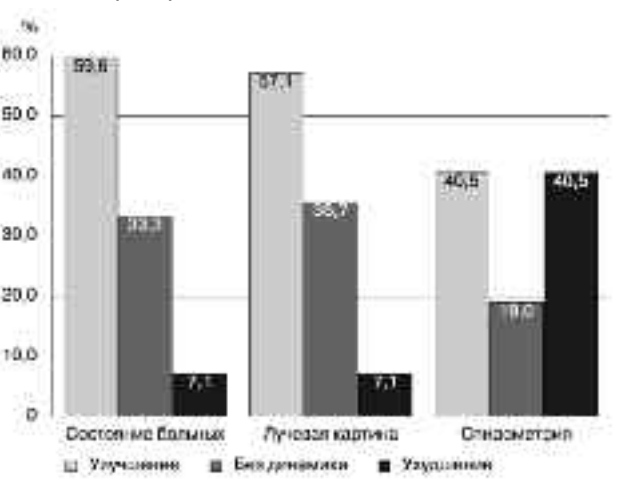
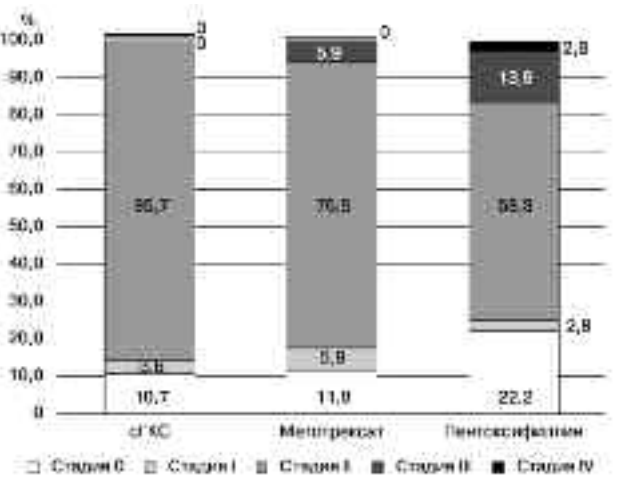


Рис. 5. Частота распределения лучевых стадий саркоидоза спустя 12 мес применения сГКС, метотрексата или пентоксифиллина у больных с гистологически подтвержденной II стадией в начале лечения.



- возраст от 18 до 65 лет;
- форсированная жизненная емкость легких выше 50% от должного значения.

Данным критериям соответствовали 28 больных, получавших сГКС, 17 – метотрексат и 36 – пентоксифиллин.

Распределение лучевых стадий саркоидоза по окончании разных режимов лечения представлено на рис. 5.

Все три препарата при проведении 12-месячного курса терапии оказывали положительное влияние на больных саркоидозом, но динамика отдельных показателей и частота эффектов были разными. При оценке лучевой динамики отношение шансов (ОШ) на улучшение было выше для метотрексата при сравнении с сГКС (ОШ 3,20, доверительный интервал – ДИ 1,78–5,75). Пентоксифиллин не имел преимуществ в вероятности улучшения лучевой картины в сравнении с сГКС (ОШ 0,94, ДИ 0,54–1,65), метотрексат тоже не имел преимуществ в сравнении с пентоксифиллином (ОШ 1,27; ДИ 0,72–2,23). Среди больных, получавших сГКС, рецидив саркоидоза развился у 57,1% больных. После завершения курса метотрексата рецидив развился у 37,2% больных, а при лечении пентоксифиллином в 31% случаев возникла необходимость последующей терапии сГКС.

Заключение

Проведенное исследование и анализ литературы последних лет показали, что все рекомендованные методы

терапии саркоидоза оказывали положительное влияние на больных. Такой вариант острого течения саркоидоза, как синдром Лефгрена, имел положительную динамику как при активной терапии, так и без таковой. В то же время при любых вариантах лечения не менее чем у 1/3 больных развивались рецидивы и обострения либо требовался переход к более агрессивной терапии, чем назначенная изначально. Отсутствие достаточного количества рандомизированных клинических исследований разных режимов лечения саркоидоза не позволяет пока создать строгую систему режимов терапии саркоидоза, а существующие отечественные и зарубежные рекомендации основаны на согласительном консенсусе экспертов.

Литература/References

1. Hunninghake GW, Costabel U, Ando M et al. Statement on sarcoidosis. Am J Crit Care Med 1999; 160 (2): 736–55.
2. Чучалин А.Г., Визель А.А., Илькович М.М. и др. Диагностика и лечение саркоидоза: резюме федеральных согласительных клинических рекомендаций. Часть 1: Классификация, этиопатогенез, клиника. Вестн. соврем. клин. медицины. 2014; 7 (4): 62–70. / Chuchalin A.G., Vizev A.A., Il'kovich M.M. et al. Diagnostika i lechenie sarkoidoza: reziume federal'nykh soglasitel'nykh klinicheskikh rekomendatsii. Chast' 1: Klassifikatsiia, etiopatogenez, klinika. Vestn. sovrem. klin. meditsiny. 2014; 7 (4): 62–70. [in Russian]
3. Mortaz E, Adcock IM, Barnes PJ. Sarcoidosis: Role of non-tuberculosis mycobacteria and Mycobacterium tuberculosis. Int J Mycobacteriol 2014; 3 (4): 225–9.
4. Celada LJ, Hawkins C, Drake WP. The etiologic role of infectious antigens in sarcoidosis pathogenesis. Clin Chest Med 2015; 36 (4): 561–8.
5. Gaede KI, Wilke G, Brade L et al. Anti-Chlamydomyxa immunoglobulin prevalence in sarcoidosis and usual interstitial pneumonia. Eur Respir J 2002; 19 (2): 267–74.
6. Derler AM, Eisendle K, Baltaci M et al. High prevalence of 'Borrelia-like' organisms in skin biopsies of sarcoidosis patients from Western Austria. J Cutan Pathol 2009; 36 (12): 1262–8.
7. De Brouwer B, Veltkamp M, Wauters CA et al. Propionibacterium acnes isolated from lymph nodes of patients with sarcoidosis. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 2015; 32 (3): 271–4.
8. Yorozu P, Furukawa A, Uchida K et al. Propionibacterium acnes catalase induces increased Th1 immune response in sarcoidosis patients. Respir Investig 2015; 53 (4): 161–9.
9. Fingerlin TE, Hamzeh N, Maier LA. Genetics of sarcoidosis. Clin Chest Med 2015; 36 (4): 569–84.
10. Kieszko R, Chocholska S, Krawczyk P. TNF-alpha and TNF-beta gene polymorphism in Polish patients with sarcoidosis. Connection with the susceptibility and prognosis. Eur Respir J 2008; 32 (Suppl. 52): Ref. 3169.
11. Buss G, Cattin V, Spring P et al. Two cases of interferon-alpha-induced sarcoidosis Koebnerized along venous drainage lines: new pathogenic insights and review of the literature of interferon-induced sarcoidosis. Dermatology 2013; 226 (4): 289–97.
12. Башаева З.Р., Саликова Н.А., Межебовский А.В., Межебовский В.Р. Заболеваемость саркоидозом в Оренбургской области. Сб. трудов XVII Национального Конгресса по болезням органов дыхания. Казань, 2007; с. 219. / Bashaeva Z.R., Salikova N.A., Mezhebovskii A.V., Mezhebovskii V.R. Zabollevaemost' sarkoidozom v Orenburgskoi oblasti. Sb. trudov XVII Natsional'nogo Kongressa po bolezniam organov dykhaniia. Kazan', 2007; s. 219. [in Russian]
13. Межебовский В.Р., Межебовский А.В., Саликова Н.А. Особенности проявления саркоидоза среди населения городов и сельской местности Южного Урала. Оренбургский мед. вестн. 2014; 4: 70–4. / Mezhebovskii V.R., Mezhebovskii A.V., Salikova N.A. Osobennosti proiavlennii sarkoidoza sredi naseleniia gorodov i sel'skoi mestnosti luzhnogo Urala. Orenburgskii med. vestn. 2014; 4: 70–4. [in Russian]
14. Лешнин А.В., Гребенник А.Г., Суслова Ю.В., Каракулова О.А. Внутригрудной саркоидоз. Оптимизация амбулаторно-поликлинической лучевой диагностики. Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2009; 39–40 (4–5): 105–8. / Lenshin A.V., Grebennik A.G., Suslova Yu.V., Karakulova O.A. Vnutrigrudnoi sarkoidoz. Optimizatsiia ambulatorno-poliklinicheskoi luchevoi diagnostiki. Zdorov'e. Meditsinskaia ekologiia. Nauka. 2009; 39–40 (4–5): 105–8. [in Russian]
15. Петров Д.В., Овсянников Н.В., Кононенко А.Ю. и др. Результаты внедрения «Порядка оказания медицинской помощи больным саркоидозом» в городе Омске. Вестн. соврем. клин. медицины. 2013; 6 (2): 42–6. / Petrov D.V., Ovsiannikov N.V., Kononenko A.Yu. et al. Rezul'taty vnedreniia «Poriadka okazaniia meditsinskoi pomoshchi bol'nym sarkoidozom» v gorode Omske. Vestn. sovrem. klin. meditsiny. 2013; 6 (2): 42–6. [in Russian]

16. Тихонович Э.Л., Везикова Н.Н., Маркелова О.А., Малышева И.Е. Эпидемиология, особенности клиники, диагностики и лечения саркоидоза в Карелии. Ученые записки Петрозаводского государственного университета. 2015; 6: 67–71. / Tikhonovich E.L., Vezikova N.N., Markelova O.A., Malysheva I.E. Epidemiologiia, osobennosti kliniki, diagnostiki i lecheniia sarkoidoza v Karelii. Uchenye zapiski Petrozavodskogo gosudarstvennogo universiteta. 2015; 6: 67–71. [in Russian]
17. Baughman RP, Lower EE. Medical therapy of sarcoidosis. Semin Respir Crit Care Med 2014; 35 (3): 391–406.
18. Judson MA. Corticosteroids in sarcoidosis. Rheum Dis Clin North Am 2016; 42 (1): 119–35.
19. Шмелев Е.И. Саркоидоз. Атмосфера: Пульмонология и аллергология. 2004; 4: 3–10. / Shmelev E.I. Sarkoidoz. Atmosfera: Pul'monologiia i allergologiia. 2004; 4: 3–10. [in Russian]
20. Wijsenbeek MS, Culver DA. Treatment of sarcoidosis. Clin Chest Med 2015; 36 (4): 751–67.
21. Liu Y, Qiu L, Wang Y et al. The circulating Treg/Th17 cell ratio is correlated with relapse and treatment response in pulmonary sarcoidosis patients after corticosteroid withdrawal. PLoS One 2016; 11 (2): e0148207.
22. Зайцев А.А., Крюков Е.В., Антипушина Д.Н. Саркоидоз: критерии и инструменты прогноза рецидивирующего течения. Практик. пульмонология. 2015; 2: 28–31. / Zaitsev A.A., Kriukov E.V., Antipushina D.N. Sarkoidoz: kriterii i instrumenty prognoza retsidiviruiushchego techeniia. Prakt. pul'monologiia. 2015; 2: 28–31. [in Russian]
23. Насонов Е.Л. 50 лет применения метотрексата в ревматологии. Рус. мед. журн. 2000; 8 (9): 372–5. [in Russian]
24. Isshiki T, Yamaguchi T, Yamada Y et al. Usefulness of low-dose methotrexate monotherapy for treating sarcoidosis. Intern Med 2013; 52 (24): 2727–32.

25. Cremers JP, Drent M, Bast A et al. Multinational evidence-based World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders recommendations for the use of methotrexate in sarcoidosis: integrating systematic literature research and expert opinion of sarcoidologists worldwide. Curr Opin Pulm Med 2013; 19 (5): 545–61.
26. Чучалин А.Г., Визель А.А., Илькович М.М. и др. Диагностика и лечение саркоидоза: резюме федеральных согласительных клинических рекомендаций. Часть 2: Диагностика, лечение, прогноз. Вестн. соврем. клин. медицины. 2014; 7 (5): 73–81. / Chast' 2: Diagnostika, lechenie, prognoz. Vestn. sovrem. klin. meditsiny. 2014; 7 (5): 73–81. [in Russian]
27. Antoniu SA. Targeting the TNF-alpha pathway in sarcoidosis. Exp Opin Ther Targets 2010; 14 (1): 21–9.
28. Визель А.А., Гурылева М.Э., Визель Е.А., Насретдинова Г.Р. Значение фактора некроза опухолей в патогенезе и лечении саркоидоза. Клини. медицина. 2003; 9: 4–7. / Vizeľ A.A., Guryleva M.E., Vizeľ E.A., Nasretdinova G.R. Znachenie faktora nekroza opukholei v patogeneze i lechenii sarkoidoza. Klin. meditsina. 2003; 9: 4–7. [in Russian]
29. Бородина Г.Л. Антицитокиновая терапия пентоксифиллином в виде монотерапии и в сочетании с глюкокортикостероидами при саркоидозе органов дыхания. Туберкулез и болезни легких. 2013; 8: 15–20. / Borodina G.L. Antitsitokinovaiia terapiia pentoksifillinom v vide monoterapii i v sochetanii s gliukokortikosteroi-dami pri sarkoidoze organov dykhaniiia. Tuberkulez i bolezni legkikh. 2013; 8: 15–20. [in Russian]
30. Boots AW, Drent M, Swennen EL et al. Antioxidant status associated with inflammation in sarcoidosis: a potential role for antioxidants. Respir Med 2009; 103 (3): 364–72.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Визель Александр Андреевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО Казанский ГМУ. E-mail: lordara@inbox.ru

Визель Ирина Юрьевна – канд. мед. наук, ассистент каф. фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО Казанский ГМУ. E-mail: tatpulmo@mail.ru

Применение глюкокортикоидов при обострении хронической обструктивной болезни легких

Н.А.Кароли[✉], А.П.Ребров

ГБОУ ВПО Саратовский государственный медицинский университет им. В.И.Разумовского Минздрава России. 410012, Россия, Саратовская область, Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – это прогрессирующее заболевание, характеризующееся высокой смертностью. Благодаря постоянно растущему социальному и экономическому бремени значительное внимание уделяется оптимальному ведению пациентов с ХОБЛ и связанных с ней обострений. В настоящее время глюкокортикоиды (ГК) остаются стандартом лечения для обострений ХОБЛ, что основано на их документированной эффективности в снижении выраженности бронхообструкции, улучшении газообмена (повышение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду и РаО₂), а также в уменьшении одышки, снижении сроков госпитализации и процента рецидивов в течение ближайших 30 дней. Пероральные ГК более предпочтительны, чем парентеральные, как в плане стоимости, так и простоты применения. Ингаляционные ГК могут применяться при нетяжелых обострениях ХОБЛ в качестве альтернативы системным стероидам, пока не будут получены данные других исследований. Несмотря на отсутствие крупных рандомизированных контролируемых исследований, имеющиеся данные поддерживают более короткий срок лечения ГК, чем ранее рекомендованный 10–14-дневный курс терапии. В частности, результаты недавно опубликованного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования свидетельствуют, что 5-дневный курс системных ГК демонстрировал не меньшую эффективность, чем традиционная 14-дневная схема лечения. Учитывая эти данные, вполне вероятно, многие пациенты необоснованно подвергаются негативному воздействию более продолжительного курса лечения ГК. Необходимо отметить, что в отношении применения ГК при обострениях ХОБЛ ряд вопросов так и остаются открытыми. Так, например, отсутствуют исследования по непосредственному сравнению разных ГК и режимов их применения у пациентов с разной тяжестью обострений ХОБЛ. **Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, обострение, глюкокортикоиды.

[✉]andreyrebrov@yandex.ru

Для цитирования: Кароли Н.А., Ребров А.П. Применение глюкокортикоидов при обострении хронической обструктивной болезни легких. Consilium Medicum. 2016; 18 (3): 59–64.

The use of corticosteroids in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease

N.A.Karoli[✉], A.P.Rebrov

Saratov State Medical University. 410012, Russian Federation, Saratovskaia oblast', Saratov, ul. Bol'shaia Kazach'ia, d. 112

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a progressive disease characterized by a high mortality rate. Due to the ever-growing social and economic burden, considerable attention is paid to the optimal management of patients with COPD and related exacerbations. Currently glucocorticoid (GC) remains the standard treatment for COPD exacerbations, that is based on their documented efficacy in reducing the severity of bronchial, improving gas exchange (increased forced expiratory volume in 1 second and РаО₂), as well as dyspnea, decreased hospital stays and the percentage relapse over the next 30 days. Oral GC preferred over parenteral, both in terms of cost and ease of use. Inhaled GC can be used in non-severe exacerbations of COPD as an alternative to systemic steroid until other studies will be obtained. Despite the absence of large randomized controlled studies, the available data support a shorter period of treatment GK than previously recommended by the 10–14-day course of therapy. In particular, the results of a recently published randomized, double-blind, placebo-controlled studies have shown that 5-day course of systemic GC showed no less effective than the traditional 14-day regimen. Given these data, it is likely many patients are unnecessarily exposed to the negative impact of a longer course of treatment GK. It should be noted that the application of the Civil Code in exacerbations of COPD, a number of issues still remain open. For example, there are no studies on the direct comparison of different modes of HA and their use in patients with varying severity of exacerbations of COPD. **Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, exacerbation, glucocorticoids. [✉]andreyrebrov@yandex.ru **For citation:** Karoli N.A., Rebrov A.P. The use of corticosteroids in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Consilium Medicum. 2016; 18 (3): 59–64.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из ведущих причин заболеваемости и смертности в современном обществе и представляет значительную экономическую и социальную проблему. За последние десятилетия отмечается рост заболеваемости и смертности от ХОБЛ в большинстве стран мира. Если в 1990 г. это заболевание занимало 6-е место среди причин смерти, в 2000 г. – 4-е, то к 2020 г. ожидается, что ХОБЛ будет находиться на 3-м месте среди основных причин смерти [1, 2].

ХОБЛ – заболевание, которое можно предупредить и лечить, характеризуется персистирующим ограничением скорости воздушного потока, которое обычно прогрессирует и связано с выраженным хроническим воспалительным ответом легких на действие патогенных частиц или газов. У ряда пациентов обострения и сопутствующие заболевания могут влиять на общую тяжесть ХОБЛ [3].

Социальное бремя болезни, ее распространенность, смертность от ХОБЛ, бесспорно, одна из актуальных проблем для российского здравоохранения. Сегодня эта болезнь диагностируется на стадиях инвалидизирующих

осложнений и высокой преждевременной смертности. В то же время кислородная терапия для гипоксемических пациентов и прекращение курения – единственные вмешательства, которые могут изменить естественную историю ХОБЛ. Основной причиной обращения больных ХОБЛ за медицинской помощью является развитие обострений заболевания, которые часто требуют не только назначения дополнительной терапии, но и госпитализации больных. Обострения ХОБЛ становятся причиной 13 млн обращений в год в США и определяют 31–68% всех затрат на ХОБЛ в США и Европе [4–6]. Развитие обострений заболевания является характерной чертой течения ХОБЛ, частота обострений прогрессивно увеличивается с нарастанием тяжести заболевания. В то же время взаимосвязь между частотой обострений ХОБЛ и объемом форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) окончательно не ясна, в последнее время предполагается возможная роль экстрапульмональных факторов в генезе воспалений. Частое развитие обострений у больных ХОБЛ приводит к более низкому качеству жизни и более быстрому прогрессированию заболевания. При стационарном лечении около 1/3 пациен-

Рекомендации по использованию системных ГК при обострениях ХОБЛ					
	Россия, 2014 г.	GOLD, 2013 г.; Китай, 2014 г.	ATS/ERS, 2011 г.	Великобритания, 2010 г.	Канада, 2008 г.
Препарат	Преднизолон	Преднизолон	Преднизон	Преднизолон	Преднизон или аналоги
Доза, мг	30–40	30–40	30–40	30	25–50
Длительность, дней	5–14	10–14	10–14	7–14	10–14

тов отмечают повторное возникновение симптомов в течение ближайших 14 дней после выписки, а в 17% случаев рецидив обострения является причиной госпитализации. Более того, тяжелое обострение заболевания – основная причина смерти больных ХОБЛ. У пациентов, имеющих 3 и более обострения ХОБЛ в год, отмечается более низкая пятилетняя выживаемость [4]. В новой редакции GOLD 2013 г. добавлено положение о том, что при наличии у пациента в предыдущем году даже одного обострения, приведшего к госпитализации (т.е. тяжелого обострения), больного необходимо относить к группе высокого риска.

Общепринятого определения обострения ХОБЛ на сегодняшний день пока нет. Рабочей группой специалистов США и Европы по болезням легких было предложено следующее определение: обострение ХОБЛ – это относительно длительное (не менее 24 ч) ухудшение состояния больного, по своей тяжести выходящее за пределы нормальной суточной вариабельности симптомов, характеризующееся острым началом и требующее изменения схемы обычной терапии [4]. Согласно определению GOLD (2013 г.): «Обострение ХОБЛ – это острое событие, характеризующееся ухудшением респираторных симптомов, которое выходит за рамки их обычных ежедневных колебаний и приводит к изменению режима используемой терапии».

Таким образом, обострения ХОБЛ связаны с очень существенными затратами здравоохранения, нарушениями качества жизни и пациентов и ведут к заметным ухудшениям легочной функции. Соответственно, предотвращение обострений ХОБЛ или уменьшение их тяжести должны иметь благоприятный клинический и экономический эффекты у больных.

За последние годы многочисленные исследования подтвердили важную роль воспаления дыхательных путей и паренхимы легких в патогенезе ХОБЛ, определяли центральную патогенетическую роль воспаления в развитии обострения ХОБЛ. Разные инфекционные и неинфекционные стимулы могут стимулировать воспалительный ответ, связанный с обострением ХОБЛ. В связи с этим рядом с интенсивной терапией бронхолитическими и антибактериальными препаратами при обострениях ХОБЛ показано применение терапии глюкокортикоидами (ГК). Несмотря на то, что эффективность глюкокортикоидной терапии в лечении обострений ХОБЛ не вызывает сомнений, оптимальный режим дозирования (доза и частота), выбор препарата, длительность терапии продолжают обсуждаться. Целью настоящего обзора литературы является обобщение опубликованных данных относительно эффективности, пути введения и оптимальной продолжительности терапии ГК у пациентов с обострением ХОБЛ.

Препарат и доза

Несмотря на то, что количество прямых сравнительных исследований по выбору ГК и их дозировке ограничено, все основные руководства рекомендуют низкие дозы пероральных ГК для лечения обострений ХОБЛ (см. таблицу) [6–8].

Международное руководство GOLD (2013 г.) рекомендует применение 30–40 мг преднизолона в течение 10–14 дней во время обострений ХОБЛ. Эти рекомендации находят отражение в других национальных руководствах. Например, в Великобритании также рекомендуют преднизо-

лон 30 мг ежедневно в течение 7–14 дней. Канадское торакальное общество рекомендует 25–50 мг преднизолона или эквивалентной дозы, в течение 10–14 дней для пациентов с умеренным или тяжелым обострением. Все эти рекомендации основаны на результатах нескольких небольших исследований, позволяющих оценить эффективность низких доз ГК при обострении ХОБЛ [6, 9]. В одном из последних опубликованных метаанализов были проанализированы данные 12 исследований (1172 пациента) [9]. Результаты метаанализа свидетельствуют об отсутствии преимуществ высоких доз системных ГК перед низкими дозами (30–80 мг) в лечении пациентов с обострениями ХОБЛ.

Несмотря на это, по результатам опубликованного в 2014 г. фармакоэпидемиологического исследования (17239 пациентов) 64% больных, обратившихся за неотложной помощью с обострением ХОБЛ, получали высокие дозы ГК [10]. При этом необходимо отметить, что высокими дозами в данной работе считалась доза метилпреднизолона более 240 мг/сут.

Эффективность и безопасность системных ГК

Опубликованный метаанализ 16 исследований (n=1787) продемонстрировал, что применение системных ГК значительно уменьшает риск неудачи лечения (отношение шансов – ОШ 0,48, доверительный интервал – 95% ДИ 0,35–0,67) и рецидива (относительный риск – ОР 0,78, 95% ДИ 0,63–0,97) в течение 30 дней наблюдения при обострении ХОБЛ [11]. Кроме того, использование системных ГК способствует более быстрому восстановлению функции легких [достоверное увеличение ОФВ₁ в среднем на 140 мл (95% ДИ 90–200 мл) за 72 ч в сравнении с плацебо], тем самым снижая длительность пребывания пациента в стационаре (-1,22 дня, 95% ДИ от -2,26 до -0,18). Применение системных ГК существенно не влияет на смертность, но и не увеличивает вероятность неблагоприятного события (ОР 2,33, 95% ДИ 1,60–3,40). Аналогичные данные были получены в метаанализе, опубликованном в 2014 г. [5].

Необходимо отметить, что большинство исследований в отношении применения ГК при обострении ХОБЛ не включали тяжелых пациентов, госпитализированных в реанимационные отделения и нуждающихся в респираторной поддержке. Рекомендации по применению системных ГК у этой группы пациентов основывались на экстраполяции данных, полученных у менее тяжелых больных [5]. В 2014 г. были опубликованы результаты метаанализа 12 клинических исследований применения системных ГК у больных ХОБЛ, госпитализированных в отделения реанимации (1331 пациент) [5]. Анализ показал разную эффективность системных ГК у реанимационных пациентов и у менее тяжелых больных. В подгруппе пациентов, госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), отмечен незначительный эффект (ОШ 1,34, 95% ДИ 0,61–2,95; *p*=0,46), в то время как у нерезанимационных больных эффект был значительный (ОШ 1,87, 95% ДИ 1,18–2,99; *p*=0,01). Результаты эффективности ГК среди пациентов, лечившихся в ОРИТ, не зависели от того, проводилась ли больным интубация трахеи (ОР 1,85, 95% ДИ 0,14–23,34; *p*=0,63) или использовалась неинвазивная вентиляция (ОР 4,88, 95% ДИ 0,31–75,81; *p*=0,25). Не выявлено влияния ГК на уровень смертности (ОР 1,07, 95% ДИ 0,67–1,71; *p*=0,77). В то же время частота неблагоприятных событий значительно возрастала на фоне при-

менения ГК (ОР 2,36, 95% ДИ 1,67–3,33; *p*<0,0001). В частности, лечение системными ГК значительно увеличивало риск гипергликемических эпизодов, требующих начала или изменения инсулинотерапии (ОР 2,96, 95% ДИ 1,69–5; *p*<0,0001).

Имеются указания, что эффективность системных ГК выше у пациентов с обострением ХОБЛ, имеющих уровень эозинофилов периферической крови 2% и более [11]. Так, по объединенным данным двух исследований, число неудач лечения обострения у больных с уровнем 2% и более составляет 66% в группе, не получавшей преднизолон, и 11% – в группе пациентов, получавших преднизолон.

Таким образом, по данным клинических исследований, посвященных обострениям ХОБЛ, потребовавших госпитализации пациентов в стационар, системные ГК сокращают время наступления ремиссии, улучшают функцию легких (ОФВ₁) и уменьшают гипоксемию (РаО₂), а также могут уменьшить риск раннего рецидива и неудачи лечения, снизить длительность и стоимость пребывания в стационаре, частоту необходимости в инвазивной вентиляции [5, 7, 10, 11]. Полученные данные касаются прежде всего пациентов с менее тяжелым обострением ХОБЛ и не распространяются на случаи тяжелого обострения, требующего респираторной поддержки.

Системные ГК не влияют на смертность, связанную с обострением ХОБЛ, и ассоциируются с известными побочными эффектами, прежде всего с повышением частоты гипергликемии [5, 12, 13]. Имеются данные, что 3 и более курса системных ГК в течение 1 года повышают риск новых случаев диабета в 1,36 раза [14]. В то же время необходимо отметить, что в ряде проведенных исследований, в которых были получены данные о более высокой частоте гипергликемии на фоне терапии системными ГК, чаще выявлялись больные с предшествующим диабетом [6]. В опубликованном в 2014 г. исследовании выявлено отсутствие достоверного повышения уровня гликированного гемоглобина у больных с диабетом типа 2 и обострением ХОБЛ [15].

Помимо гипергликемии системные ГК оказывают и другие, в частности эндокринные, неврологические, психические, офтальмологические и желудочно-кишечные побочные эффекты. Существует влияние на опорно-двигательный аппарат, обмен веществ и электролитный баланс. При этом отмечено, что дозировка и длительность терапии определяют риск развития этих нежелательных явлений [16]. Для большинства побочных эффектов точная дозировка ГК, вызывающая их, не определена. Такие нежелательные реакции, как задержка жидкости, гипертензия и сердечная недостаточность, могут возникнуть непосредственно после начала лечения преднизолоном. Психические расстройства, такие как депрессия, мания, тревога и психоз, могут возникнуть в течение 1-й недели [17]. Даже краткосрочные, низкие дозы системных ГК повышают риск развития надпочечниковой недостаточности [18]. Известным долгосрочным осложнением является остеопороз [19, 20]. Многие пациенты с ХОБЛ получают лечение преднизолоном несколько раз в год. Кумулятивная доза ГК тесно коррелирует с риском развития перелома позвонков из-за потери минеральной плотности костной ткани [20]. Именно поэтому в условиях сопоставимой эффективности ГК в низких и высоких дозах при обострениях ХОБЛ предпочтительнее их использовать в низких дозах.

Длительность терапии

Имеется ограниченное количество клинических исследований, которые были проведены в попытке определить оптимальную продолжительность применения ГК в лечении обострений ХОБЛ. В одном из таких исследований сравнивалась эффективность разной продолжительности глюкокортикоидной терапии в уменьшении обструкции и улучшении газообмена, облегчении симптомов и

предотвращении рецидивов у пациентов с обострением ХОБЛ (n=36) [21]. Пациенты с тяжелой ХОБЛ были рандомизированы для получения метилпреднизолона внутривенно в течение 3 дней или 10 дней. Все пациенты были госпитализированы на период не менее 10 дней, получили высокие дозы ингаляционных β-агонистов, ипратропиум, теофиллин. Хотя ОФВ₁ у пациентов обеих групп лечения значительно возросла от исходного уровня, увеличение ОФВ₁ у больных группы 10-дневного лечения было значительно выше аналогичного показателя у пациентов группы 3-дневной терапии (236 мл и 68 мл соответственно; *p*=0,019). По сравнению с исходными показателями наблюдалось значительное клиническое улучшение у пациентов обеих групп лечения. В то же время симптомы, связанные с обострением ХОБЛ, были менее выражены у больных группы 10-дневной терапии по сравнению с пациентами группы 3-дневного лечения (*p*=0,009). Не было отмечено различий в частоте рецидивов между двумя группами больных при наблюдении 6 мес (35% в группе 3-дневного лечения и 29% в группе 10-дневной терапии). Не отмечено существенных различий в уровне гипергликемии между двумя группами лечения. Однако у одного пациента в группе десятидневной терапии развился глюкокортикоидсвязанный психоз.

Учитывая данные, которые свидетельствуют, что результаты лечения при применении коротких курсов системных ГК сопоставимы с эффективностью более продолжительных курсов лечения обострений ХОБЛ, было проведено рандомизированное исследование REDUCE по сравнению результатов коротких и продленных курсов системных ГК [22]. Все пациенты с обострением ХОБЛ получили однократную внутривенную инфузию метилпреднизолона, после чего были рандомизированы на применение перорального преднизона 1 раз в день в течение 5 дней (n=155) или 14 дней (n=156). В дополнение к системным ГК все пациенты получали ингаляционные β₂-агонисты 2 раза в день, тиотропий 1 раз в день и ингаляционные ГК 2 раза в день на протяжении всего исследования. Все пациенты получали антибиотик широкого спектра действия в течение 7 дней и по мере необходимости пользовались короткодействующими бронхолитиками через небулайзер. Оценка проводилась ежедневно в период стационарного лечения и на 6, 15, 30, 90, 180-й дни после выписки из стационара. Первичной конечной точкой было время до следующего обострения ХОБЛ в течение последующих 6 мес. Вторичные конечные точки включали смертность от всех причин, изменение в ОФВ₁, кумулятивные дозы ГК, клиническую эффективность.

Большинство участников исследования имели ХОБЛ IV стадии (52,1%), средний ОФВ₁ составлял 31,5% от должного. Длительность обострения достоверно не отличались у пациентов с 5-дневным и 14-дневным курсом системных ГК. У 56 (35,9%) пациентов с коротким курсом развилось обострение в ближайшие 6 мес, что было сопоставимо с больными 14-дневной группы лечения (57 больных – 36,8%). У пациентов с повторным обострением время до его развития составило 43,5 дня в 5-дневной группе лечения и 29 дней в 14-дневной группе терапии. Общая выживаемость не отличалась между 2 группами лечения, не возникла потребность в механической вентиляции легких во время госпитализации. Облегчение одышки и улучшение качества жизни пациента происходило в течение первых 5 дней лечения, и существенно не различалось между 2 группами пациентов. У больных, рандомизированных в группу получения краткосрочной терапии ГК, длительность пребывания в стационаре была значимо меньше (медиана продолжительности пребывания в стационаре 8 дней, 95% ДИ 7–9 дней) по сравнению с пациентами, получавшими стандартное лечение системными ГК (медиана продолжительности пребывания в стационаре

9 дней, 95% ДИ 8–10 дней; $p=0,04$). ОФВ₁ значительно улучшилось к 6-му дню и оставалось стабильным в обеих группах. Хотя больные в группе 14-дневной терапии получили значительно более высокую кумулятивную дозу системных ГК, чем пациенты в группе 5-дневной терапии (560 и 379 мг соответственно, $p<0,001$), побочные явления в обеих группах не различались. Появление впервые или ухудшение гипергликемии наблюдалось у 74 (56,9%) пациентов в группе краткосрочной терапии и у 74 (57,4%) больных в группе 14-дневного лечения. Артериальная гипертензия впервые развилась или ухудшилась у 15 (11,6%) пациентов в группе 5-дневной терапии и у 23 (17,8%) больных в группе 14-дневного лечения ($p=0,22$). Риск серьезных инфекционных осложнений также был несколько выше в группе пациентов, получавших системные ГК в течение 8 нед, чем у больных в группе 14-дневной терапии и плацебо (13,8, 1,2, и 3,6% соответственно) [6, 23].

Системный обзор, в котором проводили анализ результатов пяти исследований (519 больных), не выявил достоверных различий между коротким (7 дней и менее) и длительным (более 7 дней) курсами терапии обострений ХОБЛ по таким показателям, как длительность госпитализации, неудачи лечения, ОФВ₁ при выписке, время до следующего обострения [24].

Способ введения

Текущие рекомендации по ведению ХОБЛ предлагают использовать низкие дозы пероральных ГК для лечения обострений. Пероральные ГК имеют хорошую биодоступность (обычно более 85%), простое применение и низкую стоимость. Несмотря на доказательства эффективности пероральных ГК по сравнению с плацебо и рекомендации существующих руководств, внутривенные ГК по-прежнему регулярно используются для лечения обострений ХОБЛ. Исследования, сравнивающие внутривенный и пероральный способ применения ГК при бронхиальной астме, рекомендуют использование пероральных стероидов. В настоящее время существует ограниченное число исследований, сравнивающих внутривенный и пероральный режимы применения ГК.

В одном из проведенных исследований были рандомизированы 435 пациентов, госпитализированных по поводу обострения ХОБЛ [25]. Больные получали преднизолон перорально (60 мг) или в эквивалентной дозе внутривенно 1 раз в сутки. После 5-го дня проводилось постепенное снижение дозы ГК. Все больные были старше 40 лет с минимум 10-летним стажем курения. Необходимо отметить, что в исследование не включались больные с тяжелым обострением, имеющие признаки дыхательной недостаточности (рН артериальной крови менее 7,26 или $\text{PaCO}_2 > 9,3$ кПа). В группе внутривенного введения доля пациентов с неудачей лечения (смертность от всех причин, реанимация, повторная госпитализация из-за ХОБЛ, необходимость интенсификации терапии) составила 61,7% по сравнению с 56,3% в группе перорального приема преднизолона. Вторичные конечные точки (ОФВ₁, качество жизни, длительность госпитализации) были сопоставимы между двумя группами. Таким образом, исследование подтверждает преимущество использования пероральных ГК при обострениях ХОБЛ. Эти данные были в дальнейшем поддержаны результатами исследований у пациентов с бронхиальной астмой, в которых было продемонстрировано отсутствие преимуществ парентеральных ГК перед пероральными. В то же время проведенное исследование не отвечает на вопрос о возможном преимуществе высоких доз внутривенных ГК перед низкими дозами пероральных ГК, а также о возможности экстраполяции полученных результатов для больных с тяжелыми обострениями ХОБЛ, которые были исключены из исследования на этапе скрининга.

Другое большое наблюдательное исследование включало данные из 414 больниц США, в которых проанализированы данные о разных режимах применения ГК у 79 985 пациентов, госпитализированных с обострением ХОБЛ [26]. Пациенты получали низкие дозы пероральных ГК (20–80 мг преднизона ежедневно) или высокие дозы внутривенных ГК (120–180 мг преднизона ежедневно) в качестве начальной терапии (1–2-й день госпитализации). 92% (73 765) пациентов получали инициальную терапию парентеральными ГК, в то время как лишь 8% (6220) больных получали пероральные ГК. Средняя суммарная доза парентеральных ГК в течение первых 2 дней составила 600 мг преднизона внутривенно и 60 мг перорально. Использование пероральных ГК показало сопоставимые по эффективности с парентеральными ГК результаты лечения (первичная точка – число неудач лечения), но было ассоциировано со снижением больничных расходов и с меньшей продолжительностью стационарного лечения. Ограничениями данного исследования являются его наблюдательный дизайн, а также исключение тяжелых пациентов, госпитализированных в реанимацию, что ограничивает применение результатов у этой категории больных.

Таким образом, результаты проведенных исследований, данные о высокой биодоступности ГК, обширные данные об эффективности ГК при обострениях бронхиальной астмы представили доказательства преимуществ использования низких доз пероральных ГК для лечения пациентов, госпитализированных с обострением ХОБЛ (за исключением госпитализированных в реанимационное отделение).

Ингаляционные ГК

Хотя низкие дозы пероральных ГК рекомендуются для лечения обострений ХОБЛ, системная биодоступность может ассоциироваться со значительными побочными эффектами. Негативные эффекты, такие как артериальная гипертензия, гипергликемия, миопатия, остеопороз, истончение кожи, образование заднекапсулярной катаракты, нарушения липидного обмена, больше, чем любые другие факторы, связаны с кумулятивной дозой ГК. В связи с этим особую озабоченность вызывают пациенты с частыми обострениями, поскольку они получают многократные курсы лечения ГК и часто более высокие дозы препарата для контроля обострений [27].

В отличие от системных ГК введение ГК через небулайзер отличается минимальной биодоступностью, незначительной системной абсорбцией и минимальным количеством системных побочных эффектов [27]. Кроме того, ингаляционные ГК обладают высоким уровнем местной противовоспалительной активности [27–30]. В настоящее время рекомендации GOLD предлагают использовать будесонид через небулайзер в качестве альтернативы пероральным ГК в лечении обострений ХОБЛ. Указывается, что 8 мг будесонида через небулайзер эквивалентны 40 мг орального преднизолона [8].

Результаты первого двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования эффективности будесонида через небулайзер в сравнении с применением перорального преднизолона и плацебо были опубликованы в 2002 г. [30]. В исследование были включены 199 пациентов, госпитализированных в связи с обострением ХОБЛ. Пациенты были рандомизированы в одну из 3 групп лечения:

- 1) будесонид через небулайзер 2 мг каждые 6 ч в течение 72 ч (+ таблетки плацебо), затем ингаляции будесонида 2 мг в течение 7 дней;
- 2) преднизолон 30 мг перорально каждые 12 ч (+ плацебо через небулайзер), затем преднизолон 30 мг перорально ежедневно в течение 7 дней;
- 3) группа плацебо.

Всем пациентам назначали тербуталин или сальбутамол/ипратропиум через небулайзер, а также антибиотики и кислород.

Первичной конечной точкой было изменение постбронходилатационного ОФВ₁ через 72 ч. Положительный результат определялся как увеличение ОФВ₁ не менее 0,15 л и снижение PaCO_2 не менее 5 мм рт. ст. Среднее изменение ОФВ₁ через 72 ч было больше у пациентов в группах активного лечения по сравнению больными в группе плацебо: будесонид в сравнении с плацебо 0,10 л (0,02–0,18 л), преднизолон по сравнению с плацебо 0,16 л (0,08–0,24 л). Разница в ОФВ₁ (–0,06 л) у пациентов в группах применения будесонида и преднизолона была незначительной (от –0,14 до 0,02 л). Частота нежелательных явлений была сопоставима во всех трех группах. Как и ожидалось, на фоне приема преднизолона отмечено больше пациентов, у которых развилась гипергликемия ($n=7$), чем среди пациентов, получавших будесонид ($n=1$). Таким образом, результаты исследования демонстрируют сопоставимую эффективность перорального преднизолона и будесонида через небулайзер по влиянию на бронхиальную обструкцию у пациентов с обострением ХОБЛ.

В работе Н. Gunen и соавт. (2007 г.) также оценивали эффективность будесонида через небулайзер в качестве альтернативы системным ГК [19]. В данном проспективном исследовании пациенты были рандомизированы в 3 группы: пациенты 1-й группы получали стандартную бронхорасширяющую терапию (СБТ), пациенты 2-й – 40 мг преднизолона + СБТ; пациенты 3-й группы – 1500 мкг будесонида через небулайзер + СБТ. Аналогично результатам предыдущего исследования, эффективность терапии во 2 и 3-й группах была сопоставима (оценивали результаты спирометрии и изменение газов артериальной крови). Однако пациенты, получавшие системные ГК, имели достоверно более значимое увеличение уровня гликемии.

Хотя руководство GOLD в настоящее время допускает использование будесонида через небулайзер в качестве альтернативы (хотя и более дорогостоящей) применения системным ГК при обострении ХОБЛ, необходимы более крупные исследования, чтобы подтвердить их долгосрочную эффективность, оценить оптимальный препарат и дозы.

Выводы

ХОБЛ – это прогрессирующее заболевание, характеризующееся высокой смертностью. Благодаря постоянно растущему социальному и экономическому бремени значительное внимание уделяется оптимальному ведению пациентов с ХОБЛ и связанных с ней обострений. В настоящее время ГК остаются стандартом лечения для обострений ХОБЛ, что основано на их документированной эффективности в снижении выраженности бронхообструкции, улучшении газообмена (повышение ОФВ₁ и PaO_2), уменьшении одышки, снижении сроков госпитализации и процента рецидивов в течение ближайших 30 дней. Пероральные ГК являются более предпочтительными, чем парентеральные, как в плане стоимости, так и простоты применения. Ингаляционные ГК могут применяться при нетяжелых обострениях ХОБЛ в качестве альтернативы системным ГК, пока не будут получены данные других исследований.

Несмотря на отсутствие крупных рандомизированных контролируемых исследований, имеющиеся в настоящее время данные поддерживают более короткий срок лечения ГК, чем ранее рекомендованный 10–14-дневный курс терапии. В частности, недавно опубликованное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование показало, что 5-дневный курс системных ГК демонстрировал не меньшую эффективность, чем традиционная 14-дневная схема лечения [22]. Учитывая эти дан-

ные, вполне вероятно, многие пациенты необоснованно подвергаются негативному влиянию более продолжительного курса лечения ГК.

Необходимо отметить, что в отношении применения ГК при обострениях ХОБЛ ряд вопросов так и остаются открытыми. Так, например, отсутствуют исследования по непосредственному сравнению разных ГК и режимов их применения у пациентов с разной тяжестью обострений ХОБЛ.

Литература/References

1. Sin DD, Anthonisen NR, Soriano JB, Agusti AG. Mortality in COPD: role of comorbidities. *Eur Respir J* 2006; 28: 1245–57.
2. Lopez AD, Shibuya K, Rao C et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur Respir J* 2006; 27: 397–412.
3. Global Strategy for diagnosis, management and prevention of COPD. Scientific information and recommendations for COPD programs. Updated 2013. http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2013Feb13.pdf
4. Celli BR, Barnes PJ. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *ERJ* 2007; 29: 1224–38.
5. Abroug F, Ouane I, Abroug S et al. Systemic corticosteroids in acute exacerbation of COPD: a meta-analysis of controlled studies with emphasis on ICU patients. *Ann Intensive Care* 2014; 26 (4): 32.
6. Woods JA, Wheeler JS, Finch CK, Pinner NA. Corticosteroids in the treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014; 9: 421–30.
7. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. 2014; <http://pulmonology.ru/publications/guide.php> / Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu khronicheskoi obstruktivnoi bolezni legkikh. 2014; <http://pulmonology.ru/publications/guide.php> / [in Russian]
8. Cai BQ, Cai SX, Chen RC et al. Expert consensus on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in the People's Republic of China. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014; 9: 381–95. doi: 10.2147/COPD.S58454. eCollection 2014. Review.
9. Cheng T, Gong Y, Guo Y et al. Systemic corticosteroid for COPD exacerbations, whether the higher dose is better? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Respir J* 2013; 7 (4): 305–18. doi: 10.1111/crj.12008. Epub 2012 Nov 28. Review.
10. Kiser TH, Allen RR, Valuck RJ et al. Outcomes associated with corticosteroid dosage in critically ill patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189 (9): 1052–64.
11. Bafadhel M, Davies L, Calverley PM et al. Blood eosinophil guided prednisolone therapy for exacerbations of COPD: a further analysis. *Eur Respir J* 2014; 44 (3): 789–91. doi: 10.1183/09031936.00062614.
12. Walters JA, Tan DJ, White CJ et al. Systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 9: CD001288. doi: 10.1002/14651858.CD001288.pub4. Review.
13. Singh JM, Palda VA, Stanbrook MB, Chapman KR. Corticosteroid therapy for patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Arch Intern Med* 2002; 162: 2527–36.
14. Clore JN, Thurby-Hay L. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. *Endocr Pract* 2009; 15: 469–74.
15. Habib G, Dar-Esaif Y, Bishara H et al. The impact of corticosteroid treatment on hemoglobin A1C levels among patients with type-2 diabetes with chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. *Respir Med* 2014; 108 (11): 1641–6.
16. Vondracek S, Hemstreet BA. Retrospective evaluation of systemic corticosteroids for the management of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Helath Syst Pharm* 2006; 63: 645–52.
17. Warrington TP, Bostwick JM. Psychiatric Adverse Effects of Corticosteroids. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 1361–7.
18. Schuetz P, Christ-Crain M, Schild U et al. Effect of a 14-day course of systemic corticosteroids on the hypothalamic pituitary-adrenal-axis in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Pulm Med* 2008; 8: 1.
19. Buchman AL. Side Effects of Corticosteroid Therapy. *J Clin Gastroenterol* 2001; 33: 289–94.
20. Schuets P, Leuppi JD, Tamm M et al. Short versus conventional term glucocorticoid therapy in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Swiss Med Wkly* 2010; 140: w13109
21. Sayiner A, Aytumur ZA, Cirit M, Unsai I. Systemic glucocorticoids in severe exacerbations of COPD. *Chest* 2001; 119: 726–30.

22. Leuppi JD, Schuetz P, Bingisser R et al. Short-term vs conventional glucocorticoid therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: the REDUCE randomized clinical trial. JAMA 2013; 309: 2223–31.

23. Niewoehner DE, Erbland ML, Deupree RH et al. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group. N Engl J Med 1999; 340: 1941–7.

24. Walters JA, Tan DJ, White CJ, Wood-Baker R. Different durations of corticosteroid therapy for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2014; 12: CD006897. doi: 10.1002/14651858.CD006897.pub3. Review.

25. de Jong YP, Uil SM, Grotjohan HP et al. Oral or IV prednisolone in the treatment of COPD exacerbations: a randomized, controlled, double-blind study. Chest 2007; 132: 1741–7.

26. National Institute for Health and Care Excellence. Chronic obstructive pulmonary disease: Management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care (partial update). 2010. <http://guidance.nice.org.uk/cg101>. Accessed March 17, 2014.

27. Gunen H, Hacıevliyagil SS, Yetkin O et al. The role of nebulised budesonide in the treatment of exacerbations of COPD. Eur Respir J 2007; 29: 660–7.

28. Johansson SA, Andersson KE, Brattsand R et al. Topical and systemic glucocorticoid potencies of budesonide, beclomethasone dipropionate and prednisolone in man. Eur J Respir Dis (Suppl.) 1982; 122: 74–82.

29. Brogden RN, McTavish D. Budesonide: an updated review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in asthma and rhinitis. Drugs 1992; 44: 375–407.

30. Maltais F, Ostinelli J, Borbeau J et al. Comparison of nebulized budesonide and oral prednisolone with placebo in the treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease; a randomized controlled trial. Am J Respir Crit Care Med 2002; 165: 698–703.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Кароли Нина Анатольевна — д-р мед наук, проф. каф. госпитальной терапии лечебного фак. ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского. E-mail: e-mail andreyrebrov@yandex.ru

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

Предупреждение инфекционных потерь: стратегия и тактика вакцинопрофилактики респираторных инфекций при хронических заболеваниях

М.П.Костинов¹, А.Д.Протасов², Д.А.Благовидов¹, А.Д.Шмитько^{✉1}, А.А.Тарасова³, А.П.Черданцев⁴, Е.А.Хромова¹, С.В.Кажарова¹, В.Б.Полищук¹, А.А.Рыжов¹

¹ФГБНУ Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова. 105064, Россия, Москва, пер. Малый Казенный, д. 5А;

²ГБОУ ВПО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России. 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89;

³ГБОУ ВПО Нижегородская государственная медицинская академия Минздрава России. 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1;

⁴ФГБОУ ВПО Ульяновский государственный университет. 432002, Россия, Ульяновск, ул. Радищева, д. 42

Приведены международные и отечественные рекомендации по вакцинации против гриппа и пневмококковой инфекции пациентов с хроническими заболеваниями различных органов и систем. Показано, что вакцинация против указанных инфекций безопасна, клинически и иммунологически эффективна. Представлены предварительные результаты исследования новых вакцин против синегнойной инфекции у пациентов с муковисцидозом и раскрыты механизмы иммунного ответа на конъюгированную пневмококковую вакцину у больных с хронической обструктивной болезнью легких. Приведены результаты применения субъединичных иммуноадывантных вакцин против гриппа при вакцинации иммунокомпрометированных пациентов, беременных, проведена оценка их иммуногенности и безопасности.

Ключевые слова: грипп, пневмококк, вакцины, хроническая обструктивная болезнь легких, ревматические заболевания, сахарный диабет, хронические заболевания почек, муковисцидоз, беременность.

✉violadellanna@gmail.com

Для цитирования: Костинов М.П., Протасов А.Д., Благовидов Д.А. и др. Предупреждение инфекционных потерь: стратегия и тактика вакцинопрофилактики респираторных инфекций при хронических заболеваниях. Consilium Medicum. 2016; 18 (3): 65–69.

Prevention of infectious losses: strategy and tactics vaccination of respiratory infections in chronic diseases

M.P.Kostinov¹, A.D.Protasov², D.A.Blagovidov¹, A.D.Shmitko^{✉1}, A.A.Tarasova³, A.P.Cherdantsev⁴, E.A.Khromova¹, S.V.Kazharova¹, V.B.Polishchuk¹, A.A.Ryzhov¹

¹I.I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera. 105064, Russian Federation, Moscow, Malyi Kazennyi per., d. 5A;

²Samara State Medical University. 443099, Russian Federation, Samara, ul. Chapaevskaia, d. 89;

³Nizhny Novgorod State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation. 603005, Russian Federation, Nizhny Novgorod, pl. Minina I Pozharskogo, d. 10/1;

⁴Ulyanovsk State University. 432002, Russian Federation, Ulyanovsk, ul. Radishcheva, d. 42

Presents international and national guidelines for influenza vaccination and pneumococcal infections in patients with chronic diseases of various organs and systems. It has been shown that vaccination against these infections is safe, clinically and immunologically effective. The preliminary results of research into new vaccines against *Pseudomonas aeruginosa* infections in patients with cystic fibrosis and revealed the mechanisms of the immune response to the conjugated pneumococcal vaccine in patients with chronic obstructive pulmonary disease. The results of the application of immunoenhancing subunit influenza vaccines in vaccination of immunocompromised patients, pregnant women, evaluated the immunogenicity and safety.

Key words: influenza, pneumococcal vaccines, chronic obstructive pulmonary disease, rheumatic disease, diabetes, chronic kidney disease, cystic fibrosis, pregnancy.

✉violadellanna@gmail.com

For citation: Kostinov M.P., Protasov A.D., Blagovidov D.A. et al. Prevention of infectious losses: strategy and tactics vaccination of respiratory infections in chronic diseases. Consilium Medicum. 2016; 18 (3): 65–69.

Стратегией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по гриппу на современном этапе является продолжение развития плана действий, принятого в препандемическую эпоху, а именно: разработка новых технологий производства вакцин; поиск новых адывантных систем и технологических решений, позволяющих снизить содержание вирусных гемагглютининов в одной прививочной дозе и усилить поствакцинальный иммунный ответ в короткие сроки. Это особенно важно в случае распространения нового пандемического штамма с целью производства и поставки вакцины в кратчайшие сроки. Долгосрочной целью стратегии ВОЗ служит разработка универсальной вакцины, формирующей иммунный ответ ко всем вариантам вируса гриппа вне зависимости от антигенного дрейфа [1].

В настоящее время определена следующая позиция ВОЗ в отношении приоритета применения вакцин против гриппа: вакцинация беременных, детей первого года жизни, пациентов с хроническими заболеваниями и лиц пожилого возраста; наравне с этим остается в силе вакцинация и других групп населения. Важно отметить, что необходимым мероприятием также является вакцинация на-

селения против пневмококковой инфекции в качестве профилактики вторичных бактериальных инфекций, часто возникающих на фоне гриппа [1].

Выполнение Глобального плана ВОЗ по иммунизации населения (Global Vaccine Action Plan 2011–2020) показало возможность значительного снижения заболеваемости и летальности среди населения после внедрения новых вакцин, на примере применения вакцин против гемофильной b- и пневмококковой инфекции у детей первых 5 лет жизни; вакцинация беременных против гриппа оказала существенное влияние на заболеваемость и смертность новорожденных от гриппа [2].

Важно отметить, что позиция ВОЗ, ЕМА (Европейское агентство по лекарственным средствам), CDC (Центры США по контролю и профилактике заболеваний) в отношении пневмококковых вакцин является следующей: вакцинацию против пневмококковой инфекции следует начинать с пневмококковой конъюгированной вакцины; вакцинации подлежат все дети первых 2 лет жизни и взрослые 65 лет и старше, взрослые из групп высокого риска, при этом полисахаридная поливалентная пневмококковая вакцина (Пневмо 23) также используется в каче-

стве дополнения для получения иммунного ответа после первичной иммунизации, проведенной одной из пневмококковых конъюгированных вакцин [3–6].

Особое внимание по применению пневмококковых вакцин придется группам риска: больным с аутоиммунными ревматоидными заболеваниями, пациентам с сахарным диабетом (СД), стаж заболевания которых равен 2 годам или более, больным бронхиальной астмой (БА), пациентам с хронической сердечно-сосудистой недостаточностью, больным с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) [7–11].

Национальный календарь профилактических прививок Российской Федерации предусматривает вакцинацию и ревакцинацию против пневмококка детей в возрасте 2–4,5–15 мес. Вакцинация против гриппа в рамках Национального календаря профилактических прививок РФ показана учащимся 1–11-го классов; студентам высших профессиональных и средних профессиональных учебных заведений; взрослым, работающим по отдельным профессиям и должностям (работникам медицинских и образовательных учреждений, транспорта, коммунальной сферы и др.). Новым дополнением, начиная с 2014 г., является вакцинация против гриппа детей с 6 мес, беременных; взрослых старше 60 лет; лиц, подлежащих призыву на военную службу; лиц с хроническими заболеваниями легких, сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), метаболическими нарушениями и ожирением [12].

В Календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям с 2014 г. также включена вакцинация против пневмококковой инфекции детей старше 2 лет, взрослых из групп риска, а также лиц, подлежащих призыву на военную службу [12].

С целью реализации мероприятий по сокращению смертности от болезней органов дыхания в РФ в 2015 г. был разработан план по профилактике респираторных инфекций путем иммунизации населения от гриппа, в первую очередь в группах риска (доля лиц, вакцинированных против гриппа из групп риска, – 30%), и иммунизации населения против пневмококковой инфекции, также в первую очередь в группах риска (доля лиц, вакцинированных против пневмококковой инфекции из групп риска, – 10%) [13].

Аналогичные мероприятия, направленные на профилактику возникновения респираторных инфекций среди пациентов с ССЗ, в РФ в 2015 г. предусматривали охват прививками против гриппа не менее 80% граждан старше 60 лет (около 30 млн человек) и не менее 60% граждан старше 65 лет (около 12 млн человек), также имеющих хронические заболевания сердца и легких, прививками против пневмококковой инфекции [13].

На селекторном совещании МЗ РФ от 8 апреля 2015 г. министр еще раз подчеркнул, что вакцинация вышеуказанных контингентов населения должна обеспечиваться за счет средств регионов или внебюджетных источников; Росздравнадзору дано поручение осуществлять контроль за организацией медицинской помощи по указанным приоритетным направлениям [14].

В систему мониторинга реализации мероприятий по снижению смертности от основных причин в 2015 г. (Федеральный фонд ОМС МЗ РФ от 26 мая 2015 г.) внедрена система курации субъектов РФ, в которой установлены 19 ключевых (сигнальных) индикаторов. Из них два ключевых индикатора (8 и 9) учитывают процент населения субъекта РФ, вакцинированных против гриппа (целевые значения показателей – 30%), и процент населения субъекта РФ, привитых против пневмококковой инфекции (целевые значения показателей – 10%) [15].

Несмотря на существование различных регламентированных документов по определению стратегии вакцинации против респираторных инфекций, особенно пациентов с различными отклонениями в состоянии здоровья,

реализация их на практике не осуществляется в полном масштабе. Во многом это происходит из-за слабой информированности врачей о существующих клинических рекомендациях, как международного уровня, так и принятых в РФ, вследствие чего возникает их недостаточная подготовленность в вопросах профилактической медицины. На современном этапе врач имеет свободный доступ к множеству образовательных ресурсов для самообразования и совершенствования практических навыков и должен пользоваться всеми предоставляемыми возможностями. Конечно, нельзя оставить без внимания состояние по обеспечению необходимыми вакцинными препаратами, особенно пневмококковой вакциной, пациентов старше 2 лет и взрослых, напрямую связанное с охватом вакцинацией приоритетных групп населения с нарушенным состоянием здоровья. Устранение вышеуказанных проблем позволит достичь полноценного охвата вакцинацией населения и значительного снижения возникновения осложнений и летальности от респираторных инфекций.

Следует отметить, что наиболее изученной и активно применяемой на практике является вакцинопрофилактика респираторных инфекций у пациентов с бронхолегочными заболеваниями, как детей, так взрослых, с преимущественной вакцинацией детского населения. Вакцинации против гриппа с использованием сплит- и субъединичных вакцин пациентов с бронхообструктивным синдромом посвящено много исследований, однако инновационным является применение адъювантных вакцин, которые способствуют формированию иммунного ответа в короткие сроки при минимальной концентрации вакцинных антигенов. Например, отечественная полимер-субъединичная вакцина Гриппол плюс (производство НПО «Петровакс Фарм», Россия) содержит 15 мкг штаммов вируса гриппа А и В вместо 45 мкг – в обычной неадъювантной вакцине против гриппа. Введение данной вакцины у больных БА и ХОБЛ в сезон 2009–2010 гг. сопровождалось сероконверсией к штаммам А/Н1N1, А/Н3N2 в 60±16%, 70±15% случаев (при допускаемой 40% и более – критерий оценки иммуногенности CPMP – Committee for Proprietary Medicinal Products) даже спустя 6 мес. Наилучший результат по серопротекции – 100% (продукция синтеза антител 1:40 и более, при допускаемой сероконверсии 70% и более) выявлен к штамму вируса гриппа В спустя 6 и 12 мес после вакцинации [16]. При этом следует отметить тот факт, что к новому циркулирующему штамму А/Н1N1 у исходно серонегативных пациентов не формировались защитные антитела, это диктовало необходимость введения второй дозы вакцины. Подобные явления в последующем были описаны и другими исследователями.

Хотя широко рекомендуется и часто применяется одновременная вакцинация против гриппа и пневмококковой инфекции, сочетание адъювантной вакцины против гриппа с препаратами против пневмококковой и гемофильной типа b инфекций впервые использовано в РФ [17]. Оказалось, что комбинированная вакцинация больных с ХОБЛ препаратами Пневмо 23 (производство «Санофи Пастер», Франция), Хиберикс (производство «ГлаксоСмитКляйн Байолоджикалс», Бельгия), Гриппол плюс (производство НПО «Петровакс Фарм», Россия) сопровождалась сохранением через 12 мес среднегеометрического титра антител к штаммам А/Н1N1, А/Н3N2 и В: 103±34,6; 140±24,6 и 79,8±12,8 соответственно в более высоких значениях, чем при моновакцинации против гриппа: 33,6±10,6; 59,9±17,6 и 59,9±17,6 соответственно ($p<0,05$). Вероятно, ассоциация полисахаридных вакцинных антигенов с белковыми антигенами иммуноадъювантных вирусных вакцин против гриппа сопровождается выраженной активацией клеток-продуцентов специфических антител. При этом не исключается возможность более длительного сохранения поствакцинальных антител в протективных значениях.

Одним из индикаторов эффективности вакцинации (то, что может подтвердить как пациент, так и врач) являются частота заболеваемости респираторными инфекциями и тяжесть их течения. При комплексной вакцинации против пневмококковой, гемофильной типа b инфекции и гриппа у больных с ХОБЛ риск возникновения обострения заболевания снижается на 54%, а при моновакцинации против гриппа – на 30%. Шанс возникновения обострения ХОБЛ при проведении комплексной вакцинации против трех инфекций составляет 5% от шанса возникновения обострения ХОБЛ при отсутствии вакцинации ($p<0,05$). В группе вакцинированных только против гриппа шанс возникновения обострения ХОБЛ при вакцинации составляет 25% от шанса возникновения обострения ХОБЛ при отсутствии вакцинации ($p>0,05$). Риск приема антимикробных препаратов при комбинированной вакцинации уменьшается на 64%, а при моновакцинации – на 35%, что в конечном итоге сказывается на клиническом аспекте течения заболевания и экономической составляющей лечения [16, 17].

В последнее десятилетие для профилактики неинвазивных и инвазивных форм пневмококковой инфекции широко применяется новый класс конъюгированных пневмококковых вакцин, что позволяет их внедрить в календарь профилактических прививок многих стран мира у детей с возраста 2 мес. Конъюгированные пневмококковые вакцины обладают множеством преимуществ по сравнению с полисахаридными вакцинами за счет наличия в их составе конъюгата, который вовлекает в иммунный процесс не только гуморальное, но и клеточное звено иммунитета, что способствует формированию более длительной иммунологической памяти к *Streptococcus pneumoniae*. Несмотря на то что эти вакцины показали высокий уровень клинической, эпидемиологической и иммунологической эффективности у детей, среди взрослого населения продолжается их активное изучение. Как для науки, так и для практики представляется важным исследование механизмов иммунного ответа у взрослых, особенно пожилого возраста, с хроническими заболеваниями, для которых характерно наличие дефектов адаптивного и врожденного иммунитета. Для данной категории пациентов доказана эффективность применения адъювантных или вирусомальных вакцин против гриппа. Теоретически можно предположить, что конъюгированные пневмококковые вакцины могут иметь преимущественный эффект по сравнению с полисахаридными. В связи с этим у 30 пациентов с ХОБЛ в возрасте 48–62 лет в периоде ремиссии раздельно проведена вакцинация препаратом Пневмо 23 (15 человек) и Превенар 13 (15 человек) с изучением экспрессии CD45+ (клетки памяти) в поствакцинальном периоде. Кровь взята до и через 12 мес после вакцинации. Методом проточной цитометрии определяли коэффициент сенсibilизации CD45+ с вакцинными антигенами. Положительным считалось значение коэффициента сенсibilизации 0,2 и более.

Показано, что у пациентов с ХОБЛ, вакцинированных препаратом Пневмо 23, через 1 год коэффициент сенсibilизации составил 0,016 против 0 до вакцинации ($p>0,05$). У больных, привитых препаратом Превенар 13, через год коэффициент сенсibilизации составил 0,43 против 0,06 до вакцинации ($p<0,001$). Следовательно, пневмококковая полисахаридная конъюгированная вакцина способствует формированию клеток иммунной памяти, что косвенно подтверждает более длительную инфекционную защиту [18].

Исследование было продолжено с изучением других параметров иммунитета у больных с ХОБЛ при использовании различных вакцинных препаратов против пневмококковой инфекции. Так 20 больных с ХОБЛ были привиты препаратом Превенар 13 (средний возраст 62,6±7,4 года); 20 пациентов – Пневмо 23 (средний возраст 59,7±9,6 года).

У всех пациентов исследовали абсолютные и относительные числа CD3+CD8+, а также относительные числа CD3+CD16+CD56+ до и через 6 нед после вакцинации. Установлено, что у пациентов с ХОБЛ, вакцинированных Превенар 13, абсолютное количество CD3+CD8+ статистически значимо увеличилось через 6 нед с 599 [409; 971] до 685 [455; 791] клеток *10⁶/л ($p<0,01$). Аналогичная динамика наблюдалась и в отношении относительного числа CD3+CD8+: 26,5% [22; 37] исходно, 30,2% [24; 35] через 6 нед; $p<0,01$. Относительное число CD3+CD16+CD56+ через 6 нед после вакцинации было статистически значимо выше исходного значения: 14,3% [5; 39] исходно, 20,3 [7; 43] – через 6 нед; $p<0,001$. У пациентов с ХОБЛ из группы вакцинированных Пневмо 23 не выявлено статистически значимых изменений всех анализируемых параметров в раннем поствакцинальном периоде. Следовательно, вакцинация пациентов с ХОБЛ против пневмококковой инфекции с использованием полисахаридной конъюгированной вакцины приводит к активации факторов противовирусной защиты, что не отмечено при введении полисахаридной вакцины [19].

Новыми являются данные по профилактике синегнойной инфекции с применением вакцины, содержащей антигены *Pseudomonas aeruginosa* 7 иммунотипов (АО «ИБСВ Биомед», Польша). Результаты применения данной вакцины у 47 детей с муковисцидозом показали на отсутствие выраженных нежелательных явлений в поствакцинальном периоде. Частота респираторных инфекций в течение года после вакцинации снизилась на 30% по сравнению с группой непривитых детей (n=34). Изучение клинического течения заболевания, с учетом элиминации или персистенции *P. aeruginosa*, а также исследование уровня специфических антител у привитых по сравнению с непривитыми позволит дать оценку эффективности нового метода профилактики и/или терапии данной инфекции у больных муковисцидозом [20].

Несмотря на то что вакцинация иммунокомпрометированных пациентов против пневмококковой инфекции и гриппа рекомендована с момента их появления, на практике в России они применяются редко. Существуют только единичные исследования по использованию данных вакцин у детей с ревматическими заболеваниями, СД типа 1 и тяжелой патологией почек [21–24]. Показано, что однократное введение вакцины Пневмо 23 и сочетания Пневмо 23 + Гриппол (НПО «Микроген», Россия) на фоне заместительной инсулинотерапии у детей старше 2 лет и подростков с СД типа 1 при достижении фазы компенсации и субкомпенсации не сопровождалось развитием серьезных необычных явлений в поствакцинальном периоде, не усугубляло характер течения СД типа 1, не вызывало повышения содержания HLA-DR и аутоантител к нативной и денатурированной ДНК. Применение препарата Пневмо 23 и его сочетания с Грипполом у больных СД типа 1 привело к снижению частоты случаев острых респираторных инфекций – ОРИ (в 2,2 и 1,6 раза соответственно), их длительности и тяжести, уменьшению количества бактериальных осложнений ОРИ и эпизодов применения антибиотикотерапии (в 3,6 и 3,9 раза соответственно) в течение 1-го года после вакцинации. Дети и подростки, больные СД типа 1, имеют нарушения в системе клеточного и гуморального иммунитета в виде депрессии Т-клеточной популяции и активации системы иммуноглобулинов. Через 1–1,5 мес после иммунизации наблюдалась положительная динамика изначально сниженных показателей клеточного иммунитета, а через год – приближение к норме показателей гуморального иммунитета. Исследование выявило, что дети и подростки с СД типа 1 вне зависимости от возраста, длительности диабета, фазы компенсации и наличия поздних сосудистых осложнений способны адекватно отвечать на вакцинацию препаратом Пневмо 23 и его сочета-

нием с Грипполом достаточным нарастанием титра анти-тел к пневмококку [22].

У больных с аутоиммунной патологией доказана роль респираторных инфекций в качестве триггера дебюта или обострения заболевания. Вакцинация против пневмококковой инфекции (Пневмо 23) и ее сочетание с вакциной против гриппа (Гриппол) клинически эффективны, снижают заболеваемость ОРИ и количество их осложнений, потребность в антибактериальной терапии в 1,5–11 раз соответственно. Вакцинация против указанных инфекций не ухудшает течение ревматических заболеваний, не приводит к повышению содержания антител к нативной и денатурированной ДНК и значимым сдвигам клеточного и гуморального иммунитета. Интенсивность антителообразования у детей с ревматическими заболеваниями ниже, чем у пациентов с патологией респираторного тракта. Тем не менее через 2 мес и через 1 год среднегеометрический уровень антител к комплексу полисахаридов вакцины достоверно отличается от исходных значений во всех группах вакцинированных. Для больных с ревматическими заболеваниями в случае применения адьювантных вакцин против гриппа целесообразно проводить раздельную вакцинацию, а при использовании безадьювантных вакцин – сочетанную вакцинацию против пневмококковой инфекции и гриппа. Получение иммуносупрессивной терапии в средних терапевтических дозах (метотрексат, преднизолон, их комбинация и др.) снижает иммунный ответ на вакцинацию, но сохраняет способность к двукратной сероконверсии титров специфических антител к полисахаридам пневмококка у 2/3 вакцинированных пациентов [21].

Пациенты с тяжелыми заболеваниями почек входят в группу риска по возникновению инвазивных и неинвазивных форм пневмококковой инфекции, представленных у детей с хронической почечной недостаточностью (ХПН) в виде сепсиса или пневмонии, у детей с нефротическим синдромом – перитонитами. Введение вакцины против пневмококковой инфекции (Пневмо 23) у детей старше 2 лет, так же как и ее сочетание с вакциной против гриппа (Гриппол), приводит к снижению количества респираторных инфекций в 2,1–3,5 раза, их осложненного течения, что способствует уменьшению в 4,5 раза доли рецидивов гломерулонефрита, связанных с инфекцией. Как моно-, так и комбинированная вакцинация против пневмококковой инфекции и гриппа для больных с ХПН безопасна, не вызывает увеличения частоты и тяжести рецидивов основного заболевания, не ведет к повышению уровня аутоантител. Вакцинация указанными препаратами у больных с гломерулонефритом и ХПН оказывает иммуномодулирующий эффект в виде снижения сывороточных иммуноглобулинов и повышения количества лимфоцитов CD3+. Через 1 и 12 мес после иммунизации отмечается достоверное нарастание уровня поствакцинальных антител по сравнению с их исходными значениями, но ниже, чем у привитых пациентов с частыми респираторными инфекциями. В группах детей с нефротической формой гломерулонефрита и азотемическими стадиями ХПН наблюдается более быстрое снижение поствакцинальных титров антител к пневмококку [23].

Изучение иммунитета к вирусам гриппа до вакцинации в указанных группах детей показало, что дети с аутоиммунными заболеваниями не имели антител в предэпидемический сезон к штаммам вируса гриппа, как входящим в состав вакцины, так и циркулирующим в популяции, что доказывает необходимость проведения профилактических мероприятий. Иммунизация против гриппа была эффективна у детей с различными нозологиями, независимо от применяемой иммуносупрессивной терапии. Практически во всех группах введение вакцины привело к формированию поствакцинальных антител как ко всем штаммам вируса гриппа, входящим в состав вакцины, так и к двум

штаммам вируса вакцины предыдущего эпидемического сезона. Следовательно, применение иммуoadъювантной вакцины Гриппол, содержащей адьювант Полиоксидоний, помогает преодолеть строгую специфичность инактивированных вакцин против гриппа и создать более широкий спектр антител [24].

В проведенных исследованиях установлена роль иммуномодулирующей терапии в процессе вакцинации против пневмококковой инфекции и гриппа у иммунокомпромированных пациентов с целью усиления поствакцинального иммунного ответа: у детей с ревматическими заболеваниями при назначении аффинолейкина; у детей с СД типа 1 на фоне курса ИРС-19 и аффинолейкина; при почечной патологии – использование препарата ИРС-19. Не доказана роль стимуляции поствакцинального иммунного ответа при использовании указанных иммуномодуляторов, в том числе и Виферона, у детей с тяжелой патологией почек, привитых полисахаридной пневмококковой вакциной [24]. Следует отметить, что в настоящее время для всех иммунокомпромированных пациентов рекомендована вакцинация с использованием конъюгированной пневмококковой вакцины (Превенар 13) и 1 раз в 5 лет – полисахаридной пневмококковой вакцины (Пневмо 23) с целью бустеризации и максимального прикрытия от всех циркулирующих серотипов *S. pneumoniae*.

Таким образом, всем пациентам вакцинация против пневмококковой инфекции и гриппа проводилась на фоне базисной терапии основного заболевания вне его обострения. При этом, независимо от особенностей формирования иммунного ответа, во всех наблюдаемых группах пациентов вакцинация сопровождалась значимым клиническим эффектом, который выражался в снижении инфекционного индекса, общей заболеваемости респираторными инфекциями и гриппом. Уменьшение тяжести респираторных инфекций произошло за счет снижения числа тяжелых и среднетяжелых форм ОРИ и их осложнений (отитов, риносинуситов, бронхитов). Уменьшилось число обострений основной патологии, связанной с респираторными инфекциями, а также госпитализаций по поводу респираторных инфекций и обострений аутоиммунных заболеваний. Полученный эффект вакцинации, связанный со снижением заболеваемости в зимне-весенний период, может косвенно свидетельствовать об уменьшении неинвазивных форм пневмококковой этиологии, так как для этой инфекции характерна зимне-весенняя заболеваемость.

Во всех известных человечеству пандемиях гриппа беременные составляли группу риска по заболеваемости и смертности. Это подтвердилось и в сезон 2009–2010 гг. при появлении и циркуляции нового штамма вируса гриппа А/Н1N1/у. Проведенные исследования применения отечественной субъединичной иммуoadъювантной вакцины против гриппа в сравнении с безадьювантными субъединичными вакцинами у беременных на II и III триместре гестации показали ее безопасность, как для беременной, так и для развития плода и новорожденного. Исследование иммуногенности вакцины, в соответствии с международными критериями, выявило, что у беременных продуцируются антитела к штаммам вируса гриппа более чем в 75% случаев, достоверно не отличаясь от аналогичных показателей в группе небеременных женщин и привитых безадьювантной субъединичной вакциной. При этом следует подчеркнуть, что антигенная нагрузка в отечественной вакцине в 3 раза меньше, чем в коммерческих вакцинах против гриппа. Важно отметить, что у новорожденных, рожденных у привитых женщин, уровень протективных антител достоверно не отличался от такового у матерей и постепенно снижался к 6-месячному возрасту. К тому же в поствакцинальном периоде случаи гриппа среди привитых и новорожденных зарегистрированы не были, а часто-

та респираторных инфекций у детей в течение первых 6 мес жизни была в 2 раза меньше, чем у рожденных от непривитых матерей. Именно поэтому Национальный календарь прививок РФ рекомендует вакцинировать против гриппа беременных на II–III триместре, а детей – начиная с 6 мес, так как к этому возрасту материнские антитела, переданные ребенку, исчезают и вакцинация позволит защитить его от гриппа [25, 26].

Литература/References

1. Vaccines against influenza WHO position paper – November 2012. Wkly Epidemiol Rec 2012; 87 (47): 461–76.
2. WHO Global Vaccine Action Plan 2011–2020. Available at: http://www.who.int/immunization/global_vaccine_action_plan/GVAP_doc_2011_2020/en/
3. PCV 13 EPAR: CHMP variation assessment report, Dec 2011. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Assessment_Report_Variation/human/0011104/WC500119784.pdf.
4. Prevenir 13: Summary of Product Characteristics, Annex 1, European Medicines Agency, London, UK, 2009, update Sept. 2013.
5. WHO position paper on pneumococcal vaccines. Weekly epidemiological record. 2012; 14: 129–44. Available at: <http://www.who.wer.int>.
6. CDC 5, February 2016. Available at: <http://www.cdc.gov/vaccines/schedules/easy-to-read/adult-easyread.html>.
7. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), 2016. Available at: <http://www.goldcopd.org/guidelines-global-strategy-for-diagnosis-management.html>.
8. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (GINA), 2011. Available at: http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report2011_May4.pdf.
9. ESC Committee for Practice Guidelines. Eur Heart J 2012; 33 (14): 1787–847.
10. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2012. Diabetes Care 2012; 35 (1): 11–63.
11. EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. Ann Rheum Dis 2011; 70: 414–22.
12. Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям: приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации N 125 н от 21.03.2014. М., 2014. / Ob utverzhdenii natsional'nogo kalendaria profilakticheskikh privivok i kalendaria profilakticheskikh privivok po epidemicheskim pokazaniyam: prikaz Ministerstva zdравookhraneniia Rossiiskoi Federatsii N 125 n от 21.03.2014. М., 2014. [in Russian]
13. Available at: <http://regulation.gov.ru/project/22676.html>
14. Available at: <http://www.rosminzdrav.ru/news/2015/04/06/2287-ministr-veronika-skovortsova-provela-videoselektornoe-soveshchanie-s-regionami-po-voprosam-smernosti-naseleniya>
15. Федеральный фонд ОМС МЗ РФ от 26 мая 2015 г. № 3341/26-4. / Federal'nyi fond OMS MZ RF от 26 maia 2015 g. № 3341/26-4. [in Russian]
16. Чебыкина А.В. Клинико-функциональный статус и иммунный ответ к вирусу гриппа у вакцинированных больных бронхиальной астмой и ХОБЛ: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2012. / Chebykina A.V. Kliniko-funktsional'nyi status i immunnnyi otvet k virusu grippa u vaksinirovannykh bol'nykh bronkhial'noi astmoi i KhOBL: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. М., 2012. [in Russian]
17. Протасов АД. Иммунологический и клинический эффекты сочетанного применения вакцин против пневмококковой, гемофильной типа b инфекций и гриппа у больных с хронической обструктивной болезнью легких. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2012. / Protasov A.D. Immunologicheskii i klinicheskii efekty sochetannogo primeneniia vaksin protiv pnevmokokkovoi, gemofil'noi tipa b infektsii i grippa u bol'nykh s khronicheskoi obstruktivnoi bolezni'u legkikh. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. М., 2012. [in Russian]
18. Способ формирования иммунологической памяти к антигенам STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких: пат. 2544168 Рос. Федерация: МПК А61К 39/00 / Протасов АД; заявитель(ли) и патентообладатель(ли) Протасов АД, Жестков А.В., Костинов М.П., Золотарев П.Н., Тезиков Ю.В. № 2014101476/15; заявл. 17.01.14; опубл. 10.03.15, Бюл. № 7. / Sposob formirovaniia immunologicheskoi pamiat' k antigenam STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE u patsientov s khronicheskoi obstruktivnoi bolezni'u legkikh: pat. 2544168 Ros. Federatsiia: MPK A61K 39/00 / Protasov A.D.; zaivatel'(li) i patentoobladatel'(li) Protasov A.D., Zhestkov A.V., Kostinov M.P., Zolotarev P.N., Tezikov Iu.V. № 2014101476/15; zaiavl. 17.01.14; opubl. 10.03.15, Biul. № 7. [in Russian]

19. Костинов М.П. Современные возможности вакцинопрофилактики респираторной патологии у пациентов с хроническими заболеваниями. Материалы доклада на научно-практической конференции «Грипп и тяжелая пневмония – 2016». М., 12 февраля 2016 г. / Kostinov M.P. Sovremennye vozmozhnosti vaksinoprofilaktiki respiratornoi patologii u patsientov s khronicheskimi zabolevaniiami. Materialy doklada na nauchno-prakticheskoi konferentsii "Gripp i tiazhelaia pnevmonia – 2016". М., 12 fevralia 2016 g. [in Russian]
20. Благовидов Д.А., Костинов М.П. Особенности вакцинации детей с муковисцидозом. Материалы доклада на XIX Конгрессе педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии». М., 12–14 февраля 2016 г. / Blagovidov D.A., Kostinov M.P. Osobennosti vaksinatсии detei s mukovistsidozom. Materialy doklada na XIX Kongresse pediatrov Rossii s mezhdunarodnym uchastiem "Aktual'nye problemy pediatrii". М., 12–14 fevralia 2016 g. [in Russian]
21. Коровкина Т.И. Клинико-иммунологическая характеристика и особенности течения поствакцинального периода у детей с ревматическими заболеваниями, привитых против пневмококковой и гриппозной инфекций. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Н. Новгород, 2005. / Korovkina T.I. Kliniko-immunologicheskaiia kharakteristika i osobennosti techeniia postvaksinal'nogo perioda u detei s revmatischenkimi zabolevaniiami, privitykh protiv pnevmokokkovoi i grippoznoi infektsii. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. N. Novgorod, 2005. [in Russian]
22. Скочилова Т.В. Клинико-иммунологическая характеристика детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа при вакцинации против пневмококковой и гриппозной инфекций. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Н. Новгород, 2006. / Skochilova T.V. Kliniko-immunologicheskaiia kharakteristika detei i podrostkov s sakharnym diabetom 1 tipa pri vaksinatсии protiv pnevmokokkovoi i grippoznoi infektsii. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. N. Novgorod, 2006. [in Russian]
23. Квасова М.А. Формирование иммунного ответа против пневмококковой инфекции и оценка клинического эффекта применения вакцин «Пневмо 23» и «Гриппол» у детей, страдающих гломерулонефритом и хронической почечной недостаточностью: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Н. Новгород, 2006. / Kvasova M.A. Formirovanie immunnogo otveta protiv pnevmokokkovoi infektsii i otsenka klinicheskogo effekta primeneniia vaksin "Pnevmo 23" i "Grippol" u detei, stradaiushchikh glomerulonefritom i khronicheskoi pochechnoi nedostatochnost'iu: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. N. Novgorod, 2006. [in Russian]
24. Тарасова А.А. Состояние специфического иммунитета у детей с иммунопатологическими заболеваниями, вакцинированных в рамках календаря прививок, и клинико-иммунологический эффект бактериальной и гриппозной вакцин. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Н. Новгород, 2006. / Tarasova A.A. Sostoianie spetsificheskogo immuniteta u detei s immunopatologicheskimi zabolevaniiami, vaksinirovannykh v ramkakh kalendaria privivok i kliniko-immunologicheskii efekt bakterial'noi i grippoznoi vaksin. Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. N. Novgorod, 2006. [in Russian]
25. Черданцев А.П., Костинов М.П., Кусельман А.И. Вакцинопрофилактика гриппа у беременных. Руководство для врачей. М.: Группа МДВ, 2014. / Cherdantsev A.P., Kostinov M.P., Kusef'man A.I. Vaksinoprofilaktika grippa u beremennykh. Rukovodstvo dlia vrachei. М.: Gruppya MDV, 2014. [in Russian]
26. Зверев В.В., Костинов М.П., Черданцев А.П. и др. Вакцинация беременных против гриппа. Федеральные клинические рекомендации. М.: Ремедиум Приволжье, 2015. / Zverev V.V., Kostinov M.P., Cherdantsev A.P. i dr. Vaksinatсии beremennykh protiv grippa. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii. М.: Remedium Privolzhe', 2015. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Костинов Михаил Петрович – д-р мед. наук, проф., зав. лаб. вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний ФГБУ НИИВС им. И.И.Мечникова
Протасов Андрей Дмитриевич – канд. мед. наук, ассистент каф. общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии ГБОУ ВПО СГМУ
Благовидов Дмитрий Алексеевич – мл. науч. сотр. лаб. вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний ФГБУ НИИВС им. И.И.Мечникова
Шмитко Анна Дмитриевна – мл. науч. сотр. лаб. вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний ФГБУ НИИВС им. И.И.Мечникова. E-mail: violadelanna@gmail.com
Тарасова Алла Анатольевна – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской и поликлинической педиатрии ГБОУ ВПО НижГМА
Черданцев Александр Петрович – д-р мед. наук, проф. каф. педиатрии ФГБОУ ВПО УГУ
Хромова Екатерина Александровна – аспирант лаб. вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний ФГБУ НИИВС им. И.И.Мечникова
Кажарова Светлана Вячеславовна – аспирант лаб. вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний ФГБУ НИИВС им. И.И.Мечникова
Полещук Валентина Борисовна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний ФГБУ НИИВС им. И.И.Мечникова
Рыков Алексей Анатольевич – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний ФГБУ НИИВС им. И.И.Мечникова

Вирусиндуцированная бронхиальная астма: возможности профилактики и лечения

Н.М.Ненашева

ГБОУ ВПО Российская медицинская академия последиplomного образования Минздрава России. 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1

Большинство пациентов, страдающих бронхиальной астмой, достигают контроля заболевания в результате терапии ингаляционными кортико-стероидами и β_2 -агонистами, однако эти препараты могут быть недостаточно эффективными в терапии вирусиндуцированных обострений астмы. Респираторные вирусные инфекции являются наиболее частой причиной развития бронхообструктивного синдрома у маленьких детей и наиболее частыми триггерами обострений астмы у детей, подростков и взрослых. В настоящей статье рассматриваются взаимосвязь респираторных вирусов и аллергенов, причины развития вирусиндуцированных обострений бронхиальной астмы, а также роль антилейкотриеновых препаратов в терапии астмы и профилактике вирусиндуцированных обострений.

Ключевые слова: респираторные вирусы, вирусиндуцированная астма, монтелукаст.

✉ rmapo@rmapo.ru

Для цитирования: Ненашева Н.М. Вирусиндуцированная бронхиальная астма: возможности профилактики и лечения. Consilium Medicum. 2016; 18 (3): 70–79.

Virus-induced asthma: possible prevention and treatment

N.M.Nenasheva

Russian Medical Academy for Postgraduate Education of the Ministry of Health of the Russian Federation. 125993, Russian Federation, Moscow, ul. Barrikadnaia, d. 2/1

Most patients suffering from bronchial asthma achieved disease control as a result of therapy with inhaled corticosteroids and β_2 -agonists, but these drugs may be ineffective in the treatment of virus-induced asthma exacerbations. Respiratory viral infections are the most common cause of broncho-obstructive syndrome in young children and the most frequent triggers of asthmatic exacerbations in children, adolescents and adults. This article discusses the relationship of respiratory viruses and allergens, causes of virus-induced asthma exacerbations, as well as the role of antileukotriene drugs in the treatment of asthma and prevention of virus-induced exacerbations.

Key words: respiratory viruses, virus-induced asthma, montelukast.

✉ rmapo@rmapo.ru

For citation: Nenasheva N.M. Virus-induced asthma: possible prevention and treatment. Consilium Medicum. 2016; 18 (3): 70–79.

Введение

Бронхиальная астма (БА) по-прежнему является одним из самых распространенных хронических воспалительных заболеваний человека, причем среди всех возрастных популяций. Эпидемиологические исследования, выполненные в нашей стране, свидетельствуют, что распространенность БА среди детей составляет от 5,6 до 12,1% [1], а среди взрослых – 6,9%, по данным недавнего исследования, выполненного по международному протоколу Всемирного альянса по борьбе с хроническими респираторными заболеваниями (GARD) [2]. Несмотря на фенотипическую гетерогенность БА, большинство пациентов достигают контроля заболевания в результате лечения ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС) и β_2 -агонистами [3]. Однако даже у пациентов с контролируемой БА респираторные вирусные инфекции (РВИ) могут привести к потере контроля и развитию обострения БА [4], а у детей вызвать развитие бронхообструктивного синдрома и дебют БА [5, 6].

Респираторные вирусные инфекции – причина бронхообструктивного синдрома у детей

Как известно, вирусные инфекции, вызванные респираторными вирусами, к которым относятся риновирусы, метапневмовирусы, респираторные синцитиальные вирусы (РС-вирусы), грипп и парагрипп, являются наиболее частыми провоцирующими факторами бронхообструктивного синдрома (БОС) у детей. В одном из популяционных исследований было показано, что наличие в анамнезе перенесенных в раннем детстве бронхолитов или крупа, связанных с вирусной инфекцией, является предиктором повышенной бронхиальной гиперреактивности и клинического проявления атопии в последующие годы [7]. Дети, которые перенесли инфекции нижних дыхательных путей, вызванные РС-вирусом, имеют в 3–4 раза выше риск развития синдрома свистящего дыхания (БОС) в течение младшего школьного возраста [5, 6, 8]. Взаимосвязь между РС-инфекцией и последующим развитием БА меняется с возрастом и зависит от тяжести перенесенного РС-заболе-

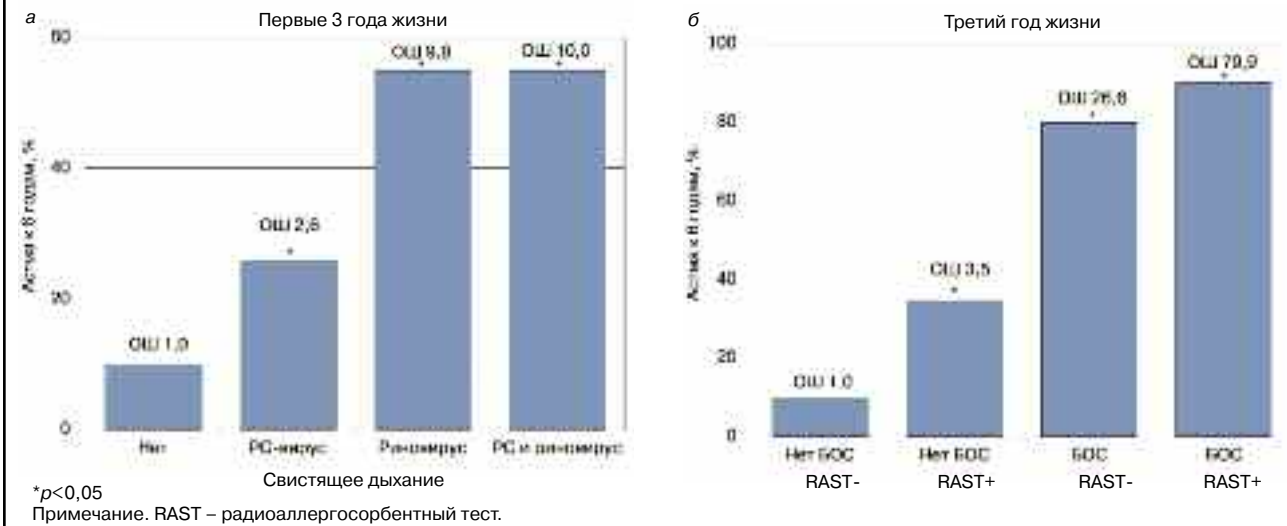
вания дыхательных путей, что продемонстрировал недавний метаанализ, в котором было показано, что существенно чаще БА развивалась у детей с тяжелой, требующей госпитализации РС-инфекцией [9].

Исследования свидетельствуют, что риновирусная инфекция является еще более сильным предиктором развития последующей астмы [10, 11]. Вероятность развития БА при индуцированном вирусом БОС у детей в возрасте до 3 лет, коррелирующем с наличием БА к 6 годам, была почти в 4 раза выше при риновирусной инфекции по сравнению с РС-вирусами – отношение шансов (ОШ) 9,8, по сравнению с 2,6 – и достигала ОШ 10 для обоих вирусов, обнаруживаемых одновременно. Это предполагает более важную этиологическую роль в отношении развития БА для риновирусов, чем для РС-вирусов [9, 12, 13].

В некоторых исследованиях ассоциация между вирусным заболеванием дыхательных путей и последующей БА зависит от сопутствующего атопического заболевания, предполагая, что на ранних этапах развития астмы взаимосвязь между атопией и инфекцией нижних дыхательных путей может иметь решающее значение [10]. Как показывают исследования, свистящее дыхание на фоне РВИ (РС-вирусы, риновирусы и особенно их сочетание) у детей первых 3 лет жизни существенно повышает риск развития детской БА в последующие годы (рис. 1, а) [14], равно как и сенсibilизация к аэроаллергенам, появившаяся у детей первых 3 лет жизни, значительно повышает риск развития детской БА, который становится особенно высоким (ОШ 80) при сочетании с БОС в результате РВИ (рис. 1, б) [11, 15].

Вместе с тем одним из факторов, осложняющих понимание взаимосвязи между свистящим дыханием в результате вирусного заболевания нижних дыхательных путей и последующей БА, являются противоречивые результаты долговременных когортных исследований, изучающих связь между фенотипом свистящего дыхания в раннем детском возрасте и развитием астмы. Некоторые дети, которые развивают БОС в возрасте до 3 лет, продолжают иметь эти проявления и к 6 годам. Однако не все дети развивают персистирующий БОС. Кроме этого, есть дети, которые

Рис. 1: а – свистящее дыхание на фоне РВИ (РС-вирусы, риновирусы и особенно их сочетание) у детей первых 3 лет жизни существенно повышает риск развития детской БА в последующие годы [14]; **б** – сенсibilизация к аэроаллергенам у детей первых 3 лет жизни значительно повышает риск развития детской БА, который становится особенно высоким при сочетании с БОС в результате ОРВИ [11, 15].



развивают БОС к 6-летнему возрасту и которые не имели его раньше в возрасте до 3 лет. Таким образом, склонность к обструкции, проявляющейся свистящим дыханием, может быть преходящей и причины могут быть различные в разные возрастные периоды [16]. Например, факторы, связанные с развитием БОС в раннем возрасте до 3 лет, включают маленький калибр дыхательных путей и курение матери, тогда как факторы, ассоциированные со свистящим дыханием, развившимся после 3-летнего возраста, включают повышенный уровень иммуноглобулина (Ig)E в сыворотке крови и отягощенный анамнез по БА у матери [17]. Кроме того, вполне возможно, что вирусные инфекции дыхательных путей не индуцируют собственно развитие БА, а скорее демаскируют предрасположенность к Th₂-иммунному ответу, уже присутствующему в период инфекции, который позже манифестирует в виде БА [18, 19].

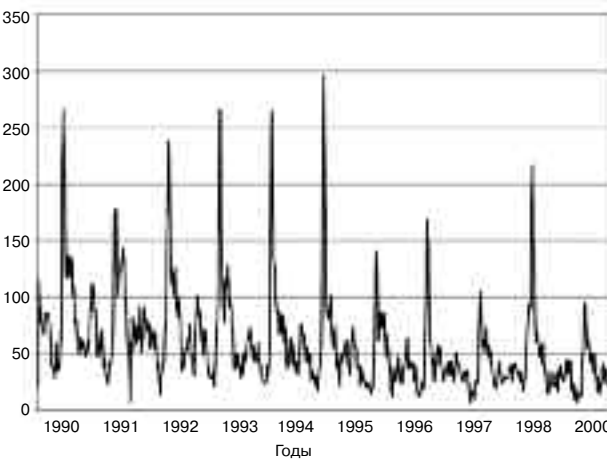
Наиболее распространенное мнение, существующее в настоящее время, заключается в том, что развитие астмы в детском возрасте является многофакторным процессом, включающим генетическую предрасположенность и воздействие факторов окружающей среды, происходящие в критические моменты времени, в период развития ребенка. Эти факторы включают: РВИ, задержку созревания иммунной системы [20] и аллергическую сенсibilизацию [11].

РВИ – унифицированные триггеры обострений астмы у детей, подростков и взрослых

Существует множество неопровержимых доказательств связи обострений БА с РВИ. В исследовании N.Johnston и соавт. [21] с помощью метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) была показана связь обострений БА с вирусной инфекцией у школьников, страдающих астмой. Пики обострений астмы, требующие стационарного лечения, чаще всего происходят в сентябре в период возвращения в школу после летних каникул (рис. 2), что совпадает с пиком риновирусной инфекции. Как известно, пиковые периоды для риновирусной инфекции весьма отличаются от таковых для вируса гриппа [22] и происходят в начале осени и в меньшей степени весной. Увеличение частоты риновирусной инфекции было продемонстрировано в сентябре, через несколько дней после возвращения детей в школу [22].

В канадском исследовании респираторные вирусы были выделены в 62% случаев, а пикорнавирусы – 52% случаев обострений БА по сравнению с 41% и 29% соответственно в контрольной группе, которую составили дети аналогич-

Рис. 2. Частота госпитализаций по поводу обострения БА у детей 5–15 лет в Онтарио (Канада): ежегодные пики приходились на 3–4-ю недели сентября и были связаны с ОРВИ, вызванной преимущественно риновирусами [21].



ного возраста, страдающие БА такой же степени тяжести, но не имеющие обострения, требовавшего госпитализации.

Риновирусы оказались преобладающими вирусами в группе пикорнавирусов – более 80% [21]. В более раннем исследовании, проведенном во Франции, изучали назальные аспираты от 75 детей, госпитализированных по поводу острого приступа астмы [23]. Вирусы, *Cblamydia pneumoniae* или *Mycoplasma pneumoniae* были обнаружены в 71,9% случаев. Риновирус был наиболее часто обнаруживаемым патогеном (46,9%), следующим по частоте оказался РС-вирус (21,2%).

У взрослых обострения БА также часто связаны с РВИ. В некоторых исследованиях эта частота достигает 80% [24], однако в других частота обнаружения вирусов существенно меньше при обострении БА у взрослых. 37% взрослых пациентов с обострением БА, потребовавшим госпитализации, имели доказанные с помощью серологических методов респираторные инфекции, при этом риновирусы и вирусы гриппа являлись наиболее частыми [25]. В другом исследовании частота ассоциации РВИ (применяли ПЦР для определения вирусов) и обострений БА у взрослых составила 55% [26]. По данным вирусологического обследования, проведенного А.Я.Дзюбликом и соавт. [27],

у 60 (51,7±4,6%) из 116 взрослых пациентов с обострениями БА идентифицированы вирусные возбудители. С помощью ПЦР определены 60 штаммов вирусов. Наибольшую этиологическую значимость среди вирусных возбудителей инфекционного обострения БА имел риновирус – в 55,0% случаев (рис. 3) [27]. У больных с обострением БА вирусные возбудители выявлялись преимущественно в зимне-весенний период: в декабре – феврале – у 32,7% обследованных, в марте – мае – у 45,5%, что в целом совпадало с сезонностью заболевания острыми РВИ (ОРВИ), обусловленными этими возбудителями.

Риновирусная инфекция у больных БА индуцирует снижение легочной функции, ухудшение симптомов, повышение бронхиальной гиперреактивности и увеличение эозинофильного воспаления, т.е. основных признаков обострения БА, причем выраженность этих проявлений зависит от иммунологических нарушений: дефицита интерферонов (ИФН) и интерлейкина (ИЛ)-10, повышения ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-13 [28]. Аллергены и вирусы действуют как синергисты в отношении развития обострения БА, что было показано в исследовании R.Green и соавт. [29], проведенном среди 60 пациентов с БА 17–50 лет, госпитализированных по поводу обострения БА в течение года. Контрольной группой служили пациенты со стабильной БА, наблюдавшиеся в поликлиническом отделении. Был выявлен высокий риск развития тяжелого обострения БА, требовавшего госпитализации, в случае сочетания высокой экспозиции аллергена и выявления респираторных вирусов.

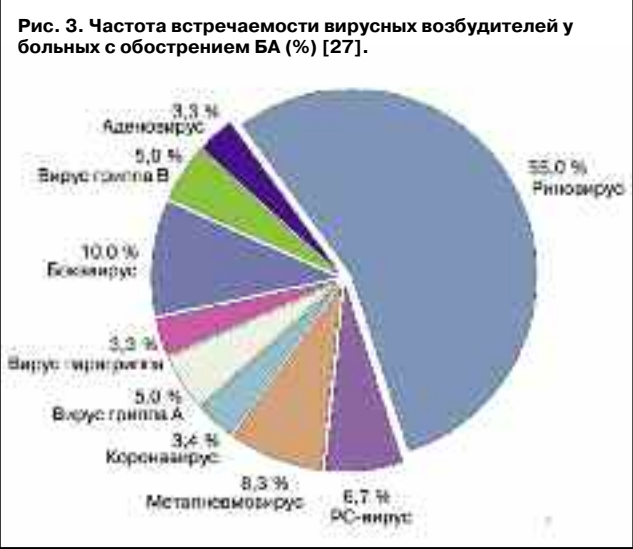
Еще одно убедительное доказательство центральной роли респираторных вирусов в развитии обострений аллергической IgE-обусловленной детской, подростковой БА и БА у молодых взрослых происходит из результатов исследования эффективности моноклональных антител против IgE (омализумаб). Например, в двойном слепом многоцентровом плацебо-контролируемом исследовании, проведенном среди 419 городских жителей 6–20 лет, страдающих персистирующей аллергической БА, изучили эффективность омализумаба по сравнению с плацебо [30]. Было показано, что пациенты, получавшие омализумаб, значительно реже развивали обострения БА, особенно в период сезонных пиков РВИ (осенью и весной). Отмечено также, что улучшение течения БА на фоне терапии омализумабом проявлялось, несмотря на редукцию дозы ИГКС и длительность действующих β₂-агонистов (ДДБА).

Таким образом, несмотря на отличающийся дизайн, все исследования показывают, что вирусные инфекции участвуют примерно в 50% обострений астмы среди взрослых и существенно больше, до 80%, обострений астмы у детей. Наиболее часто вовлечены в обострения БА риновирусы.

Взаимодействие респираторных вирусов и аллергенов

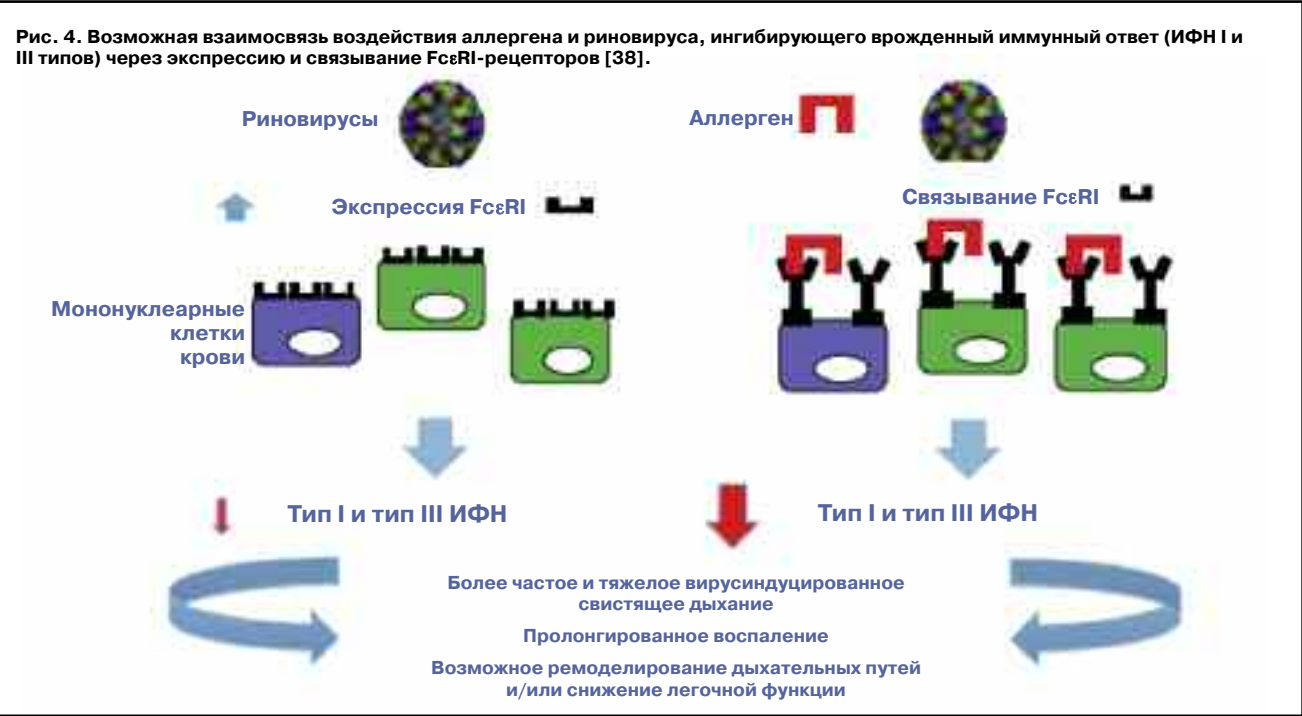
Одна из гипотез, объясняющих взаимосвязь РВИ с atopическими заболеваниями, в частности с БА, заключается в том, что в ответ на респираторные вирусы, в частности РС-вирусы, синтезируются вирус-специфические и неспецифические IgE [31, 32], которые могут стимулировать экспрессию высокоаффинных IgE рецепторов (FcεRI) на легочных дендритных клетках [33]. Связывание молекулой IgE двух FcεRI на дендритной клетке ведет к продукции CCL28, хемокина, который антиген-неспецифическим образом рекрутирует ИЛ-13-продуцирующие Th₂-клетки, которые участвуют в формировании поствирусного atopического заболевания [34–36]. В ряде исследований показано, что экспозиция с аллергеном в период вирусной инфекции приводит к повышенной сенсibilизации к данному аллергену и повышению бронхиальной гиперреактивности [37].

На рис. 4 представлена гипотеза взаимосвязи воздействия аллергена и риновируса, ингибирующего врожден-



ный иммунный ответ (ИФН I и III типов) через экспрессию и связывание FcεRI-рецепторов (FcεRI – высокоаффинные рецепторы к IgE) [38]. В исследовании показано, что инкубация мононуклеарных клеток периферической крови с риновирусами без связывания FcεRI-рецепторов на их мембране приводит к снижению продукции ИФН I и III типов, а последующее связывание этих рецепторов аллергеном ведет к еще большей ингибции ИФН, что закономерно может приводить к пролонгированию и утяжелению вирусной инфекции и способствовать более выраженному ответу на специфический аллерген. Эпителиальные клетки дыхательных путей рассматриваются как активные стражи и координаторы антивирусного ответа в легких. Они являются основными клетками, продуцирующими ИФН, и экспрессируют сотни ИФН-стимулированных генов в ответ на вирусную инфекцию. ИФН-гены кодируют белки, которые ингибируют вирусную продукцию прямо или косвенно путем активации иммунных клеток, убивая пораженные вирусом клетки, а транскрипционный фактор STAT1 является ключевым регулятором экспрессии этих генов [39]. Функциональный уровень антивирусного ответа коррелирует со степенью защиты организма, поэтому возможно, что дефицит в интерфероновом ответе делает некоторых людей восприимчивыми к вирусиндуцированному дебюту БА и/или вирусиндуцированному обострению уже существующей астмы. Данные, полученные из экспериментальных исследований на животных и из эпидемиологических исследований, свидетельствуют, что более тяжелые вирусные инфекции с большей вероятностью приводят к формированию БА [40]. Вместе с тем, хотя в некоторых исследованиях и был показан дефицит в продукции ИФН-β (I тип) и ИФН-λ (III тип) эпителиальными клетками больных БА в ответ на риновирусную инфекцию дыхательных путей [41, 42], тем не менее пока нельзя определенно сказать, что дефект в ИФН-зависимом контроле вирусной репликации является механизмом, запускающим БА или инициирующим ее обострение [39, 43]. Недавнее исследование позволяет предположить, что более низкие уровни ИФН-λ после разрешения вирусной инфекции связаны с более серьезными симптомами астмы и, возможно, обострением [44]. Учитывая выявление обратной зависимости между экспрессией ИЛ-13 в период вирусной инфекции и ИФН-λ при ее разрешении, вполне возможно, что увеличение синтеза ИЛ-13, связанного с воспалением дыхательных путей при астме, подавляет экспрессию ИФН-λ. Этот эффект может ингибировать противовирусные ответы на ранних этапах вирусной инфекции и тем самым увеличивать риск обострения у пациентов с астмой [44].

Недавно появившаяся возможность специфического лечения и профилактики РС-вирусной инфекции в ран-



нем детском возрасте может служить инструментом для будущих исследований этиологической роли респираторных вирусов в развитии синдрома свистящего дыхания и БА [45]. По крайней мере, тот факт, что недоношенные дети, получившие пассивную иммунизацию против РС-вируса паливизумабом (Palivizumab – моноклональные антитела против F-протеина РС-вируса) имели наполовину меньше риск развития рецидива свистящего дыхания к 2–5 годам, говорит о том, что вирусный бронхолит действительно может способствовать развитию астмы [46].

Может ли традиционная фармакотерапия БА предотвращать вирусиндуцированное обострение?

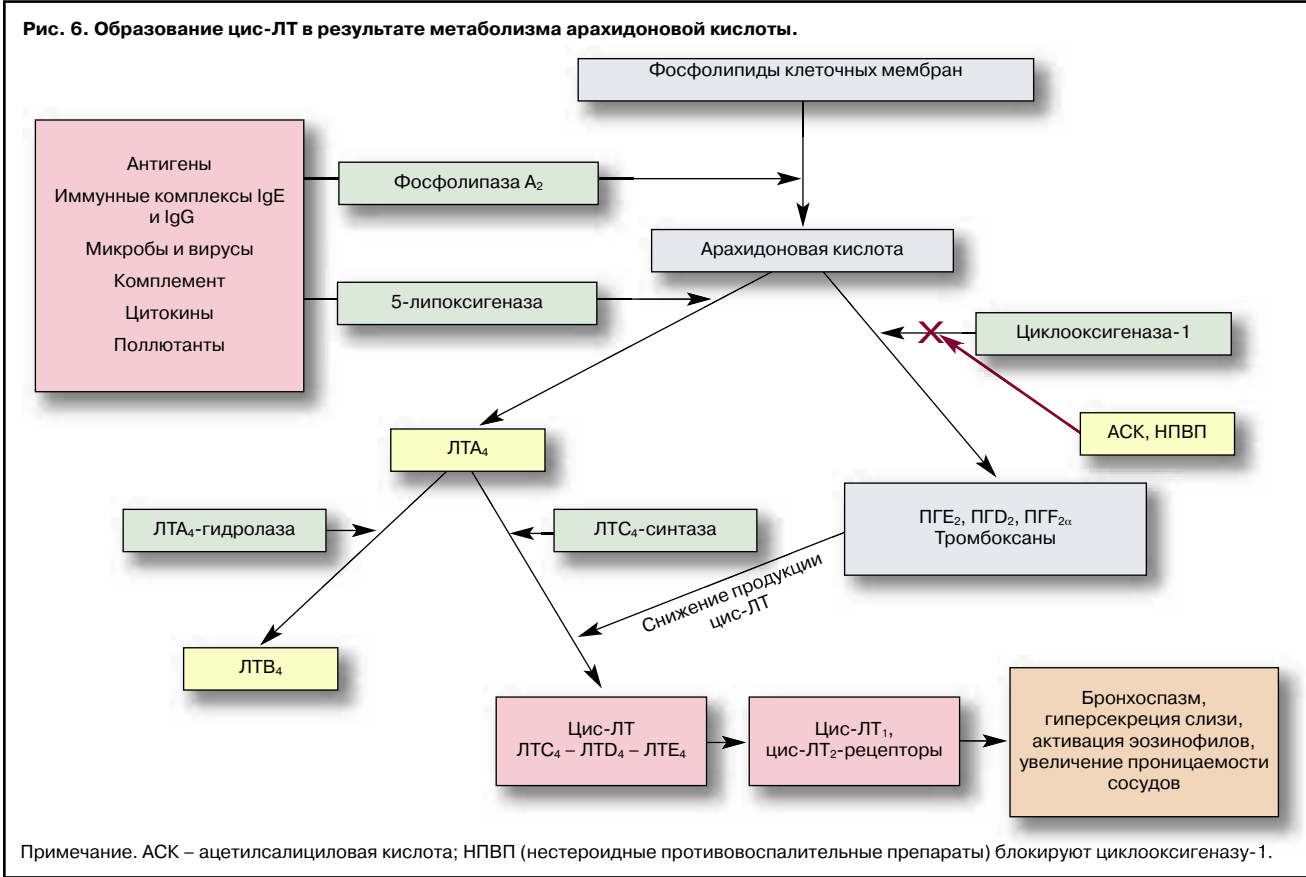
Крупные рандомизированные клинические исследования и опыт реальной клинической практики свидетельствуют, что даже низкие дозы ИГКС редуцируют число обострений и снижают риск смертельных исходов БА [47]. Например, в исследовании ОРТМА низкие дозы будесонида (100 мкг дважды в день) привели к 60% снижению числа тяжелых обострений БА по сравнению с отсутствием терапии ИГКС [48]. Добавление к ИГКС ДДБА еще больше снижает частоту обострений БА [49]. И хотя в большинстве исследований не изучалась причина обострений БА, учитывая, что по крайней мере 1/2 обострений провоцируются респираторными вирусами, можно предположить снижение частоты вирусиндуцированных обострений на фоне адекватной терапии ИГКС и ИГКС/ДДБА. В нескольких исследованиях продемонстрировано снижение частоты вирусиндуцированных обострений БА в результате фармакотерапии фиксированными комбинациями ИГКС/ДДБА [50]. Вместе с тем вирусиндуцированные обострения БА могут развиваться и на фоне лечения ИГКС [4]. В проспективном многоцентровом исследовании 413 больных БА определяли факторы, которые могут предсказать потерю контроля заболевания в результате РВИ [51]. В результате не было найдено связи потери контроля с терапией ИГКС или ИГКС/ДДБА, с предшествующими простудными заболеваниями, их частотой и тяжестью, но была обнаружена связь с тяжестью симптомов настоящей простуды в первые 2 дня. Это очень важный факт, свидетельствующий, во-первых, о том, что респираторные вирусы различаются в своей патогенности. Даже серотипы одного вируса могут вызывать абсолютно разный врожденный иммунный от-

Рис. 5. Механизм десенситизации β₂-адренорецепторов в результате РВИ: 1 – заражение и репликация риновирусом эпителиальных клеток дыхательных путей; 2 – высвобождение вирионов и вирусной РНК; 3 – вирусная РНК обнаруживается в гладкомышечных клетках дыхательных путей и 4 – стимулирует синтез ПГ, 5 – ПГ действуют аутокринным путем и 6 – вызывают десенситизацию β₂-адренорецепторов (адаптировано из [66]).



вет in vitro [52]. Показано, что серотип С риновируса вызывает более тяжелую инфекцию у детей [53], а значит, с большей вероятностью может привести к развитию или обострению БА. Во-вторых, по-видимому, имеет значение гипотеза «гены–вирусы» [54], когда взаимодействие специфического вируса и генетически детерминированный иммунный ответ пациента будут определять, произойдет обострение БА или нет.

Целый ряд исследований in vitro показали, что кортикостероиды подавляют высвобождение цитокинов, вызванное риновирусами и РС-вирусами [55, 56], тем самым поддерживая концепцию, что применение ГКС in vivo будет подавлять вирусиндуцированное воспаление. Следовательно пациенты, имеющие низкую приверженность к лечению ИГКС, будут иметь худший прогноз относительно исхода БА, в том числе в результате вирусиндуцированных обострений БА. Вместе с тем относительная кортикостероидная резистентность, т.е. снижение эффективности ГКС, может развиваться в условиях вирусной инфекции, участвуя в формировании обострений БА. В уже упоминавшемся исследовании H.Reddel и соавт. [4] ясно продемонстрировано, что, несмотря на хороший контроль БА с помощью ИГКС, обострения, связанные с простудой, все же развиваются. В недавнем исследовании in vitro был выявлен молекулярный механизм развития кортикостероид-



ной резистентности в пораженных риновирусом эпителиальных клетках дыхательных путей [57], заключающийся в нарушении экспрессии стероидзависимых генов, связи ГКС с ГКС-рецептором, транслокации этого комплекса в ядро и процессами транскрипции/транспреции. Если обратиться к экспериментальным моделям вирусной инфекции на эпителиальных клетках больных БА, то не отмечено уменьшения риновирусиндуцированного воспаления в результате применения фиксированных доз ИГКС [58, 59]. Даже применение орального преднизолона оказалось неэффективным в контроле риновирусиндуцированных симптомов БА [60] и, напротив, повысило титр вирусов [61]. В клинических исследованиях также показаны отсутствие эффекта от увеличения в 2 раза дозы ИГКС при первых признаках обострения БА [62, 63] и скромный эффект от увеличения дозы ИГКС в 4 раза [64]. Безусловно, относительную стероидную резистентность можно преодолеть повышением дозы ГКС и высокие дозы ИГКС (флутиказона пропionate 750 мкг дважды в день) оказались эффективными в предотвращении развития тяжелого вирусиндуцированного БОС у детей, требующего системных ГКС [65], но такие дозы ИГКС имеют целый ряд нежелательных побочных эффектов и влияют на рост детей.

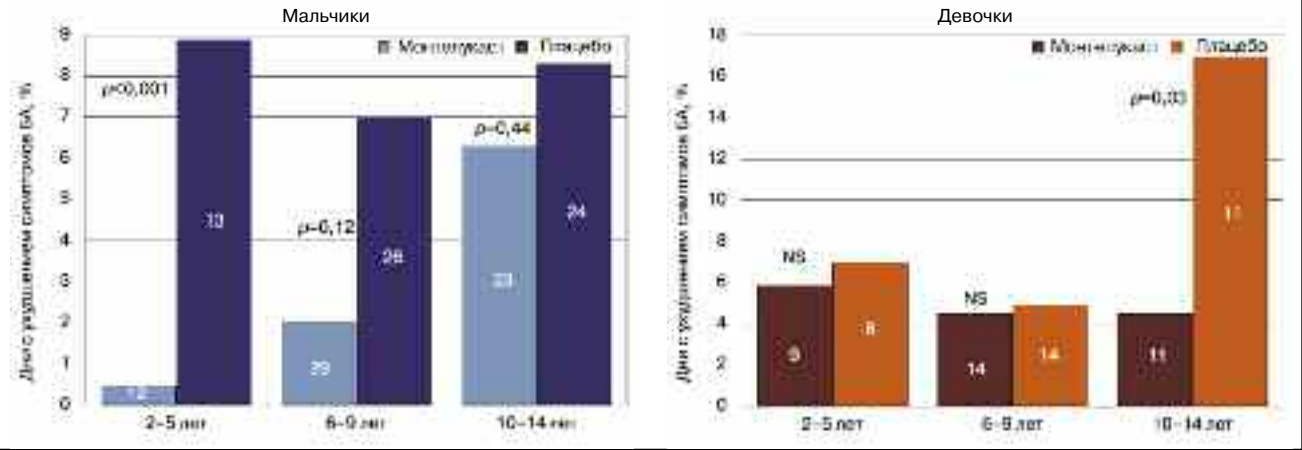
Таким образом, ИГКС, являясь самыми эффективными препаратами для достижения и поддержания контроля БА, тем не менее не всегда могут в полной мере влиять на предотвращение вирусиндуцированных обострений БА.

Помимо возможного снижения эффективности ИГКС, в период РВИ отмечено снижение эффекта β₂-агонистов. В исследовании H.Reddel и соавт. [4] было получено первое объективное свидетельство сниженного ответа на β₂-агонисты у пациентов с БА во время РВИ. В этом исследовании проводили мониторинг пиковой скорости выдоха (ПСВ) до и после терапии ИГКС будесонидом и были продемонстрированы высокая вариабельность ПСВ до начала лечения, уменьшение ее после терапии ИГКС, сопровождающееся повышением показателей ПСВ и лучшим контролем БА. Несмотря на достижение хорошего контроля БА

в результате терапии ИГКС, было отмечено 39 обострений БА, связанных с простудными заболеваниями верхних дыхательных путей (РВИ). У этих пациентов отмечалось снижение ПСВ, восстановление которой происходило в течение 7–14 дней. В этот период было отмечено, что вечерняя ПСВ и ПСВ, измеренная после применения β₂-агонистов, оказались не выше, чем утренняя ПСВ и ПСВ до применения β₂-агонистов, что свидетельствует о нарушенном (сниженном) ответе на β₂-агонисты. При этом в период вирусных обострений БА дневная вариабельность ПСВ у пациентов не отличалась значимо от вариабельности ПСВ, полученной в периоды хорошего контроля БА. Это наблюдение свидетельствует, что вирусные обострения БА имеют отличный патофизиологический механизм по сравнению с нелеченой или плохо контролируемой БА [66].

Существует несколько предполагаемых механизмов, с помощью которых вирусные инфекции ограничивают эффективность β₂-агонистов. Наиболее вероятный механизм был предложен в экспериментальной работе Van Ly D и соавт. [67], показавшей развитие десенситизации β₂-адренорецепторов в результате РВИ, в частности, обусловленной риновирусами и РС-вирусами. Как известно, риновирусы достигают, заражают и реплицируются в эпителиальных клетках не только верхних, но и нижних дыхательных путей человека [68]. Поэтому использовали in vitro модель системы совместного культивирования, в которой эпителиальные клетки, зараженные риновирусом, и кондионированная среда применялись для обработки гладкомышечных клеток дыхательных путей человека перед оценкой функции β₂-адренорецепторов. Было обнаружено снижение β₂-агонист-индуцированного циклического аденозинмонофосфата в обработанных гладкомышечных клетках, что расценили как результат репликации вируса. Используя проточную цитометрию, оценили мембранный и общий уровень β₂-адренорецепторов в гладкомышечных клетках и показали снижение мембранной экспрессии рецепторов после обработки клеток, что свидетельствует о развитии десенситизации [68]. Исследователи отметили,

Рис. 7. Эффективность монтелукаста, добавленного к обычной терапии астмы, в отношении сокращения дней с ухудшением симптомов БА и незапланированных визитов к врачу в течение осеннего пика (с 1 сентября по 15 октября) у детей разных возрастных групп [82].



что вирусная РНК стимулировала синтез простагландинов (ПГ) эпителиальными, гладкомышечными клетками и фибробластами, среди которых ПГЕ₂, ПГF_{2α} и ПГI₂ обладали способностью вызывать десенситизацию β₂-адренорецепторов гладкомышечных клеток дыхательных путей. На рис. 5 представлено схематическое изображение механизма развития десенситизации β₂-адренорецепторов гладкомышечных клеток дыхательных путей в результате РВИ.

Роль антилейкотриеновых препаратов в терапии и профилактике вирусиндуцированных обострений БА

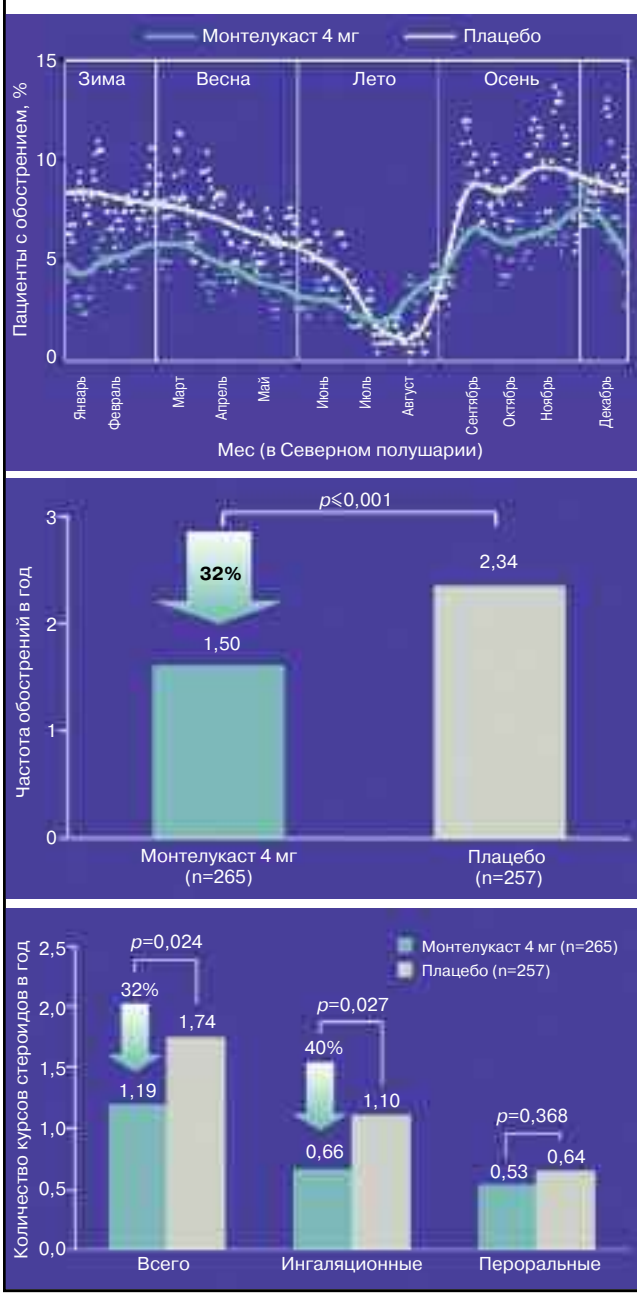
В основе БА, равно как и аллергического ринита, лежит аллергическое воспаление, формируют которое множество клеток и медиаторов, в том числе цистеиниловых лейкотриены (цис-ЛТ), к которым относятся LTC₄, LTD₄, LTE₄ и LTB₄. Эти липидные медиаторы, образуемые из арахидоновой кислоты под действием 5-липоксигеназы (рис. 6), являются мощными провоспалительными медиаторами, вызывающими бронхоконстрикцию, гиперсекрецию слизи и нарушение ее клиренса, усиливают приток эозинофилов и других воспалительных клеток, повышают проницаемость кровеносных сосудов в 100 раз эффективнее гистамина, стимулируют пролиферацию и дифференцировку миофибробластов, таким образом способствуя развитию субэпителиального фиброза [69–72]. Цис-ЛТ являются важными медиаторами в развитии вирусиндуцированных обострений БА [73], однако отмечается мало исследований in vitro и in vivo, изучающих эту проблему. РВИ активируют 5-липоксигеназу в слизистой оболочке бронхов, что было показано у здоровых субъектов в период легкой риновирусной инфекции [74], обеспечивая таким образом повышенный синтез цис-ЛТ в нижних дыхательных путях. Повышение концентрации цис-ЛТ, в частности LTC₄, было отмечено в назальном секрете взрослых пациентов в период риновирусной, РС-вирусной инфекции и гриппа А [75], свидетельствуя о повышенном синтезе цис-ЛТ в дыхательных путях в период ОРВИ. В исследованиях на животных также было показано повышение цис-ЛТ в легочной ткани мышей и крыс, зараженных РС-вирусом [76]. У детей с РС-вирусиндуцированным бронхоолитом, а также с БОС, был отмечен повышенный уровень цис-ЛТ в назофарингеальном секрете [77]. Цис-ЛТ усиливают вирусиндуцированное воспаление в дыхательных путях, активируя легочные дендритные клетки [76], потенцируя эффекты воспалительных нейропептидов [78] и проявляя собственную фармакологическую активность.

Кроме того, респираторные вирусы повышают синтез ИФН-γ [77], который, в свою очередь, способствует экспрессии рецепторов 1-го типа к цис-ЛТ [79], таким обра-

зом усиливая активность этих медиаторов. Подавляющее большинство фармакологических эффектов цис-ЛТ, имеющих отношение к патофизиологии БА и аллергического ринита, осуществляются через активацию специфических цис-ЛТ₁-рецепторов, расположенных на тучных клетках, моноцитах и макрофагах, эозинофилах, базофилах, нейтрофилах, Т- и В-лимфоцитах, гладкомышечных клетках, бронхиальных фибробластах и эндотелиальных клетках. Поэтому применение фармакологических препаратов, являющихся антагонистами цис-ЛТ₁-рецепторов (монтелукаст, зафирлукаст и пранлукаст), является эффективной и хорошо известной фармакотерапией БА и аллергического ринита у взрослых и детей. В нашей стране зарегистрирован и давно успешно применяется монтелукаст, доступный как в виде оригинального препарата, так и нескольких генерических аналогов. Одним из генериков монтелукаста, доказавшим свою биоэквивалентность с оригинальным препаратом, является Монтелар® [80]. В открытом исследовании, проведенном у 40 взрослых здоровых субъектов, продемонстрированы одинаковые фармакокинетический профиль и биодоступность Монтелара в сравнении с оригинальным препаратом Сингуляр®. Авторы делают заключение, что эти 2 препарата можно считать взаимозаменяемыми в клинической практике [80].

Антилейкотриеновые препараты (АЛТП) могут эффективно предотвращать развитие обострений у больных легкой БА [81, 82]. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании N.Johnston и соавт. [82] изучали эффективность монтелукаста, добавленного к обычной терапии БА, в отношении сокращения дней с ухудшением симптомов астмы и незапланированных визитов к врачу в течение осеннего пика (с 1 сентября по 15 октября 2005 г.) у детей разных возрастных групп. Как показали результаты исследования, представленные на рис. 7, у детей, получавших терапию монтелукастом, была 53% редукция дней с ухудшением симптомов по сравнению с детьми, получавшими плацебо (3,9% по сравнению с 8,3%), и 78% сокращение незапланированных визитов к врачу по поводу БА (4 – монтелукаст и 18 – плацебо). Примечательно, что эффективность монтелукаста была отмечена у детей, получавших регулярную терапию ИГКС, и у тех, кто не получал ИГКС, а также у тех, кто отмечал проявление РВИ, и у тех, кто не отметил проявление простуды в течение исследования. Была выявлена некоторая разница в эффективности в зависимости от возраста и пола (см. рис. 7). У мальчиков в возрасте 2–5 лет была выявлена большая эффективность в результате применения монтелукаста, чем у мальчиков старше (0,4% по сравнению с 8,8% дней с ухудшением симптомов БА), тогда как среди девочек более значимый эффект проявился в возрасте 10–14 лет (4,6% – монтелукаст и 17,0% – плацебо).

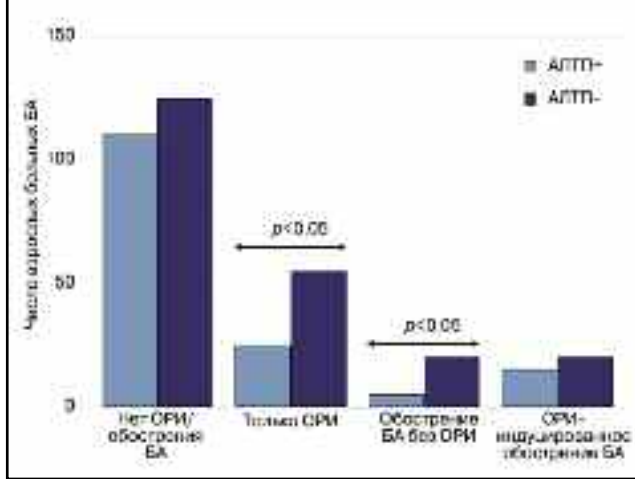
Рис. 8. Монтелукаст эффективно редуцирует вирусиндуцированные обострения астмы у детей 2–5 лет с интермиттирующей БА [83].



В другом хорошо известном исследовании H.Bisgaard и соавт. [83] изучалась эффективность монтелукаста в предотвращении вирусиндуцированных обострений БА у детей 2–5 лет с интермиттирующей БА. Это было 12-месячное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование у пациентов с анамнезом вирусиндуцированных обострений БА и минимальными проявлениями вне этих обострений. Пациенты получали 4 мг монтелукаста или плацебо однократно на протяжении 12 мес. В результате терапии монтелукаст значительно, на 31,9%, редуцировал число обострений БА и привел к увеличению времени до первого обострения БА на 2 мес по сравнению с плацебо (p=0,024). Кроме этого, у детей, получавших монтелукаст, было отмечено сокращение курсов ИГКС по сравнению с плацебо (p=0,027); рис. 8.

Метаанализ клинических исследований, изучающих влияние монтелукаста на БОС, развивающийся в результате РС-вирусного бронхоолита у маленьких детей, показал, что препарат может уменьшить частоту БОС без развития каких-либо значимых побочных эффектов [84].

Рис. 9. Влияние терапии АЛТП у взрослых больных БА на частоту ОРВИ, обострений БА, не связанных и связанных с ОРВИ [86].



У взрослых в небольшом пилотном исследовании была продемонстрирована эффективность добавления антагониста ЛТ-рецепторов (пранлукаста) к оральному преднизолону при вирусиндуцированном (РС-вирусы или вирусы гриппа были определены в назофарингеальном смыве большинства больных) обострении БА [85]. Добавление пранлукаста привело к уменьшению кумулятивной дозы преднизолона и времени, необходимого для купирования обострения.

Теми же авторами было выполнено ретроспективное когортное исследование эффективности терапии антагонистами лейкотриеновых рецепторов для предотвращения индуцированных респираторными инфекциями верхних дыхательных путей обострений БА у взрослых пациентов [86]. В исследование включили 321 пациента (средний возраст 56,3±17,2 года), из которых 137 принимали АЛТП 1 раз в день в качестве постоянной противоастматической терапии и 184 пациента не принимали АЛТП. Период наблюдения составил 1 год. В результате исследования было выявлено, что АЛТП значимо снижали частоту острых респираторных инфекций (ОРИ) верхних дыхательных путей и обострений БА, не связанных с ОРИ, а на частоту ОРИ-индуцированных обострений БА АЛТП не оказали значимого влияния (рис. 9). При этом АЛТП привели к сокращению длительности, но не тяжести ОРИ, которые были отмечены у 79 пациентов.

Примечательно, что у пациентов с любыми обострениями БА (n=53) независимо от наличия или отсутствия ОРИ АЛТП привели к сокращению длительности обострения и уменьшению числа легких обострений БА. В этом исследовании ОРИ-индуцированные обострения БА оценивались на основании клинических симптомов, вирусологическое и спирометрическое исследования не проводились, что могло повлиять на полученные результаты. Кроме того, не проводился анализ эффективности АЛТП в зависимости от фенотипа БА, в том числе астмы, характеризующейся вирусиндуцированными обострениями. Данное исследование показало, что применение АЛТП у взрослых пациентов с БА уменьшает частоту РВИ верхних дыхательных путей, а также обострений БА, не связанных с ОРИ, и любых легких обострений БА. Достоверного влияния АЛТП на частоту ОРИ-индуцированных обострений БА получено не было.

Итак, РВИ часто вызывают обострения БА не только у детей, но и взрослых, и эти обострения могут быть редуцированы с помощью регулярной терапии ИГКС [87]. Повысить эффективность ИГКС и одновременно снизить их дозу возможно путем добавления ДДБА или АЛТП. Как уже обсуждалось выше, уровень цис-ЛТ повышается при виру-

синдуцированном обострении БА [75, 88] и ГКС практически не влияют на их продукцию [89], что делает вполне обоснованным назначение АЛТП пациентам с частыми вирусиндуцированными обострениями БА. Кроме того, следует помнить, что высокая распространенность курения, ожирения и избыточной массы тела среди взрослых пациентов с БА не позволяет достичь оптимального уровня контроля заболевания в результате монотерапии ИГКС, приводя зачастую к формированию относительной ГКС-резистентности [90, 91]. Аспириновая БА является еще одним фенотипом астмы, при котором можно увидеть максимальную эффективность АЛТП [92].

Таким образом, монтелукаст может применяться в качестве монотерапии БА или в качестве дополнительной терапии к ИГКС. Преимуществом препарата являются безопасность при длительном лечении, низкий риск побочных эффектов, быстрое начало действия и достижение максимального эффекта. Пероральная форма монтелукаста и применение однократно в день, особенно важные для детей, повышают приверженность лечению и способствуют удовлетворенности пациентов от терапии.

Заключение

РВИ (особенно риновирусы, РС-вирусы и их сочетание) являются наиболее частой причиной развития БОС у маленьких детей и наиболее частыми триггерами обострений БА у детей, подростков и взрослых с уже установленным диагнозом заболевания. Цис-лейкотриены, в избытке образующиеся при РВИ, усиливают вирусиндуцированное воспаление в дыхательных путях, участвуя наравне с другими медиаторами в формировании вирусиндуцированных обострений БА. АЛТП монтелукаст имеет доказанную эффективность в отношении профилактики вирусиндуцированных обострений БА у детей и подростков, а также астмы физического усилия. Он может быть альтернативой для детей с астмой, чьи родители боятся применять ГКС. Применение монтелукаста приводит к улучшению контроля астмы и аллергического ринита, сокращает потребность в ГКС, число незапланированных визитов к врачу и пропуски рабочих и учебных дней. Взрослые больные БА, особенно курильщики, пациенты с аспириновой БА и выраженным постнагрузочным бронхоспазмом могут получить дополнительную пользу в результате применения монтелукаста в виде моно- или комбинированной с ИГКС терапии.

Литература/References

1. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». IV издание. М., 2012. / Natsional'naia programma «Bronkhi-al'naia astma u detei. Strategiiia lecheniia i profilaktika». IV izdanie. M., 2012. [in Russian]
2. Chuchalin A, Khaltaev N, Antonov N et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int J COPD* 2014; 9: 963–74.
3. GINA 2015. ginasthma.org
4. Reddel H, Ware S, Marks G et al. Differences between asthma exacerbations and poor asthma control. *Lancet* 1999; 353: 364–9.
5. Sigurs N, Gustafsson PM, Bjarnason R et al. Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy and asthma and allergy at age 13. *Am J Respir Crit Care Med* 171 (2): 137–41, 2005.
6. Sigurs N, Aljassim F, Kjellman B et al. Asthma and allergy patterns over 18 years after severe RSV bronchiolitis in the first year of life. *Thorax* 2010; 65 (12): 1045–52.
7. Weiss ST, Tager IB, Munoz A et al. The relationship of respiratory infections in early childhood to the occurrence of increased levels of bronchial responsiveness and atopy. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131 (4): 573–8.
8. Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet* 1999; 354 (9178): 541–5.
9. Szabo SM, Levy AR, Gooch KL et al. Elevated risk of asthma after hospitalization for respiratory syncytial virus infection in infancy. *Paediatr Respir Rev* 2013; 13 (Suppl. 2): S9–S15.
10. Stein RT. Long-term airway morbidity following viral LRTI in early infancy: recurrent wheezing or asthma? *Paediatr Respir Rev* 2009; 10 (Suppl 1): 29–31.

11. Kusel MM, de Klerk NH, Keadze T et al. Early-life respiratory viral infections, atopic sensitization, and risk of subsequent development of persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119 (5): 1105–10.
12. Takeyama A, Hashimoto K, Sato M et al. Clinical and epidemiologic factors related to subsequent wheezing after virus-induced lower respiratory tract infections in hospitalized pediatric patients younger than 3 years. *Eur J Pediatr* 2014; 173: 959–66.
13. O'Callaghan-Gordo C, Bassat Q, Diez-Padriza N et al. Lower respiratory tract infections associated with rhinovirus during infancy and increased risk of wheezing during childhood. A cohort study. *PLoS One* 2013; 8 (7): e69370. doi:10.1371/journal.pone.0069370
14. Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD et al. Wheezing rhinovirus illnesses in early life predict asthma development in high-risk children. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 667–72.
15. Sly PD, Boner AL, Bjorksten B et al. Earlyidentification of atopy in the predictionof persistent asthma in children. *Lancet* 2008; 372: 1100–6.
16. Woodruff P, Bhakta N, Fahy J. Asthma: Pathogenesis and Phentotypes. In: Murray and Nadel's textbook of respiratory medicine. 6-th Edition, printed of Elsevier Inc., 2016; p. 713–30.
17. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM et al. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med* 1995; 332 (3): 133–8.
18. Martinez FD, Stern DA, Wright AL et al. Differential immune responses to acute lower respiratory illness in early life and subsequent development of persistent wheezing and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102 (6 Pt 1): 915–20.
19. Soto-Quiros M, Avila L, Platts-Mills T et al. High titers of IgE antibody to dust mite allergen and risk for wheezing among asthmatic children infected with rhinovirus. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129: 1499–505.
20. Macaubas C, de Klerk NH, Holt BJ et al. Association between antenatal cytokine production and the development of atopy and asthma at age 6 years. *Lancet* 2003; 362: 1192–7.
21. Johnston NW, Johnston SL, Duncan JM et al. The September epidemic of asthma exacerbations in children: a search for etiology. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 132–8.
22. Longini IM, Monto AS, Koopman JS. Statistical procedures for estimating the community probability of illness in family studies: rhinovirus and influenza. *Int J Epidemiol* 1984; 13: 99–106.
23. Freymuth F, Vabret A, Brouard J et al. Detection of viral, Chlamydia pneumoniae and Mycoplasma pneumoniae infections in exacerbations of asthma in children. *J Clin Virol* 1999; 13: 131–9.
24. Nicholson KG, Kent J, Ireland DC. Respiratory viruses and exacerbations of asthma in adults. *BMJ* 1993; 307: 982–6.
25. Teichtahl H, Buckmaster N, Pertnikovs E. The incidence of respiratory tract infection in adults requiring hospitalization for asthma. *Chest* 1997; 112: 591–6.
26. Atmar RL, Guy E, Guntupalli KK et al. Respiratory tract viral infections in inner-city asthmatic adults. *Arch Intern Med* 1998; 158: 2453–9.
27. Дзюблик А.Я., Симонов С.С., Ячник В.А. Клиническая эффективность и безопасность противовирусного препарата Ингавирин в комплексном лечении больных с обострением бронхиальной астмы, ассоциированным с ОРВИ. Пульмонология. 2013; 6: 43–50. / Dziublik A.Ia., Simonov S.S., Iachnik V.A. Klinicheskaiia effektivnost' i bezopasnost' protivovirusnogo preparata Ingavirin v kompleksnom lechenii bol'nykh s obostreniem bronkhial'noi astmy, assotsirovannykh s ORVI. Pul'monologii. 2013; 6: 43–50. [in Russian]
28. Message SD, Laza-Stanca V, Mallia P et al. Rhinovirus-induced lower respiratory illness is increased in asthma and related to virus load and Th1/2 cytokine and IL-10 production. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105: 13562–7.
29. Green RM, Custovic A, Sanderson G et al. Synergism between allergens and viruses and risk of hospital admission with asthma: case-control study. *BMJ* 2002; 324: 763.
30. Busse WW, Morgan WJ, Gergen PJ et al. Randomized trial of omalizumab (anti-IgE) for asthma in inner-city children. *N Engl J Med* 2011; 364: 1005–15.
31. Bui RH, Molinaro GA, Kettering JD et al. Virus-specific IgE and IgG4 antibodies in serum of children infected with respiratory syncytial virus. *J Pediatr* 1987; 110: 87–90.
32. Rabatic S, Gagro A, Lokar-Kolbas R et al. Increase in CD23+ B cells in infants with bronchiolitis is accompanied by appearance of IgE and IgG4 antibodies specific for respiratory syncytial virus. *J Infect Dis* 1997; 175: 32–7.
33. Cheung DS, Ehlenbach SJ, Kitchens RT et al. Cutting edge: CD49d+ neutrophils induce FcεpsilonRI expression on lung dendritic cells in a mouse model of postviral asthma. *J Immunol* 2010; 185: 4983–7.
34. Stephens R, Randolph DA, Huang G et al. Antigen-nonspecific recruitment of Th2 cells to the lung as a mechanism for viral infection-induced allergic asthma. *J Immunol* 2002; 169: 5458–67.
35. Cheung DS, Ehlenbach SJ, Kitchens T et al. Development of atopy by severe paramyxoviral infection in a mouse model. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010; 105: 437–43.
36. Cheung DS, Grayson MH. Role of Viruses in the Development of Atopic Disease in Pediatric Patients. *Curr Allergy Asthma Rep* 2012. DOI 10.1007/s11882-012-0295-y
37. Al-Garawi AA, Fattouh R, Walker TD et al. Acute, but not resolved, influenza A infection enhances susceptibility to house dust mite-induced allergic disease. *J Immunol* 2009; 182: 3095–104.

38. Durrani SR, Montville DJ, Pratt AS et al. Innate immune responses to rhinovirus are reduced by the high-affinity IgE receptor in allergic asthmatic children. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130: 489–95.
39. Holtzman MJ. Asthma as a chronic disease of the innate and adaptive immune systems responding to viruses and allergens. *J Clin Invest* 2012; 122 (8): 2741–8.
40. Gavala ML, Bertics PJ, Gern JE. Rhinoviruses, allergic inflammation and asthma. *Immunol Rev* 2011; 242 (1): 69–90.
41. Wark PA, Johnston SL, Bucchieri F et al. Asthmatic bronchial epithelial cells have a deficient innate immune response to infection with rhinovirus. *J Exp Med* 2005; 201 (6): 937–47.
42. Contoli M, Message SD, Laza-Stanca V et al. Role of deficient type III interferon-lambda production in asthma exacerbations. *Nat Med* 2006; 12 (9): 1023–6.
43. Lopes-Souza N, Favoreto S, Wong H et al. In vitro susceptibility to rhinovirus infection is greater for bronchial than for nasal airway epithelial cells in human subjects. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123 (6): 1384–90 e2.
44. Schwantes E, Denlinger L, Evans M et al. Severity of virus-induced asthma symptoms is inversely related to resolution IFN-1 expression. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135 (6): 1656–9.
45. Shadman KA, Wald ER. A review of palivizumab and emerging therapies for respiratory syncytial virus. *Expert Opin Biol Ther* 2011; 11 (11): 1455–67.
46. Simoes EA, Groothuis JR, Carbonell-Estrany X et al. Palivizumab prophylaxis, respiratory syncytial virus, and subsequent recurrent wheezing. *J Pediatr* 2007; 151: 34–42. e31.
47. Suissa S, Ernst P, Benayoun S et al. Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. *N Engl J Med* 2000; 343: 332–6.
48. O'Byrne PM, Barnes PJ, Rodriguez-Roisin R et al. Low dose inhaled budesonide and formoterol in mild persistent asthma: the OPTIMA randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1392–7.
49. Matz J, Emmett A, Rickard K et al. Addition of salmeterol to low-dose fluticasone versus higher-dose fluticasone: an analysis of asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 783–9.
50. Prazma C, Kral K, Gul N et al. Controller medications and their effects on asthma exacerbations temporally associated with upper respiratory infections. *Respir Med* 2010; 104: 780–7.
51. Walter MJ, Castro M, Kunselman SJ et al. Predicting worsening asthma control following the common cold. *Eur Respir J* 2008; 32: 1548–54.
52. Wark PA, Grissell T, Davies B et al. Diversity in the bronchial epithelial cell response to infection with different rhinovirus strains. *Respirology* 2009; 14: 180–6.
53. Calvo C, Garcia ML, Pozo F et al. Role of rhinovirus C in apparently life-threatening events in infants, Spain. *Emerg Infect Dis* 2009; 15: 1506–8.
54. Çalx kan M, Bochkov Y, Kreiner-Møller E et al. Rhinovirus Wheezing Illness and Genetic Risk of Childhood-Onset Asthma. *N Engl J Med* 2013; 368: 1398–407.
55. Van Ly D, King NJ, Moir LM et al. Effects of b2 agonists, corticosteroids, and novel therapies on rhinovirus-induced cytokine release and rhinovirus replication in primary airway fibroblasts. *J Allergy* 2011; 2011: 457169.
56. Tacon CE, Newton R, Proud D et al. Rhinovirus-induced MMP-9 expression is dependent on Fra-1, which is modulated by formoterol and dexamethasone. *J Immunol* 2012; 188: 4621–30.
57. Papi A, Contoli M, Adcock I et al. Rhinovirus infection causes steroid resistance in airway epithelium through nuclear factor κB and c-Jun N-terminal kinase activation. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132: 1075–85.
58. Gruenberg K, Sharon RF, Sont JK et al. Rhinovirus-induced airway inflammation in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1816–22.
59. Grunberg K, Sharon RF, Hiltermann TJ et al. Experimental rhinovirus 16 infection increases intercellular adhesion molecule-1 expression in bronchial epithelium of asthmatics regardless of inhaled steroid treatment. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 1015–23.
60. Gustafson L, Proud D, Hendley J et al. Oral prednisone therapy in experimental rhinovirus infections. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97: 1009–14.
61. Farr BM, Gwaltney JM, Hendley JO et al. Randomized controlled trial of glucocorticoid prophylaxis against experimental rhinovirus infection. *J Infect Dis* 1990; 162: 1173–7.
62. Harrison TW, Osborne J, Newton S et al. Doubling the dose of inhaled corticosteroid to prevent asthma exacerbations: randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 363: 271–5.
63. FitzGerald JM, Becker A, Sears MR et al. Doubling the dose of budesonide versus maintenance treatment in asthma exacerbations. *Thorax* 2004; 59: 550–6.
64. Osborne J, Mortimer K, Hubbard RB et al. Quadrupling the dose of inhaled corticosteroid to prevent asthma exacerbations: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 598–602.
65. Ducharme FM, Lemire C, Noya FJ et al. Preemptive use of high-dose fluticasone for virus-induced wheezing in young children. *N Engl J Med* 2009; 360: 339–53.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Ненашева Наталья Михайловна – д-р мед. наук, проф. каф. клин. аллергологии ГБОУ ДПО РМАПО. E-mail: rmapo@rmapo.ru

66. Oliver B, Robinson P, Peters M, Black J. Viral infections and asthma:an inflammatory interface? *Eur Respir J* 2014; 44: 1666–81.
67. Van Ly D, Faiz A, Jenkins C et al. Characterising the mechanism of airway smooth muscle b2 adrenoceptor desensitization by rhinovirus infected bronchial epithelial cells. *PLoS One* 2013; 8: e56058.
68. Wos M, Sanak M, Soja J et al. The presence of rhinovirus in lower airways of patients with bronchial asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 1082–9.
69. Peters-Golden M, Henderson WR. Leukotrienes. *N Engl J Med* 2007; 357: 1841–54.
70. Busse W, Kraft M. Cysteinyl leukotrienes in allergic inflammation: strategic target for therapy. *Chest* 2005; 127: 1312–26.
71. Hallstrand TS, Henderson WR Jr. An update on the role of leukotrienes in asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010; 10: 60–6.
72. Mehrotra AK, Henderson WR Jr. The role of leukotrienes in airway remodeling. *Curr Mol Med* 2009; 9: 383–91.
73. McCarthy M, Weinberg J. Eicosanoids and Respiratory Viral Infection: Coordinators of Inflammation and Potential Therapeutic Targets. *Mediat Inflamm* 2012, Article ID 236345.
74. Seymour ML, Gilby N, Bardin PG et al. Rhinovirus infection increases 5-lipoxygenase and cyclooxygenase-2 in bronchial biopsy specimens from nonatopic subjects. *J Infect Dis* 2002; 185: 540–4.
75. Gentile DA, Fireman P, Skoner DP. Elevations of local leukotriene C4 levels during viral upper respiratory tract infections. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 91: 270–4.
76. Matsuse H, Hirose H, Tsuchida T et al. Effects of respiratory syncytial virus infection on dendritic cells and cysteinyl leukotrienes in lung tissues of a murine model of asthma. *Allergol Int* 2007; 56: 165–9.
77. van Schaik SM, Tristram DA, Nagpal IS et al. Increased production of IFN-gamma and cysteinyl leukotrienes in virus-induced wheezing. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 630–6.
78. Wedde-Beer K, Hu C, Rodriguez MM, Piedimonte G. Leukotrienes mediate neurogenic inflammation in lungs of young rats infected with respiratory syncytial virus. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2002; 282: L1143 (L1L50).
79. Amrani Y, Moore PE, Hoffman R et al. Interferon-gamma modulates cysteinyl leukotriene receptor-1 expression and function in human airway myocytes. *Respir Crit Care Med* 2001; 164: 2098–101.
80. Fey C, Thyroff-Friesinger U, Jones S. Bioequivalence of two formulations of montelukast sodium 4 mg oral granules in healthy adults. *Clin Transl Allergy* 2014; 4: 29.
81. Barnes NC, Miller CJ. Effect of leukotriene receptor antagonist therapy on therisk of asthma exacerbations in patients with mild to moderate asthma: an integratedanalysis of zafirlukast trials. *Thorax* 2000; 55: 478–83.
82. Johnston NW, Mandhane PJ, Dai J et al. Attenuation of the September epidemic of asthma exacerbations in children: a randomized, controlled trial of montelukast added to usual therapy. *Pediatrics* 2007; 120: e702–12.
83. Bisgaard H, Zielen S, Garcia-Garcia ML et al. Montelukast reduces asthma exacerbations in 2- to 5-year-old children with intermittent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 315 22.
84. Peng WS, Chen X, Yang XY, Liu EM. Systematic review of montelukast's efficacy for preventing post-bronchiolitis wheezing. *Pediatr Allergy Immunol* 2014; 25 (2): 143–50.
85. Matsuse H, Fukahori S, Tsuchida T et al. Effects of a short course of pranlukast combined with systemic corticosteroid on acute asthma exacerbation induced by upper respiratory tract infection. *J Asthma* 2012; 49 (6): 637–41.
86. Matsuse H, Tsuchida T, Fukahori S et al. Retrospective cohort study of leukotriene receptor antagonist therapy for preventing upper respiratory infection-induced acute asthma exacerbations. *Allergy Rhinol* 2013; 4: 127–31.
87. Venarske DL, Busse WW, Griffin MR et al. The relationship of rhinovirus-associated asthma hospitalizations with inhaled corticosteroidsand smoking. *J Infect Dis* 2006; 193: 1536–43.
88. Matsuse H, Kondo Y, Saeki S et al. Naturally occurring parainfluenza virus 3 infection in adults induces mild exacerbation of asthma associated with increased sputum concentrations of cysteinyl leukotrienes. *Int Arch Allergy Immunol* 2005; 138: 267–72.
89. Dworski R, Fitzgerald GA, Oates JA, Sheller JR. Effect of oral prednisone on airway inflammatory mediators in atopic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 953–9.
90. Chaudhuri R, Livingston E, McMahon D et al. Cigarette Smoking Impairs the Therapeutic Response to Oral Corticosteroids in Chronic Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 1308–11.
91. Peters-Golden M, Swern A, Bird S et al. Influence of body mass index on the response to asthma controller agents. *Eur Respir J* 2006; 27: 495–503.
92. Dahlén SE, Malmström K, Nizankowska E et al. Improvement of aspirin-intolerant asthma by montelukast, a leukotriene antagonist: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 9–14.

Современные подходы к диагностике и лечению острых воспалительных заболеваний глотки (результаты клинического исследования)

В. В. Вишняков

ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

В статье приводятся результаты исследования, посвященного диагностике и лечению острых воспалительных заболеваний глотки. Полученные данные позволяют считать оправданным применение современных экспресс-тестов для диагностики инфекции, вызванной β-гемолитическим стрептококком группы А (БГСА), при острых воспалительных заболеваниях глотки. Клинические наблюдения показали высокую эффективность проведения местного противовоспалительного лечения таблетками с флурбипрофеном (Стрепсилс® Интенсив) при острых тонзиллофарингитах. При положительных результатах экспресс-теста на БГСА показано обязательное применение антибиотиков. Такая тактика позволит снизить чрезмерное применение антибиотиков.

Ключевые слова: острые воспалительные заболевания глотки, острый тонзиллофарингит, экспресс-тест на β-гемолитический стрептококк группы А, Стрепсилс® Интенсив.

v.vishnyakov@gmail.com

Для цитирования: Вишняков В. В. Современные подходы к диагностике и лечению острых воспалительных заболеваний глотки (результаты клинического исследования). Consilium Medicum. 2016; 18 (3): 80–85.

The article presents the results of a study on the diagnosis and treatment of acute inflammatory diseases of the pharynx V.V.Vishniakov

A. 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

The data allow us to consider justified the use of modern rapid tests for the diagnosis of infections caused by β-hemolytic group A streptococci (BHSA) in acute inflammatory diseases of the throat. Clinical observations have shown high efficacy of the topical anti-inflammatory treatment tablets with flurbiprofen (Strepsils® Intensive) in acute tonsillopharyngitis. If results are positive rapid test for BHSA shown compulsory use of antibiotics. This tactic will reduce the excessive use of antibiotics.

Key words: acute inflammatory diseases of the throat, acute tonsillopharyngitis, rapid test for β-hemolytic streptococcus group A, Strepsils Intensive.

v.vishnyakov@gmail.com

For citation: Vishniakov V.V. The article presents the results of a study on the diagnosis and treatment of acute inflammatory diseases of the pharynx. Consilium Medicum. 2016; 18 (3): 80–85.

Острые воспалительные заболевания глотки являются одной из самых частых причин обращений к врачам [1]. Ежегодно в России более 10 млн человек переносят острые воспалительные заболевания глотки [2]. В настоящее время наибольшее распространение для обозначения острых заболеваний глотки получил термин «острый тонзиллофарингит» (ОТФ), который все чаще встречается в научной литературе и клинических рекомендациях [3]. ОТФ – острое инфекционное воспаление слизистой оболочки и лимфатических структур ротоглотки (небные миндалины, лимфоидные фолликулы задней стенки глотки). ОТФ является полиэтиологичным заболеванием, в связи с чем данный термин без уточнения этиологии – вирусный/бактериальный (прежде всего стрептококковый)/грибковый – не может выступать как клинический диагноз.

Сам термин ОТФ является объединяющим для острого воспаления небных миндалин (острый тонзиллит) и острого воспаления задней стенки глотки (острый фарингит), однако в подавляющем большинстве случаев имеет место воспаление обеих локализаций [4].

В соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра выделяют:

- J02.0. Острый стрептококковый фарингит.
- J02.8. Острый фарингит, вызванный другими уточненными возбудителями.
- J02.9. Острый фарингит неуточненный.
- J03.0. Острый стрептококковый тонзиллит.
- J03.8. Острый тонзиллит, вызванный другими уточненными возбудителями.
- J03.9. Острый тонзиллит неуточненный.

Постановка и кодировка диагноза может базироваться на определении преобладания выраженности воспаления того или иного отдела ротоглотки. В настоящее время даже предлагается отказаться от термина «ангина», так как классификация ангин, основанная на фарингоскопической картине, часто не коррелирует как с этиологией, так и терапевтической тактикой.

Большинство случаев острого воспаления глотки (80–90%) у взрослых вызвано вирусной инфекцией, и только у небольшой части больных это воспаление вызвано бактериальной инфекцией [3]. β-Гемолитический стрептококк группы А (БГСА) является причиной острого воспалительного заболевания глотки у взрослых в 5–15% случаев [4]. БГСА является единственной бактериальной инфекцией глотки, способной вызвать осложнения гнойной или иммунной природы, для лечения которой может потребоваться назначение антибиотиков. Тем не менее в практике лечения острых воспалительных заболеваний глотки существует тенденция чрезмерно частого назначения антибиотиков, что может приводить к возникновению побочных эффектов антибиотиков и повышению устойчивости к ним, что в настоящее время является общемировой проблемой [5]. Выявление у больных инфекции БГСА по клиническим признакам остается затруднительным из-за сходства признаков и симптомов острых воспалительных заболеваний глотки бактериальной и вирусной природы [6]. Применение для диагностики микробиологического исследования позволяет получить результат только через 3–5 дней, а иммунологический экспресс-анализ на стрептококковую инфекцию не является общедоступным, поэтому лечение назначается в большинстве случаев эмпирически.

Не имея возможности использовать данные микробиологического анализа или экспресс-теста на стрептококк, врачи чаще полагаются на клинические признаки при постановке диагноза и назначении лечения. Тонзиллофарингит, как правило, развивается остро. Температура тела в большинстве случаев достигает максимальных значений к концу 1-х суток от начала заболевания и колеблется от 37,5 до 40°C, при этом повышение температуры нередко сопровождается ознобом. С первых дней заболевания у пациентов развиваются симптомы токсического поражения нервной системы: больные предъявляют жалобы на общую слабость, головную боль, головокружение, отсутствие аппетита, нарушение сна. У детей часто бывают тошнота, рвота и боли в животе. При осмотре горла выявляется гиперемия небных дужек, язычка, небных миндалин. Миндалины увеличены и могут иметь разные размеры.

Если патологический процесс ограничивается гипертрофией миндалин, гиперемией слизистых оболочек и повышенным образованием слизи, говорят о катаральном тонзиллите. При фолликулярном тонзиллите через эпителиальный покров видны нагноившиеся островки лимфоидной ткани (лимфоидные фолликулы) в виде мелких желто-белых пузырьков. При лакунарной форме тонзиллита также образуются желто-белые налеты, но они локализуются в устьях лакун. Деление тонзиллитов на фолликулярную и лакунарную формы условно, так как они являются в сущности одним и тем же процессом, отличающимся только локализацией. Острый тонзиллит, как правило, сопровождается увеличением и болезненностью при пальпации регионарных к миндалинам передних верхних шейных лимфатических узлов. Нередко у больных наблюдаются признаки вовлечения в патологический процесс сердечно-сосудистой системы, которые проявляются изменением звучности тонов и нарушением ритма сердца, появлением функциональных шумов и соответствующими изменениями на электрокардиограмме. При исследовании крови в острый период тонзиллофарингита наблюдаются лейкоцитоз (до 9–15×10⁹ клеток/л и более) со сдвигом формулы белой крови влево и высокая СОЭ (20 мм/ч и более), а также повышение других острофазовых показателей воспалительной активности (С-реактивный белок, серомукоид).

Часто синдром боли в горле и фарингоскопические признаки воспаления требуют проведения дифференциальной диагностики. Необходимо помнить, что боль в горле может быть симптомом многих местных и системных воспалительных процессов. Боль в горле и фарингоскопические изменения могут возникать при механическом и химическом раздражении (гастроэзофагеальный рефлюкс, курение), при таких инфекционных заболеваниях, как дифтерия и мононуклеоз, а также при заболеваниях крови (лейкоз и агранулоцитоз).

К сожалению, в настоящее время нет строго специфических клинических симптомов, указывающих на стрептококковую этиологию ОТФ. Для того чтобы помочь врачам определить вероятность инфекции, вызванной БГСА, были разработаны диагностические шкалы клинической оценки. Одной из наиболее распространенных балльных систем оценок является система Центор (Centor), предложенная в 1981 г. [7]. Позже была разработана шкала МакАйзека (McIsaak) [8]. Чувствительность этих клинических методов составляет 60–70%. Внедрение данных шкал в клиническую практику во многих странах в некоторой степени действительно сократило назначение антибактериальных препаратов по поводу ОТФ, однако не достигло желаемых показателей (рис. 1).

Определить этиологию (вирусную или бактериальную) ОТФ по клиническим признакам достаточно сложно. Лабораторное микробиологическое обследование доступно

Рис. 1. Клиническая шкала МакАйзека оценки тонзиллофарингита [9].

Критерий	Оценка
Температура тела >38°C	1
Отсутствие кашля	1
Увеличение и болезненность шейных лимфоузлов	1
Отечность миндалин и наличие экссудата	1
Возраст, лет	
3–14	1
15–44	0
≥45	-1

Баллы	Риск БГСА-инфекции, %	Тактика
0	1–2	Нет необходимости в дальнейшем обследовании, проводится симптоматическая терапия
1	5–10	
2	11–17	Бактериологическое исследование мазка из глотки, антимикробная терапия при положительном результате
3	28–35	
≥4	51–53	Показана антимикробная терапия

не всегда, особенно в амбулаторных условиях, и поэтому практически не проводится. В связи с этим из-за опасения развития бактериальных осложнений антибактериальные препараты в нашей стране назначают практически всем больным, обратившимся с жалобами на боли в горле. И как свидетельствуют проведенные исследования, в 71% случаев выбор препарата не соответствует современным международным и отечественным протоколам и рекомендациям [10, 11]. Подобная картина наблюдается и за рубежом. Так, в США антибиотики при ОТФ назначают 70% взрослых и детей, но при этом в большинстве случаев выбор препарата не соответствует действующим протоколам лечения заболевания [12].

В России в данный момент до 95% пациентов с данной патологией получают системный антибиотик, т.е. более 65% – необоснованно [6]. Идеальным подтверждением стрептококковой этиологии тонзиллита является положительный результат культурального исследования мазка с поверхности миндалин или со слизистой оболочки задней стенки глотки [13, 14]. Однако проводимые сегодня в странах СНГ многоцентровые фармакоэпидемиологические исследования свидетельствуют, что для диагностики БГСА-инфекции в амбулаторных условиях бактериологическое исследование практически не проводится. За рубежом получили распространение методы экспресс-диагностики стрептококкового антигена в мазках, позволяющие получить результат в течение 5–10 мин [15].

Из средств экспресс-диагностики в настоящее время используются тесты II поколения, основанные на методе иммуноферментного анализа или иммунохроматографии (в зависимости от производителя). Экспресс-тестирование предполагает получение результата «у постели больного» в течение 4–10 мин. Анализ выполняется врачом и не требует наличия специальной лаборатории. Средние специфичность и чувствительность современных тест-систем составляют 94 и 97% соответственно.

Принимая во внимание мировую проблему антибиотикорезистентности, врачи должны предпринимать меры по снижению количества случаев необязательного применения антибиотиков, особенно это касается острых воспалительных заболеваний глотки. В современных условиях основную роль в решении этой проблемы может выполнить более широкое применение экспресс-тестов для выявления БГСА у больных ОТФ и оправданного назначения антибиотиков в этих случаях.

Еще одним из таких подходов является обоснование эффективного симптоматического лечения боли в горле, также основанного на объективных данных [16, 17].

Исходя из изложенного, целью исследования были определение частоты выявляемости БГСА у больных ОТФ с помощью экспресс-метода и выработка рациональной тактики лечения в зависимости от этиологии заболевания, заключающейся в применении антибиотиков при выявлении БГСА и проведении эффективной патогенетической и симптоматической терапии всей группе больных ОТФ независимо от результата экспресс-теста.

Материалы и методы

Исследование проведено у взрослых пациентов с начальной стадией острого воспалительного заболевания глотки – острого тонзиллита или острого фарингита. Диагноз ОТФ подтверждался результатами осмотра, использовались клинические критерии этого заболевания. Всем больным до начала лечения проводился иммунологический экспресс-тест (Стрептатест), зарегистрированный для применения в Российской Федерации (рис. 2). При положительном результате экспресс-теста, подтверждающего наличие в ротоглотке БГСА, назначали антибиотики, принимаемые внутрь. Назначались защищенные пенициллины, а при непереносимости пенициллина – антибиотики других групп. Выраженность симптомов заболевания и возникшие нежелательные явления регистрировались врачом при ежедневном осмотре.

В исследовании участвовали 80 больных ОТФ. Возраст больных находился в диапазоне от 18 до 50 лет, средний возраст составил 26,7 года, мужчин – 33, женщин – 47. При обращении все больные прошли клиническую оценку заболевания с целью определения вероятности инфекции глотки БГСА на основании жалоб, клинических признаков и симптомов. Среди всех 80 больных, которые прошли экспресс-тест на БГСА, положительный результат был получен у 12 (15,%) больных. У остальных 68 (85%) больных результат экспресс-теста был отрицательным, что расценивалось как вирусная этиология ОТФ (рис. 3). Всем больным независимо от результатов диагностики назначались таблетки для рассасывания с флурбипрофеном 8,75 мг, которые они должны были применять по мере необходимости каждые 3–5 ч с суммарной суточной дозой не более 5 таблеток. Длительность назначения ограничивалась 3 днями. Контрольные осмотры проводились ежедневно в течение недели после назначения лечения. Всем 12 больным с положительным результатом экспресс-теста на БГСА были назначены антибиотики перорально и симптоматическое лечение – таблетки для рассасывания с флурбипрофеном 8,75 мг. Остальным больным, с отрицательным результатом теста на БГСА, проводилось только симптоматическое лечение, целью которого было устранение болевого синдрома в горле.

Для симптоматического лечения применяли таблетки для рассасывания с флурбипрофеном 8,75 мг, которые, по данным литературы, обеспечивают быстрое облегчение боли в горле у всех больных независимо от диагноза как с выявленной стрептококковой инфекцией, так и без выявленной БГСА-инфекции. Значимое снижение боли в горле при однократном применении таблеток с флурбипрофеном 8,75 мг сохранялось в течение 3–4 ч у всех больных. Эффективность многократного применения таблеток для рассасывания с флурбипрофеном 8,75 мг заключалась в устранении болевого синдрома в горле в течение 24 ч независимо от этиологии заболевания.

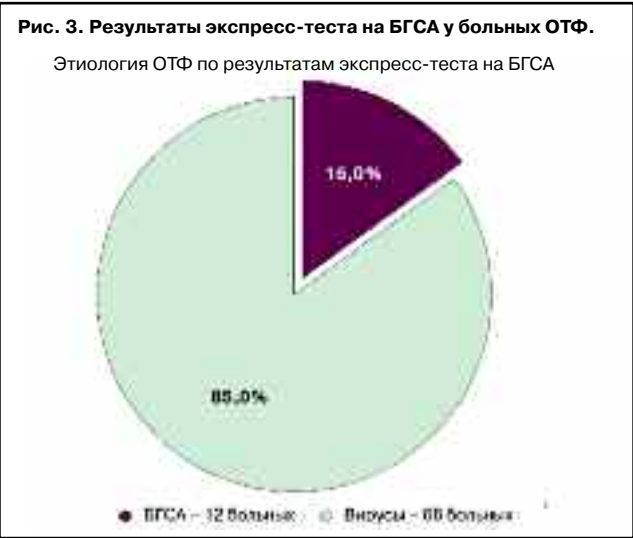
Субъективная оценка выраженности боли в горле производилась при помощи 10-балльной визуальной аналоговой шкалы, где максимальная выраженность симптома принималась за 10 баллов, а отсутствие симптома – 0 баллов. Фарингоскопическая картина (гиперемия слизистой

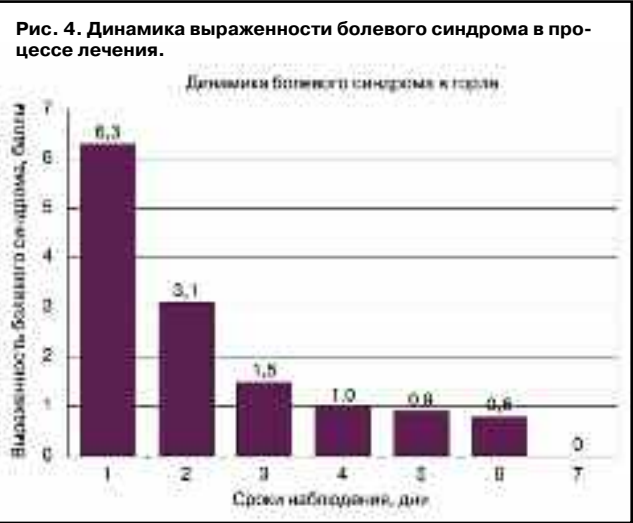


глотки, отечность) оценивалась врачом по 5-балльной шкале, где максимальная выраженность симптомов принималась за 5 баллов, а нормализация фарингоскопической картины – 0 баллов. Полученные нами данные показали высокую клиническую эффективность флурбипрофена при купировании боли в горле (рис. 4). Если при включении в исследование выраженность болевого синдрома составляла в среднем $6,3 \pm 1,6$ балла, то к завершению терапии этот показатель уменьшился до $0,8 \pm 0,45$ балла. Выраженность фарингоскопических признаков заболевания сократилась с исходных $4,2 \pm 0,42$ балла до $1,1 \pm 0,96$ (рис. 5). Таким образом, топическая терапия при помощи таблеток для рассасывания Стрепсилс® Интенсив эффективно уменьшает клиническую симптоматику, возникающую при ОТФ, и может быть рекомендована для симптоматического лечения инфекционно-воспалительных заболеваний глотки. Нежелательных явлений, связанных с приемом таблеток для рассасывания с флурбипрофеном 8,75 мг, в группе наблюдаемых больных не отмечено.

Заключение

Проведенный анализ данных, полученных в результате исследования, выявил проблемы, с которыми врачи сталкиваются при диагностике инфекции БГСА в горле по клиническим признакам. Несмотря на применение балльных систем в диагностике ОТФ, всегда остается неуверенность в правильном диагнозе. Конечно же, самым надежным методом является микробиологический анализ, обеспечивающий чувствительность на уровне 90–95%, но его результаты могут быть получены через 4–5 дней, в течение которых пациент не будет получать необходимые ему антибиотики. Экспресс-анализ на наличие стрептококковой инфекции (Стрептатест) показал более высокую надежность, чем кли-



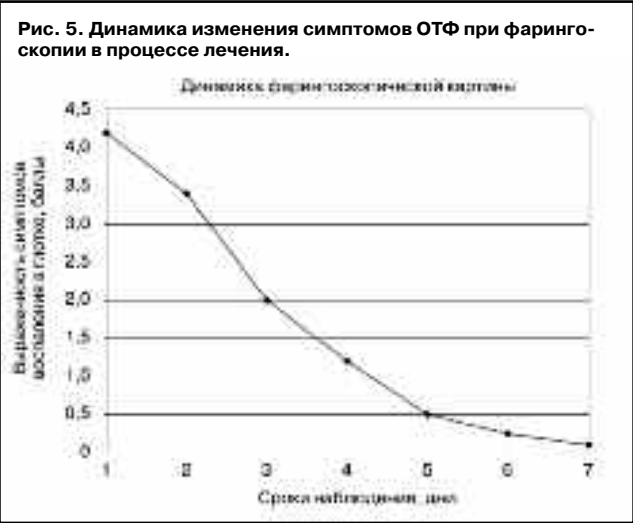


ническая оценка заболевания, с чувствительностью на уровне 85–87%. Больным с выявленной инфекцией БГСА по результатам экспресс-теста назначались антибиотики – защищенные пенициллины в течение 10 дней, а при непереносимости пенициллина возможно применение антибиотиков других групп (цефалоспорины, макролиды, фторхинолоны). В комплексное лечение стрептококкового тонзиллофарингита во всех случаях включали местное лечение, с этой целью назначали таблетки для рассасывания с флурбипрофеном 8,75 мг, которые оказывают быстрый обезболивающий эффект и сокращают сроки купирования воспалительных явлений в глотке.

При отрицательном результате экспресс-теста на стрептококковую инфекцию заболевание расценивали как вирусный тонзиллофарингит и антибиотикотерапию не назначали. Подобная тактика является обоснованной, поскольку в большинстве случаев острое воспаление глотки не вызывает осложнений, а избыточное назначение антибиотиков усиливает проблему антибиотикорезистентности. В качестве лечения первой линии для облегчения симптомов острого воспаления глотки не рекомендуется применение антибиотиков, а наиболее эффективно применение таблеток для рассасывания с местным действием или спреев для горла. Таблетки для рассасывания с флурбипрофеном 8,75 мг были разработаны для достижения именно этой терапевтической цели, чтобы обеспечить доставку нестероидного противовоспалительного и обезболивающего средства к месту воспаления в глотке.

Оценка эффекта применения 1 таблетки для рассасывания с флурбипрофеном 8,75 мг показала, что выраженность боли в горле значительно уменьшалась через 10–15 мин, а в целом пациенты испытывали облегчение боли в горле и уменьшение других симптомов в течение 3–4 ч. Многократное применение таблеток для рассасывания с флурбипрофеном 8,75 мг в течение 24 ч обеспечивало облегчение боли горле, боли при глотании и уменьшение отечности глотки как у больных с выявленной инфекцией БГСА, так и без стрептококковой инфекции. Таким образом, при всех формах ОТФ, как вызванного стрептококковой инфекцией, так и вирусной природы, в состав комплексного лечения целесообразно включение препаратов, обладающих местным противовоспалительным действием, – таблеток для рассасывания с флурбипрофеном 8,75 мг, применение которых заметно сокращает сроки выздоровления, а также улучшает качество жизни пациентов уже с первых дней болезни. Следует отметить безопасность применения таблеток для рассасывания с флурбипрофеном 8,75 мг, в наблюдаемой группе больных не было отмечено появления каких-либо нежелательных явлений.

Диагностика стрептококкового фарингита на основании клинических признаков является ненадежной. Только



применение микробиологического исследования или экспресс-теста на БГСА позволяет определить пациентов, которые нуждаются в назначении антибиотикотерапии. При отрицательном результате экспресс-теста, учитывая последствия избыточного применения антибиотиков, следует рекомендовать безопасные режимы лечения без антибиотиков, применяя симптоматическое лечение больных с острыми воспалительными заболеваниями глотки. Согласно полученным данным у больных с острыми воспалительными заболеваниями глотки как с выявленной стрептококковой инфекцией глотки, так и без нее применение таблеток для рассасывания с флурбипрофеном 8,75 мг обеспечивало эффективное облегчение боли в горле, уменьшение отечности глотки и боли при глотании, ускоряя сроки выздоровления. Этот препарат можно рекомендовать в качестве лечения первой линии больным с симптомами острого воспаления глотки без осложнений. Антибиотики должны назначаться только пациентам с выявленной инфекцией БГСА или больным с повышенным риском развития осложнений. Таблетки для рассасывания с флурбипрофеном 8,75 мг являются неотъемлемым компонентом комбинированной терапии при всех острых инфекционно-воспалительных заболеваниях глотки.

Литература/References

1. Рябова М.А. К вопросу о рациональной антибактериальной терапии воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей. Вестн. оториноларингологии. 2012; с. 82–6. / Riabova M.A. K voprosu o ratsional'noi antibakterial'noi terapii vospalitel'nykh zabolevaniy verkhnikh dykhatel'nykh putei. Vestn. otorinolaringologii. 2012; s. 82–6. [in Russian]

2. Брико Н.И. и др. Профилактика стрептококковой (группы А) инфекции. Федеральные клинические рекомендации. М., 2013. / Briko N.I. i dr. Profilaktika streptokokkovoi (gruppy A) infektsii. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii. M., 2013. [in Russian]

3. Pelucchi C et al. Guidline for the management of acute sore throat. J Clin Microbiol Infect 2012; 18 (Suppl. 1): 1–28.

4. Карнеева О.В., Дайхес Н.А., Поляков Д.П. Протоколы диагностики и лечения острых тонзиллофарингитов. РМЖ. 2015; 307–10. / Kameeva O.V., Daikhes N.A., Poliakov D.P. Protokoly diagnostiki i lecheniia ostrykh tonsillofaringitov. RMZh. 2015; 307–10. [in Russian]

5. Schachtel B, Aspley S, Berry P et al. Efficacy of a novel (lozenge) delivery of flurbiprofen over 24 hours. J Pain 2012; 13 (Suppl.): S74–76.

6. Рязанцев С.В., Гаращенко Т.А., Карнеева О.В. и др. Диагностика и лечение острого тонзиллофарингита. Клинические рекомендации. М., 2014. / Riazantsev S.V., Garashchenko T.A., Kameeva O.V. i dr. Diagnostika i lechenie ostrogo tonsillofaringita. Klinicheskie rekomendatsii. M., 2014. [in Russian]

7. Centor RM, Witherspoon JM, Dalton HP et al. The diagnosis of strep throat in adults in the emergency room. Med Decis Making 1981; 1: 239–46.

8. McIsaac WJ, Kellner JD, Aufricht P et al. A clinical score to reduce unnecessary antibiotic use in patients with score throat. JAMA 2004; 291: 1587–95.

9. Шпынев К.В., Кречиков В.А. Современные подходы к диагностике стрептококкового фарингита. Клин. микробиология и антимикроб. химиотерапия. 2007; 9

(1): 20–33. / Shpynev K.V., Krechikov V.A. Sovremennye podkhody k diagnostike streptokokkovogo faringita. Klin. mikrobiologiya i antimikrob. khimioterapiia. 2007; 9 (1): 20–33. [in Russian]

10. Adam D, Scholz H, Helmerking M. Treatment of group A streptococcal tonsillopharyngitis. 5 days cephalosporin is as effective as 10 days penicillin. MMW Fortschr Med 2001; 143 (18): 40.

11. Bisno AL et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis. Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2002; 35: 113–25.

12. Chiappini E, Regoli M, Bonsignori F et al. Analysis of different recommendations from international guidelines for the management of acute pharyngitis in adults and children. Clin Ther 2011; 33 (1): 48–58.

13. Pichichero ME, Casey JR. Systematic review of factors contributing to penicillin treatment failure in Streptococcus pyogenes pharyngitis. Otolaryngol Head Neck Surg 2007; 137 (6): 851–7.

14. Scholz H. Streptococcal-A tonsillopharyngitis: a 5-day course of cefuroxime axetil versus a 10-day course of penicillin V. Results depending on children's age. Chemotherapy 2004; 50 (1): 51–4.

15. Van Driel ML, De Sutter AIM, Keber N et al. Different antibiotic treatments for group A streptococcal pharyngitis (Review). Evid.-Based Child Health. A Cochrane Rev J 2011; 7 (1): 16–81.

16. Shephard A, Smith G, Aspley S, Schachtel BP. Randomised, double-blind placebo-controlled studies on flurbiprofen 8.75 mg lozenges in patients with/without group A or C streptococcal throat infection, with an assessment of clinicians' prediction of 'strep throat'. Int J Clin Pract 2015; 69 (1): 59–71.

17. Гаращенко Т.И., Бойкова Н.Э. Острые стрептококковые тонзиллиты у детей и рациональная антибиотикотерапия. Дет. оториноларингология. 2013; 4 – 2014; 1: 20–5. / Garashchenko T.I., Boikova N.E. Ostrye streptokokkovye tonsillity u detei i ratsional'naiia antibiotikoterapiia. Det. otorinolaringologiya. 2013; 4 – 2014; 1: 20–5. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ
Вишняков Виктор Владимирович – д-р мед. наук, проф. каф. оториноларингологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова. E-mail: vv.vishnyakov@gmail.com

Современные представления о тонзиллофарингите

С.Я.Косяков[✉], И.Б.Анготоева, А.А.Мулдашева

ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования Минздрава России. 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1

В статье представлены результаты анализа литературы по изучению этиологии, особенностей клинического течения, подхода к диагностике и лечению острого тонзиллофарингита отечественными и зарубежными оториноларингологами с позиции доказательной медицины.

Ключевые слова: острый тонзиллит, тонзиллофарингит.

[✉]serkosykov@yandex.ru

Для цитирования: Косяков С.Я., Анготоева И.Б., Мулдашева А.А. Современные представления о тонзиллофарингите. Consilium Medicum. 2016; 18 (3): 86–89.

Modern ideas about the treatment of tonsillopharyngitis

S.Ya.Kosiakov[✉], I.B.Angotoeva, A.A.Muldasheva

Russian Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of the Russian Federation. 125993, Russian Federation, Moscow, ul. Barrikadnaia, d. 2/1

The article presents the results of the literature review for the study of the etiology, clinical features, approach to diagnosis and treatment of acute tonsillopharyngitis by domestic and foreign otolaryngologists.

Key words: acute tonsillitis, tonsillopharyngitis.

[✉]serkosykov@yandex.ru

For citation: Kosiakov S.Ya., Angotoeva I.B., Muldasheva A.A. Modern ideas about the treatment of tonsillopharyngitis. Consilium Medicum. 2016; 18 (3): 86–89.

Актуальность

В современных медицинских публикациях встречается два термина, касающихся патологии небных миндалин. В российских публикациях чаще встречаются термины «ангина» и «хронический тонзиллит» (ХТ). В зарубежной литературе чаще используют термины «острый тонзиллофарингит» (ОТФ) и ХТ.

Актуальность проблемы ОТФ обусловлена его широким распространением, в основном стрептококковый тонзиллит выявляется у детей в возрасте 5–15 лет. Дети до 2 лет чаще страдают ОТФ вирусной этиологии. Это совпадает с данными как отечественных, так и зарубежных ученых. В исследовании, проведенном в европейских странах, указывается, что средняя распространенность носительства *Streptococcus pyogenes* среди школьников составила 15,9% [1, 2]. Рецидивирующий тонзиллит диагностируют у 11,7% норвежских детей и у 12,1% турецких детей [3]. Е.В.Носуля указывал в своей лекции на видеоконференции «Избранные вопросы оториноларингологии с позиций доказательной медицины» по ОТФ, что у взрослых пациентов стрептококковый тонзиллофарингит встречается намного реже и на первый план выступают другие бактерии, такие как *Corynebacterium*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria*, другие штаммы *Streptococcus* и внутриклеточные формы *Chlamydia* и *Mycoplasma* [4]. По данным, которые приводит А.С.Лопатин в одной из своих статей, указывается отсутствие точной информации о распространенности ОТФ, в том числе в России [5]. Возможно, это объясняется отсутствием единой статистической базы данных, несовершенством диагностических методов, что приводит к гипердиагностике.

Кроме того, ОТФ опасен возникновением осложнений, которые могут привести не только к инвалидности пациента, но и к летальному исходу. Самым частым осложнением является паратонзиллярный абсцесс (ПТА). Заболеваемость ПТА увеличивается в детстве, достигая максимума у подростков, а затем постепенно снижается с возрастом [6]. В литературе описаны случаи тонзиллогенного медиастенита и тонзиллогенного сепсиса [7–9]. Проблема ОТФ интересует не только оториноларингологов. Она касается терапевтов, педиатров, инфекционистов и ревматологов, так как известны осложнения со стороны других органов и систем организма: острый и хронический постстрептококковый гломерулонефрит, острая ревматическая лихорадка,

инфекционный неспецифический полиартрит, псориаз, детские аутоиммунные расстройства, расстройства движения (хорея, тики, паркинсонизм, дистония), психические нарушения, расстройства сна [10]. Так, за рубежом диагноз хронической сердечной недостаточности является самостоятельным, одной из причин ее возникновения указывают тонзиллогенную кардиомиопатию [11].

Хотя большинство российских терапевтов не наблюдали в клинике ОРЛ много лет [12], ослаблять внимание нельзя. Так, в середине 1980-х годов в США возникла вспышка ОРЛ [13], которая началась как раз из-за того, что в то время ОРЛ редко встречалась на территории США, врачи недостаточно знали о клинической симптоматике, у них не было настороженности, поэтому они не полностью обследовали пациентов [14]. Некоторые врачи не знали, что стрептококковый тонзиллит необходимо лечить системными антибиотиками [15]. В настоящее время по заболеваемости ОРЛ проводится международный мониторинг. По этим данным с 1991 по 2011 г. высокая заболеваемость ОРЛ (более 100 случаев на 100 тыс. человек) фиксировалась в Австралии, на юге Северной Америки и в арабских странах. В России эти цифры ниже – от 5 до 20 случаев на 100 тыс. человек, но каждый из этих случаев – чья-то инвалидизация [11].

По мнению зарубежных экспертов, ОТФ определяется как воспаление небных миндалин и слизистой оболочки глотки [16].

Классификация

Оториноларингологи в США используют классификацию, основанную на клинических признаках. Однако американские эксперты настаивают на том, что каждый эпизод ОТФ должен быть фиксирован врачом, так как затем определяются показания для тонзиллэктомии. Сообщения со слов пациента о рецидивирующей инфекции в ротоглотке могут быть ненадежными, поэтому врачу необходимо точно выяснять, был ли это эпизод ОТФ на самом деле. Американская классификация по J.Вутон (2001 г.) [17] звучит следующим образом:

- ОТФ;
- рецидивирующий тонзиллит – от 4 до 7 эпизодов острого тонзиллита в год;
- ХТ;
- обструктивная гиперплазия небных миндалин.

В этой классификации использованы критерии R.Centor [18] для определения эпизода ОТФ бактериальной этиологии, так как клинически очень трудно различить ОТФ вирусной и бактериальной природы. Главный симптом – боль в горле – будет присутствовать в обоих случаях. К критериям R.Centor относятся: фебрильная лихорадка, налет или экссудат в небных миндалинах, болезненность передних шейных лимфатических узлов, отсутствие насморка и кашля. Насморк и кашель косвенно являются признаком ОТФ вирусной природы, особенно когда заболевание начинается с них, а боль в горле присоединяется позднее. Если у пациента врач регистрирует 2 и более из перечисленных признаков, то, вероятнее всего, он имеет дело с бактериальным ОТФ. На наш взгляд, этой классификацией удобно пользоваться в ежедневной практике ЛОР-врача, так как есть четкие клинические критерии, кроме того, определено, при каком количестве случаев ОТФ можно считать, что пациент страдает рецидивирующим тонзиллофарингитом. Однако имеется большое число работ, опровергающих высокую диагностическую ценность шкалы Centor. Этиологическая расшифровка с помощью экспресс-теста на β-гемолитический стрептококк группы А (БГСА) или культурального бактериологического исследования материала с небных миндалин в настоящее время признана «золотым стандартом» диагностики ОТФ. На наш взгляд, за рубежом существует большая ясность в определении, диагностике, тактике лечения острого тонзиллита и показаниях к проведению тонзиллэктомии.

Этиология

Причинами ОТФ в 90% случаев являются разного рода вирусы. К ним относятся аденовирусы, вирус Коксаки, респираторно-синцитиальный вирус, вирус Эпштейна–Барр [16, 19]. А в 10% случаев оториноларингологам приходится сталкиваться с бактериальным ОТФ. Среди бактерий – причин ОТФ на первом месте находится *S. pyogenes* или БГСА [16, 20]. Микробиология рецидивирующего тонзиллита у детей и взрослых разная. У взрослых выявляют представителей видов *Prevotella*, *Porphphyromonas*, и *Bacteroides fragilis*, а также бактерии, которые продуцируют β-лактамазы [21]. У детей при рецидивирующем ОТФ чаще высевается *S. pyogenes*. Описаны случаи носительства *S. pyogenes*, когда микроорганизм персистирует в организме человека, но клиники ОТФ не вызывает [22]. Только сочетание клинических признаков R.Centor, увеличение концентрации антистрептолизина О (АСЛО) и положительный стрептатест или выделение *S. pyogenes* при бактериальном исследовании позволяет поставить диагноз «ОТФ бактериальной природы».

Клиника и диагностика

В клинике ОТФ боль в горле является ведущим, но неспецифическим симптомом, поэтому за рубежом для того, чтобы заподозрить ОТФ бактериальной природы, пользуются критериями R.Centor, описанными выше.

В российских публикациях чаще используется термин «ангина», который Б.С.Преображенский определял как острое инфекционное заболевание, вызываемое *Streptococcus* или *Staphylococcus*, реже другими микроорганизмами, характеризующееся воспалительными изменениями в лимфаденоидной ткани глотки, чаще в небных миндалинах, проявляющееся болями в горле и умеренной общей интоксикацией [23]. Б.С.Преображенский описывал 2 пути инфицирования патогенными микроорганизмами при ангине: экзогенный и эндогенный. Экзогенный путь включал в себя воздушно-капельное и алиментарное инфицирование. Он предполагал, что эндогенное инфицирование возникает при ослаблении местного и общего иммунитета, когда сапрофитные микроорганизмы индивидуума обретают патогенные свойства, вызывая воспалительный

процесс в небных миндалинах. Однако достоверных доказательств такого развития процесса не было получено, в то время даже не упоминалось о нормальной микрофлоре ротоглотки.

Характеризуя клинику ангин, российские авторы выделяют катаральную и фолликулярно-лакунарную ангину. При катаральной ангине наблюдаются першение и сухость в горле, общее недомогание, головная боль, боли в суставах и мышцах, повышение температуры. Как видно, жалобы достаточно неспецифичны и соответствуют клинике вирусного ОТФ в зарубежных классификациях. При фолликулярно-лакунарной ангине пациенты жалуются на повышение температуры тела до 40°С, сильную боль в горле. Выражены явления интоксикации. Пациентов беспокоят резкая общая слабость, головная боль, боль в сердце, суставах и мышцах. Иногда отмечаются явления диспепсии, олигурии. Небные миндалины гиперемированы, резко отечны. Сквозь эпителиальный покров просвечивают нагноившиеся фолликулы в виде беловато-желтоватых образований величиной с булавочную головку. Поверхность миндалин, по образному выражению Н.П.Симановского, приобретает вид «звездного неба». Резко выражен регионарный лимфаденит [23].

Приводят ли ангины к развитию ХТ, как это описано Б.С.Преображенским?

Кроме оценки клинических данных для диагностики ОТФ зарубежные авторы предлагают широко использовать Стрептатест, который представляет собой экспресс-диагностическую систему для быстрого определения наличия *S. pyogenes* в ротовой полости. Использование простого теста, проведение которого занимает 5 мин, позволяет избежать необоснованного назначения системного антибиотика в 80% случаев вирусного ОТФ и не пропустить момент назначения системного антибиотика при стрептококковом ОТФ [24]. Чувствительность метода составляет 95–100%, а специфичность разные авторы указывают от 60 до 95% [24]. Главной задачей при проведении Стрептатеста является определить наличие *S. pyogenes* при клинических симптомах ОТФ. Положительный тест на *S. pyogenes* и наличие 2 критериев R.Centor и более является показанием к системной антибиотикотерапии. В России эта диагностическая система появилась 3 года назад и пока используется не во всех клиниках. Кроме того, проведение стрептатеста не входит в национальные российские стандарты диагностики ОТФ [25].

Для достоверной диагностики бактериального ОТФ используется бактериальный посев с небных миндалин. При правильном заборе, который исключает касание ватного тампона корня языка и слизистой оболочки щек, чувствительность этого метода достигает 90%, специфичность 95–99%, однако минусом исследования является длительность получения результатов (около 7–10 дней) [24]. Проведение Стрептатеста не исключает бактериального исследования мазка с небных миндалин, так же как исследование бактериального посева не исключает проведение Стрептатеста. Это делается для того, чтобы использовать быстроту получения результата Стрептатеста для исключения *S. pyogenes* и высокую специфичность бактериального посева с небных миндалин с возможностью определить чувствительность микроорганизма, вызвавшего эпизод ОТФ, к антибиотикам.

Европейские и американские эксперты не рекомендуют опираться на результаты, полученные при проведении общего анализа крови, из-за неспецифичности показателей. Однако при этом простом исследовании возможно заподозрить инфекционный мононуклеоз по наличию большого количества моноцитаров. Стоит отметить, что исследование крови на наличие иммуноглобулинов (Ig) к вирусу Эпштейна–Барр при ОТФ имеет значение только для IgM, который является маркером острой фазы инфекционного

мононуклеоза. Повышение показателей IgG к вирусу Эпштейна—Барр является доказательством того, что данный индивид когда-то встречался с этим вирусом и либо перенес ОТФ в той или иной форме, либо является его носителем. Определение IgG к раннему антигену необходимо определять примерно через 1 мес от начала заболевания, то есть в острой фазе инфекционного мононуклеоза концентрация IgG даже к раннему антигену не повышается. Антитела класса IgG к ядерному антигену вируса Эпштейна—Барр (EBNA) появляются через 1–6 мес после первичной инфекции. Затем их титр уменьшается и сохраняется в течение всей жизни [26]. В Европе и США повышение концентрации в крови пациентов IgG к вирусу Эпштейна—Барр используют только для изучения распространенности этого вируса [26]. К сожалению, в России некоторые лаборатории навязывают исследование этого бесполезного для пациента показателя.

Зарубежные эксперты отмечают неспецифичность таких показателей крови, как ревматоидный фактор и С-реактивный белок (ревматоидные пробы), которые используются в России. Повышение показателей ревматоидного фактора и С-реактивного белка возможно при наличии системных заболеваний, таких как ревматоидный артрит, системная красная волчанка и др. Однако их использование может быть обоснованным при наличии у пациента клинических критериев R.Centor. АСЛО — антитела к антигену БГСА, количественные значения которого могут повышаться через 7–30 дней после инфекции, обусловленной *S. pyogenes*. АСЛО может достигать максимальных значений примерно от 3 до 5-й недели после болезни, однако может оставаться повышенным в течение нескольких месяцев. Однако по тесту на АСЛО невозможно предсказать, будут ли осложнения после стрептококковой инфекции, а также нельзя предсказать тип или тяжесть заболевания [27].

Лечение

Консервативное лечение ОТФ представлено местными препаратами и системными антибиотиками. Существует большое разнообразие местных препаратов. Из них можно выделить несколько групп: обезболивающие, антисептики, местные антибиотики, нестероидные противовоспалительные препараты, иммуностимуляторы [28]. А.С.Лопатин рекомендует местные препараты как монотерапию только при легкой степени тяжести ОТФ, особенно те лекарственные средства, которые содержат только обезболивающие или противовоспалительные препараты. Но необходимо учитывать этиологию ОТФ у конкретного пациента. При положительном результате Стрептатеста или культурального посева на *S. pyogenes* и клинике ОТФ необходимо назначить системную антибиотикотерапию. В тяжелых случаях ОТФ местная терапия используется в качестве адъювантной терапии одновременно с системными антибиотиками [28].

Для назначения системных антибиотиков необходимо, чтобы у пациента отмечалось наличие двух или трех критериев R.Centor. В Канаде большинство семейных врачей используют при назначении системной антибиотикотерапии шкалой W.MacIsaac [29], который помимо критериев R.Centor предлагает учитывать возраст пациента, отталкиваясь от того, что стрептококковый ОТФ поражает группу пациентов до 15 лет. К системным антибиотикам, которые используются для лечения ОТФ в России, относятся β-лактамы, современные макролиды [25]. Однако терапия ОТФ, обусловленного *S. pyogenes*, пеницилинами не всегда эффективна. M.Pichichero и J.Casey в 2007 г. опубликовали обзор медицинских публикаций с 1960 по 2006 г. по этому вопросу и выявили несколько причин неудач лечения стрептококкового ОТФ пеницилинами. К ним относятся: внутриклеточное расположение *S. pyogenes*; низкая ком-

плаентность; наличие в ротоглотке ко-патогенов, таких как *Staphylococcus aureus*, *H. influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, и анаэробов, которые продуцируют β-лактамазы; ассоциация *S. pyogenes* с *M. catarrhalis*; дисбаланс нормальной микрофлоры ротоглотки; раннее назначение пенициллинов может приводить к супрессии иммунитета; присутствие *S. pyogenes* в разных стадиях развития; персистенция *S. pyogenes* на зубных щетках и ортодонтических конструкциях [22]. В США и Европе, а также в развитых азиатских странах редко используют макролиды из-за высокого распространения резистентных штаммов микроорганизмов, в частности *S. pyogenes*. Некоторые авторы считают, что назначение макролидов при ОТФ возможно только при аллергии на пенициллины [30]. Такая позиция зарубежных экспертов, скорее всего, обусловлена резистентностью *S. pyogenes* к азитромицину [31], а также невозможностью использования эритромицина из-за часто возникающих нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта при терапии эритромицином [30]. Однако в России ситуация с резистентностью к современным макролидам остается стабильно низкой [32]. С 1999–2000 гг. по 2001–2003 гг. количество резистентных штаммов БГСА к кларитромицину изменилось с 11 до 4% [33]. Поэтому в российские стандарты по лечению ОТФ были введены современные макролиды, в частности кларитромицин. В случаях аллергии на пенициллины, рецидивов ОТФ, одной из причин которых может быть внутриклеточное расположение БГСА, назначение кларитромицина более чем оправданно.

Грамотная и своевременная антибиотикотерапия может снизить число пациентов, нуждающихся в тонзиллэктомии (у детей – до 15%). С другой стороны, желание врача перестраховаться и назначить системный антибиотик при вирусном ОТФ ведет к повышению резистентности микроорганизмов и к риску развития нежелательных явлений антибиотикотерапии [34].

Большинство пациентов с рецидивирующими стрептококковыми фарингитом и тонзиллитом не требуют удаления миндалин. Поэтому за рубежом тонзиллэктомию выполняют по строгим показаниям.

Показания для оперативного лечения

Показаниями для тонзиллэктомии в США и в Европе по руководству «up to date» 2014 г. являются критерии J.Paradise. Изначально эти критерии были предложены для детей, а позже их предложили использовать и для взрослых. Критериями J.Paradise для тонзиллэктомии являются [35]:

- 3 эпизода ежегодно в течение 3 лет, 5 эпизодов ежегодно в течение 2 лет или 7 эпизодов ОТФ в год. Каждый эпизод тонзиллофарингита должен быть четко задокументирован врачом с указанием критериев R.Centor;
- первый эпизод ПТА с предшествующими ему 3 эпизодами острого тонзиллита в предыдущем году; значительная обструкция верхних дыхательных путей при лечении первого эпизода ПТА; повторный ПТА;
- обструкция дыхательных путей в связи с острой инфекцией из-за увеличенных небных миндалин.

Эти критерии показаний для хирургического лечения при ОТФ были предложены для профилактики тонзиллогенных осложнений.

В России большинство врачей ориентируются на показания, описанные у В.Т.Пальчуна. К ним относятся:

- простая форма ХТ и токсико-аллергическая форма ХТ 1-й степени при отсутствии эффекта от 2 курсов консервативного (медикаментозного и физиотерапевтического) лечения;
- ХТ токсико-аллергической формы 2-й степени;
- ХТ с осложнениями, тонзиллогенный сепсис [24].

Эффективность тонзиллэктомии многие годы обсуждается в отечественной и зарубежной литературе, сравни-

ваются методы удаления небных миндалин и этому посвящено несколько Кохрановских обзоров, установивших отсутствие точных данных о преимуществе какого-либо из методов [25]. Вопрос о целесообразности удаления небных миндалин остается открытым. В истории были периоды как интенсивной хирургической активности, так и другая крайность – всяческое сохранение больного органа с обоснованием его якобы защитной функции, несмотря на патологическое состояние. Это привело к тому, что реальной статистики об эффективности тонзиллэктомии нет, так как группы пациентов на самом деле не являются однородными. В связи с полученной новой информацией на зрела необходимость пересмотра отечественных классификаций и показаний для тонзиллэктомии.

Литература/References

1. Pichichero ME, Casey JR. Defining and dealing with carriers of group A Streptococci. Contemporary Pediatrics 2003; 1: 46.
2. Wald E. Antibiotic Treatment of Pharyngitis. Pediatr Rev 2001; 22 (8): 255–6.
3. Kvestad E, Kvaerner KJ, Roysamb E, Tamsb K et al. Heritability of recurrent tonsillitis. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2005; 131 (5): 383.
4. Pichichenko ME. GroupA streptococcal tonsillopharyngitis:cost-effective diagnosis and treatment. Ann Emerg Med 1995; 25 (3): 390–403.
5. Лопатин А.С. Антибактериальная терапия при острой инфекции лор-органов. Рус. мед. журн. 2004; 2: 23–5. / Lopatin A.S. Antibakterial'naia terapiia pri ostroi infektsii lor-organov. Rus. med. zhurn. 2004; 2: 23–5. [in Russian]
6. Klug T. Incidence and microbiology of peritonsillar abscess: the influence of season, age, and gender. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2014; 33 (7): 1163–7.
7. Eriksson B, Andersson J, Holm S et al. Epidemiological and Clinical Aspects of Invasive Group A Streptococcal Infections and the Streptococcal Toxic Shock Syndrome. Clin Infect Dis 1998; 27 (6): 1428–36.
8. Stevens DL. Invasive group A streptococcal infections. Pediatr Infect Dis 1994; 13 (6): 561–6.
9. Свистушкин В.М., Мустафаев Д.М. Парафарингиальный абсцесс, тонзиллогенный сепсис: особенности патогенеза, клинической картины и современных представлении о лечении. Вестн. оториноларингологии. 2013; 3: 29–34. / Svistushkin V.M., Mustafaev D.M. Parafaringiaotnyi abstsess, tonzillogennyy sepsis: osobennosti patogeneza, klinicheskoi kartiny i sovremennykh predstavlenii o lechenii. Vestn. otorinolaringologii. 2013; 3: 29–34. [in Russian]
10. Мальцева Г.С. Стрептококковая инфекция при хроническом тонзиллите. Consilium Medicum. 2009; 11 (3): 45–57. / Mal'tseva G.S. Streptokokkovaia infektsiia pri khronicheskom tonzillite. Consilium Medicum. 2009; 11 (3): 45–57. [in Russian]
11. Seckeler M, Hoke T. The worldwide epidemiology of acute rheumatic fever and rheumatic heart disease. CLEP 2011; 22 (3): 67–84.
12. Пискунов Г.З., Анготоева И.Б. Острый тонзиллофарингит. Лечащий врач. 2007; 2: 20–3. / Piskunov G.Z., Angotoeva I.B. Ostryi tonzillofaringit. Lechashchii vrach. 2007; 2: 20–3. [in Russian]
13. Щербаклова М.Ю., Белов Б.С. А-стрептококковый тонзиллит: современные аспекты. Педиатрия. 2009; 5 (88): 127–35. / Shcherbakova M.Iu., Belov B.S. A-streptokokkovyi tonzillit: sovremennye aspekty. Pediatriia. 2009; 5 (88): 127–35. [in Russian]
14. Stollerman G. Rheumatic fever. Lancet 1997; 349: 935–42.
15. Dajani A, Taubert K, Ferrieri P. Treatment of acute streptococcal pharyngitis and prevention of rheumatic fever: a statement for health professionals. Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young the American Heart Association. Pediatrics 1995; 96: 758–64.
16. American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. http://www.ent-net.org/Accessed February 26, 2015.
17. Byron J Bailey, Johnson JT et al. Head and Neck Surgery. Otolaryngology. Lippincott: Williams & Wilkins; 2001.
18. Centor R, Witherspoon J, Dalton H et al. The Diagnosis of Strep Throat in Adults in the Emergency Room. Med Decision Making 1981; 1 (3): 239–46.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Косяков Сергей Яковлевич – д-р мед. наук, проф. каф. оториноларингологии ГБОУ ДПО РМАПО. E-mail: serkosykov@yandex.ru
Анготоева Ирина Борисовна – канд. мед. наук, доц. каф. оториноларингологии ГБОУ ДПО РМАПО. E-mail: angotoeva@mail.ru
Мулдашева Алия Амангалиевна – аспирант каф. оториноларингологии ГБОУ ДПО РМАПО. E-mail: aliyaMuldasheva@yandex.ru

19. Таточенко В.К., Бакрадзе М.Д., Дармания А.С. Острые тонзиллиты в детском возрасте: диагностика и лечение. Фарматека. 2009; 14: 27–8. / Tatochenko V.K., Bakradze M.D., Darmanian A.S. Ostrye tonzillity v detskom vozraste: diagnostika i lechenie. Farmateka. 2009; 14: 27–8. [in Russian]
20. Шпынев К.В., Кречиков В. Современные подходы к диагностике стрептококкового фарингита. Клин. микробиология и антимикроб. химиотерапия. 2007; 1 (9): 45–8. / Shpynev K.V., Krechikov V. Sovremennye podkhody k diagnostike streptokokkovogo faringita. Klin. mikrobiologiya i antimikrob. khimioterapiia. 2007; 1 (9): 45–8. [in Russian]
21. Klug TE. Incidence and microbiology of peritonsillar abscess: the influence of season, age, and gender. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2011; 33 (7): 1163–7.
22. Pichichero ME, Casey JR. Systemreview of factors contributing to penicillin treatment failure in Streptococcus pyogenes pharyngitis. Otolaryngol Head Neck Surgery 2007; 137 (6): 851–7.
23. Преображенский Б.С., Попова Г.Н. Ангина, хронический тонзиллит и сопряженные с ними заболевания. М.: Медгиз, 1970. / Preobrazhenskii B.S., Popova G.N. Angina, khronicheskii tonzillit i sopriazhennnye s nimi zabolevaniia. M.: Medgiz, 1970. [in Russian]
24. Антибактериальная терапия стрептококкового тонзиллита и фарингита. Практические рекомендации. Клин. микробиология и антимикроб. химиотерапия. http://antibiotic.ru\1999-1-1\078 / Antibakterial'naia terapiia streptokokkovogo tonzillita i faringita. Prakticheskie rekomendatsii. Klin. mikrobiologiya i antimikrob. khimioterapiia. http://antibiotic.ru\1999-1-1\078 [in Russian]
25. Стандарт первичной медико-санитарной помощи при остром тонзиллите (для детей и взрослых, лечение в амбулаторных условиях). Приказ Министрства Здравоохранения РФ №1205н от 20 декабря 2012 г. http://www.rosminzdrav.ru / Standart pervichnoi mediko-sanitarnoi pomoshchi pri ostrom tonzillite (dlia detei i vzroslykh, lechenie v ambulatornykh usloviakh). Prikaz Ministerstva Zdravookhraneniia RF №1205n ot 20 dekabria 2012 g. http://www.rosminzdrav.ru [in Russian]
26. Van der Horst C, Joncas J, Ahronheim et al. GLack of Effect of Peroral Acyclovir for the Treatment of Acute Infectious Mononucleosis. J Infecti Dis 1991; 164 (4): 788–92.
27. Shulman S, Bisno A, Clegg H et al. Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Group A Streptococcal Pharyngitis: 2012 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2012; 55 (10): 86–102.
28. Лопатин А.С. Рациональная фармакотерапия заболеваний уха, горла, носа: руководство практикующих врачей. Под общ. ред. А.С. Лопатина. М.: Литтера, 2011. / Lopatin A.S. Ratsional'naia farmakoterapiia zabolevanii ukha, gorla, nosa: rukovodstvo praktikuushchikh vrachei. Pod obshch. red. A.S. Lopatina. M.: Littera, 2011. [in Russian]
29. MacIsaac WJ, Kellner JD, Aufricht P. Empirical viladation of guedelines for the management of pharyngitis in children and aduls. JAMA 2004; 291: 1587–95.
30. Choby B. Diagnosis and Treatment of Streptococcal Pharyngitis. Am Fam Physician 2009; 79 (5): 383–90.
31. Martin JM, Green M, Barbadora KA et al. Erythromycin-Resistant Group A Streptococci in Schoolchildren in Pittsburgh. N Engl J Med 2002; 346 (16): 1200–6.
32. Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Под ред. Л.С.Страчунского, Ю.Б.Белоусова, С.Н.Козлова. М.: Литтера, 2007. / Strachunskii L.S., Belousov Iu.B., Kozlov S.N. Prakticheskoe rukovodstvo po antiinfektsionnoi khimioterapii. Pod red. L.S.Strachunskogo, Iu.B.Belousova, S.N.Kozlova. M.: Littera, 2007. [in Russian]
33. Козлов Р.С., Сивая О.В., Шпынев К.В. и др. Антибиотикорезистентность Streptococcus pyogenes в России. Клин. микробиология антимикроб. химиотерапия. 2005; 7 (2): 50–112. / Kozlov R.S., Sivaia O.V., Shpynev K.V. i dr. Antibiotikorezistentnost' Streptococcus pyogenes v Rossii. Klin. mikrobiologiya i antimikrob. khimioterapiia. 2005; 7 (2): 50–112. [in Russian]
34. Gonzales R, Bartlett J, Besser R et al. Principles of appropriate antibiotic use for treatment of nonspecific upper respiratory tract infections in adults: Background. Ann Emerg Med 2001; 37 (6): 698–702.
35. Ruiz J, Doron S, Aronson MA, Deschler DG. Tonsillectomy in adults Indication. http://www.uptodate.com/contents/tonsillectomy-in-adults-indications/contributors

Поликомпонентный подход к терапии острых воспалительных заболеваний глотки

С.А.Карпищенко, С.В.Баранская

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

Острые воспалительные заболевания глотки имеют большое клиническое и социальное значение, что обусловлено их высокой распространенностью. Неадекватный и несвоевременный подход к лечению зачастую приводит к затяжному течению, рецидивированию, хронизации процесса и развитию тяжелых осложнений, угрожающих жизни больного. В настоящее время остается актуальной проблема выбора терапии. Системное этиотропное лечение должно быть регламентировано строго медицинскими показаниями. Топическая терапия, при которой обеспечивается доставка оптимальной дозы активного вещества на воспаленную слизистую оболочку, приобретает большое значение. Местная терапия имеет ряд преимуществ, включающих простоту и удобство введения препарата в зону патологических изменений, быстрое наступление лечебного эффекта, минимальный риск системных побочных эффектов. Препараты местного назначения могут представлять собой комбинацию разных лекарственных веществ, таким образом обеспечивая поликомпонентный подход к терапии.

Ключевые слова: острый фарингит, боль в горле, топические противовоспалительные препараты.

sv-v-b@yandex.ru

Для цитирования: Карпищенко С.А., Баранская С.В. Поликомпонентный подход к терапии острых воспалительных заболеваний глотки. Consilium Medicum. 2016; 18 (3): 90–93.

Multicomponent approach to the treatment of acute inflammatory diseases of the pharynx

S.A.Karpishchenko, S.V.Baranskaia

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

Acute inflammatory diseases of the throat are of great clinical and social importance, due to their high prevalence. Inadequate and untimely treatment approach often leads to a prolonged duration, recurrence, chronic process and the development of serious complications that threaten the life of the patient. Currently, the problem remains topical therapy of choice. Systematic etiotropic treatment should be strictly regulated by medical conditions. Topical therapy, which provides a service optimum dose of the active substance in the inflamed mucosa becomes important. Topical therapy has several advantages, including the ease and convenience of administration of the drug in the area of pathological changes, the rapid onset of therapeutic effect is minimal risk of systemic side effects. Topical administration preparations may be a combination of different drugs, thus providing a multicomponent treatment approach.

Key words: acute pharyngitis, sore throat, topical anti-inflammatory drugs.

sv-v-b@yandex.ru

For citation: Karpishchenko S.A., Baranskaia S.V. Multicomponent approach to the treatment of acute inflammatory diseases of the pharynx. Consilium Medicum. 2016; 18 (3): 90–93.

Актуальность проблемы острых воспалительных заболеваний глотки не вызывает сомнений. В первую очередь это обусловлено широкой распространенностью данных патологических процессов среди населения, важной иммуногенной ролью глотки и большим спектром возможных осложнений. Острый фарингит – острое воспаление слизистой оболочки всех отделов глотки. Эта патология может быть первичным самостоятельным заболеванием, но чаще носит вторичный характер и развивается на фоне респираторных инфекций вирусной и микробной этиологии.

Эпидемиология

Фарингит – одно из наиболее распространенных заболеваний среди взрослых и детей. Ежегодно регистрируется порядка 10 млн амбулаторных посещений с острыми воспалительными заболеваниями глотки [1]. Патология затрагивает почти все возрастные группы, но более 50% случаев приходится на возраст от 5 до 24 лет. Пик заболеваемости отмечается в зимний период времени. Риновирусная инфекция распространена в осенне-весенний период, коронавирусная – зимой, грипп – в период с декабря по апрель. На долю β-гемолитического стрептококка группы А (*Streptococcus pyogenes* -hemolytic group A *Streptococcus* – GAS) приходится порядка 37% случаев патологии глотки в детском возрасте и около 10% – у взрослых [2].

Этиология

Воспаление глотки может быть вызвано инфекционными микроорганизмами или неинфекционными причинами. Наиболее частая причина – вирусы, затем идут типичные и атипичные бактерии, реже грибы [3]. Необходимость дифференцировать вирусный и бактериальный фа-

рингит диктуется разным подходом к терапии, так, вирусный процесс требует лишь симптоматического лечения, а при бактериальном (GAS) в большинстве случаев необходимо назначение специфической антибактериальной терапии.

Бактериальные агенты подразделяют на типичные и атипичные. К типичным относится гемолитический стрептококк группы А, на долю которого приходится от 10 до 15% случаев у взрослых и от 15 до 30% случаев у детей [1]. Бактерии, нетипичные для глотки, – *Streptococcus groups C* и *G.Fusobacterium necrophorum* в 10% случаев являются причиной развития воспалительных заболеваний глотки и до 23% случаев – паратонзиллярного абсцесса, а также определяются при рецидивирующем фарингите в 21% случаев. *Arcanobacterium haemolyticum* (ранее *Corynebacterium haemolyticum*) имеет частоту в диапазоне от 0,2 до 0,5%, инфицированность выше у подростков и людей молодого возраста [4]. *Corynebacterium diphtheriae* также может являться причиной фарингита и представляет особый интерес для туристов в районах, где программы вакцинации не развиты. Фарингит, вызванный гонореей, следует исключать у сексуально активных подростков и людей молодого возраста. *Mycoplasma pneumoniae* определяются в 3–14% случаев фарингита, и *Chlamydia pneumoniae* обнаруживаются в меньшем проценте случаев, от 3 до 8%, но эти микроорганизмы также следует рассматривать в качестве потенциальных этиологических факторов фарингита [1, 5].

Наиболее распространенными среди вирусных причин являются респираторные вирусы, составляющие от 25 до 45% всех случаев вирусного фарингита. На долю риновируса приходится 12–23% [1]. Другие встречающиеся респираторные вирусы: adenovirus, coronavirus, respiratorysyncytial virus, parainfluenza virus и influenza A и B, human metar-

Таблица 1. Клиническая дифференциальная диагностика между бактериальным и вирусным фарингитами

Характеристика	Вирусный фарингит	Бактериальный фарингит
Возраст	<4 лет и >45	5–15
Время года	Вариабельно	Зима, весна
Начало заболевания	Постепенное	Стремительное
Симптомы	Умеренный подъем температуры, умеренное нарушение глотания	Высокая лихорадка, выраженное нарушение глотания
Другие симптомы	Кашель, конъюнктивит, ринит, миалгия, диарея	Головная боль, тошнота, рвота, сыпь
Фарингоскопия	Гиперемия, экссудат (65%)	Выраженное воспаление, экссудат (70%)
Аденопатия	Множественная и небольшая или не определяется	Лимфоузлы эластичные, увеличенные в размере

neumovirus, human bocavirus, а также определяются enterovirus, coxsackievirus, herpes simplex virus, Epstein Barr virus (EBV), cytomegalovirus (CMV) и immunodeficiency virus (HIV).

Выделяют и неинфекционные факторы, приводящие к воспалительным изменениям в глотке. Большую группу составляют профессиональные вредности, к которым относятся: пыль, газы, пары, метеорологические факторы, радиация, химиотерапия, табачный дым и многое другое [6]. Также к неинфекционным причинам относится гастроэзофагеальный рефлюкс [7], при этом раздражение слизистой оболочки глотки происходит в результате заброса агрессивного кислотного желудочного содержимого в верхние дыхательные пути.

Клиника и механизм заражения

При инфекционных фарингитах механизм заражения, как правило, воздушно-капельный. Передача происходит при кашле, чихании или рукопожатии. Были также описаны случаи заражения через пищу или воду. Контактный путь заражения GAS возможен через стрептококковые язвы на коже [2]. Имеет значение семейный анамнез, наличие курящих является фактором риска, так как курение, в том числе пассивное, влияет на резистентность респираторного тракта. Все группы населения в равной степени подвержены, независимо от их социально-экономического уровня или профессии. GAS как причина фарингита является частой причиной временной нетрудоспособности.

В большинстве случаев фарингит вирусной природы протекает в контексте респираторной вирусной инфекции. Характеризуется эпидемическими вспышками и сопровождается вирусными симптомами, такими как заложенность носа, субфебрильная температура, кашель, дисфония, головная боль и миалгия. Бактериальный фарингит имеет острое начало с высокой лихорадкой и ознобом, сильной дисфагией. В обоих случаях больной предъявляет жалобы на саднение или боль в глотке, першение, сухость, осиплость. Объективно при осмотре отмечаются гиперемия слизистой оболочки всех отделов глотки, скопление вязкой слизи на задней стенке, иногда геморрагического характера. Общие симптомы – слабость, лихорадка, дискомфорт – обусловлены основным заболеванием.

В табл. 1 показаны основные клинические различия между вирусным и бактериальным по происхождению фарингитом.

Из других форм острого фарингита необходимо упомянуть о гранулезном и боковом фарингите. При гранулезном фарингите воспаление затрагивает гранулы на задней стенке глотки, а при боковом – воспаляются боковые валики за задними небными дужками, которые при этом могут быть резко увеличены и даже покрыты фибринозным налетом.

Встречается и рецидивирующий фарингит. Выделяют несколько факторов, способствующих возникновению рецидивов: реинфицирование тем же типом, если выработалось недостаточное количество тип-специфических антител, некачественное соблюдение терапии, резистентность

к антибиотикам, инфицирование новым типом микроорганизма [8]. Рецидивирующий фарингит является редкой патологией и косвенно свидетельствует о иммунном расстройстве. Продолжительность фарингита более 1 нед встречается при инфекционном мононуклеозе, синдроме Лемьера, нейтропении, возвратном тифе или аутоиммунных заболеваниях, таких как системная красная волчанка, болезнь Крона, неспецифический язвенный колит. В таких случаях фарингит будет одним из симптомов, позволяющим выявить основную патологию.

Фарингит, вызванный GAS, характеризуется внезапным началом у детей старшего возраста и взрослых. Боль в горле, связанная с GAS, может привести к затруднению глотания. Лихорадка, головная боль и желудочно-кишечные симптомы (тошнота, рвота, боль в животе) также могут сочетаться с воспалением глотки, но не всегда присутствуют. При физикальном обследовании выявляются: гиперемия слизистой оболочки глотки, увеличение миндалин и серобелый экссудат, покрывающий заднюю стенку глотки и небные дужки. Иногда наблюдаются петехии на мягком небе, гиперемия и отек язычка. Определяется переднешейная лимфаденопатия, часто заинтересованы поднижнечелюстные лимфоузлы. Лимфатические узлы при пальпации эластичные и выраженно увеличены. Может присутствовать скарлатиноподобная сыпь, которая обычно начинается с туловища, распространяется на конечности, а также ладони и подошвы. Сыпь обычно сливного характера, высыпные элементы шелушащиеся.

Стрептококки групп С и G являются представителями нормальной микрофлоры глотки, однако в определенных условиях они признаются в качестве возможных причин возникновения фарингита. Стрептококки группы С вызывают эндемичный, тогда как стрептококки группы G чаще ассоциированы с эпидемическим фарингитом, развивающимся после приема зараженной пищи, в том числе салатов (особенно с яйцами) и молочных продуктов. Признаки и симптомы от фарингита, вызванного стрептококками групп С и G, схожи с клиникой GAS-фарингита.

Диагностика

Клинические проявления стрептококкового и вирусного фарингита часто совпадают. В частности, мононуклеозные симптомы сложно отличить от GAS-фарингита.

Разработаны клинические алгоритмы диагностики R.Censor и модифицированы W.McIsaac [9]. Критерии позволяют предположить наличие стрептококковой инфекции и определиться с необходимостью антибиотикотерапии. Выставляется 1 балл за каждый из следующих симптомов (табл. 2).

0–1 балл – антибактериальное лечение не показано, 2 балла – антибиотики по усмотрению врача. При 3 баллах и более ставится диагноз «стрептококковый фарингит», показана антибиотикотерапия. Бактериологическое исследование в 70% случаев подтверждает наличие гемолитического стрептококка группы А.

«Золотым стандартом» диагностики GAS остается микробиологическое исследование мазка с поверхности мин-

Таблица 2. Шкала McIsaac для диагностики GAS-инфекции глотки	
Критерий	Баллы
Лихорадка >38°C	1
Отсутствие кашля	1
Переднейшейная лимфаденопатия	1
Отек или экссудат в глотке	1
Дети 3–14 лет	1
15–45 лет	0
Взрослые ≥45 лет	-1

далин и задней стенки глотки с определением чувствительности к антибактериальным препаратам. Основным недостатком этого метода является время, которое необходимо на получение результата, также метод не позволяет дифференцировать острое воспаление от носительства GAS. Роль анаэробной инфекции в настоящее время недооценивается, возможно, это объясняется отсутствием адекватных условий для культивирования этих бактерий в ряде лабораторий.

Существуют экспресс-тесты (антиген-детерминирующие тесты – Rapid Antigen Detection Test, RADT) [10], которые позволяют в быстрые сроки качественно определить наличие GAS. Они были разработаны в конце XX в. Метод основан на извлечении углеводного антигена из GAS-микроорганизмов. Тест достаточно прост в применении; шпателем иммобилизуют язык, затем пробу берут из области задней стенки глотки и миндалин. Важно избежать контакта тампона с язычком, слизистой оболочкой полости рта, губ или языка, до и после взятия пробы. Образцы мазка располагают в кюветах, к которым добавляют реагент с антистрептококковыми антителами. Основан тест на иммунохроматографическом методе. Время исследование составляет 5–7 мин.

Нужно помнить, что дифференциальная диагностика острого фарингита достаточно сложна, поскольку с такими же симптомами могут протекать многие инфекционные заболевания, например дифтерия, скарлатина, корь, краснуха и др. В связи с этим рекомендуется обязательное взятие мазка из глотки на каринобактерии при остром фарингите. Очень часто изменения глотки могут быть проявлением болезни Kawasaki, синдрома Стивенса Джонсона, системной красной волчанки, рецидивирующего афтозного стоматита, заболеваний щитовидной железы, злокачественных новообразований, лейкомии [11].

Несвоевременная диагностика патологии глотки может приводить к развитию осложнений, как местных, так и системных. Осложнения острых воспалительных заболеваний глотки подразделяются на гнойные и негнойные. Гнойные осложнения включают паратонзиллит, паратонзиллярный абсцесс, парафаренгиальную флегмону, ретрофаренгеальный абсцесс, флегмону шеи, медиастенит и сепсис. Из негнойных осложнений GAS встречается скарлатина, ревматическая лихорадка, септический шок, острый гломерулонефрит. Возникновение осложнений является важной проблемой, требующей ранней диагностики и адекватной терапии, поскольку дает высокий процент летальности [12].

Терапия

Терапия острых воспалительных заболеваний глотки направлена на регрессию симптомов, избежание осложнений, восстановление трудоспособности в короткие сроки, улучшение качества жизни пациентов и снижение экономических затрат системы здравоохранения. Большое значение имеет комплаентность, т.е. соблюдение пациентом предписанной схемы лечения.

Антимикробная терапия

Показания к антибактериальной терапии сводятся к профилактике постинфекционных осложнений, таких как острая ревматическая лихорадка. При вирусных фарингитах назначение антибиотиков не оправдано и при отсутствии осложнений требуется лишь симптоматическое лечение, тогда как при GAS-ассоциированных состояниях своевременная специфическая терапия значительно снижает риск возможных как местных, так и системных осложнений. Пенициллины и их производные остаются препаратами выбора при лечении стрептококковых инфекций [1].

Антибактериальная терапия назначается в зависимости от инфекционного агента и результатов определения чувствительности к антибактериальным препаратам. Стрептококки группы А универсально восприимчивы к антибиотикам пенициллинового ряда и всем другим β-лактамным антибиотикам. Пенициллины имеют ряд преимуществ, к которым относятся экономическая составляющая (их относительно низкая стоимость), узкий спектр активности и небольшое количество побочных эффектов. Амоксициллин предпочтителен у детей, что объясняется вкусовыми качествами и наличием разнообразных лекарственных форм: в виде жевательных таблеток, сиропов, а также возможностью однократного приема. Эритромицин показан при наличии *A. haemolyticum*, но назначение больным со стрептококковой инфекцией нецелесообразно по причине повсеместного нарастания резистентности стрептококка группы А к макролидам. Продолжительность антибактериальной терапии, целью которой является эрадикация GAS, составляет 10 дней. В случае использования азитромицина – курс 5 дней (уровень доказательности I). В случае аллергического анамнеза на антибиотики пенициллиновой группы – назначаются цефалоспорины III поколения, однако необходимо учитывать вероятность перекрестной аллергической реакции [13].

Заслуживает внимания неспецифическая, симптоматическая терапия. Системные противовоспалительные средства обладают жаропонижающим и обезболивающим эффектами. По данным последних европейских руководств по ведению острого фарингита рекомендуется использовать анальгетики и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) [14]. Ацетилцистеиновая кислота и НПВП назначаются взрослым, а детям – только НПВП [15]. Использование местных противовоспалительных средств может быть альтернативой в лечении симптомов фарингита при отсутствии лихорадки.

Топическая противовоспалительная терапия может рассматриваться в качестве вспомогательного лечения при стрептококковом фарингите, а при вирусной природе воспаления – и в форме монотерапии. На фармацевтическом рынке представлен широкий спектр местных средств, выпускаемых в виде таблеток, пастилок, растворов для полоскания ротоглотки и аэрозолей.

Топическая терапия направлена на быстрое уменьшение болевого синдрома, местных воспалительных явлений и профилактику вторичного инфицирования травмированной слизистой оболочки.

Препараты местного назначения включают противовоспалительные и обезболивающие вещества, антисептики и антибиотики. Местные анестетики, такие как лидокаин и бензокаин, в течение короткого времени облегчают болевой синдром. В настоящее время отдается предпочтение многокомпонентным лекарственным средствам, действующим на разные уровни патогенетического процесса.

Препарат Септолете® тотал в форме таблеток для рассасывания является уникальным на российском рынке, так как представляет собой комбинацию нестероидного НПВП и антисептика. В состав Септолете® тотал входит

бензидамина гидрохлорид (НПВП) и цетилпиридиния хлорида моногидрат (антисептик).

Бензидамин – НПВП, представитель индазолов, обладающий противовоспалительным и обезболивающим действием. Механизм действия связан со стабилизацией клеточных мембран, что приводит к регрессии признаков воспаления – боли, гиперемии, отека, температуры и нарушения функции. Бензидамин не ингибирует синтез простагландинов и лейкотриенов, побочные эффекты аспириноподобных НПВП не характерны. Вещество обладает высокой липофильностью, что обеспечивает его проникновение и концентрирование в очаге воспаления. Цетилпиридиния хлорид оказывает оптимальное антисептическое и бактерицидное действие, также обладает противогрибковыми и вирулицидными свойствами. Высокие эмульгационные свойства обуславливают противовирусную активность за счет возможности проникновения через оболочку вирусного агента. Цетилпиридиния хлорид оказывает местное иммуномодулирующее действие путем активации синтеза α-интерферонов [16]. Препарат обладает способностью проникать в биопленки, формируются прочные связи цетилпиридиния хлорида с экзополисахаридами матрикса биопленки [17]. Проведенные исследования показали высокую активность антисептика цетилпиридиния хлорида в отношении бактериальной и грибковой флоры, даже в сравнении с топическими антибиотиками.

Септолете® тотал имеет способность проникать в биопленку, показатель достигает 71% [18]. Системным проявлением препарат не обладает, адсорбция бензидамина минимальна, а цетилпиридиний не проникает через барьер слизистой оболочки. Проведенные клинические исследования показали наступление выраженного обезболивающего действия в течение 15 мин после приема Септолете® тотал и продолжительность эффекта до 6 ч [18]. Своевременное назначение топической терапии позволяет остановить развитие воспаления и предотвратить развитие осложнений, что достигается быстрым уменьшением выраженности воспалительных явлений. Комбинация двух действующих лекарственных веществ хорошо проявила себя в качестве топической терапии острых воспалительных заболеваний глотки и обеспечивает анестезирующее, противовоспалительное и антибактериальное действие. Активность препарата не ограничивается только эрадикацией бактерий, также происходит воздействие на вирусную и грибковую флору. Препарат улучшает картину воспалительных изменений в глотке за счет уменьшения отека, инфильтрации, гиперемии слизистой оболочки и лимфоидной ткани. Септолете® тотал может быть рекомендован для купирования боли, вызванной как инфекционными, так и неинфекционными причинами. Показаниями для назначения Септолете® тотал являются противовоспалительная, обезболивающая и антисептическая терапия при воспалительных заболеваниях горла, полости рта и десен: гингивит, фарингит, ларингит, а также до и после удаления зубов. Противопоказаниями служат: повышенная чувствительность к действующим веществам либо к любым вспомогательным компонентам препарата и детский возраст до 6 лет, относительные противопоказания – беременность и лактация.

Несмотря на значительные достижения современной клинической медицины, острые воспалительные заболевания глотки до сих пор остаются наиболее распространенными и отличаются упорным течением. Перед клиницистом встает проблема выбора терапии. Лечение должно быть комплексным, этиотропным и поликомпонентным.

Важная роль отводится топическому лечению, которое зачастую выступает в качестве монотерапии. Септолете® тотал обеспечивает комплексное действие за счет обезболивающего, противовоспалительного и антисептического эффектов. Препарат обладает высокой эффективностью, безопасностью, хорошей переносимостью. Все описанное позволяет рекомендовать этот препарат в качестве топического средства для лечения острых воспалительных заболеваний глотки и обострения хронических, как при комбинированном лечении, так и для монотерапии.

Литература/References

- Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Principles and practice of infectious diseases. Book chapter Pharyngitis 2014; 753–9.
- Cots JM et al. Recommendations for Management of Acute Pharyngitis in Adults. Spanish Otorhinolaryngology (English Edition) 2015; 66 (3): 159–70.
- Weber R. Pharyngitis. Prim Care 2014; 41 (1): 91–8.
- Kapse A. Pharyngitis: Certain clinic-pictorial differentiators. Ind Acad of Pediatr 2013; 5 (4): 198 203.
- Почуева Т.В., Ямпольская Е.Е. Особенности микробиологического статуса небных миндалин у детей с сопутствующим кариесом зубов. Folia otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae. 2014; 20 (3): 104 10. / Pochueva TV., Iampolskaia E.E. Osobennosti mikrobiologicheskogo statusa nebnnykh mindalin u detei s soputstvuiushchim kariesom zubov. Folia otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae. 2014; 20 (3): 104 10. [in Russian]
- Профессиональные болезни верхних дыхательных путей и уха. Руководство для врачей. Под ред. В.И.Бабияка и Я.Н.Накатиса. СПб.: Гиппократ, 2009; с. 384 92. / Professional'nye bolezni verkhnykh dykhatel'nykh putei i ukha. Rukovodstvo dlia vrachei. Pod red. V.I.Babiiaka i Ia.N.Nakatisa. Spb.: Gippokrat, 2009; s. 384 92. [in Russian]
- Нестерова К.И. и др. Кислотозависимые заболевания желудочно-кишечного тракта в практике оториноларинголога. Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae. 2014; 20 (3): 76 9. / Nesterova KI. i dr. Kislotozavisimye zabolevaniia zheludочно-kishechnogo trakta v praktike otorinolaringologa. Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae. 2014; 20 (3): 76 9. [in Russian]
- Bartlett A, Bola S, Williams R. Acute tonsillitis and its complications: an overview. J R Nav Med Serv 2015; 101 (1): 69–73.
- Tanz RR. Acute Pharyngitis. Nelson Textbook of Pediatric, Chapter 381; p. 2017–21.
- Windfuhr JP et al. Clinicalpractice guideline: tonsillitis I. Diagnostics and nonsurgical management. Eur Arch Otorhinolaryngol 2016. [Epub ahead of print]
- Steed A, Stappenbeck T. Role of viruses and bacteria-virus interactions in autoimmunity. Curr Opin Immunol 2014; 31: 102 7.
- Viera F, Allen SM, Stocks RM, Thompson JW. Deep neck infection. Otolaryngol Clin North Am 2008; 41 (3): 459–83.
- Карнеева О.В., Дайхес Н.А., Поляков Д.П. Протоколы диагностики и лечения острых тонзиллофарингитов. РМЖ. ЛОР оториноларингология. 2015; 6: 307–10. / Karneeva O.V., Daikhes N.A., Poliakov D.P. Protokoly diagnostiki i lecheniia ostrykh tonzillofaringitov. RMZh. LOR otorinolaringologiya. 2015; 6: 307–10. [in Russian]
- de Jongh E, Obstelten W, Werkgroep NG. Standaard Acute keelpijn. Ned Tijdschr Geneesk 2015; 159: 159–72.
- Карпищенко С.А., Баранская С.В. Применение топических комбинированных антисептических и анальгезирующих препаратов при лечении фарингита. Consilium Medicum. 2015; 17 (3): 75–7. / Karpishchenko S.A., Baranskaia S.V. Primenenie topicheskikh kombinirovannykh antisepticheskikh i analgeziruushchikh preparatov pri lechenii faringita. Consilium Medicum. 2015; 17 (3): 75–7. [in Russian]
- Инструкция по медицинскому применению препарата Септолете® тотал //www.krka.ru. / Instruktisiia po meditsinskomu primeneniui preparata Septolete® total. //www.krka.ru. [in Russian]
- Ренне Н.А., Дронов И.А. Применение местных антисептических средств при остром и хроническом тонзиллофарингите у детей. Доктор.ру. 2014; 10 (98). / Geppe N.A. Dronov I.A. Primenenie mestnykh antisepticheskikh sredstv pri ostrom i khronicheskom tonzillofaringite u detei. Doktor.ru. 2014; 10 (98). [in Russian]
- Никифорова Г.Н., Волкова К.Б. Новые возможности терапии воспалительных заболеваний глотки. Consilium Medicum. 2015; 17 (11): 106–10. / Nikiforova G.N., Volkova K.B. Novye vozmozhnosti terapii vospalitel'nykh zabolevaniy glotki. Consilium Medicum. 2015; 17 (11): 106–10.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Карпищенко Сергей Анатольевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. оториноларингологии с клиникой ГБОУ ВПО Первый СПбГМУ им. И.П.Павлова.
Баранская Светлана Валерьевна – аспирант, ассистент каф. оториноларингологии с клиникой ГБОУ ВПО Первый СПбГМУ им. И.П.Павлова. E-mail: sv-v-b@yandex.ru

Актуальные аспекты профилактики и лечения ринитов и синуситов у детей

А.М.Закирова^{✉1}, Р.А.Файзуллина¹, Т.Г.Маланичева¹, Н.В.Зиатдинова¹, Л.Ф.Рашитов², Т.Б.Мороз³, З.Я.Сулейманова¹

¹ГБОУ ВПО Казанский государственный медицинский университет Минздрава России. 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49;
²ФГАОУ ВО Казанский (Приволжский) федеральный университет. 420008, Россия, Казань, ул. Кремлевская, д. 18;
³ГАУЗ Центральная городская клиническая больница №18. 420101, Россия, Казань, ул. Хусаина Мавлютова, д. 2

В лечении респираторных заболеваний верхних дыхательных путей на современном этапе применяется широкий спектр лекарственных средств. Целью исследования было изучение сочетанного применения ирригационно-элиминационной терапии и назальных деконгестантов в профилактике и лечении ринитов и синуситов у 63 детей в возрасте от 3 до 15 лет. В ходе исследования было проведено клиническое открытое сравнительное исследование оценки эффективности, безопасности и удобства применения препаратов СептоАква и СептаНазал® с учетом мнения родителей у детей с ринитами и синуситами. Препарат СептоАква назначали в возрастной дозировке по 1–2 впрыскивания в каждый носовой ход несколько раз в сутки в течение 7 дней, препарат СептаНазал® – по 1 впрыскиванию в каждый носовой ход по 3 раза в сутки в течение 5 дней. В ходе исследования препараты СептоАква и СептаНазал® продемонстрировали хорошую переносимость, отсутствие нежелательных лекарственных реакций, удобства применения, высокую эффективность в комплексной терапии ринитов и синуситов у детей.

Ключевые слова: дети, ринит, синусит, лечение, профилактика.

[✉]azakirova@gmail.com

Для цитирования: Закирова А.М., Файзуллина Р.А., Маланичева Т.Г. и др. Актуальные аспекты профилактики и лечения ринитов и синуситов у детей. Consilium Medicum. 2016; 18 (3): 94–99.

Actual aspects of prevention and treatment of rhinitis and sinusitis in children

A.M.Zakirova^{✉1}, R.A.Faizullina¹, T.G.Malanicheva¹, N.V.Ziatdinova¹, L.F.Rashitov², T.B.Moroz³, Z.Ya.Suleimanova¹

¹Kazan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 420012, Russian Federation, Kazan, ul. Butlerova, d. 49;
²Kazan Federal University. 420008, Russian Federation, Kazan, ul. Kremlevskaia, d. 18;
³Central Ciry Clinical Hospital №18. 420101, Russian Federation, Kazan, ul. Khusaina Mavliutova, d. 2

In the treatment of respiratory diseases of the upper respiratory tract a wide range of medicines is used. The aim of the study was to investigate the combined use of irrigation and elimination therapy and nasal decongestants in the prevention and treatment of rhinitis and sinusitis in 63 children aged 3 to 15 years. The study was conducted via open clinical comparative study evaluating the efficacy, safety and ease of use of drugs and SeptoAqua SeptaNazal® taking into account the views of parents of children with rhinitis and sinusitis. SeptoAqua drug was administered at a dose of 1–2 age-injection in each nostril once a day for 7 days, SeptaNazal® preparation – 1 injection in each nostril 3 times a day for 5 days. The study drugs and SeptoAqua SeptaNazal® demonstrated good tolerability, the absence of adverse drug reactions, ease of use, a high efficiency in the treatment of rhinitis and sinusitis in children.

Key words: children, rhinitis, sinusitis, treatment, prevention.

[✉]azakirova@gmail.com

For citation: Zakirova A.M., Faizullina R.A., Malanicheva T.G. et al. Actual aspects of prevention and treatment of rhinitis and sinusitis in children. Consilium Medicum. 2016; 18 (3): 94–99.

Актуальность

В современных условиях ухудшение экологической обстановки привело к возрастанию частоты заболеваемости острыми респираторными заболеваниями верхних дыхательных путей, достигающей порой, по данным литературных источников, 90% всей инфекционной патологии в детском возрасте [1, 2]. Несмотря на интенсивно проводимую разработку методов профилактики и лечения, проблема предупреждения развития осложнений острых респираторных заболеваний является чрезвычайно актуальной. Ринит – наиболее часто встречающаяся патология верхних дыхательных путей в практике педиатра [3, 4]. Ринит может быть первым симптомом острой респираторной вирусной инфекции, а также началом аллергической реакции слизистой полости носа [5, 6]. В настоящее время выделяют следующие виды ринитов: аллергический, инфекционный, неаллергический, неинфекционный ринит (NANIPER – Non-Allergic, Non-Infectious Persistent Rhinitis) [7]. Документ Всемирной организации здравоохранения ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma – аллергический ринит и его влияние на астму) определяет принципы ступенчатой терапии аллергических ринитов, базирующиеся на степени тяжести течения заболевания. На текущий момент основными группами препаратов являющиеся: средства для элиминационной терапии, антигистаминные средства (системные и топические), топические стероиды. Под неаллергическим, неинфекционным персистирующим ринитом (NANIPER) понимают гетерогенную группу назальных нарушений, включающую профессиональный, медикаментозный, гормональный и идиопатический вазо-

моторный ринит. Инфекционный ринит у детей, особенно раннего возраста, встречается значительно чаще, чем у взрослых.

Заболеваемость синуситами у детей до настоящего времени достаточно высока. По литературным данным, заболеваниями носа и околоносовых пазух страдают от 17 до 22% детского населения [3, 8]. Одним из существенных факторов патогенеза острых и особенно хронических воспалительных заболеваний носа и околоносовых пазух является нарушение механизма мукоцилиарного транспорта [9, 10]. Это чаще всего связано с отеком слизистой оболочки, избыточным образованием и повышением вязкости носового секрета, что влечет за собой расстройство дренажной, дыхательной, секреторной и обонятельной функций.

Проблема аллергического ринита у детей сегодня по-прежнему чрезвычайно актуальна, поскольку заболевание существенно снижает качество жизни больного. Распространенность аллергического ринита, по данным Института иммунологии, составляет от 12,7 до 24%, а в структуре аллергических болезней занимает большой удельный вес – 60–70% [11, 12].

Кроме этого, выделяют острый травматический ринит [13], обусловленный травмой слизистой оболочки полости носа (инородные тела, прижигания, хирургические вмешательства, а также условия окружающей среды – пыль, дым, вдыхание химических веществ) и медикаментозный ринит вследствие длительного использования сосудосуживающих средств – более 8–10 дней.

Классические симптомы ринита – назальная обструкция, ринорея, чиханье. Общая продолжительность острого

ринита составляет 8–14 дней, она может варьировать в ту или иную сторону по разным причинам. У ослабленных детей (часто болеющих острыми респираторными вирусными инфекциями) при наличии хронических очагов инфекции острый ринит может иметь затяжной характер – до 3–4 нед [2, 14]. В настоящее время в терапии инфекционных ринитов широко используются средства, обладающие элиминационным эффектом, деконгестанты (топические и системные), фитопрепараты, физические и рефлекторные методы воздействия [1, 2, 15, 16]. Относительная площадь слизистой оболочки носа у детей значительно больше, чем у взрослых. При попадании на слизистую оболочку носа грудного ребенка взрослой дозы сосудосуживающего препарата на 1 кг массы тела он получит дозу в 30 раз выше, чем взрослый. Поэтому сосудосуживающие препараты у детей, особенно младшего возраста, должны применяться с осторожностью, в минимальных дозах [15, 16].

В лечении респираторных заболеваний верхних дыхательных путей на современном этапе применяется широкий спектр лекарственных средств, влияющих на разные симптомы и имеющих неоднозначную доказательную базу клинической эффективности.

Ирригационно-элиминационная терапия с применением препарата СептоАква устраняет причину воспалительного процесса, удаляя значительную часть патогенов, аллергенов и микрочастиц с поверхности полости носа. Изотоническая концентрация микроэлементов препарата улучшает мукоцилиарный транспорт, ускоряя репаративные процессы поврежденного патогеном мерцательного эпителия полости носа, активации биения ресничек и нормализации работы бокаловидных клеток [9].

Наиболее широко для лечения ринитов и синуситов у детей в последнее время применяют деконгестанты. Терапевтический эффект их основан на стимуляции постсинаптических α-адренорецепторов, высвобождении эндогенного норадреналина и, как следствие, уменьшении кровенаполнения слизистой оболочки полости носа и улучшении носового дыхания.

Согласно литературным данным [9, 17], доказан положительный эффект сочетанного применения ирригационно-элиминационной терапии и назальных деконгестантов с целью симптоматической терапии ринита.

Цель – изучить возможности апробируемых препаратов СептоАква и СептаНазал® в профилактике и лечении ринитов и синуситов у детей.

Задача – провести клиническое открытое сравнительное исследование оценки эффективности, безопасности и удобства применения препаратов СептоАква и СептаНазал® с учетом мнения родителей у детей с ринитами и синуситами.

Материал и методы

Работа проводилась на базе детского стационара ГАУЗ «Центральная городская клиническая больница №18» г. Казани в период с ноября по февраль 2015–2016 гг.

Критерии включения. В исследование были включены 63 ребенка (28 мальчиков, 35 девочек) в возрасте от 3 до 15 лет (средний возраст 8,4±0,31 года) с воспалительными поражениями верхних дыхательных путей (ринит, синусит, аллергический ринит в анамнезе), госпитализированных в стационар с основным диагнозом «острый бронхит» и «острый обструктивный бронхит». Диагноз ринита и синусита устанавливался на основании характерных клинических симптомов (ринорея, чиханье, затруднение носового дыхания, а у детей с аллергическим ринитом – зуд в полости носа), лабораторного обследования (общий анализ крови, осмотр оториноларинголога, а также определение уровня общего и аллергенспецифических иммуноглобулинов Е, положительных кожных проб с бытовы-

Таблица 1. Балльная шкала оценки симптомов острых респираторных заболеваний верхних дыхательных путей	
Оценка кашля	Баллы
Степень заложенности носа	1 – нет, 5 – максимум (от 1 до 5 баллов)
Количество отделяемого из носа и его характер	
Чиханье	
Зуд в полости носа	

ми, эпидермальными и пыльцевыми аллергенами в случаях аллергического ринита – амбулаторное обследование). Прием других лекарственных средств и проведения физиотерапевтических процедур для лечения ринитов и синуситов не допускалось.

Перед включением пациента в исследование проводилась проба на переносимость препарата: ребенку применяли по 1 впрыскиванию в носовые ходы. В случае отсутствия в течение 30 мин развития аллергической реакции ребенок становился участником исследования.

Критерии исключения. Из исследования были исключены дети, при обследовании которых выявлялись нарушения архитектоники полости носа (гипертрофия носовых раковин, деформация перегородки носа, полипозно-измененная слизистая оболочка носа), пациенты с медикаментозным ринитом и дети, страдающие бронхиальной астмой. Также критериями исключения были участие в другом клиническом исследовании в данный момент или в течение последнего месяца; наличие тяжелых поражений печени и почек; отказ родителей от участия в исследовании.

На каждого ребенка заполнялся протокол наблюдения, включающий оценку клинического обследования в динамике, эффективности препарата лечащим врачом, развитие нежелательных лекарственных реакций. Эффективность терапии оценивалась самим пациентом по 5-балльной визуально-аналоговой шкале по каждому симптому (степень заложенности носа, количество отделяемого из носа и его характер, чиханье и зуд в полости носа) до лечения, через 5–7 дней и к моменту выписки из стационара. За 0 баллов принимали отсутствие данного симптома, за 5 баллов – его максимальное проявление. Оценка комплаентности (число отказов от лечения ввиду неэффективности, непереносимости лекарственного средства или неудовлетворенности органолептическими свойствами препарата) проводилась путем анкетирования родителей. Удовлетворенность результатами лечения препаратами СептоАква и СептаНазал® родители пациентов оценивали по интегральной шкале IMPSS (Integrative Medicine Patient Satisfaction Scale):

- полностью удовлетворен;
- удовлетворен;
- отношусь нейтрально;
- неудовлетворен;
- крайне неудовлетворен.

Эффект от проведенной терапии оценивали как отличный, хороший, удовлетворительный и без эффекта.

Выраженность симптомов ринита, синусита и самочувствие пациентов оценивали по балльным шкалам, предложенным Э.Э.Локшиной и соавт. (2009 г.) и С.В.Зайцевой и соавт. (2012 г.) [18, 19]; табл. 1, 2.

Эффективность препаратов (выраженный и умеренный эффект, отсутствие эффекта и ухудшение) оценивали по комментариям лечащего врача. Безопасность препаратов оценивали по переносимости, развитию аллергических и других нежелательных реакций.

В течение всего периода наблюдения проводился мониторинг с использованием градации: очень хорошая, хорошая, удовлетворительная и неудовлетворительная переносимость при использовании препаратов.

Таблица 2. Балльная шкала оценки самочувствия больных с острыми респираторными заболеваниями верхних дыхательных путей	
Оценка самочувствия	Баллы
Отсутствие симптомов	0
Легко выраженные	1
Умеренно выраженные	2
Сильно выраженные	3

В наших исследованиях мы применяли сочетание изотонического раствора минеральных солей и назального деконгестанта, содержащего ксилометазолин и декспантенол.

Статистика

Статистическая обработка данных проводилась с исчислением количественных данных в виде абсолютных (n, N), относительных (%) и средних значений (M), стандартного отклонения (SD). По результатам исследования проверка статистических гипотез проводилась при уровне значимости (α-ошибке), равном 0,05.

Результаты

Интересной с точки зрения сочетания элиминационно-ирригационной терапии и деконгестантов является комбинация препаратов СептоАква и СептаНазал® компании КРКА, Словения. Неопровержимым преимуществом препаратов является форма выпуска в виде спреев со специально разработанным потоком струи для детей. Входящие в состав СептоАква компоненты – изотонический стерильный раствор минеральных солей и в СептаНазал® – комбинация декспантенола и ксилометазолина – позволяют с успехом применять их как для терапии инфекционного, так и для профилактики развития аллергического ринита. В нашей клинике проведена оценка клинической эффективности препаратов СептоАква и СептаНазал® у детей с разными формами острых ринитов (инфекционный и аллергический), синуситов и в качестве профилактики развития аллергического ринита у детей, имеющих его в анамнезе. Препарат СептоАква назначали в возрастной дозировке (согласно прилагаемой к препарату инструкции) по 1–2 впрыскивания в каждый носовой ход несколько раз в сутки в течение 7 дней, препарат СептаНазал® – по 1 впрыскиванию в каждый носовой ход до 3 раз в сутки в течение 5 дней.

Детям контрольной группы назначались спрей назальный с ментолом 0,9% натрия хлорида (Ризосин), ксилометазолин (Риностоп) и декспантенол (Мореаль плюс) в отдельности, физиотерапевтические процедуры (коротковолновое ультрафиолетовое излучение), но без приема препаратов СептоАква и СептаНазал®. Динамику выраженности клинических симптомов (отек слизистой полости носа, затруднение дыхания, гипосмия, гиперемия слизистой, чиханье, гиперемия конъюнктивы, болезненность в области проекции околоносовых пазух, слезотечение) оценивали в баллах (от 0 до 3 баллов).

На момент включения в исследование у детей всех групп отмечали затруднение носового дыхания (4,09±0,06 балла), ринорею (4,11±0,04 балла), чиханье (2,71±0,26 балла), зуд в полости носа (2,48±0,23 балла).

На основании полученных данных (результаты клинического осмотра), а также опроса пациентов и их родителей было отмечено, что уже к 3-му дню приема препаратов СептоАква и СептаНазал® наступает статистически значимое снижение выраженности клинических симптомов: затруднения носового дыхания (2,02±0,16 балла), ринореи (2,58±0,3 балла), чиханья (1,23±0,27 балла), зуда в полости носа (1,16±0,05 балла). Восстановление обоняния у пациентов 1-й группы отмечалось через 3–4 дня от начала лечения.

Максимальный лечебный эффект отмечали на 5–6-й день лечения – выраженность затруднения носового дыхания составила 0,15±0,09 балла, зуда в полости носа – 0,13±0,16 балла. Прекращение выделений из носа отмечалось у 98% детей. Согласно дневникам наблюдений и анкетированию родителей дети к 7–8-му дню не имели насморка. Максимальный лечебный эффект у детей с аллергическим ринитом в анамнезе наступал на 10–12-й день (экспозиция препарата была удлинена до 10 дней).

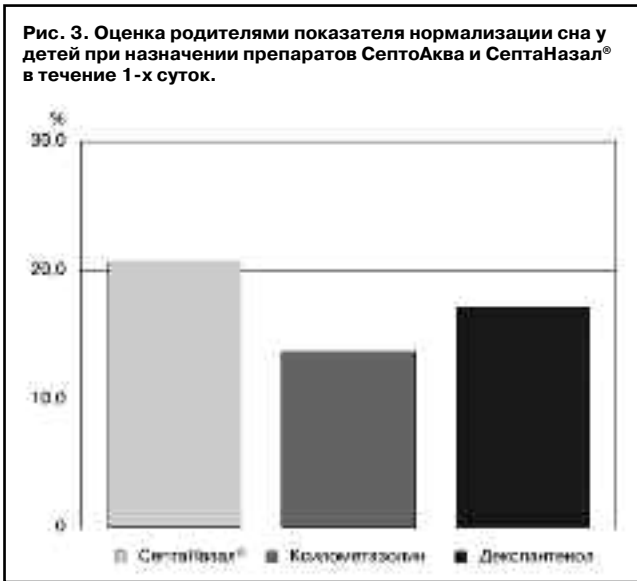
Сравнительный анализ наблюдений за пациентами 2-й группы показал, что у 46,5% пациентов улучшение симптомов ринита и синусита наступало на 5–6-й день, а излечение – на 9–10-й день. У 53,5% детей положительная динамика симптомов отмечалась на 7–8-й день, а выздоровление по субъективным данным – на 11–12-й день.

В наших исследованиях эффективность лечения препаратами СептоАква и СептаНазал® обследуемых пациентов с ринитами и синуситами была расценена как хорошая в 89% случаев.

Переносимость препаратов СептоАква и СептаНазал® оценивались большинством больных как «удовлетворительная» и «полностью удовлетворительная», не было отмечено ни одного случая нежелательных лекарственных реакций. Дети и их родители отмечали ряд достоинств препаратов: не раздражают и не сушат слизистую оболочку носа (рис. 1).

При применении препаратов СептоАква и СептаНазал® практически все родители были уверены в безопасности





лечения детей. Что касается анализа результатов исследования во 2-й группе, таких родителей оказалось меньше, поскольку у 3 детей отмечалось чувство «пощипывания» в полости носа, что было расценено как реакция на бензалкония хлорид, присутствующий в препарате Риностоп (рис. 2).

Эффективность применения препаратов СептоАква и СептаНазал® у детей с ринитами и синуситами отражается не только в исчезновении клинических симптомов и удобстве применения, но и в значительном уменьшении потребления препаратов для терапии синусита и аллергического ринита, топических кортикостероидов, системных антигистаминных и антилейкотриеновых препаратов. Следует заметить при этом, что на фоне приема препаратов СептоАква и СептаНазал® у детей улучшалось самочувствие, что позитивно отражалось, в частности, на сне (рис. 3).

Таким образом, опыт применения препаратов СептоАква и СептаНазал® не только показал его высокую клиническую эффективность, но и продемонстрировал отсутствие нежелательных реакций. Все это подтверждает целесообразность и обоснованность использования данных препаратов в комплексном лечении ринитов и синуситов у детей. Препараты СептоАква и СептаНазал® могут быть рекомендованы к широкому применению.

Полученные фактические данные показали, что применение препаратов СептоАква и СептаНазал® в комплексной терапии ринитов, синуситов и аллергических ринитов приводило к быстрому и выраженному ослаблению симптомов исследуемого заболевания, не вызывало призывания. Учитывая хорошую переносимость, положительный клинический эффект, благоприятный профиль безопасности, препараты СептоАква и СептаНазал® могут быть рекомендованы пациентам с разными формами ринита и синусита в качестве препаратов выбора как для кратковременного, так и для длительного (до 10–12 дней, по нашим исследованиям) применения в указанных дозировках.

Заключение

Проблема лечения острых респираторных заболеваний верхних дыхательных путей является крайне актуальной. Согласно нашим данным, в симптоматической терапии острых риносинуситов положительный эффект показало сочетанное применение ирригационно-элиминационной терапии и назальных деконгестантов. Так, в ходе исследования препараты СептоАква и СептаНазал® продемонстрировали хорошую переносимость, отсутствие нежелательных лекарственных реакций, удобство применения, высо-

кую эффективность в лечении ринитов и синуситов у детей. Все сказанное позволяет рекомендовать препараты СептоАква и СептаНазал® в комплексной терапии ринитов и синуситов у детей в качестве эффективного и безопасного лекарственного средства.

Выводы:

- Включение препаратов СептоАква и СептаНазал® в комплексную терапию детей, страдающих ринитом и синуситом, способствует быстрому и выраженному ослаблению симптомов.
- Применение препаратов СептоАква и СептаНазал® позволяет уменьшить продолжительность применения топических кортикостероидов, системных антигистаминных и антилейкотриеновых препаратов и, соответственно, фармакологическую нагрузку на пациента.
- Опыт применения препаратов СептоАква и СептаНазал® показал не только его клиническую эффективность, но и отсутствие серьезных нежелательных реакций. Все это подтверждает целесообразность использования данных препаратов в комплексной патогенетической терапии у детей с ринитом и синуситом и позволяет рекомендовать их к широкому применению.

Литература/References

1. Ермилова Н.В., Радциг Е.Ю., Богомильский М.Р. и др. Профилактика ОРВИ в организованных детских коллективах: способы и эффективность. *Вопр. соврем. педиатрии*. 2012; 11 (1): 98–102. / Ermilova N.V., Radsig E.Ju., Bogomil'skii M.R. i dr. Profilaktika ORVI v organizovannykh detskikh kolektivakh: sposoby i effektivnost'. *Vopr. sovrem. pediatrii*. 2012; 11 (1): 98–102. [in Russian]

2. Петрушина А.Д., Никогосян А.С., Кайб И.Д. и др. Использование ингаляций эфирными маслами в комплексной терапии и для профилактики ОРВИ у детей. *Вопр. соврем. педиатрии*. 2012; 11 (2): 180–3. / Petrushina A.D., Nikogosian A.S., Kaib I.D. i dr. Ispol'zovanie ingaliatsii efirnymi maslami v kompleksnoi terapii i dlia profilaktiki ORVI u detei. *Vopr. sovrem. pediatrii*. 2012; 11 (2): 180–3. [in Russian]

3. Машкова Т.А., Мальцев А.Б. Селективная профилактика риносинуситов у детей при острой респираторной вирусной инфекции. *Вопр. соврем. педиатрии*. 2012; 11 (2): 106–8. / Mashkova T.A., Mal'tsev A.B. Selektivnaia profilaktika rinosinusitov u detei pri ostroi respiratornoi virusnoi infektsii. *Vopr. sovrem. pediatrii*. 2012; 11 (2): 106–8. [in Russian]

4. Тулупов Д.А. Острый ринит у детей. *Вопр. соврем. педиатрии*. 2012; 11 (5): 124–7. / Tulupov D.A. Ostryi rinit u detei. *Vopr. sovrem. pediatrii*. 2012; 11 (5): 124–7. [in Russian]

5. Гончарова О.В. Программы профилактики острых респираторных инфекций у часто болеющих детей. *Consilium Medicum. Педиатрия (Прил.)*. 2010; 1: 12–6. / Goncharova O.V. Programmy profilaktiki ostrykh respiratornykh infektsii u chasto boleiushchikh detei. *Consilium Medicum. Pediatrics (Suppl.)*. 2010; 1: 12–6. [in Russian]

6. Островская А.С., Иваничкин С.А. Актуальные аспекты лечения острых респираторных заболеваний у детей: препараты топического действия при ринофарингите. *Вопр. соврем. педиатрии*. 2012; 11 (5): 160–5. / Ostrovskaya A.S., Ivanichkin S.A. Aktual'nye aspekty lecheniia ostrykh respiratornykh zabolevanii u detei: preparaty topicheskogo deistviia pri rinofaringite. *Vopr. sovrem. pediatrii*. 2012; 11 (5): 160–5. [in Russian]

7. Тулупов Д.А., Карпова Е.П. Острый риносинусит у детей. *Уч. пос. для врачей*. М., 2012. / Tulupov D.A., Karpova E.P. Ostryi rinosinusit u detei. *Uch. pos. dlia vrachei*. М., 2012. [in Russian]

8. Wald ER. Acute otitis media and acute bacterial sinusitis. *Clin Infect Dis* 2011; 52 (4): 277–83.

9. Козлов В.С., Шиленкова В.В., Крамной А.И. Двигательная активность цилиарного эпителия слизистой оболочки полости носа у здоровых детей. *Вестн. оториноларингологии*. 2007; 5 (Прил.): 199. / Kozlov V.S., Shilenkova V.V., Kramnoi A.I. Dvigatel'naia aktivnost' tsiliarnogo epiteliia sliziztoi obolochki polosti nosa u zdorovykh detei. *Vestn. otorinolaringologii*. 2007; 5 (Pril.): 199. [in Russian]

10. Kassel JC, King D, Spurling GK. Saline nasal irrigation for acute upper respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 3: CD006821.

11. Зайцева О.В. Аллергический ринит: диагностика и лечение. *Лечащий врач*. 2010; 5. / Zaitseva O.V. Allergicheskii rinit: diagnostika i lechenie. *Lechashchii vrach*. 2010; 5. [in Russian]

12. Карпова Е.П., Соколова М.В., Антонова Н.В. Особенности терапии аллергического ринита у детей. *Вестн. оториноларингологии*. 2009; 2: 36–9. / Karpova E.P., Sokolova M.V., Antonova N.V. Osobennosti terapii allergicheskogo rinita u detei. *Vestn. otorinolaringologii*. 2009; 2: 36–9. [in Russian]

13. Крюков А.И. Острый ринит. В кн.: Оториноларингология: национальное руководство. Под ред. В.Т.Пальчуна. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008; с. 400–7. / Kriukov A.I. Ostryi rinit. V kn.: *Otorinolaringologiya: natsional'noe rukovodstvo*. Pod red. V.T.Pal'chuna. М.: GEOTAR-Media, 2008; s. 400–7. [in Russian]

14. Гончарова О.В. Программы профилактики острых респираторных инфекций у часто болеющих детей. *Consilium Medicum. Педиатрия (Прил.)*. 2010; 1: 12–6. / Goncharova O.V. Programmy profilaktiki ostrykh respiratornykh infektsii u chasto boleiushchikh detei. *Consilium Medicum. Pediatrics (Suppl.)*. 2010; 1: 12–6. [in Russian]

15. Булгакова В.А. Острые респираторные инфекции у детей: рациональный выбор фармакотерапии. *Справ. педиатра*. 2011; 8: 28–37. / Bulgakova V.A. Ostrye respiratornye infektsii u detei: ratsional'nyi vybor farmakoterapii. *Sprav. pediatra*. 2011; 8: 28–37. [in Russian]

16. Тулупов Д.А., Карпова Е.П. К вопросу безопасности применения назальных сосудосуживающих препаратов у детей. *Вестн. оториноларингологии*. 2011; 5: 206–7. / Tulupov D.A., Karpova E.P. K voprosu bezopasnosti primeneniia nazal'nykh sosudosuzhivaiushchikh preparatov u detei. *Vestn. otorinolaringologii*. 2011; 5: 206–7. [in Russian]

17. Карпова Е.П., Божатова М.П. Рациональные методы лечения ОРВИ у детей. *Фарматека*. 2008; 19: 89–92. / Karpova E.P., Bozhatova M.P. Ratsional'nye metody lecheniia ORVI u detei. *Farmateka*. 2008; 19: 89–92. [in Russian]

18. Зайцева С.В., Локшина Э.Э., Зайцева О.В. и др. Рациональный выбор препаратов для лечения кашля у детей с острыми заболеваниями нижних дыхательных путей. *Педиатрия*. 2012; 91 (5): 79–85. / Zaitseva S.V., Lokshina E.E., Zaitseva O.V. i dr. Ratsional'nyi vybor preparatov dlia lecheniia kashlia u detei s ostrymi zabolevaniiami nizhnikh dykhatel'nykh putei. *Pediatriia*. 2012; 91 (5): 79–85. [in Russian]

19. Локшина Э.Э., Зайцева О.В., Кузнецов Г.Б. и др. Клинический опыт применения препарата Коделак фито у детей с острыми респираторными инфекциями. *Педиатрия*. 2009; 87 (2): 97–100. / Lokshina E.E., Zaitseva O.V., Kuznetsov G.B. i dr. Klinicheskii opyt primeneniia preparata Kodelak fito u detei s ostrymi respiratornymi infektsiiami. *Pediatriia*. 2009; 87 (2): 97–100. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ
Закирова Альфия Мидхатовна – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного фак-та ГБОУ ВПО Казанский ГМУ. E-mail: azakirova@gmail.com
Файзуллина Резеда Абдулахатовна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного фак-та ГБОУ ВПО Казанский ГМУ
Маланicheva Татьяна Геннадьевна – д-р мед. наук, проф. каф. пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного фак-та ГБОУ ВПО Казанский ГМУ
Зиятдинова Нелли Валентиновна – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного фак-та ГБОУ ВПО Казанский ГМУ
Рашитов Ленар Фаридович – канд. мед. наук, зав. каф. неотложной медицинской помощи и симуляционной медицины Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО КФУ
Мороз Татьяна Борисовна – канд. мед. наук, зав. детским стационаром ГАУЗ ЦГКБ №18
Сулейманова Зульфия Ядитовна – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного фак-та ГБОУ ВПО Казанский ГМУ

Эффективность иммуномодулирующей терапии круглогодичного аллергического ринита, ассоциированного с грибами рода *Candida*, у детей

Т.Г.Маланичева✉, Н.В.Зиатдинова, Л.Ф.Ахмадиева

ГБОУ ВПО Казанский государственный медицинский университет. 420012, Россия, Казань, ул.Бутлерова, д. 49

Цель исследования – изучить особенности мукозального иммунитета у детей с круглогодичным аллергическим ринитом (КАР), ассоциированным с грибами рода *Candida*, для совершенствования методов терапии данной патологии. Изучение особенностей мукозального иммунитета у 30 детей в возрасте от 3 до 18 лет с КАР, ассоциированным с грибами рода *Candida*, выявило высокий уровень показателей атопического типа реагирования (эозинофилия назального секрета, повышение секреторного иммуноглобулина – sIg – Е и интерлейкина-4) на фоне снижения показателей противoinфекционной защиты (уровни интерферона γ и sIgA, угнетение миграции нейтрофилов в полость носа и их функциональной активности). Включение в состав комплексной терапии КАР, ассоциированного с грибами рода *Candida*, иммуномодулятора Полиоксидония, вводимого интраназально в возрастной дозировке, приводит к снижению активности аллергического воспалительного процесса в слизистой оболочке полости носа, что проявляется снижением уровня эозинофилов, sIgE и интерлейкина-4 в назальном секрете, а также повышению активности показателей противoinфекционной защиты в слизистой оболочке полости носа, что проявляется увеличением уровня интерферона γ, sIgA и активацией функциональной активности нейтрофилов в назальном секрете.

Ключевые слова: дети, аллергические риниты, грибы *Candida*, Полиоксидоний.

✉tgmal@mail.ru

Для цитирования: Маланичева Т.Г., Зиатдинова Н.В., Ахмадиева Л.Ф. Эффективность иммуномодулирующей терапии круглогодичного аллергического ринита, ассоциированного с грибами рода *Candida*, у детей. Consilium Medicum. 2016; 18 (3): 100–103.

The effectiveness of therapies perennial allergic rhinitis associated with fungi of the genus of *Candida*, in children

T.G.Malanicheva✉, N.V.Ziatdinova, L.F.Akhmadieva

Kazan State Medical University. 420012, Russian Federation, Kazan’, ul.Butlerova, d. 49

The purpose of research was to study the features of mucosal immunity in children with perennial allergic rhinitis (PAR) associated with fungi of *Candida* genus, for the improvement of the disease therapies. The study of mucosal immunity in 30 children aged from 3 to 18 years with PAR associated with fungi of the genus of *Candida*, revealed a high level of atopic type of response rates (eosinophilia, nasal secretion, increase secretory immunoglobulin - sIg - E and IL-4) due to lower anti-infective protection indicators (levels of interferon γ and sIgA, inhibition of neutrophil migration into nasal cavity and their functional activity). Inclusion complex therapy KAP associated with fungi of the genus *Candida*, immunomodulator polioxydonium administered intranasally in doses based on age, leads to reduced activity of allergic inflammation in the mucous membrane of the nasal cavity, which is manifested decrease in the level of eosinophils, sIgE and interleukin-4 in nasal secretions, as well as an increase in activity rates of anti-protection in the mucosa of the nasal cavity, which manifests an increase in the level of interferon γ, sIgA and activation of the functional activity of neutrophils in nasal secretions.

Key words: children, allergic rhinitis, fungi of *Candida*, polioxydonium.

✉tgmal@mail.ru

For citation: Malanicheva T.G., Ziatdinova N.V., Akhmadieva L.F. The effectiveness of therapies perennial allergic rhinitis associated with fungi of the genus of *Candida*, in children. Consilium Medicum. 2016; 18 (3): 100–103.

Аллергический ринит (АР) является широко распространенным заболеванием и составляет по данным Минздрава России 60–70% в структуре аллергических заболеваний. Особенно велика распространенность АР в детской популяции, где она достигает 10–28,7%. В настоящее время АР характеризуется ранним началом, нередко непрерывно-рецидивирующим течением и резистентностью к противоаллергической терапии [1–4]. Установлено, что на течение АР оказывает влияние изменение состава микробиоценоза носовой полости. Данные микробиологического исследования полости носа при АР нередко выявляют грибковую колонизацию грибами рода *Candida* [5–7]. Аллергическое воспаление и колонизация грибковой микрофлоры при АР способствуют нарушению мукозального иммунитета. В настоящее время для оценки показателей назального секрета внедряются неинвазивные методы диагностики, такие как исследование цитоморфологических и воспалительных сдвигов на местном уровне [8–10]. Исследования, посвященные особенностям мукозального иммунитета при АР в условиях грибковой колонизации, немногочисленны.

Исходя из изложенного, цель исследования – изучить особенности мукозального иммунитета у детей с круглогодичным аллергическим ринитом (КАР), ассоциированным с грибами рода *Candida*, для совершенствования методов терапии данной патологии.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находились 60 детей в возрасте от 3 до 18 лет, имеющих непрерывно-рецидивирующее течение заболевания и резистентность к противоаллергической терапии. Из них основную группу составили 30 детей с КАР, ассоциированным с грибами рода *Candida*. У всех детей в мазках-отпечатках со слизистой полости носа обнаружены грибы рода *Candida*. В группу сравнения вошли 30 детей с КАР без колонизации слизистой оболочки полости носа грибковой микрофлорой.

Изучение особенностей мукозального иммунитета проводили с помощью оценки цитологического профиля мазков-отпечатков со слизистой оболочки полости носа. Также определяли показатели гуморального иммунитета (уровни секреторного иммуноглобулина – sIg – Е и А) и цитокинового профиля (интерлейкин – ИЛ-4, интерферон – ИФН-γ).

Цитоморфологические показатели исследовали методом мазков-отпечатков со слизистой носа, их окрашиванием по Романовскому–Гимзе. В мазке определяли процентное соотношение клеточных элементов и показатели, характеризующие фагоцитарную активность нейтрофилов (ФАН)-1 (процент фагоцитирующих аутофлору нейтрофилов) и ФАН-2 (процент деструктурированных нейтрофилов, в цитоплазме которых сохранялись целые микроорганизмы). Исследование sIgE в назальном секрете проводили иммуноферментным планшетным методом с помощью тест-систем

Таблица 1. Цитологический профиль мазков-отпечатков слизистой оболочки полости носа у детей с КАР в сравниваемых группах

Клетки	Группа сравнения	Основная группа
	M±m	M±m
Нейтрофилы	34,29±3,23* **	8,56±2,25* **
Эозинофилы	39,52±2,78* **	38,67±2,69* **
Лимфоциты	19,67±2,89	14,21±2,78
Эпителиальные клетки	6,54±0,78* **	38,79±3,18*
ФАН-1	2,52±0,01* **	0,63±0,01* **
ФАН-2	1,52±0,01* **	3,04±0,01* **

Здесь и далее в табл. 2–5: *различия достоверны между основной группой и группой сравнения ($p<0,05$); **различия достоверны внутри сравниваемых групп ($p<0,05$).

Таблица 2. Показатели гуморального мукозального иммунитета у детей с КАР в сравниваемых группах

Показатели гуморального иммунитета	Группа сравнения	Основная группа
	M±m	M±m
sIgE, МЕ/мл	38,17±3,21* **	65,21±2,31* **
sIgA, мкг/мл	157,67±21,11*	79,27±11,27* **

«Хема-Медика». Для определения концентрации sIgA использовали наборы «Секреторный IgA-ИФА-БЕСТ», а ИЛ-4, ИФН-γ – «Интерлейкин-4-ИФА-БЕСТ», «Гамма-Интерферон-ИФА-БЕСТ» (ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск).

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ данных показал, что в основной группе детей в периоде обострения (табл. 1) отмечалась выраженная эозинофилия, однако достоверных различий по уровню эозинофилов между сравниваемыми группами не выявлено. Для детей, больных КАР, ассоциированным с грибами рода *Candida*, характерны изменения других клеточных популяций, что проявилось более выраженным снижением содержания нейтрофилов и повышением содержания эпителиальных клеток, чем в группе сравнения ($p<0,05$). В основной группе на фоне выраженной нейтропении в риноцитограмме имело место резкое угнетение функционального состояния нейтрофилов и снижение количества фагоцитирующих аутофлору нейтрофилов (ФАН-1) в 4 раза и повышение процента деструктурированных нейтрофилов с сохраненными целыми микроорганизмами (ФАН-2) в 2 раза относительно группы сравнения.

Изучение показателей гуморального иммунитета в назальном секрете у детей с КАР, ассоциированным с грибами рода *Candida*, в сравнении с детьми с КАР без грибковой колонизации выявило существенные различия уровней sIgE и sIgA (табл. 2). Так, у детей основной группы количество sIgE в назальном секрете в 1,7 раза выше, а уровень sIgA был в 2 раза ниже, чем в группе сравнения ($p<0,05$). Известно, что sIgA обладает способностью связывать токсины и вместе с

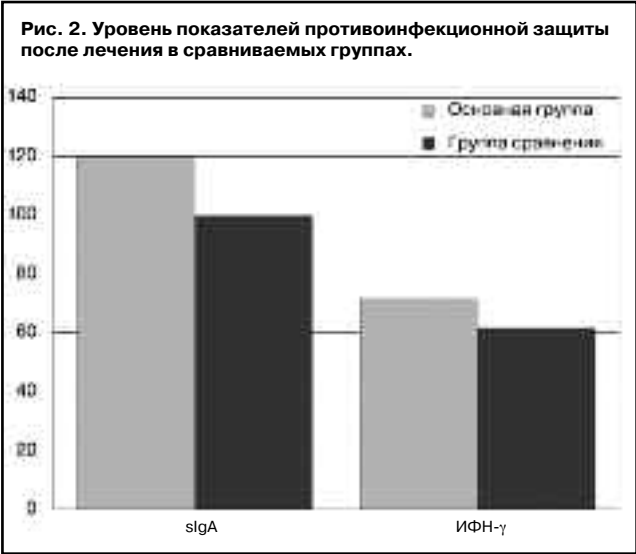
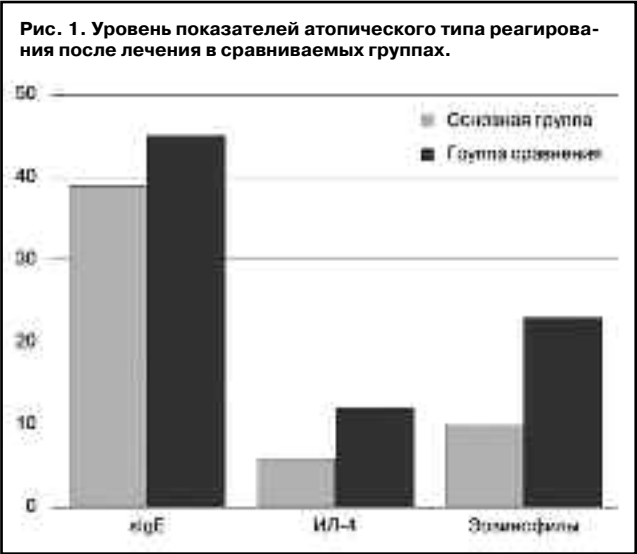
Таблица 3. Показатели цитокинового профиля у детей с КАР в сравниваемых группах		
Цитокиновый профиль	Группа сравнения	Основная группа
	M±m	M±m
ИЛ-4, пг/мл	20,23±1,7* **	38,12±1,21* **
ИФН-γ, пг/мл	93,45±2,88* **	66,89±7,19* **
ИФН-γ/ИЛ-4	4,62±0,41* ***	1,75±1,01* **

Таблица 4. Динамика показателей атопического типа реагирования мукозального иммунитета у детей с КАР, ассоциированным с грибами рода <i>Candida</i> , в зависимости от вида терапии				
Показатели	Основная группа		Группа сравнения	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Эозинофилы, %	38,42±2,68* **	18,83±2,63	38,74±2,89* **	26,48±2,47
sIgE, МЕ/мл	65,69±2,42* **	41,84±0,92	65,12±2,35* **	47,52±1,13
ИЛ-4, пг/мл	37,92±1,31* **	9,21±1,12	38,24±1,21* **	15,32±1,32

Таблица 5. Динамика показателей противoinфекционной защиты в носовом секрете у детей с КАР, ассоциированным с грибами рода <i>Candida</i> , в зависимости от вида терапии				
Показатели	Основная группа		Группа сравнения	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Нейтрофилы, %	8,43±2,42**	26,32±4,48**	8,72±2,83**	23,38±4,92**
ФАН-1, %	0,63±0,01* **	1,24±0,01* **	0,63±0,01* **	0,19±0,01* **
ФАН-2, %	3,03±0,01* **	1,72±0,01* **	3,04±0,01* **	1,80±0,01* **
sIgA, мкг/мл	78,92±10,32* **	130,15±8,45* **	79,38±11,64* **	106,24±10,22* **
ИФН-γ, пг/мл	65,68±6,9* **	85,92±4,42* **	66,93±7,61* **	71,34±6,35* **

лизозимом проявляет антимикробную активность. При снижении sIgA создаются условия для активации условно-патогенной флоры, в частности грибов рода *Candida*. Уровень ИЛ-4, выявленный у детей с КАР основной группы (табл. 3), значительно превышал значения группы сравнения ($p<0,05$). Уровень ИФН-γ у пациентов основной группы достоверно ниже, чем в группе сравнения ($p<0,05$). Регуляторный индекс ИФН-γ/ИЛ-4 у пациентов с КАР основной группы в 2,1 раза ниже, чем в группе сравнения ($p<0,05$). Таким образом, изучение особенностей мукозального иммунитета при КАР, ассоциированном с грибами рода *Candida*, выявило высокий уровень показателей атопического типа реагирования (эозинофилия назального секрета, повышение sIgE и ИЛ-4) на фоне снижения показателей противoinфекционной защиты (уровни ИФН-γ и sIgA, угнетение миграции нейтрофилов в полость носа и их

функциональной активности). Выявленные изменения показателей муказального иммунитета при КАР, ассоциированном с грибами рода *Candida*, у детей являются показанием для назначения иммунокорригирующей терапии в составе комплексного лечения. В качестве иммуномодулятора нами назначался препарат Полиоксидоний – раствор для местного применения (капли в нос). Для получения капель в нос готовится раствор из лиофилизата. Для этого в лиофилизат 3 мг вносят 1 мл (20 капель) дистиллированной воды, а в 6 мг – 2 мл (40 капель) растворителя и тщательно перемешивают. Готовый раствор хранится в холодильнике и может использоваться в течение суток. В 1 капле готового раствора содержится 150 мкг Полиоксидония, что используется для расчета дозировки, исходя из массы тела ребенка. Суточную дозу капель в нос рассчитывают по массе ребенка – 150 мкг (1 капля) на 1 кг веса. Для облегчения расчетов можно вос-



пользоваться следующими данными: масса 10 кг – 10 капель в сутки; 15 кг – 15 капель в сутки; 20 кг – 20 капель в сутки. В нос капли вводили в течение 7 дней, по 1–3 капли в каждую ноздрю, с интервалом 2–4 ч. Для изучения эффективности иммуномодулирующей терапии под наблюдением находились 60 детей в возрасте от 3 до 18 лет. Основную группу составили 30 детей с КАР, ассоциированным с грибами рода *Candida*, в возрасте от 3 до 18 лет. У всех детей в мазках-отпечатках со слизистой полости носа обнаружены грибы рода *Candida*. В данной группе пациенты в составе комплексной терапии КАР получали Полиоксидоний – капли в нос по указанной схеме. В группу сравнения вошли 30 детей с КАР без колонизации слизистой оболочки полости носа грибковой микрофлорой, которые получали только комплексную терапию КАР без назначения Полиоксидония. Комплексная терапия в сравниваемых группах не различалась и включала в себя: антимикотическую терапию (фузафунгин, по показаниям – системные антимикотики), антигистаминные препараты II поколения, ингаляционные кортикостероиды, элиминационную терапию (изотонические солевые растворы). На фоне проводимого лечения с включением в состав терапии иммунокорректора Полиоксидония, вводимого интраназально, выявлена положительная динамика со стороны показателей мукозального иммунитета. Анализ показателей атопического типа реагирования в назальном секрете продемонстрировал (табл. 4), что у детей основной группы отмечалось снижение уровня эозинофилов в 2 раза, в а группе сравнения – в 1,4 раза. Уровень эозинофилов в основной группе после лечения был достоверно ниже, чем в группе сравнения ($p<0,05$). Количество sIgE у детей с КАР, получающих комплексную терапию с включением в состав иммунокорригирующей терапии, после лечения было достоверно ниже, чем у детей с КАР, ее не получающих, и составило соответственно 41,8 и 47,52 МЕ/мл ($p<0,05$). Содержание ключевого цитокина, ответственного за реализацию атопического воспаления, ИЛ-4, в основной группе детей после проведенной терапии также было достоверно ниже, чем в группе сравнения, и составило соответственно 9,21 и 15,32 пг/мл ($p<0,05$). Таким образом, на фоне проводимого лечения отмечается снижение активности аллергического воспаления в слизистой оболочки полости носа у детей с КАР, ассоциированным с грибами рода *Candida* (рис. 1), что проявляется снижением уровня эозинофилов, sIgE и ИЛ-4 в назальном секрете. Изучение динамики показателей противoinфекционной защиты у детей с КАР, ассоциированным с грибами рода *Candida*, выявило, что у детей основной группы после проводимого лечения (табл. 5) в назальном секрете отмечается достоверное повышение процента фагоцитирующих аутофлору нейтрофилов – ФАН-1 ($p<0,05$) и снижение процента деструктурированных нейтрофилов с непереваренными микроорганизмами – ФАН-2 ($p<0,05$). Также в основной группе детей после лечения содержание sIgA и ИФН-γ было достоверно выше, чем в группе сравнения ($p<0,05$). Полученные данные показывают, что в основной группе детей отмечается повышение активности показателей противoinфекционной защиты в слизистой оболочке полости носа у детей с КАР, ассоциированным с грибами рода *Candida*, что проявляется увеличением уровня ИФН-γ,

sIgA (рис. 2) и активацией функциональной активности нейтрофилов в назальном секрете. Таким образом, включение в состав комплексной терапии КАР, ассоциированного с грибами рода *Candida*, иммуномодулятора Полиоксидония, вводимого интраназально в возрастной дозировке, приводит:

- к снижению активности аллергического воспалительного процесса в слизистой оболочке полости носа, что проявляется снижением уровня эозинофилов, sIgE и ИЛ-4 в назальном секрете;
- повышению активности показателей противoinфекционной защиты в слизистой оболочке полости носа, что проявляется увеличением уровня ИФН-γ, sIgA и активацией функциональной активности нейтрофилов в назальном секрете.

В связи с изложенным данный метод лечения может широко применяться в терапии КАР, ассоциированного с грибами рода *Candida*, у детей.

Литература/References

1. Зайцева О.В. Аллергический ринит: диагностика и лечение. Лечащий врач. 2010; 5: 28–31. / Zaitseva O.V. Allergicheskii rinit: diagnostika i lechenie. Lechashchii vrach. 2010; 5: 28–31. [in Russian]
2. Ревякина В.А., Студенкова Н.В., Моносова О.Ю. Состояние верхних и нижних дыхательных путей у детей с аллергическим ринитом. Пути повышения эффективности терапии аллергического ринита у детей. Рос. аллергол. журн. 2011; 1: 71–6. / Reviakina V.A., Studenkov N.V., Monosova O.Yu. Sostoianie verkhnikh i nizhnikh dykhatel'nykh putei u detei s allergicheskim rinitom. Puti povysheniia effektivnosti terapii allergicheskogo rinita u detei. Ros. allergol. zhurn. 2011; 1: 71–6 [in Russian]
3. Greiner AN, Meltzer EO. Overview of the treatment of allergic rhinitis and nonallergic rhinopathy. Proc Am Thorac Soc 2011; 8: 121–31.
4. Roberts G, Xatzipsalti M, Borrego LM et al. Paediatric rhinitis: position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Allergy 2013; 68: 1102–16.
5. Абрамян, Дж.Г., Нанагюлян С.Г. Диагностика микозов у больных с поражением ЛОР-органов. Успехи медицинской микологии. Материалы первого всероссийского конгресса по медицинской микологии. Т. 1. М., 2003; с. 62–3. / Abramian Dzh.G., Nanagiulian S.G. Diagnostika mikozov u bol'nykh s porazheniem LOR-orga-nov. Uspekhi meditsinskoi mikologii. Materialy pervogo vs Rossiiskogo kongressa po meditsinskoi mikologii. T. 1. M., 2003; s. 62–3. [in Russian]
6. Гаппоева Э.Т., Болиева Л.З., Лолаева В.М. Микробный биоценоз у больных аллергическим ринитом. Рос. ринология. 2005; 2: 45. / Gappoeva E.T., Bolieva L.Z., Lolaeva V.M. Mikrobnii biotsenoz u bol'nykh allergicheskim rinitom. Ros. rinologiya. 2005; 2: 45. [in Russian]
7. Маланичева Т.Г., Глушко Н.И. Эффективность Биопарокса при круглогодичном аллергическом рините с колонизацией слизистой оболочки полости носа грибами рода *Candida* и Staphylococcus aureus у детей. Педиатрия. Журн. им. Г.Н.Сперанского. 2008; 87 (2): 94–7. / Malanicheva T.G., Glushko N.I. Effektivnost' Bioparoksa pri kruglogodichnom allergicheskom rinite s kolonizatsiei slizistoi obolochki polosti nosa gribami roda *Candida* i Staphylococcus aureus u detei. Pediatriia. Zhurn. im. G.N.Speranskogo. 2008; 87 (2): 94–7. [in Russian]
8. Астафурова О.В., Климов В.В., Староха А.В. и др. Особенности профиля цитокинов назального секрета у пациентов с аллергическим ринитом. Аллергология. 2005; 3: 14–8. / Astafurova O.V., Klimov V.V., Starokha A.B. i dr. Osobennosti profil'a tsitokinov nazal'nogo sekreta u patsientov s allergicheskim rinitom. Allergologiya. 2005; 3: 14–8. [in Russian]
9. Арефьева Н.А., Азнабаева Л.Ф. Иммунные реакции слизистой оболочки носа: цитологическая диагностика, методы лечения. Consilium Medicum. 2009; 11: 30–3. / Aref'eva N.A., Aznabaeva L.F. Immunnye reaktsii slizistoi obolochki nosa: tsitologicheskaia diagnostika, metody lecheniia. Consilium Medicum. 2009; 11: 30–3. [in Russian]
10. Chowdary S, Prasanna I, Rani S et al. Role of Fungi (molds) in allergic airway disease –An Analysis in a South Indian Otolaryngology center. Indian J Allergy Asthma Immunol 2011; 25 (2): 67–78.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ
Маланичева Татьяна Геннадьевна – проф., д-р мед. наук, проф. каф. пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного фак. ГБОУ ВПО КГМУ. E-mail: tgmal@mail.ru
Зиятдинова Нэлли Валентиновна – доц., канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного фак. ГБОУ ВПО КГМУ. E-mail: ziatdin@mail.ru
Ахмадиева Лилия Фаилевна – ассистент каф. пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного фак. ГБОУ ВПО КГМУ. E-mail: lilek5rt@mail.ru

Перспективы терапии ринитов и риносинуситов: обзор применения препарата Эуфорбиум композитум

А.А.Марьяновский

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

В статье представлен обзор клинических исследований эффективности и безопасности интраназального спрея Эуфорбиум композитум. Спрей для назального применения представляет собой альтернативу традиционным препаратам, используемым для лечения ринитов и синуситов, не имеющую характерных для этих препаратов побочных эффектов и ограничений. Лучшая переносимость по сравнению с ксилометазолином позволяет рекомендовать Эуфорбиум композитум в качестве средства для длительной терапии хронических синуситов. Комплексный механизм действия препарата обеспечивает его противовирусную и противовоспалительную активность.

Ключевые слова: ринит, синусит, натуральные компоненты, спрей.

Marjanovsky@arnebia.ru

Для цитирования: Марьяновский А.А. Перспективы терапии ринитов и риносинуситов: обзор применения препарата Эуфорбиум композитум. Consilium Medicum. 2016; 18 (3): 104–106.

Prospects for treatment of rhinitis and rhinosinusitis: a review of the drug Euphorbium compositum

A.A.Marianovskii

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

The article presents a review of clinical studies on the efficacy and safety of an intranasal spray Euphorbium compositum. Spray for nasal application is an alternative to conventional drugs used for the treatment of rhinitis and sinusitis, which has no characteristic of these drugs side effects and limitations. The better tolerability compared with xylometazoline can recommend Euphorbium compositum as a means for long-term treatment of chronic sinusitis. The complex mechanism of action of the drug provides its antiviral and anti-inflammatory activity.

Key words: rhinitis, sinusitis, natural ingredients, spray.

Marjanovsky@arnebia.ru

For citation: Marianovskii A.A. Prospects for treatment of rhinitis and rhinosinusitis: a review of the drug Euphorbium compositum. Consilium Medicum. 2016; 18 (3): 104–106.

Ринит и синусит – распространенные заболевания, которые часто развиваются и протекают совместно [14, 15]. Они вызывают выраженные физические симптомы, влияют на качество жизни, могут снижать повседневную активность и качество жизни больных. По статистике, распространенность аллергического ринита в США составляет 9–42%, 19 млн человек страдают от неаллергического ринита и 26 млн имеют смешанную форму заболевания [18]. Более того, можно полагать, что число случаев аллергического ринита растет, если судить по увеличению числа обращений в медицинские учреждения США с 1995 по 2007 г. [20]. Существуют географические различия в распространенности этого заболевания между странами, однако имеются данные о высоком уровне аллергического ринита в Европе [21–24]. По статистике, от хронического синусита страдают 4,9–12,5% населения США [19, 25] и 6,9–27,1% Европы [26].

Как ринит, так и синусит несут риск возникновения серьезных осложнений. Оба заболевания часто сопровождаются астмой [14, 27–29], снижением контроля и эффективности терапии бронхиальной астмы [30, 31]. Корреляция с астмой особенно выражена у пациентов, страдающих как аллергическим ринитом, так и хроническим синуситом [27]. Аллергический ринит также ассоциирован с гнойным средним отитом [28], что иногда приводит к потере слуха. Хотя это случается редко, острый синусит может приводить к осложнению в виде сепсиса, который характеризуется высокой температурой, общим недомоганием, периорбитальным отеком, снижением зрения и требует неотложной медицинской помощи [15]. Среди других осложнений острого синусита – тромбоз пещеристых вен, абсцесс головного мозга, менингит, локализованный остеомиелит (воспаление кости) и орально-антральный свищ (в случае которого формируется проход между ротовой полостью и придаточной пазухой носа) [14]. Осложнения хронического синусита включают локализованный

остеомиелит, орально-антральный свищ, мукоцеле (слизистая киста) и абсцесс головного мозга [14].

Ринит и синусит серьезно влияют на качество жизни, главным образом из-за связанных с ними утомляемости и нарушений сна [15, 32–34]. Заложенность носа вызывает затруднение дыхания во время сна у большинства пациентов, страдающих этими заболеваниями [34], что приводит к сонливости в дневное время, которая негативно сказывается на работоспособности. Аллергический ринит отрицательно влияет на когнитивные функции [25, 33, 35] и, в свою очередь, снижает успеваемость в школе. Как ринит, так и синусит в значительной мере влияют на снижение продуктивности в работе и учебе [14]. В США с аллергическим ринитом связывают 20% снижение производительности труда среди взрослых при наиболее выраженных симптомах [36]. Каждый год в США теряется 3,5–10,7 млн рабочих [25, 37] и 2 млн школьных дней, что отрицательно сказывается на успеваемости [38, 39]. По причине хронического синусита потеря рабочих дней составила в США 11,5 млн сут [25]. И хронический синусит, и аллергический ринит также вызывают ограничение активности и социальной жизни [25], что самым существенным образом снижает качество жизни затронутых данными патологиями пациентов.

В связи с многообразием факторов, влияющих на патогенез ринитов и синуситов, а также наличием побочных эффектов, противопоказаний и других ограничений на использование традиционных лекарственных препаратов можно говорить об отсутствии «золотого стандарта» в терапии этих заболеваний. Например, в отношении назначения противоотечных препаратов, кортикостероидов, муколитиков и орошения солевым раствором в настоящее время имеется недостаточное количество контролируемых клинических исследований [17]. Применение интраназальных кортикостероидов сопряжено с выраженными побочными эффектами и низкой готовностью пациентов,

особенно в случае терапии хронических синуситов с полипами и без них. Распространенным нежелательным эффектом антигистаминных препаратов, особенно I поколения, служит выраженная сонливость (препараты II поколения в меньшей степени проникают через гематоэнцефалический барьер и поэтому реже вызывают данную реакцию). При смешанных формах аллергического ринита антигистаминные средства неэффективны [16]. Симпатоми-метики эффективно устраняют заложенность носа, но не оказывают действия на чиханье, зуд и ринорею, которые во многом определяют качество жизни больных ринитами [40]. Местные противоотечные средства не показаны для регулярного ежедневного использования из-за риска развития медикаментозного ринита (заложенность носа в результате синдрома отмены, наступающая вследствие злоупотребления интраназальными α-адренергическими противоотечными средствами), поэтому могут применяться лишь в течение непродолжительного времени [16].

Указанные ограничения обуславливают интерес практикующих специалистов к поиску новых лекарственных препаратов, в том числе созданных на основе натуральных компонентов. К одним из подобных средств относится препарат Эуфорбиум композитум Назентропфен С («Био-логише Хайльмиттель Хеель ГмбХ», Германия), выпускаемый в виде спрея для интраназального применения. Применение спрея Эуфорбиум композитум предлагает пациентам, страдающим синуситом, ринитом и риносинуситом, натуральную альтернативу традиционным методам лечения, не имеющую характерных для них побочных эффектов и ограничений. Эффективность препарата подтверждена многочисленными исследованиями у пациентов всех возрастов при синусите/рините/риносинусите разной этиологии [1–9]. Результаты показали, что препарат безопасен и хорошо переносится, сочетается с другими лекарственными средствами [1–9]. Эуфорбиум композитум показал такую же, как и ксилометазолин, эффективность при рините и синусите, но при этом характеризовался лучшей переносимостью [7]. Эуфорбиум композитум не вызывает синдрома отмены, привыкания и тахифилаксии [7, 9]. Неизвестны случаи взаимодействия с другими лекарственными средствами, противопоказания к препарату и побочные эффекты препарата Эуфорбиум композитум редки. Он также показан к долговременному применению [1, 7, 9]. Знание всего комплекса действия компонентов препарата Эуфорбиум композитум важно для его правильного назначения при острых и хронических формах ринитов и риносинуситов.

Доказательная база

Проведенные за последние годы *in vitro* исследования показали достоверную эффективность препарата и его компонентов растительного происхождения в отношении вирусов, чаще вызывающих риниты [10–12]. В частности, Эуфорбиум композитум достоверно ингибирует размножение риносинцитиального вируса, не уступая по данному показателю рибавирину, известному своей активностью по отношению к данному типу вирусов. Подобное выраженное действие также отмечено в отношении вируса герпеса (HSV-1) по сравнению с ацикловиром, аденовируса типа 5 и вируса парагриппа типа 2. Несколько меньшая активность была зафиксирована в отношении вируса гриппа типа А и риновируса. Таким образом, ключевым преимуществом препарата Эуфорбиум композитум остается наличие у него противовирусного эффекта в отношении основных возбудителей инфекционных заболеваний верхних дыхательных путей.

В слизистой оболочке носа клетки, участвующие в регуляции иммунной системы, расположены достаточно близко к поверхности. Когда определенные субстанции попадают непосредственно на слизистую оболочку носа и

обладают фармакологическим эффектом, они непосредственно и относительно легко вступают в контакт с иммуннокомпетентными клетками. В особенности это относится к воспалительным реакциям, когда слизистая оболочка характеризуется повышенной проницаемостью [13]. Все адаптивные процессы основаны на способности разных типов клеток иммунной системы взаимодействовать друг с другом. На клеточном уровне это происходит посредством цитокинов, которых в настоящее время известно более 100 типов. В зависимости от состава медиаторов, с которыми постоянно взаимодействуют клетки, клеточная активность может приспосабливаться к фактической ситуации [13]. Переменная активация иммунной системы наблюдается при хронических воспалительных заболеваниях и рассматривается в качестве важной первичной и/или вторичной причины заболеваний, находящихся в числе ведущих показаний к применению терапии препаратами на основе растительных компонентов (экстрактов), к которым относится и спрей Эуфорбиум композитум [13].

Проведенные исследования показали, что компоненты препарата Эуфорбиум композитум характеризуются достоверным действием на ряд компонентов иммунной системы. В частности, такие ингредиенты препарата, как *Euphorbium*, *Hepar sulfuris*, *Argentum nitricum*, *Mucosa nasalis suis* и *Sinusitis-Nosode*, оказывают выраженное фармакологическое воздействие на γ-интерферон и фактор некроза опухоли α, активирующие (стимулирующие) моноциты и макрофаги. Другие компоненты препарата – *Hydrargyrum biiodatum*, *Hepar sulfuris*, *Luffa operculata*, *Argentum nitricum* – действуют на интерлейкин-10, обладающий ингибирующим для вирусов действием [13].

Нормальная реакция поверхности эпителия дыхательных путей на инвазию или инфекции включает каскад реакций на клеточном уровне. Они варьируются от нарушения целостности поверхности эпителия до частичного удаления эпителия или даже полного обнажения базальной мембраны. После такого повреждения эпителий должен восстановиться и регенерироваться, чтобы функционировать в полном объеме. Есть несколько механизмов реализации этого процесса, включая распространение и миграцию базальных клеток, за которыми следуют пролиферация и дифференциация эпителиальных клеток [41]. В восстановление и регенерацию эпителия дыхательных путей вовлечено несколько клеточных и молекулярных факторов. Эти факторы находятся под контролем протеаз (металлопротеиназ), цитокинов и факторов роста, которые высвобождаются эпителиальными и мезенхимальными клетками. Проведенные исследования указывают на то, что Эуфорбиум композитум, обладающий противовирусным и противовоспалительным действием, обеспечивает стимуляцию функций слизистых оболочек, что приводит к повышению их сопротивляемости вирусным инфекциям и ускоренному восстановлению после них.

Комплексный механизм действия многокомпонентного препарата Эуфорбиум композитум объясняет его клиническую эффективность, показанную в разных проведенных ранее клинических исследованиях. В частности, препарат показал статистически достоверные результаты по сравнению с плацебо (как по всей совокупности симптомов, так и по параметру обструкции дыхательных путей) при хроническом синусите в рамках рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования [1]. В ходе сравнения эффективности терапии ринитов и синуситов в рамках открытого исследования с активным контролем Эуфорбиум композитум показал сравнимые с ксилометазолином результаты по 10 контрольным параметрам (симптомам), при этом продемонстрировав существенно лучшую переносимость по сравнению с исследованным симпатомиметиком [7].

Также обращает на себя внимание возможность длительного назначения препарата Эуфорбиум композитум при хронических формах заболеваний. Данное обстоятельство позволяет назначать продолжительные курсы лечения при ряде хронических патологий ЛОР-органов и получать хорошие клинические результаты. Например, при хроническом синусите через 2 нед после начала курса терапии достоверные улучшения симптоматики были отмечены у 74,9% пациентов [3], при хроническом медикаментозном рините – 70,5%, при атрофическом рините – 73,9% [2]. При этом в ходе длительных клинических наблюдений за пациентами, проходившими курс лечения атрофического и сухого ринита и озоны, у 55 пациентов не было отмечено ни одного случая побочных реакций на фоне 6–12-месячной терапии препаратом Эуфорбиум композитум [5], а общее состояние пациентов, симптоматика заболевания и параметры носового дыхания достоверно улучшались [9].

Таким образом, основываясь на результатах многочисленных опубликованных научных и клинических исследований, можно отметить, что препарат Эуфорбиум композитум (назальный спрей):

- обладает комплексным многоцелевым действием на наиболее распространенные вирусы верхних дыхательных путей и на противовоспалительные медиаторы, а также поддерживает функции слизистой оболочки носа;
- обладает научно и клинически подтвержденной безопасностью и эффективностью, подкрепленными массой исследований и публикаций о применении у пациентов всех возрастов при рините/синусите/риносинусите разной этиологии;
- эффективен при синусите и рините, как ксилотетазолин, но лучше переносится пациентами;
- безопасен для пациентов любого возраста;
- не вызывает синдрома отмены или тахифилаксии;
- безопасен при сочетанном применении с другими лекарственными препаратами;
- очень редко вызывает побочные эффекты, не имеет значимых противопоказаний и известных случаев взаимодействия с другими лекарственными средствами;
- хорошо переносится пациентами;
- показан к долговременному применению.

Литература/References

1. Weiser M, Clasen BPE. Randomized placebo controlled double-blind study of the clinical efficacy of the homeopathic Euphorbium compositum S-Nasal Spray in cases of chronic sinusitis. Forsch Komplementärmed Klass Naturheilkd 1994; 1: 251–9. English translation in: Biol Therapy 1995; 1: 4–11.
2. Zenner S, Metelmann H. Therapeutic Experiences with a Homeopathic Nasal Spray. Hufeland Journal 1992;3:67–74.
3. Gottwald R, Weiser M. Antihomotoxic treatment of chronic sinusitis: results of a drug monitoring study with Euphorbium compositum S Drops. Translated from Medicina Biológica 2000; 13 (3): 84–7.
4. Sprenger F. A study with Euphorbium compositum nasal drops (metered dose spray without propellant gas). J General Practice 1984; 60 (27): 1164–8.
5. Connert WD, Maiwald J. Therapie chronisch-medikamentös und vasomotorisch bedingter rhinopathien. Erfahrungen mit einem biotherapeutischen nasenspray. Therapiewoche 1987; 37: 1179–86. English translation available in: Connert WD, Maiwald J. The therapy of rhinopathy: results of application of a biotherapeutic nasal spray. Biol Therapy 1991; 9 (4): 182–92.
6. Weiser M, Gottwald R. Homöopathische Nasentropfen lassen bei Kindern Rhinitis und Sinusitis schneller abklingen. Therapeutische Mitteilungen. Gesundes Leben 1999; 6: 63.
7. Ammerschläger H, Klein P, Weiser M, Oberbaum M. Treatment of inflammatory diseases of the upper respiratory tract – comparison of a homeopathic complex remedy with xylometazoline. Forsch Komplementärmed Klass Naturheilkd 2005; 12: 24–31.
8. Urlea-Schön MI. Effectiveness and tolerability of Euphorbium comp SN for the symptomatic treatment of rhinitis in children aged 2–6 years. Eur J Int Med 2009; 1: 236 (Abstract PO-023).

9. Raab V. Practice report. Further therapeutic experience with Euphorbium compositum nasal drops (metered dose spray without propellant gas) in ENT practice. Biologische Medizin 1982; 4: 176–9.
10. Glatthaar-Saalmüller B, Fallier-Becker P. Antiviral action of Euphorbium compositum and its components. Forsch Komplementärmed Klass Naturheilkd 2001; 4: 207–12.
11. Glatthaar-Saalmüller B et al. Euphorbium compositum: viruses of the upper respiratory tract inhibited. Biologische Medizin 2002; 4: 194–5.
12. Metelmann H, Glatthaar-Saalmüller B. Antiviral action of a homeopathic medication. Biomed Ther 2000; 18 (1): 160–4.
13. Schmolz M, Metelmann H. Modulation of cytokine synthesis in human leukocytes by individual components of a combination homeopathic nasal spray. Biol Therapy 1999; 17 (2): 61–3; 75.
14. Dykewicz MS, Hamilos DL. Rhinitis and sinusitis. J Allergy Clin Immunol 2010; 125 (2; Suppl. 2): S103–15.
15. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. Rhinology 2012; 50 (Suppl. 23): 1–298.
16. Wallace DV, Dykewicz MS, Bernstein DI et al. Joint Task Force on Practice; American Academy of Allergy; Asthma & Immunology; American College of Allergy; Asthma and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. The diagnosis and management of rhinitis: an updated practice parameter. J Allergy Clin Immunol 2008; 122 (2; Suppl): S1–84.
17. Rosenfeld RM, Andes D, Bhattacharyya N et al. Clinical practice guideline: adult sinusitis. Otolaryngol Head Neck Surg 2007; 137 (3; Suppl.): S1–31.
18. SettIPane RA, Charnock DR. Epidemiology of rhinitis: allergic and nonallergic. Clin Allergy Immunol 2007; 19: 23–34.
19. Hamilos DL. Chronic rhinosinusitis patterns of illness. Clin Allergy Immunol 2007; 20: 1–13.
20. Mattos JL, Woodard CR, Payne SC. Trends in common rhinologic illnesses: analysis of U.S. healthcare surveys 1995–2007. Int Forum Allergy Rhinol 2011; 1 (1): 3–12.
21. Punekar YS, Sheikh A. Establishing the incidence and prevalence of clinician-diagnosed allergic conditions in children and adolescents using routinely collected data from general practices. Clin Exp Allergy 2009; 39 (8): 1209–16.
22. Ghouri N, Hippisley-Cox J, Newton J, Sheikh A. Trends in the epidemiology and prescribing of medication for allergic rhinitis in England. J R Soc Med 2008; 101 (9): 466–72.
23. Klossek JM, Annesi-Maesano I, Pribil C, Didier A. [INSTANT: national survey of allergic rhinitis in a French adult population based-sample]. Presse Med 2009; 38 (9): 1220–9.
24. Quercia O, Incorvaia C, Puccinelli P et al. Prevalence of allergic disorders in Italy: the Cotignola population study. Eur Ann Allergy Clin Immunol 2012; 44 (1): 5–11.
25. Bhattacharyya N. Functional limitations and workdays lost associated with chronic rhinosinusitis and allergic rhinitis. Am J Rhinol Allergy 2012; 26 (2): 120–2.
26. Hastan D, Fokkens WJ, Bachert C et al. Chronic rhinosinusitis in Europe – an underestimated disease. A GA(2)LEN study. Allergy 2011; 66 (9): 1216–23.
27. Jarvis D, Newson R, Lotvall J et al. Asthma in adults and its association with chronic rhinosinusitis: the GA(2)LEN survey in Europe. Allergy 2012; 67 (1): 91–8.
28. Skoner DP. Complications of allergic rhinitis. J Allergy Clin Immunol 2000; 105 (6; Pt 2): S605–609.
29. Cruz AA, Popov T, Pawankar R et al. ARIA Initiative Scientific Committee. Common characteristics of upper and lower airways in rhinitis and asthma: ARIA update, in collaboration with GA(2)LEN. Allergy 2007; 62 (Suppl. 84): 1–41.
30. De Groot EP, Nijkamp A, Duiverman EJ, Brand PL. Allergic rhinitis is associated with poor asthma control in children with asthma. Thorax 2012; Jan 2. [Epub ahead of print]
31. Dixon AE. Rhinosinusitis and asthma: the missing link. Curr Opin Pulm Med 2009; 15 (1): 19–24.
32. Lunn M, Craig T. Rhinitis and sleep. Sleep Med Rev 2011; 15 (5): 293–9.
33. Meltzer EO, Nathan R, Derebery J et al. Sleep, quality of life, and productivity impact of nasal symptoms in the United States: findings from the Burden of Rhinitis in America survey. Allergy Asthma Proc 2009; 30 (3): 244–54.
34. Craig TJ, Ferguson BJ, Krouse JH. Sleep impairment in allergic rhinitis, rhinosinusitis, and nasal polyposis. Am J Otolaryngol 2008; 29 (3): 209–17.
35. Hartgerink-Lutgens I, Vermeeren A, Vuurman E, Kremer B. Disturbed cognitive functions after nasal provocation in patients with seasonal allergic rhinitis. Clin Exp Allergy 2009; 39 (4): 500–8.
36. Meltzer EO, Gross GN, Katial R, Storms WW. Allergic rhinitis substantially impacts patient quality of life: findings from the Nasal Allergy Survey Assessing Limitations. J Fam Pract 2012; 61 (2; Suppl.): S5–10.
37. Nathan RA. The burden of allergic rhinitis. Allergy Asthma Proc 2007; 28 (1): 3–9.
38. Blaiss MS. Pediatric allergic rhinitis: physical and mental complications. Allergy Asthma Proc 2008; 29 (1): 1–6.
39. Vuurman EF, van Veggel LM, Uiterwijk MM et al. Seasonal allergic rhinitis and antihistamine effects on children's learning. Ann Allergy 1993; 71 (2): 121–6.
40. Willis SK. Improved strategies and new treatment options for allergic rhinitis. J Am Osteopath Assoc 2002; 102 (6; Suppl. 2): S7–14.
41. Puchelle E, Zahm JM, Tournier JM, Coraux C. Airway epithelial repair, regeneration, and remodeling after injury in chronic obstructive pulmonary disease. Proc Am Thorac Soc 2006; 3 (8): 726–33.

Болезнь Меньера: эпидемиология, патогенез, диагностика, лечение

В.Т.Пальчун[✉], А.Л.Гусева, Ю.В.Левина

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

Болезнь Меньера – заболевание внутреннего уха, характеризующееся периодическими приступами системного головокружения, флуктуирующей низкочастотной сенсоневральной тугоухостью, заложенностью и шумом в ушах. В статье представлены эпидемиологические данные по распространенности этого заболевания, теории патогенеза, приводящие к гидропсу лабиринта, проведен обзор диагностических методик, включая тональную пороговую аудиометрию, электрокохлеографию, дегидратационный тест, видеонистагмографию, kalorическую пробу, видеоимпульсный тест и вызванные вестибулярные миогенные потенциалы. Также рассмотрены всевозможные как консервативные, так и хирургические методы лечения, в том числе гипосолевая диета, назначение бетагистина дигидрохлорида, глюкокортикостероидов, гентамицина, диуретиков, вестибулярной реабилитации, применение прибора Menniett, операции на эндолимфатическом мешке и протоке, селективная вестибулярная нейрэктомия, хирургическая абляция лабиринта и др.

Ключевые слова: болезнь Меньера, эндолимфатический гидропс, головокружение.

[✉]lorrsmu@mail.ru

Для цитирования: Пальчун В.Т., Гусева А.Л., Левина Ю.В. Болезнь Меньера: эпидемиология, патогенез, диагностика, лечение. Consilium Medicum. 2016; 18 (3): 107–116.

Ménière's disease: epidemiology, etiology, diagnostics, management

V.T.Palchun[✉], A.L.Guseva, Y.V.Levina

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

Ménière's disease is an inner ear disorder, characterized by recurrent attacks of vertigo associated with fluctuating hearing loss, tinnitus and a sense of fullness in the ear and a fluctuating hearing loss. In this paper we present a review on epidemiology and incidence of this disease, pathogenesis of endolymphatic hydrops and diagnostic tools, including pure tone audiometry, electrocochleography, dehydration test, videonystagmography, caloric test, video head impulse test and vestibular evoked myogenic potentials. Different treatment options, such as salt reduction diet, betahistine, diuretics, steroids, gentamicin, vestibular rehabilitation, Meniett therapy, endolymphatic sac and duct surgery, vestibular nerve section and surgical ablation, are also discussed.

Key words: Ménière's disease, endolymphatic hydrops, vertigo, dizziness.

[✉]lorrsmu@mail.ru

For citation: Palchun V.T., Guseva A.L., Levina Y.V. Ménière's disease: epidemiology, etiology, diagnostics, management. Consilium Medicum. 2016; 18 (3): 107–116.

Болезнь Меньера (БМ) – заболевание внутреннего уха, характеризующееся периодическими приступами системного головокружения, флуктуирующей низкочастотной сенсоневральной тугоухостью, заложенностью и шумом в ушах. Нарушение слуховой и вестибулярной функций в начале развития заболевания носит рецидивирующий характер, приступы чередуются с периодами ремиссии и отсутствием каких-либо клинических проявлений кохлеовестибулярной патологии, однако с течением времени нарушения приобретают постоянный характер, проявляются стойкой тугоухостью и расстройством равновесия [1, 2].

Заболевание названо в честь французского доктора П.Меньера, который в 1861 г. в своих работах впервые расценил приступы системного головокружения как проявление патологии внутреннего уха. До этого считалось, что такие приступы являются симптомом поражения центральной нервной системы и имеют патогенез, сходный с эпилептическими припадками [3]. Из известных людей, страдавших этим недугом, можно с большой долей вероятности назвать Чарльза Дарвина, Винсента Ван Гога и Мэрилин Монро [4, 5].

Эпидемиология

Согласно проведенным в разных странах исследованиям, заболеваемость БМ колеблется от 3,5 человек на 100 тыс. населения в Японии, 157 человек на 100 тыс. в Великобритании, 190 человек на 100 тыс. в США и 513 человек на 100 тыс. в Финляндии [6]. В большинстве случаев первый приступ БМ возникает в возрасте от 40 до 60 лет. Развитие БМ в детском возрасте – редкость [7]. Женщины болеют чаще мужчин в соотношении 1,3–1,9:1 [6, 8]. По статистическим данным, у 0,5% европейского населения диагностирована БМ, что в сумме составляет около 1 млн человек [9]. БМ занимает 2-е место по частоте встречаемости среди периферических причин головокружения, уступая только доброкачественному пароксизмальному позиционному головокружению [10]. Пациенты с БМ составляют 9,5% от

общего числа больных, проходящих стационарное лечение по поводу кохлеовестибулярных нарушений [11].

Этиология и патогенез

Несмотря на многочисленные исследования, этиология и патогенез БМ во многом не выяснены. Превалирующими гипотезами являются теория эндолимфатического гидропса (водянки), т.е. повышенного содержания эндолимфы, богатой ионами калия, и перерастяжение перепончатого лабиринта (рис. 1).

Визуализация этого феномена возможна в настоящее время при применении магнитно-резонансной томографии с высоким разрешением после транстимпанального введения в барабанную полость рентгенконтрастного вещества с гадолинием [12]. Патофизиологически к гидропсу может приводить либо увеличение ее продукции сосудистой полоской, либо снижение ее реабсорбции в эндолимфатическом мешке. Существует несколько теорий, объясняющих, каким образом гидропс вызывает развитие спонтанных приступов головокружения. По одной из них, в результате перерастяжения перепончатого лабиринта при повышенном давлении эндолимфы происходят микроразрывы в области рейснеровой мембраны, попадание эндолимфы в перилимфу и повышение в последней содержания ионов калия [13]. По другой – повышенное давление эндолимфы вызывает открытие потенциалзависимых неселективных катионных каналов, что также приводит к повышению концентрации ионов калия в перилимфе [14]. В обоих случаях попавшие в перилимфу ионы калия достигают базальных отделов волосковых клеток и нервных окончаний слуховой и вестибулярной порций VIII черепного нерва, вызывая процессы деполяризации и раздражения, сменяющиеся последующем угнетением нервной импульсации, что объясняет изменение направления нистагма во время и после приступа. При длительном течении БМ постепенное угнетение слуховой и вести-

булярной функций некоторыми авторами объясняется именно часто повторяющимися и длительным токсическим воздействием попадающей в перилимфатическое пространство эндолимфы на рецепторные волосковые клетки обоих анализаторов [15]. Другая теория предполагает, что гидропс сам по себе возникает приступообразно в результате спонтанного увеличения секреции эндолимфы в сосудистой полоске или же в результате спонтанной обструкции эндолимфатического мешка. Такое резкое повышение давления приводит к механическому смещению волосков рецепторных клеток в макулах преддверия и ампулах полукружных каналов, что ведет к их деполяризации с последующим развитием приступа головокружения [16].

Большое значение в поддержании гомеостаза внутрилабиринтных жидкостей, особенно эндолимфы, играют фиброциты спиральной связки, нарушение функции которых способствует гидропсу [17]. Дискутируется также роль инфекционных процессов в его возникновении [18].

Превалирование аутоиммунных заболеваний, таких как ревматоидный артрит, системная красная волчанка и псориаз, среди пациентов с БМ по сравнению с остальной популяцией предполагает наличие сходных аутоиммунных механизмов, играющих роль в развитии БМ [19]. Так, генетическая семейная предрасположенность выявлена в 2–14% случаев заболевания БМ, и предполагается аутосомно-доминантный тип наследования [20]. Проведенные широкомасштабные геномные исследования больных с БМ выявили у них характерный полиморфизм более 100 генов, в том числе, например, контролирующих синтез аквапоринов и регулирующих транскрипционный фактор NF-κB [21, 22].

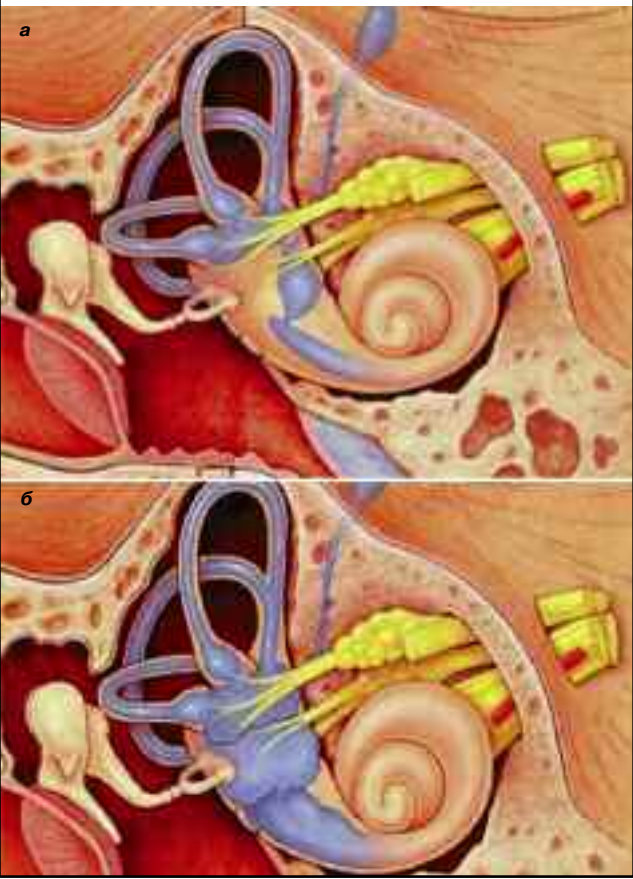
Клиническая картина

Обычно заболевание начинается с приступа системного головокружения с выраженными вегетативными расстройствами (тошнота, рвота), который продолжается от получаса до нескольких часов и, как правило, сопровождается шумом в ушах и снижением слуха.

Во время приступа происходит кратковременное раздражение вестибулярных рецепторов одной стороны (в пораженном ухе), что сменяется последующим их длительным угнетением. Это приводит к возникновению вестибулярной асимметрии сначала по типу гиперрефлексии пораженного уха, а в последующем – по типу его гипорефлексии. Клинически гиперрефлексия проявляется системным головокружением, возникновением нистагма в сторону пораженного уха, падением или отклонением в сторону здорового уха, а гипорефлексия – системным головокружением, возникновением нистагма в сторону здорового уха и отклонением или падением пациента в сторону пораженного уха. Во время приступа у больного значительно нарушается равновесие, он стремится принять горизонтальное положение, чаще с закрытыми глазами. Любое изменение положения головы приводит к усилению головокружения, так как стимуляция вестибулярных рецепторов при движениях приводит к увеличению лабиринтной асимметрии.

Приступы, сопровождающиеся исключительно вестибулярной (головокружение, тошнота, рвота) или слуховой (снижение слуха, шум в ухе) симптоматикой, встречаются крайне редко и в основном в самом начале заболевания. Клиническое течение болезни может значительно варьировать: приступы могут повторяться с разной периодичностью, от одного раза в день до одного в течение нескольких месяцев или даже лет. Приступы с равной вероятностью могут возникать как днем, так и ночью. Никаких предрасполагающих факторов и характерных предвестников при первых единичных приступах БМ, как правило, анамнестически выявить не удастся. Однако в единичных случаях приступу может предшествовать «ощущение полноты или наполненности в ухе». С течением заболевания

Рис. 1, а – схематическое изображение перепончатого и костного лабиринта в норме; б – при наличии гидропса (источник: T.Hain; www.dizziness-and-balance.com).



примерно 1/3 пациентов отмечают усиление шума и заложенности в ухе перед началом приступа [2, 23].

Несмотря на то что оба уха испытывают воздействие одних и тех же факторов и патогенных влияний, БМ обычно начинается с одной стороны. С течением времени возрастает вероятность вовлечения в процесс второго уха. Так, на ранних стадиях заболевания (до 2 лет) в 15% случаев наблюдается двустороннее поражение; через 10 лет от дебюта – в 35%; а через 20 лет – в 47% [24, 25]. Это, в свою очередь, объясняет тот факт, что БМ является второй по распространенности причиной двусторонней вестибулопатии после ототоксического воздействия антибиотиков аминогликозидной группы [26].

У некоторых пациентов течение заболевания осложняется дроп-атаками или отолитическими кризами Тумаркина, протекающими по типу внезапных падений больного без потери сознания. Сразу после падения в результате такого криза пациент может самостоятельно встать без признаков нарушения равновесия и координации. Обычно кризы возникают мгновенно и неожиданно, при этом больной испытывает ощущение толчка сзади или внезапного ухода почвы из-под ног. Кризы Тумаркина наблюдаются менее чем в 10% случаев БМ и, вероятно, связаны с внезапным механическим смещением отолитовой мембраны, приводящим к активации вестибуло-спинального рефлекса [27].

По клинической картине выделяют три стадии развития БМ:

I стадия (начальная) характеризуется периодически возникающими приступами системного головокружения, сопровождающимися шумом в ушах, ощущением заложенности или давления, флуктуирующей сенсоневральной тугоухостью. Возможны моносимптомные при-

ступы, проявляющиеся только головокружением или только снижением слуха и заложенностью. Частота возникновения приступов небольшая, межприступные периоды могут достигать нескольких лет, в течение которых пациент, как правило, не отмечает нарушений слуха и равновесия. Таким образом, лишь в отдельных случаях удастся инструментально, с помощью дегидратационных тестов и электрокохлеографии, зарегистрировать гидропс лабиринта.

II стадия характеризуется выраженными клиническими проявлениями. Приступы приобретают типичный для БМ характер с выраженными вегетативными проявлениями, частота их может варьировать от нескольких раз в день до нескольких раз в месяц. Шум в ушах присутствует постоянно, часто усиливается в момент приступа. В этой стадии характерно присутствие постоянной заложенности пораженного уха; иногда пациенты описывают ощущение «давления, распирания» в ухе. В межприступном периоде остается стойкое снижение слуха с преимущественным снижением в низкочастотной зоне по смешанному типу за счет нарушения внутрилиткового звукопроводения. Объективным подтверждением этой стадии БМ является положительный дегидратационный тест, подробное описание методики проведения которого приведено ниже.

III стадия («перегоревшая») характеризуется изменением течения заболевания: как правило, головокружение не всегда носит системный характер, становится более редким, больше беспокоит ощущение шаткости, неустойчивости. Отмечается стойкое снижение слуха разной степени выраженности. Флуктуация слуха наблюдается редко. В этой стадии дегидратационный тест и электрокохлеография, как правило, не подтверждают гидропс лабиринта в силу значительной сенсоневральной потери слуха.

Постановка диагноза БМ в настоящее время базируется на оценке клинической картины заболевания, так как нет ни одного патогномоничного теста для данной болезни. Наиболее широко используются диагностические критерии, разработанные совместно Обществом Барани, Японским обществом исследования равновесия, Европейской академией отологии и отоневрологии, Американской академией оториноларингологии и хирургии головы и шеи и Корейским обществом изучения равновесия в 2015 г. [28].

Критерии достоверной БМ:

- Два спонтанных эпизода головокружения и более, каждый из которых длительностью от 20 мин до 12 ч.
- Аудиометрически подтвержденное, как минимум в одном случае, сенсоневральное снижение слуха в области низких и средних частот в больном ухе до, во время или после эпизода головокружения.
- Флуктуация симптомов (тугоухости, шума, заложенности уха) в пораженном ухе.
- Исключение других возможных причин головокружения.

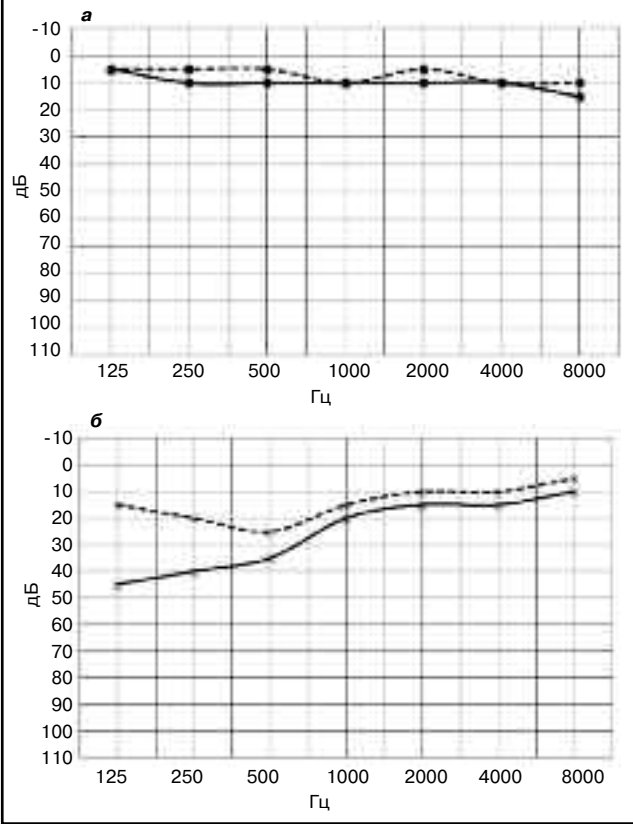
Критерии вероятной БМ:

- Один спонтанный эпизод головокружения и более, каждый длительностью от 20 мин до 24 ч.
- Флуктуация симптомов (тугоухости, шума, заложенности уха) в пораженном ухе.
- Исключение других возможных причин головокружения.

Диагностика

В соответствии с международными диагностическими критериями, приведенными нами, для подтверждения БМ необходимо проведение тональной пороговой аудиометрии. Остальные методики являются вспомогательными, позволяющими подтвердить наличие гидропса лабиринта и поражение рецепторов слухового и вестибулярного анализаторов, определить стадию БМ и показания к хирургическому вмешательству.

Рис. 2. Пример результатов тональной пороговой аудиометрии у пациента на начальных стадиях БМ. Левосторонняя смешанная тугоухость 1-й степени. Справа слух в границах нормы; а – правое ухо; б – левое ухо.



На начальных стадиях БМ при тональной пороговой аудиометрии выявляется типичная аудиометрическая кривая, как правило, восходящего или горизонтального типа с наибольшим поражением в области низких частот. Довольно часто отмечается наличие костно-воздушного интервала в 5–25 дБ на частотах 125–1000 Гц (рис. 2).

В дальнейшем наблюдается прогрессивное повышение тональных порогов слышимости по сенсорному типу. Так, после 10 лет течения заболевания средние пороги слуха могут достигать 50 дБ и более, а у 1–2% пациентов диагностируется 4-я степень тугоухости [29].

Отоскопическое исследование не выявляет каких-либо патологических изменений среднего уха. Камертональное исследование слуховой функции, как правило, позволяет заподозрить у этих больных снижение слуха по сенсоневральному типу: в тесте Вебера определяется локализация звуков в сторону лучше слышащего уха, а тесты Ринне и Федериче положительны как на стороне лучше слышащего, так и хуже слышащего уха. Выявляются типичные особенности латерализации ультразвука: латерализация в пораженное ухо [2]. При проведении надпороговой аудиометрии этим пациентам, как правило, у большинства выявляется положительный феномен ускоренного нарастания громкости.

Для исследования поражения вестибулярной функции при БМ используются разные методики. Видеонистагмография позволяет обнаружить спонтанный нистагм и подтвердить с помощью провокационных тестов его периферический генез.

Для оценки функции полукружных каналов используют битермальную битемпоральную калоризацию и видеоимпульсный тест. По данным разных авторов, клинически значимая асимметрия по данным калорической пробы наблюдается у 42–79% пациентов с односторонней БМ, а 100% асимметрия отмечалась у 6–11% [30–32]. При этом, напротив, нарушение вестибуло-окулярного рефлекса в

видеоимпульсном тесте наблюдалось у больных с БМ гораздо реже [33, 34]. Такие противоречивые данные этих тестов, исследующих сохранность функции одних и тех же ампулярных рецепторов, демонстрируют особенности поражения рецепторного аппарата при БМ. Калоризация провоцирует медленный ток эндолимфы в горизонтальном полукружном канале, т.е. низкочастотную стимуляцию рецепторов, нефизиологичную для организма. Во время видеоимпульсного теста на рецепторы действуют высокочастотные ускорения, физиологичные по своей природе, непрерывно возникающие в обычной жизни человека. Вероятно, при БМ в первую очередь поражается способность вестибулярного аппарата реагировать на низкочастотную стимуляцию или же механизмы центральной компенсации приводят к адекватной адаптации рецепторов только при физиологических частотах воздействующего стимула [35].

Вызванные вестибулярные миогенные потенциалы (ВВМП) используются в диагностике БМ для оценки функции отолитовых рецепторов. Цервикальные ВВМП и окулярные ВВМП, использующие звуковой стимул и отражающие функцию саккулюса, регистрируются с задержкой или отсутствуют в 51–54% случаев БМ на стороне поражения, а также наблюдается изменение частоты их возникновения: наибольшая чувствительность саккуло-цервикального рефлекса отмечается при подаче высокочастотных стимулов [36, 37]. Перспективно использование ВВМП для выявления пораженного уха в сложных неоднозначных случаях и подтверждения двустороннего поражения при БМ.

Для подтверждения наличия эндолимфатического гидропса наибольшее применение в клинике нашли два инструментальных метода: дегидратационная проба и электрокохлеография. При выполнении дегидратации используют глицерол в дозе 1,5–2,0 г/кг массы больного с равным объемом лимонного сока для потенцирования действия. Исследование слуха проводят непосредственно перед приемом препарата и затем через 1, 2, 3, 24 и 48 ч. Необходимость проведения исследования через 48 ч определяется у каждого больного индивидуально, в зависимости от скорости регидратации. Оценку результатов дегидратации проводят по нескольким критериям. Пробу считают «положительной», если через 2–3 ч после приема препарата пороги тонального слуха понижаются не менее чем на 5 дБ во всем диапазоне исследуемых частот или на 10 дБ на трех частотах и улучшается разборчивость речи не менее чем на 12%. Пробу считают «отрицательной», если пороги тонального слуха через 2–3 ч повышаются и ухудшается разборчивость речи относительно исходного уровня. Промежуточные варианты расценивают как «сомнительные» [38]. Однако необходимо помнить, что методика дегидратации является оптимальной при одновременном определении осмолярности крови в динамике при выполнении пробы. В практике незначительное снижение слуха относительно нормальных порогов слышимости не всегда позволяет выявить гидропс лабиринта. Необходимо помнить, что применение данного метода может иметь ряд ограничений со стороны желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы.

Методика электрокохлеографии является объективной и позволяет регистрировать электрическую активность улитки и слухового нерва, возникающую в интервале 1–10 мс после предъявляемого стимула. Эта активность состоит из пресинаптической активности, представленной микрофонным и суммационным потенциалами, генерируемыми на уровне внутреннего уха, а также постсинаптической активности, к которой относится потенциал действия слухового нерва, генерируемый периферической частью этого нерва. Метод более информативен при установке электрода на промонториальную стенку, в этом случае он является инвазивным. Исследование становится неинвазивным при

условии установления электрода в наружном слуховом проходе, максимально близко к барабанной перепонке. Признаки гидропса лабиринта: соотношение амплитуд суммационного потенциала и потенциала действия слухового нерва более 0,42 за счет увеличения амплитуды сумационного потенциала, расширение по площади комплекса суммационный потенциал–потенциал действия [39]. Метод имеет ограничения, так при значительном снижении слуха (более 55 дБ нормальных порогов слышимости) данная методика мало информативна.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику БМ проводят с широким перечнем заболеваний [40]. Наиболее сложна дифференциальная диагностика на ранних стадиях БМ, при первых приступах. В первую очередь она проводится с вестибулярным нейронитом, а в случае рецидивирующих вестибулярных кризов – с вестибулярной мигренью.

Длительность приступа головокружения помогает отличить БМ от вестибулярного нейронита: если при БМ приступ, как правило, длится несколько часов – не более суток, то при вестибулярном нейроните постоянное системное головокружение сохраняется не меньше нескольких дней.

Из периферических вестибулопатий особое внимание следует уделить дифференциальной диагностике БМ с перилимфатической фистулой, особенно если в анамнезе присутствует травматический фактор.

При повторяющихся приступах головокружения наличие в анамнезе головной боли, соответствующей диагностическим критериям вестибулярной мигрени, позволяет дифференцировать ее от БМ. Для вестибулярной мигрени характерно наличие глазодвигательных расстройств центрального характера, центральных расстройств в виде онемения и нарушения речи во время приступа головокружения, а в межприступный интервал – отсутствие снижения слуха, несмотря на частые приступы в анамнезе.

Помимо вестибулярной мигрени БМ следует дифференцировать от целого ряда заболеваний центральной нервной системы, сопровождающих вестибулярными нарушениями. В первую очередь это острое нарушение кровоснабжения в передней нижней мозжечковой или лабиринтной артериях, рассеянный склероз с локализацией очагов демиелинизации в области вхождения в ствол мозга VIII пары черепных нервов, вестибулярная пароксизмия, невринома VIII пары черепных нервов, реже врожденные мальформации уха, арахноидальные кисты задней черепной ямки, сифилис, болезнь Лайма.

При комплексном обследовании пациента с подозрением на БМ помимо перечисленных методов проводят рентгенологическое исследование органов грудной клетки, компьютерную томографию височных костей, магнитно-резонансную томографию головного мозга (ГМ), дуплексное сканирование сосудов ГМ.

Лечение

В связи с отсутствием однозначного представления об этиологии и патогенезе БМ предложено большое количество подходов к лечению этого заболевания, а в мире написано более 2 тыс. научных статей на эту тему. Особенностью многих предложенных методов является низкая доказанность эффективности, что, вероятно, связано с высоким процентом плацебо-положительных результатов терапии и естественным течением заболевания, для которого характерны приступообразное течение и ослабление выраженности патологической симптоматики со временем.

Терапия БМ делится на два принципиально разных подхода в зависимости от стадии: купирование приступа головокружения и лечение в межприступный период для профилактики возникновения повторных приступов.

Купирование приступа головокружения

Во время приступа головокружения пациенту назначают покой, укладывают на жесткую поверхность, рекомендуют избегать поворотов головы, лежать с открытыми глазами, фиксируя взгляд на выбранной неподвижной мишени. Из лекарственной терапии назначают антиэметики и вестибулярные супрессанты следующих фармакологических групп: бензодиазепины, антигистаминовые, антихолинэргические и антидофаминэргические средства.

При возникновении рвоты назначают антиэметики разного механизма действия. Например, метоклопрамид (Церукал), обладающий антидофаминэргическим действием, тизитилперазин (Торекан), обладающий центральным противорвотным и М-холиноблокирующим действием, а также меклозин (Бонин) и дименгидринат (Драмина, Сиэль, Авиамарин), являющиеся блокаторами H₁-гистаминовых рецепторов [41]. Наибольшее применение получили препараты, имеющие формы для ректального или внутримышечного введения (тизитилперацин и метоклопрамид), так как зачастую пероральный путь введения затруднен из-за многократной рвоты во время приступа. Действие бензодиазепинов связано с воздействием на рецепторы γ-аминомасляной кислоты в мозжечке, следствием чего становится тормозящее влияние на вестибулярные ядра. Кроме того препараты этой группы обладают выраженным анксиолитическим действием. Из таких препаратов широко используется диазепам (Реланиум) в дозировке 10 мг внутримышечно. В некоторых исследованиях рассматривается применение коротких курсов кортикостероидов перорально или интратимпально при тяжелых часто повторяющихся приступах курсом от 5 до 14 дней [42].

Лечение в межприступном периоде

Изменение образа жизни

Некоторые пациенты с БМ отмечают связь возникновения приступов с определенными факторами. К таким триггерам относятся повышенное потребление соли, кофеина, алкоголя, никотина, глутамата натрия, а также стресс и усталость. Исключение этих факторов может играть существенную роль в уменьшении частоты приступов БМ. В некоторых исследованиях рассматривается влияние на течение БМ гормонального фона пациенток, а именно связь вероятности возникновения приступа с менструальным циклом у женщин, однако клинические подтверждения данной корреляции недостаточно надежны [43].

Предполагается, что психоэмоциональный стресс также играет определенную роль в увеличении частоты и усилении тяжести приступов [44, 45]. Эксперименты, проведенные на морских свинках, установили гистологические проявления эндолимфатического гидропса у животных, подвергавшихся стрессу [46]. Однако исследование, изучавшее повышение уровня кортизола у пациентов с БМ, не выявило его корреляции с длительностью заболевания, что заставляет предполагать, что сам стресс становится скорее не причиной, а следствием течения БМ [47]. В связи с этим немаловажную роль в ведении пациентов с БМ играют информирование больного о заболевании и психолого-социальная консультация. Специализированная поведенческая психотерапия, направленная на снижение депрессии и тревожности, показала хорошие результаты в преодолении стресса и улучшении качества жизни у этих пациентов. Тем не менее во многих случаях огромный положительный эффект оказывает обычная, но обстоятельная беседа ЛОР-врача с больным во время приема, объяснение особенностей течения заболевания и акцентирование на неугрожающем для жизни характере приступов. Большое влияние на эмоциональный фон пациентов оказывают поддержка близких родственников, а также общение в специализированных социальных сообществах [48, 49].

В связи с тем, что при сборе анамнеза часть пациентов отмечали четкую связь начала приступа головокружения с предшествующим избыточным потреблением в пищу соли, ограничение соли в рационе пациентов с БМ легло в основу многих схем лечения этого заболевания уже с 1930-х годов. Однако исследования последних лет показали очень сложную взаимосвязь концентрации хлорида натрия в плазме крови и возникновения эндолимфатического гидропса. Предполагается ведущая роль осмоляльности плазмы, а не абсолютных концентраций хлорида натрия, в связи с чем основной акцент в лечении следует делать на сбалансированное питание, позволяющее нормализовать обменные процессы в организме, в том числе и водно-солевой обмен [50]. Хотя до настоящего времени нет ни одного исследования, подтверждающего эффективность изолированной гипосолевой диеты в лечении БМ, практически все предлагаемые схемы терапии включают ограничение потребления соли менее чем 2000 мг в день. Пациентам рекомендуют исключить досаливание блюд за столом во время еды, уменьшить использование соли при приготовлении блюд, заменяя ее разными специями, а также внимательно изучать состав готовых продуктов на этикетках, исключая продукты с высоким содержанием соли и глутамата натрия.

Лекарственная терапия

Бетагистина дигидрохлорид

Во многих международных исследованиях доказана эффективность в уменьшении частоты и интенсивности приступов БМ при назначении бетагистина дигидрохлорида (Вестибо) в дозе 48 мг в сутки в два приема по 24 мг [51, 52]. Действие препарата до конца не изучено, однако установлено, что под его влиянием происходит вазодилатация во внутреннем ухе и реализуется ингибирующий эффект в отношении вестибулярных ядер. Вазодилатация осуществляется путем прямого агонистического воздействия на гистаминовые H₁-рецепторы сосудов внутреннего уха и прекапиллярные сфинктеры микроциркуляторного русла, расположенные в сосудистой полоске, а также опосредованно через гистаминовые H₃-рецепторы [53]. Все это улучшает микроциркуляцию и проницаемость капилляров внутреннего уха, нормализует давление эндолимфы в лабиринте, увеличивает кровоток в базилярной артерии. Центральный эффект бетагистина дигидрохлорида связан с его активностью как антагониста гистаминовых H₃-рецепторов ядер вестибулярного нерва, что нормализует проводимость в полисинаптических нейронах вестибулярных ядер на уровне ствола ГМ, а также опосредованно вызывает повышение в стволе ГМ содержания серотонина, снижающего активность вестибулярных ядер. По индивидуальным показаниям длительность лечения бетагистина дигидрохлоридом может быть от 1 до 8 мес. Кроме того, в некоторых исследованиях рассматривается повышенная эффективность применения больших дозировок бетагистина дигидрохлорида до 288 и 480 мг в день при лечении БМ [54].

Диуретики

Диуретики до сих пор широко используются в схемах лечения БМ во всем мире, однако Кохрановское исследование не выявило достоверных данных по эффективности этой группы препаратов [55]. Предполагается, что их воздействие связано с уменьшением объема эндолимфы во внутреннем ухе при усилении диуреза и уменьшении задержки жидкости в организме, что в итоге предотвращает формирование гидропса. Из используемых диуретиков можно выделить следующие группы: 1) тиазидные диуретики (гидрохлортиазид и др.) – нарушают реабсорбцию ионов натрия, хлора и воды в дистальных канальцах нефрона; 2) калий-, магнийсберегающие диуре-

тики (спироналактон и др.) – блокируют реабсорбцию натрия и выведение калия; 3) петлевые диуретики (фуросемид и др.) – блокируют реабсорбцию электролитов, повышая тем самым выведение воды; 4) ингибиторы карбоангидразы (ацетазоламид) – в результате угнетения карбоангидразы снижают реабсорбцию бикарбоната, ионов натрия и калия, усиливая диурез, а также снижают образование ликвора и внутричерепное давление; 5) осмотические диуретики (маннитол и др.) – будучи инертными соединениями, фильтруются в почках, но не реабсорбируются, что ограничивает реабсорбцию воды и натрия [56]. Важно помнить, что диуретики обладают большим набором побочных эффектов: вызывают метаболический ацидоз с гипокалиемией, гипохлоремией, увеличение уровня глюкозы у больных сахарным диабетом, обострение желудочно-кишечных заболеваний, дистальные парестезии, а петлевые диуретики еще и обладают ототоксическим действием. В разных странах традиционно назначают разные группы препаратов: так, в США чаще встречаются назначения гидрохлортиазида и спироналактона [57]. В нашей клинике индивидуальную схему лечения с учетом наличия сопутствующих заболеваний включают только маннитол или ацетазоламид, который помимо оказания мягкого диуретического эффекта уменьшает секрецию эндолимфы, при этом обязательно сочетая их с препаратами калия (Панангин, Аспаркам). Назначение же диуретиков остальных групп, с нашей точки зрения, нецелесообразно ввиду обилия побочных воздействий и сомнительной эффективности этих препаратов.

Глюкокортикостероиды

Применение глюкокортикостероидов при БМ базируется на предположительной воспалительной или иммунологической этиологии гидропса лабиринта. Единичные исследования отмечают эффективность перорального назначения стероидов [58], однако гораздо большее количество работ посвящено транстимпанальному введению стероидов, чаще всего дексаметазона. Тем не менее оценка этого метода в литературе неоднозначная, что выражается в обилии статей, как подтверждающих положительный эффект этого метода лечения в виде уменьшения частоты и интенсивности приступов, так и не отмечающих изменений в статусе пациентов при его применении [59].

Дополнительная и альтернативная медицина

Пациенты, неудовлетворенные результатами назначенной специалистом терапии, нередко самостоятельно обращаются к альтернативной медицине. Наиболее часто встречается использование препаратов гинкго билоба, биофлавоноидов, никотиновой кислоты, липофлавоноидов, корня имбиря и других фитопрепаратов. Также часть больных прибегают к акупунктуре, акупрессуре, хиропрактике и остеопатическим методикам. Несмотря на то что не существует исследований, подтверждающих эффективность этих методов, около 42% пациентов с БМ использовали или настойчиво продолжают их использовать, что, безусловно, надо учитывать врачу в составлении индивидуальной схемы лечения такого пациента [60].

Установка транстимпанальных аэраторов (шунтирование барабанной перепонки)

Несмотря на большую популярность этой методики в прошлом, в литературе не имеется данных об эффективности изолированного шунтирования барабанной перепонки в лечении БМ [61]. В настоящее время эта процедура в некоторых случаях выполняется исключительно как этап при интратимпанальном введении глюкокортикостероидов или гентамицина, а также использовании прибора Menniett.

Прибор Menniett

В основе разработки этого прибора лежит исследование O.Densert и соавт., показывающее, что повторяющееся изменение давления во внутреннем ухе приводит к увеличению секреции и реабсорбции жидкостей внутреннего уха [62]. Таким образом, был создан портативный прибор, устанавливаемый в наружный слуховой проход и являющийся по сути маломощным компрессором, создающим в нем переменное давление, которое через отверстие в барабанной перепонке и окна лабиринта передается на перилимфу. Предполагается, что колебания давления перилимфы уменьшают эндолимфатический гидропс, хотя точные механизмы этого воздействия до конца не ясны [63]. Прибор был зарегистрирован в США под названием Menniett (Medtronic Xomed, Джэксонвилл, Флорида). Оценка эффективности этого прибора в литературе неоднозначна: часть авторов указывают на его эффективность и безопасность в краткосрочном периоде наблюдений [64]. Однако необходимость шунтирования барабанной перепонки и установки транстимпанального аэратора на длительное время при использовании прибора Menniett вызывает настороженность в плане возможных воспалительных осложнений со стороны среднего и наружного уха. Помимо этого не проводилось достоверных исследований о влиянии прибора Menniett на слух в долгосрочной перспективе. Еще одним минусом этого прибора является его высокая стоимость, которая не покрывается медицинской страховкой.

Реабилитационная терапия

Эффективность вестибулярной реабилитации при БМ остается спорной в связи с нестабильностью вестибулярной функции при этом заболевании. Нарушение равновесия и возникновение головокружения у пациентов с этой патологией носят характер приступов, что препятствует развитию центральной компенсации из-за чередования стадий раздражения и угнетения вестибулярных рецепторов, особенно при периодичности приступов чаще, чем 1 раз в месяц [65]. Однако некоторые исследования демонстрируют улучшение качества жизни, уменьшение выраженности головокружения во время приступов и улучшение равновесия у пациентов с БМ на фоне вестибулярной реабилитации [66].

Наибольшие сложности возникают при коррекции нарушений слуха у пациентов с БМ. В отношении коррекции шума в ушах в литературе не нашлось однозначно эффективных методик реабилитации, хотя L.Feenstra отмечает хороший эффект при использовании рационального консультирования таких больных [67]. Использование слухопротезирования также оправдано у пациентов со значительной потерей слуха и хорошей комплаентностью. Кроме того, в настоящее время разработаны звукоусиливающие устройства с одновременной маскировкой тиннитуса. Однако флуктуирующий характер поражения слуха ограничивает использование этого метода, делая его эффективным только при относительной стабилизации слуховой функции.

Хирургические методы лечения

Операции на эндолимфатическом мешке и эндолимфатическом протоке

Операции на эндолимфатическом мешке используются для декомпрессии эндолимфатической системы внутреннего уха. При этом используется трансмастоидальный подход к эндолимфатическому мешку, заканчивающийся установкой шунта в область эндолимфатического мешка для дренирования эндолимфы [68, 69]. В.Т.Пальчуном была усовершенствована эта методика и предложен способ, не требующий специального дренирования эндолимфатического мешка, – рассечение эндолимфатического

протока. При этом дренирование эндолимфатического пространства происходит при разрыве эндолимфатического протока, возникающего в момент отделения твердой мозговой оболочки от задней поверхности пирамиды височной кости в области выхода водопровода преддверия [70]. По результатам наблюдения пациентов, которым было произведено рассечение эндолимфатического протока, в течение 5 лет и более, в 97% случаев происходит полное прекращение или значительное уменьшение по частоте и интенсивности головокружений, в 85% – улучшение или стабилизация слуха [71]. Эти хирургические вмешательства показаны на II стадии БМ, когда уже присутствует стойкий эндолимфатический гидропс, подтвержденный положительным дегидратационным тестом. Безусловным преимуществом этих оперативных вмешательств является отсутствие ухудшения слуховой функции в послеоперационном периоде, так как хирургический подход не предусматривает вскрытие антрума и барабанной полости.

Селективная вестибулярная нейрэктомия

При этой хирургической методике происходит рассечение исключительно вестибулярной порции преддверно-улиткового нерва, что сохраняет интактной слуховую ее часть и, следовательно, слуховую функцию. При этом используются разные подходы: ретролабиринтный, ретро-сигмовидный, через среднюю черепную ямку и их комбинации. По некоторым данным, удается добиться прекращения головокружения у 85% пациентов и только у 4% отмечается нарушение слуховой функции [72]. Недостатками этого вмешательства являются сложная нейрохирургическая техника операции, включающая краниотомию, и определенная вероятность таких осложнений, как внутричерепные инфекции, в том числе и менингит, ликворея, парез или паралич лицевого нерва, потеря слуха и головные боли в послеоперационном периоде.

Вестибулярная абляция (деструкция лабиринта)

В настоящее время вестибулярная абляция рассматривается как крайняя мера в лечении БМ, когда консервативная медикаментозная терапия и операции на эндолимфатическом мешке не приводят к прекращению приступов головокружения. Прямым следствием этих операций является значительное угнетение вестибулярной функции на стороне вмешательства. Это требует активной вестибулярной реабилитации в послеоперационном периоде, которая в некоторых случаях приводит к неполной компенсации в результате индивидуальных особенностей пациента (пожилой возраст, отсутствие комплаентности, наличие сопутствующих заболеваний) и, соответственно, к значительному ухудшению качества жизни. Кроме того, использование вестибулярной абляции является весьма спорным при двусторонней БМ в связи с возможностью развития двусторонней вестибулопатии.

Химическая абляция проводится путем интратимпанального введения гентамицина. Особенностью гентамицина как ототоксичного антибиотика аминогликозидной группы является его наибольшая тропность к поражению вестибулярного рецептора и меньшее влияние на Кортиев орган, хотя эти эффекты, как показывает практика, очень индивидуальны. Именно поэтому всегда существует значительная вероятность возникновения или прогрессирования сенсоневральной тугоухости при данном виде лечения у пациентов с БМ, страдающих приступами головокружения и уже имеющих значительное снижение слуха на пораженное ухо. Достоверные исследования, проведенные в последние годы, а также Кохрановский обзор по лечению БМ показали высокую эффективность этого ме-

тода лечения у пациентов с БМ при одностороннем поражении [73, 74].

Хирургическая абляция объединяет разные деструктивные методики, включающие разрушение вестибулярных рецепторов путем непосредственно удаления перепончатого лабиринта, воздействия ультразвука или лазера или путем электрокоагуляции лабиринта. Эти вмешательства приводят к гибели Кортиева органа и последующей глухоте, что определяет выбор их применения только в случае имеющейся значительной некорректируемой тугоухости у пациента. А.И.Крюков и соавт. отмечают хорошие результаты при использовании селективной лазеродеструкции ампулярного рецептора латерального полукружного канала с помощью импульсного неодимового оптоквантового генератора «Лабиринт» [75]. Эта техника позволяет сохранить слуховую функцию при значительном угнетении вестибулярной, что расширяет возможности ее применения у пациентов с социально значимым слухом на пораженное ухо.

Хирургические вмешательства на вегетативной нервной системе, такие, как шейная дорсальная симпатэктомия, перерезка или резекция барабанной струны или барабанного сплетения уха, не имеют стойкого доказанного эффекта и в настоящее время практически не применяются.

Закключение

Основываясь на данных литературы и учитывая более чем 25-летний опыт лечения БМ в нашей клинике, можно утверждать, что целесообразно придерживаться следующей тактики при ведении пациентов с БМ (рис. 3).

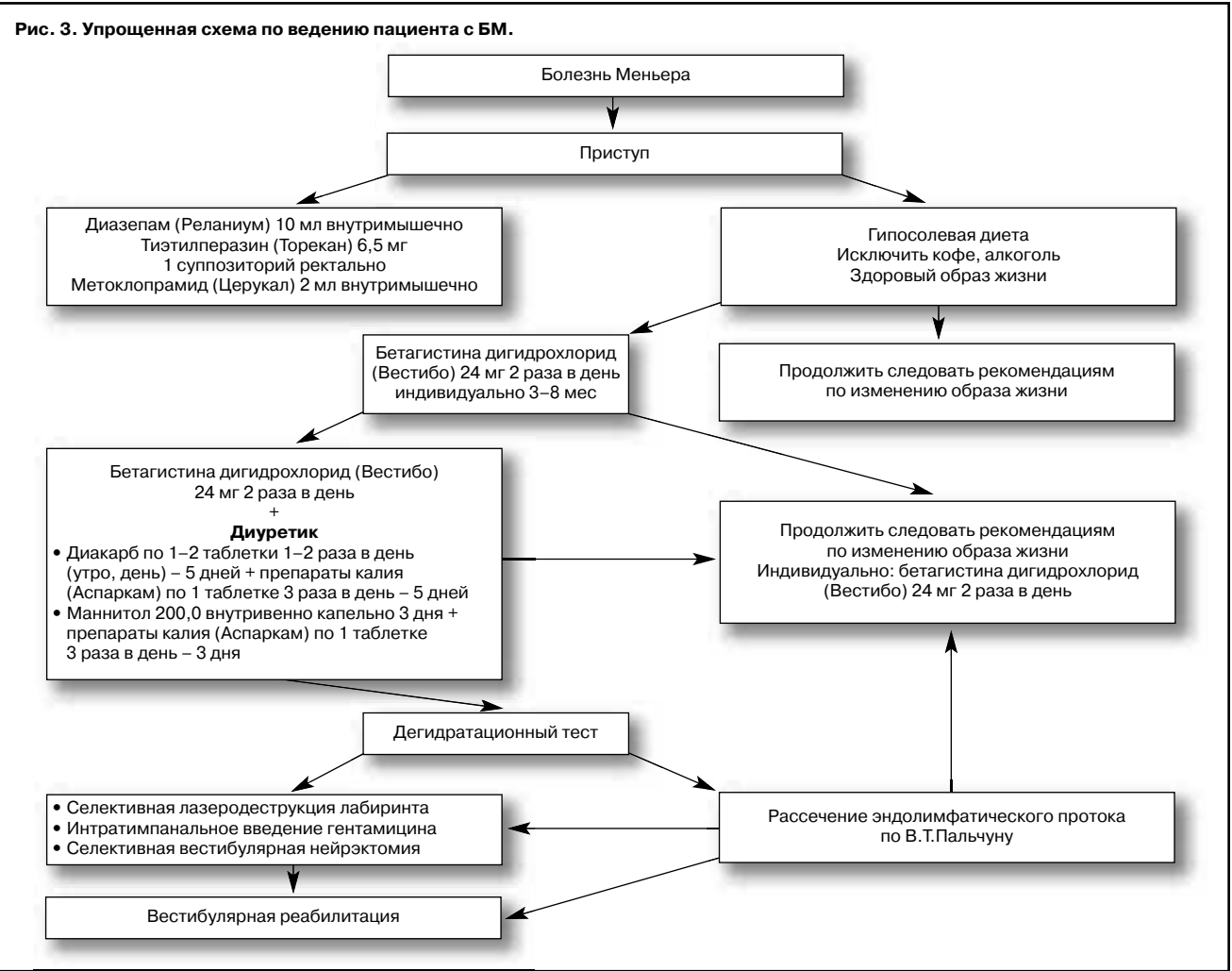
- Психолого-социальное консультирование пациента, обстоятельная беседа с врачом, объяснение необходимо-

сти изменения образа жизни, включающее гипосолевою диету и исключение возможных триггеров головокружения.

- Подбор консервативной медикаментозной терапии с учетом индивидуальных особенностей и сопутствующих заболеваний пациента.
- При неэффективности проводимой консервативной терапии и подтвержденном с помощью инструментальных методов исследования гидропсе лабиринта методом выбора служит хирургическое вмешательство на эндолимфатической системе (рассечение эндолимфатического протока по В.Т.Пальчуну).
- В III стадии заболевания и при тяжелых симптомах следует рассмотреть вопрос о селективной вестибулярной нейрэктомии, лазеродеструкции ампулы горизонтального полукружного канала, интратимпанальном введении гентамицина.

К сожалению, все перечисленные в данной статье методы не излечивают БМ, хотя частично прерывают цепь патологического процесса, устраняя приступы головокружения. Учитывая, что тяжесть течения этого заболевания определяется в большей степени частотой и длительностью вестибулярных кризов и выраженностью вегетативных расстройств, уже только купирование тяжелых приступов головокружения приносит пациенту заметное облегчение и во многих случаях сохраняет трудоспособность.

Во всем мире ведется огромная исследовательская работа не только по разработке новых методов лечения БМ, но и в первую очередь установлению этиологии гидропса лабиринта. Вероятно, четкое понимание механизмов этого явления позволит предложить наиболее эффективные методы по лечению БМ.



Литература/References

- Minor LB, Schessel DA, Carey JP. Ménière's disease. Curr Opin Neurol 2004; 17 (1): 9–16.
- Сагалович Б.М., Пальчун В.Т. Болезнь Меньера. М.: Московское информационное агентство, 1999. / Sagalovich B.M., Pal'chun V.T. Bolezn' Men'era. M.: Moskovskoe informatsionnoe agentstvo, 1999. [in Russian]
- Baloh RW. Prosper Meniere and his disease. Arch Neurol 2001; 58: 1151–6.
- Arenberg IK, Countryman LF, Bernstein LH, Jr. Shambaugh GE. Van Gogh had Meniere's disease and not epilepsy. JAMA 1990; 264: 491–3.
- Stephens D, Mudry A. Ménière's disorder: a short history. Audiol Med 2012; 10: 153–9.
- Alexander TH, Harris JP. Current epidemiology of Meniere's syndrome. Otolaryngol Clin North Am 2010; 43 (5): 965–70. Doi: 10.1016/j.otc.2010.05.001.
- Choung YH, Park K, Kim CH et al. Rare cases of Ménière's disease in children. J Laryngol Otol 2006; 120 (4): 343–52.
- Shojaku H, Watanabe Y, Fujisaka M et al. Epidemiologic characteristics of definite Ménière's disease in Japan. A long-term survey of Toyama and Niigata prefectures. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec 2005; 67 (5): 305–9.
- Neuhauser HK, Von Brevern M, Radtke A et al. Epidemiology of vestibular vertigo: a neurotologic survey of the general population. Neurology 2005; 65 (6): 898–904.
- Brandt T, Dieterich M, Strupp M. Vertigo and dizziness – common complaints. 2. London: Springer; 2013.
- Левина Ю.В., Кунельская Н.Л., Красюк А.А., Бауш Я.А. Эпидемиологическая характеристика больных, страдающих кохлеовестибулярными нарушениями при гидропсе лабиринта. Вестн. оториноларингологии. 2011; 4: 40–2. / Levina Yu.V., Kunel'skaia N.L., Krasiuk A.A., Baush Ia.A. Epidemiologicheskaya kharakteristika bol'nykh, stradaïushchikh kokhleovestibuliarnymi narusheniami pri gidropse labirinta. Vestn. otorinolaringologii. 2011; 4: 40–2. [in Russian]
- Gürkuv R, Flatz W, Louza J et al. In vivo visualized endolymphatic hydrops and inner ear functions in patients with electrocochleographically confirmed Ménière's disease. Otol Neurotol 2012; 33 (6): 1040–5. Doi: 10.1097/MAO.0b013e31825d9a95.
- Schuknecht HF. Meniere's disease: a correlation of symptomatology and pathology. Laryngoscope 1963; 73: 651–65.
- Yeh TH, Herman P, Tsai MC et al. A cationic nonselective stretch-activated channel in the Reissner's membrane of the guinea pig cochlea. Am J Physiol 1998; 274 (3 Pt. 1): C566–76.
- Tsuji K, Velázquez-Villaseñor L, Rauch SD et al. Temporal bone studies of the human peripheral vestibular system. Meniere's disease. Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl 2000; 181: 26–31.
- Honrubia V. Pathophysiology of Meniere's disease. Meniere's Disease (Ed. J.P.Harris) 1999; p. 231–60; Pub: Kugler (The Hague).
- Merchant SN, Adams JC, Jr. Nadol JB. Pathophysiology of Meniere's syndrome: are symptoms caused by endolymphatic hydrops? Otol Neurotol 2005; 26 (1): 74–81.
- Selmani Z, Martilla T, Pyykkö I. Incidence of virus infection as a cause of Meniere's disease or endolymphatic hydrops assessed by electrocochleography. Eur Arch Otorhinolaryngol 2005; 262 (4): 331–4.
- Tyrrell JS, Whinney DJ, Ukoumunne OC et al. Prevalence, associated factors, and comorbid conditions for Ménière's disease. Ear Hear 2014; 35 (4): e162-9. Doi: 10.1097/AUD.0000000000000041.
- Lee JM, Kim MJ, Jung J et al. Genetic aspects and clinical characteristics of familial Meniere's disease in a South Korean population. Laryngoscope 2015; 125 (9): 2175–80. Doi: 10.1002/lary.25207.
- Candrea C, Schmuziger N, Gürtler N. Molecular analysis of aquaporin genes 1 to 4 in patients with Ménière's disease. Cell Physiol Biochem 2010; 26 (4–5): 787–92. Doi: 10.1159/000322346.
- Cabrera S, Sanchez E, Requena T et al. Intronic variants in the NFKB1 gene may influence hearing forecast in patients with unilateral sensorineural hearing loss in Meniere's disease. PLoS One 2014; 9 (11): e112171. Doi: 10.1371/journal.pone.0112171.
- Крюков А.И., Федорова О.К., Антонян Р.Г. и др. Клинические аспекты болезни Меньера. М.: Медицина, 2006. / Kriukov A.I., Fedorova O.K., Antonian R.G. i dr. Klinicheskie aspekty bolezni Men'era. M.: Meditsina, 2006. [in Russian]
- Nabi S, Parnes LS. Bilateral Ménière's disease. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 2009; 17 (5): 356–62. Doi: 10.1097/MOO.0b013e3283304cb3.
- Huppert D, Strupp M, Brandt T. Long-term course of Meniere's disease revisited. Acta Otolaryngol 2010; 130 (6): 644–51. Doi: 10.3109/00016480903382808.
- Zingler VC, Snyrim C, Jahn K et al. Causative factors and epidemiology of bilateral vestibulopathy in 255 patients. Ann Neurol 2007; 61 (6): 524–32.
- Odkvist LM, Bergenius J. Drop attacks in Meniere's disease. Acta Otolaryngol 1988; 455: 82–5.
- Lopez-Escamez JA, Carey J, Chung WH et al. Diagnostic criteria for Meniere's disease. Consensus document of the B3r3ny Society, the Japan Society for Equilibrium Research, the European Academy of Otolology and Neurotology (EAONO), the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery (AAO-HNS) and the Korean Balance Society. Acta Otorrinolaringol Esp 2016; 67 (1): 1–7. Doi: 10.1016/j.oto-2015.05.005.
- Friberg U, Stahle J, Svedberg A. The natural course of Meniere's disease. Acta Otolaryngol Suppl 1984; 406: 72–7.
- Palomar-Asenjo V, Boleas-Aguirre MS, Sánchez-Ferrándiz N, Perez Fernandez N. Caloric and rotatory chair test results in patients with Ménière's disease. Otol Neurotol 2006; 27 (7): 945–50.
- Oosterveld WJ. Meniere's disease, signs and symptoms. J Laryngol Otol 1980; 94 (8): 885–92.
- Black FO, Kitch R. A review of vestibular test results in Meniere's disease. Otolaryngol Clin North Am 1980; 13 (4): 631–42.
- Park HJ, Migliaccio AA, Della Santina CC et al. Search-coil head-thrust and caloric tests in Ménière's disease. Acta Otolaryngol 2005; 125 (8): 852–7.
- McGarvie LA, Curthoys IS, MacDougall HG, Halmagyi GM. What does the head impulse test versus caloric dissociation reveal about vestibular dysfunction in Ménière's disease? Ann NY Acad Sci 2015; 1343: 58–62. Doi: 10.1111/nyas.12687.
- Bronstein A. Oxford Textbook of Vertigo and Imbalance. Barcelona: Oxford University Press, 2013.
- Rauch SD, Zhou G, Kujawa SG et al. Vestibular evoked myogenic potentials show altered tuning in patients with Ménière's disease. Otol Neurotol 2004; 25 (3): 333–8.
- Egami N, Ushio M, Yamasoba T et al. The diagnostic value of vestibular evoked myogenic potentials in patients with Meniere's disease. J Vestib Res 2013; 23 (4–5): 249 57. Doi: 10.3233/VES-130484.
- Пальчун В.Т., Левина Ю.В., Кадымова М.И. и др. Способ диагностики кохлеарного гидропса. Патент на изобретение RU 2226066 26.12.2001. / Pal'chun V.T., Levina Yu.V., Kadyмова M.I. i dr. Sposob diagnostiki kokhlearnogo gidropsa. Patent na izobretenie RU 2226066 26.12.2001. [in Russian]
- Левина Ю.В. Особенности аудиологической диагностики кохлеовестибулярных нарушений, обусловленных гидропсом внутреннего уха. Вестн. оториноларингологии. 2005; 6: 25–7. / Levina Yu.V. Osobennosti audiologicheskoi diagnostiki kokhleoestibuliarnykh narushenii, obuslovennykh gidropsom vnutrennego ukha. Vestn. otorinolaringologii. 2005; 6: 25–7. [in Russian]
- Кунельская Н.Л., Тардов М.В., Байбакова Е.В. и др. Дифференциальная диагностика системных головокружений – масок болезни Меньера. Земский врач. 2014; 2 (23): 15–8. / Kunel'skaia N.L., Tardov M.V., Baibakova E.V. i dr. Differentsial'naya diagnostika sistemnykh golovokruzhenii – masok bolezni Men'era. Zemskii vrach. 2014; 2 (23): 15–8. [in Russian]
- Pyykko I, Magnusson M, Schalen L, Enbom H. Pharmacological treatment of vertigo. Acta Otolaryngol Suppl 1988; 455: 77–81.
- Antonio SM, Friedman R. Meniere's Disease. In: R.K.Jackler, D.E.Brackmann, eds. Neurotology. Philadelphia: Elsevier, 2005; p. 621–38.
- Morse GG, House JW. Changes in Ménière's disease responses as a function of the menstrual cycle. Nurs Res 2001; 50: 286–92.
- Söderman AC, Möller J, Bagger-Sjöbäck D et al. Stress as a trigger of attacks in Meniere's disease. A case-crossover study. Laryngoscope 2004; p. 1843–8.
- Кунельская Н.Л., Гусева А.Л., Чистов С.Д. Уровень β-эндорфина, хронический стресс и депрессия при вестибулярной патологии. Вестн. оториноларингологии. 2015; 1: 12–6. / Kunel'skaia N.L., Guseva A.L., Chistov S.D. Uroven' b-endorfina, khronicheskii stress i depressiia pri vestibuliarnoi patologii. Vestn. otorinolaringologii. 2015; 1: 12–6. [in Russian]
- Akioka K. Pathophysiological study on active endolymphatic hydrops in guinea pig: with stress stimulations [in Japanese]. Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho 1990; 93: 1250–7.
- Van Crujssen N, Dullaart RP, Wit HP, Albers FW. Analysis of cortisol and other stress-related hormones in patients with Ménière's disease. Otol Neurotol 2005; 26: 1214–9.
- Ярославская М.А., Петровская А.Н. Психологические особенности пациентов с болезнью Меньера и их психосоциальная адаптация. Вестн. оториноларингологии. 2013; 6: 99–101. / Yaroslavskaya M.A., Petrovskaya A.N. Psikhologicheskie osobennosti patsientov s bolezni'u Men'era i ikh psikhosotsial'naia adaptatsiia. Vestn. otorinolaringologii. 2013; 6: 99–101. [in Russian]
- Orji F. The Influence of Psychological Factors in Meniere's Disease. Ann Med Health Sci Res. 2014; 4 (1): 3–7. Doi: 10.4103/2141-9248.126601.
- Bolignano D, Coppolino G, Criseo M et al. Aquaretic agents: what's beyond the treatment of hyponatremia? Curr Pharm Des 2007; 13: 865–71.
- Ramos Alcocer R, Ledezma Rodríguez JG et al. Use of betahistine in the treatment of peripheral vertigo. Acta Otolaryngol 2015; 135 (12): 1205–11. Doi: 10.3109/00016489.2015.1072873.

52. SeyedTootoonchi SJ, Ghiasi S, Shadara P et al. Hearing function after betahistine therapy in patients with MOniIre's disease. Braz J Otorhinolaryngol 2015; pii: S1808-8694(15)00234-7. Doi: 10.1016/j.bjorl.2015.08.021.

53. Bertlich M, Ihler F, Freytag S et al. Histaminergic H3-Heteroreceptors as a Potential Mediator of Betahistine-Induced Increase in Cochlear Blood Flow. Audiol Neurootol 2015; 20 (5): 283–93. Doi: 10.1159/000368293.

54. Lezius F, Adrion C, Mansmann U et al. High-dosage betahistine dihydrochloride between 288 and 480 mg/day in patients with severe MeniIre's disease: a case series. Eur Arch Otorhinolaryngol 2011; 268 (8): 1237–40. Doi: 10.1007/s00405-011-1647-2.

55. Thirlwall AS, Kundu S. Diuretics for Ménière's disease or syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2006; 3: CD003599.

56. Coelho DH, Lalwani AK. Medical management of Ménière's disease. Laryngoscope 2008; 118 (6): 1099–108. Doi: 10.1097/MLG.0b013e31816927f0.

57. Foster CA. Optimal management of Ménière's disease. Ther Clin Risk Manag 2015; 11: 301–7. Doi: 10.2147/TCRM.S59023.

58. Morales-Luckie E, Cornejo-Suarez A, Zaragoza-Contreras MA, Gonzalez-Perez O. Oral administration of prednisone to control refractory vertigo in Ménière's disease: a pilot study. Otol Neurotol 2005; 26 (5): 1022–6.

59. Lavigne P, Lavigne F, Saliba I. Intratympanic corticosteroids injections: a systematic review of literature. Eur Arch Otorhinolaryngol 2015. Doi: 10.1007/s00405-015-3689-3.

60. Eisenberg DM, Davis RB, Ettner SL et al. Trends in alternative medicine use in the United States, 1990–1997: results of a follow-up national survey. JAMA 1998; 280: 1569–75.

61. Lall M. Ménière's disease and the grommet (a survey of its therapeutic effects). J Laryngol Otol 1969; 83 (8): 787–91.

62. Densert O, Carlborg B, Stagg J. Transmission of a low frequency pressure steps to the perilymphatic fluid. Acta Otolaryngol 1981; 91: 55–64.

63. Gates GA, Green JD Jr, Tucci DL, Telian SA. The effects of transtympanic micropressure treatment in people with unilateral Ménière's disease. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2004; 130 (6): 718–25.

64. Zhang SL, Leng Y, Liu B et al. Meniett Therapy for Ménière's Disease: An Updated Meta-analysis. Otol Neurotol 2016.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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

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

Левина Юлия Викторовна – канд. мед. наук, доц. каф. оториноларингологии лечебного фак-та ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова. E-mail: jlevina@mail.ru

65. Shepard NT, Telian SA, Smith-Wheelock M, Raj A. Vestibular and balance rehabilitation therapy. Ann Otol Rhinol Laryngol 1993; 102: 198–205.

66. Gottshall KR, Hoffer ME, Moore RJ, Balough BJ. The role of vestibular therapy in the treatment of Meniere's disease. Otolaryngol Head Neck Surg 2005; 133: 326–8.

67. Feenstra L. The management of tinnitus with or without MeniIre's disease. Acta Otolaryngol Suppl 1997; 526: 47–9.

68. Locke RR, Shaw-Dunn J, O'Reilly BE. Endolymphatic sac surgical anatomy and transmastoid decompression of the sac for the management of Ménière's disease. J Laryngol Otol 2014; 128 (6): 488–93. Doi: 10.1017/S0022215114001017.

69. Лиленко А.С. Сравнение отдаленных результатов дренирования эндолимфатического мешка с его шунтированием и без пациентов с болезнью Меньера. Рос. оториноларингология. 2014; 1: 140–3. / Lilenko A.S. Sravnenie otдалennyykh rezul'tatov drenirovaniia endolimfaticheskogo meshka s ego shuntirovaniem i bez patsientov s bolez'n'iu Men'era. Ros. otorinolaringologii. 2014; 1: 140–3. [in Russian]

70. Пальчун В.Т., Левина Ю.В. Рассечение эндолимфатического протока при болезни Меньера. Вестн. оториноларингологии. 2003; 3: 4–6. / Pal'chun V.T., Levina Iu.V. Rassechenie endolimfaticheskogo protoka pri bolezni Men'era. Vestn. otorinolaringologii. 2003; 3: 4–6. [in Russian]

71. Папина Н.А. Современные аспекты хирургического лечения болезни Меньера. Вестн. оториноларингологии. 2000; 4: 67–70. / Papina N.A. Sovremennyye aspekty khirurgicheskogo lecheniia bolezni Men'era. Vestn. otorinolaringologii. 2000; 4: 67–70. [in Russian]

72. Li CS, Lai JT. Evaluation of retrosigmoid vestibular neurectomy for intractable vertigo in Meniere's disease: an interdisciplinary review. Acta Neurochir (Wien) 2008; 150 (7): 655–61; discussion 661. Doi: 10.1007/s00701-007-1462-0.

73. Pullens B, Van Benthem PP. Intratympanic gentamicin for Ménière's disease or syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2011; 3: CD008234.

74. Postema RJ, Kingma CM, Wit HP et al. Intratympanic gentamicin therapy for control of vertigo in unilateral Menire's disease: a prospective, double-blind, randomized, placebocontrolled trial. Acta Otolaryngol 2008; 128: 876–80.

75. Крюков А.И., Антонян Р.Г., Гаров Е.В., Шерemet А.С. Лазерная хирургия внутреннего уха. М.: Мир Урании, 2009. / Kriukov A.I., Antonian R.G., Garov E.V., Sheremet A.S. Lazernaia khirurgiia vnutrennego ukha. M.: Mir Uranii, 2009. [in Russian]

Оптимизация медикаментозного лечения пациентов с острым бактериальным риносинуситом

М.А.Эдже✉, А.Ю.Овчинников, Е.М.Хон

ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

В работе обобщены данные о распространенности острого бактериального риносинусита, приведены основные звенья этиопатогенеза, сформулированы основные принципы современной антибактериальной политики острого бактериального синусита, обоснованы показания к применению амоксициллина/клавуланата в сочетании с бактериальным лизатом Бронхо-мунал®. При клиническом использовании комбинированной схемы при равной эффективности отмечено достоверно меньшее количество рецидивов в отдаленном периоде наблюдения по сравнению с группой, где Бронхо-мунал® не использовался.

Ключевые слова: острый бактериальный риносинусит, комплексная терапия, Бронхо-мунал®, амоксициллин/клавуланат.

✉ayam75@mail.ru

Для цитирования: Эдже М.А., Овчинников А.Ю., Хон Е.М. Оптимизация медикаментозного лечения пациентов с острым бактериальным риносинуситом. Consilium Medicum. 2016; 18 (3): 117–120.

Optimization of medical treatment for patients with acute bacterial rhinosinusitis

М.А.Edzhe✉, A.lu.Ovchinnikov, E.M.Khon

A.I.Evdokimov Moscow State Medical and Dental University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127473, Russian Federation, Moscow, ul. Delegatskaia, d. 20, str. 1

The paper summarizes data on the prevalence of acute bacterial rhinosinusitis, the basic units of etiopathogenesis, formulated the basic principles of modern antibiotic policy of acute bacterial sinusitis, substantiated indications for the use of amoxicillin/clavulanate in combination with bacterial lysate Broncho-munal®. In clinical use of combined scheme with equal efficiency was significantly fewer relapses in the long-term follow-up compared to the group, where Broncho-munal® wasn't used.

Key words: acute bacterial rhinosinusitis, complex therapy, Broncho-munal®, amoxicillin/clavulanate.

✉ayam75@mail.ru

For citation: Edzhe M.A., Ovchinnikov A.lu., Khon E.M. Optimization of medical treatment for patients with acute bacterial rhinosinusitis. Consilium Medicum. 2016; 18 (3): 117–120.

Острый бактериальный риносинусит (ОБР) остается в настоящее время актуальной и далеко не решенной проблемой. Это обусловлено широкой распространенностью и увеличением заболеваемости, сложностью получения адекватного материала для установления этиологии заболевания, растущей резистентностью возбудителей и многими другими факторами [1, 2].

Чаще всего ОБР является осложнением острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ). Но поскольку ОРВИ болеет гораздо большее число людей, чем синуситом, можно сделать вывод о том, что не у всех заболевших развивается данное осложнение (по данным статистики лишь у 0,5–2%), что во многом обусловлено состоянием неспецифической резистентности макроорганизма к инфекции. Другими факторами риска развития ОБР являются серьезные экологические проблемы, которые в большей степени затрагивают жителей мегаполисов, нерациональное применение антибиотиков – часто самолечение, аномалии строения внутриносовых структур и решетчатого лабиринта и др. [3, 4].

Среди возбудителей ОБР лидирующие позиции продолжают занимать *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* – основные бактериальные возбудители дыхательных путей. Реже встречаются *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus* и атипичные возбудители [1, 5–7].

Учитывая бактериальную природу заболевания, ведущее место в комплексе лечебных мероприятий таких пациентов занимает антибиотикотерапия. Однако выбор антибиотика и пути его введения и до настоящего времени представляют сложную задачу, несмотря на значительный арсенал, которыми располагает современная медицина.

Основными принципами, лежащими в основе показаний и выбора антибиотиков для лечения пациентов с ОБР,

являются: определение активности воспаления, степени тяжести болезни, этиологически значимых бактериальных возбудителей инфекции и их чувствительности к антибиотикам, учет побочных эффектов препаратов, возраста пациента и его аллергологический анамнез.

Учитывая сложности этиологической диагностики ОБР в ежедневной практике оториноларинголога, в большинстве случаев антибактериальная терапия назначается эмпирически – на основании предполагаемой структуры возбудителей и региональных данных об уровне антибиотикорезистентности.

Большой научный интерес представляет рост распространенности резистентных штаммов основных возбудителей ОБР.

Так, рост резистентности *S. pneumoniae* к разным классам антибиотиков отмечается во многих странах мира, при этом данные устойчивости значительно варьируются. В исследовании ПРОТЕКТ устойчивость *S. pneumoniae* к пенициллину составила в среднем 36,2% с колебаниями от 3,9% в Нидерландах до 81% в Южной Корее. Чувствительность *S. pneumoniae* к цефалоспорином II–III поколения в целом не отличалась от таковой пенициллина. Высокую активность в отношении *S. pneumoniae* in vitro сохраняли амоксициллин и его комбинации с клавулановой кислотой [8]. По данным исследований ПеГАС-1 и ПеГАС-2, проводимых в России, уровень резистентности *S. pneumoniae* к амоксициллину и амоксициллину/клавуланату в среднем оказался на низком уровне – 0,1 и 0% соответственно (1999–2003 гг.), и на уровне 0,3% для обоих антибактериальных препаратов (2004–2005 гг.) [9, 10]. Параллельно отмечается рост резистентности пневмококков к макролидным антибиотикам. По данным того же исследования ПРОТЕКТ в целом устойчивость пневмококков к ним составляет около 30% с колебаниями от менее 5% в сканди-

навских странах до высоких цифр (более 60%) на юге Европы и Азии. При этом резистентность пневмококков к макролидным антибиотикам в большинстве стран оказалась выше, чем к пенициллину.

Основным механизмом резистентности *H. influenzae* к β-лактамным антибиотикам является продукция β-лактамаз, чем и обусловлена высокая активность амоксициллина/клавуланата в отношении данного микроорганизма. По данным исследований ПеГАС-1 и ПеГАС-2 резистентность *H. influenzae* к амоксициллину и амоксициллину/клавуланату в России сохраняется на низком уровне – 0% (1999–2000 гг.) и 0,8% (2004–2005 гг.) [9, 10].

Эффективность антибактериальной терапии в значительной степени определяет исход ОБР.

В амбулаторных условиях ОБР выбор стартового препарата осуществляется эмпирически с учетом вероятной или ранее установленной этиологии и чувствительности предполагаемого возбудителя к данному антибиотику. При отсутствии положительной динамики заболевания в течение 2 сут рекомендуется решить вопрос о смене антибиотика. В качестве антибиотиков первого выбора при ОБР рекомендуется применение аминопенициллинов [11, 12]. Препаратом выбора в данном случае является амоксициллин, рекомендованный для применения в амбулаторных условиях при неосложненном течении ОБР [8, 9, 12]. При отсутствии эффекта в течение первых 2–3 сут или в случаях предшествующей в течение последних 3 мес антибиотикотерапии альтернативными стартовыми антибиотиками являются пероральные цефалоспорины II–III поколений. В остальных случаях выбор антибиотика проводится между «защищенными» аминопенициллинами, макролидами, фторхинолонами.

Неадекватная антибиотикотерапия (неправильный подбор лекарственного средства, преждевременное прекращение приема в результате побочных явлений и др.) может способствовать развитию резистентности этиологически значимых бактерий и снижению эффективности антибиотикотерапии.

Вторым направлением повышения эффективности лечения больных ОБР является использование комплексной терапии, направленной на разные патогенетические звенья заболевания. С этой целью широко используются топические деконгестанты, назальный душ солевыми растворами. В литературе имеется достаточное число публикаций о комбинации антибиотика и мукоактивного средства, антибиотика и интраназального глюкокортикостероида.

Интересным с точки зрения улучшения отдаленных результатов лечения является сочетание антибиотикотерапии и иммуномодуляции. Не все исследования имеют хорошую доказательную базу, вследствие чего это направление терапии нуждается в дальнейшем изучении.

Наиболее часто в качестве иммуномодулятора в оториноларингологии используются бактериальные лизаты, поскольку эти препараты являются относительно безопасными и в то же время эффективными методами иммунотерапии детей и взрослых с заболеваниями дыхательной системы [13].

В целом механизм действия иммуномодуляторов микробного происхождения заключается в усилении функциональной активности фагоцитов и увеличении внутриклеточного киллинга поглощенных бактерий. Помимо этого, при их применении возрастает продукция провоспалительных цитокинов, необходимых для инициации гуморального и клеточного иммунитета. В результате увеличивается продукция антител, активируется образование антигенспецифических Т-хелперов и Т-киллеров [14].

Однако каждый иммуномодулятор отличается особенностями иммунотропного действия, что связано с множеством факторов, одним из которых является антигенный

состав лизата. Так, один из наиболее популярных бактериальных лизатов Бронхо-мунал® содержит 21 штамм 8 инактивированных патогенных бактерий – наиболее распространенных возбудителей инфекций дыхательных путей:

- *S. pneumoniae*;
- *S. pyogenes*;
- *Streptococcus viridans*;
- *H. influenzae*;
- *Klebsiella pneumoniae*;
- *Klebsiella ozaenae*;
- *M. catarrhalis*.

Эффективность и безопасность препарата как адьюванта к базисной терапии и профилактического средства подтверждена в большом числе международных исследований на протяжении более 20 лет, в которых доказано его положительное влияние на снижение количества курсов антибиотикотерапии и заболеваемости респираторными инфекциями [15]. Однако многие аспекты его действия к настоящему времени изучены не до конца. В частности, определенные опасения среди клиницистов вызывает совместное применение бактериального лизата с антибиотиком в случае острого заболевания, протекающего с высокой температурой, в связи с наличием значительной антигенной нагрузки на организм. Чаше отдается предпочтение профилактическим курсам лечения, но и в этом случае четкого обоснования его эффективности у оториноларингологических больных в доступной литературе не найдено. Учитывая изложенные положения, проведено исследование, целью которого явилась оптимизация лечения больных ОБР.

Материал и методы исследования

Под наблюдением находились 82 пациента (женщин – 48, мужчин – 34) в возрасте от 19 до 58 лет (средний возраст 35,6±7,6 года) с диагнозом ОБР, подтвержденным клинико-анамнестическими данными и результатами лабораторно-инструментальных методов исследования. Все пациенты имели указания на проведение предшествующей настоящему лечению антибиотикотерапии в течение 7–10 дней до начала исследования, которая по тем или иным причинам была прекращена или оказалась неэффективной.

В исследование не включались пациенты, имеющие в анамнезе аллергические реакции на β-лактамные антибиотики, а также нуждающиеся в одновременном назначении других системных антимикробных препаратов, с тяжелым течением заболевания и/или другими факторами, определяющими целесообразность парентерального введения антимикробных препаратов и госпитализации по любому поводу в предшествующие 14 дней.

Диагноз заболевания устанавливался на основании типичных клинических симптомов и данных рентгенографии.

Учитывая анамнестические данные, для продолжения антибиотикотерапии были определены аминозащищенные пенициллины. В зависимости от тактики лечения больные были рандомизированы на 2 группы (табл. 1). **В основной группе (ОГ)** схема лечения предусматривала назначение базисной терапии – амоксициллин/клавуланат (Амоксиклав®) в дозировке 875/125 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней в комбинации с топическими деконгестантами, по окончании которой проводилась профилактическая терапия препаратом Бронхо-мунал® по 1 таблетке 1 раз в день в течение 10 дней, затем после 20-дневного перерыва последовательно проводились еще 2 курса лечения. **В группе сравнения (ГС)** проводилась только базисная терапия – амоксициллин/клавуланат (Амоксиклав®) в дозировке 875/125 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней в комбинации с топическими деконгестантами. Метод пункции верхнечелюстных пазух в настоящем иссле-

Таблица 1. Клиническая характеристика исследуемых групп			
	ОГ	ГС	р
Число больных	38	44	НД
Женщины	24	24	НД
Мужчины	14	20	НД
Возраст (лет)	35,2±8,6	37,8±3,7	НД
Нозология			
Острый полисинусит*	8	11	НД
Острый гайморит	13	13	НД
Острый гайморозтмоидит	16	18	НД
Острый фронтит	1	3	НД
*Вовлечение более 2 пазух на одной стороне. Примечание. НД – различия статистически недостоверны.			

Таблица 2. Динамика субъективной оценки базисной терапии у исследуемых больных				
Параметр	0-й день	3-й день	5-й день	7-й день
	А	В	С	Д
ОГ	8,3±2,06	4,6±1,26	3,1±1,08	2,2±1,92
ГС	8,1±1,98	4,7±1,26	3,2±1,12	2,3±1,86
р	НД*	НД	НД	НД

Таблица 3. Динамика объективной оценки базисной терапии у исследуемых больных				
Параметр	0-й день	3-й день	5-й день	7-й день
	А	В	С	Д
ОГ	3,38±0,37	2,36±0,25	1,07±0,13	1,02±0,08
ГС	3,33±0,39	2,38±0,34	1,08±0,23	1,01±0,12
р	НД*	НД	НД	НД

Таблица 4. Сравнительная эффективность профилактической терапии (количество рецидивов синусита)			
Период оценки/количество рецидивов	ОГ	ГС	р
3 мес	–	1 (2,3%)	НД
6 мес	1 (2,6%)	2 (4,5%)	НД
12 мес	–	3 (6,8%)	<0,05
Всего	1 (2,6%)	6 (13,6%)	<0,001

довании не использовался. Длительность наблюдения составила 1 год.

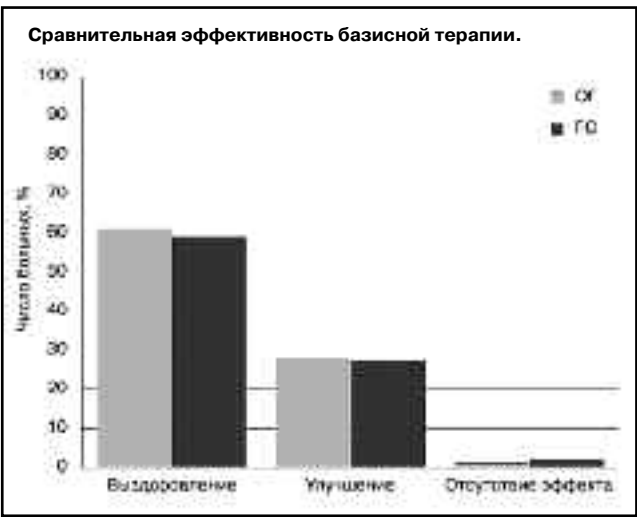
Ближайший результат лечения – эффективность базисной терапии – оценивался на 3, 5 и 7-е сутки и определялся по степени уменьшения субъективных и объективных симптомов ОБР по 3-балльной системе до и после лечения.

- Выделяли следующие параметры оценки:
1. Отсутствие эффекта: сохранение субъективных и объективных признаков ОБР после лечения.
 2. Улучшение: существенное уменьшение субъективных и/или объективных признаков ОБР после лечения.
 3. Выздоровление: полное исчезновение субъективных и объективных симптомов ОБР после лечения.

Отдаленный результат лечения – эффективность профилактики – оценивался через 3, 6 и 12 мес после окончания базисной терапии и выражался количеством случаев рецидивов заболевания.

Результаты исследования и их обсуждение

Согласно полученным результатам, в ОГ выраженность субъективных ощущений ОБР, а также объективные симптомы, представленные в баллах, достоверно уменьшались к 3-м суткам терапии, положительная динамика клинических проявлений прогрессировала к 5-м суткам и стабильно сохранялась к 7-му дню лечения (табл. 2, 3).



У пациентов ГС динамика клинических данных была аналогичной, что позволило достичь сравнимой итоговой эффективности лечения в обеих группах (р>0,05). Суммарная оценка эффективности лечения исследуемых пациентов представлена на рисунке.

При анализе переносимости базисной терапии в обеих группах у 1 больного отмечено развитие крапивницы, ко-

торая явилась причиной отмены препарата, у 4 пациен-тов — диспептические расстройства (диарея), которые в 1/2 (3 пациента) случаев потребовали отмены терапии. Суммарно количество побочных эффектов составило 6%, что согласуется с имеющимися литературными данными. Приверженность базисной терапии (комплаенс) соста-вила 95%.

Эффективность препарата Бронхо-мунал® как средства профилактической терапии, направленной на предотвра-щение рецидивов синусита, представлена в табл. 4.

Отмечено, что в период до 6 мес количество случаев ре-цидива заболевания между группами достоверно не раз-личалось. В то же время в период с 6 по 12 мес наблюдения количество рецидивов синусита в ГС существенно возрос-ло. В целом к концу года наблюдения рецидивы заболева-ния отмечены в 5 раз чаще в ГС по сравнению с ОГ. При анализе переносимости профилактической терапии в обеих группах побочных явлений отмечено не было. Сум-марно количество побочных эффектов составило 6%, что согласуется с имеющимися литературными данными. Приверженность профилактической терапии (комплаенс) составила 97%.

Выводы

1. ОБР является актуальной проблемой оториноларинго-логии, поскольку даже при адекватной антибиотикоте-рапии количество рецидивов заболевания достигает 13,6%.
2. К основным преимуществам амоксициллина/клавулана-та при лечении больных ОБР следует отнести оптималь-ный спектр действия, малое количество побочных явле-ний, удобный режим приема, способствующий достиже-нию высокого комплаенса.
3. Комплексная последовательная терапия амоксицилли-ном/клавуланатом (Амоксиклав®) и препаратом Бронхо-мунал® позволяет уменьшить количество рецидивов за-болевания в 5 раз по сравнению с проведением только антибиотикотерапии.

Литература/References

1. Сакович А.Р. Синуситы: клинико-эпидемиологический анализ. 2009. доступно на: http://bsmu.by/index.php?option=com_content&view=article&id=1603:2009-10-13-09-17-50&catid=116:32009&Itemid=196 / Sakovich A.R. Sinusity: kliniko-epidemiolo-gicheskii analiz. 2009. dostupno na: http://bsmu.by/index.php?option=com_content&view=article&id=1603:2009-10-13-09-17-50&catid=116:32009&Itemid=196 [in Russian]
2. Шиленкова В.В., Козлов В.С., Шиленков А.А. Синуситы: Современный взгляд на проблему лечения. Справ. поликлин. врача. 2004; 2: 47–50. / Shilenkova V.V., Koz-lov V.S., Shilenkov A.A. Sinusity: Sovremennyi vzgliad na problemu lecheniia. Sprav. poliklin. vracha. 2004; 2: 47–50. [in Russian]

3. Пискунов Г.З., Пискунов С.З. Клиническая ринология. М.: Миклош, 2002. / Pisku-nov G.Z., Piskunov S.Z. Klinicheskaia rinologiya. M.: Miklosh, 2002. [in Russian]
4. Страчунский Л.С., Каманин Е.И., Тарасов А.А. Влияние антибиотикорезистент-ности на выбор антимикробных препаратов в оториноларингологии. Consi-lium Medicum. 2001; 3 (8): 23–5. / Strachunskii L.S., Kamanin E.I., Tarasov A.A. Vliia-nie antibiotikorezistentnosti na vybor antimikrobnnykh preparatov v otorinolaringo-logii. Consilium Medicum. 2001; 3 (8): 23–5. [in Russian]
5. Новиков Ю.К. Атипичные пневмонии. Рус. мед. журнал. 2002; 10 (20): 915–8. / Novikov Iu.K. Atipichnye pnevmonii. Rus. med. zhurnal. 2002; 10 (20): 915–8. [in Russian]
6. Sourgens H, Stenbrede H, Verschcor JS et al. Bioequivalence stady at a novel Solutab tablet formulation of amoxicillin/clavulanic acid versus the originator filmcoated tablet. Jnt Clin Pharmacol Ther 2001; 39: 75–82.
7. Vogan JC, Bolger WE, Keyes AS. Endoscopically guided sinonasal cultures: a direct comparison with maxillary sinus aspirate cultures. Otolaryngol Head NeckSurg 2000; 122: 370–3.
8. Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. Антибактериальная терапия. М.: 2000. / Strachunskii L.S., Belousov Iu.B., Kozlov S.N. Antibakterial'naia terapiia. M.: 2000. [in Russian]
9. Козлов Р.С., Сивая О.В., Шпынев К.В. и др. Антибиотикорезистентность Strepto-coccus pneumoniae в России в 1999–2005 гг.: результаты многоцентровых про-спективных исследований ПеГАС-I и ПеГАС-II. Клин. микробиология и анти-микроб. химиотерапия. 2006; 8 (1): 48–53. / Kozlov R.S., Sivaia O.V., Shpynev K.V. i dr. Antibiotikorezistentnost' Streptococcus pneumoniae v Rossii v 1999–2005 gg.: rezul'taty mnogotsentrovyykh prospektivnykh issledovanii PeGAS-I i PeGAS-II. Klin. mikrobiologiya i antimikrob. khimioterapiia. 2006; 8 (1): 48–53. [in Russian]
10. Козлов Р.С. Состояние антибиотикорезистентности пневмококков в России: 1999–2009 гг. Болезни и антибиотики. 2010; 1 (3): 10–2. / Kozlov R.S. Sostoianie antibiotikorezistentnosti pneumokokkov v Rossii: 1999–2009 gg. Bolezni i antibioti-ki. 2010; 1 (3): 10–2. [in Russian]
11. Филимонова О.Ю., Грудниина С.А., Сидоренко С.В. и др. Антибиотикорези-стентность штаммов Haemophilus influenzae, выделенных в Москве с 2002 по 2004 гг. Антибиотики и химиотерапия. 2004; 12: 14–20. / Filimonova O.Iu., Grudi-nina S.A., Sidorenko S.V. i dr. Antibiotikorezistentnost' shtammov Haemophilus influ-enzae, vydelennykh v Moskve s 2002 po 2004 gg. Antibiotiki i khimioterapiia. 2004; 12: 14–20. [in Russian]
12. Яковлев С.В., Яковлев В.П. Современная антимикробная терапия в таблицах. Consilium Medicum. 2001; 1: 12–4. / Iakovlev S.V., Iakovlev V.P. Sovremennaia anti-mikrobnaiia terapiia v tablitsakh. Consilium Medisum. 2001; 1: 12–4. [in Russian]
13. Заплатников А.Л., Гирина А.А., Глухарева Н.С. и др. Иммунопрофилактика ост-рых респираторных инфекций. Лечащий врач. 2015; 4: 1–5. / Zaplatnikov A.L., Girina A.A., Glukhareva N.S. i dr. Immunoprofilaktika ostrykh respiratornykh infek-tsii. Lechashchii vrach. 2015; 4: 1–5. [in Russian]
14. Хантов Р.М. Пинегин Б.В. Современные иммуномодуляторы. Классификация, механизм действия. Рос. аллергол. журн. 2005; 4: 30–43. / Khaitov R.M. Pinegin B.V. Sovremennye immunomodulatory. Klassifikatsiia, mekhanizm deistviia. Ros. al-lergol. zhurn. 2005; 4: 30–43. [in Russian]
15. De Benedetto F, Sevieri G. Prevention of respiratory tract infections with bacterial ly-sate OM-85 bronchomunal in children and adults: a state of the art. Multidiscip Res-pir Med. 2013; 8 (1): 33.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Эдже Майя Александровна – канд. мед. наук, зав. отд-нием оториноларингологии Клинического медицинско-го центра ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова. E-mail: ayam75@mail.ru

Овчинников Андрей Юрьевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. оториноларингологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова. E-mail: lorent1@mail.ru

Хон Елена Макаровна – канд. мед. наук, доц. каф. оториноларингологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова. E-mail: khonelena@mail.ru

Резолюция экспертного совета

Место препарата Момат Рино Адванс (азеластин + мометазон) в терапии аллергического ринита средней/тяжелой степени тяжести в амбулаторной практике врачей оториноларингологов, аллергологов, терапевтов и врачей общей практики

Н.Г.Бердникова – канд. мед. наук, доц. каф. клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России
Б.М.Блохин – д-р мед. наук, проф., зав. каф. поликлинической и неотложной педиатрии ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова Минздрава России, науч. рук. ФГБУ Детский медицинский центр ГМУ Управления делами Президента РФ, заслуженный врач РФ
Н.М.Ненашева – д-р мед. наук, проф. каф. клинической аллергологии ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования Минздрава России
Е.В.Носуля – д-р мед. наук, проф. каф. оториноларингологии ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования Минздрава России
А.Ю.Овчинников – д-р мед. наук, проф., зав. каф. оториноларингологии ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова Минздрава России
С.В.Рязанцев – д-р мед. наук, проф., зам. дир. по научно-координационной работе ФГБУ Санкт-Петербургский НИИ уха, горла, носа и речи Минздрава России, главный оториноларинголог Северо-Западного федерального округа
А.И.Синопальников – д-р мед. наук, проф., зав. каф. пульмонологии ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования Минздрава России, заслуженный врач РФ
Т.Г. Федоскова – д-р мед. наук, проф. каф. иммунологии ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова Минздрава России, вед. науч. сотр. ФГБУ ГНЦ Институт иммунологии ФМБА России

Resolution of the expert council

The place of Momat Reno Advance (azelastine + mometasone) in the treatment of allergic rhinitis of medium/heavy severity in ambulatory practice of doctors, otorhinolaryngologists, allergists, internists and general practitioners

Аллергический ринит (АР) – IgE-зависимое воспаление слизистой оболочки носа, вызванное причинно-значимым аллергеном и характеризующееся наличием ринореи, затруднения носового дыхания, зуда в полости носа, пароксизмов чиханья. Перечисленные симптомы обычно носят обратимый характер и исчезают под влиянием адекватной терапии или после прекращения контакта с аллергеном.

Сезонный аллергический ринит, согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра:

- J30.1 – аллергический ринит, вызванный пылью растений;
- J30.2 – другие сезонные аллергические риниты.

Заболеваемость сезонным аллергическим ринитом носит четкий сезонный характер (симптомы появляются в один и тот же сезон года). Сезонность явно прослеживают при анализе дневника больного.

Кроме аллергической реакции на пыльцу растений, могут отмечаться разные реакции при использовании косметических средств и лекарственных препаратов, содержащих экстракты растений, а также при употреблении в пищу продуктов, прежде всего свежих фруктов, овощей, меда, имеющих перекрестные аллергенные свойства с пыльцой. При наличии грибковой сенсибилизации обострение чаще возникает весной и осенью (для средней полосы России это время наиболее активного спорообразования грибковых микроорганизмов); симптомы могут сохраняться весь теплый период года, особенно при высоком уровне влажности.

Возможно ухудшение состояния при контакте с прелым сеном и травой, в период пребывания в сырых, плохо проветриваемых помещениях, при употреблении продуктов, подвергшихся ферментации: пива, кваса, дрожжевого теста, сыра и др.

Классификация

Классификация АР, предлагаемая международными сообществами (European Academy of Allergy and Clinical Immunology – EAACI/World Allergy Organization – WAO, Aller-

gic Rhinitis and its Impact on Asthma – ARIA 2008), которой в настоящее время отдается предпочтение, предлагает разделять АР не только по этиологическому принципу (сезонный и круглогодичный АР), но и по длительности и выраженности симптомов:

- Интермиттирующий АР (симптомы беспокоят менее 4 дней в неделю или менее 4 нед в году) и персистирующий АР (симптомы беспокоят более 4 дней в неделю и более 4 нед в году).
- Легкая степень тяжести АР (у пациента имеются лишь незначительные клинические проявления болезни, не нарушающие дневную активность и сон) и среднетяжелый/тяжелый АР (симптомы нарушают сон пациента, препятствуют работе, учебе, занятиям спортом, качество жизни существенно ухудшается).

Распространенность

Распространенность АР достигает 22,7% популяции в Европе (40% – в детской популяции) [Bousquet J et al. J Allergy Clin Immunol 2001; 108 (Suppl. 5): S147; Bauchau V, Durham SR. Eur Respir J 2004; 24: 758; Linneberg A. BMJ 2005; 331: 352; Wjst M et al. PLoS Med 2005; 2: e294; Jarvis D et al. J Allergy Clin Immunol 2005; 116: 675]. По данным официальной статистики Минздрава России, в стране зарегистрированы 310 тыс. человек, страдающих АР, при этом, согласно данным эпидемиологических исследований, распространенность АР в Российской Федерации в среднем составляет 16,5%. Эпидемиологические показатели отличаются большими колебаниями и не отражают реальной распространенности заболевания. Во многом это связано с тем, что при этом учитываются лишь случаи с манифестацией клинических проявлений АР, послужившие причиной визита пациента к врачу.

В России лишь 18% пациентов направляются к специалисту в течение 1-го года после появления симптомов АР: в 30% случаев интервал между появлением симптомов и установлением диагноза составляет 2 года, в 43% – 3 года, 10% пациентов страдают АР до верификации этиологического триггера 4 года и более.

Цели и возможности терапии

Целью лечения АР является полный контроль над симптомами. Согласно международным и российским рекомендациям добиться контроля при АР (интермиттирующем и персистирующем) среднетяжелой/тяжелой степени тяжести удастся с помощью применения комбинированной терапии блокаторами Н₁-рецепторов (местными или пероральными) и интраназальными кортикостероидами.

Мнение экспертов

Таким образом, с учетом высокой распространенности АР, ограниченной возможности приема пациентов врачами-специалистами, а также принимая во внимание тот факт, что пациенты, как правило, обращаются к врачу уже со среднетяжелыми/тяжелыми проявлениями заболевания, участники дискуссии были единодушны в том, что описанная ситуация требует единого подхода к диагностике АР, организации междисциплинарных образовательных программ для врачей с целью повышения уровня их осведомленности о данной патологии, а также современных путях диагностики и внедрения схем лечения АР.

Выводы и решения участников

экспертного совета

1. Организовать междисциплинарные образовательные программы для врачей разных специальностей (оториноларингологов, аллергологов, терапевтов и врачей общей практики) с целью повышения уровня их осведомленности о современных подходах к классификации, диагностике и терапии АР среднетяжелой/тяжелой степени тяжести.
2. Препарат Момат Рино Адванс (азеластин + мометазон), согласно международным согласительным документам по АР (ЕААСI//WAO, ARIA 2008) и российским рекомендациям, полностью соответствует современным подходам к терапии этого заболевания среднетяжелой/тяжелой степени тяжести.
3. Препарат Момат Рино Адванс (азеластин + мометазон) как фиксированная комбинация, объединяющая интраназальный кортикостероид и топический антигистаминный препарат, имеет преимущество в удобстве применения, что повысит приверженность пациентов с АР (среднетяжелой/тяжелой степени тяжести) проводимой терапии.

