

CONSILIUM MEDICUM

Том 18, №11, 2016

ОСНОВАННАЯ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ МЕДИЦИНА ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ



ПУЛЬМОНОЛОГИЯ ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ PULMONOLOGY OTORHINOLARYNGOLOGY

Хроническая обструктивная болезнь легких

Современное понимание саркоидоза

Бронхиальная обструкция
у детей дошкольного возраста

Пневмокониоз в практике лечащего врача

Биологическая терапия бронхиальной
астмы: настоящее и будущее

Острые проблемы оториноларингологии

XXVI Национальный конгресс
по болезням органов дыхания

Сезонные инфекции

Региональные программы
вакцинопрофилактики пациентов с ХОБЛ

Реабилитация на Южном берегу Крыма

Результаты исследований

Вопросы качества жизни

CONSIPIUM MEDICUM

2016 г., Том 18, №11
2016, VOL 18, NO. 11

Главный редактор номера:

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

Главный редактор журнала: БА. Филимонов

Журнал зарегистрирован в 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.hmpm.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@hmpm.ru

Исполнительный директор:

Э.А. Батова

Научные редакторы:

А.В. Шухова (руководитель отдела),

М.Б. Капелович, Е.В. Наумова,

Д.А. Катаев

Арт-директор:

Э.А. Шадзевский



объединённая
редакция

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

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

Почтовый адрес: 127055, Москва, а/я 37

Телефон/факс: +7 (495) 926-29-83

E-mail: media@con-med.ru

Электронная версия: www.con-med.ru

Директор: Т.Л. Скоробогат

tatiana@con-med.ru

Менеджер по работе с ключевыми

клиентами: Н.А. Зуева

nelly@con-med.ru

Директор по рекламе: Н.М. Сурова

Менеджеры по рекламе: Т.А. Романовская,

С.Ю. Шульгина, Е.Д. Кандина, А.С. Барина

Менеджер по работе с подписчиками:

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

E-mail: subscribe@con-med.ru



MEDIAMEDICA

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ**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)

Захарова И.Н.,

профессор, д.м.н. (Москва)

Irina N. Zakharova,

prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Маев И.В.,

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

Igor V. Maev,

prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Поддубная И.В.,

академик 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)

Смулевич А.Б.,

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

Anatoly B. Smulevich,

prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Чазова И.Е.,

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

Irina E. Chazova,

prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Шестакова М.В.,

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

Marina V. Shestakova,

prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**ИНФЕКЦИИ и АНТИМИКРОБНАЯ ТЕРАПИЯ
(INFECTIOIN and ANTIMICROBIAL THERAPY)**

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

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

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

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

**КАРДИОЛОГИЯ
(CARDIOLOGY)**

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

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

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

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

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

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

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

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

**КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ
(CLINICAL PHARMACOLOGY)**

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

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

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

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

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

ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА (RADIOLOGY)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

НЕФРОЛОГИЯ (NEPHROLOGY)

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

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

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ (OTORHINOLARYNGOLOGY)

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

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

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

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

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

ПЕДИАТРИЯ и ДЕТСКАЯ ХИРУРГИЯ (PEDIATRICS and PEDIATRIC SURGERY)

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

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

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

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

Диас Х.А., профессор, д.м.н. (Порто)
Jorge Amil Dias, MD (Porto, Portugal)

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

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

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

Никитина И.Л., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Irina L. Nikitina, prof., MD, PhD
(St. Petersburg, Russia)

Плудовский П., профессор, д.м.н. (Варшава)
Pludowski Pawel, MD, PhD (Warsaw, Poland)

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

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

Савино Ф., профессор, д.м.н. (Турин, Италия)
Francesco Savino, MD, PhD (Torino, Italy)

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

Таранушенко Т.Е., профессор, д.м.н. (Красноярск)
Tatyana E. Taranushenko, MD, PhD
(Krasnoyarsk, Russia)

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

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

Шуматова Т.А., профессор, д.м.н.
(Владивосток)
Tatyana A. Shumatova, MD, PhD
(Vladivostok, Russia)

ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ БОЛЕЗНИ (OCCUPATIONAL MEDICINE)

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

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ и ФТИЗИАТРИЯ (PULMONOLOGY and PHTHISIOLOGY)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

РЕВМАТОЛОГИЯ (RHEUMATOLOGY)

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

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

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

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

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

УРОЛОГИЯ (UROLOGY)

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

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

Кривобородов Г.Г., профессор, д.м.н. (Москва)
Grigori G. Krivoborodov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

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

Пушкарь Д.Ю., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н.
(Москва)
Dmitrii Yu. Pushkar, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ХИРУРГИЯ (SURGERY)

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

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

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

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

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

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

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

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ (ENDOCRINOLOGY)

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

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

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

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

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

Петунина Н.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Petunina N.A. prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

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

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

Содержание

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

Хроническая обструктивная болезнь легких: проблемные вопросы клинической эпидемиологии, факторов риска и базисной терапии (обзор литературы) И.В.Лещенко, И.И.Баранова	8
--	---

VIII Международная конференция Всемирной ассоциации по саркоидозу и другим гранулематозным заболеваниям легких: современное понимание саркоидоза И.Ю.Визель, А.А.Визель	19
---	----

Бронхиальная обструкция у детей дошкольного возраста Н.А.Геппе, Н.Г.Колосова	25
--	----

Биологическая терапия бронхиальной астмы: настоящее и будущее Н.М.Ненашева	30
--	----

Пневмокониоз в практике лечащего врача О.С.Васильева, Н.Ю.Кравченко	39
---	----

Оценка эффективности применения биорегуляционных препаратов в комплексном лечении хронической обструктивной болезни легких Л.Ю.Долинина	46
---	----

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ

Обоснование патогенетических аспектов и клинического применения топических деконгестантов Г.С.Мальцева, М.А.Будковая	49
--	----

Противоречивые аспекты современных представлений о проблеме хронического тонзиллита С.Я.Косяков, И.Б.Анготоева, Д.П.Поляков, А.А.Мулдашева	55
--	----

Что выбрать – антисептик или нестероидный противовоспалительный препарат для лечения боли в горле? С.А.Карпищенко, О.М.Колесникова, М.Е.Малкова	59
---	----

Современные схемы лечения пациентов с острым бактериальным риносинуситом М.А.Эдже, А.Ю.Овчинников, Е.М.Хон	63
--	----

Значимость местных противовоспалительных препаратов в стартовой терапии боли в горле О.А.Егорова	67
--	----

СОБЫТИЯ

XXVI Национальный конгресс по болезням органов дыхания	73
---	----

СПИД. Правда, которую должен знать каждый	80
--	----

СЕЗОННЫЕ ИНФЕКЦИИ

Этиотропная терапия гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций у детей А.Л.Заплатников, Е.И.Бурцева, А.А.Гирина, Н.А.Коровина, Е.С.Кириллова, Е.Л.Феодоритова, И.В.Леписева, В.И.Свинцицкая	83
--	----

ПРОФИЛАКТИКА И РЕАБИЛИТАЦИЯ

Создание региональных программ вакцинопрофилактики пациентов с хронической обструктивной болезнью легких на основе комплексного анализа эффективности вакцинации Г.Л.Игнатова, В.Н.Антонов	88
--	----

Реабилитация на Южном берегу Крыма. Актуально ли сегодня? Л.Ш.Дудченко, С.Н.Беляева, Л.П.Шубина, М.Е.Пирогова, Г.Г.Масликова, С.И.Ковальчук	92
---	----

Иммуномодуляция как стратегия профилактики и лечения респираторных инфекций В.А.Булгакова, И.И.Балаболкин, А.С.Игнатова	96
---	----

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Эффективность и безопасность препарата Момат Рино (мометазона фураат в виде спрея назального дозированного) у взрослых пациентов с круглогодичным аллергическим ринитом: результаты рандомизированного открытого мультицентрового клинического исследования Н.М.Ненашева, Н.И.Ильина, Н.Г.Бердникова	102
--	-----

ВОПРОСЫ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ

Оценка влияния биорегуляционных препаратов на качество жизни больных бронхиальной астмой Л.Ю.Долинина	110
---	-----

Contents

PULMONOLOGY

Chronic obstructive pulmonary disease: clinical issues, epidemiology, risk factors and the basic therapy (review)

I.V. Leshchenko, I.I. Baranova

8

VIII International Conference of the World Association of Sarcoidosis and other granulomatous lung diseases: current understanding of sarcoidosis

I.Yu. VizeI, A.A. VizeI

19

Bronchial obstruction in children of preschool age

N.A. Geppe, N.G. Kolosova

25

Biological therapy of asthma: present and future

N.M. Nenasheva

30

Pneumoconiosis in the practice of the attending physician

O.S. Vasileva, N.Yu. Kravchenko

39

Evaluating the effectiveness of bioregulatory drugs in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease

L.Yu. Dolinina

46

OTORHINOLARYNGOLOGY

Substantiation of pathogenetic aspects and clinical application of topical decongestants

G.S. Maltseva, M.A. Budkovaya

49

Controversial aspects of modern ideas about the problem of chronic tonsillitis

S.Ya. Kosyakov, I.B. Angotoeva, D.P. Polyakov, A.A. Muldasheva

55

What to choose – an antiseptic or nonsteroidal anti-inflammatory drug for the treatment of sore throat?

S.A. Karpishchenko, O.M. Kolesnikova, M.E. Malkova

59

Current treatment regimens for patients with acute bacterial rhinosinusitis

M.A. Edzhe, A.Yu. Ovchinnikov, E.M. Khon

63

The importance of local anti-inflammatory drugs in the initial treatment of sore throat

O.A. Egorova

67

DEVELOPMENTS

XXVI National Congress on Respiratory Diseases

73

AIDS: the truth everyone must know

80

SEASONAL INFECTION

Causal therapy of influenza and other acute respiratory viral infections in children

A.L. Zaplatnikov, E.I. Burtseva, A.A. Girina, N.A. Korovina, E.S. Kirillova, E.L. Feodoritova, I.V. Lepiseva, V.I. Svintsitskaia

83

PREVENTION AND REHABILITATION

The establishment of regional programs of vaccination of patients with chronic obstructive pulmonary disease on the basis of a comprehensive analysis of the effectiveness of vaccination

G.L. Ignatova, V.N. Antonov

88

Rehabilitation on the Southern coast of the Crimea. Whether it is actual today?

L.Sh. Dudchenko, S.N. Belyaeva, L.P. Shubina, M.E. Pirogova, G.G. Maslikova, S.I. Kovalchuk

92

Immunomodulation as a strategy for the prevention and treatment of respiratory infections

V.A. Bulgakova, I.I. Balabolkin, A.S. Ignatova

96

RESEARCH RESULTS

Efficacy and safety of Momate Rhino

(mometasone furoate nasal spray in the form of a metered)

in adult patients with perennial allergic rhinitis: a randomized multicentre open clinical study

N.M. Nenasheva, N.I. Ilina, N.G. Berdnikova

102

QUESTIONS OF QUALITY OF LIFE

Assessing the impact of bioregulatory drugs on quality of life of patients with bronchial asthma

L.Yu. Dolinina

110

Хроническая обструктивная болезнь легких: проблемные вопросы клинической эпидемиологии, факторов риска и базисной терапии (обзор литературы)

И.В.Лещенко[✉], И.И.Баранова

ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет Минздрава России. 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; ООО Медицинское объединение «Новая больница». 620109, Россия, Екатеринбург, ул. Заводская, д. 29

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – серьезная медицинская проблема. По данным исследования Global Alliance Against Chronic Respiratory Diseases (GARD), распространенность ХОБЛ в популяции 15,3%. Установлены внешние и внутренние факторы риска ХОБЛ. Для пациентов с ХОБЛ существенным является влияние болезни на их повседневную деятельность, так как болезнь часто сопровождается одним или более сопутствующими заболеваниями и/или системными эффектами. Повышенные маркеры воспаления значимо ассоциируются с повышением смертности от любых причин среди больных ХОБЛ, а увеличение физической активности снижает уровень системного воспаления. Отмечается, что значение пищевых волокон также может быть связано с их противовоспалительным и антиоксидантным действием. В статье подчеркивается, что клинические фенотипы ХОБЛ могут быть сложносоставными, поскольку могут меняться под влиянием терапии и/или вследствие обычного течения заболевания. При выраженных симптомах ХОБЛ стартовая терапия должна состоять из длительно действующих β_2 -агонистов и М-холинolitikов. Вопрос о дополнительном назначении ингаляционных глюкокортикостероидов и ингибиторов фосфодиэстеразы-4 решается в зависимости от особенностей дальнейшего течения ХОБЛ.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, эпидемиология, факторы риска, базисная терапия.

[✉]leshchenkoiv@mail.ru

Для цитирования: Лещенко И.В., Баранова И.И. Хроническая обструктивная болезнь легких: проблемные вопросы клинической эпидемиологии, факторов риска и базисной терапии (обзор литературы). Consilium Medicum. 2016; 18 (11): 8–18.

Chronic obstructive pulmonary disease: clinucal issues, epidemiology, risk factors and the basic therapy (review)

I.V. Leshchenko[✉], I.I. Baranova

Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 620028, Russian Federation, Yekaterinburg, ul. Repina, d. 3; Medical Association «Novaya Bolnitsa». 620109, Russian Federation, Yekaterinburg, ul. Zavodskaja, d. 29

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a serious medical problem. Based on the research Global Alliance Against Chronic Respiratory Diseases (GARD), the prevalence of COPD in the population to 15.3%. Installed external and internal risk factors of COPD. For patients, COPD is a significant impact of the disease on their daily activities and is often accompanied by one or more concomitant diseases and/or systemic effects. Elevated inflammatory markers significantly associated with increased all-cause mortality among COPD patients, and increased physical activity reduces systemic inflammation. It is noted that the value of dietary fiber may also be related to their anti-inflammatory and antioxidant effects. The article emphasizes that the clinical phenotypes of COPD can be a composite, because they can change under the influence of therapy and/or as a result of the usual course of the disease. At the expressed symptoms of COPD starting treatment should be their long-acting beta-2-agonists and M-holinolytics. The issue of supplemental inhaled corticosteroids and phosphodiesterase-4 inhibitors is solved according to the features of the further course of COPD.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, epidemiology, risk factors, basic therapy.

[✉]leshchenkoiv@mail.ru

For citation: Leshchenko I.V., Baranova I.I. Chronic obstructive pulmonary disease: clinucal issues, epidemiology, risk factors and the basic therapy (review). Consilium Medicum. 2016; 18 (11): 8–18.

Проблемные вопросы эпидемиологии хронической обструктивной болезни легких

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – серьезная медицинская проблема, поскольку является третьей причиной смертности после сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и инсультов в мире [1, 2]. В исследованиях показано, что при диагностике ХОБЛ на основании данных спирометрии от 5 до 15% взрослого населения в индустриальных странах страдают этим заболеванием [3]. Основным фактором, вызывающим ХОБЛ, является табачный дым (в результате потребления табака или вдыхания вторичного табачного дыма). Ввиду высокой распространенности табакокурения среди населения ожидалось, что к 2020 г. ХОБЛ займет пятое место среди смертоносных заболеваний [3]. За 15 лет многое сделано для профилактики и уменьшения бремени тяжелых последствий болезни. Благодаря деятельности Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в 2003 г. государства – члены ВОЗ приняли рамочную конвенцию по борьбе против табака с целью защиты миллиардов людей от вредного воздействия табачного дыма. В России в 2013 г. утвержден «антитабачный» закон, ограничивающий употребление табака населением. Тем не менее, по данным исследований 2010 г., ХОБЛ к 2030 г. займет третье место по причине смертности среди всех заболеваний после сердечно-сосудистой патологии и cerebro-

васкулярных болезней, унося каждый год 3 млн человеческих жизней [1]. По результатам 20-летнего обсервационного исследования смертность среди женщин, связанная с ХОБЛ, увеличилась более чем в 2 раза [4], а расходы средств на лечение обострений заболевания увеличились с 50 до 75% от общей стоимости ХОБЛ [5].

В 2010–2011 г. в России выполнено исследование Global Alliance Against Chronic Respiratory Diseases, целью которого было выявление распространенности хронических респираторных симптомов и факторов их развития у жителей Российской Федерации. Анкетирование проводилось в 12 регионах страны среди 7164 жителей [6, 7]. Использовался стандартизованный опросник для оценки респираторных симптомов. Средний возраст опрошенных составил 43,4 года, из них 57,2% были женщины. По полученным результатам и на основании спирометрических данных ХОБЛ зарегистрирована у 21,8% респондентов. Диагноз был установлен согласно критериям диагностики ХОБЛ как отношение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁)/форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) < 0,7 после ингаляции короткодействующего бронходилататора. Это исследование, несомненно, имеет большое значение в изучении распространенности ХОБЛ, так как является первым в РФ статистическим популяционным эпидемиологическим исследованием в репрезентативной

Таблица 1. Классификация факторов риска ХОБЛ в зависимости от их значимости

Вероятность значения факторов	Внешние факторы	Внутренние факторы
Установленная	Курение. Профессиональные вредности (кадмий, кремний)	Дефицит α_1 -антитрипсина
Высокая	Загрязнение окружающего воздуха (особенно SO ₂ , NO ₂ , O ₃). Другие профессиональные вредности. Бедность, низкое социально-экономическое положение. Пассивное курение в детском возрасте	Недоношенность. Высокий уровень иммуноглобулина E. Бронхиальная гиперреактивность. Семейный характер заболевания
Возможная	Аденовирусная инфекция. Дефицит витамина C	Генетическая предрасположенность – группа крови A (II), отсутствие иммуноглобулина A

выборке с использованием стандартизированной методологии. Распространенность ХОБЛ с респираторными симптомами в общей исследуемой популяции на основе экстраполяции данных составила 15,3% [6, 7]. При оценке данных масштабных международных эпидемиологических исследований Burden of Obstructive Lung Disease (BOLD) и Proyecto Latinoamericano de Investigación en Obstrucción Pulmonar (PLATINO) можно сделать вывод, что сегодня в мире насчитывается приблизительно 600 млн больных ХОБЛ [8, 9].

Распространенность и экономическое бремя ХОБЛ достаточно высоки, при этом болезнь часто выявляется на поздних стадиях, лечение назначается несвоевременно, его эффективность недостаточная. Почему так происходит и как это изменить? Согласно международным и национальным рекомендациям диагностика ХОБЛ основана на симптомах заболевания, анамнестических сведениях о безусловных факторах риска (курение и профессиональные вредности) и определении спирометрических показателей [10–12]. При этом существует альтернативное мнение, что критерием ХОБЛ должен быть не модифицированный индекс Тиффно $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 0,7$, а Lower limit of normal (LLN) – нижняя граница нормальных значений $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ [13, 14]. Нормальные показатели функции внешнего дыхания (ФВД) – это значения, которые встречаются у 95% здоровых людей в популяции. Авторы предлагают считать критерием ХОБЛ $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ ниже LLN, поскольку в обратном случае происходят недооценка заболеваемости в молодом возрасте и переоценка в возрасте старше 45 лет, при этом у здоровых лиц старше 80 лет в 75–80% случаев определяется ложноположительный результат [14, 15]. Таким образом, порог $ОФВ_1/ФЖЕЛ$, который нужно использовать для подтверждения ограничения воздушного потока, неоспоримый. К настоящему времени нет данных по сравнению проявлений заболевания у пациентов, которым диагноз ХОБЛ установлен на основании $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 0,7$ и $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ ниже LLN. Не совсем ясно, насколько эффективна спирометрическая диагностика в молодом возрасте (например, до 40 лет) у больных с симптомами ХОБЛ для своевременного установления диагноза [16]. Для получения сравнимых данных в эпидемиологических исследованиях о распространенности заболевания в разных странах и регионах, заболеваемости и тех негативных последствиях, которые связаны с ХОБЛ, важно изучить другие факторы риска развития ХОБЛ, их степень влияния на прогрессирование болезни.

ХОБЛ и качество жизни

Мы ориентируемся на спирометрические показатели при постановке диагноза ХОБЛ, но пациенты с ХОБЛ значительно отличаются друг от друга, несмотря на схожие значения $ОФВ_1$ и $ФЖЕЛ$, поэтому сформировалось устойчивое мнение, что очень важны пациент-ориентированные параметры – это симптомы, частота и тяжесть обострений, переносимость физических нагрузок, качество жизни, связанное со здоровьем (КЖСЗ), общее состояние здоровья [17]. Не всегда имеется корреляция между динамикой $ОФВ_1$ и одышкой, физической выносливостью или

КЖСЗ, поскольку на одышку могут оказывать влияние другие факторы, например динамическая гиперинфляция легких или депрессия, повышенная тревожность [18]. Пациент-ориентированные показатели при ХОБЛ важно учитывать при оценке эффективности терапии, они более чувствительны в сравнении со спирометрическими параметрами. Функциональный статус характеризует объем повседневной деятельности больного. Из-за одышки пациенты с ХОБЛ ограничены в некоторых видах своих ежедневных дел, которые они хотели бы осуществлять, при этом больные по-разному оценивают свое здоровье и благополучие [19]. К настоящему моменту имеются стандартизированные методы оценки данных параметров. Создано множество опросников для объективной характеристики состояния здоровья и КЖСЗ больных ХОБЛ. Существуют опросники, оценивающие состояние здоровья в целом без связи с конкретным заболеванием, например опросник Short-Form Health Survey-36 (SF-36) [20], который характеризует физическое и ментальное состояние пациента и выявляет нарушения в данных сферах. Другие опросники валидизированы специально для больных с респираторными заболеваниями и конкретно с ХОБЛ. Наиболее известен респираторный вопросник Госпиталя святого Георгия (St. George Respiratory Questionnaire, SGRQ). Есть и другие, например, вопросник хронических респираторных заболеваний (Chronic Respiratory Questionnaire, CRQ) [20], вопросник КЖ при респираторных заболеваниях (Quality of Life for Respiratory Illness Questionnaire, QoL-RIQ), последний также применяется у пациентов с бронхиальной астмой (БА) [21]. Особое значение имеют опросники для количественной оценки одышки у больных ХОБЛ как при повседневной деятельности, так и при физической нагрузке. Наиболее распространенной является модифицированная шкала одышки Медицинского исследовательского совета (Medical Research Council Dyspnea Scale – mMRC), исходного индекса одышки, транзитного индекса одышки [22]. Однако шкала одышки mMRC нечувствительна при оценке эффективности фармакотерапии по изменению одышки [23], так как имеет большие интервалы между уровнями шкалы и не отражает минимальные изменения одышки. Для оценки одышки при физической нагрузке используется 10-балльная шкала Борга и визуальная аналоговая шкала, в которых словесным описаниям одышки соответствуют цифровые значения [24].

Если для врача постановка диагноза ХОБЛ связана с анализом клинико-лабораторных показателей, то для пациентов наиболее существенным является влияние болезни на их повседневную деятельность, при этом использование шкал одышки и опросников для оценки КЖ направлено на индивидуальный подход к оценке функционального статуса больного.

Факторы риска ХОБЛ

ХОБЛ характеризуется персистирующим ограничением скорости воздушного потока, которое обычно прогрессирует и связано с выраженным хроническим воспалительным ответом дыхательных путей на действие патогенных

Таблица 2. Гены-кандидаты ХОБЛ и их потенциальные функциональные механизмы

Ген 1	Локус	Функциональные исследования
<i>CHRNA3/5</i>	15q25	Отвечает за формирование никотиновой зависимости. Активируется воздействием табака
<i>IREB2</i>	15q25	Широко представлен в пораженной ХОБЛ ткани легкого. Повреждение приводит к клеточной дисфункции
<i>HHIP</i>	4q31	Экспрессия снижена в пораженной ХОБЛ ткани легкого. Участвует в регуляции внеклеточного матрикса и активации лимфоцитов
<i>FAM13A</i>	4q22	Активирует сигнальный путь Wnt
		Akt регулирует цитоплазматическую секвестрацию FAM13A
<i>AGER</i>	6p21	Ухудшает альвеолярный морфогенез
		Увеличивает альвеолярный апоптоз
		Дестабилизирует альвеолы

Примечание. *CHRNA3/5* – холинергический никотиновый рецептор α3/5, *IREB2* – регулирующий железосвязывающий протеин 2, *HHIP* – hedgehog-взаимодействующий белок, *FAM13A* – семейство с гомологической схожестью 13, member A, *AGER* – рецептор конечного продукта полного гликозилирования.

частиц или газов [10]. Своевременное назначение лечения и предотвращение прогрессирования болезни связано с четким пониманием факторов риска данного заболевания. В табл. 1 приведена классификация факторов риска ХОБЛ в зависимости от их значимости [10].

Табачный дым считается наиболее распространенным фактором риска развития ХОБЛ [25], но все большее признание получают другие факторы (например, органическое топливо или недостаток α₁-антитрипсина). Например, авторами установлено, что от 25% до 45% пациентов с установленным диагнозом ХОБЛ никогда не курили [26]. В течение 10–20 лет среди населения отмечается уменьшение табакокурения, а заболеваемость и смертность при ХОБЛ продолжают увеличиваться. В 2009 г. проводилось популяционное кросс-секционное исследование по изучению распространенности ХОБЛ среди 1506 некурящих жителей городов и сельской местности в странах Юго-Восточной Азии (Вьетнам, Индонезия). Было показано, что у некурящих лиц ХОБЛ встречается в 6,9% случаев, причем распространенность среди мужчин в 3 раза выше. При сравнении городского населения Вьетнама и Индонезии в первом случае ХОБЛ среди некурящих выявляется в 2 раза чаще.

Влияние генетической патологии на развитие ХОБЛ

В исследованиях установлено, что генетическая патология, связанная с недостатком α₁-антитрипсина у пациентов, способствует развитию ХОБЛ, эта группа больных составляет всего лишь 1% среди всех заболевших ХОБЛ [27]. Гипотеза о роли генетических факторов в развитии ХОБЛ изучается на протяжении последних 10 лет [28]. В доказательство данной гипотезы выявлено несколько комбинаций генов, связанных с риском развития ХОБЛ в разных популяциях [29].

В табл. 2 представлены гены-кандидаты для ХОБЛ и их потенциальные функциональные механизмы в патогенезе ХОБЛ [30].

В двухэтапном исследовании «случай–контроль» оценивалась взаимосвязь между генетическими комбинациями кодирующих областей кластера никотиновых холинергических рецепторных генов (*CHRNA3-CHRNA5-CHRN4*) и риском ХОБЛ в Китае. В исследовании идентифицировали один генетический вариант (Ser140Gly of *CHRN4*) и валидировали два уже выявленные ранее (Tyr215Tyr of *CHRNA3* и Asp398Asn of *CHRNA5*), показав, что эти генетические комбинации повышают риск развития ХОБЛ в данной популяции [31]. Количество генотипов повышенного риска ХОБЛ было связано с дозозависимым риском и коррелировало с низкой функцией легких. N.Horiga и соавт. провели метаанализ, который оценивал корреляцию между генами витамин D-связывающего белка и риском развития ХОБЛ. Получилось, что GC-1F-аллель витамин D-связывающего белка повышает риск ХОБЛ при рецессивном положении [32].

При сравнении с GC-1S, GC1F-аллель и GC-2-аллель ассоциировались с риском ХОБЛ; при сравнении с 1S–1S-генотипом, 1F–1F-генотип также показал повышенный риск развития ХОБЛ.

Еще в одном исследовании популяции острова Тайвань анализировалось, какие варианты генов, отвечающих за сурфактантный протеин D (SP-D), связаны с манифестацией ХОБЛ и ее исходами. По полученным данным, уровень SP-D имел значимую взаимосвязь с исходным уровнем ограничения воздушного потока и частотой обострений за период наблюдения (не менее 3 лет). Ассоциативный анализ гаплотипов показал, что гаплотип G-G-C-A SFTPD-гена свидетельствует о низком риске ХОБЛ [33]. Протеин 5 A1330V в генотипе пациентов с ХОБЛ, связанный с рецепторами липопротеинов низкой плотности, также отвечает за развитие остеопороза в общей популяции. S.Chubachi и соавт. провели исследование в Японии и обнаружили, что генетическое влияние полиморфизма протеина липопротеиновых рецепторов 5 A1330V на минеральную плотность костей у больных ХОБЛ не зависит от степени эмфиземы или других проявлений ХОБЛ [34].

Сопутствующие заболевания оказывают значительное влияние на течение ХОБЛ. N.Negewo и соавт. [35] в своем обзоре исследований ХОБЛ и сопутствующих заболеваний сделали вывод, что необходимо более четкое понимание, как коморбидные заболевания проявляются клинически при сочетании с ХОБЛ, какие из них требуют более точной оценки, как их количественно оценивать и практически контролировать. Также важно понимать патогенетические механизмы, связывающие ХОБЛ и сопутствующие заболевания, для улучшения качества лечения пациентов и снижения затрат [35].

ХОБЛ часто сопровождается одним или более сопутствующими заболеваниями и/или системными эффектами. Некоторые авторы предлагают считать ХОБЛ легочным компонентом общего многофакторного заболевания, которое характеризуется хронической сопутствующей патологией (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца – ИБС, хроническая сердечная недостаточность, рак легкого, остеопороз, депрессия) и системными эффектами, такими как потеря массы тела, мышечная слабость, которые нельзя полностью объяснить старением или другими общими факторами риска, такими как курение, диета, низкая физическая активность, стиль жизни [36–38]. Хронические сопутствующие заболевания вносят значительный вклад в клинические проявления тяжести ХОБЛ, поскольку они часто влияют на пациент-ориентированные показатели. ИБС – распространенная патология, которая ухудшает общее самочувствие и функциональные возможности пациентов с ХОБЛ, повышает риск более длительных обострений, влияет на выраженность одышки [39] и снижает выживаемость больных ХОБЛ [40].

ХОБЛ также ассоциируется с более частой заболеваемостью раком легкого [41]. Также при ХОБЛ чаще встречается сахарный диабет (СД), гипертензия и другие сердечно-сосудистые заболевания. В исследовании TOWARDS a Revolution in COPD Health (TORCH), в котором принимали участие пациенты со среднетяжелым и тяжелым ограничением воздушного потока, было показано, что среди причин смертности больных ХОБЛ 26% составляют сердечно-сосудистые заболевания, 21% – рак легкого, и лишь 35% смертей связаны непосредственно с ХОБЛ [42]. Среди пациентов с ограничением воздушного потока легкой степени тяжести рак легкого является причиной смерти в 50% случаев, а заболевания сердечно-сосудистой системы – в 20% [42].

Результаты исследований последних лет свидетельствуют, что некоторые сопутствующие заболевания можно рассматривать в совокупности с ХОБЛ, поскольку они потенциально имеют общие патофизиологические механизмы развития [43]. Также многие исследования показывают, что острые проявления респираторных симптомов у больных ХОБЛ могут быть вызваны внелегочными механизмами и обострением хронических сопутствующих заболеваний, например артериальной гипертензией, острой сердечной недостаточностью, фибрилляцией предсердий и тромбозом легочной артерии [44]. И, наоборот, обострение ХОБЛ повышает риск сердечно-сосудистых событий [45]. Несмотря на то что острые респираторные симптомы чаще возникают у больных ХОБЛ, они также являются довольно часто у курильщиков, которые не страдают этим заболеванием, поэтому можно предположить, что они не являются специфичными для ХОБЛ [46, 47]. Среди пациентов с ХОБЛ распространенность синдрома обструктивного апноэ-гипопноэ сна такая же, как в общей популяции. Сочетание ХОБЛ и синдрома обструктивного апноэ-гипопноэ сна – прогностически неблагоприятный признак для течения ХОБЛ. Наряду с базисным лечением эффективной является CPAP-терапия, которая позволяет снизить смертность в этой группе больных [48]. Конечно, при оценке распространенности ХОБЛ важно обращать внимание на наличие сопутствующей патологии у пациентов с ХОБЛ, ответ на лечение в разных группах больных. Из сопутствующих заболеваний при ХОБЛ часто встречается гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ). В исследовании Copenhagen City Heart Study проводилось наблюдение за пациентами в течение 5 лет, и было показано, что имеется взаимосвязь между ГЭРБ и повышенным риском обострений ХОБЛ, требующих медикаментозных вмешательств, но это касалось только тех больных, которые использовали антациды нерегулярно. Для оценки влияния регулярной терапии ГЭРБ на течение ХОБЛ требуются дополнительные исследования [49].

Дефицит витамина D

Среди механизмов снижения показателей ФВД у курящих лиц рассматривается дефицит витамина D, который обладает иммуномодулирующими и противовоспалительными эффектами, подавляемыми действием сигаретного дыма. Еще в 1995 г. в журнале «Thorax» публиковались данные исследования, проведенного в Ноттингеме, где приняли участие 2633 человека от 18 до 70 лет. Было выявлено, что употребление витамина D в суточной дозе 40,2 мг имеет положительную корреляцию с увеличением ОФВ₁ на 25 мл и ФЖЕЛ на 23 мл [50]. В 20-летнем исследовании продемонстрировано, что функция легких у курящих лиц с недостатком витамина D снижается быстрее, чем у лиц с нормальным уровнем содержания витамина D [51]. В другом исследовании показано высокое распространение дефицита витамина D – 66% в популяции курящих, страдающих ХОБЛ [52]. Более того, у больных с дефицитом витамина D имеется тенденция к снижению физической активности [53].

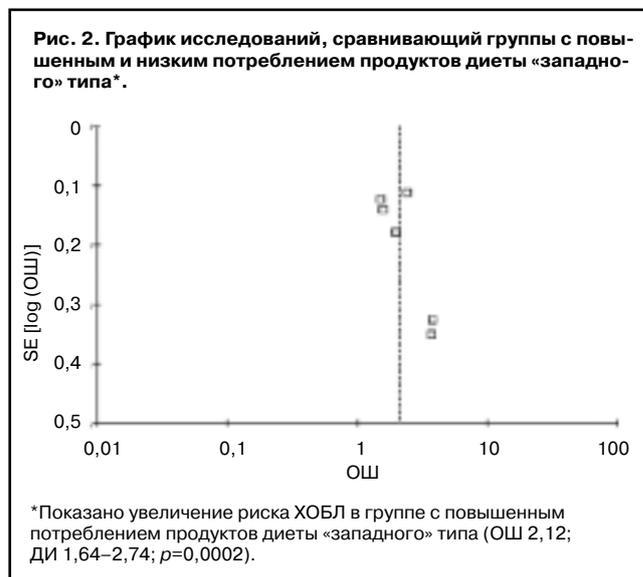
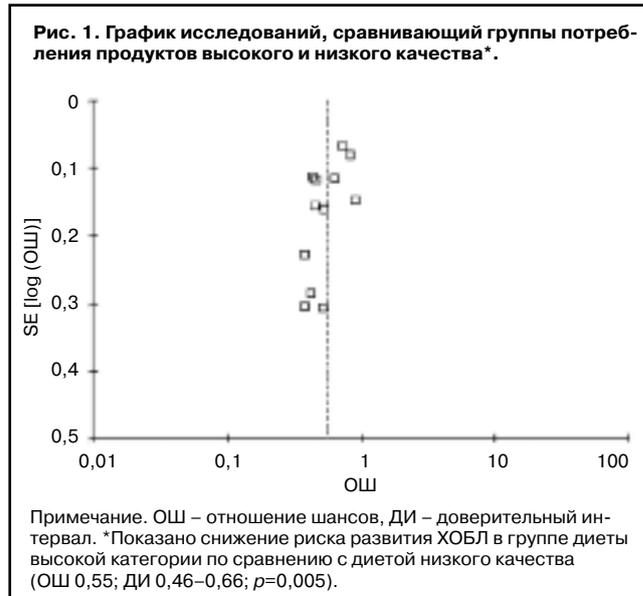
Остается неясным, как влияет применение витамина D у таких пациентов на течение болезни, что требует дальнейшего изучения.

ХОБЛ и системное воспаление

В настоящее время существует необходимость выявления надежных биомаркеров ХОБЛ, не требующих инвазивных вмешательств. Пациенты с обструктивными изменениями легочной функции, особенно с тяжелыми и среднетяжелыми нарушениями, имеют более высокий уровень лейкоцитов, фибриногена и С-реактивного белка в крови в сравнении со здоровыми лицами. Эти данные получены при изучении 1144 взрослых 40–79 лет в США. Более того, количество повышенных маркеров воспаления значимо ассоциировалось с повышением смертности от любых причин среди взрослых с обструктивными изменениями ФВД [54]. Для определения различных фенотипов и применения целевой терапии O.Eltboli и соавт. [55] провели одноцентровое наблюдательное исследование в Великобритании. В нем приняли участие 20 пациентов с ХОБЛ – это больные, которые перенесли резекцию легкого по поводу подтвержденного или подозреваемого рака легкого. При цитологическом исследовании было определено, что эозинофилия в периферической крови связана с эозинофилией подслизистого слоя бронхов и ремоделированием дыхательных путей, таким образом эозинофилия периферической крови является потенциально удобным для применения на практике биомаркером для назначения терапии при ХОБЛ. Результаты сравнивались с контрольной группой. В Японии проведено исследование, свидетельствующее, что у пациентов с ХОБЛ 8-недельные тренировки вызывают значительное повышение уровня иризина в сыворотке крови. Иризин улучшает утилизацию глюкозы клетками, его содержание в крови повышается при физических нагрузках, гормон открыт в 2012 г. [56]. Необходимы дальнейшие исследования для определения возможности использования иризина как биомаркера при ХОБЛ, также они нужны, чтобы оценить уровень воспалительных маркеров, который влияет на заболеваемость и смертность, это поможет определить риски разных нежелательных исходов у пациентов с ХОБЛ.

Роль физической активности в системном воспалении

У пациентов с ХОБЛ, даже при стабильных показателях ФВД, соответствующих диагнозу ХОБЛ легкой степени тяжести, повышен риск преждевременной смертности, они чаще госпитализируются в стационар по поводу обострений различных заболеваний и имеют более низкое КЖ из-за наличия заболевания в сравнении со здоровым контролем [57]. Многие больные на ранних стадиях болезни испытывают одышку при физической нагрузке [58], что частично объясняет снижение физической активности у этой категории пациентов. Популяция больных с легкими обструктивными нарушениями неоднородна, клинические проявления ХОБЛ в этой группе различны и зависят от причины и степени физиологических изменений, адаптивных возможностей дыхательной системы и поведенческой адаптации самого индивидуума (например, ограничение физической нагрузки). У больных с легкими обструктивными нарушениями при ХОБЛ различные физиологические механизмы способствуют развитию одышки: повышается сопротивление малых дыхательных путей, происходит раннее закрытие просвета бронхов, что приводит к нарушению вентиляции легких и газообмена, образованию воздушных ловушек, динамической гиперинфляции. Нарушения ФВД у больных ХОБЛ приводят к повышению интенсивности работы дыхательной мускулатуры и прогрессированию вентиляционных нарушений, одышки при нагрузках и снижению толерантности к нагрузкам [59]. Таким



образом, нарушение как вентиляции легких, так и механики дыхания может способствовать преждевременному «старению легких» и истощению физиологических возможностей организма при меньшей интенсивности нагрузок в сравнении со здоровым контролем [59]. Для того чтобы эффективно изменить объем физических нагрузок и увеличить ежедневную активность больного ХОБЛ, требуется изменение поведенческих привычек, т.е. необходимо разработать и внедрить программы физических тренировок под наблюдением специалиста.

Роль нутритивного статуса в системном воспалении

Известно, что дисбаланс между оксидантами и антиоксидантами играет существенную роль в патогенезе ХОБЛ, а сигаретный дым содержит оксиданты, которые, способствуя образованию свободных радикалов кислорода, повреждают клеточные липиды, протеины и нуклеиновые кислоты [60]. Свободные радикалы участвуют в патогенезе ХОБЛ благодаря своей способности индуцировать оксидативную инактивацию антипротеиназ, повреждать ткань, разрушать нейтрофилы и запускать синтез медиаторов воспаления. Установлено, что 15–20% курящих болеют ХОБЛ, и только разница в количестве употребляемых сигарет не может объяснить наблюдаемые международные различия в смертности от ХОБЛ [61]. В то время как инди-

Таблица 3. Медикаментозная терапия при стабильном течении ХОБЛ [79]

Группа больного ХОБЛ и характеристика	Рекомендуемый выбор препаратов 1-го ряда	Альтернативные препараты	Другие возможные группы препаратов как монотерапия и возможное дополнение к препаратам 1-ряда или альтернативным препаратам
Группа А Риск обострений низкий Симптомы не выражены, ОФВ ₁ ≥ 50% от должной и/или в течение года обострений менее 2, госпитализации не было	КДАХ по требованию КДБА по требованию	ДДАХ ДДБА КДБА и КДАХ	Теofilлин медленного высвобождения
Группа В Риск обострений низкий Симптомы выражены, ОФВ ₁ ≥ 50% от должной и/или в течение года обострений менее 2, госпитализации не было	ДДАХ ДДБА	ДДАХ и ДДБА	КДБА и/или КДАХ Теofilлин медленного высвобождения
Группа С Риск обострений высокий Симптомы не выражены, ОФВ ₁ < 50% от должной и/или в течение года обострений 2 и более или 1 и более госпитализация	ИГКС+ДДБА ДДАХ	ДДАХ и ДДБА ДДАХ и ингибитор ФДЭ-4 ДДБА и ингибитор ФДЭ-4	КДБА и/или КДАХ Теofilлин медленного высвобождения
Группа D Риск обострений высокий Симптомы выражены, ОФВ ₁ < 50% от должной и/или в течение года обострений 2 и более или 1 и более госпитализация	ИГКС+ДДБА и/или ДДАХ	ИГКС+ДДБА и ДДАХ ИГКС+ДДБА и ингибитор ФДЭ-4 ДДАХ и ДДБА ДДАХ и ингибитор ФДЭ-4	Карбоцистеин N-ацетилцистеин КДБА и/или КДАХ Теofilлин медленного высвобождения

Примечание. КДАХ – короткодействующие антихолинергетики, КДБА – короткодействующие β₂-агонисты, ДДАХ – длительно действующие антихолинергетики, ДДБА – длительно действующие β₂-агонисты, ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды, ФДЭ-4 – фосфодиэстераза-4.

видуальная восприимчивость у курильщиков почти наверняка имеет генетический компонент, недавние исследования установили защитные эффекты некоторых пищевых антиоксидантных витаминов и сопутствующих факторов.

В 2015 г. китайские ученые провели метаанализ эпидемиологических исследований, посвященных распространенности ХОБЛ, которые размещены в электронных базах MEDLINE и EBSCO с января 1990 по июнь 2015 г. В метаанализе акцент был сделан на такие ключевые слова, как «диета», «диетический паттерн», «диетические привычки», «пищевой паттерн», ХОБЛ. Авторы проанализировали 427 исследований, из них 13 соответствовали критериям включения в метаанализ, в которых содержались данные о взаимосвязи диетических паттернов питания и риска развития ХОБЛ. Показана взаимосвязь между диетическими особенностями и риском развития ХОБЛ. Результаты анализа данных исследований свидетельствуют, что «здоровая» диета способна снижать риск развития ХОБЛ. «Здоровая» диета заключается в употреблении большого количества овощей, фруктов, диетических волокон, рыбы, а употребление копченого и красного мяса, десертов, очищенного зерна является потенциальным риском развития ХОБЛ [62].

Взаимосвязь между паттерном «здоровой» диеты и ХОБЛ, отражающая результаты метаанализа с использованием модели случайной статистической выборки, представлена на рис. 1. Получены достоверные данные о снижении риска ХОБЛ при высокой приверженности здоровой пище в сравнении с категорией лиц, употребляющих здоровую пищу в минимальном объеме.

Так называемая нездоровая (западная) диета характеризуется высоким потреблением всех видов красного и/или обработанного мяса, очищенного зерна, сладостей, десертов и картофеля фри. Рис. 2 показывает взаимосвязь между паттерном «нездоровой» (западной) диеты и риском ХОБЛ. Риск развития ХОБЛ выше у лиц с максимальным употреблением «нездоровой» пищи в сравнении с группой минимального использования «западной» диеты.

Полученные данные свидетельствуют, что диетический паттерн является важным фактором профилактики развития ХОБЛ. Потенциальный защитный эффект овощей и

фруктов, возможно, связан с высокой концентрацией антиоксидантов (например, витаминов С, Е и других каротиноидов), а также витамина А [63]. В других исследованиях авторы предполагают, что витамин Е не только защищает полиненасыщенные жирные кислоты в клеточных мембранах от оксидативного повреждения, но и представляет основную антиоксидантную защиту мембран от повреждения [64]. При детальной оценке было показано, что большее употребление диетических волокон ассоциируется со снижением риска ХОБЛ [65].

Несмотря на то что механизм взаимосвязи между содержанием продуктов питания и риском ХОБЛ неясен, значение пищевых волокон может быть связано с их противовоспалительным и антиоксидантным действием [66]. Более ранние исследования предполагают, что употребление диетических волокон снижает уровень С-реактивного белка [67]. Кроме того, диетические волокна могут модулировать воспаление путем замедления всасывания глюкозы, снижая окисление липидов или повышая продукцию противовоспалительных цитокинов, оказывая влияние на формирование кишечной флоры [68]. Более того, некоторые исследования показали, что пищевые волокна, особенно водорастворимые (получаемые преимущественно из фруктов и овощей), также могут замедлить абсорбцию крахмала, при этом снижая сахарную нагрузку и, следовательно, предотвращая гиперинсулинемию [69], которая, в свою очередь, повышает риск развития ХОБЛ [70]. «Нездоровая» западная диета способствует повышению риска развития ХОБЛ. Такое заключение соответствует предыдущим данным, которые свидетельствуют, что употребление красного обработанного мяса связано с повышенным риском ХОБЛ [71]. Этому есть несколько возможных объяснений: во-первых, копченое или жареное мясо часто содержит большое количество нитратов, нитритов и нитрозаминов. Нитриты образуют реактивные нитрогенные соединения, которые могут усиливать воспалительный процесс в дыхательных путях и легочной паренхиме, вызывая повреждение ДНК, ингибируя митохондриальное дыхание, вызывая выработку нитротирозина и NO-зависимого оксидативного стресса, прогрессирование повреждения легочной функции [72]. Во-вторых, некоторые продукты

Таблица 4. Лекарственные препараты для длительной терапии больных ХОБЛ стабильного течения в соответствии с уровнями доказательности		
Класс препаратов	Применение препаратов (с уровнем доказательности)	Уровень доказательности и сила рекомендаций
ДДБД	Бронхолитические препараты являются основными средствами в лечении ХОБЛ. Ингаляционная терапия предпочтительнее	A, 1+
	Препараты назначаются либо «по потребности», либо систематически	A, 1++
	Преимущество отдается ДДБД	A, 1+
	Комбинации ДДБД повышают эффективность лечения, снижают риск побочных эффектов и оказывают большее влияние на ОФВ ₁ , чем каждый из препаратов в отдельности	B, 2++
ДДАХ	Тиотропия бромид, обладая 24-часовым действием, уменьшает частоту обострений и госпитализаций, улучшает симптомы и КЖ [80, 81], эффективность легочной реабилитации	A, 1++ B, 2++
	Гликопиррония бромид – продолжительность действия 24 ч, оказывает клинически значимый эффект на уровень ОФВ ₁ , снижает потребность в препаратах по потребности, позитивно оказывает влияние на гиперинфляцию и уменьшает риск развития обострений [82, 83]	B, 1+
	Аclidиния бромид – продолжительность действия 12 ч, показал значительное увеличение предозовой ОФВ ₁ , КЖ, снижение числа пациентов с обострением, потребовавшим госпитализации [84–86]	A, 1++
ДДБА	Формотерол и салметерол достоверно улучшают ОФВ ₁ и другие легочные объемы, КЖ, снижают выраженность симптомов и частоту обострений, не влияя на смертность и падение легочной функции	A, 1+
	Индакатерол позволяет значительно увеличить ОФВ ₁ , уменьшить выраженность одышки, частоту обострений и повысить КЖ [87]	A, 1++
ДДБА+ДДАХ	Тиотропий/олодатерол улучшает показатели ОФВ ₁ на протяжении 24 ч в большей степени, чем монотерапия тиотропием [88, 89]	B, 1+
	Гликопирроний/индакатерол характеризуется значительным приростом показателя through ОФВ, снижает уровень гиперинфляции, а также предотвращает развитие средних и тяжелых обострений ХОБЛ, в том числе по сравнению с салметеролом/флутиказоном [90–93]	B, 1+ C, 1+
	Умеклидиний/вилантерол улучшает показатели функции легких, одышки, КЖ и снижает уровень обострений ХОБЛ [94, 95]	A, 1+
	Аclidиний/формотерол уменьшает выраженность ночных и ранних утренних симптомов [96]	B, 1+
ИГКС	ИГКС положительно влияют на симптоматику заболевания, функцию легких, КЖ, уменьшают частоту обострений, не оказывая влияния на постепенное снижение ОФВ ₁ , не снижают общую смертность	A, 1+
Комбинации ИГКС с ДДБА	Комбинированная терапия ИГКС и ДДБА может снижать смертность у больных ХОБЛ	B, 2++
	Комбинированная терапия ИГКС и ДДБА повышает риск развития пневмонии, но не имеет других побочных явлений	A, 1+
	Флутиказон/вилантерол в отношении улучшения функции легких более эффективен, чем флутиказон/салметерол с более высоким риском развития пневмонии [97]	B, 1+ B, 1+
	Беклометазон/формотерол – для достижения сходных с другими комбинациями клинических улучшений требуется меньшая доза ИГКС [98]. Добавление к комбинации ДДБА с ИГКС тиотропия бромидом улучшает функцию легких, снижает уровень госпитализации по поводу ХОБЛ, улучшает КЖ, способно предотвратить повторные обострения [99]	A, 1+
	Добавление гликопиррония к ИГКС/ДДБА улучшает функцию легких и КЖ [100]	B, 1+
Ингибиторы ФДЭ-4	Рофлумиласт снижает частоту среднетяжелых и тяжелых обострений у пациентов с бронхитическим вариантом ХОБЛ тяжелого и крайне тяжелого течения и обострениями в анамнезе [101]	A, 1++
	Рофлумиласт снижает риск тяжелых обострений и госпитализаций у пациентов с ХОБЛ тяжелой степени тяжести, получающих как ИГКС/ДДБА, так и ИГКС/ДДБА+ДДАХ [102]	C, 1+
Метилксантин	При ХОБЛ теofilлин оказывает умеренный бронхолитический эффект по сравнению с плацебо	A, 1+
	Теofilлин в низких дозах уменьшает количество обострений у больных ХОБЛ, но не увеличивает постбронходилатационную функцию легких	B, 2++
Антиоксиданты	Препараты, такие как N-ацетилцистеин, способны проявлять антиоксидантные свойства и могут играть роль в лечении больных с повторяющимися обострениями ХОБЛ	B, 2++
	У пациентов с ХОБЛ, не получающих ингаляционные кортикостероиды, лечение карбоцистеином и N-ацетилцистеином может уменьшить число обострений [103, 104]	B, 2++

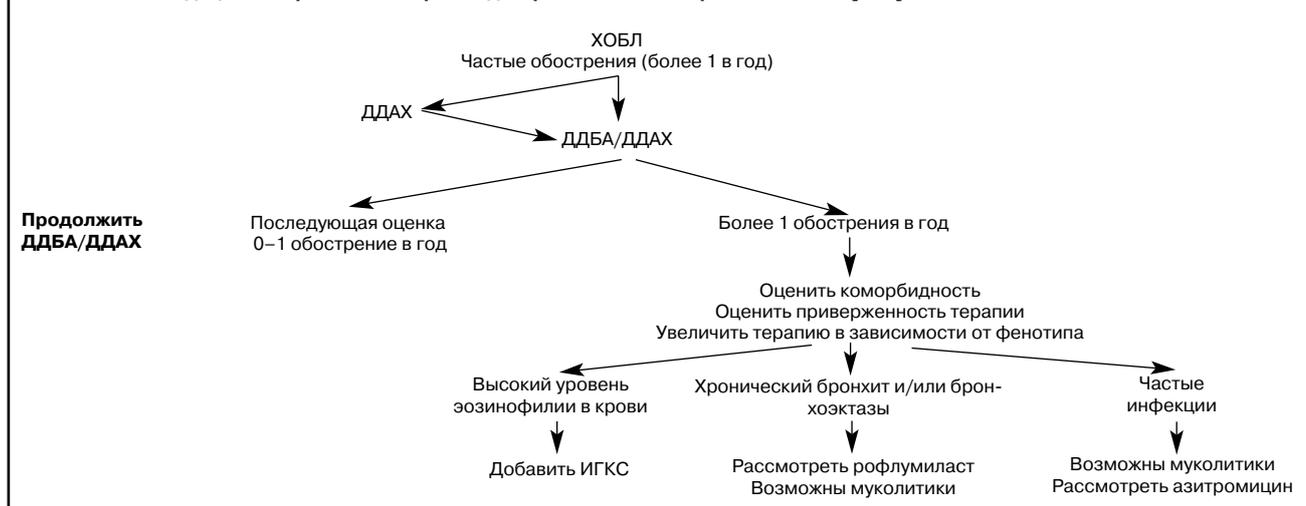
(такие как определенные зерновые или десерты) имеют высокий гликемический индекс. Предыдущие исследования показали, что гипергликемия связана с нарушением легочной функции, которая является основным критерием ХОБЛ [73]. Результаты исследований подчеркивают важность изменения диеты для первичной профилактики ХОБЛ. Сегодня быстро меняются привычки в питании во всем мире, хотя распространенность неинфекционных заболеваний, включая гипертоническую болезнь, СД – болезни, которые связаны с диетой, – быстро растет. Это дик-

тует необходимость дальнейших исследований зависимости неинфекционных заболеваний от различных паттернов питания.

Значение факторов риска ХОБЛ в формировании фенотипов

Влияют ли факторы риска развития ХОБЛ на формирование фенотипов болезни? В течение длительного времени было принято выделять всего два фенотипа среди больных с тяжелым/крайне тяжелым течением ХОБЛ: эмфизе-

Рис. 3. Рекомендации лекарственной терапии для фенотипа с обострениями ХОБЛ [109].

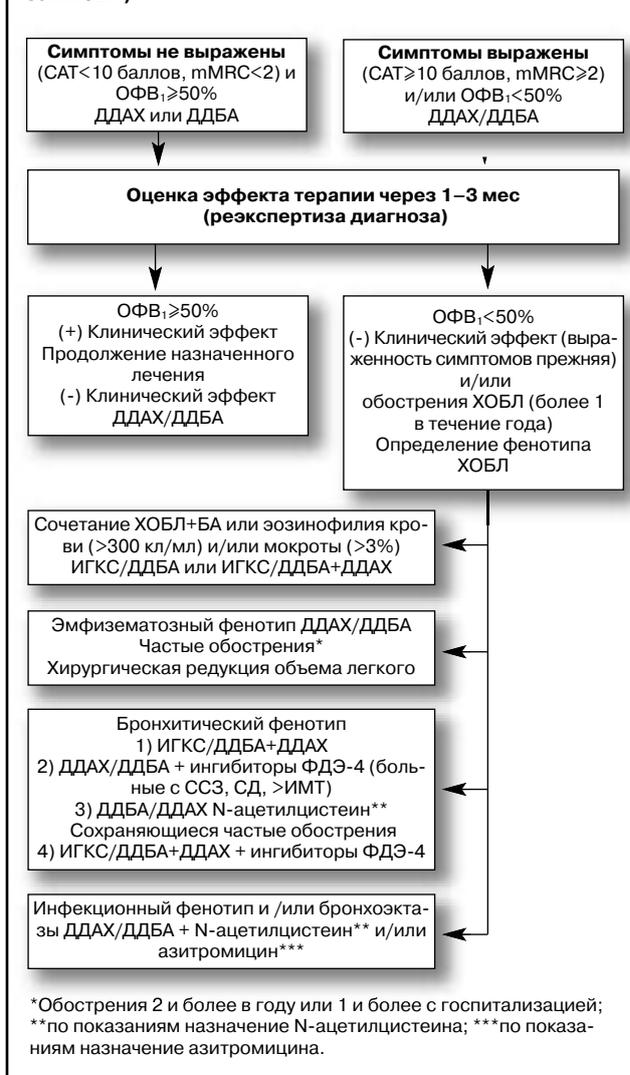


матозный («розовые пыхтельщики») и бронхитический («синие отечники»). Но у пациентов, страдающих ХОБЛ, часто есть проявления болезни, которые не укладываются в такие фенотипы или имеют черты того и другого фенотипа, а существующие классификации не дают возможности клиницистам использовать индивидуальный подход к выбору терапии.

Фенотип – наблюдаемые свойства (фенотипические черты) организма, которые определяются генотипом и изменяются под воздействием окружающей среды [74]. Фенотипы влияют на течение ХОБЛ. Клинический фенотип ХОБЛ определяется как один или несколько признаков болезни, которые характеризуют различия между больными ХОБЛ и относятся к клинически значимым проявлениям (например, симптомы, обострения, ответ на терапию, степень прогрессирования заболевания или смертность) [75].

За последние 10 лет о фенотипах написано множество научных работ, целью которых являются выделение новых фенотипов и систематизация проявлений болезни. Валидизировано только несколько фенотипов ХОБЛ. Они включают дефицит α_1 -антитрипсина, частые (2 в год или более) обострения, хронический бронхит и верхнедолевую эмфизему, низкую толерантность к физической нагрузке после реабилитации у пациентов с ограничением воздушного потока тяжелой степени. Описаны фенотипы с тяжелой гипоксемией, различной выраженностью симптомов, персистирующим системным воспалением, хронической бактериальной колонизацией дыхательных путей, преобладанием эмфиземы с легочной гипертензией, ранним формированием тяжелого ограничения воздушного потока (ранее 55 лет), ХОБЛ у некурящих, ХОБЛ и рак легкого, overlap-синдром (астма/ХОБЛ) [76]. В классификациях Global Obstructive Lung Disease (GOLD) начиная с 2011 г. предложено выделять 4 группы (А, В, С, D) больных ХОБЛ в зависимости от выраженности симптомов, тяжести бронхиальной обструкции и анамнестических сведений о частоте и тяжести обострений в течение последнего года. Даже если некоторые из этих фенотипов связаны с клинически значимыми проявлениями, многие эксперты считают, что исследования нужно сосредоточить на фенотипах ХОБЛ, которые характеризуют чувствительность к терапии. Необходимо более четко установить фенотипические черты заболевания с оценкой ответа на терапию, механизмов лечебного воздействия и исходов болезни (например, сочетание БА/ХОБЛ, дефицит α_1 -антитрипсина, бронхоэктазия). Такие доказательные данные помогут выявить типы пациентов, которые могут ответить на определенную терапию, что обеспечит предпосылки для развития персонализированной медицины. В 2015 г. по результатам известного 3-летнего обсервационного исследова-

Рис. 4. Поэтапная медикаментозная терапия ХОБЛ (алгоритм стартовой терапии для пациентов с установленным диагнозом ХОБЛ).



ния The Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate End-points (ECLIPSE) был сделан кластерный анализ с целью определения фенотипов ХОБЛ (2164 пациента с ХОБЛ – ОФВ₁ < 80% к должному значению). Деление на кластеры осуществлялось с использованием таких показателей, как ОФВ₁, индекс массы тела (ИМТ), уровень одышки, число лейкоцитов в периферической крови, уро-

Таблица 5. Эффективность ИГКС у больных ХОБЛ в зависимости от содержания эозинофилов в периферической крови

Наименование лекарственных препаратов	Конечная точка	Эозинофилы крови	Результаты
Флутиказон фураат/вилантерол vs Вилантерол [105]	Обострения	≥2%	Значимый эффект ИГКС
Беклометазон/формотерол vs формотерол [106]	Обострения	>181,6/мкл	Значимый эффект ИГКС
Сальметерол/флутиказон пропионат vs гликопирроний/индакатерол [93]	Обострения	>300/мкл	Тренд эффективности ИГКС
Флутиказон пропионат vs плацебо [107]	Снижение ОФВ ₁	≥2%	Значимый эффект ИГКС
Сальметерол/флутиказон/тиотропий vs сальметерол/тиотропий [108]	Обострения	>400/мкл	Значимый эффект ИГКС

вень фибриногена. В результате выделено 5 подгрупп пациентов с ХОБЛ с разными клиническими проявлениями и прогнозом заболевания:

- 1) кластер А («среднетяжелые относительно стабильные») – больные с наилучшими показателями ФВД (среднее значение ОФВ₁ 55%) и наименьшим числом обострений за 3 года;
- 2) кластер В («функциональная эмфизема») – пациенты с промежуточными значениями ОФВ₁, умеренной эмфиземой и низким уровнем биомаркеров. В этой группе наблюдалось наиболее выраженное прогрессирование эмфиземы, но наилучшая выживаемость в сравнении с другими подгруппами, кроме кластера А;
- 3) кластер С («системное воспаление с сопутствующей патологией») – пациенты с множественными сопутствующими заболеваниями, выраженным системным воспалением и худшим прогнозом по выживаемости среди всех фенотипов;
- 4) кластер D («эмфизема с частыми обострениями») – пациенты с низкими показателями ФВД (среднее значение ОФВ₁ 38%), выраженной эмфиземой и частыми обострениями;
- 5) кластер E («смешанный») – наиболее гетерогенная группа, самая большая по численности (n=1117) [77].

Клинические фенотипы могут быть сложносоставными, поскольку некоторые фенотипы меняются под влиянием терапии и/или вследствие обычного течения заболевания. Хотя фенотипы ХОБЛ характеризуют различия между больными ХОБЛ, один пациент может иметь несколько фенотипов, два преобладающих заболевания способны сосуществовать (например, ХОБЛ и апноэ сна, БА и ХОБЛ, ХОБЛ и ИБС и т.д.). В 2014 г. A.Schols и соавт. опубликовали статью, где выделены три метаболических фенотипа ХОБЛ, отражающие влияние (эпигенетических, легочных) факторов и образа жизни на телосложение, а именно, структуру мышечной, костной и жировой ткани пациента с ХОБЛ [78]. Эти фенотипы предполагают оценку функциональных возможностей, кардиоваскулярного риска и дифференцированный подход к выбору персонализированной терапии, а также могут отражать влияние не только курения, но и иных факторов риска развития ХОБЛ.

Фенотип с кахексией часто связан с эмфиземой, гиперинфляцией, потерей скелетной мышечной массы, изменением структуры мышц, остеопорозом и уменьшением жировой массы.

Фенотип с ожирением связан с хроническим бронхитом, увеличением подкожного и висцерального жира, ригидностью артерий и повышением кардиоваскулярного риска.

Фенотип с саркопенией и скрытым ожирением характеризуется уменьшением мышечной массы, изменением структуры мышечной ткани с функциональными нарушениями, увеличением жировой ткани, ригидностью сосудов и повышенным кардиоваскулярным риском [78].

Вопросы базисной терапии

Медикаментозная терапия при стабильном течении ХОБЛ в соответствии с программой GOLD-2016 достаточно широко известна врачебной аудитории (табл. 3) [79].

Не будет преувеличением отметить, что предлагаемая экспертами GOLD медикаментозная терапия для больных ХОБЛ стабильного течения не в достаточной мере ориентирует лечащего врача в выборе того или иного лекарственного препарата или группы лекарственных средств. Прежде всего в каждой группе, чаще среди больных с тяжелым течением ХОБЛ (группы С или D), могут быть пациенты с ожирением или низкой массой тела, симптомами хронического бронхита или преобладанием эмфиземы легких, в том числе буллезной, сопровождаться выраженной эозинофилией в крови и/или мокроте, протекать с бронхоэктазами и пневмонией.

За последние годы опубликован ряд исследований, в которых представлены результаты лечения новыми комбинациями лекарственных препаратов для постоянной терапии ХОБЛ. В табл. 4 представлены лекарственные препараты для длительной терапии больных ХОБЛ стабильного течения в соответствии с уровнями доказательности и силой рекомендаций.

Длительно действующие бронходилататоры (ДДБД) остаются до настоящего времени основными лекарственными препаратами для постоянной терапии ХОБЛ и назначаются больным независимо от тяжести течения заболевания, а ИГКС в комбинации с ДДБД рекомендуются только при наличии частых обострений [79]. Тем не менее решение вопроса о включении ИГКС в базисную терапию ХОБЛ неоднозначно. Данная ситуация с применением ИГКС при ХОБЛ связана, во-первых, с имеющимися сведениями об ИГКС как факторе риска пневмонии, во-вторых, публикации о преимущественной эффективности ИГКС у больных ХОБЛ касаются пациентов, у которых течение заболевания сопровождается повышенным содержанием эозинофилов в периферической крови и/или мокроте (табл. 5).

Авторы статьи не без основания обсуждали проблемы выбора того или иного лекарственного препарата или группы лекарственных средств с учетом особенностей течения ХОБЛ, фенотипов, эозинофилии, сопутствующих заболеваний. Безусловно, врача заинтересуют недавно опубликованные рекомендации лекарственной терапии ХОБЛ для фенотипа с обострениями (рис. 3) и поэтапная медикаментозная терапия ХОБЛ (рис. 4) [110].

Заключение

В настоящее время изучение эпидемиологии ХОБЛ с использованием дополнительных критериев оценки факторов риска обосновано, поскольку ХОБЛ рассматривается как заболевание с системными проявлениями. В этой связи подчеркивается роль физической активности в системном воспалении. Малоизученным является вопрос о роли генетических факторов, особенностях структуры питания у больных ХОБЛ, влияния нутритивных вмешательств и дефицита витамина D на течение болезни. Исследования свидетельствуют, что диетический паттерн является важным фактором профилактики развития ХОБЛ. Неоднозначны вопросы базисной терапии ХОБЛ, и в этом отношении для практикующего врача могут быть полезны алгоритмы лечения, составленные с учетом особенностей течения заболевания.

Литература/References

- Lozano R, Naghavi M, Foreman K et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380: 2095–128.
- Minino AM, Xu J, Kochanek KD. Deaths: preliminary data for 2008. *Natl Vital Stat Rep* 2010; 59: 1–52.
- Anto JM, Vermeire P, Vestbo J, Sunyer J. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. *ERS J Ltd* 2001.
- Thun MJ, Carter BD, Feskanich D et al. 50-year trends in smoking-related mortality in the United States. *N Engl J Med* 2013; 368: 351–64.
- Guarascio AJ, Ray SM, Finch CK et al. The clinical and economic burden of chronic obstructive pulmonary disease in the USA. *Clinicoecon Outcomes Res* 2013; 5: 235–45.
- Chuchalin AG, Khaltaev N, Antonov NS et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int J COPD* 2014; 12: 963–74.
- Aisanov Z, Bai C, Bauerle O et al. Primary care physician perceptions on the diagnosis and management of chronic obstructive pulmonary disease in diverse regions of the world. *Int J COPD* 2012; 7: 1–12.
- Lamprecht B, Soriano JB, Studnicka M et al. BOLD Collaborative Research Group, the EPI-SCAN Team, the PLATINO Team, and the PREPOCOL Study Group. Determinants of underdiagnosis of COPD in national and international surveys. *Chest* 2015; 148 (4): 971–85.
- Menezes AM, Perez-Padilla R, Hallal PC et al. Worldwide burden of COPD in high- and low-income countries. Part II. Burden of chronic obstructive lung disease in Latin America: the PLATINO study *Int J Tuberc Lung Dis* 2008; 12: 709–12.
- Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of COPD. Updated 2016. www.goldcopd.com
- Vermeire P, Vestbo J, Viegi G et al. Recommendations for epidemiological studies on COPD. *Eur Respir J* 2011; 38: 1261–77.
- Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. Пульмонология. 2014; 3: 15–61. / Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu khronicheskoi obstruktivnoi bolezni legkikh. *Pulmonologiya*. 2014; 3: 15–61. [in Russian]
- Vestbo J, Hurd SS, Agusti AG et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 347–65.
- Hardie JA, Buist AS, Vollmer WM et al. Risk of over-diagnosis of COPD in asymptomatic elderly never-smokers. *Eur Respir J* 2002; 20: 1117–22.
- Cerveri I, Corsico AG, Accordini S et al. Underestimation of airflow obstruction among young adults using FEV₁/FVC < 70% as a fixed cut-off: a longitudinal evaluation of clinical and functional outcomes. *Thorax* 2008; 63: 1040–5.
- Celli BR, Decramer M et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: research questions in COPD. *Eur Respir J* 2015; 45: 879–905.
- Jones P, Lareau S, Mahler DA. Measuring the effects of COPD on the patient. *Respir Med* 2005; 99 (Suppl. 2): S11–S18.
- Arnold R, Ranchor AV, Koeter GH et al. Consequences of chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure: the relationship between objective and subjective health. *Soc Sci Med* 2005; 61: 2144–54.
- Ware JE Jr, Gandek B. Overview of the SF-36 Health Survey and the International Quality of Life Assessment (IQOLA) project. *J Clin Epidemiol* 1998; 51: 903–12.
- Schunemann HJ, Goldstein R, Mador MJ et al. A randomised trial to evaluate the self-administered standardized chronic respiratory questionnaire. *Eur Respir J* 2005; 25: 31–40.
- Maille AR, Koning CJ, Zwinderman AH et al. The development of the "Quality-of-life for Respiratory Illness Questionnaire (QoL-RIQ)": a disease-specific quality-of-life questionnaire for patients with mild to moderate chronic nonspecific lung disease. *Respir Med* 1997; 91: 297–309.
- Hajiro T, Nishimura K, Tsukino M et al. Analysis of clinical methods used to evaluate dyspnea in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1185–9.
- Mahler DA. Measurement of dyspnea: clinical ratings. In: Mahler DA, ed. *Dyspnea: Mechanisms, measurement and management*. 2nd ed. New York: Taylor & Francis Inc., 2005; p. 147–64.
- Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc* 1982; 14: 377–81.
- Rostron BL, Chang CM, Pechacek TF. Estimation of cigarette smoking-attributable morbidity in the United States. *JAMA Intern Med* 2014; 174: 1922–8.
- Salvi SS, Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *Lancet* 2009; 374: 733–43.
- Anto JM, Vermeire P, Vestbo J, Sunyer J. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2001; 17: 982–94.
- Lokke A, Lange P, Scharling H et al. Developing COPD: a 25 year follow up study of the general population. *Thorax* 2006; 61: 935–9.
- Pillai SG, Ge D, Zhu G et al. A genome-wide association study in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): identification of two major susceptibility loci. *PLoS Genet* 2009; 5: e1000421.
- Kim WJ, Lee SD. Candidate genes for COPD: current evidence and research. *Int J COPD* 2015; 10: 2249–55.
- Zhao Z, Peng F, Zhou Y et al. Exon sequencing identifies a novel CHRNA3-CHRNA5/CHRNA4 variant that increases the risk for chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology* 2015; 20: 790–8.
- Horita N, Miyazawa N, Tomaru K et al. Vitamin D binding protein genotype variants and risk of chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Respirology* 2015; 20: 219–25.
- Ou C-Y, Chen C-Z, Hsiue T-R et al. Genetic variants of pulmonary SP-D predict disease outcome of COPD in a Chinese population. *Respirology* 2015; 20: 296–303.
- Chubachi S, Nakamura H, Sasaki M et al. Polymorphism of LRP5 gene and emphysema severity are associated with osteoporosis in Japanese patients with or at risk for COPD. *Respirology* 2015; 20: 286–95.
- Negewo NA, Gibson PG, McDonald VM. COPD and its comorbidities: impact, measurement and mechanisms. *Respirology* 2015; 20: 1160–71.
- Drazen JM, Fabbri LM. Ageing and multimorbidity. *Eur Respir J* 2014; 44: 557.
- Faner R, Cruz T, Lopez-Giraldo A et al. Network medicine, multimorbidity and the lung in the elderly. *Eur Respir J* 2014; 44: 775–88.
- Divo MJ, Martinez CH, Mannino DM. Ageing and the epidemiology of multimorbidity. *Eur Respir J* 2014; 44: 1055–68.
- Patel AR, Donaldson GC, Mackay AJ et al. The impact of ischemic heart disease on symptoms, health status, and exacerbations in patients with COPD. *Chest* 2012; 141: 851–7.
- Mannino DM, Thorn D, Swensen A et al. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur Respir J* 2008; 32: 962–9.
- Wilson DO, Leader JK, Fuhrman CR et al. Quantitative computed tomography analysis, airflow obstruction, and lung cancer in the Pittsburgh lung screening study. *J Thorac Oncol* 2011; 6: 1200–5.
- Calverley PM, Anderson JA, Celli B et al. TORCH investigators. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 775–89.
- Vanfleteren LE, Spruit MA, Groenen M et al. Clusters of comorbidities based on validated objective measurements and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 728–35.
- Roca M, Verduri A, Corbetta L et al. Mechanisms of acute exacerbation of respiratory symptoms in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Clin Invest* 2013; 43: 510–21.
- Donaldson GC, Hurst JR, Smith CJ et al. Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of COPD. *Chest* 2010; 137: 1091–7.
- Bowler RP, Kim V, Regan E et al. COPD Gene Investigators. Prediction of acute respiratory disease in current and former smokers with and without COPD. *Chest* 2014; 146: 941–50.
- Tan WC, Bourbeau J, Hernandez P et al. Can COLD Collaborative Research Group. Exacerbation-like respiratory symptoms in individuals without chronic obstructive pulmonary disease: results from a population-based study. *Thorax* 2014; 69: 709–17.
- Marin JM, Soriano JB, Carrizo SJ et al. Outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea: the overlap syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182: 325–31.
- Ingebrigtsen TS, Marott JL, Vestbo J et al. Gastro-esophageal reflux disease and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology* 2015; 20: 101–7.
- Jung JY, Kim YS, Kim SK et al. KOLD Study. Relationship of vitamin D status with lung function and exercise capacity in COPD. *Respirology* 2015; 20: 782–9.
- Lange NE, Sparrow D, Vokonas P, Litonjua AA. Vitamin D deficiency, smoking, and lung function in the Normative Aging Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186 (7): 616–21.
- Kunisaki KM, Niewoehner DE, Singh RJ, Connett JE. Vitamin D status and longitudinal lung function decline in the Lung Health Study. *Eur Respir J* 2011; 37 (2): 238–43.
- Britton JR, Pavord ID, Richards KA et al. Dietary antioxidant vitamin intake and lung function in the general population. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1383–7.
- Ford ES, Cunningham TJ, Mannino DM. Inflammatory markers and mortality among US adults with obstructive lung function. *Respirology* 2015; 20: 587–93.
- Eltbol O, Mistry V, Barker B. Relationship between blood and bronchial submucosal eosinophilia and reticular basement membrane thickening in chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology* 2015; 20: 667–70.
- Ijiri N, Kanazawa H, Asai K et al. Irisin, a newly discovered myokine, is a novel biomarker associate with physical activity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology* 2015; 20: 612–7.
- Ferrer M, Alonso J, Morera J et al. Chronic obstructive pulmonary disease stage and health-related quality of life. The Quality of Life of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1997; 127: 1072–9.
- Ofir D, Laveneziana P, Webb KA et al. Mechanisms of dyspnea during cycle exercise in symptomatic patients with GOLD stage I chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 622–9.
- Chin RC, Guenette JA, Cheng S et al. Does the respiratory system limit exercise in mild chronic obstructive pulmonary disease? *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 1315–23.
- MacNee W. Oxidants/antioxidants and COPD. *Chest* 2000; 117: 303–17S.
- Brown CA, Crombie IK, Tunstall-Pedoe H. Failure of cigarette smoking to explain international differences in mortality from chronic obstructive pulmonary disease. *J Epidemiol Community Health* 1994; 48: 134–9.

62. Caballero A, Torres-Duque CA, Jaramillo C et al. Prevalence of COPD in five Colombian cities situated at low, medium, and high altitude (PREPOCOL study). *Chest* 2008; 133 (2): 343–9.
63. Kanervisto M, Vasankari T, Laitinen T et al. Low socioeconomic status is associated with chronic obstructive airway diseases. *Respir Med* 2011; 105 (8): 1140–6.
64. Harik-Khan RI, Fleg JL, Wise RA. Body mass index and the risk of COPD. *Chest* 2002; 121 (2): 370–6.
65. Lamprecht B, Schimhofer L, Kaiser B et al. Non-reversible airway obstruction in never smokers: results from the Austrian BOLD study. *Respir Med* 2008; 102 (12): 1833–8.
66. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet* 2007; 370 (9589): 741–50.
67. Eisner MD. Indoor air, passive smoking, and COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176 (5): 426–7.
68. Salvi SS, Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *Lancet* 2009; 374 (9691): 733–43; Nizankowska-Mogilnicka E, Mejza F, Buist AS et al. Prevalence of COPD and tobacco smoking in Malopolska region – results from the BOLD study in Poland. *Pol Arch Med Wewn* 2007; 117 (9): 402–10.
69. Pasipanodya JG, Miller TL, Vecino M et al. Pulmonary impairment after tuberculosis. *Chest* 2007; 131 (6): 1817–24.
70. Hnizdo E, Singh T, Churchyard G. Chronic pulmonary function impairment caused by initial and recurrent pulmonary tuberculosis following treatment. *Thorax* 2000; 55 (1): 32–8.
71. Lee YK, Nam HS, Chuang LH et al. South Korean time trade-off values for EQ-5D health states: modeling with observed values for 101 health states. *Value Health* 2009; 12 (8): 1187–93.
72. Elkinington PT, Friedland JS. Matrix metalloproteinases in destructive pulmonary pathology. *Thorax* 2006; 61 (3): 259–66.
73. Kim SH, Oh YM, Jo MW. Health-related quality of life in chronic obstructive pulmonary disease patients in Korea. *Health Qual Life Outcomes* 2014; 12: 57.
74. Freimer N, Sabatti C. The human genome project. *Nat Genet* 2003; 34: 15–21.
75. Han MK, Agusti A, Calverley PM et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182: 598–604.
76. Vestbo J, Hurd SS, Agusti AG et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 347–65.
77. Barker BL, Brightling CE. Phenotyping the heterogeneity of chronic obstructive pulmonary disease. *Clinical Science* 2013; 124: 371–87 (Printed in Great Britain). DOI: 10.1042/CS20120340.
78. Schols AM, Ferreira IM, Franssen FM et al. Nutritional assessment and therapy in COPD: a European Respiratory Society statement.
79. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. Last updated 2016. www.goldcopd.org/
80. Cheyne L, Irvin-Sellers MJ, White J. Tiotropium versus ipratropium bromide for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 22 (9). CD009552.
81. Karner C, Chong J, Poole P. Tiotropium versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 7. CD009285. DOI: 10.1002/14651858.CD009285.pub3.
82. Ulrik C. Once-daily glycopyrronium bromide (Seebri Breezhaler) for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Expert Opin Pharmacother* 2015; 16 (17): 2653–9. DOI: 10.1517/14656566.2015.1100171.
83. Riario-Sforza GG, Ridolo E et al. Glycopyrronium bromide for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Rev Respir Med* 2015; 9 (1): 23–33. DOI: 10.1586/17476348.2015.996133.
84. Ni H, Soe Z, Moe S. Acclidinium bromide for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 19 (9). CD010509. DOI: 10.1002/14651858.CD010509.pub2.
85. Zou Y, Xiao J, Yang DH et al. Efficacy and Safety of an Acclidinium Bromide Treatment for 12 Weeks or Longer in Patients with Moderate-To-Severe COPD: A Meta-Analysis. *COPD* 2016; 13 (4): 499–508.
86. Karabis A, Lindner L, Mocarski M et al. Comparative efficacy of acclidinium versus glycopyrronium and tiotropium, as maintenance treatment of moderate to severe COPD patients: a systematic review and network meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2013; 8: 405–23. DOI: 10.2147/COPD.S48967.
87. Greake JB. Indacaterol, a once-daily beta2-agonist, versus twice-daily beta2-agonists or placebo for COPD. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 10 (1). CD010139.
88. Dhillon S. Tiotropium/Olodaterol: A Review in COPD. *Drugs* 2016; 76 (1): 135–46. DOI: 10.1007/s40265-015-0527-2.
89. Ramadan WH, Kabbara WK, El Khoury GM, Al Assir SA. Combined bronchodilators (tiotropium plus olodaterol) for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015; 30 (10): 2347–56. DOI: 10.2147/COPD.S88246. eCollection 2015. Review.
90. Rodrigo GJ, Plaza V. Efficacy and safety of a fixed-dose combination of indacaterol and Glycopyrronium for the treatment of COPD: a systematic review 2014; 146 (2): 309–17. DOI: 10.1378/chest.13-2807.
91. Frampton JE. QVA149 (indacaterol/glycopyrronium fixed-dose combination): a review of its use in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Drugs* 2014; 74 (4): 465–88. DOI: 10.1007/s40265-014-0194-8.
92. Watz H, Mailkinder C, Baier M, Kirsten A. Effects of indacaterol/glycopyrronium on lung hyperinflation and physical activity in patients with moderate to severe COPD: a randomised, placebo-controlled, crossover study (The MOVE Study). *BMC Pulm Med* 2016; 16 (1): 95. DOI: 10.1186/s12890-016-0256-7.
93. Wedzicha JA, Benerji D, Chapman KR et al. Indacaterol-Glycopyrronium versus Salmeterol-Fluticasone for COPD. *N Engl J Med* 2016; 374 (23): 2222–34.
94. Spyrtos D, Sichelidis L. Umeclidinium bromide/vilanterol combination in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a review. *Ther Clin Risk Manag* 2015; 11: 481–7. DOI: 10.2147/TCRM.S67491. eCollection 2015. Review.
95. Rodrigo GJ, Neff HA. Systematic Review of the Efficacy and Safety of a Fixed-Dose Combination of Umeclidinium and Vilanterol for the Treatment of COPD. *Chest* 2015; 148 (2): 397–407. DOI: 10.1378/chest.15-0084. Review.
96. Matera MG, Sanduzzi A, Cazzola M. Specific role of combination acclidinium: formoterol in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016; 11: 73–9. DOI: 10.2147/COPD.S78000. eCollection 2016. Review.
97. McKeage K. Fluticasonefuroate/vilanterol: a review of its use in chronic obstructive pulmonary disease. *Drugs* 2014; 74 (13): 1509–22. DOI: 10.1007/s40265-014-0269-6. Review.
98. Singh D, Corradi M, Spinola M et al. Extra fine beclometasone dipropionate/formoterol fumarate: a review of its effects in chronic obstructive pulmonary disease. *NPJ Prim Care Respir Med* 2016; 16 (26): 16030. DOI: 10.1038/npjpcrm.2016.30. Review.
99. Rojas Reyes M, Morales OMG, Dennis RJ, Karner C. Combination inhaled steroid and long acting beta2 agonist in addition to tiotropium versus tiotropium or combination alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 6 (6). CD008532.
100. Frith PA, Thompson PJ, Ratnavadivel R et al. Glisten Study Group Glycopyrronium once-daily significantly improves lung function and health status when combined with salmeterol/fluticasone in patients with COPD: the GLISTEN study, a randomised controlled trial. *Thorax* 2015; 70 (6): 519–27. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2014-206670.
101. Chong J, Leung B, Poole P. Phosphodiesterase 4 inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2013. Issue 11. Art. No.: CD002309. DOI: 10.1002/14651858.CD002309.pub4.
102. Martinez FJ, Calverley PMA, Goehring U-M et al. Effect of roflumilast on exacerbations in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease uncontrolled by combination therapy (REACT): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 385: 857–66.
103. Zheng JP, Wen FQ, Bai CX et al. Twice daily N-acetylcysteine 600 mg for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (PANTHEON): a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2014; 2 (3): 187–94.
104. Cazzola M, Calzetta L, Clive Page C et al. Influence of N-acetylcysteine on chronic bronchitis or COPD exacerbations: a meta-analysis. *Eur Respir Rev* 2015; 24: 451–61.
105. Pascoe S, Locantore N, Dransfield MT et al. Blood eosinophil counts, exacerbations, and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a secondary analysis of data from two parallel randomised controlled trials. *Lancet Respir Med* 2015; 3 (6): 435–42.
106. Siddiqui SH, Guasconi A, Vestbo J et al. Blood Eosinophils: A Biomarker of Response to Extrafine Beclomethasone/Formoterol in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Resp Crit Care Med* 2015; 192 (4): 523–5.
107. Barnes NC, Sharma R, Lettis S et al. Blood eosinophils as a marker of response to inhaled corticosteroids in COPD. *Eur Resp J* 2016; 47 (5): 1374–82.
108. Watz H, Tetziuff K, Wouters FM et al. Blood eosinophil count and exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease after withdrawal of inhaled corticosteroids: a post-hoc analysis of the WISDOM trial. *Lancet Resp Med* 2016; 4 (5): 390–8.
109. Miravittles M, D'Urzo A, Singh DD, Kobzick V. Pharmacological strategies to reduce exacerbation risk in COPD: a narrative review. *Respir Res* 2016; 17: 112. DOI: 10.1186/s12931-016-0425-5.
110. Лещенко И.В., Авдеев С.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких: индикаторы качества, алгоритм диагностики и терапии. *РМЖ*. 2016; 16: 1039–46. / Leshchenko I.V., Avdeev S.N. Khronicheskaya obstruktivnaya bolezn' legkikh: indikatory kachestva, algoritm diagnostiki i terapii. *RMZh*. 2016; 16: 1039–46. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Лещенко Игорь Викторович – д-р мед. наук, проф. каф. физиотриии и пульмонологии ФГБОУ ВО УГМУ, науч. рук. клиники ООО МО «Новая больница». E-mail: leshtcenkoiv@mail.ru

Баранова Илона Игоревна – канд. мед. наук, ассистент каф. физиотриии и пульмонологии ФГБОУ ВО УГМУ, врач-пульмонолог пульмонологической клиники ООО МО «Новая больница». E-mail: baranovaiona@gmail.com

VIII Международная конференция Всемирной ассоциации по саркоидозу и другим гранулематозным заболеваниям легких: современное понимание саркоидоза

И.Ю.Визель, А.А.Визель✉

ФГБОУ ВО Казанский государственный медицинский университет Минздрава России. 420012, Россия, Казань, ул. Бултерова, д. 49

Саркоидоз – эпителиоидноклеточный системный гранулематоз, который остается загадкой для медицинской науки и клинической практики. Ежегодно Всемирной ассоциацией по саркоидозу и другим гранулематозным заболеваниям легких (WASOG) проводится конференция, на которой подводятся итоги изучения этого заболевания. В 2016 г. эта конференция прошла в Гданьске. Представлены основные положения выступления ведущих специалистов по саркоидозу. Этиология саркоидоза остается неустановленной. Отмечена высокая информативность рентгеновской компьютерной томографии, позитронной эмиссионной томографии, спирометрии и оценки диффузионной способности легких в оценке активности процесса и динамики состояния больных. Представлены данные о патогенезе, распространенности и клинической значимости синдромов хронической усталости и нейропатии периферических волокон при саркоидозе. Проведены ограниченные клинические исследования вазоактивного интестинального пептида, антимикобактериальных антибиотиков в лечении саркоидоза. Отмечена значимость диагностики поражения сердца и легочной гипертензии при саркоидозе. Выступавшие отметили, что для лечения саркоидоза легких одобрены только преднизолон и кортикотропин. Сделано заключение, что лечение должно назначаться только при прогрессировании саркоидоза, угрожающих состояниях и выраженном снижении качества жизни, связанном со здоровьем.

Ключевые слова: саркоидоз, Всемирная ассоциация по саркоидозу и другим гранулематозным заболеваниям легких, диагностика, лечение, качество жизни.

✉lordara@inbox.ru

Для цитирования: Визель И.Ю., Визель А.А. VIII Международная конференция Всемирной ассоциации по саркоидозу и другим гранулематозным заболеваниям легких: современное понимание саркоидоза. Consilium Medicum. 2016; 18 (11): 19–24.

VIII International Conference of the World Association of Sarcoidosis and other granulomatous lung diseases: current understanding of sarcoidosis

I.Yu.Vizel, A.A.Vizel

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

Sarcoidosis is an epithelioid cell granulomatous system, which remains a mystery to medical science and clinical practice. Every year, the World Association of Sarcoidosis and other granulomatous lung diseases (WASOG) held a conference where the study of this disease was summarized. In 2016 the conference was held in Gdansk. The main provisions to the leading specialists in sarcoidosis. The etiology of sarcoidosis is unknown. There was a highly informative X-ray computed tomography, positron emission tomography, spirometry and lung diffusion capacity evaluation to assess the activity of the process and the dynamics of the patients. The data on the pathogenesis, prevalence and clinical significance of chronic fatigue syndrome and peripheral neuropathy fibers in sarcoidosis. Limited clinical studies conducted with the use of vasoactive intestinal peptide, antimycobacterial antibiotic for treatment of sarcoidosis. The significance of diagnosis of heart disease and pulmonary hypertension in sarcoidosis. Speakers noted that the treatment of pulmonary sarcoidosis approved only prednisolone and corticotropin. It was concluded that treatment should be initiated only with the progression of sarcoidosis threatening conditions and marked reduction in quality of life related to health.

Key words: sarcoidosis, World Association of Sarcoidosis and other granulomatous lung diseases, diagnosis, treatment and quality of life.

✉lordara@inbox.ru

For citation: Vizel I.Yu., Vizel A.A. VIII International Conference of the World Association of Sarcoidosis and other granulomatous lung diseases: current understanding of sarcoidosis. Consilium Medicum. 2016; 18 (11): 19–24.

Саркоидоз – эпителиоидноклеточный системный гранулематоз – остается загадкой для медицинской науки и клинической практики. Первое и единственное международное соглашение со саркоидозу (Statement on sarcoidosis) увидело свет в 1999 г. и с тех пор не обновлялось [1]. Мы стараемся внимательно следить за состоянием этой проблемы и регулярно обобщаем данные отечественных и зарубежных ученых [2–4]. Особое место в понимании саркоидоза занимают мероприятия, проводимые Всемирной ассоциацией по саркоидозу и другим гранулематозным заболеваниям легких (WASOG), – когда собираются ведущие специалисты и стараются продвинуться вперед как в понимании причины заболевания и прогнозировании его течения, так и в вопросах терапии, которая пока направлена на последствия, а не на причину.

В июне 2016 г. в Гданьске (Польша) прошла VIII Международная конференция WASOG. Ведущие ученые посвятили основные сообщения саркоидозу и идиопатическому легочному фиброзу. Был издан сборник тезисов [5]. Россию на этом научном форуме представляли специалисты из Москвы, Казани, Омска и Новосибирска. Данная публикация посвящена обзору сообщений по саркоидозу.

Профессор Роберт Боугман (Robert P.Vaughman, США, Цинциннати) представил доклад о легочном саркоидозе. Он отметил, что поражения легких при саркоидозе дости-

гают 90% случаев, а наиболее частыми его проявлениями являются кашель, одышка и боль в груди. В то же время многие из этих пациентов жалоб не предъявляют, а между лучевой картиной и симптомами часто нет соответствия. Важным показателем вовлечения легких в патологический процесс является оценка функции дыхания – форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁), их соотношения (ОФВ₁/ФЖЕЛ) и диффузионной способности легких по монооксиду углерода. Среди больных, которых наблюдал профессор, около 70% на момент выявления имели нормальные значения ФЖЕЛ. При первичном осмотре он рекомендовал у всех больных саркоидозом оценивать уровень одышки. По данным мультицентрового наблюдательного исследования ACCESS (2001 г.), 52% больных отмечали одышку разной степени выраженности. Однако среди больных с одышкой при физической нагрузке в 62% случаев ФЖЕЛ была нормальной. Он отметил важность сопоставления клинических и функциональных данных.

Р.Боугман напомнил, что мы используем рентгенологическую классификацию саркоидоза Скаддинга (J.Scadding), предложенную в 1961 г. Лучевые стадии показали хорошую корреляцию с прогнозом болезни. Так, двусторонняя лимфаденопатия корней легких (I стадия) приводит к разрешению в 90% случаев, II стадия – в 50%, III стадия – в 30%,

а IV стадия (фиброз) является необратимой. Однако саркоидоз – это системный гранулематоз, и разрешение легочного процесса не всегда свидетельствует о полной ремиссии, могут сохраняться изменения со стороны нервной системы, кожи, глаз. В то же время отсутствие рассасывания изменений при III стадии может сопровождаться полным отсутствием жалоб и других отклонений в состоянии здоровья.

Американский ученый в 2009 г. провел оценку совпадений в определении лучевых стадий саркоидоза разными рентгенологами. Наиболее часто мнения специалистов совпадали при II стадии, тогда как наибольшие расхождения были при IV стадии (т.е. мнение о том, есть ли фиброз). При сопоставлении лучевых стадий со значениями ФЖЕЛ (исследование ACCESS, 2001 г.) четкие различия были между I и IV стадиями, тогда как между II и III стадиями были незначительными.

Рентгеновская компьютерная томография высокого разрешения (РКТвр) более информативна, чем рентгенография. Однако, согласно мнению профессора Боугмана, для простой классификации она дает избыточную информацию и не ясно, на что ориентироваться – на внутригрудные лимфатические узлы (ВЛУ), изменения легочной ткани или фиброз. В то же время он продемонстрировал соответствие лучевой картины на рентгенограммах и РКТвр при всех стадиях саркоидоза. Профессор показал, насколько четко по РКТвр можно отслеживать изменения во времени – уменьшение ВЛУ и нарастание фиброза в течение 6-летнего периода наблюдения.

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) позволяет выявлять активность воспалительного процесса как в легких, так при внелегочном поражении; помогает в определении участка, который целесообразно взять на биопсию; позволяет оценить весь объем гранулематозного процесса в организме больного. Р.Боугман подчеркнул, что ПЭТ позволяет прогнозировать ответ на лечение. В случаях, когда согласно ПЭТ была высокая активность в местах поражения, лечение приводило к улучшению ФЖЕЛ. Установлена корреляция между количественной оценкой ПЭТ и параметрами функции дыхания больных саркоидозом.

Профессор констатировал, что результаты теста 6-минутной ходьбой имели положительную корреляцию с оценкой ФЖЕЛ в процентах от должных величин и обратную корреляцию с данными вопроса Святого Георгия (SGRQ-A). Лектор отметил, что причин для одышки и снижения физической активности при саркоидозе гораздо больше, чем только снижение функции легких. Среди легочных причин он назвал поражение легочного интерстиция, обструкцию дыхательных путей, формирование воздушных ловушек. Среди внелегочных – поражение легочных сосудов с формированием легочной гипертензии; поражение сердца с кардиомиопатией, диастолической дисфункцией левого желудочка, аритмиями. Возможными причинами он назвал также анемию, миопатию, артриты и артралгии, поражения нервной системы, а также такие психосоциальные факторы, как усталость и депрессии. В заключение Р.Боугман сделал акцент на том, что инструментальные и лабораторные исследования не умаляют значимости респираторного больного, поскольку симптомы остаются одним из ведущих факторов, определяющих показания к началу лечения саркоидоза. Они могут показать врачу, в какой степени пациент страдает от своего заболевания. Лечение саркоидоза, по мнению профессора, необходимо только для уменьшения опасности для жизни и улучшения качества жизни. Смертность от саркоидоза даже при IV стадии не превышает 21%.

Эмер Джойс (Emer Joyce, США, Кливленд) представила обновленную информацию о кардиосаркоидозе (КС). При этой локализации магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца «делает невидимое видимым», отметила она.

При КС часто развиваются атриовентрикулярные блокады (АВ-блокады), желудочковые аритмии, сердечная недостаточность. При жизни поражение сердца выявляют у 5% больных саркоидозом, тогда как посмертно его обнаруживают у 20–30% пациентов. Только у 40–50% больных КС, выявленном при аутопсии, при жизни отмечали изменения со стороны сердца. По данным Американской кардиологической ассоциации, в течение последних 30 лет отмечен резкий рост поражения сердца саркоидозом. Новые более совершенные методы визуализации позволяют выявить КС в 3,7–54,9% случаев саркоидоза без клинических проявлений поражения сердца. В соответствии с руководством 2006 г. она представила основные положения диагностики КС, а также возможности диагностики с помощью последней версии «Инструмента по оценке поражения органов при саркоидозе». Согласно консенсусу от 2014 г. диагноз КС может быть основан как на эндомикардиальной биопсии, так и на основании клинической патологии со стороны сердца при гистологически подтвержденном саркоидозе другой локализации в сочетании с ответом кардиомиопатии или блокад сердца на применение системных глюкокортикостероидов (СГКС) и/или иммунодепрессантов, или не объяснимом другими причинами снижением фракции изгнания левого желудочка, или при «пятнистом паттерне» ПЭТ сердца, или при позднем усилении гадолинием МРТ сердца и ряде других признаков. Все существующие методы диагностики КС имеют свои ограничения. Чувствительность эндомикардиальной биопсии в отношении выявления некальцифицирующихся гранул составляет 20–30%. Докладчица отметила, что информативность эндомикардиальной биопсии можно повысить с помощью электроанатомического картирования, когда участки миокарда с низким вольтажом выявляются с помощью электрода-катетера. Эхокардиография в предшествующих исследованиях показала ограниченную информативность в выявлении ранних, фокальных или легких вариантов КС. Доктор Джойс проиллюстрировала клиническими наблюдениями информативность МРТ при КС, и особенно при гибридном исследовании МРТ–ПЭТ. Однако дороговизна каждого из этих методов делает их малодоступными для практики. По данным японских исследователей, выживаемость больных КС составляет 60%, при своевременном назначении СГКС – до 75%, без них – только в 10%. Она отметила, что без применения СГКС и/или иммунодепрессантов прогноз КС значительно ухудшается. Докладчица обсудила также вопрос об инструментальной терапии КС, имплантации водителя ритма, представила графический алгоритм диагностики КС.

Агнешка Станевич-Панасик (Agnieszka Staniewicz-Panasik, Польша, Гданьск) посвятила выступление саркоидозу глаз. По ее данным, орган зрения поражается у 25–50% больных саркоидозом. Поражение это неоднородно и может проявляться диффузным воспалением тканей глазницы, растущим образованием в орбите; поражением слезных желез с последующим сухим кератоконъюнктивитом. При ознобленной волчанке может развиваться грубая деформация век. В конъюнктиве могут формироваться скопления гранулем в виде серо-желтых или розовых образований. В роговице описаны отложения кальция, связанные с саркоидозом.

Передний увеит при саркоидозе может быть острым и хроническим, проявляется покраснением глаз, помутнением зрения, светобоязнью или повышенной чувствительностью к свету, периорбитальными болями. Задний увеит проявляется размытостью видимой картины (до очень тяжелой степени), потерей зрения, фотопсией («мигающими огнями»).

Для диагностики саркоидоза глаз применяют щелевую лампу, ангиографию с флуоресцеином, оптическую коге-

рентную томографию (ОКТ), МРТ и ПЭТ области глазницы, биопсию образований конъюнктивы. Наряду с обследованием глаз докладчица отметила необходимость оценки системных проявлений саркоидоза. Плохой прогноз саркоидоза глаз связан с более старшим возрастом пациентов, черной расой, женским полом, хронической системной болезнью, развитием кистозного отека макулы и глаукомы. Кистозный отек макулы (желтого пятна) является главной причиной слепоты больных саркоидозом.

Лечение переднего увеита состоит в местной терапии СГКС (дексаметазон каждые 1–2 ч со снижением дозы в течение 4 нед), в применении средств, расширяющих зрачок, – скополамина, тропикамида. При тяжелом или не отвечающем на применение СГКС иридоциклите и при промежуточном увеите проводят субконъюнктивальные инъекции дексаметазона, перибульбарные и интравитреальные инъекции триамцинолона, метилпреднизолона.

Профессор внутренней медицины Элиза Лавер (Elise E. Lower, США, Огайо) выступила с сообщением о синдроме усталости, который встречается у 80% больных саркоидозом. Если при ревматоидном артрите на фоне лечения этот синдром проходит, то при саркоидозе усталость может быть постоянной, изнуряющей, несмотря на положительное влияние лечения на поражение того или иного органа. Профессор отметила, что неспецифическая хроническая усталость встречается при многих состояниях, таких как сахарный диабет, при болезнях сердца и легких, артритах, рецидивирующих инфекциях, депрессии, и как побочное действие лекарственных средств. Хроническая усталость при саркоидозе связана с активностью клеток гранулем, но может быть следствием применения СГКС, которые приводят к смене настроения, увеличению массы тела, повышению сахара крови. Высокие дозы преднизолона существенно нарушают качество жизни больных. Для саркоидоза характерно сохранение усталости, несмотря на наличие контроля над локальными признаками болезни. Усталость и дневная сонливость могут быть связаны с нарушением сна у этих больных, с ночным апноэ, бессонницей, синдромом беспокойных ног, а также с неврологическими причинами – фибромиалгией, нейропатией мелких волокон. По данным немецких исследователей, плохое качество сна отмечено у 67% больных саркоидозом.

Докладчица отметила, что не существует убедительных данных, что медикаменты помогают при фибромиалгии, развившейся при саркоидозе. Помочь могут физиотерапевтические методы, когнитивные и поведенческие стратегии. Рекомендуются различные виды лечебной физкультуры, акупунктура, массаж. Однако эффективность этих методов также не имеет доказательной базы. Цель лечения – улучшить мышление и поведение, уменьшить депрессию и увеличить активность поведения, нормализовать сон.

Много внимания профессор уделила нейропатии мелких волокон. Она проявляется множеством размытых симптомов – непонятными болями, диареей или запором, недержанием или задержкой мочи, гастропарезом, ортостатической гипотензией, импотенцией и др. По ее мнению, у каждого третьего больного саркоидозом болевой синдром является проявлением этой нейропатии. Лечение основано на применении симптоматических средств – антидепрессантов, противосудорожных, опиоидов, местных анальгетиков. Но только в 30–40% случаев удается облегчить боль, связанную с нейропатией мелких волокон. При этом не помогают средства, которые применяются для лечения саркоидоза. Изучается применение метилфенидата – психостимулятора неамфетаминового ряда – и ряда других близких к нему препаратов. В то же время Э.Лавер отметила значимость физической активности и лечебной физкультуры.

Р.Бюгман рассказал об обмене кальция и витамина D при саркоидозе. Он отметил, что повышение уровня каль-

ция в крови и моче при саркоидозе приводит к повреждению почек и другим проблемам, образованию камней в почках. Чаще всего это связано с высоким уровнем витамина D в его активной форме D 1,25. Профессор на клинических примерах показал, что в этой ситуации эффективно применение СГКС, цитостатиков и антимагнетоболитов. Он отметил, что почечная недостаточность при саркоидозе может быть как следствием гиперкальциемии, так и интерстициального нефрита. Он также подчеркнул важность отмены пищевых добавок у этих больных, содержащих кальций и витамин D, а также привел данные о том, что интерферон-γ увеличивает образование активного витамина D. Высокий уровень кальция в крови чаще встречался у больных с хронически текущим саркоидозом.

Профессор Марьяейн Дрент (Marjolein Drent, Нидерланды, Беннеком), возглавляющая в настоящее время научную группу по интерстициальным и гранулематозным заболеваниям в Европейском респираторном обществе, президент WASOG, посвятила свое выступление простому вопросу лечения саркоидоза. Она охарактеризовала саркоидоз как «болезнь-хамелеон», которая способна поражать любой орган, вызывать угрозу жизни, но в большинстве случаев склонна к спонтанной ремиссии. Основной целью лечения она определила уменьшение страданий пациента, улучшение его качества жизни. М.Дрент сразу поставила жесткие вопросы. Кто должен лечить это заболевание? Как прогнозировать спонтанную ремиссию или прогрессирование? Какой препарат наиболее пригоден для терапии? Существует ли орган-специфическое лечение? Она подчеркнула важность концентрации внимания врача на тяжелом, прогрессирующем поражении легких, которое, очевидно, требует лечения. Однако когда начинать лечение и когда заканчивать? Как спрогнозировать ответ на лечение? Как спрогнозировать рецидив? Какие параметры необходимо мониторировать?

Далеко не все случаи саркоидоза требуют лечения, заметила М.Дрент. В отдельных случаях оно абсолютно необходимо: это угрожающие повреждения легких, сердца, центральной нервной системы, тяжелая гиперкальциемия, угроза жизни. Мнение о применении СГКС вызывает все больше противоречий. Они эффективны, но последствия их применения очень серьезны. Тем не менее СГКС пока являются препаратами 1-й линии и наиболее широко применяются при саркоидозе. Альтернативные препараты 2-й линии нужны при резистентности к гормональной терапии, при развитии серьезных нежелательных явлений и для снижения доз СГКС. М.Дрент отметила, что сегодня становится очевидным, что гормоны не всегда должны быть препаратами 1-й линии в стартовой терапии. В качестве альтернативных препаратов она назвала цитотоксические агенты – метотрексат, лефлуномид, азатиоприн, циклофосфамид; модуляторы цитокинов – талидомид, инфликсимаб, адалимумаб, ритуксимаб; антимикробные средства – гидроксихлорохин, миноциклин. Она напомнила хорошо известным специалистам сравнительные исследования метотрексата и азатиоприна, показавшие близкую эффективность препаратов, но лучшую безопасность метотрексата. Профессор напомнила о существовании мультинациональных рекомендаций WASOG по применению метотрексата при саркоидозе, которые используют режимы приема 1 раз в неделю, близкие к таковым при ревматоидном артрите. Для смартфонов разработано приложение по лечению саркоидоза метотрексатом с возможностью вводить свои клинические наблюдения. В соответствии с этими рекомендациями метотрексат может быть назначен как препарат 1-й линии вместе с СГКС или самостоятельно в особых случаях. Через 24 ч после приема метотрексата рекомендуется прием фолиевой кислоты для снижения токсического воздействия. Оценка эффективности метотрексата продолжается, обсуждаются пер-

оральный и подкожный пути введения. До сих пор неизвестна значимость тератогенности метотрексата для мужчин, планирующих деторождение у супруги. М.Дрент на ярких клинических примерах продемонстрировала эффективность метотрексата, инфликсимаба, адалимумаба. Она подчеркнула, что важно тщательно мониторировать состояние больных, чтобы видеть, есть ли ответ на терапию, нужно ли менять один препарат на другой.

Исполнительный директор Фонда исследований саркоидоза **Джинджер Шпитцер** (Ginger Spitzer) рассказала о создании мирового регистра больных саркоидозом. Эпидемиологические показатели саркоидоза очень неоднородны, равно как и методы его выявления. Больше всего случаев было выявлено в Северной Америке и Западной Европе, а основными методами выявления были рентгенография, РКТвр и биопсия.

Второе заседание по саркоидозу **Тадеуш Плюса** (Tadeusz Plusa, Польша, Варшава) начал с обсуждения этиологии и роли клеток-предшественников при саркоидозе. Он подчеркнул, что причиной гранулематозной реакции при саркоидозе является антигенный стимул, постоянный, малодеградирующий антиген инфекционной или неинфекционной природы. Реакция определяется взаимодействием антигенпрезентирующих клеток и Т-клеток – Т-хелперов 1 и 2-го типов (Th1 и Th2). Происходит нарушение баланса между антигенпрезентирующими клетками с участием интерлейкинов (ИЛ)-23, ИЛ-12 и ИЛ-27 и Т-регулирующими клетками при участии ИЛ-35. По мнению большинства исследователей, эти клеточные реакции предопределены генетическими факторами риска, которые в значительной степени определяют исход событий – рассасывание, хронизацию процесса или переход в фиброз. Профессор Плюса сообщил, что фибробласты в легких имеют различное происхождение. Это могут быть резидентные фибробласты, фибробласты, дифференцирующиеся из альвеолярного эпителия, а также из клеток-предшественников костного мозга. Фиброциты характеризуются своим особым фенотипом (коллаген+/виментин+/CD34+). Фиброциты являются мезенхимальными клетками-предшественниками периферической крови, способными к экспрессии рецепторов CD34, CD45, коллагена и виментина.

Иммуногенетика стала темой выступления **Натальи Ривера** (Natalia Rivera, Швеция, Стокгольм). На основании когортного исследования больных саркоидозом из 5 стран мира было установлено, что генетическая архитектура при саркоидозе имеет как минимум два определенных фенотипа – «синдром Лефгрена» и «не синдром Лефгрена». Они имеют два разных молекулярных и иммунных механизма, вовлекающих регион главного комплекса гистосовместимости. Генетическая предрасположенность способствует, по-видимому, различному поведению Т-клеток CD4 и CD8, включая отношение CD4/CD8 у больных с синдромом Лефгрена и без него.

Профессор Эльзбета Пушинска (Elżbieta Puścińska, Польша, Варшава) проанализировала состояние микробиома при саркоидозе. Она отметила, что начальное микробное сообщество легких новорожденного определяется микробиомом матки матери, поскольку в легкие *in utero* попадает амниотическая жидкость. Дальнейшие изменения связаны с вскармливанием ребенка, применением в жизни антибиотиков. Возможно, исследования микробиома больных саркоидозом прольют свет на вероятные причины этого заболевания.

Профессор Дариуш Зиора (Dariusz Ziora, Польша, Катовице) представил анализ значимости имидж-диагностики при саркоидозе. Предложенная J.Scadding в 1961 г. рентгенографическая классификация внутригрудного саркоидоза является простым средством прогнозирования спонтанной ремиссии саркоидоза. Согласно его исследованию при I стадии спонтанная ремиссия возможна в 60–90%

случаев, при II стадии – в 40–70%, при III стадии – в 10–20%. Наиболее вероятна спонтанная ремиссия в течение первых 2 лет заболевания, тогда как спустя 5 лет маловероятна. Недостатками этой классификации является низкая воспроизводимость при чтении снимков разными рентгенологами, проблемы с оценкой лимфаденопатии и наличия фиброза, отсутствие корреляции между рентгенографическими стадиями и реальной активностью процесса (согласно ПЭТ), даже при наблюдении в динамике. Профессор отметил, что рентгенографическая классификация Muers, разработанная для оценки легких при пневмокониозах, давала большую воспроизводимость при описании разными врачами, чем Scadding. Эта классификация предусматривала деление каждого легкого на 4 зоны, в каждой из которых по 5-балльной шкале оценивали распространенность таких изменений, как ретикулонодулярные, объемные, сливные и фиброзные.

Д.Зиора поднял проблему возможности принятия решения о лечении саркоидоза на основании рентгенографии. Он напомнил, что в 1990-е годы Британское торакальное общество провело рандомизированное исследование, в котором показало, что наличие бессимптомных изменений, соответствующих II и III рентгенографическим стадиям саркоидоза, в течение 6 мес может быть показанием к назначению длительной терапии ГКК. В отдельных работах начала XXI в. высказывалось мнение о том, что начало лечения при II рентгенографической стадии саркоидоза обеспечивает улучшение функции внешнего дыхания в течение 5 лет. Но эти работы не отвечают на главный вопрос: является ли клинически значимым умеренное улучшение параметров у бессимптомных пациентов и оправдывает ли это лечение стероидами.

Традиционно основой оценки состояния больного саркоидозом в рутинной практике считается сопоставление изменений на рентгенограмме с параметрами спирометрии. Но при 0 стадии нарушения функции дыхания встречаются у 2–25% больных, I стадии – у 7–12%, II стадии – у 8–38%, III стадии – у 10–23%, а при IV стадии – у 45–71%. То есть имеются неточность и вариабельность в таком сопоставлении. В отдельных случаях рентгенография не позволяет отличить активное воспаление от фиброза. Рентгенограмма не всегда позволяет надежно диагностировать обострение саркоидоза.

РКТвр, безусловно, информативнее рентгенографии, отметил лектор. Но в международном соглашении 1999 г. РКТвр показано не всем больным, а только при вероятном саркоидозе и 0 стадии, при атипичных клинических проявлениях или изменениях на рентгенограммах, для выявления осложнений, таких как образование полостей или аспергиллез.

Профессор отметил, что детальное изображение на РКТвр выявляет изменения, которые в той или иной степени встречаются при разных заболеваниях и варьируют от пациента к пациенту. Он напомнил, что саркоидоз считается «великим имитатором», и потому атипичные изменения при саркоидозе могут вести к ошибке в диагнозе. К типичным изменениям Д.Зиора отнес наличие мелких очаговых теней с перилимфатическим распространением, расположенных субплеврально, по ходу междольевых щелей и междольковых перегородок; лимфаденопатию обоих корней и увеличение паратрахеальных лимфатических узлов; кальцинаты в лимфатических узлах и феномен «матового стекла». Среди атипичных изменений на РКТвр при саркоидозе он назвал наличие конгломеративных масс в области корней легких; групповое скопление очагов или сливающиеся очаги, окруженные очагами-сателлитами («феномен галактики»); наличие таких мелких очагов, что они сливаются и выглядят как «матовое стекло»; в 2% случаев – образование полостей в легких.

Он продемонстрировал новый признак саркоидоза на РКТвр – «признак саркоидного кластера» – кластер из множества мелких подобных точкам очагов на периферии легких. Большинство кластеров округлые и располагаются в верхних и средних отделах, не являются субплевральными. Другой признак – «обратный галопризнак» – был описан японскими исследователями. «Обратный галопризнак» характеризуется круглой или овальной областью с центральной частью в виде «матового стекла», которая окружена кольцевидной тенью областью консолидации. Кольцевидное скопление очагов вокруг области «матового стекла» при саркоидозе встречается крайне редко. Эти тени быстро исчезают при применении преднизолона. Лектор представил клинические примеры и таблицу дифференциальной диагностики саркоидоза согласно РКТвр.

Д.Зиора разделил изменения на РКТвр на обратимые, необратимые и переменные по обратимости. Обратимыми он назвал микроочаги и очаги, перибронховаскулярные утолщения, необратимыми – архитеркутурные разрушения, смещения бронхов, «сотовое легкое», буллы, к переменным по обратимости – консолидации (чаще всего они обратимы), «матовое стекло» – неравномерная текстура таких теней в сочетании с тракционными бронхоэктазами иногда указывает на вероятный фиброз, линейные тени (часто они соответствуют фиброзу).

Лектор подчеркнул важность проведения РКТвр при обследовании больных саркоидозом. РКТвр повышает информативность последующей бронхоскопии, поскольку помогает определить место для взятия биопсии и проведения бронхоальвеолярного лаважа, она необходима перед проведением трансбронхиальной игольной аспирации под контролем ультразвука (EBUS-TNA), она может быть полезна в разграничении активного воспаления и необратимого фиброза (хотя в случае принятия решения о лечении возможности метода ограничены). В то же время РКТвр не позволяет отличить прогрессирующий фиброгенез от конечной стадии фиброзных изменений.

Лектор привел серию ссылок на литературу и отметил, что многие исследователи проводили корреляционный анализ между данными РКТвр и функциональными нарушениями, но, несмотря на достоверную умеренно выраженную зависимость, в большинстве случаев эти данные не могут быть решающими при назначении терапии. Больные, у которых на первой РКТвр имеются «матовое стекло», консолидации, выраженный фиброз, смещение бронхов и бронхоэктазы, изначально имеют плохой прогноз и высокую вероятность развития дыхательной недостаточности. Прогноз при внутригрудном саркоидозе определяют два независимых процесса – интерстициальный легочный фиброз и легочная артериальная гипертензия.

Достаточно давно при саркоидозе применяется сканирование с галлием (^{67}Ga), чувствительность этой методики составляет 60–90%, а патологическая картина представлена двумя конкретными паттернами. «Лямбда-паттерн» – это двустороннее симметричное накопление изотопа в корневых и окологорневых лимфатических узлах и правом парахилярном лимфатическом узле. «Панда-паттерн» – симметричное накопление изотопа в паротидных, слезных и слюнных железах. Наличие двух паттернов одновременно характерно для саркоидоза.

Накопление ^{67}Ga – чувствительный, но не специфичный метод для оценки активного воспаления (альвеолита) при саркоидозе. Он более информативен, чем рентгенография, в оценке степени и переменности активности легочного саркоидоза, оценке ответа на лечение, в прогнозировании обострений. Однако сканирование с ^{67}Ga используется только в комплексе с лучевым обследованием, занимает много времени (48–72 ч), является дорогостоящей процедурой и сопровождается высокой дозой облучения.

ПЭТ с использованием фтордиоксиглюкозы (ФДГ-ПЭТ) имеет существенные преимущества в сравнении с другими методами в определении места активного воспалительного процесса при саркоидозе. В сравнении со сканированием с ^{67}Ga чувствительность составляет 97% против 88%, а доза облучения ниже в 3 раза. Более детальную информацию позволяет получить комбинированное исследование ПЭТ с РКТвр. ПЭТ более информативна, чем рентгенография грудной клетки, в оценке активного саркоидоза, локализуемого в ВГЛУ или лимфатических узлах. ПЭТ дает положительные результаты при всех лучевых стадиях саркоидоза, но наиболее часто – при I и II стадиях. При IV стадии ПЭТ позволяет обнаружить активный процесс у 87% больных. И даже 0 стадия не исключает выявления активности по ПЭТ в 20% случаев.

Анализ применения ПЭТ/КТвр при саркоидозе показал, что эта методика более информативна в оценке активности процесса, чем биомаркеры сыворотки крови. Она выявляет активность, даже когда все другие параметры остаются нормальными. Диффузная активность в паренхиме легких коррелирует с последующим ухудшением функции легких в течение года. Результаты ПЭТ коррелируют с функциональным состоянием легких и с положительной динамикой при лечении иммуносупрессорами. Исследование ПЭТ/КТвр рекомендовано для орган-специфического мониторинга больных с полиорганным саркоидозом, в том числе с кардиосаркоидозом и установленным водителем ритма.

На заключительном заседании профессор Р.Богман представил перспективы лечения саркоидоза. Он напомнил, что в США для лечения саркоидоза легких Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration – FDA) одобрило два препарата – преднизолон и кортикотропин (Ачтар Гель). Для лечения внелегочного саркоидоза не одобрен ни один препарат. Все остальные лекарственные средства применяются при саркоидозе по принципу off label, т.е. рекомендации по их применению при саркоидозе отсутствуют в листке-вкладыше/инструкции к упаковке лекарства. По данным профессора, 1/3 больных саркоидозом не нуждаются ни в каком лечении, около 1/3 – показана длительная системная терапия. Пациентов, страдающих саркоидозом от 2 до 5 лет, он предложил разделить на три группы: бессимптомные, с симптомами, но без усиления лечения в течение последнего года, и с ухудшением в течение последнего года. Исходя из этого профессор предложил критерии к началу лечения, в основе которых – ухудшение состояния и показателей пациента. Если же ухудшения нет, то необходимо лишь наблюдать пациента.

Применение препаратов, влияющих на фактор некроза опухоли α , прежде всего ограничено их стоимостью. В 10% случаев эти препараты отменяют ввиду развития нежелательных явлений. Препараты увеличивают опасность развития туберкулеза и других инфекций, повышают риск новообразований, сами способны вызывать саркоидные реакции и «люпус-реакции», миозиты. Вазоактивный интестинальный пептид рассматривается как иммуномодулятор и находится в состоянии изучения в виде раствора для небулизации (50 мкг 4 раза в день). Ачтар Гель (репозиторный кортикотропин для инъекций, Acthar) был изучен в медицинских центрах США и показал свою эффективность. Р.Богман напомнил об опубликованном 3 года тому назад исследовании CLEAR, в котором была изучена антимикобактериальная терапия (левофлоксацин, этамбутол, азитромицин и рифабутин). Было показано положительное влияние этой схемы на жизненную емкость легких. Только 8 из 15 больных хроническим саркоидозом завершили этот вариант лечения. На I фазе клинических исследований при хроническом саркоидозе находится терапия мезенхимально-подобны-

ми клетками плацентарного происхождения. Предварительные результаты показали улучшение лучевой картины и возможность отмены преднизолона, но на ФЖЕЛ влияния не было. По мнению Р.Боугмана, возможность применения пентоксифиллина при саркоидозе доказана в рандомизированных исследованиях. Он позволял снижать дозы преднизолона, но развитие нежелательных реакций ограничивало его применение. В состоянии изучения находится также иммуномодулирующий агент апремиласт. Было показано его положительное влияние при саркоидозе кожи.

Следующая конференция WASOG намечена на октябрь 2017 г. в Китайской Народной Республике.

Литература/References

1. Hunninghake GW, Costabel U, Ando M et al. Statement on sarcoidosis. *Amer J Crit Care Med* 1999; 160 (2): 736–55.
2. Визель И.Ю., Визель А.А. Саркоидоз глазами участников Российского респираторного конгресса. Эффективная фармакотерапия. 2011; 1: 34–6. / VizeI' I.Iu., VizeI' A.A. Sarkoidoz glazami uchastnikov Rossiiskogo respiratornogo kongressa. *Efektivnaia farmakoterapiia*. 2011; 1: 34–6. [in Russian]
3. Визель А.А., Визель И.Ю. Саркоидоз 2013: что нового? XX Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». Лекции для практикующих врачей. Под ред. А.Г.Чучалина. М., 2014; с. 254–61. / VizeI' A.A., VizeI' I.Iu. Sarkoidoz 2013: chto novogo? XX Rossiiskii natsional'nyi kongress "Chelovek i lekarstvo". *Lektsii dlia praktikuiushchikh vrachei*. Pod red. A.G.Chuchalina. M., 2014; s. 254–61. [in Russian]
4. Визель И.Ю., Визель А.А. Обзор материалов по саркоидозу, представленных на Конгрессе Европейского респираторного общества в 2014 году. Пульмонология. 2014; 5: 123–8. / VizeI' I.Iu., VizeI' A.A. Obzor materialov po sarkoidozu, predstavlennykh na Kongresse Evropeiskogo respiratornogo obshchestva v 2014 godu. *Pul'monologiya*. 2014; 5: 123–8. [in Russian]
5. Abstracts. 8th International WASOG Conference on Diffuse Parenchymal Lung Diseases. June 2–4 2016, Gdańsk. *Pneumologia i Alergologia Polska* 2016; 84 (Suppl. III): 13.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Визель Ирина Юрьевна – канд. мед. наук, ассистент каф. физиопульмонологии ФГБОУ ВО КГМУ

Визель Александр Андреевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. физиопульмонологии ФГБОУ ВО КГМУ. E-mail: lordara@inbox.ru

Бронхиальная обструкция у детей дошкольного возраста

Н.А.Геппе[✉], Н.Г.Колосова

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

Частота бронхиальной обструкции (БО) у детей первых 5 лет жизни определяет необходимость дифференциальной диагностики различных состояний и определения тактики ведения пациентов с повторными эпизодами БО. Несмотря на выделение отдельных фенотипов БО (эпизодический вирусный и мультитриггерный), показано, что различие между данными фенотипами не столь четкое, как предполагалось ранее, поскольку они значительно изменяют свою характеристику уже в течение года. Дети дошкольного возраста с эпизодическими, но тяжелыми обструкциями с госпитализацией имеют высокий риск персистирующей астмы к 5–10 годам. Необходимо оценивать риск астмы у таких детей с целью мониторинга течения заболевания и раннего назначения контролирующей терапии.

Ключевые слова: бронхиальная обструкция, бронхиальная астма, терапия, дети раннего возраста.

[✉]geppe@mma.ru

Для цитирования: Геппе Н.А., Колосова Н.Г. Бронхиальная обструкция у детей дошкольного возраста. Consilium Medicum. 2016; 18 (11): 25–29.

Bronchial obstruction in children of preschool age

N.A.Geppe[✉], N.G.Kolosova

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

The frequency of bronchial obstruction (BO) in children during the first 5 years of life determines the need for differential diagnosis of various conditions and determine the tactics of patients with repeated episodes of BO. Despite the isolation of specific BO phenotypes (episodic viral and multitriggering), shows that the difference between the phenotypes are not as accurate as previously thought, as they significantly change their characteristic in the course of the year. Preschool children with occasional but severe obstruction hospitalization are at high risk of persistent asthma in 5–10 years. The risk of asthma in children must be assessed with a view of monitoring the disease and the early initiation of therapy controls.

Key words: airflow obstruction, bronchial asthma, treatment, young children.

[✉]geppe@mma.ru

For citation: Geppe N.A., Kolosova N.G. Bronchial obstruction in children of preschool age. Consilium Medicum. 2016; 18 (11): 25–29.

От 30 до 50% детей первых 5 лет жизни имеют те или иные проявления синдрома бронхиальной обструкции (БО), вследствие чего проблемы дифференциальной диагностики этого состояния крайне важны.

Симптомокомплекс БО связан с нарушением бронхиальной проходимости функционального или органического происхождения, клиническими проявлениями которого являются удлинение выдоха, появление экспираторного шума (свистящее, шумное дыхание), приступов удушья, участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания, малопродуктивный кашель. При выраженных нарушениях наблюдаются шумный выдох, увеличение частоты дыхания, развитие усталости дыхательных мышц и снижение парциального давления кислорода в альвеолах. Физикальные признаки при наличии БО обусловлены тем, что для производства выдоха требуется повышенное внутригрудное давление, что обеспечивается усиленной работой дыхательной мускулатуры. Повышенное внутригрудное давление способствует сдавливанию бронхов, что приводит к их вибрации и возникновению свистящих звуков [1].

Появление БО во многом зависит от этиологии заболевания, ставшего причиной. В генезе БО лежат различные патогенетические механизмы, которые условно можно разделить на функциональные или обратимые (бронхоспазм, воспалительная инфильтрация, отек, мукоцилиарная недостаточность, гиперсекреция вязкой слизи) и необратимые (врожденные стенозы бронхов, их облитерация и др.) [2].

У детей раннего возраста на формирование БО оказывают влияние следующие факторы [1, 2]:

- анатомо-физиологические особенности дыхательных путей и грудной клетки (бронхи у детей имеют меньший просвет – калибр, чем у взрослых, и отек слизистой оболочки всего на 1 мм вызывает повышение сопротивления току воздуха более чем на 50%). Любое воспалительное заболевание или раздражение дыхательных путей у маленьких детей может привести к резкому сужению ка-

либра бронхов из-за отека, скопления густой слизи, сдавливания и стать причиной нарушения дыхания;

- гиперреактивность бронхов – повышенное реагирование в ответ на воздействие как патогенных, так и непатогенных факторов;
- преморбидный фон (недоношенность, искусственная вентиляция легких в первые сутки жизни, отягощенный личный и семейный аллергологический анамнез и т.д.);
- особенности иммунитета (у здоровых неиммунизированных детей преобладают ТН-0-лимфоциты);
- отягощенный аллергический фон (аномалии конституции – диатез, крапивница, отек Квинке, atopический дерматит – АтД, аллергический ринит – АР, семейный аллергоанамнез);
- респираторная инфекция (респираторно-синцитиальный – РС-вирус человека, парагрипп, аденовирус, риновирус, микоплазма, а также вирусно-бактериальная ассоциация);
- пассивное курение (под влиянием табачного дыма происходит гипертрофия бронхиальных слизистых желез, нарушается мукоцилиарный клиренс, замедляется продвижение слизи). Пассивное курение провоцирует деструкцию эпителия бронхов, особенно у детей первого года жизни;
- загрязнение окружающей среды (индустриальные газы – такие как аммиак, хлор, различные кислоты, неорганическая и органическая пыль).

В связи с названными причинами повторные эпизоды БО наблюдаются у большинства детей в возрасте 5 лет и младше. Они, как правило, связаны с инфекциями верхних дыхательных путей (острой респираторной вирусной инфекцией), которые встречаются в этой возрастной группе примерно 6–8 раз в год. Ряд вирусных инфекций, таких как РС-вирусная и риновирусная, могут быть причиной периодически возникающего синдрома БО на протяжении всего детства. Однако подобная картина характерна и для дебюта бронхиальной астмы (БА), что затрудняет дифференциальную диагностику у детей раннего возраста [3, 4].

Таблица 1. Индекс риска астмы	
Распознаются дети с высоким риском астмы (2–3 лет): более 3–4 эпизодов свистящих хрипов + 1 большой критерий или 2 малых критерия	
Большие критерии	Малые критерии
У одного из родителей подтвержденный диагноз астмы	АР
Подтвержденный диагноз АтД	Чувствительность к пищевым аллергенам
Пищевая аллергия	Эозинофилия в крови (>4%)
Чувствительность к аэроаллергенам	Бронхообструктивный синдром на фоне вирусной инфекции, отличной от РС-вирусной

В 2008 г. рабочей группой Европейского респираторного общества (European Respiratory Society – ERS) было предложено разделить синдром БО у детей дошкольного возраста на фенотипы [5]:

- эпизодический (вирусный) – свистящие хрипы наблюдаются в течение ограниченного периода, часто связаны с инфекциями верхних дыхательных путей и с отсутствием симптомов между эпизодами;
- мультитриггерный синдром БО, вызываемый рядом факторов (вирусные инфекции, табачный дым, аллергены, аэрозоли, плач, смех, физическая нагрузка и др.) – эпизодический синдром БО с наличием симптомов между эпизодами, например во время сна, на фоне физической активности, смеха, при плаче.

Однако в 2014 г. при обновлении отчета ERS признано, что различие между эпизодическими вирусными хрипами и мультитриггерными хрипами не столь четкое, как предполагалось ранее. Во-первых, было отмечено, что временная структура БО в отношении триггеров (т.е. эпизодического или мультитриггерного) является не единственной характеристикой, которую необходимо учитывать при ведении детей с БО. В клинической практике тяжесть и частота эпизодов БО являются более важными при определении необходимости ежедневного приема контролирующей (противовоспалительной) терапии. Необходимо также оценивать другие факторы, такие как наличие аллергических коморбидных заболеваний (экзема, АР, пищевая аллергия), и историю семьи пациента [6, 7].

По данным международных исследований (ERS Task Force) было показано, что эпизодические (вирусные) хрипы или мультитриггерные свистящие хрипы у детей дошкольного возраста значительно изменяют свою характеристику уже в течение года. На популяционном уровне у одного из трех дошкольников с эпизодическими обструкциями развивается БА к 5 годам. Дети дошкольного возраста с эпизодическими, но тяжелыми обструкциями с госпитализацией имеют высокий риск персистирующей астмы к 5–10 годам [4, 6, 7].

Риск развития астмы после повторных вирусных БО предлагается прогнозировать с помощью индекса риска астмы (Asthma Predictive Index – API); табл. 1 [8].

Дети до 3 лет с однократным эпизодом БО и одним основным или двумя малыми факторами риска имеют умеренный риск астмы. Дети до 3 лет с повторными эпизодами БО (более 3 в течение последнего года) и одним основным или двумя малыми факторами риска имеют высокий риск астмы.

Дети с ранним началом БО имеют лучший прогноз – это так называемая транзиторная БО. Когортные исследования показывают прекращение эпизодов БО у части детей после 2 лет либо к 6–7 годам [4, 7]. Однако выраженность, частота и тяжесть эпизодов БО в детском возрасте чаще ассоциируются с персистированием симптомов в дальнейшем. Мужской пол является фактором риска развития БА в детском возрасте, а женский пол – персистирования БА в процессе взросления. Семейный анамнез атопии также является наиболее четко определенным фактором риска

развития аллергии и астмы у детей. Атопия присутствует у большинства детей с астмой старше 3 лет, и аллерген-специфическая сенсибилизация является одним из наиболее значимых маркеров развития астмы [9, 10].

Наличие в анамнезе других атопических заболеваний, таких как АтД и ринит, повышает вероятность астмы. Вероятность астмы выше при положительных кожных тестах и повышении специфических иммуноглобулинов E (IgE) на пищевые (белок молока, пшеница, яичный белок) или ингаляционные аллергены (такие как домашние пылевые клещи и перхоть кошки) [10].

Высокая частота сочетания БА и АР позволяет рассматривать АР как раннюю стадию общего заболевания дыхательных путей. Неоднократно отмечалось в публикациях, что АР/аллергический риносинусит может являться фактором риска развития и обострений БА. БА в сочетании с АР протекает тяжелее, чем без него: отмечается учащение обострений, регистрируется большее количество эпизодов ночной астмы; больные с сочетанной патологией требуют большего объема медикаментозного лечения и чаще госпитализируются, что в конечном счете увеличивает расходы на лечение [11].

Следует подчеркнуть, что диагноз БА у детей является клиническим: он основывается на наблюдении за больным и оценке симптомов (свистящие хрипы, кашель, одышка, а также развитие симптомов в ночное время или при пробуждении) при исключении других причин БО, наличии факторов риска развития БА (в том числе семейного анамнеза), а также ответе на терапию, направленную на контроль заболевания [10, 11].

Диагноз БА вероятен при персистировании более чем одного из следующих симптомов – свистящие хрипы, кашель, затрудненное дыхание, стеснение в груди, особенно если эти симптомы:

- частые (более 3 в течение года) и повторяющиеся;
- наблюдаются ночью и в ранние утренние часы;
- возникают в ответ или ухудшаются после физической нагрузки или других триггеров, таких как воздействие холодного или влажного воздуха, или после эмоций или смеха;
- возникают вне связи с респираторной инфекцией;
- в личном анамнезе имеется атопическое заболевание;
- в семейном анамнезе отмечаются атопические заболевания и/или астма;
- регресс симптомов или улучшение легочной функции в ответ на адекватную терапию.

Дополнительные методы диагностики могут включать исследование функции внешнего дыхания, аллергологическое обследование, рентгенографию грудной клетки и др. [11, 12].

Возможности исследования функции внешнего дыхания у детей младше 5 лет ограничены, что затрудняет раннюю диагностику респираторной патологии. Необходимо учитывать ряд важных особенностей, присущих этому возрасту. Для детей данного возраста характерен короткий период внимания, когда они могут сконцентрироваться на исследовании и выполнить его адекватно. У детей раннего возраста диагностика БО осуществляется методами ком-

Таблица 2. Сравнительные эквивалентные суточные дозы (мкг) ИГКС для базисной терапии у детей до 5 лет (по Глобальной стратегии лечения и профилактики бронхиальной астмы пересмотра 2010 г. – GINA 2010)

Препарат	Низкие/средние дозы	Высокие дозы
Суспензия будесонида для небулайзерной ингаляции (с 6 мес)	250–500	>500
Флутиказон ДАИ с 1 года	100–200	>200
Беклометазон ДАИ с 2 лет	100–200	>200

Примечание. ДАИ – дозированный аэрозольный ингалятор.

пьютерной бронхофонографии, бодиплетизмографии, импульсной осциллометрии. Выраженный бронхолитический эффект в ответ на бронхолитики короткого действия (увеличение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду более чем на 12%) свидетельствует об обратимости обструкции. В периоде ремиссии БА (т.е. у детей с контролируемым течением заболевания) показатели функции легких могут быть снижены незначительно или соответствовать нормальным параметрам [12].

Кожные скарификационные тесты можно проводить у детей любого возраста. Кожные пробы у детей раннего возраста менее чувствительны, велика роль тщательного собранного анамнеза. Определение аллерген-специфических IgE используется для уточнения этиологических факторов, в том числе когда выполнение кожных проб не представляется возможным (выраженный АД/экзема, или нельзя прекратить прием антигистаминных препаратов, или существует реальная угроза развития анафилактической реакции на введение аллергена). Ингаляционные провокационные тесты с аллергенами у детей практически не применяются [12].

Рентгенография грудной клетки малоинформативна, так как изменения не патогномичны (усиление и обогащение легочного рисунка, повышение прозрачности легочных полей, периваскулярные тени), и в большинстве случаев используется для исключения альтернативного диагноза.

В анализах крови при БА характерных изменений нет. Часто выявляется эозинофилия, однако ее нельзя считать патогномичным симптомом. В мокроте у детей с БА могут выявляться эозинофилы, спирали Куршмана, кристаллы Шарко–Лейдена, но сбор материала для исследования у детей раннего возраста представляет большие трудности.

Для дифференциальной диагностики используют бронхоскопию, компьютерную томографию. Также необходимы консультации специалистов: оториноларинголога, а в некоторых случаях – гастроэнтеролога, дерматолога.

Нередко диагноз можно поставить только в процессе длительного катамнестического наблюдения, проведения дифференциальной диагностики и оценки реакции ребенка на бронхолитик и/или противовоспалительное лечение [11, 12].

При оказании помощи ребенку с БО необходимо оценить тяжесть синдрома БО до лечения. Для купирования симптомов используют ингаляционную терапию бронхолитиков короткого действия с обязательной оценкой состояния ребенка после ингаляции [1, 13, 14]. При отсутствии положительной динамики и тяжелом течении необходимо госпитализация пациента, проведение оксигенотерапии, назначения терапии глюкокортикостероидами (ГКС) – ингаляционной и/или системной (см. рисунок). Ингаляционные ГКС (ИГКС) оказывают быстрый противовоспалительный и противоотечный эффект, тем самым способствуя быстрому купированию симптомов [13, 15].

Исследования показали, что повторные среднетяжелые и тяжелые БО требуют назначения контролирующей противовоспалительной терапии – как правило, ИГКС в низких/средних и высоких дозах (табл. 2) вне зависимости от фенотипа БО [14, 16]. ИГКС достоверно и клинически значимо снижают количество обострений астмы и тя-



жесть эпизодов синдрома БО независимо от его типа, а также уменьшает вероятность ухудшения функции легких [17, 18]. У детей раннего возраста препаратом выбора является микронизированная суспензия будесонида. Применение микронизированной суспензии будесонида через небулайзер снижает риск обострений астмы на 45% [19]. ИГКС могут отменяться при отсутствии симптомов в течение 3 мес при низких дозах и ГКС [11].

Признаками улучшения и стабилизации состояния ребенка являются: уменьшение движений грудной клетки, улучшение проводимости дыхания, регресс физикальных признаков в легких при одновременном улучшении самочувствия пациента.

Таким образом, в настоящее время для купирования синдрома БО у детей раннего возраста независимо от фенотипа обструкции требуется комплексная терапия, воздействующая на все значимые звенья патогенеза БО (бронхоспазм, воспаление, нарушение эвакуации секрета) с учетом их непосредственного механизма действия и возрастных особенностей ребенка, а также с учетом эффективности и безопасности. При повторных эпизодах БО необходимо оценить риск развития астмы для последующего мониторингирования течения заболевания и назначения контролирующей терапии.

Литература/References

1. Зайцева О.В. Бронхообструктивный синдром у детей. Педиатрия. 2005; 4: 94–104. / Zaitseva O.V. Bronkhoobstruktivnyi sindrom u detei. *Pediatriia*. 2005; 4: 94–104. [in Russian]
2. Ducharme FM, Tse SM, Chauhan B. Diagnosis, management, and prognosis of pre-school wheeze. *Lancet* 2014; 383 (9928): 1593–604.
3. Cano-Garcinuño A, Mora-Gandarillas I; SLAM Study Group. Wheezing phenotypes in young children: an historical cohort study. *Prim Care Respir J* 2014; 23 (1): 60–6.
4. Just J, Saint-Pierre P, Amat F et al. What lessons can be learned about asthma phenotypes in children from cohort studies? *Pediatr Allergy Immunol* 2015; 26 (4): 300–5.
5. ERS Task Force, Brand P. *Eur Respir J* 2008; 32: 1096–110.
6. Just J, Saint-Pierre P, Gouvis-Echraghi R et al. Wheeze phenotypes in young children have different courses during the preschool period. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013; 111 (4): 256–61.

7. Raedler D, Ballenberger N, Klucker E et al. Identification of novel immune phenotypes for allergic and nonallergic childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135 (1): 81–91.
8. Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1403–6.
9. Bacharier LB, Boner A, Carlsen KH et al; European Pediatric Asthma Group. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. *Allergy* 2008 63 (1): 5–34.
10. Papadopoulos NG, Arakawa H, Carlsen KH et al. International consensus on (ICON) pediatric asthma. *Allergy* 2012; 67 (8): 976–97.
11. Global Initiative for Asthma (GINA). Pocket Guide for Asthma Management and Prevention in Children 5 Years and Younger, updated April 2015. Available from: http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_PediatricPocket_2015.pdf.
12. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики». Изд. 4-е. М., 2012. / Natsional'naia programma «Bronkhial'naia astma u detei. Strategii lecheniia i profilaktika». Izd. 4-e. M., 2012. [in Russian]
13. Potter PC. Current guidelines for the management of asthma in young children. *Allergy Asthma Immunol Res* 2010; 2 (1): 1–13.
14. Durrani S, Guilbert TW. Early treatment in preschool children: an evidence-based approach. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2015; 15 (2): 175–83.
15. Jackson DJ. Emerging issues in pediatric asthma: gaps in EPR-3 guidelines for infants and children. *Curr Allergy Asthma Rep* 2014; 14 (12): 477.
16. Paul LP et al. *Eur Res J* 2014; 43 (4): 1172–7. <http://erj.ersjournals.com/content/43/4/1172>.
17. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS et al. Long term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. *N Eng J Med* 2006 354 (19): 1985–97.
18. Castro-Rodriguez JA, Rodrigo GJ. Efficacy of inhaled corticosteroids in infants and preschoolers with recurrent wheezing and asthma: a systematic review with meta-analysis. *Pediatrics* 2009; 123: e519–25.
19. Camargo CA, Ramachandran S, Ryskina KL et al. Association between common asthma therapies and recurrent asthma exacerbations in children enrolled in a state Medicaid plan. *Am J Health Syst Pharmacy* 2007; 64: 1054–61.
20. Boluyt N, Rottier BL, de Jongste JC et al. Assessment of controversial pediatric asthma management options using GRADE. *Pediatrics* 2012; 130: e658–e668. http://pediatrics.aappublications.org/content/130/3/e658?ijkey=31dccc4001bc31f79db1fa765e97dde9eb9f93d&keytype=tf_ipsecsha

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Геппе Наталья Анатольевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. детских болезней ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: gerpe@mma.ru
Колосова Наталья Георгиевна – канд. мед. наук, доц. каф. детских болезней ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: kolosovan@mail.ru

Биологическая терапия бронхиальной астмы: настоящее и будущее

Н.М.Ненашева[✉]

ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России. 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1

Данная обзорная статья посвящена настоящим и будущим возможностям применения биологических молекул в лечении бронхиальной астмы. За последние 20 лет произошел прорыв в области биологической терапии тяжелой бронхиальной астмы с помощью молекул моноклональных антител. Три биологических препарата (омализумаб, меполизумаб и реслизумаб) уже одобрены для применения в обычной клинической практике в ряде стран, а омализумаб уже давно и успешно применяется повсеместно, в том числе в нашей стране.

Ключевые слова: тяжелая астма, биологическая терапия астмы, интерлейкины 5, 4, 13, 17, омализумаб, меполизумаб, реслизумаб, бенрализумаб, лебрикизумаб, трамокинумаб, дупилумаб.

[✉]1444031@gmail.com

Для цитирования: Ненашева Н.М. Биологическая терапия бронхиальной астмы: настоящее и будущее. Consilium Medicum. 2016; 18 (11): 30–38.

Biological therapy of asthma: present and future

N.M.Nenasheva[✉]

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

This review article focuses on the present and future possibilities of biological molecules use in the treatment of bronchial asthma. Over the past 20 years there has been a breakthrough in the field of biological treatment of severe asthma with monoclonal antibody molecules. Three biological treatment (omalizumab, mepolizumab and reslizumab) is already approved for use in routine clinical practice in a number of countries, as omalizumab has long and successfully applied everywhere, including in our country.

Key words: severe asthma, asthma biological therapy, interleukin 5, 4, 13, 17, omalizumab, mepolizumab, reslizumab, benralizumab, lebrikizumab, tralokinumab, dupilumab.

[✉]1444031@gmail.com

For citation: Nenasheva N.M. Biological therapy of asthma: present and future. Consilium Medicum. 2016; 18 (11): 30–38.

Введение

Бронхиальная астма (БА) относится к одному из давно известных (более 3 тыс. лет) и наиболее распространенных хронических заболеваний человека. По крайней мере 300 млн пациентов всех возрастных групп во всем мире страдают БА [1]. В нашей стране распространенность симптомов БА среди взрослого населения составляет 6,9%, по данным недавнего эпидемиологического исследования [2], а среди детей и подростков – около 10% [3]. Большинство пациентов, страдающих БА, хорошо отвечают на традиционную терапию ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС) в виде монопрепаратов или в комбинации с длительно действующими β_2 -агонистами (ДДБА) и/или антагонистами лейкотриеновых рецепторов (АЛР) и при условии соблюдения оптимальной приверженности и правильной техники ингаляции достигают и поддерживают контроль заболевания. Однако существует не очень большая (5–10%) часть больных [4], которые имеют тяжелую БА. Эти пациенты, как правило, рефрактерны к традиционной терапии, у них отмечается высокая частота обострений БА, незапланированных визитов к врачу и обращений за неотложной медицинской помощью, госпитализаций. Именно тяжелая БА поглощает 50% всех экономических затрат, предназначенных на заболевание в целом [4].

За последние 20 лет произошел прорыв в области биологической терапии тяжелой БА с помощью молекул моноклональных антител. Три биологических препарата (омализумаб, меполизумаб и реслизумаб) уже одобрены для применения в обычной клинической практике в ряде стран, а омализумаб уже давно и успешно применяется повсеместно, в том числе в нашей стране. Данная статья посвящена настоящим и будущим возможностям применения биологических молекул в лечении БА.

Тяжелая БА: патогенез и фенотипы

Согласно современным представлениям и международным рекомендациям, тяжелая БА – это астма, которая требует лечения, соответствующего 4–5-й ступеням терапии по GINA (Global Initiative for Asthma – Глобальная инициатива по бронхиальной астме); рис. 1 [1] – высокие дозы

ИГКС совместно с ДДБА или АЛР/теофиллином в предыдущий год или применение системных ГКС 50% и более предыдущего года для достижения и сохранения контроля, – или которая остается неконтролируемой, несмотря на эту терапию [6]. При этом контролируемая тяжелая БА будет ухудшаться при уменьшении высоких доз ИГКС или системных ГКС (или биологических препаратов), а неконтролируемая БА определяется наличием по крайней мере одного из следующих признаков:

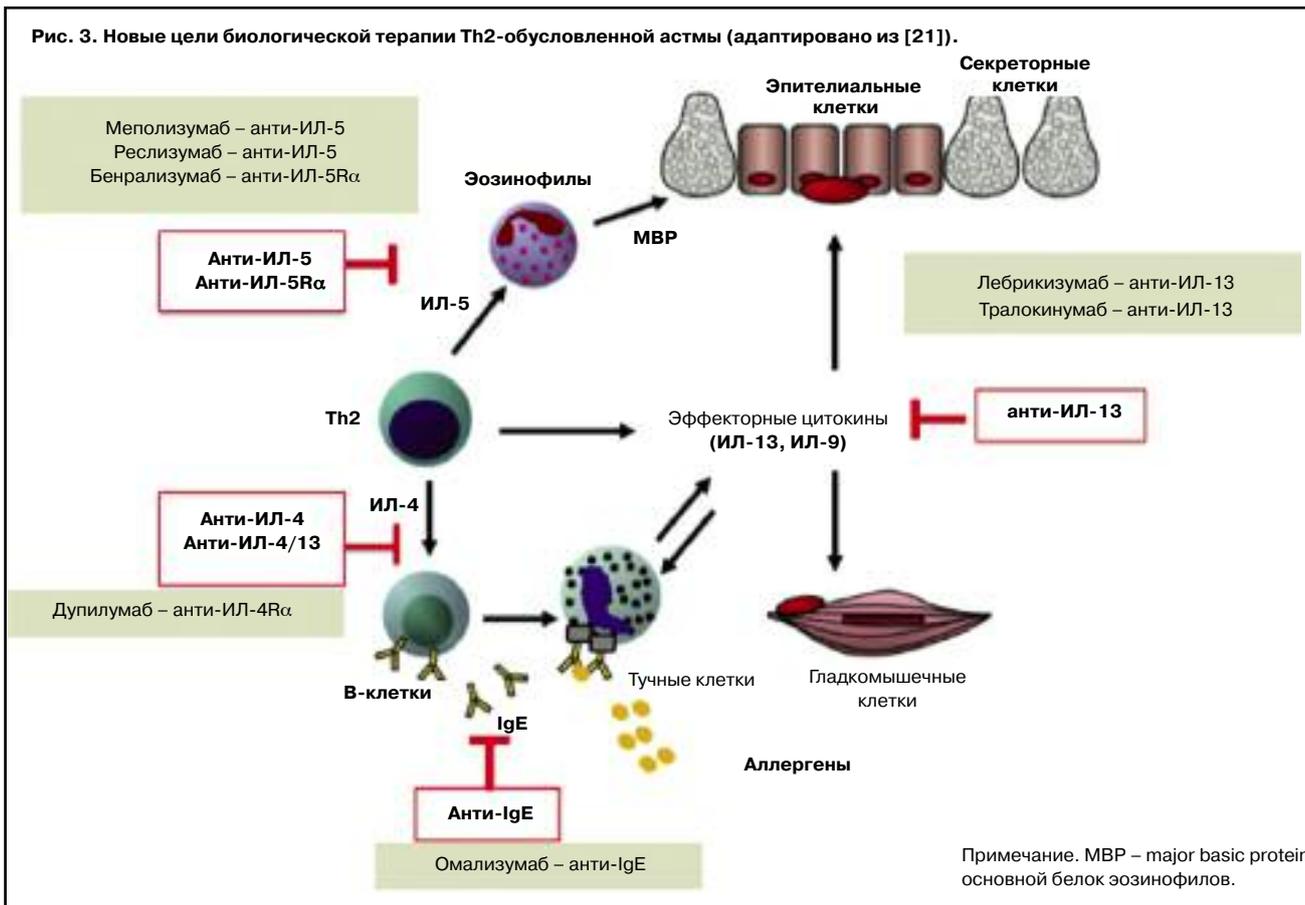
- плохой контроль симптомов: Asthma Control Questionnaire (ACQ) > 1,5; Asthma Control Test (ACT) < 20 (или отсутствие контроля по критериям GINA);
- частые тяжелые обострения БА: 2 курса системных ГКС и более (продолжительностью более 3 дней каждый) в предыдущий год;
- серьезные обострения: по крайней мере одна госпитализация, пребывание в отделении интенсивной терапии или механическая вентиляция в предыдущий год;
- ограничение бронхиальной проходимости: объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) < 80% должно-го (в условиях редуцированного ОФВ₁/форсированная жизненная емкость легких, определяемого как меньше нижней границы нормальных значений) при соблюдении соответствующего отмывочного периода после бронходилататоров.

Важным условием верификации тяжелой БА являются исключение альтернативных диагнозов, низкой приверженности назначенной терапии и неправильной техники ингаляции.

Помимо высоких доз комбинированной терапии ИГКС/ДДБА для пациентов с тяжелой БА существует дополнительная терапия, к которой относятся тиотропий и биологические препараты: гуманизированные моноклональные антитела к иммуноглобулину (Ig)E (омализумаб) и гуманизированные моноклональные антитела против интерлейкина (ИЛ)-5 меполизумаб и реслизумаб (последний одобрен к клиническому применению в США позже и не был внесен в ступенчатую терапию GINA 2016).

Доминирование Th2-иммунного ответа, развивающегося в нижних дыхательных путях в ответ на аллергенный

Рис. 3. Новые цели биологической терапии Th2-обусловленной астмы (адаптировано из [21]).



110 – курильщики/бывшие курильщики) по сравнению с больными легкой/средней БА (n=88) характеризовались более выраженными симптомами и обострениями БА (2,5 обострения по сравнению с 0,4 в предшествующие 12 мес; $p < 0,001$), более низким качеством жизни и более высоким уровнем тревоги и депрессии, более высокой частотой назальных полипов и гастроэзофагеально-рефлюксной болезни, более низкой функцией легких. Эозинофилия мокроты была выше у больных тяжелой БА по сравнению с легкой/средней (2,99% по сравнению с 1,05%; $p = 0,004$), несмотря на высокие дозы ИГКС и/или оральных ГКС [20]. Вместе с тем нельзя сказать, что абсолютно все пациенты с тяжелой БА имеют эозинофильное воспаление в дыхательных путях. Некоторые пациенты могут иметь нейтрофильное воспаление, обусловленное Th-17 и высоким уровнем ИЛ-17, которое клинически может проявляться менее обратимой обструкцией бронхов, менее выраженной БГР и сниженным ответом на ИГКС [21].

Большая часть биологических молекул, уже одобренных для клинического применения или находящихся на разных фазах клинических исследований, направлены на контроль эозинофильного воспаления: омализумаб, меполизумаб, реслизумаб, бенрализумаб, лебрикизумаб, тралокинумаб, дупилумаб (рис. 3). Значительно скромнее перечень молекул, изучаемых при тяжелой нейтрофильной БА: секукинумаб и бродалумаб.

IgE и омализумаб

Как хорошо известно, IgE является одним из ключевых участников провоспалительного каскада при аллергической БА. Аллергены, внедряясь в дыхательные пути, захватываются аллергенпрезентирующими клетками, представляющими их Т-лимфоцитам, которые в последующем дифференцируются в Th2-клетки и стимулируют В-лимфоциты к продукции специфических IgE, при этом одновременно синтезируется целый ряд Th2-цитокинов (ИЛ-4,

ИЛ-5, ИЛ-9, ИЛ-13). Аллерген-специфические IgE-антитела фиксируются на высокоаффинных (FcεRI) рецепторах к ним, расположенных на тучных клетках слизистой оболочки дыхательных путей, приводя к сенсibilизации. Последующий контакт и перекрестное связывание двух фиксированных на клетке молекул IgE с аллергеном запускают аллергическую реакцию, характеризующуюся ранней (секреция гистамина, триптазы, кининов, образование и высвобождение простагландинов и лейкотриенов) и поздней (привлечение в зону воспаления эозинофилов, лимфоцитов, нейтрофилов) фазой ответа, обуславливающей в конечном итоге всю гамму воспалительных изменений в нижних дыхательных путях и приводящей к формированию БГР. Результаты многочисленных эпидемиологических, экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о центральной роли IgE в формировании и персистенции астматических симптомов в ответ на воздействие аллергенов, что обуславливает целесообразность и эффективность стратегий терапии астмы, направленных на модуляцию IgE-ответа: элиминация аллергена; иммунотерапия аллергенами и анти-IgE-терапия с помощью моноклональных антител (омализумаб).

Омализумаб является первым одобренным биологическим препаратом для лечения тяжелой аллергической IgE-обусловленной БА. Омализумаб (Ксолар) представляет собой гуманизированные моноклональные антитела к FcεRI (Cε3)-связывающему домену человеческих IgE. Селективно связываясь со свободными молекулами IgE, омализумаб препятствует их связи со специфическими рецепторами и прежде всего высокоаффинными рецепторами (FcεRI) на тучных клетках и базофильных лейкоцитах, что приводит к снижению экспрессии этих рецепторов на клетках и в конечном итоге снижению секреции медиаторов аллергического воспаления и редукции самого воспаления [22]. Убедительные свидетельства клинической эффективности омализумаба в лечении пациентов с аллергической БА

суммированы в трех систематических обзорах [23–25]. Кохрановский обзор, опубликованный в 2006 г., включал 14 рандомизированных клинических исследований, проведенных у 3143 детей и взрослых с разной степенью тяжести аллергической БА (легкой, средней и тяжелой). В этом обзоре было показано, что терапия омализумабом снижает частоту обострений БА и увеличивает пропорцию больных, которые смогли снизить дозу ИГКС или даже отменить их [23]. Систематический обзор, опубликованный в 2011 г., включал 8 клинических исследований, в которых участвовали 3429 пациентов (детей и взрослых) со среднетяжелой и тяжелой аллергической БА, принимавших ИГКС [24]. В подавляющем числе исследований продемонстрировано значимое снижение частоты обострений БА у больных, получавших омализумаб, по сравнению с плацебо. Кроме того, терапия омализумабом приводила к увеличению числа больных, которым было возможно снизить или отменить ИГКС. Аналогичные результаты были получены в недавнем Кохрановском обзоре, включившем 25 рандомизированных клинических исследований эффективности омализумаба у детей и взрослых со среднетяжелой и тяжелой БА [25].

В исследованиях, проведенных в условиях реальной клинической практики (PERSIST и eXperience), было показано улучшение качества жизни больных на 84% через год лечения и снижение частоты обострений на 54% за 12 мес и на 67% за 24 мес [26, 27]. Эти исследования показали, что пациенты, получающие омализумаб, меньше страдают от симптомов БА, реже обращаются к врачу и госпитализируются. В исследовании eXperience пропорция больных, которым требовалась поддерживающая терапия системными стероидами, снизилась в 2 раза к концу 2-го года лечения омализумабом, причем существенное снижение числа таких пациентов произошло уже через 8 мес терапии. Сокращение средней суточной дозы оральных ГКС оказалось возможным через 16 нед лечения, а к концу 2-го года средняя доза была уменьшена в 3 раза [27].

Учитывая длительный опыт применения омализумаба, в том числе в нашей стране [28], убедительно доказано, что омализумаб (Ксолар) является эффективным и безопасным препаратом в терапии тяжелой аллергической (IgE-обусловленной) БА, не контролируемой высокими дозами ИГКС в комбинации с ДДБА или другими препаратами (антилейкотриеновые, теофиллины), у детей (с 6 лет), подростков и взрослых. Омализумаб значимо снижает частоту обострений БА, редуцирует симптомы, потребность в короткодействующих β_2 -агонистах (КДБА), системных (оральных) ГКС, улучшает контроль БА и повышает качество жизни больных.

Вместе с тем существует несколько не до конца понятных вопросов, касающихся лечения омализумабом. Во-первых, в настоящее время нет четких рекомендаций относительно длительности лечения омализумабом. Омализумаб предполагает длительную терапию, но как долго ее следует проводить и как долго сохраняется эффект после ее прекращения, может ли терапия омализумабом изменить тяжелое течение БА – вопросы, которые активно изучаются в настоящее время. В частности, в исследовании INNOVATE оценили связь между уровнем свободного IgE в сыворотке крови больных, лечившихся омализумабом, и исходами БА [29]. Было показано, что после начала терапии уровень IgE в сыворотке снизился достаточно быстро, однако симптомы, потребность в ингаляциях бронходилататоров, функция легких уменьшились существенно только к 12–16-й неделям лечения. После прекращения терапии сывороточный IgE вернулся у большинства пациентов к базальному уровню через 18–20 нед после последней инъекции препарата, причем это изменение в IgE коррелировало с возвращением и симптомов БА. Однако в другом многоцентровом ретроспективном исследовании, выполненном во Франции,

было показано отсутствие ребаунд-эффекта в отношении симптомов и обострений БА [30]. После прекращения терапии, спустя 6 мес, около 1/2 больных продолжали поддерживать контроль БА [30]. Опыт коллег и собственный опыт наблюдения взрослых пациентов, получавших лечение омализумабом, также свидетельствуют об отсутствии ребаунд-эффекта и, напротив, возможности модифицирующего эффекта в результате лечения омализумабом.

Еще одной активно исследуемой проблемой является поиск маркеров, позволивших бы выявлять пациентов, которые будут иметь максимальный эффект от терапии омализумабом. Анализ ряда исследований показал, что уровень IgE в сыворотке, а также специфический IgE не являются уникальными и достаточно эффективными предикторами ответа на терапию омализумабом [31, 32]. Изучение других маркеров Th2-воспаления (эозинофилы и периостин в крови, NOex) показало, что, чем выше их уровень, особенно NOex, тем больший терапевтический ответ наблюдается у больных [33]. И это, по-видимому, закономерно, так как важным эффектом препарата является способность угнетать эозинофильное воспаление. Анализ 5 рандомизированных контролируемых исследований (2236 пациентов со среднетяжелой и тяжелой аллергической БА, получавших средние и высокие дозы ИГКС) продемонстрировал, что клинический эффект терапии омализумабом коррелировал со снижением эозинофилии периферической крови и, напротив, клиническое ухудшение коррелировало с нарастанием эозинофилии крови [34]. Сокращение числа эозинофилов, IgE-несущих клеток, а также CD3+, CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов в биопсии слизистой оболочки бронхов «наивных», т.е. не получавших ИГКС, больных легкой БА, получавших терапию омализумабом, было отмечено в плацебо-контролируемом исследовании R.Djukanović и соавт. [35]. Таким образом, терапия омализумабом может быть эффективна при любой эозинофильной БА.

Однако в настоящее время омализумаб показан в качестве дополнительной терапии больных (детей с 6 лет, подростков и взрослых) тяжелой IgE-обусловленной БА, не контролируемой высокими дозами ИГКС в комбинации с ДДБА [36]. IgE-обусловленная природа астмы должна быть доказана положительными кожными тестами с аллергенами и/или наличием специфических IgE-антител к аллергенам. Кроме того, уровень общего IgE у пациентов должен быть с 30 до 1500 МЕ/мл. Доза омализумаба (мг) и частота инъекций определяются уровнем IgE (МЕ/мл) и массой тела пациента (20–150 кг). В инструкции к препарату представлена таблица для расчета дозы и частоты применения препарата [36]. Следуя данной калькуляции, омализумаб назначается в дозе 150–375 мг подкожно 1 раз в 2–4 нед. Согласно ступенчатой терапии БА, этот вид лечения рекомендуется на 5-й ступени (см. рис. 1).

Интерлейкин-5

Как уже говорилось выше, эозинофилы являются ключевыми клетками в формировании воспаления при БА, а основным цитокином, способствующим запуску и поддержанию этого типа воспаления, является ИЛ-5. Секреция воспалительными клетками (Т-лимфоцитами, тучными клетками, эозинофилами) ИЛ-5 способствует высвобождению эозинофилов из костного мозга, их распространению, миграции в дыхательные пути и выживаемости (рис. 4) [37, 38]. ИЛ-5 действует на клетки-мишени, связываясь с его специфическим рецептором (ИЛ-5R), представленным на различных клетках. ИЛ-5R состоит из уникальной α -цепи (ИЛ-5R α /CD125) и общей цитокиновой β -цепи (β c/CD131). ИЛ-5R α специфически связывается с ИЛ-5, а ИЛ-5R β делит свои рецепторные свойства с другими рецепторами цитокинов ИЛ-3R и рецептором гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора

(GMCSF) [38]. Учитывая важную роль ИЛ-5 в реализации эозинофильного воспаления, блокада его эффектов является важной целью терапии заболеваний, в том числе БА, в основе которых лежит данный тип воспаления (см. рис. 4).

Меполизумаб

Меполизумаб – препарат гуманизированных моноклональных антител, направленных против ИЛ-5, который селективно ингибирует эозинофильное воспаление, редуцирует число эозинофилов как в мокроте, так и в крови [39, 40]. Связываясь с ИЛ-5, меполизумаб препятствует его взаимодействию с рецептором ИЛ-5R, тем самым блокируя эффекты ИЛ-5.

Надо отметить, что, несмотря на уменьшение эозинофилии мокроты и крови, первые исследования применения меполизумаба не показали какого-либо значимого клинического влияния у пациентов с БА [39, 41]. Однако в более позднем небольшом исследовании был отмечен положительный эффект меполизумаба у пациентов с тяжелой эозинофильной БА [42]. В этом исследовании оценили стероид-спаринговый эффект меполизумаба у пациентов с повышенным числом эозинофилов в мокроте, несмотря на лечение преднизолоном и высокими дозами ИГКС. Результаты показали, что по сравнению с плацебо меполизумаб, уменьшая число эозинофилов в мокроте и крови, редуцирует обострения БА [42]. В другом исследовании также была продемонстрирована эффективность меполизумаба в отношении обострений и качества жизни больных тяжелой эозинофильной БА, получавших высокие дозы ГКС [43]. Большое многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование (DREAM), включившее пациентов с тяжелой эозинофильной БА и частыми тяжелыми обострениями, показало снижение частоты обострений у больных, получавших меполизумаб в течение года, и хорошую переносимость препарата [44]. Было отмечено, что уровень IgE и атопический статус, в отличие от эозинофилии крови, не влияли на ответ на препарат. Недавние исследования MENSA и SIRIUS также продемонстрировали эффективность меполизумаба у пациентов с эозинофильной БА [45, 46]. В исследовании MENSA к тому же сравнили две лекарственные формы препарата (для внутривенного введения и подкожного) с плацебо. Уровень обострений у пациентов, получавших внутривенно и подкожно меполизумаб, уменьшился по сравнению с плацебо на 47 и 53% соответственно. Кроме этого, эти пациенты отметили повышение качества жизни и улучшение контроля БА [45]. В исследовании SIRIUS изучили возможность уменьшения дозы системных ГКС у пациентов, получавших терапию меполизумабом, по сравнению с плацебо. Средний процент редукции дозы системных ГКС составил 50% в группе больных, лечившихся меполизумабом, а вероятность ее снижения была в 2,39 раза выше в сравнении с плацебо. Вдобавок, несмотря на уменьшение дозы ГКС, эти больные имели меньше обострений и лучший контроль БА [46].

Таким образом, терапия меполизумабом эффективна у больных тяжелой эозинофильной БА, но прекращение лечения приводит к возврату прежнего уровня эозинофилии в мокроте и крови, что коррелировало с возвратом клинических симптомов БА, наблюдаемых в течение 3–6 мес после отмены препарата [47].

Препарат меполизумаб зарегистрирован в США, европейских странах и внесен в международные рекомендации по лечению БА GINA в качестве дополнительной терапии БА на 5-й ступени (см. рис. 1) [1].

Реслизумаб

Реслизумаб – еще один препарат гуманизированных моноклональных антител к ИЛ-5. Связываясь с ИЛ-5, реслизумаб препятствует ИЛ-5-индуцированной активации эозинофилов. В исследовании M.Castro и соавт. [48] оценивали



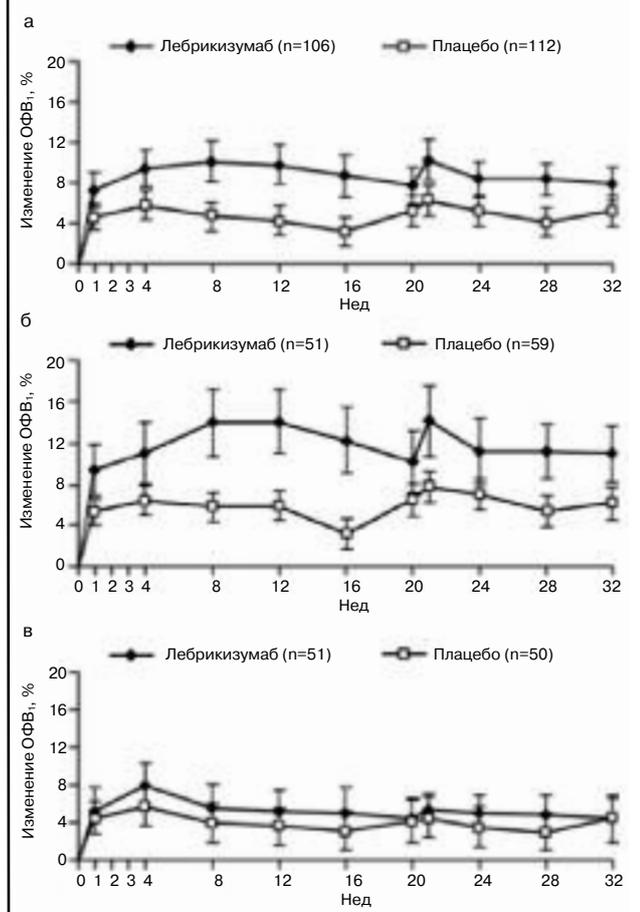
эффективность реслизумаба в течение 15 нед у пациентов с эозинофильной БА, не контролируемой высокими дозами ИГКС. Пациенты, получавшие терапию реслизумабом по сравнению с плацебо, продемонстрировали значительное улучшение функции легких и тенденцию в улучшении контроля БА. Интересно, что эти эффекты были наиболее выражены у больных с БА и назальными полипами, т.е. заболеваниями, при которых эозинофильное воспаление наиболее значимо. Результаты двух идентичных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследований эффективности реслизумаба у 953 пациентов со средней и тяжелой БА (12–75 лет) и повышенным уровнем эозинофилов крови (400 клеток/мкл и более), несмотря на средние/высокие дозы ИГКС отмечавших 1 обострение БА и более в предыдущий год, показали снижение риска обострений БА по сравнению с плацебо в обоих исследованиях ($p < 0,0001$), улучшение функции легких к 4-й неделе и поддержание ее в течение года, снижение эозинофилов в крови к 16-й неделе. Кроме этого, в результате терапии реслизумабом улучшились качество жизни пациентов и контроль БА по сравнению с плацебо, а профиль безопасности реслизумаба был схож с плацебо [49].

Препарат реслизумаб уже зарегистрирован для клинического применения в США и в Европе для лечения больных (старше 18 лет) тяжелой эозинофильной БА.

Бенрализумаб

Бенрализумаб представляет собой гуманизированные афукозилированные (лишенные фукозы) моноклональные антитела, направленные против рецептора ИЛ-5R α , т.е. его специфической α -цепи. Взаимодействие бенрализумаба с ИЛ-5R α на эозинофилах и базофилах препятствует связи этих рецепторов с ИЛ-5, предотвращает эффекты ИЛ-5. В исследованиях *in vitro* показано, что отсутствие фукозных фрагментов в олигосахаридном ядре улучшает аффинность бенрализумаба по отношению к ИЛ-5R α и усиливает антителозависимую клеточно-обусловленную цитотоксичность, приводящую к апоптозу таргетных клеток, т.е. эозинофилов [50]. Начальные клинические исследования бенрализумаба показали значимое снижение эозинофилов в мокроте и слизистой оболочке дыхательных путей, в костном мозге и периферической крови, при этом применение препарата оказалось достаточно безопасным у больных БА [51, 52]. Недавнее клиническое исследование по ранжированию доз бенрализумаба, продолжавшееся в течение 1 года, продемонстрировало, что 100 мг препарата редуцирует обострения БА, улучшает функцию легких и качество жизни у больных неконтролируемой эозинофильной БА [53]. Причем отмечено, что уменьшение частоты обострений, улучшение в контроле и ОФВ $_1$ в результате лечения бенрализумабом было значимо для пациентов с повышенным уровнем

Рис. 5. Эффективность терапии лебрикизумабом (влияние на ОФВ₁) взрослых больных БА, не контролируемой ИГКС и ДДБА: а – все пациенты; б – subgroup с высоким периостинном; в – subgroup с низким периостинном [56].



эозинофилов в крови по сравнению с больными, имевшими нормальный уровень эозинофилов. Данное наблюдение позволяет предположить, что уровень эозинофилов в крови, который, как упоминалось выше, коррелирует с эозинофилией в мокроте, может быть маркером, позволяющим определить пациентов, которые будут оптимально отвечать на терапию бенрализумабом.

В настоящее время продолжают клинические исследования по изучению эффективности и безопасности бенрализумаба у больных БА.

Таким образом, три препарата моноклональных антител, направленных на ИЛ-5, доказали свою эффективность в отношении влияния на эозинофильное воспаление в дыхательных путях, проявляющееся в снижении числа обострений, улучшении контроля симптомов, функции легких и повышении качества жизни больных тяжелой эозинофильной БА.

Интерлейкины 4 и 13

ИЛ-4 и ИЛ-13, экспрессирующиеся Th2-клетками и тучными клетками, являются ключевыми цитокинами атопической БА. Избыточная активность ИЛ-4/ИЛ-13 происходит в результате сложной ИЛ-4 α -рецепторной системы. Связывание с этим рецептором обуславливает последующие сигналы, приводящие к активации фактора транскрипции β (STAT-6), ведущего в свою очередь к развитию воспаления в дыхательных путях через активацию эозинофилов, макрофагов и дендритных клеток, формированию ремоделирования бронхиальной стенки через активацию и пролиферацию фибробластов, активации и переключению В-лимфоцитов к синтезу IgE; стимуляции эпителиальных и бокаловидных клеток, приводящих к гиперсекреции

слизи и активации гладкомышечных клеток с формированием БГР [54]. Закономерно было предположить, что возможности влияния на ИЛ-4/ИЛ-13-механизмы формирования воспаления могут оказаться крайне успешными в терапии аллергических заболеваний, в том числе БА.

Лебрикизумаб

Лебрикизумаб – гуманизированные моноклональные антитела класса IgG4, направленные против ИЛ-13. ИЛ-13 влияет на различные клетки, в том числе эпителиальные, стимулируя их к секреции матричных протеинов, одним из которых является периостин. Периостин стимулирует эпителиальные клетки и фибробласты, снижает эластичность бронхиального эпителия и, по-видимому, является важным фактором в развитии ремоделирования дыхательных путей [55].

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании у пациентов с плохо контролируемой БА, несмотря на ИГКС, терапия лебрикизумабом приводила к улучшению функции легких [56]. К 12-й неделе средней ОФВ₁ был на 5,5% выше у пациентов, получавших лебрикизумаб, по сравнению с плацебо. Причем пациенты, имеющие высокий уровень периостина в плазме крови до начала терапии, проявляли значимо больший эффект в ответ на лебрикизумаб (рис. 5), что позволяет предположить значение периостина в качестве биомаркера для определения популяции больных, у которых эффективность лечения антителами против ИЛ-13 будет наиболее эффективной. В последующем это наблюдение было подтверждено в двух зеркальных двойных слепых многоцентровых рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях, проведенных у 463 пациентов с неконтролируемой БА, несмотря на применение ИГКС и ДДБА [57, 58]. Исследовались разные дозы лебрикизумаба (37,5 мг, 125 мг или 250 мг). У пациентов, получавших лебрикизумаб по сравнению с плацебо, отмечались большее увеличение ОФВ₁ и снижение числа обострений, при этом данные эффекты были более выражены у больных с высоким уровнем периостина.

Лебрикизумаб пока не одобрен для клинического применения, но пациенты, которые теоретически могут получить пользу от его применения, – это больные неконтролируемой БА, несмотря на ИГКС и ДДБА, с Th2-обусловленным воспалением дыхательных путей, высоким уровнем маркеров данного типа воспаления (периостин, эозинофилы, NOex, IgE).

Тралокинумаб

Тралокинумаб – моноклональные антитела к ИЛ-13, принадлежащие к IgG4, которые способны подавлять БГР и эозинофилию дыхательных путей, что было показано в преклинических исследованиях [59]. В клиническом исследовании II фазы, проведенном у больных среднетяжелой и тяжелой БА, тралокинумаб привел к улучшению легочной функции (ОФВ₁) и сокращению потребности в КДБА [60]. Было отмечено, что повышение ОФВ₁ было более выражено у больных с повышенным ИЛ-13 в мокроте по сравнению с пациентами без ИЛ-13 в мокроте. Кроме этого, важным наблюдением было то, что через 12 нед после прекращения лечения тралокинумабом положительные изменения ОФВ₁ сохранялись у больных [60]. Недавнее исследование также подтвердило улучшающий эффект тралокинумаба у больных тяжелой неконтролируемой БА [61]. Клинические исследования тралокинумаба у больных БА продолжаются.

Дупилумаб

Дупилумаб – полностью человеческие моноклональные антитела к α -субъединице ИЛ-4-рецептора, способные блокировать активность как ИЛ-4, так и ИЛ-13. В ран-

домизированном двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании II фазы у пациентов с среднетяжелой и тяжелой БА, неконтролируемой несмотря на ИГКС и ДДБА, и повышенным уровнем эозинофилов в крови или мокроте в результате применения дупилумаба были отмечены выраженное снижение числа обострений (рис. 6), повышение функции легких, уменьшение дневных и ночных симптомов БА и потребности в КДБА, а также редукция маркеров Th2-воспаления (NOex, IgE, эотаксина-3, некоторых хемокинов) [62]. Примечательно, что, по условиям дизайна исследования, базисная терапия ИГКС и ДДБА постепенно уменьшалась и в конечном итоге была отменена. Впечатляющие результаты этого исследования позволяют предположить, что блокирование активности сразу двух цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-13 является более эффективным, чем каждого отдельно, по крайней мере, в отношении влияния на тяжелую БА. Последующее многоцентровое исследование по эффективности дупилумаба, включившее уже 769 пациентов с неконтролируемой среднетяжелой и тяжелой БА, подтвердило его высокую эффективность в отношении увеличения функции легких и уменьшения тяжелых обострений БА, причем независимо от базального уровня эозинофилов в крови [63]. При этом препарат проявил благоприятный профиль безопасности. В настоящее время проводятся клинические исследования III фазы по оценке эффективности и безопасности дупилумаба у больных персистирующей тяжелой БА.

Интерлейкин-17

Th17 – субпопуляция CD4 T-клеток, ассоциированная с формированием более тяжелого фенотипа БА. Th17-обусловленное воспаление формируется в результате избыточной секреции таких цитокинов, как ИЛ-17А, ИЛ-17Е, ИЛ-22 и др., определяемых в жидкости бронхоальвеолярного лаважа и в биопсийном материале слизистой оболочки бронхов больных тяжелой БА [64]. ИЛ-17А является первым открытым членом семейства ИЛ-17-цитокинов, в последующем были открыты ИЛ-17В, ИЛ-17С, ИЛ-17D, ИЛ-17Е (также называемый ИЛ-25) и ИЛ-17F. Основное действие ИЛ-17А заключается в активации нейтрофилов и макрофагов в месте воспаления, а также в усилении активности других провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли α , ИЛ-1 β , интерферона γ (ИФН- γ), ИЛ-6, ИЛ-8 и др. [64]. Возможная патогенетическая роль ИЛ-17 в БА включает участие в БГР и нейтрофилии слизистой оболочки дыхательных путей [65]. ИЛ-17А, ИЛ-17F и ИЛ-22 участвуют в формировании нейтрофильного воспаления в слизистой бронхов, метаплазии эпителиальных клеток и пролиферации гладких мышц бронхов (рис. 7) [66]. Отмечено, что пациенты с БА, обусловленной Th17-воспалением, хуже отвечают на ГКС [67].

Секукинумаб и бродалумаб

Биологические препараты, направленные против ИЛ-17А и ИЛ-17RA, в настоящее время изучаются в клинических исследованиях у больных тяжелой БА. Секукинумаб – препарат моноклональных антител против ИЛ-17А, который доказал эффективность и уже одобрен в США и Европе для лечения псориаза и некоторых форм артрита (анкилозирующий спондилит, псориатический артрит). Что касается БА, то клинические исследования по изучению его эффективности при нейтрофильной БА ведутся в настоящее время, но результаты пока неизвестны.

Бродалумаб – моноклональные антитела против рецептора ИЛ-17А. Изучение его эффективности и безопасности у больных среднетяжелой и тяжелой не контролируемой на терапии ИГКС БА не выявило разницы между бродалумабом и плацебо в отношении контроля БА, но последующий анализ определил, что у пациентов с высокой сте-

Рис. 6. Уменьшение частоты обострений БА в результате терапии дупилумабом: а – обострения БА; б – время до обострения БА (адаптировано из [62]).

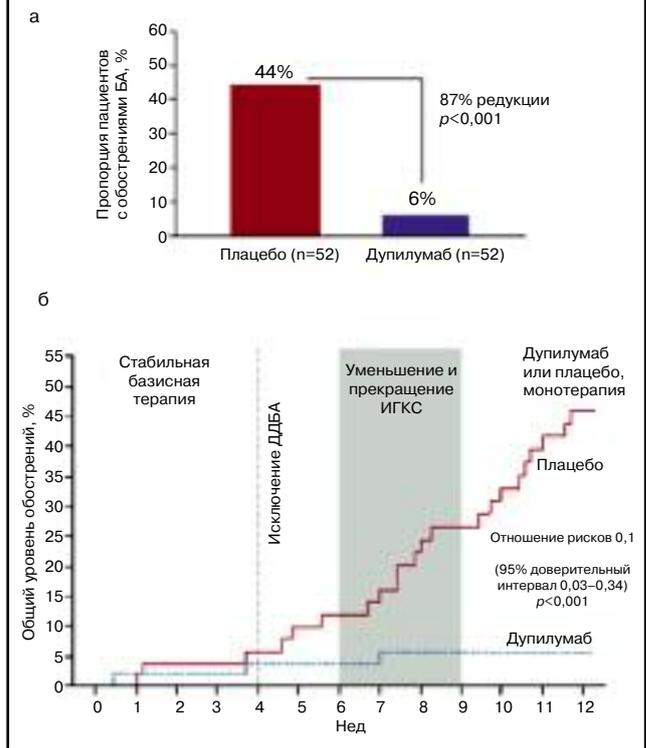
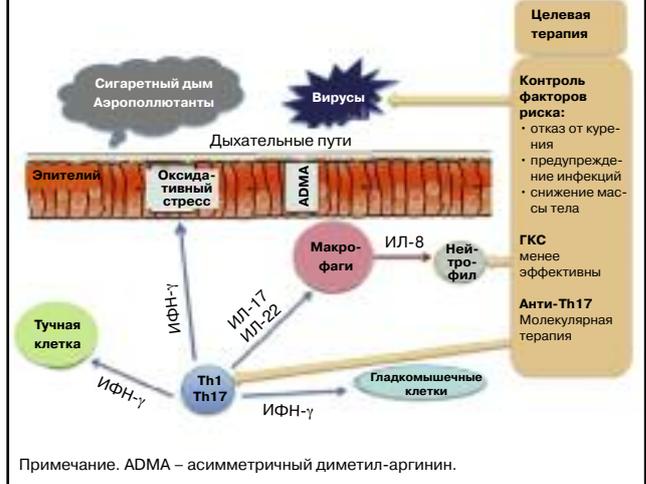


Рис. 7. Th17-обусловленный механизм в патогенезе БА (адаптировано из [66]).



пенью обратимости обструкции было выявлено достоверное преимущество препарата в отношении показателей контроля БА [68]. Вероятно, необходим более тщательный отбор пациентов с определенным фенотипом БА, которые смогут оптимально ответить на применение анти-ИЛ-17 моноклональных антител [68–71].

Заключение

БА – сложное и гетерогенное заболевание, которое имеет высокую распространенность среди всех возрастных групп пациентов. Большинство больных астмой достигают и поддерживают контроль на традиционной терапии ИГКС или комбинацией их с ДДБА и/или АЛР. Но пациенты с тяжелой астмой, как правило, рефрактерны к традиционной терапии и имеют высокий риск развития тяжелых обострений БА. С развитием лучшего понимания механизмов воспаления и маркеров, участвующих в формировании разных фенотипов и эндотипов БА, появлялись новые

терапевтические цели и препараты для их достижения. Абсолютно новым направлением в лечении тяжелой БА является биологическая терапия с помощью моноклональных антител, направленных против основных цитокинов, участвующих в формировании Th2-обусловленного эндотипа и не Th2-эндотипа БА.

Биологические препараты являются многообещающими для пациентов с резистентной к традиционной терапии астмой, так как они направлены на подавление конкретного избыточного механизма, формирующего тот или иной фенотип или, скорее, эндотип БА, который не удается контролировать фармакотерапией.

Три препарата моноклональных антител (омализумаб, меполизумаб и реслизумаб) уже одобрены для клинического применения при тяжелой БА (в нашей стране – пока только омализумаб). Биологическая терапия требует строгого отбора пациентов на основании не только клинических, но и биологических маркеров для того, чтобы получить оптимальный эффект и избежать неоправданных затрат, так как применение биологических препаратов является дорогостоящим лечением.

Литература/References

- GINA 2016 www.ginasthma.org
- Chuchalin AG, Khaltaev N, Antonov N. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int J COPD* 2014; 9: 963–74.
- Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». IV изд. М., 2012. / *Natsional'naia programma «Bronkhial'naia astma u detei. Strategiia lecheniia i profilaktika»*. IV izd. M., 2012. [in Russian]
- Bousquet J, Mantzouranis E, Cruz AA et al. Uniform definition of asthma severity, control and exacerbations: document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 926–38.
- Chung KF, Wenzel S, Brozek J et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 2014; 43: 343–73.
- Locksley RM. Asthma and allergic inflammation. *Cell* 2010; 140 (6): 777–83.
- Li BW, Hendriks RW: Group 2 innate lymphoid cells in lung inflammation. *Immunology* 2013; 140 (3): 281–7.
- Kita H. Eosinophils: multifunctional and distinctive properties. *Int Arch Allergy Immunol* 2013; 161 (Suppl. 2): 3–9.
- Bousquet J, Chanze P, Lacoste JY et al. Eosinophilic inflammation in asthma. *N Engl J Med* 1990; 323: 1033–9.
- Blanchard C, Rothenberg ME. Biology of the eosinophil. *Adv Immunol* 2009; 101: 81–121.
- Melo RC, Liu L, Xenakis JJ et al. Eosinophil-derived cytokines in health and disease: unraveling novel mechanisms of selective secretion. *Allergy* 2013; 68 (3): 274–84.
- Fahy JV. Eosinophilic and neutrophilic inflammation in asthma: insights from clinical studies. *Proc Am Thorac Soc* 2009; 6 (3): 256–9.
- Duncan CJ, Lawrie A, Blaylock MG et al. Reduced eosinophil apoptosis in induced sputum correlates with asthma severity. *Eur Respir J* 2003; 22: 484–90.
- Kupczyk M, ten Brinke A, Sterk P et al. Frequent exacerbators – a distinct phenotype of severe asthma. *Clin Experim Allergy* 2013; 44: 212–21.
- Schleich FN, Manise M, Sele J et al. Distribution of sputum cellular phenotype in a large asthma cohort: predicting factors for eosinophilic vs neutrophilic inflammation. *BMC Pulm Med* 2013; 13: 11.
- Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 315–23.
- Haldar P, Pavord ID, Shaw DE et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 218–24.
- Siroux V, Basagana X, Boudier A et al. Identifying adult asthma phenotypes using a clustering approach. *Eur Respir J* 2011; 38: 310–7.
- Chung KF, Bel EH, Wenzel SE. Difficult-to-Treat Severe Asthma. *Eur Respir Soc Monograph* 2011; 51: 310.
- Shaw D, Sousa A, Fowler S et al. Clinical and inflammatory characteristics of the European U-BIOPRED adult severe asthma cohort. *Eur Respir J* 2015; 46: 1308–21.
- Trevor JL, Deshane JS. Refractory asthma: mechanisms, targets, and therapy. *Allergy* 2014; 69: 817–27.
- Kuhl K, Hanania NA. Targeting IgE in asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2012; 18: 1–5.
- Walker S, Monteil M, Phelan K et al. Anti-IgE for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 2: CD003559.
- Rodrigo GJ, Neffen H, Castro-Rodriguez JA. Efficacy and safety of subcutaneous omalizumab vs placebo as add-on therapy to corticosteroids for children and adults with asthma: a systematic review. *Chest* 2011; 139 (1): 28–35.
- Normansell R, Walker S, Milan S et al. Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 1: CD003559.
- Brusselle G, Michils A, Louis R et al. “Real-life” effectiveness of omalizumab in patients with severe persistent allergic asthma: the PERSIST study. *Resp Med* 2009; 103: 1633–42.
- Braunsthil GJ, Chlumsky J, Peachey G, Chen CW. Reduction in oral corticosteroid use in patients receiving omalizumab for allergic asthma in the real-world setting. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2013; 9: 47.
- Чучалин А.Г., Пашкова Т.Л., Осипова Г.Л., Сучкова Ю.Б. Оценка эффективности и безопасности омализумаба в комплексной терапии больных с тяжелой неконтролируемой атопической бронхиальной астмой в течение 12 месяцев наблюдения. *Пульмонология*. 2009; 3: 75–80. / Chuchalin A.G., Pashkova T.L., Osipova G.L., Suchkova Yu.B. Otsenka effektivnosti i bezopasnosti omalizumaba v kompleksnoi terapii bol'nykh s tiazhelei nekontroliruemoi atopicheskoi bronkhial'noi astmoi v techenie 12 mesiatsev nabludeniia. *Pul'monologiya*. 2009; 3: 75–80. [in Russian]
- Salvin RG, Feroli C, Tannenbaum SJ et al. Asthma symptom re-emergence after omalizumab withdrawal correlates well with increasing pharmacokinetic concentrations. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 107–13.
- Molimard M, Mala L, Bourdeix I, Le Gros V. Observation study in severe asthmatic patients after discontinuation of omalizumab for good asthma control. *Respir Med* 2014; 108: 571–6.
- Bousquet J, Rabe K, Humbert M et al. Predicting and evaluating response to omalizumab in patients with severe allergic asthma. *Respir Med* 2007; 101: 1483–92.
- Wahn U, Martin C, Freeman P et al. Relationship between pretreatment specific IgE and the response to omalizumab therapy. *Allergy* 2009; 64: 1780–7.
- Hanania NA, Wenzel S, Rosen K et al. Exploring the effect of omalizumab in allergic asthma: an analysis of biomarkers in the EXTRA study. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 804–11.
- Massanari M, Holgate ST, Busse WW et al. Effect of omalizumab on peripheral blood eosinophilia in allergic asthma. *Respir Med* 2010; 104 (2): 188–96.
- Djukanovi R, Wilson SJ, Kraft M et al. Effects of treatment with anti-immunoglobulin E antibody omalizumab on airway inflammation in allergic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170 (6): 583–93.
- Инструкция к применению препарата Ксолар. / *Instruktsiia k primeneniiu preparata Ksolar*. [in Russian]
- Luijk B, Lindemans C, Kanters D et al. Gradual increase in priming of human eosinophils during extravasation from peripheral blood to the airways in response to allergen challenge. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 997–1003.
- Kouro T, Takatsu T. IL-5- and eosinophil-mediated inflammation: from discovery to therapy. *Int Immunol* 2009; 21 (12): 1303–9.
- Flood-Page P, Menzies-Gow A, Phipps S et al. Anti-IL-5 treatment reduces deposition of ECM proteins in the bronchial subepithelial basement membrane of mild atopic asthmatics. *J Clin Invest* 2003; 112: 1029–36.
- Menzies-Gow A, Flood-Page P, Sehmi R et al. Anti-IL-5 (mepolizumab) therapy induces bone marrow eosinophil maturational arrest and decreases eosinophil progenitors in the bronchial mucosa of atopic asthmatics. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 714–9.
- Leckie MJ, ten Brinke A, Khan J et al. Effects of an interleukin-5 blocking monoclonal antibody on eosinophils, airways hyperresponsiveness, and the late asthmatic response. *Lancet* 2000; 356: 2144–8.
- Nair P, Pizzichini M, Kjarsgaard M et al. Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. *N Engl J Med* 2009; 360: 985–93.
- Haldar P, Brighting C, Hargardon B et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2009; 360: 973–84.
- Pavord ID, Korn S, Howarth P et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012; 380: 651–9.
- Ortega HG, Liu MC, Pavord ID et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014; 371: 1198–207.
- Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014; 371: 1189–97.
- Haldar P, Brighting C, Singapur A et al. Outcomes after cessation of mepolizumab therapy in severe eosinophilic asthma: a 12-month follow-up analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 921–3.

48. Castro M, Mathur S, Hargreave F et al. Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 1125–32.
49. Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicenter, parallel, double-blind, randomized, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med* 2015; 3: 355–66.
50. Kolbeck R, Kozhich A, Koike M et al. MEDI-563, a humanized anti-IL-5 receptor alpha mAb with enhanced antibody-dependent cell mediated cytotoxicity function. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125 (1): 1344–53.
51. Busse WW, Katial R, Gossage D et al. Safety profile, pharmacokinetics, and biologic activity of MEDI-563, an anti-IL-5 receptor antibody, in a phase I study of subjects with mild asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 1237–44.
52. Laviolette M, Gossage DL, Gaureau G et al. Effects of benralizumab on airway eosinophils in asthmatic patients with sputum eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132: 1086–96.
53. Castro M, Wenzel SE, Bleecker ER et al. Benralizumab, an anti-interleukin 5 receptor a monoclonal antibody, versus placebo for uncontrolled eosinophilic asthma: a phase 2b randomised dose-ranging study. *Lancet Respir Med* 2014; 2 (11): 879–90.
54. Oh CK, Geba GP, Molfino N et al. Investigational therapeutics targeting the IL-4/IL-13/STAT-6 pathway for the treatment of asthma. *Eur Respir Rev* 2010; 19: 46–54.
55. Jia G, Erickson RW, Choy D et al. Periostin is a systemic biomarker of eosinophilic airway inflammation in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130: 647–54.
56. Corren J, Lemanske RF, Hanania NA et al. Lebrikizumab treatment in adults with asthma. *N Engl J Med* 2011; 365 (12): 1088–98.
57. Scheerens H, Arron JR, Su Z et al. Predictive and pharmacodynamic biomarkers of interleukin-13 blockade: effect of lebrikizumab on late phase asthmatic response to allergen challenge. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127 (Suppl. 2): AB164.
58. Hanania NA, Noonan MJ, Corren J et al. Efficacy and safety of lebrikizumab in severe uncontrolled asthma: results from the lute and verse phase II randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133 (2): AB402.
59. Blanchard C, Mishra A, Sito-Hakel H et al. Inhibition of human interleukin-13-induced respiratory and esophageal inflammation by antihuman interleukin-13 antibody (CAT-354). *Clin Exp Allergy* 2005; 35: 1096–103.
60. Piper E, Brightling C, Niven R et al. A phase II placebo-controlled study of tralocinumab in moderate-to-severe asthma. *Eur Respir J* 2013; 41: 330–8.
61. Brightling C, Chaney P, Leigh R, O'Byrne P et al. Efficacy and safety of tralocinumab in patients with severe uncontrolled asthma: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet Respir Med* 2015; 3 (9): 692–701.
62. Wenzel S, Ford L, Pearlman D et al. Dupilumab in Persistent Asthma with Elevated Eosinophil Levels. *N Engl J Med* 2013; 368 (26): 2455–66.
63. Wenzel S, Castro M, Corren J et al. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting b2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. *Lancet* 2016; 388: 31–44.
64. Wang YH, Wills-Karp M. The potential role of interleukin-17 in severe asthma. *Curr Allergy Asthma Rep* 2011; 11 (5): 388–94.
65. Kudo M, Melton AC, Chen C et al. IL-17A produced by alpha beta T cells drives airway hyperresponsiveness in mice and enhances mouse and human airway smooth muscle contraction. *Nat Med* 2012; 18 (4): 547–54.
66. Min Xie, Wenzel SE. A global perspective in asthma: from phenotype to endotype. *Chinese Med J* 2013; 126 (1): 166–74.
67. Chesne J, Braza F, Mahay G et al. IL-17 in Severe Asthma. Where Do We Stand? *Am J Respir and Crit Care Med* 2014; 190 (10): 1094–101.
68. Busse WW, Holgate S, Kerwin E et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of brodalumab, a human anti-IL17 receptor monoclonal antibody, in moderate to severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188: 1294–302.
69. Newcomb DC, Peebles RS Jr. Th17-mediated inflammation in asthma. *Curr Opin Immunol* 2013; 25: 755–60.
70. Morishima Y, Ano S, Ichii Y et al. Th17-associated cytokines as a therapeutic target for steroid-insensitive asthma. *Clin Dev Immunol* 2013; 609: 395.
71. McCracken J, Tripple J, Calhoun WJ. Biologic therapy in the management of asthma. *Allergy Clin Immunol* 2016; 16 (4): 375–82.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Ненашева Наталья Михайловна – д-р мед. наук, проф. каф. клинической аллергологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: 1444031@gmail.com

Пневмокониоз в практике лечащего врача

О.С.Васильева[✉], Н.Ю.Кравченко

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

Пневмокониоз – профессиональное заболевание легких, которое нередко встречается в общей практике врача. Дифференциальная диагностика различных форм пневмокониоза порой затруднена в силу схожести их клинической симптоматики и рентгенологической картины с диссеминированными процессами другой этиологии. Пневмокониозы представлены большой группой заболеваний и классифицируются как фиброзные и нефиброзные. К фиброзным относятся самые распространенные формы от экспозиции пыли, содержащей в своем составе двуокись кремния (силикоз, антракосиликоз, асбестоз), а также некоторых видов пыли токсико-аллергенного действия – бериллиоз, которые могут привести к летальному исходу. Нефиброзные формы – это пневмокониозы от ингаляции пыли оксидов железа, титана, сульфата бария и др. Характерными рентгенологическими и КТ-признаками для фиброзных пневмокониозов являются: мелкие ретикуло-узелковые образования, разбросанные вдоль лимфатических и кровеносных сосудов, чаще с кальцификацией. Магнитно-резонансная томография может помочь врачу в дифференциальной диагностике пневмокониоза и рака легкого. Гистологическое исследование необходимо для обнаружения маркеров силикоза (силикотический узелок) и асбестоза (асбестовые тельца), что служит основанием для диагностики пневмокониоза. Выявление интерстициальной пневмонии и гигантских клеток при экспозиции пыли тяжелых металлов указывает на наличие металлоконииоза. Признаки бериллиоза на КТ схожи с таковыми при саркоидозе, но совокупность клинических и патоморфологических признаков позволяет дифференцировать эти заболевания. Своевременная диагностика, решение экспертных вопросов и патогенетическое лечение помогут сохранить трудоспособность больного.

Ключевые слова: пневмокониоз, клинико-рентгенологические формы, диагностика, экспертиза трудоспособности.

[✉]ovasil@mail.ru

Для цитирования: Васильева О.С., Кравченко Н.Ю. Пневмокониоз в практике лечащего врача. Consilium Medicum. 2016; 18 (11): 39–45.

Pneumoconiosis in the practice of the attending physician

O.S.Vasileva[✉], N.Yu.Kravchenko

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

Pneumoconiosis is an occupational disease of the lungs, which is often found in physician's general practice. Differential diagnosis of various forms of pneumoconiosis is sometimes difficult due to the similarity of their clinical symptoms and X-ray pictures with disseminated processes of different etiology. Pneumoconiosis presented a large group of diseases and classified as fibrotic and non-fibrotic. The most common forms of fibrous types are dust exposure, containing in its composition of silicon dioxide (silicosis, anthracosilicosis, asbestosis), as well as certain types of toxic and allergenic dust -berylliosis actions that can lead to death. The characteristic X-ray and CT signs of fibrotic pneumoconiosis are small reticular nodules scattered along the lymphatic and blood vessels, often with calcification. Magnetic resonance imaging can help the physician in the differential diagnosis of pneumoconiosis and lung cancer. Histological examination is necessary to detect markers of silicosis (silicotic bundle) and asbestosis (asbestos bodies) that serves as the basis for the diagnosis of pneumoconiosis. Identification of interstitial pneumonia and giant cells in heavy metal dust exposure indicates a metalloconiosis. Signs of berylliosis CT are similar to those of sarcoidosis, but the totality of the clinical and pathological features allows us to differentiate these diseases. Timely diagnosis, the decision of expert questions and pathogenetic treatment will help to keep disabled patient.

Key words: pneumoconiosis, clinical and radiographic forms, diagnosis, examination of disability.

[✉]ovasil@mail.ru

For citation: Vasileva O.S., Kravchenko N.Yu. Pneumoconiosis in the practice of the attending physician. Consilium Medicum. 2016; 18 (11): 39–45.

Введение

В энциклопедии Международной организации труда приводится определение пневмокониоза как заболевания, при котором происходят «аккумуляция пыли в легких, преимущественно неорганической природы, и тканевая реакция на ее присутствие» [1]. Результатом этой реакции становится образование легочного фиброза. Некоторые виды пыли, например угольная, сравнительно инертны по своим свойствам и могут накапливаться в легких в больших количествах, долго не вызывая тканевой реакции и развития фиброза. Другие виды, особенно кремний и асбест, оказывают выраженный биологический эффект. Паренхимальная реакция при этом является либо узелковым фиброзом (классические силикотические узелки), либо диффузным фиброзом (асбестоз), а также сетчатой формацией с локальной эмфиземой, как при угольном пневмокониозе (антракозе). Беспорядочные и смешанного характера фиброзные изменения в легких описаны как результат комплексного воздействия различных минеральных пылей в сочетании с кремнийсодержащей [2]. Вредное действие пыли на организм человека было замечено еще в древности. Было известно, что работа в условиях интенсивного запыления приводит к заболеваниям, сопровождающимся кашлем с отделением мокроты и нередко заканчивающимся смертью («черная чахотка», «чахотка углекопов»). Об этом писали Гиппократ, Парацельс, Рамаццини. В отечественной литературе упоминания о болезнях, связанных с пылевым воздействием, имеются в трудах А.Никитина (1847 г.), В.Португалова (1870 г.), Ф.Эрисмана (1877 г.) и др. Для обозначения профессиональной пылевой патологии легких в 1866 г. F.Zenker предложил термин «пневмокониоз» (от греч. pneumon – легкое и conia – пыль) [3, 4].

Дефиниция и классификация

Общепринятым во всем мире является следующее определение заболевания: пневмокониоз – это хронический диффузно-диссеминированный воспалительный процесс в легочной ткани с развитием интерстициального фиброза. W.R.Parkes характеризует пневмокониозы как небластогенный процесс в легких с альтерацией их структуры, вызванный многолетней работой в контакте с минеральной пылью [5].

Классификация пневмокониоза изменялась в мире коренным образом с 1933 по 1980 г., что зависело от накопленных знаний в области изучения разнообразных клинико-рентгенологических его форм.

В нашей стране в 1958 г. сотрудниками НИИ гигиены труда и профессиональных заболеваний АМН СССР были разработаны первая классификация пневмокониозов и методические указания к ее использованию [2–4]. В дальнейшем (1976, 1966 гг.) она была неоднократно переработана и дополнена [6].

В 2000 г. была создана новая международная классификация, целью которой явилась стандартизация методов рентгенодиагностики пневмокониозов [1]. Международный вариант был адаптирован группой отечественных ученых-профпатологов (2016 г.) и взят за основу разработки Федеральных клинических рекомендаций по диагностике, профилактике и лечению пневмокониозов [7].

Коды пневмокониозов по Международной классификации болезней 10-го пересмотра

J60. Пневмокониоз угольщика.

J61. Пневмокониоз, вызванный асбестом и другими минеральными веществами.

J62. Пневмокониоз, вызванный пылью, содержащей кремний.

Ј62.0. Пневмокониоз, вызванный тальковой пылью.

Ј62.8. Пневмокониоз, вызванный другой пылью, содержащей кремний.

Ј63. Пневмокониоз, вызванный другой неорганической пылью.

Ј63.8. Пневмокониоз, вызванный другой уточненной неорганической пылью.

Ј64. Пневмокониоз неуточненный.

Ј65. Пневмокониоз, связанный с туберкулезом.

Эпидемиология

Пневмокониозы по распространенности занимают одно из ведущих мест в структуре профессиональных заболеваний. Чаще они развиваются при выполнении подземных работ, связанных с бурением горных пород, дроблением, размолом, просевом, обработкой и переработкой кварца, гранита, волокнистых материалов. Известен пневмокониоз газозварщиков. В других видах производства пневмокониозом заболевают рабочие металлообрабатывающей промышленности (обрубки, формовщики), рабочие асбестообрабатывающих предприятий, фарфоровых, стекольных, абразивных и других заводов. В настоящее время в индустриально развитых странах от 25 до 60% мужчин и свыше 30% женщин работают в контакте с пылью или газами [5].

Самым распространенным из всех пневмокониозов является силикоз. Он возникает от вдыхания пыли кварца (кремнезема), содержащей двуокись кремния (SiO_2) в свободном состоянии. Кроме того, имеется много минералов, называемых силикатами, которые содержат SiO_2 не в свободном, а в связанном состоянии. Их пыль также способна вызывать пневмокониозы, которые получили название силикатозов. Термин «смешанные фиброгенные пыли» означает комбинацию кремния с другими нефиброгенными пылями (угольной, алюминиевой, пылью железа и др.).

Многочисленными проведенными исследованиями установлено, что профессиональные заболевания легких, и в частности пневмокониозы, развиваются в основном у лиц с детерминированным генотипом. Взаимоусиливающее влияние наследственно обусловленных и производственных факторов приводит к развитию болезни [7–10].

Общие подходы к диагностике и ведению больных

Клиницист сталкивается с двумя основными задачами при подозрении на пневмокониоз. Первая заключается в определении характера и локализации патологического процесса (дыхательные пути, паренхима легких или плевры), причины развития заболевания, возможного участия условий труда. Необходимо оценить физическое состояние больного, возможность продолжать работу, наличие дыхательной недостаточности. Это достигается при помощи исследования функции внешнего дыхания (ФВД) в покое и при выполнении нагрузочных тестов. Следует учесть, что на ранних стадиях своего развития пневмокониоз может сопровождаться как нормальной легочной функцией, так и нарушениями обструктивного, рестриктивного или смешанного характера. Однако нельзя не принять во внимание тот факт, что у лиц физического труда, имеющих контакт с высокими дозами производственной пыли, величины легочных объемов нередко превышают должные величины. В связи с этим создается ложное представление о состоянии ФВД [8–10].

Второй задачей врача является уточнение длительности работы больного под воздействием фиброгенной пыли, концентрации ее на рабочем месте и продолжение экспозиции на момент обследования. Отличительной чертой пневмокониозов, в частности силикоза, является развитие болезни через много лет после прекращения контакта с пылью – «поздний силикоз». При этом реакция легких на

длительное накопление больших количеств чужеродных частиц может быть резко выраженной со стремительным развитием деструктивных процессов.

Подтвердить наличие производственного контакта с пылевым фактором можно по результатам исследования биологических сред (мокрота, бронхоальвеолярный лаваж), трансбронхиальной или открытой легочной биопсии, которые позволяют обнаружить в изучаемых средах или биоптатах легкого специфические частицы пыли или продукты их распада.

Основным методом диагностики пневмокониозов является имидж-диагностика – рентгенография, компьютерная томография (КТ) в совокупности с гистологией биоптатов легкого. Магнитно-резонансная томография (МРТ) используется для дифференциальной диагностики массивного легочного фиброза и рака легкого.

До середины XX в. к пневмокониозу (в первую очередь силикозу) довольно часто присоединялся туберкулез. Заболевание принимало особенно тяжелое течение, нередко с летальным исходом. В настоящее время случаи силикотуберкулеза встречаются значительно реже. Тем не менее каждый больной должен быть тщательно обследован фтизиатром. В последние годы появились сообщения о выявлении пневмокониоза у ВИЧ-инфицированных пациентов. Драматический рост числа подобных больных зафиксирован в Южной Африке [11].

Пневмокониоз, к сожалению, не подвержен регрессии и может довольно активно прогрессировать после прекращения контакта с этиологическим фактором. Каждый диагноз пневмокониоза указывает на несоблюдение работодателем инженерно-технических мероприятий с ограждением работников от вредного воздействия пыли. Поэтому лечащий врач обязан доводить до сведения органов санитарного надзора о выявленном заболевании.

Силикоз

Название заболеванию было дано по этиологическому фактору – пыли, содержащей свободную двуокись кремния (силициум). Природным минералом, содержащим двуокись кремния (SiO_2), является кварц.

Основная отрасль промышленности, где встречается силикоз, – это горнорудная промышленность. В группу риска входят лица, занятые добычей полезных ископаемых: золота, вольфрама, олова и других пород, содержащих кварц. Силикозу также подвержены проходчики, металлурги, печники, обработчики керамических материалов, пескоструйщики и лица других профессий, имеющие контакт с кварцевой пылью. Начало развития болезни соответствует в среднем 10–15 годам профессионального стажа. Частота первичных случаев силикоза возрастает с увеличением стажа работы [4, 8, 10].

Патогенез заболевания

Известно, что только частицы размерами от 0,5 до 5 мкм способны к проникновению в самые глубокие отделы респираторного тракта, оседанию и накоплению [2, 4, 5].

Патогенез силикоза очень похож на таковой при любом интерстициальном фиброзе с развитием хронического воспаления (альвеолита), при котором активированные воспалительные клетки приводят к разрушению легочной структуры и формированию фиброзных рубцов. В начале заболевания минеральные частицы пыли интенсивно поглощаются макрофагами, которые при этом резко активируются, потребляя кислород и усиливая генерацию его активных форм. Происходит высвобождение провоспалительных медиаторов (цитокинов и метаболитов арахидоновой кислоты), которые, в свою очередь, индуцируют накопление воспалительных клеток в альвеолярных перегородках и эпителиальном пространстве. Кислородные радикалы приводят к дестабилизации и гибели макрофагов,

Рис. 1. Силикотический узелок с частицами пыли. В межклеточной ткани легкого на фоне диффузного склеротического процесса заметны скопления кониофагов (макрофагов, поглотивших пыль).

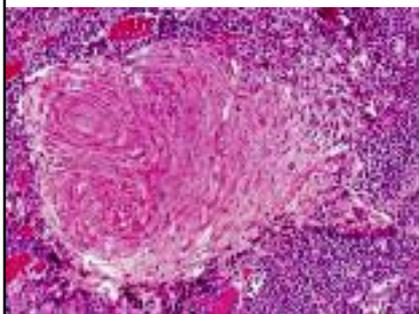


Рис. 2. КТ легких больного силикозом (мелкоузелковая форма) с интерстициальным фиброзом.



Рис. 3. Рентгенограмма прогрессирующей, узловой формы силикоза со значительным увеличением образований (до 1 см в диаметре и более) и наличием плевродиафрагмальных и плеврокардиальных спаек.



повреждая ткани легкого. Протеолитические ферменты, такие как металлопротеиназы и эластаза, высвобождающиеся из поврежденных макрофагов, также способствуют разрушению легочных структур [4, 9, 10].

Патанатомия и патоморфология

По патоморфологическим проявлениям все пневмокониозы образуют две формы: интерстициальную и интерстициально-гранулематозную. Каждая из форм проходит стадию воспаления и продуктивно-склеротических изменений. Тип гранулемы зависит от характера пыли. Высокофиброгенная пыль вызывает формирование макрофагальных гранул (клеточно-пылевых узелков), что является характерным для силикоза. Силикотические узелки развиваются на фоне межклеточного фиброза с разрастанием соединительной ткани в альвеолярных перегородках, вокруг бронхиол и сосудов, в парасептальном и субплевральном пространствах. В основе узелков – частицы пыли и погибший макрофаг (рис. 1). Возможны сегментарные ателектазы одних участков и буллезная эмфизема других вследствие сдавления и перетягивания бронхов фиброзной тканью [8–10].

Известны случаи острого силикоза у работников песчаных карьеров от вдыхания высоких концентраций кремнийсодержащей пыли. При этом возможно заполнение альвеолярного пространства белковым содержимым. Гистология при остром силикозе соответствует тяжелому альвеолиту с положительной тест-реакцией Шифа, указывающей на наличие альвеолярного липопротеиноза. Таким образом, острый силикоз резко отличается от классической формы заболевания [11–14].

Клиническая картина

Жалобы больных силикозом неспецифичны и скудны: кашель, мокрота и одышка при физической нагрузке. В первую очередь эти жалобы предъявляют курильщики. При осмотре больного нельзя заметить каких-либо признаков хронического легочного заболевания. Обращает на себя внимание несоответствие выраженности рентгенологических изменений скудной клинической симптоматике. При формировании крупных фиброзных узлов и изменений со стороны плевры появляются жалобы на боли в грудной клетке, покалывания под лопатками. Перкуторный звук укорачивается, а с образованием эмфиземы появляется коробочный оттенок. Аускультативно вначале выслушивается жесткое дыхание, которое сменяется ослабленным по мере нарастания эмфиземы. Хрипы появляются с развитием бронхита, часто с обструктивным компонентом, или присоединением инфекции.

При дальнейшем развитии болезни возможно формирование легочного сердца с легочной гипертензией. Из осложнений необходимо выделить туберкулез (силикотуберкулез), повреждение стенок кровеносных сосудов с ле-

гочным кровотечением, а также формирование бронхиальных свищей. Помимо этого, в некоторых случаях можно выявить бронхоэктазы, эмфизему легких. Нередки случаи спонтанного пневмоторакса и развитие болезни системного характера (ревматоидный артрит, склеродермия). Наличие силикоза повышает вероятность развития рака бронхов или легких [4, 11, 13].

Рентгенологическая характеристика

При обычном течении силикоза (мелкоузелковая форма) на рентгенограмме можно увидеть просовидные тени, которые вначале располагаются преимущественно в области верхушек легких (рис. 2). С нарастанием процесса узелки распространяются на средние и нижние участки, могут сливаться в более крупные образования с последующим уплотнением и обызвествлением (интерстициально-гранулематозная форма). Прогрессирующая форма силикоза (узловая) характеризуется значительным увеличением образований (до 1 см в диаметре и более), наличием плевродиафрагмальных и плеврокардиальных спаек (рис. 3). Часто эта форма возникает спустя несколько лет после перерыва контакта с кремнеземом и называется «поздний силикоз». Внутри крупного узла может образоваться полость по типу каверны, что резко осложняет течение болезни и может привести к летальному исходу.

С помощью КТ удается выявить более мелкие узелки в паренхиме легких даже в тех случаях, когда рентгенограмма показывает вариант нормы. Узелки размерами 2–5 мм в диаметре совместно с кальцинатами могут быть обнаружены и в субплевральных пространствах, причем как четко очерченной формы, так и с размытыми краями. В основном они располагаются в верхних долях, но могут быть и разбросаны диффузно по всем легочным полям. Так называемые кальцинаты по типу «яичной скорлупы» очень характерны для силикоза [4, 11].

Рентгенологическая картина острого силикоза представлена билатеральными консолидирующими затемнениями по типу «матового стекла» с тенденцией распространения к периферическим зонам. На КТ легких видны билатеральные цетрилобулярные многочисленные мелкие узелки, а также признаки внутриальвеолярного накопления белкового материала. Как правило, эта форма силикоза быстро прогрессирует и приводит к легочному сердцу, которое становится причиной летального исхода [12, 14].

Силикотуберкулез

Туберкулез легких сопутствует острому или хроническому силикозу в 25% случаев. Мужчины, больные силикозом, в 2,8 раза чаще подвержены заболеванию туберкулезом легких по сравнению с женщинами и в 3,4 раза – со здоровыми лицами. Рентгенологические признаки сили-

Рис. 4. Гистопатология антракосиликоза: угольные пятна и прогрессирующий массивный фиброз.

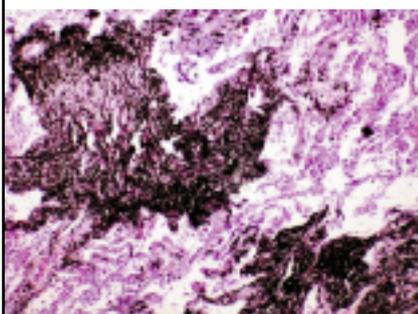
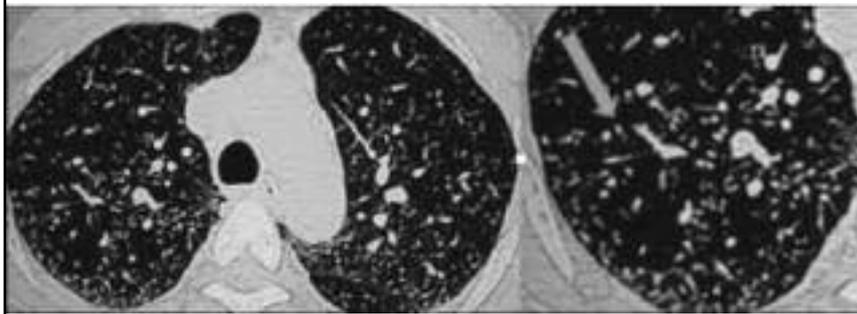


Рис. 5. Антракосиликоз, простая форма. Мелкие, пятнистые тени с ретикулонодулярными образованиями.



котуберкулеза включают асимметричные узелки или сливные затемнения, каверны. Наличие полостей (каверн) служит главным признаком присоединения туберкулеза к основному заболеванию. Кроме того, полости могут быть следствием ишемии участков массивного фиброза [4, 10].

Антракосиликоз

Заболевание развивается как от экспозиции чистого угля, свободного от присутствия кремния (антракоз), так и от смешанной угольной пыли с кварцем (антракосиликоз). Гистологическая картина угольного пневмокониоза – антракосиликоза – значительно отличается от силикоза. Второе название заболевания – «черное легкое» из-за угольного пигмента, которым окрашено легкое. За последние годы, по данным иностранных авторов, смертность от антракосиликоза возросла [11, 12].

Различают 2 типа заболевания: простой и сложный. Прогноз 1-го типа благоприятный, без особой симптоматики в течение многих лет. Антракосиликоз 2-го типа отличается массивным прогрессирующим фиброзом. Из симптомов ведущими являются одышка и кашель. Этот тип заболевания считают фатальным.

Биоптаты легкого, взятые у больных угольным пневмокониозом, также демонстрируют две морфологические особенности: угольные пятна и прогрессирующий массивный фиброз. Пятна размерами от 1 до 5 мм характеризуются темной пигментацией без фиброзных волокон. Вокруг бронхиол, преимущественно центральнобулярно, можно увидеть нагруженные угольными частицами макрофаги (рис. 4). Угольная пыль известна также как причинный фактор развития хронической обструктивной болезни легких, которая характеризуется высокой летальностью среди рабочих, больных пневмокониозом [9, 10].

По рентгенологическим и КТ-признакам простая форма представлена мелкими, округлой формы теньями, включающими ретикулярные или ретикулонодулярные образо-

вания. Встречаются кальцинаты и увеличенные лимфатические узлы (рис. 5).

Сложная форма отличается прогрессирующим массивным фиброзом, напоминающим тяжелое течение силикоза (рис. 6). Тем не менее гистологическая картина различна. При антракосиликозе фиброзные массы состоят из окруженных коллагеном множественных макрофагов с пигментом угольной пыли. Часто присутствуют фокусы некроза, холестериновые включения, клеточные инфильтраты хронического воспаления. Могут быть плевральные наслоения и признаки формирования эмфиземы легких [15–17].

Асбестоз

Асбестоз представляет собой диффузный интерстициальный легочный фиброз, который развивается вторично после ингаляции асбестовых волокон. Его разделяют с другими заболеваниями, вызванными асбестом, как доброкачественными, так и злокачественными: плевральными сращениями в виде шварт с выпотом, малигнизированной мезотелиомой плевры и бронхогенной карциномой.

Асбест представляет собой силикатный минерал, который встречается в природе в двух видах: амфибол и серпентин. Материалы, содержащие асбест, широко используются в промышленном производстве, – это хризотил, кроцидолит и амозит. Гистологический анализ показывает, что асбестовые тельца, состоящие только из одного фиброволокна с сегментированным белково-железным покрытием, могут быть обнаружены в легочных макрофагах (рис. 7).

Асбестоз по клинической картине, рентгенологическим признакам и гистопатологии похож на другие формы диффузных интерстициальных фиброзов. Рентгенологические признаки асбестоза не всегда коррелируют с гистологическими находками и нередко опережают их появление.

Ряд исследователей утверждают, что не существует четких рентгенологических критериев асбестоза [18]. Обычно имеют место неправильной формы мелкопятнистые

Рис. 6. Антракосиликоз. Прогрессирующий фиброз. Крупные сливные узловатые образования. Дегенеративные изменения легочной ткани.

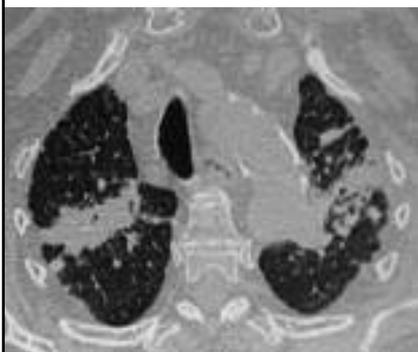


Рис. 7. Асбестовые тельца в паренхиме легкого.

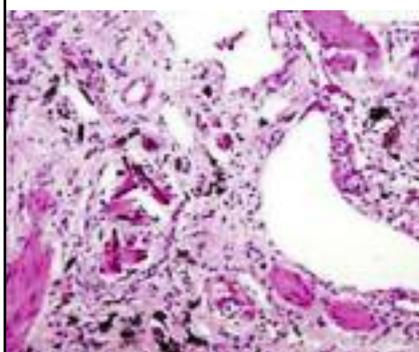


Рис. 8. Поздний асбестоз легких. Утолщенные плевральные наслоения с кальцинатами. Картина сотового легкого на периферии в базальных отделах.



тени на фоне выраженных ретикулярных изменений, альвеолярного и интерстициального фиброза. Часто определяются плевральные наслоения. Характерно развитие бронхоэктатической болезни, но в отличие от силикоза асбестоз редко осложняется туберкулезом. В тяжелой стадии заболевания возможно формирование сотового легкого. На КТ картина асбестоза во многом напоминает идиопатический легочный фиброз (ИЛФ). Однако дифференциальный диагноз двух заболеваний показывает, что фиброз при ИЛФ чаще имеет базальную и субплевральную локализацию. Утолщение париетальной плевры, ассоциированное с фиброзом легкого, является наиболее типичным для асбестоза (рис. 8). Более того, присутствие асбестовых телец в биоптатах легкого и бронхоальвеолярном лаваже – высокоспецифичный диагностический тест.

Серьезным осложнением асбестоза является плевропульмональная малигнизация – карцинома легкого и мезотелиома (рис. 9). Кроме этих осложнений, в результате экспозиции асбеста могут развиваться внелегочные неопластические образования – перитонеальная мезотелиома, гастроинтестинальная, ренальная, орофарингеальная, ларингеальная карцинома, а также лейкомия. Смертельный исход асбестоза возможен и от нарастающего массивного фиброза легких [19, 20].

Бериллиоз

Хроническое гранулематозное легочное заболевание, вызванное ингаляцией бериллиевой пыли токсико-аллергического действия или парами бериллия [3]. Бериллиоз характеризуется нарастанием большого количества CD₄⁺ Т-клеток и макрофагов в нижних отделах респираторного тракта. Экспозиция бериллия возможна при изготовлении керамических изделий, ядерных взрывчатых веществ, а также в авиационной промышленности. Острый бериллиоз в настоящее время встречается редко ввиду усиленного тщательного контроля за концентрацией бериллиевой пыли в воздухе рабочей зоны. Хронический бериллиоз встречается приблизительно у 16% от числа экспонированных работников. Частота заболевания находится в определенной зависимости от генетической предрасположенности, типа и длительности экспозиции [21]. Симптомы обычно включают одышку, кашель, лихорадку, анорексию и потерю веса. Образования на коже – наиболее характерный симптом бериллиоза. Могут также развиваться гранулематозный гепатит, гиперкалиемия, камни в почках. В зависимости от тяжести заболевания могут сформироваться в легочной ткани неказеинозные гранулемы и фиброз. Гранулематозная реакция в легочной ткани от экспозиции бериллия происходит в результате иммунопатологического процесса, запущенного специфическими бериллиевыми CD₄⁺ Т-лимфоцитами. Рентгенологическая картина в начале болезни может быть нормальной. Чаще встречаются узелковые тени в верхних и средних зонах легких, разбросанные вдоль бронхо-сосудистых тяжей или в межальвеолярных перегородках, а также массивные конгломераты и уплотнения стенок бронхов, медиастенальная и хиларная аденопатия (рис. 10). В более поздних стадиях заболевания развиваются массивный интерстициальный фиброз и сотовое легкое. Прогноз заболевания плохой, если развиваются легочное сердце и бериллиевая карцинома [11, 21].

Металлоконииозы

Заболевание легких от экспозиции пыли тяжелых металлов (титан, кобальт, никель) и их комбинаций с другими соединениями известно как металлоконииоз. Кобальт, ввиду своих цитотоксических и аллергических свойств, считается основным элементом, вызывающим заболевание верхних и нижних дыхательных путей. Известны ирритативные воспаления слизистой носоглотки и горта-

ни, бронхиальная астма и специфическое интерстициальное легочное заболевание – пневмокониоз [19, 22]. Часто у больных бывают астматические приступы. На рентгенограмме – диффузный интерстициальный фиброз. Исследование ФВД выявляет как рестриктивные, так и обструктивные нарушения. Гистопатология демонстрирует гигантоклеточную интерстициальную пневмонию с утолщением межальвеолярных перегородок, наполненных мононуклеарными клетками. В легочной ткани просматриваются включения металлической пыли. Морфологическая картина от контакта с металлической пылью разнообразна – от бронхита до подострого фиброзирующего альвеолита и интерстициального фиброза, что зависит от состава вдыхаемой пыли. Ранним проявлением металлоконииоза считают облитерирующий бронхолит [22]. Подострый фиброзирующий альвеолит характеризуется десквамацией эпителиальных клеток и аккумуляцией макрофагов с мультиядерными гигантскими клетками в альвеолярных пространствах. Рентгенологическая картина включает диффузные мелкоузелковые тени на фоне ретикулярных изменений, небольшие кистозные образования, особенно в дебюте заболевания. На КТ легких просматриваются билатеральные затенения по типу матового стекла, консолидация панлобулярных или мультилобулярных швов, ретикулярная сетчатость, бронхоэктазы (рис. 11). В разгаре болезни – деструктивные изменения паренхимы и картина сотового легкого [23]. В связи с тем, что картина во многом напоминает другие интерстициальные заболевания, в частности ИЛФ, диагноз устанавливается при учете совокупности факторов: профессионального анамнеза, клинической картины, данных рентгенологического и гистологического исследований. Следует иметь в виду, что на ранних стадиях респираторного заболевания от металлической пыли возможно его обратное развитие. На этапе формирования интерстициального фиброза заболевание уже необратимо и часто приводит к летальному исходу. Нередко присоединяется рак легких [24, 25].

Лечение, вопросы медико-социальной экспертизы и профилактики

В настоящее время отсутствуют методы радикального лечения больных пневмокониозом. Дальнейшее развитие патологического процесса можно остановить только при прекращении контакта с этиологическим фактором. Задача лечащего врача заключается в снижении прогрессирования заболевания и предупреждении его осложнений. При этом необходимо располагать сведениями об условиях возникновения и механизмах развития той формы пневмокониоза, которая диагностирована у больного. Принципы лечения заключаются в следующем:

- усиление антиоксидантной защиты респираторных органов (N-ацетилцистеин, α-токоферол, аскорбиновая кислота, β-каротин, препараты цинка и селена);
- повышение активности макрофагов (глутамат натрия, кальция);
- купирование бронхиальной обструкции (бронхорасширяющие – М-холинолитики и β-агонисты);
- снятие воспаления в респираторной системе (глюкокортикостероиды в ингаляциях и перорально).

Иммуносупрессивная терапия назначается только в случаях неуклонного прогрессирования патологического процесса и образования сотового легкого.

При наличии дыхательной недостаточности, легочного сердца и легочной гипертензии проводятся длительная оксигенотерапия и патогенетическое лечение согласно существующим стандартам терапии больных пульмонологического профиля.

Решение вопросов медико-социальной экспертизы (МСЭ) больных пневмокониозом зависит от формы забо-

Рис. 9. Мезотелиома плевры при асбестозе.

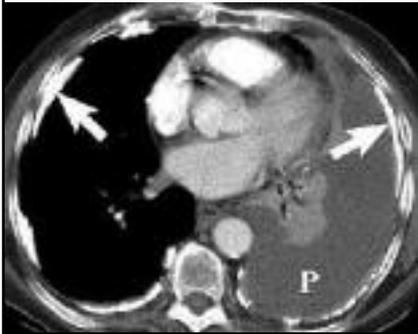
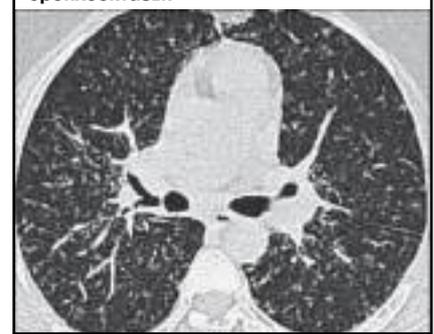


Рис. 10. Бериллиоз. Узелковые тени, разбросанные вдоль бронхосудистых тяжей, в межальвеолярных перегородках, уплотнения стенок бронхов, аденопатия.



Рис. 11. Металлокониоз. Множество билатеральных размытых теней, консолидация панлобулярных или мультилобулярных плевральных наслоений (шварт), ретикулярная сетчатость, бронхоэктазы.



левания, степени тяжести и наличия осложнений. При любой форме пневмокониоза следует предложить больному сменить рабочее место и направить к профпатологу с результатами обследования. Осложнения пневмокониоза туберкулезом и онкозаболеванием требуют немедленного прекращения работы и направления в профильные медучреждения. В случае благоприятного течения болезни – медленного прогрессирования или устойчивой стабилизации – больной может продолжать работу в своей профессии при условии динамического врачебного наблюдения. Показаниями для направления на бюро МСЭ являются: частые и длительные обострения, развитие тяжелых необратимых процессов в легких, декомпенсированное легочное сердце, рак легкого, отсутствие эффекта от проводимых лечебно-реабилитационных мероприятий. Профилактика пневмокониоза включает:

- санитарно-гигиенические мероприятия по снижению концентрации пыли в зоне дыхания рабочих;
- инженерно-технические решения по устранению пылевыделения;
- использование индивидуальных средств защиты органов дыхания;
- лечебно-оздоровительные мероприятия для работников [9, 10, 26, 27].

Заключение

Пневмокониоз – профессиональное заболевание легких, с которым может встретиться лечащий врач в повседневной практике. Наиболее распространенными формами являются: силикоз, пневмокониоз угольщика (антракосиликоз), асбестоз. Распознавание различных форм заболевания может быть затруднено из-за схожести симптомов и рентгенологической картины с диффузно-диссеминированными процессами другой этиологии. Следует иметь в виду, что пневмокониоз может быть и без фиброза. К этим формам относятся заболевания от оксида железа (сидероз), оксида титана (станноз) и сульфата бария (баритоз). Первичное обследование больного проводится, как правило, в амбулаторных условиях с дальнейшим уточнением диагноза и лечением в условиях специализированного стационара. Диагностика пневмокониозов должна базироваться на изучении жалоб больного, анамнеза заболевания с анализом результатов физического, клинико-функционального, рентгенологического (в том числе КТ) обследований, дополненных данными бронхоскопии с цитологией и морфологической картины. Своевременное направление больного к профпатологу позволит решить вопрос о связи заболевания с профессией и в дальнейшем, с помощью бюро МСЭ, провести экспертизу трудоспособности. Лечебно-реабилитационные мероприятия зависят от формы пневмокониоза, степени выраженности патологического процесса и наличия осложнений. Основная цель их проведения заключается в стабилизации патоло-

гического процесса, предотвращении осложнений и сохранении трудоспособности больного.

Литература/References

1. International Labour Organization (ILO), Guidelines for the use of ILO International Classification of Radiographs of Pneumoconiosis. Geneva, Switzerland: ILO, 1980.
2. Справочник профпатолога. Под ред. Л.Н.Грацианской и В.Е.Ковшило. М.: Медицина, 1977; с. 255–87. / Spravochnik profpatologa. Pod red. L.N.Gratsianskoi i V.E.Kovshilo. M.: Meditsina, 1977; s. 255–87. [in Russian]
3. Рашевская А.М., Молоканов К.П., Орлова А.А. Бериллиоз. Клиника, диагностика, лечение, экспертиза трудоспособности. М.: Медицина, 1965; с. 60. / Rashevskaja A.M., Molokanov K.P., Orlova A.A. Berillioz. Klinika, diagnostika, lechenie, ekspertiza trudosposobnosti. M.: Meditsina, 1965; s. 60. [in Russian]
4. Сенкевич Н.А. Клинические формы силикоза и силикотуберкулеза. Под ред. А.М.Рашевской. М.: Медицина, 1974; с. 200. / Senkevich N.A. Klinicheskie formy silikoza i silikotuberkuleza. Pod red. A.M.Rashevskoi. M.: Meditsina, 1974; s. 200. [in Russian]
5. Parkers WR. Occupational lung diseases. London: Butter-worths, 1982; 464–7.
6. Классификация пневмокониозов. Письмо МЗ и МП РФ от 15.03.1966 г. №11-6/15. / Klassifikatsiia pnevmokoniozov. Pis'mo MZ i MP RF ot 15.03.1966 g. №11-6/15. [in Russian]
7. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, профилактике и лечению пневмокониозов. Медицина труда и промышленная экология. 2016; 1: 36–48. / Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike, profilaktike i lecheniiu pnevmokoniozov. Meditsina truda i promyshlennaia ekologija. 2016; 1: 36–48. [in Russian]
8. Полякова И.Н. Пневмокониозы. В кн.: Респираторная медицина: руководство. Под ред. Г.Чучалина. Т. 2. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007; с. 335–50. / Poliakova I.N. Pnevmoniozovy. V kn.: Respiratornaia meditsina: rukovodstvo. Pod red. G.Chuchalina. T. 2. M.: GEOTAR-Media, 2007; s. 335–50. [in Russian]
9. Васильева О.С. Пневмокониозы. РМЖ. 2010; 24: 1441–8. / Vasil'eva O.S. Pnevmoniozovy. RMZh. 2010; 24: 1441–8. [in Russian]
10. Шпагина Л.А., Артамонова В.Г., Фишман Б.Б. и соавт. Пневмокониозы. Классификация. Эпидемиология. Патогенез. В кн.: Профессиональные заболевания органов дыхания. Под ред. Н.Ф.Измерова, А.Г.Чучалина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015; с. 363–488. / Шпагина Л.А., Артамонова В.Г., Фишман Б.Б. и соавт. Пневмокониозы. Классификация. Эпидемиология. Патогенез. В кн.: Профессиональные заболевания органов дыхания. Под ред. Н.Ф.Измерова, А.Г.Чучалина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015; с. 363–488. [in Russian]
11. Пневмокониозы – симптомы болезни, профилактика, лечение. Eurolab.ua >diseases / 1491. / Pnevmoniozovy – simptomy bolezni, profilaktika, lechenie. Eurolab.ua >diseases / 1491. [in Russian]
12. Akgun M, Araz O, Akkurt I et al. An epidemic of silicosis among former denim sandblasters. EurRespir J 2008; 32: 1295–303.
13. De Vuyst P, Camus P. The past and present of pneumoconiosis. Curr Opin Pulm Med 2000; 6: 151–6.
14. Tjoe Nij E, Burdorf A, Parker J et al. Radiographic abnormalities among construction workers exposed to quartz containing dust. Occup Environ Med 2003; 60: 410–7.
15. Fujimura N. Pathology and pathophysiology of pneumoconiosis. Curr Opin Pulm Med 2000; 6: 140–4.
16. Park EK, Takahashi K, Hoshuyama T et al. Global magnitude of reported and unreported mesothelioma. Environ Health Perspect 2011; 119: 514–8.

17. Peto J, Decarli A, La Vecchia C et al. The European mesothelioma epidemic. *Br J Cancer* 1999; 79: 666–72.
18. Oikonomou A, Muller NL. Imaging of pneumoconiosis. *Imaging* 2003; 15: 11–2.
19. Ross RM. The clinical diagnosis of asbestosis in this century requires more than a chest radiograph. *Chest* 2003; 124: 1120–8.
20. Miller-Quernheim J, Gaede KE, Fireman E et al. Diagnoses of chronic beryllium disease within cohorts of sarcoidosis patients. *Eur Respir J* 2006; 27: 1190–5.
21. Hubbard R, Lewis S, Richards K et al. Occupational exposure to metal or wood dust and aetiology of cryptogenic fibrosingalveolitis. *Lancet* 1996; 347: 284–9.
22. Nemery B, Verbeken EK, Demedts M. Giant cell interstitial pneumonia (hard metal lung disease, cobalt lung). *SeminRespirCrit Care Med* 2001; 22: 435–48.
23. Seming C, Kyung S, Myung F et al. Pneumoconiosis: Comparison of Imaging and Pathologic Findings. Education exhibit. From the Department of RSNA 2006. http://www.rsna.org/education/rg_cme.html
24. Doll R, Peto R. The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. *J Natl Cancer Inst* 1981; 66: 1191–308.
25. Driscoll T, Nelson DI, Steenland K et al. The global burden of disease due to occupational carcinogens. *Am J Ind Med* 2005; 48: 419–31.
26. Van Loon AJ, Kant IJ, Swaen GM et al. Occupational exposure to carcinogens and risk of lung cancer: results from The Netherlands cohort study. *Occup Environ Med* 1997; 54: 817–24.
27. Sood A, Beckett WS, Cullen MR. Variable response to long-term corticosteroid therapy in chronic beryllium disease. *Chest* 2004; 126: 2000–7.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Васильева Ольга Сергеевна – д-р мед. наук, проф., зав. лаб. экологозависимых и профессиональных легочных заболеваний ФГБУ НИИ пульмонологии. E-mail: ovasil@mail.ru
Кравченко Наталья Юрьевна – науч. сотр. лаб. экологозависимых и профессиональных легочных заболеваний ФГБУ НИИ пульмонологии. E-mail: pulmokongress@mail.ru

Оценка эффективности применения биорегуляционных препаратов в комплексном лечении хронической обструктивной болезни легких

Л.Ю.Долинина[✉]

ФГБОУ ВО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова Минздрава России. 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

В статье представлены результаты изучения эффективности биорегуляционных препаратов в комплексном лечении больных хронической обструктивной болезнью легких разной степени тяжести, в том числе при сочетании с ишемической болезнью сердца. По данным оценки маркеров воспаления в мокроте, смывов из бронхов и сыворотке крови (интерлейкин-8, -10, фактор некроза опухоли α , интерферон γ , С-реактивный белок) до и после лечения показан хороший противовоспалительный эффект современных биорегуляционных средств.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, воспаление, биорегуляционные препараты.

[✉]liuba2612@mail.ru

Для цитирования: Долинина Л.Ю. Оценка эффективности применения биорегуляционных препаратов в комплексном лечении хронической обструктивной болезни легких. Consilium Medicum. 2016; 18 (11): 46–48.

Evaluating the effectiveness of bioregulatory drugs in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease

L.Yu.Dolinina[✉]

I.I.Mechnikov State Northwestern Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 191015, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. Kirochnaia, d. 41

The article presents the results of studying the effectiveness of bioregulatory drugs in complex treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease of varying severity, including the cases when it's combined with coronary heart disease. According to the evaluation of inflammation markers in sputum, bronchial lavage and serum (interleukin-8, -10, tumor necrosis factor- α , interferon- γ , C-reactive protein) before and after the treatment shows good anti-inflammatory effect of bioregulatory modern vehicles.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, inflammation, bioregulatory drugs.

[✉]liuba2612@mail.ru

For citation: Dolinina L.Yu. Evaluating the effectiveness of bioregulatory drugs in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. Consilium Medicum. 2016; 18 (11): 46–48.

Актуальность темы

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) остается одной из важнейших проблем здравоохранения. Согласно данным, опубликованным Всемирной организацией здравоохранения, предполагается, что в 2020 г. ХОБЛ выйдет на пятое место по ущербу, наносимому болезнями в глобальном масштабе [1].

С учетом современных представлений ХОБЛ – заболевание, которое можно предотвратить и лечить, характеризующееся персистирующим ограничением скорости воздушного потока, которое обычно прогрессирует и связано с повышенным хроническим воспалительным ответом легких на действие патогенных частиц или газов.

На сегодняшний день известно, что единицей воспаления при ХОБЛ являются мелкие бронхи, бронхиолы и ацинусы, где в результате воспаления слизистого и подслизистого слоев развиваются утолщение стенок бронхиол, гипертрофия гладких мышц этих структур и вовлечение в процесс воспаления микроокружения бронхиол, что потенцирует развитие порочного круга воспаления, разрушение межальвеолярных мембран [2, 3]. Главный фактор риска в 80–90% случаев – курение. Сигаретный дым может рассматриваться не только как важнейший поллютант, играющий ключевую роль в патогенезе ХОБЛ, но как фактор, связывающий системную воспалительную реакцию с поражением органов-мишеней (сердце, сосуды) [4, 5].

Персистированию воспаления способствует привлечение к месту первичного повреждения фагоцитарно-активных клеток – нейтрофилов, макрофагов, иммунокомпетентных клеток, являющихся основными источниками медиаторов воспаления. Известно, что бронхальная обструкция при ХОБЛ состоит из двух компонентов – обратимого и необратимого. Обратимый компонент (отек, ги-

персекреция, бронхоспазм) формируется непосредственно воспалительной реакцией, возникающей под воздействием большого спектра воспалительных медиаторов, и может быть устранена соответствующими лечебными мероприятиями. Необратимый компонент – эмфизема и перибронхиальный фиброз – не могут быть устранены медикаментозно.

Баланс системы провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, факторов роста, регулирующих их выработку и взаимодействие, а также привлекающих к месту воспаления новые иммунокомпетентные клетки, определяет степень перехода обратимой обструкции дыхательных путей в необратимую и, следовательно, определяет тяжесть течения ХОБЛ [6, 7].

Цель настоящего исследования состояла в изучении и анализе цитологического состава мокроты и смывов из бронхов, уровня интерлейкина (ИЛ)-8, фактора некроза опухоли α (ФНО- α), интерферона γ (ИФН- γ), ИЛ-10 в мокроте и сыворотке крови, уровня С-реактивного белка, фибриногена и СОЭ сыворотки крови, качества жизни (КЖ) у больных ХОБЛ разной степени тяжести до и после курса базисной терапии с включением современных биорегуляционных средств.

Материал и методы

Обследованы 168 больных, из них 78 пациентов с ХОБЛ разной степени тяжести и 90 больных с сочетанием ишемической болезни сердца и ХОБЛ. Все пациенты разделены на 2 группы – основную (60 человек), пациенты которой на фоне базисного лечения ХОБЛ получали также биорегуляционные препараты, и сравнительную (108 человек), пациенты которой получали только базисную терапию.

Диагноз ХОБЛ, степень тяжести, активность течения заболевания и базисную терапию устанавливали в соответствии с критериями Глобальной инициативы по хронической обструктивной болезни легких пересмотра 2014 г. (GOLD, 2014).

Все пациенты, участвующие в исследовании, подписывали добровольное информированное согласие на клинико-инструментальное и лабораторное обследование. Дополнительно в мокроте и сыворотке крови методом иммуноферментного анализа с использованием наборов ООО «Цитокин» (Санкт-Петербург) определялся уровень ИЛ-8, ФНО- α , ИФН- γ , ИЛ-10. В сыворотке крови также определялась концентрация С-реактивного белка и фибриногена. С целью изучения КЖ проводилось анкетирование с использованием русифицированной версии общего опросника MOS SF-36 (Medical Outcomes Study-Short Form, John E.Ware).

Биорегуляционная терапия проводилась в течение 10 нед и проходила по схеме: Лимфомиозот – 1 инъекция внутримышечно в неделю №10, Мукоза композитум 1 инъекция в неделю №10, Коэнзим композитум внутримышечно 1 инъекция в неделю №10 и Траумель С №10 внутримышечно 1 инъекция в неделю.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). Критической величиной уровня значимости (p) считали 0,005. Переменные представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее арифметическое, m – среднеквадратичное отклонение (SD).

Результаты

Анализ цитологического состава бронхоальвеолярной жидкости (мокроты и смывов из бронхов) в зависимости от проводимого лечения выявил, что в группе пациентов, получавших биорегуляционные препараты, отмечалась тенденция к уменьшению количества макрофагов и эозинофилов как в мокроте, так и смывах из бронхов. Достоверно снизился процент содержания нейтрофилов мокроты ($47,1 \pm 3,2$ до лечения и $35,6 \pm 2,4$ после лечения, $p < 0,005$). Во 2-й группе пациентов отмечалась похожая динамика с тенденцией к уменьшению макрофагов и эозинофилов мокроты, но в то же время – к увеличению этих клеток в смывах из бронхов. Выявлено также достоверное снижение нейтрофилов в смывах из бронхов ($55,3 \pm 4,2$ до лечения и $37,0 \pm 3,7$ после лечения, $p < 0,005$).

Анализ динамики уровня провоспалительных цитокинов в бронхоальвеолярной жидкости выявил достоверное ($p < 0,005$) снижение концентрации ИЛ-8 ($1605,7 \pm 87,9$ пг/мл до лечения и $1100,2 \pm 93,1$ пг/мл после лечения в основной группе, $3404,1 \pm 26,5$ и $1777,6 \pm 19,2$ пг/мл соответственно – в сравнительной) и ФНО- α ($37,3 \pm 3,8$ пг/мл до лечения и $19,4 \pm 3,4$ пг/мл после лечения в основной группе, $29,3 \pm 3,2$ и $18,9 \pm 2,4$ пг/мл соответственно – в сравнительной) мокроты у всех больных. В группе пациентов, которые получали биорегуляционные препараты, достоверно ($p < 0,005$) снизился также ИФН- γ мокроты ($60,7 \pm 2,6$ пг/мл до лечения и $13,2 \pm 1,8$ пг/мл после лечения) и ИФН- γ ($9,9 \pm 2,3$ и $3,5 \pm 1,8$ пг/мл соответственно) и ФНО- α ($6,6 \pm 0,4$ и $4,4 \pm 0,1$ пг/мл соответственно) смывов из бронхов. Во 2-й группе пациентов, которые находились только на базисной терапии, было отмечено достоверное снижение ИЛ-8 смывов из бронхов ($818,5 \pm 36,8$ пг/мл до лечения и $688,2 \pm 23,3$ пг/мл после лечения).

Достоверной динамики ИЛ-10 ни в одной из групп выявлено не было.

Оценка динамики системных маркеров воспаления показала, что у всех пациентов наблюдалось увеличение изучаемых показателей до начала лечения. После лечения в обеих группах пациентов было выявлено достоверное ($p < 0,005$) снижение С-реактивного белка ($9,5 \pm 1,8$ г/л до лечения и $7,6 \pm 1,5$ г/л после лечения в основной группе,

$8,7 \pm 0,8$ и $6,5 \pm 0,7$ г/л соответственно – в сравнительной), ФНО- α ($8,8 \pm 1,7$ пг/мл до лечения и $2,7 \pm 0,2$ пг/мл после лечения в основной группе, $5,1 \pm 2,1$ и $2,9 \pm 1,4$ пг/мл соответственно – в сравнительной), ИФН- γ ($225 \pm 7,2$ пг/мл до лечения и $135 \pm 6,8$ пг/мл после лечения в основной группе, $179 \pm 6,8$ и $128 \pm 4,7$ пг/мл соответственно – в сравнительной) сыворотки крови. В группе пациентов, в которой использовались биорегуляционные препараты, также было зарегистрировано достоверное ($p < 0,005$) снижение СОЭ ($18,8 \pm 1,4$ мм/ч до лечения и $12 \pm 1,6$ мм/ч – после).

Анализ КЖ до лечения показал, что исследуемые больные характеризовались снижением показателей КЖ, характеризующих как физическую, так и эмоциональную сферы жизни пациента. Было выявлено снижение всех шкал опросника, в особенности шкал «Физическое функционирование», «Ролевое физическое функционирование», «Ролевое эмоциональное функционирование», «Социальное функционирование», «Жизнеспособность» и «Общее здоровье». В группе с сочетанной патологией параметры КЖ были ниже, чем в группе пациентов с ХОБЛ.

После проведения курса лечения при сравнительном анализе уровня КЖ у пациентов 2 групп (основной и сравнительной) в группе больных, получавших на фоне базисной терапии биорегуляционные средства, отмечалось достоверное улучшение показателей КЖ по всем шкалам, характеризующих как физический, так и психологический компоненты здоровья. Таким образом, у пациентов, получавших на фоне базисной терапии биорегуляционные препараты, появилась возможность в большем объеме и с меньшим дискомфортом выполнять повседневные дела, общаться с родственниками и знакомыми, стать более активными в социальном плане. У них увеличилась толерантность к физическим нагрузкам и проявлениям окружающей среды.

Выводы

На основании проведенного исследования можно рекомендовать биорегуляционные препараты Лимфомиозот, Мукоза композитум, Коэнзим композитум и Траумель С больным ХОБЛ разной степени тяжести, а также при сочетании ХОБЛ и ишемической болезни сердца. Введение данных лекарственных средств в общепринятые схемы лечения ХОБЛ позволит повысить эффективность лечения и улучшить КЖ больных.

В связи с известными данными о патогенезе ХОБЛ, а также на основании проведенного корреляционного анализа, по результатам которого выявлена зависимость активности цитокинов ФНО- α и ИЛ-8 от объема базисной терапии, назначение противовоспалительной терапии, включающей в себя биорегуляционные средства, наиболее целесообразно начинать на ранних этапах развития заболевания, что в сочетании с бронхолитиками будет способствовать уменьшению темпов прогрессирования ХОБЛ и нарастания необратимой бронхообструкции, а также, возможно, уменьшать риск развития аутоиммунного процесса [8, 9].

Литература/References

1. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких. Пересмотр 2014 г. Пер. с англ. М.: Российское респираторное общество, 2014. / Global/naia strategija diagnostiki, lecheniia i profilaktiki khronicheskoi obstruktivnoi bolezni legkikh. Peresmotr 2014 g. Per. s angl. M.: Rossiiskoe respiratornoe obshchestvo, 2014. [in Russian]
2. Фрейдлин И.С., Тотолян А.А. Иммунопатологические механизмы воспаления бронхов и легких. В кн.: Механизмы воспаления бронхов и легких и противовоспалительная терапия. Под ред. Г.Б.Федосеева. СПб.: Нормедиздат, 1998; с. 194–298. / Freidlin I.S., Totolian A.A. Immunopatologicheskie mekhanizmy vospaleniia bronkhov i legkikh. V kn.: Mekhanizmy vospaleniia bronkhov i legkikh i protivovospalitel'naia terapiia. Pod red. G.B.Fedoseeva. SPb.: Normedizdat, 1998; s. 194–298. [in Russian]

3. Хаитов В.А., Гусев Е.Ю. Иммунология локального и системного воспаления. Аллергология и иммунология. 2001; 5: 5–6. / Khaitov V.A., Gusev E.Yu. Immunologiya lokal'nogo i sistemnogo vospaleniia. Allergologiya i immunologiya. 2001; 5: 5–6. [in Russian]
4. Васильева О.С. Воздействие факторов окружающей среды и ХОБЛ. Пульмонология. 2003; 6: 1–4. / Vasil'eva O.S. Vozdeistvie faktorov okruzhaiushchei sredy i KhOBL. Pul'monologiya. 2003; 6: 1–4. [in Russian]
5. Dolinina L, Delieva A, Trofimov V. The effect of smoking on the activity of inflammatory markers in patients with COPD. Eur Respir J 2013; 42 (Suppl. 57): 4272. (Thematic Poster Session: Tobacco use in different countries: crisis to disease).
6. Демьянов А.В., Котов А.Ю., Симбирцев А.С. Диагностическая ценность исследования уровней цитокинов в клинической практике. Цитокины и воспаление. 2003; 2 (3): 20–35. / Dem'yanov A.V., Kotov A.Yu., Simbirtsev A.S. Diagnosticheskaia tsennost' issledovaniia urovnei tsitokinov v klinicheskoi praktike. Tsitokiny i vospalenie. 2003; 2 (3): 20–35. [in Russian]
7. Делиева А.Н. Роль активности воспаления в бронхах и на системном уровне в патогенезе ХОБЛ, а также при сочетании ХОБЛ и ИБС. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2015. / Delieva A.N. Rol' aktivnosti vospaleniia v bronkhakh i na sistemnom urovne v patogeneze KhOBL, a takzhe pri sochetanii KhOBL i IBS. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. SPb., 2015. [in Russian]
8. Долинина Л.Ю., Делиева А.Н., Каклюгин А.П., Богданова Е.О., Галкина О.В., Трофимов В.И. Сравнительный анализ провоспалительных цитокинов у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Арх. внутр. медицины. 2012; 1 (3): 64–7. / Dolinina L.Yu., Delieva A.N., Kakliugin A.P., Bogdanova E.O., Galkina O.V., Trofimov V.I. Sravnitel'nyi analiz provospalitel'nykh tsitokinov u patsientov s khronicheskoi obstruktivnoi bolezn'iu legkikh. Arkh. vnutr. meditsiny. 2012; 1 (3): 64–7. [in Russian]
9. Делиева А.Н., Долинина Л.Ю., Галкина О.В., Трофимов В.И. Гуморальные механизмы местного и системного воспаления при хронической обструктивной болезни легких различной степени тяжести. Вестн. СЗГМУ им. И.И.Мечникова. 2013; 5 (3): 107–12. / Delieva A.N., Dolinina L.Yu., Galkina O.V., Trofimov V.I. Gumoral'nye mekhanizmy mestnogo i sistemnogo vospaleniia pri khronicheskoi obstruktivnoi bolezni legkikh razlichnoi stepeni tiazhesti. Vestn. SZGMU im. I.I.Mechnikova. 2013; 5 (3): 107–12. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Долинина Любовь Юрьевна – канд. мед. наук, доц. каф. физиотерапии и медицинской реабилитации ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И.Мечникова. E-mail: liuba2612@mail.ru

Обоснование патогенетических аспектов и клинического применения топических деконгестантов

Г.С.Мальцева[✉], М.А.Будковская

ФГБУ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи Минздрава России. 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9

В настоящее время топические деконгестанты и ирригационная терапия, включающая изотонические солевые растворы, являются одними из основных компонентов патогенетической терапии острых и хронических заболеваний верхних дыхательных путей. Данные препараты используются как в качестве монотерапии для купирования отека слизистой оболочки носа в ранние сроки от начала заболевания, так и в составе схем комплексного лечения ЛОР-патологии. Существование огромного перечня сосудосуживающих спреев и капель значительно затрудняет выбор препарата для купирования назальной обструкции. Кроме того, известно, что назальные деконгестанты нередко являются причиной развития побочных эффектов. Согласно фармакологическим свойствам и результатам клинических наблюдений спрей СептаНазал® в сочетании с СептоАква® не только улучшает носовое дыхание, но и восстанавливает поврежденную слизистую носа и предупреждает развитие трофических нарушений в слизистой оболочке носа.

Ключевые слова: ринит, декспантенол, ксилометазолин, мерцательный эпителий.

[✉]g.s.maltseva@gmail.com

Для цитирования: Мальцева Г.С., Будковская М.А. Обоснование патогенетических аспектов и клинического применения топических деконгестантов. Consilium Medicum. 2016; 18 (11): 49–54.

Substantiation of pathogenetic aspects and clinical application of topical decongestants

G.S.Maltseva[✉], M.A.Budkovskaya

Saint Petersburg Research Institute of Ear, Nose, Throat and Speech of the Ministry of Health of the Russian Federation. 190013, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. Bronnitskaya, d. 9

Currently, topical decongestants and irrigation therapy, including isotonic saline solutions, are among the main components of pathogenetic therapy of acute and chronic diseases of the upper respiratory tract. These drugs are used as a single agent for the relief of edema of the nasal mucosa in the early stages of the onset of the disease, and are part of the schemes of complex treatment of ENT diseases. The existence of a huge list of vasoconstrictor sprays and drops greatly complicates the choice of drug for the relief of nasal obstruction. Furthermore, it is known that nasal decongestants are frequently a cause of side effects. According to the results of the pharmacological properties and clinical observations of SeptaNasal® spray combined with SeptoAqua® not only improves nasal breathing, but also restores the damaged nasal mucosa and prevents the development of trophic disorders in the mucous membrane of the nose.

Key words: rhinitis, dexpanthenol, xylometazoline, ciliated epithelium.

[✉]g.s.maltseva@gmail.com

For citation: Maltseva G.S., Budkovskaya M.A. Substantiation of pathogenetic aspects and clinical application of topical decongestants. Consilium Medicum. 2016; 18 (11): 49–54.

Особенности физиологии слизистой оболочки носа

Слизистая оболочка носа представляет собой чрезвычайно важную и сложно организованную систему, выполняющую очистку, увлажнение и температурную регуляцию вдыхаемого воздуха. Она является серьезным защитным барьером между организмом и окружающей средой, защищая верхние дыхательные пути от воздействия неблагоприятных факторов внешней среды, разных патологических агентов вирусной и бактериальной природы, аллергенов и поллютантов [1, 2]. Структура слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух у здорового человека представлена многослойным призматическим реснитчатым эпителием и соединительнотканной собственной пластинкой, соединенной с надхрящницей или надкостницей. В эпителии, расположенном на базальной мембране, различают 4 вида клеток: реснитчатые, щеточные (микроворсинчатые), базальные и бокаловидные.

Скоординированная работа всех компонентов слизистой оболочки обеспечивает функционирование мукоцилиарной системы и защиту верхних дыхательных путей. Воздействие повреждающих факторов приводит к многогранным изменениям на уровне эпителиального слоя и собственной пластинки слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух. Хронический воспалительный процесс стимулирует развитие компенсаторно-приспособительных изменений, способствующих как сохранению морфофункционального единства всех клеток, так и развитию разных деструктивных нарушений в ультраструктуре клеток собственного слоя [3].

Согласно наблюдениям ряда авторов, для 70–80% пациентов наибольшей проблемой, ухудшающей качество жизни, является именно ощущение заложенности носа [4, 5].

Выраженный отек слизистой оболочки носа при отсутствии лечения запускает развитие порочного круга воспалительных реакций в полости носа и околоносовых пазухах [1, 2]. В связи с этим купирование воспалительного отека является актуальным вопросом современной ринологии.

Заболевания слизистой оболочки носа – риниты

Ринит – одно из наиболее часто встречающихся воспалительных заболеваний слизистой оболочки носа. Под этим заболеванием, согласно медицинской терминологии, понимается острое или хроническое заболевание слизистой оболочки полости носа, вызываемое патогенными и раздражающими факторами окружающей среды, превосходящими защитно-приспособительные способности слизистой оболочки. Однако в настоящее время данное определение не является общепринятым, его формулировка постоянно обсуждается на международных конгрессах и форумах. При этом данное заболевание либо выделяется как отдельная нозология, либо выступает в составе комплексной патологии, развивающейся при вегетососудистой дистонии, заболеваниях эндокринной системы и обмена веществ [1, 2].

Не до конца утвержденными и спорными являются вопросы классификации ринита. Существующая незавершенность и отсутствие единых общепринятых позиций в отношении данной патологии обусловлены, прежде всего,

многогранностью этиологических факторов, клинических проявлений, риноскопической и морфологической картины ринита [1, 2]. Выделяют следующие формы ринита: инфекционный (вирусный, бактериальный и грибковый), аллергический (интермиттирующий и персистирующий) и неаллергический, неинфекционный. В зависимости от длительности заболевания данная патология имеет острое или хроническое течение.

Острый инфекционный ринит является наиболее распространенной формой воспаления слизистой оболочки полости носа. Данное заболевание чаще бывает одним из проявлений острой респираторной вирусной инфекции, но может возникнуть вследствие травматизации слизистой оболочки после хирургического лечения или назотрахеальной интубации, а также химических и термических воздействий [1]. Главными этиологическими факторами развития острого инфекционного ринита являются свыше 200 серотипов вирусов, среди которых наиболее часто встречаются вирус гриппа, парагриппа, аденовирус, риновирус, респираторно-синцитиальный вирус.

Осложнения ринита

Патогены вызывают активацию защитных механизмов слизистой оболочки и формирование иммунного ответа. Активное вирусное инфицирование и наличие определенных нарушений в системе иммунитета приводят к цитопатическому воздействию на клетки реснитчатого эпителия, вызывая его морфофункциональную дисфункцию, нарушение мукоцилиарного транспорта, гиперпродукцию секрета бокаловидных клеток, и уменьшению факторов специфической и неспецифической резистентности. В результате создаются благоприятные условия для проникновения бактериальных агентов в собственный слой слизистой оболочки и прогрессирования воспалительного процесса. Последний сопровождается выраженным отеком слизистой оболочки полости носа, который довольно быстро распространяется и на эпителий, выстилающий околоносовые пазухи, приводя к нарушению дренажной функции выводных отверстий синусов, нарушению их вентиляции. На фоне нарушения оттока секрета из околоносовых пазух развиваются явления гипоксии, которые выступают в роли пускового момента для активизации сапрофитной флоры и играют ключевую роль в развитии синусита [6, 10].

Особую опасность отек слизистой оболочки полости носа представляет у новорожденных и детей грудного возраста, что связано как с анатомо-функциональными особенностями строения полости носа, так и снижением адаптационных возможностей при нарастающей назальной обструкции [7]. У детей при распространении процесса на слизистую оболочку носоглотки в более короткие сроки, по сравнению с взрослыми, стойкое нарушение носового дыхания может приводить к дисфункции слуховой трубы и развитию воспалительных реакций в среднем ухе, что существенно утяжеляет течение заболевания и создает высокие риски развития внутричерепных осложнений [6].

Основные принципы терапии ринита

В связи с этим одной из основных задач проводимой терапии в ранние сроки от начала заболевания является не только воздействие на вирусные или бактериальные агенты с использованием соответствующих препаратов системного действия, но и купирование на местном уровне отека слизистой оболочки полости носа для улучшения качества жизни пациентов и предупреждения развития хронических воспалительных процессов в околоносовых пазухах и среднем ухе [8].

Согласно рекомендациям отечественных оториноларингологов и данным зарубежных коллег это реализуется за счет разгрузочной терапии, включающей деконгестан-

ты, противовоспалительные препараты системного и местного действия, муколитики и солевые растворы [8–10].

Многие случаи ринита не укладываются в конкретную форму, а являются смешанными, трудно дифференцируемыми в отношении этиологического фактора. Примером являются аллергический и вазомоторный ринит.

Терапия аллергического ринита

Аллергический ринит характеризуется наличием иммунологически обусловленного (чаще всего IgE-зависимого) воспаления слизистой оболочки носа, вызванного причинно зависимым аллергеном и клинически проявляющегося 2 и более симптомами ежедневно в течение не менее 1 ч [1, 2]. Классическими симптомами аллергического ринита являются: затруднение носового дыхания, ринорея, зуд в полости носа, повторяющееся чиханье и нередко anosmia. Данное заболевание носит полиэтиологический характер. Немаловажное значение в развитии патологии играют разные неблагоприятные факторы внешней среды, взаимодействие с которыми приводит к реализации генетической предрасположенности к атопии.

При фармакотерапии аллергического ринита используется широкий спектр препаратов, каждый из которых направлен на определенные звенья этиопатогенеза заболевания: топические и системные антигистаминные препараты, интраназальные кортикостероиды, стабилизаторы мембран тучных клеток, деконгестанты, антихолинэргические препараты, антилейкотриеновые средства, моноклональные анти-IgE-антитела [11].

При этом препараты, применяемые в качестве топической терапии, имеют определенные достоинства и недостатки.

Для топических кортикостероидов характерно относительно медленное начало действия – через 5–8 ч, с максимальным развитием эффекта в течение нескольких дней. Назначение топических сосудосуживающих препаратов при первых проявлениях назальной обструкции на фоне аллергического ринита способствует быстрому восстановлению носового дыхания, в то время как интраназальные кортикостероиды и антигистаминные препараты еще не начали активно работать. Целесообразным является также применение деконгестантов при выраженном отеке слизистой оболочки полости носа за несколько минут до интраназального введения топических кортикостероидов. Однако использование топических сосудосуживающих препаратов допускается не более 7 дней в связи с риском развития синдрома «рикошета».

Широко обсуждаемыми остаются и вопросы, связанные с развитием побочных эффектов при длительном назначении интраназальных кортикостероидных препаратов [1]. Среди них наиболее распространены сухость, жжение в полости носа, кровянистые выделения из носа, образование корок, вплоть до образования перфорации перегородки носа. Особого внимания заслуживает антисептик и консервант бензалкония хлорид, входящий в состав большинства топических кортикостероидов, блокаторов H₁-гистаминовых рецепторов и ряда деконгестантов, который, по данным Riecheiman и T.Hofman (2004 г.), оказывает цилиотоксический эффект на мерцательный эпителий слизистой оболочки полости носа, нарушает работу мукоцилиарного транспорта и вызывает жжение в полости носа. Спорными и не до конца изученными остаются вопросы безопасности применения интраназальных кортикостероидов в детской практике, а также их влияния на обмен костной ткани, применения при повышенном внутриглазном давлении [1].

Терапия вазомоторного ринита

Среди хронических неинфекционных ринитов вазомоторный ринит является одной из самых распространенных форм. В структуре хронических ринитов, согласно

данным Г.А.Гаджимирзаева, А.А.Гамзатовой, Р.Г.Гаджимирзаевой (2004 г.), в настоящее время данное заболевание составляет 21%. Вазомоторный ринит отличается полиэтиологичностью и мультифакторностью. Он протекает на фоне общей и местной вегетативной дисфункции, проявляющейся вазомоторной дистонией, нарушением кровообращения, капиллярной проницаемости, секреции слизистой оболочки. Повышенная лабильность вегетативных функций нарушает процессы адаптации, поэтому любые, даже незначительные эндогенные или экзогенные воздействия могут спровоцировать развитие комплекса патологических изменений.

Важная роль в возникновении вазомоторного ринита также отводится провоцирующим факторам, среди которых профессиональные вредности, курение, алкоголизм, наркомания. Симптомы данного заболевания характеризуются периодической или постоянной заложенностью носа, нередко носящей перемежающийся характер, периодически возникающими водянистыми выделениями из носа, на высоте приступа – зудом в носу, чиханьем, ощущением давления в глубине носа, головной болью. Ночью заложенность носа становится постоянной в связи с ночным циклом усиления функции парасимпатической нервной системы. Нарушение носового дыхания существенно ухудшает качество жизни больных, влияет на сон и работоспособность и служит предрасполагающим фактором развития осложнений: синуситов, отитов, нисходящей инфекции дыхательных путей. Основные лечебные мероприятия в отношении терапии вазомоторного ринита направлены на нормализацию функции центральной и вегетативной нервной систем, снижение рефлекторной возбудимости слизистой оболочки, уменьшение ее крове-

наполнения. Они включают: топические деконгестанты, блокаторы H_1 -гистаминовых рецепторов, топические кортикостероиды.

Роль деконгестантов в лечении разных форм ринита

Несмотря на разницу патогенетических механизмов, лежащих в основе рассмотренных выше воспалительных заболеваний слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух и среднего уха, общим для всех них является необходимость применения в качестве препаратов 1-й линии топических деконгестантов. Данная группа препаратов быстро и эффективно ликвидируют симптомы заложенности носа и ринореи, чем обусловлена их высокая популярность у населения. Большинство деконгестантов продаются в отделах безрецептурного отпуска, и многие больные применяют их самостоятельно, без предварительной консультации с врачом. Именно с этим связано большое количество осложнений и предубеждение специалистов к этой группе препаратов. Деконгестанты по механизму действия являются α -адреномиметиками. Они избирательно воздействуют преимущественно на постсинаптические α -адренорецепторы, регулируя тонус кровеносных сосудов полости носа, имеющих богатую симпатическую иннервацию. Данные препараты независимо от этиологического фактора, вызвавшего назальную обструкцию, эффективно и быстро восстанавливают носовое дыхание.

Топические деконгестанты позволяют быстро приостановить патологический процесс, избежать осложнений, в ряде случаев исключить необходимость назначения антибиотиков, муколитиков и системных противовоспалитель-

ных препаратов. Кроме того, местная терапия имеет целый ряд огромных преимуществ: быстрый эффект, непосредственное влияние на слизистую, создание высокой концентрации лекарственного препарата в зоне воспаления, возможность использовать небольшие концентрации препарата, отсутствие системного эффекта [13].

Современные деконгестанты способны облегчать носовое дыхание уже через несколько минут после введения в полость носа, однако продолжительность их противоотечного действия существенно отличается. Все они различаются по составу, продолжительности действия, имеют преимущества и недостатки, однако механизм действия всех препаратов принципиально одинаков.

По продолжительности действия выделяют топические сосудосуживающие препараты короткого действия – производные нафазолина и тетризолина. Их эффект сохраняется не более 4–6 ч, что требует их 4-кратного использования для поддержания свободного носового дыхания. В ряде исследований сообщается, что именно производные нафазолина и тетризолина среди всех представителей деконгестантов оказывают наибольшее токсическое действие на клетки реснитчатого эпителия слизистой оболочки полости носа. В результате производные нафазолина и тетризолина в ряде стран не рекомендованы для использования в педиатрической практике [14]. К деконгестантам средней продолжительности (до 8–10 ч) относят производные ксилометазолина. Деконгестанты этой группы назначаются только с 2 лет. При этом у детей в возрасте от 2 до 12 лет может использоваться 0,05% раствор ксилометазолина, а у детей старше 12 лет – 0,1% раствор.

Сосудосуживающие препараты продолжительного действия (до 10–12 ч) на фармацевтическом рынке представлены производными оксиметазолина. Продолжительный сосудосуживающий эффект этих деконгестантов обусловлен их замедленным выведением из полости носа вследствие уменьшения кровотока в слизистой оболочке [15]. Производные оксиметазолина разрешены к применению у новорожденных и детей 1-го года жизни, с пониженным содержанием активного вещества (0,01% и 0,025%) за счет наиболее высокой эффективности в более низких концентрациях, чем другие местные деконгестанты.

Побочные эффекты применения топических деконгестантов

Множество научно-исследовательских работ посвящено изучению цилиотоксического действия деконгестантов. В доступной литературе сообщается о нарушении мукоцилиарного клиренса при воздействии нафазолина и оксиметазолина и отсутствии угнетения двигательной активности мерцательного эпителия при назначении ксилометазолина (действие до 8–10 ч) и фенилэфрина (действие до 4 ч) [16].

В одной из зарубежных публикаций проведена оценка цилиотоксического действия деконгестантов в зависимости от концентрации используемого препарата, при которой установлено отсутствие угнетения двигательной активности мерцательного эпителия при топическом применении 0,001% и 0,01% оксиметазолина, однако при концентрации 0,1% зафиксировано необратимое повреждение ресничек. В случае применения 0,1% ксилометазолина цилиотоксическое действие носило частично обратимый характер [17].

Несмотря на высокую эффективность, все α -адреномиметики не рекомендуется применять более 7 дней подряд. Самолечение пациентов, отпуск топических деконгестантов без рецептурного бланка, их относительно невысокая стоимость и несоблюдение режима дозирования (увеличение разовых доз или частоты использования), рекомендованного в аннотации, а также длительное бесконтрольное применение сосудосуживающих капель может вызывать

целый ряд патологических реакций как на местном уровне, так и системно на организм в целом. Местные отрицательные последствия назначения деконгестантов заключаются главным образом в ощущении жжения, сухости в полости носа и носоглотке. Это связано со снижением выработки секрета бокаловидными клетками и слизистыми железами в результате анемизации, нарушением мукоцилиарного транспорта, дисбалансом вегетативной регуляции сосудов и желез полости носа. Длительное использование сосудосуживающих капель приводит к изменениям структуры слизистой оболочки носа, истончению эпителиального слоя, образованию структурных дефектов в базальной мембране и эндотелии.

Нарушения рекомендуемого режима дозирования в сторону увеличения разовых доз или частоты использования могут привести к возбуждению, головной боли, бессоннице, тошноте, учащению сердцебиения, повышению артериального давления, тремору, повышению внутриглазного давления и развитию таких серьезных патологических состояний, как гипотермия и угнетение центральной нервной системы, вплоть до развития комы. Наиболее опасна передозировка деконгестантов у детей, поскольку относительная площадь слизистой оболочки полости носа у ребенка значительно меньше, чем у взрослого, а препарат, попавший на слизистую оболочку полости носа, уже через несколько минут попадает в системный кровоток. Травматизация слизистой оболочки, возникающая из-за дефектов проводимого туалета носовых ходов или вследствие действия разных экзогенных факторов, также существенно повышает поступление местных деконгестантов в системный кровоток [14].

Немаловажное значение в развитии побочных эффектов топических деконгестантов имеет форма выпуска препарата. Использование сосудосуживающих препаратов в виде капель утяжеляет соблюдение режима дозирования, так как большая часть закапываемого препарата стекает по дну полости носа в глотку и повышает риск развития системных побочных эффектов. Назальные спреи, напротив, позволяют в небольших концентрациях равномерно орошать слизистую носа, обеспечивают высокую точность дозирования (1 доза = 1–2 нажатия на клапан) и удобны в применении [18].

Преимущества комбинированных назальных деконгестантов

Наличие в составе комбинированных назальных препаратов наряду с деконгестантами других активных компонентов существенно расширяет спектр их фармакологического действия, в некоторых случаях усиливает суммарный лечебный эффект при отеке слизистой оболочки и способствует минимизации побочных эффектов.

Всем перечисленным требованиям отвечает препарат СептаНазал® (КРКА, Словения) – лекарственная форма ксилометазолина в сочетании со стимулятором репаративных процессов – декспантенолом. Данные сосудосуживающие капли производятся компанией. Препарат сочетает в себе два активных компонента – ксилометазолин и декспантенол. **Ксилометазолин** сочетает в себе высокую местную α -адреномиметическую активность и отсутствие цилиотоксического эффекта на реснитчатый эпителий слизистой оболочки полости носа. **Декспантенол** – витамин группы В, производное пантотеновой кислоты. Последняя является составной частью коэнзима А (КоА) и участвует в процессах ацетилирования, углеводном и жировом обмене, синтезе ацетилхолина, кортикостероидов, порфиринов, стимулирует восстановление кожи и слизистых оболочек, нормализует клеточный метаболизм, ускоряет митоз и увеличивает прочность коллагеновых волокон. Декспантенол оказывает регенерирующее, метаболическое и слабое противовоспалительное действие.

Кроме того, СептаНазал® выпускается в виде назального спрея с инновационным вакуумным механизмом флакона с двойной защитой, обеспечивающей стерильность **без консервантов** даже после вскрытия упаковки. Как мы уже упоминали, имеются данные, что именно консервант бензалкония хлорид обладает цитотоксическим действием, поэтому отсутствие его в СептаНазале является важным преимуществом.

СептаНазал® имеет две формы – для взрослых, назначаемую с 6 лет, и детскую, разрешенную к применению с 2 лет. Согласно инструкции по применению препарат рекомендуется принимать короткими курсами: курс для детей – не более 7 дней, для взрослых – не более 5 дней, что дополнительно снижает риск развития нежелательных и побочных эффектов. Показаниями к назначению препарата СептаНазал® с учетом его двухкомпонентного состава являются: острые респираторные заболевания с явлениями ринита; острый аллергический ринит; вазомоторный ринит; синусит; средний отит (в составе комбинированной терапии для уменьшения отека слизистой оболочки носоглотки), для облегчения проведения риноскопии, восстановления нарушенного носового дыхания после хирургических вмешательств в носовой полости.

По данным клинических исследований, проводимых компанией КРКА, спрей СептаНазал® по сравнению с аналогом показывает высокую эффективность в отношении купирования назальной обструкции и восстановления функции носового дыхания. Данные выводы базируются на основе анализа показателей передней активной риноманометрии и отсутствия побочных эффектов [19].

По данным С.Б.Бешапочного и соавт. [20], интраназальное применение спрея СептаНазал® после эндоскопических хирургических вмешательств в носовой полости способствует механическому удалению слизи и корочек, уменьшает отек и выделения, ускоряет процессы эпителизации. Данное исследование показало, что СептаНазал® является эффективным средством для восстановления слизистой оболочки носа после оперативных вмешательств на носовой перегородке и околоносовых синусах, за счет чего достигается улучшение качества жизни пациентов.

Ирригационная терапия ринитов

В последние годы в отечественные стандарты по лечению острых и хронических риносинуситов, аллергических ринитов и международные рекомендации European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps (EPOS), 2012 г., Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA), 2008 г., включена ирригационная терапия с использованием солевых растворов, близких по осмотическому составу к плазме крови. Она хорошо зарекомендовала себя как в детской, так и во взрослой практике. Промывание полости носа солевыми растворами (морской водой) способствует элиминации вирусов, бактерий и аллергенов с поверхности слизистой оболочки. Микроэлементы, входящие в состав солевого раствора, увлажняют слизистую оболочку, поддерживают ее нормальное физиологическое состояние, оказывают лечебный трофический, регенераторный и антисептический эффекты.

При сравнительной оценке эффективности применения препаратов СептаНазал® в сочетании с СептоАкв® у детей с ринитами и синуситами получены данные о высокой эффективности, хорошей переносимости и отсутствии нежелательных лекарственных реакций. Кроме того, родители отметили удобство применения в составе комплексной терапии [21].

Препарат СептоАкв® представляет собой назальный изотонический раствор минеральных солей. Препарат выпускается в пластиковом контейнере, который содержит 30 мл спрея назального. Пластиковый контейнер оборудо-

ван дозирующим пульверизатором с клапаном для отмеривания объема спрея. СептоАкв® рекомендован для ежедневного очищения слизистой полости носа у детей с рождения, взрослых, в том числе у беременных и кормящих, и пожилых людей.

Препарат может быть использован для профилактики назальных инфекций в осенне-зимний период, в постоперационном периоде при операциях в полости носа, в условиях чрезмерно сухого воздуха при работе нагревательных приборов, систем центрального отопления и/или кондиционирования воздуха, у пациентов, проживающих или работающих в условиях повышенной концентрации пыли, повышенной температуры, пониженной влажности воздуха, и в качестве ирригационной терапии при острых и хронических заболеваниях носа и околоносовых пазух (в том числе аллергических) для ежедневной гигиены. СептоАкв® рекомендуется использовать перед применением сосудосуживающих средств, для очищения слизистой оболочки и повышения поверхностной активности деконгестантов. СептоАкв® может использоваться у детей с рождения, взрослых и пожилых людей каждый день для очищения слизистой полости носа.

Таким образом, использование топических деконгестантов и изотонических солевых растворов является патогенетически обоснованным и актуальным направлением в лечении воспалительных заболеваний полости носа и околоносовых пазух. При выборе сосудосуживающих средств предпочтение следует отдавать комбинированным препаратам, способным не только быстро и эффективно купировать назальную обструкцию, но и обладающим репаративными свойствами в сочетании с отсутствием цитотоксического эффекта. На сегодняшний день данным требованиям полностью соответствует назальный спрей СептаНазал®.

Литература/References

1. Лопатин А.С. Ринит: руководство для врачей. М.: Литера, 2010. / Lopatin A.S. Rinit: rukovodstvo dlia vrachei. M.: Litera, 2010. [in Russian]
2. Пискунов Г.З., Пискунов С.З. Клиническая ринология. Руководство для врачей. 2-е изд. М.: Медицинское информационное агентство, 2006. / Piskunov G.Z., Piskunov S.Z. Klinicheskaia rinologija. Rukovodstvo dlia vrachei. 2-e izd. M.: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2006. [in Russian]
3. Захарова Г.П., Янов Ю.К., Шабалин В.В. Мукоцилиарная система верхних дыхательных путей. СПб.: Диалог, 2010. / Zakharova G.P., Ianov Ju.K., Shabalin V.V. Mukotsiljarnaia sistema verkhnikh dykhatel'nykh putei. SPb.: Dialog, 2010. [in Russian]
4. Roper Public Affairs Group of NOP World. Impact of nasal congestion among allergic rhinitis sufferers. May–June 2004.
5. Nathan R.A. The pathophysiology, clinical impact, and management of nasal congestion in allergic rhinitis. Clin Ther 2008; 30 (4): 573–86.
6. Рязанцев С.В. Современные деконгестанты в комплексной терапии острых и хронических заболеваний ЛОР-органов. Рос. оториноларингология. 2005; 6 (19). / Riazantsev S.V. Sovremennye dekonjestanty v kompleksnoi terapii ostrykh i khronicheskikh zabolevanii LOR-organov. Ros. otorinolaringologija. 2005; 6 (19). [in Russian]
7. Морозова С.В. Назальная ирригационная терапия: применение в детской оториноларингологической практике. Consilium Medicum. 2015; 17 (3): 53–4. / Morozova S.V. Nazal'naja irrigatsionnaia terapiia: primenenie v detskoj otorinolaringologicheskoj praktike. Consilium Medicum. 2015; 17 (3): 53–4. [in Russian]
8. Рязанцев С.В., Абдулкимов Х.Т., Гаращенко Т.И. и др. Этиопатогенетическая терапия острых синуситов. СПб.: Полифорум групп, 2014. / Riazantsev S.V., Abdulkimov Kh.T., Garashchenko T.I. i dr. Etiopatogeneticheskaia terapiia ostrykh sinusitov. SPb.: Poliforum grupp, 2014. [in Russian]
9. Fokkens WJ et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polypsis. Rhinology. 2012; 50 (Suppl. 23): 305.
10. Савватеева Д.М., Свистушкин В.М. Современные тенденции в лечении пациентов с острым риносинуситом. РМЖ. 2016; 4: 251–4. / Savvateeva D.M., Svistushkin V.M. Sovremennye tendentsii v lechenii patsientov s ostrym rinosinusitom. RMZh. 2016; 4: 251–4. [in Russian]
11. Зайцева О.В., Барденикова С.И. Аллергический ринит у детей (роль педиатра в диагностике, лечении и профилактике). М.: Перо, 2015. / Zaitseva O.V., Bardenikova S.I. Allergicheskii rinit u detei (rol' peditra v diagnostike, lechenii i profilaktike). M.: Pero, 2015. [in Russian]

- kova S.I. Allergicheskii rinit u detei (rol' pediatra v diagnostike, lechenii i profilaktike). M.: Pero, 2015. [in Russian]
12. Акимов А.В. Клинико-функциональное обоснование радиоволновой хирургии вазомоторного ринита. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2009. / Akimov A.V. Kliniko-funktsional'noe obosnovanie radiovolnovoi khirurgii vazomotornogo rinita. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. SPb., 2009. [in Russian]
 13. Бердникова Н.Г. Деконгестанты: от проверенных средств до улучшенных комбинаций. РМЖ. 2011; 23: 1446. / Berdnikova N.G. Dekongestanty: ot proverennykh sredstv do uluchshennykh kombinatsii. RMZh. 2011; 23: 1446. [in Russian]
 14. Пухлик С.М. Назальные деконгестанты – за и против. Ринология. 2008; 4: 36–51. / Pukhlik S.M. Nazal'nye dekongestanty – za i protiv. Rinologiya. 2008; 4: 36–51. [in Russian]
 15. Hochban W, Althoff H, Ziegler A. Nasal decongestion with imidazoline derivatives: acoustic rhinometry measurement. Eur J Clin Pharmacol 1999; 55 (1): 7–12.
 16. Hofmann T, Wolf G, Koidl B. In vitro studies of the effect of vasoconstrictor nose drops on ciliary epithelium of human nasal mucosa. Laryngorhinootologie 1995; 74 (9): 564–7В.
 17. Mickenhagen A, Siefer O, Neugebauer P, Stennert E. The influence of different alpha-sympathomimetic drugs and benzalkoniumchlorid on the ciliary beat frequency of in vitro cultured human nasal mucosa cells. Laryngorhinootologie 2008; 87 (1): 30–8.
 18. Рязанцев С.В. Современные деконгестанты в комплексной терапии острых и хронических заболеваний ЛОР-органов. <http://www.medicusamicus.com/> Riazantsev S.V. Sovremennyye dekongestanty v kompleksnoi terapii ostrykh i khronicheskikh zabolevaniy LOR-organov. <http://www.medicusamicus.com/> [in Russian]
 19. Поляков Д.П. Вред и польза назальных деконгестантов: пути снижения рисков. Consilium Medicum. 2015; 17 (11): 94–8. / Poliakov D.P. Vred i pol'za nazal'nykh dekongestantov: puti snizheniia riskov. Consilium Medicum. 2015; 17 (11): 94–8. [in Russian]
 20. Безшапочный С.Б., Подовжний А.Г., Гришина И.С. Комплексная терапия пациентов после эндоскопических хирургических вмешательств в носовой полости. Здоровье ребенка. 2016; 3 (71): 27–30. / Bezshapochnyi S.B., Podovzhnii A.G., Grishina I.S. Kompleksnaia terapiia patsientov posle endoskopicheskikh khirurgicheskikh vmeshatel'stv v nosovoi polosti. Zdorov'e rebenka. 2016; 3 (71): 27–30. [in Russian]
 21. Файзуллина Р.А., Маланичева Т.Г., Зиятдинова Н.В. и др. Актуальные аспекты профилактики и лечения ринитов и синуситов у детей. Consilium Medicum. 2016 18 (3): 94–9. / Faizullina R.A., Malanicheva T.G., Ziatdinova N.V. i dr. Aktual'nye aspekty profilaktiki i lecheniia rinitov i sinusitov u detei. Consilium Medicum. 2016 18 (3): 94–9. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Мальцева Галина Семеновна – д-р мед. наук, ученый секретарь ФГБУ СПб НИИ уха, горла, носа и речи. E-mail: g.s.maltseva@gmail.com

Будковая Марина Александровна – мл. науч. сотр. отд. разработки и внедрения высокотехнологичных методов лечения ФГБУ СПб НИИ уха, горла, носа и речи. E-mail: marina-lartijova@yandex.ru

Противоречивые аспекты современных представлений о проблеме хронического тонзиллита

С.Я.Косяков^{✉1}, И.Б.Анготоева¹, Д.П.Поляков², А.А.Мулдашева¹

¹ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России. 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1;

²ФГБУ Научно-клинический центр оториноларингологии ФМБА России. 123182, Россия, Москва, Волоколамское ш., д. 30, корп. 2

Простая форма хронического тонзиллита (ХТ) базируется на субъективных признаках, не поддающихся цифровой оценке, что приводит к ошибочным диагнозам и, соответственно, неэффективности проводимого лечения. В данной статье проведен анализ литературы по изучению этиологии и лечения ХТ с позиции доказательной медицины, рассмотрены наиболее часто используемые классификации ХТ.

Ключевые слова: хронический тонзиллит, классификация тонзиллита.

✉serkositykov@yandex.ru

Для цитирования: Косяков С.Я., Анготоева И.Б., Поляков Д.П., Мулдашева А.А. Противоречивые аспекты современных представлений о проблеме хронического тонзиллита. Consilium Medicum. 2016; 18 (11): 55–58.

Controversial aspects of modern ideas about the problem of chronic tonsillitis

S.Ya.Kosyakov^{✉1}, I.B.Angotoeva¹, D.P.Polyakov², A.A.Muldasheva¹

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

²Research and Clinical Center of Otorhinolaryngology. 123182, Russian Federation, Moscow, Volokolamskoe sh., d. 30, korp. 2

The simple form of chronic tonsillitis (CT) is based on subjective symptoms not amenable to digital assessment, which leads to erroneous diagnoses and consequently the ineffectiveness of the treatment. This article analyzes the literature on the study of the etiology and treatment of CT with evidence-based medicine, and also describes the most commonly used classification of CT.

Key words: chronic tonsillitis, tonsillitis classification.

✉serkositykov@yandex.ru

For citation: Kosyakov S.Ya., Angotoeva I.B., Polyakov D.P., Muldasheva A.A. Controversial aspects of modern ideas about the problem of chronic tonsillitis. Consilium Medicum. 2016; 18 (11): 55–58.

Актуальность

По поводу патологии небных миндалин в российских публикациях чаще встречаются понятия «ангина» и «хронический тонзиллит» (ХТ). В зарубежной литературе чаще используют термины «острый тонзиллофарингит» (ОТФ) и ХТ.

Определения ХТ в отечественных и англоязычных публикациях также звучат по-разному. Б.С.Преображенский дал следующее определение ХТ: это стойкое хроническое воспаление небных миндалин, характеризующееся у подавляющего большинства больных рецидивирующими обострениями в виде ангин и общей токсико-аллергической реакцией [1]. Но что имел в виду Б.С.Преображенский в этом определении ХТ под понятием «стойкое воспаление небных миндалин»? Если имелась в виду ангина, то к ангине трудно применить понятие «стойкое воспаление». Ангина, как правило, разрешается за 1-ю неделю. Возможно, под ХТ Б.С.Преображенский понимал повторяющиеся ангины и возникающие за ними последствия для организма. В.Т.Пальчун указывает, что при ХТ небные миндалины являются очагом инфекции, а организм человека в свою очередь начинает воспринимать процесс, происходящий в небных миндалинах, как чужеродный и запускает аутоиммунные процессы [2]. Однако показатели системного иммунитета, как правило, изменяются несущественно и носят транзиторный характер [3, 4]. Специфических показателей для доказательств аутоиммунного характера воспаления при ХТ пока не выявлено, а значит, не доказана полностью теория аутоиммунного воспаления. Возникает вопрос: переходит ли процесс рецидива ангин (рецидивирующий тонзиллофарингит) в ХТ на самом деле?

Европейское общество оториноларингологов определяет ХТ как наличие инфекции и/или воспаления в ротоглотке или в миндалинах не менее 3 мес. При этом европейские эксперты настаивают на том, что диагноз ХТ устанавливается только на клинических данных. Косвенным при-

знаком наличия ХТ может служить то, что боли в горле проходят во время приема системных антибиотиков, но после их отмены симптомы возвращаются [5].

Данные по распространенности ХТ в России резко отличаются в зависимости от времени проведения и региона исследования. Большинство авторов чаще цитируют других либо приводят статистические данные только одного лечебного учреждения за 1–3 года работы [6, 7]. Более того, остается непонятным, по каким критериям верифицировался данный диагноз в том или ином исследовании. Таким образом, мы не располагаем достоверными данными по распространенности ХТ у детей и взрослых в России.

Актуальность проблемы ХТ обоснована противоречивостью мнений по поводу диагностики и тактики лечения данных заболеваний. Достаточно вспомнить, что длительное время в России параллельно существуют две классификации проблемы тонзиллита (Б.С.Преображенского и В.Т.Пальчуна, 1965, и И.Б.Солдатова, 1975), которые сформулированы несколько десятилетий назад. Устоявшиеся клинические критерии диагностики создавались в период описательной медицины, а с приходом доказательной медицины не изменились. Например, признаки, на которых основывается диагностирование простой формы ХТ, являются субъективными и зависят в большой степени от индивидуального восприятия врача.

Классификация Б.С.Преображенского и В.Т.Пальчуна более популярна. По Б.С.Преображенскому, ХТ имеет 2 клинические формы – простую и токсико-аллергическую (ТАФ), в последней различают 2 степени выраженности интоксикации. Однако включение термина «аллергическая» представляется не совсем обоснованным [1], так как аллергическое воспаление – это повышенная чувствительность человеческого организма, вызванная воздействием антигенов, проявляющаяся иммуноглобулин Е-опосредованным воспалением. Каждая форма ХТ, по Б.С.Преображенскому, имеет свои характеристики и определяет лечеб-

ную тактику, но критерии, по которым врачу необходимо определить форму ХТ, очень субъективны. Например, автор классификации не определяет, какое количество ангины за 1 год можно считать за понятие «частые ангины», и не указывает, что эпизод ангины должен фиксироваться врачом. ТАФ разделена на 1 и 2-ю степени (ТАФ 1 и ТАФ 2). При описании критериев, характерных для ТАФ 1, авторы не указали, какие именно функциональные нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы и лабораторные показания носят транзиторный характер (т.е. критерии субъективны). Также не установлены временные рамки транзиторности этих нарушений. По Преображенско-го–Пальчуну, наличие «ревматизма, инфекционного артрита, приобретенных заболеваний сердца, мочевыделительной системы, суставов и других органов и систем инфекционно-аллергической природы» сразу же позволяет поставить диагноз ХТ, ТАФ 2. Но эти заболевания, при их адекватном современном названии: «острая ревматическая лихорадка», «постстрептококковый гломерулонефрит», «инфекционный неспецифический полиартрит», PANDAS – *pediatric autoimmune neuropsychiatric associated with streptococcal infection* – «детские аутоиммунные нейropsychические расстройства, связанные со стрептококковой инфекцией», «расстройства движения» (хорея, тики, дистония, паркинсонизм), «психические нарушения» (особенно эмоциональные, расстройства сна), – являются аутоиммунными или «поздними» осложнениями стрептококковой инфекции, которая может возникнуть после однократно перенесенной ангины в отсутствие ХТ [8]. По большому счету разработчики классификации считают, что эпизоды ангины являются причинами изменений небных миндалин, что ведет к развитию ХТ. Однако существует большая группа пациентов с диагнозом «простая форма ХТ», у которых в анамнезе не было установлено ни одной ангины. По классификации Преображенско-го–Пальчуна, при простой форме ХТ в 96% случаев должны быть частые ангины (т.е. острые тонзиллофарингиты, вызванные *Streptococcus pyogenes*). Но это называется «рецидивирующий стрептококковый тонзиллофарингит», что не тождественно ХТ. Например, при внутрисемейном заражении по типу «пинг-понга» могут быть многократные стрептококковые ангины на абсолютно «девственных» (без единого признака ХТ) миндалинах [9].

С другой стороны, термин «обострение ХТ», возможно, не тождественен «острому стрептококковому тонзиллофарингиту». Это зачастую скопление пробок в лакунах, дренирование которых нарушено в связи со склеротическим процессом вследствие именно хронического воспаления и, вероятно, не связано с *S. pyogenes*.

И.Б.Солдатов выделяет компенсированную и декомпенсированную формы ХТ [10]. Само по себе понятие «компенсация» в отношении ХТ остается весьма условным, поскольку никакой компенсации (т.е. восстановления здорового состояния) хронического воспаления, функции или чего-либо еще в миндалинах и в организме не происходит. Признаки декомпенсации ХТ И.Б.Солдатовым указаны те же, что и при ТАФ ХТ по Б.С.Преображенскому. Обе классификации объединяет то, что они субъективны, и одни и те же состояния небных миндалин названы разными терминами.

Американская классификация по J.Vuron (2001 г.) [11] выглядит следующим образом:

- острый тонзиллофарингит;
- рецидивирующий тонзиллит – от 4 до 7 эпизодов острого тонзиллита в год;
- ХТ;
- обструктивная гиперплазия небных миндалин.

В этой классификации использованы критерии R.Centor [12] для определения эпизода ОТФ бактериальной этиологии, так как считается невозможным достоверно диффе-

ренцировать 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. Если у пациента врач регистрирует 2 и более из перечисленных признаков, то вероятнее всего он имеет дело с бактериальным ОТФ. Однако имеется большое число работ, опровергающих высокую диагностическую ценность шкалы R.Centor. Этиологическая расшифровка с помощью экспресс-теста на β -гемолитический стрептококк группы А или культурального бактериологического исследования материала с небных миндалин в настоящее время признана «золотым стандартом» диагностики ОТФ.

Американские оториноларингологи выделяют ХТ по следующим клиническим признакам: постоянная боль в горле, неприятный запах изо рта, пробки, перитонзиллярная эритема, шейный лимфаденит [11].

Этиология

В последнем американском руководстве по ХТ указываются следующие причины хронического воспаления миндалин [5]: вирусы (например, вирус Эпштейна–Барр), бактерии, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, аллергия, астма.

Однако, употребляя слово «инфекция» в определении ХТ, зарубежные эксперты не объясняют механизма возможного влияния гастроэзофагеального рефлюкса, аллергии и астмы как причин хронической инфекции в небных миндалинах. Каким образом гастроэзофагеальный рефлюкс, аллергия и астма способствуют инфекционному поражению лимфоидной ткани? Являются ли эти факторы предрасполагающими или активно участвующими в патогенезе ХТ?

В связи с этим следует учитывать, что ХТ и рецидивирующий стрептококковый тонзиллофарингит – это два абсолютно разных патологических состояния небных миндалин.

Зарубежные публикации подчеркивают, что в небных миндалинах находится нормальная микрофлора, представленная α -гемолитическими стрептококками, γ -гемолитическими стрептококками, анаэробными микроорганизмами, которые не требуют лечения и не вызывают клинику ни ХТ, ни ОТФ [13].

Роль *S. pyogenes* при ХТ остается спорной. Участие *S. pyogenes*, как и любого другого микроба, нельзя теоретически исключить в развитии ХТ. Однако, по данным зарубежных авторов, в небных миндалинах при ХТ у взрослого населения выявляется полимикробный бактериальный состав с α - и β -*Streptococcus haemolyticus*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Bacteroides*, *H. influenzae* выявляется чаще всего при гипертрофии небных миндалин и аденоидов [14]. В 2007 г. A.Swidsinski и соавт. установили, что у пациентов с аденоотонзиллярной патологией могут выявляться множественные признаки очаговой гнойной инфекции в аденоидной ткани или в ткани небных миндалин в виде микроабсцессов, нарушение целостности поверхности миндалин в виде микротрещин. В гнойном очаге могут определяться как патогенные и условно-патогенные, так и комменсальные микроорганизмы, которые могут быть защищены либо воспалительными инфильтратами или лимфатической тканью, которая окружает их, или бактерии могут быть включены в макрофаги и, таким образом, недоступны для стандартного микробиологического изучения. Авторы предполагают, что хронический аденоотонзиллит может быть скорее следствием инфекций, вызванных участием нескольких патогенных, условно-патогенных и комменсальных микроорганизмов [15].

В настоящее время рассматривается вопрос о влиянии биопленок на течение хронического инфекционного процесса в аденоидно-tonsиллярной ткани. Так, в 2007 г. в Италии J. Galli и соавт. обнаружили в образцах аденоидной ткани и в образцах тканей небных миндалин у детей с хронической аденоидно-tonsиллярной патологией прикрепленные к поверхности ткани кокки, организованные в биопленки. Авторы исследования предполагают, что обнаруженные бактериальные биопленки на поверхности небных миндалин и аденоидной ткани могут помочь объяснить трудности эрадикации бактерий, принимающих участие в этих хронических инфекционных процессах [16]. Доказано, что при рецидивирующем тонзиллите и ХТ бактериальные возбудители заболевания могут располагаться внутри клеток, что делает консервативное лечение не всегда эффективным. Для обнаружения и идентификации внутриклеточно расположенных микроорганизмов могут применяться полимеразная цепная реакция, флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH-метод). Так, доказано внутриклеточное расположение *S. aureus* [17], *Streptococcus pneumoniae*, *H. influenzae* и *Moraxella catarrhalis* [18], *S. pyogenes* [19]. В настоящее время не существует доступного и достоверного метода исследования присутствия микроорганизмов в тканях небных миндалин. Во всех проведенных исследованиях не удалось выявить один патогенный микроорганизм, который бы вызывал клинику ХТ. Возможно, что ХТ может вызвать любой микроорганизм, в том числе и условно-патогенный, находящийся в ротоглотке при определенных условиях, которые способствуют воспалению в ткани небных миндалин. Одним из этих условий может оказаться ларингофарингеальный рефлюкс.

Лечение

За рубежом и в России диагноз ХТ устанавливается только клинически. Но в США при перечисленных клинических признаках проводят исследования для исключения астмы, гастроэзофагальной рефлюксной болезни, аллергии. «Ревмобробы» и исследования иммунологического статуса не проводятся.

В России принято консервативное и хирургическое лечение ХТ. К консервативному лечению ХТ относят промывания лакун миндалин, системную антибиотикотерапию, введение системных антибиотиков и пробиотиков в строму небных миндалин, физиотерапевтическое лечение, что не имеет доказательных данных по эффективности применения, полученных в результате рандомизированных плацебо-контролируемых исследований [20–22].

Существуют доказательства неэффективности системной антибиотикотерапии при ХТ. В исследовании, которое было основано на изучении бактериологического состава с поверхности небных миндалин у 30 детей, перенесших их удаление, выявили, что антибиотики, предписанные за 6 мес до операции, не изменяют бактериологию миндалин к моменту тонзиллэктомии [23].

Иностранные публикации в основном содержат информацию по хирургическому лечению ХТ, которое проводится только строго по показаниям [5]:

- подозрение на злокачественный процесс небных миндалин;
- случаи синдрома обструктивного апноэ сна;
- очень редко проводят тонзиллэктомию при упорном неприятном запахе изо рта из-за пробок в лакунах миндалин.

Не является показанием для удаления небных миндалин носительство *S. pyogenes*, которое наблюдается при положительном культуральном посеве или при положительном стрептатесте, но без клиники ОТФ и без изменений иммунологического статуса [9].

В России большинство врачей ориентируются на показания, описанные у В.Т.Пальчуна. К ним относятся:

- простая форма ХТ и ТАФ ХТ 1-й степени при отсутствии эффекта от 2 курсов консервативного (медикаментозного и физиотерапевтического) лечения;
- ТАФ ХТ 2-й степени;
- ХТ с осложнениями, тонзиллогенный сепсис [24].

Эффективность тонзиллэктомии многие годы обсуждается в отечественной и зарубежной литературе, сравниваются методы удаления небных миндалин, и этому посвящено несколько Кохрановских обзоров, установивших отсутствие точных данных о преимуществе какого-либо из методов тонзиллэктомии [25].

По данным последних нескольких лет, количество тонзиллэктомий у взрослых в США снизилось [2]. Снижение показателей тонзиллэктомии, возможно, связано с полученными новыми данными о роли небных миндалин в организме. При удалении небных миндалин нарушается выработка секреторного иммуноглобулина А, необходимого для иммунологической защиты верхних дыхательных путей [2]. Кроме того, при изучении последствий тонзиллэктомии было обнаружено, что женщины, перенесшие двухстороннюю тонзиллэктомию в детстве, чаще страдают раком молочной железы в постменопаузальном периоде, чем женщины, которым удалось сохранить небные миндалины [26].

D. Witsell и соавт. сообщают об эффективности проведенной тонзиллэктомии [2]. Тем не менее короткий период наблюдения за отдаленными результатами, отсутствие контрольной группы исследования (пациентов с рецидивирующим тонзиллитом или ХТ, которые не подвергались операции) у большинства европейских и американских оториноларингологов вызывает беспокойство относительно надежности полученных результатов [5]. Таким образом, вопрос о целесообразности удаления небных миндалин остается открытым. В истории были периоды как интенсивной хирургической активности, так и другая крайность – всяческое сохранение большого органа с обособлением его якобы защитной функции, несмотря на патологическое состояние. Это привело к тому, что реальной статистики об эффективности тонзиллэктомии нет, так как группы пациентов с диагнозом ХТ на самом деле не являются однородными. Туда входят как пациенты с действительно первичным поражением миндалин, так и со вторичным поражением, например, за счет ларингофарингеального рефлюкса (ЛР), что в большинстве случаев требует консервативного лечения, но совсем другого порядка. Зарубежные коллеги предпочитают установить причину ХТ и определяют тактику в зависимости от нее [5]. Например, при выявлении ЛР его лечением занимаются оториноларингологи. Они имеют право назначать препараты, воздействующие на желудочно-кишечный тракт. И это логично, так как гастроэнтерологи занимаются лечением гастроэзофагально-рефлюксной болезни при эзофагите, который развивается не у всех пациентов и только в поздних стадиях болезни. Гастроэнтерологи не могут оценить симптомы ЛР, провести ларингоскопию, фарингоскопию, эндоскопическое исследование носа и носоглотки, аудиометрию и тимпанометрию. А по данным статистики, гастроэзофагально-рефлюксная болезнь чаще манифестирует своими внепищеводными проявлениями, особенно ЛР. Так, признанным диагнозом является рефлюкс-индуцированный ларингит и фарингит. Возможно, ЛР в ряде случаев является причиной ХТ. Имеющиеся отечественные классификации базируются на субъективных критериях, особенно в отношении простой формы ХТ. Все чаще ЛОР-врачи задают себе вопрос: существует ли простая форма ХТ? Вероятно, что это вовсе не инфекционное воспаление небных миндалин, а воспалительный процесс, возникший при определенных условиях, которыми могут быть нарушение носового дыхания или ЛР. Возможно, что под истинным понятием «тонзиллит» подразумевается тонзиллит, ассоциированный с

S. pyogenes. Косвенным признаком другой природы клинических проявлений ХТ является тот факт, что назначение антибиотиков при обострении простой формы ХТ зачастую является неэффективным, а иногда ухудшает симптоматику. И даже после удаления миндалин через определенный период благополучия хроническая боль в горле возвращается.

В связи с полученной новой информацией назрела необходимость пересмотра отечественных классификаций, показаний для тонзилэктомии, а также, возможно, пересмотра определения ХТ.

Литература/References

- 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]
- Пальчун В.Т. Хронический тонзиллит не может быть компенсированным. Российский конгресс оториноларингологов. М., 2012. http://loronline.ru/Pal'chun_V.T.Khronicheskii_tonzillit_ne_mozhet_byt'_kompensirovannym.Rossiiskii_kongress_otorinolaringologov.M.,_2012._http://loronline.ru [in Russian]
- Van der Horst C, Joncas J, Ahronheim G et al. Lack of Effect of Peroral Acyclovir for the Treatment of Acute Infectious Mononucleosis. *J Infect Dis* 1991; 164 (4): 788–92.
- Mevio E, Perano D, De Amici M et al. Chronic tonsillitis in children: activation of polymorphonuclear cells from peripheral blood and tonsillar tissue. *In vitro production of MPO, ECP and EPX. Acta Otolaryngol Suppl (Stockh)* 1996; 523 (4): 101–4.
- Ruiz J, Doron S, Aronson MA et al. Tonsillectomy in adults Indication. <http://www.uptodate.com/contents/tonsillectomy-in-adults-indications/contributors>
- Крюков А.И., Ивойлов А.Ю., Архангельская В.В. и др. Анализ отдаленных результатов снижения хирургической активности у детей с хроническим тонзиллитом. *Вестн. оториноларингологии*. 2009; 5: 7–8. / Kriukov A.I., Ivoilov A.Yu., Arkhangel'skaia V.V. i dr. Analiz otdalennykh rezul'tatov snizheniia khirurgicheskoi aktivnosti u detei s khronicheskim tonzillitom. *Vestn. otorinolaringologii*. 2009; 5: 7–8. [in Russian]
- Крюков А.И., Хамзалиева Р.Б., Ивойлов А.Ю. и др. К вопросу о проблеме хронического тонзиллита в детском возрасте. *Материалы XVIII съезда оториноларингологов России*. Апрель 26–28, 2011, Санкт-Петербург. http://doctor.by/lor-library/1186-18-sjezd-lor-rossii/Kriukov_A.I.,_Khamzalieva_R.B.,_Ivoilov_A.Yu._i_dr._K_voprosu_o_probleme_khronicheskogo_tonzillita_v_detskom_vozraste.Materialy_XVIII_s'ezda_otorinolaringologov_Rossii._Aprel'_26-28,_2011,_Sankt-Peterburg._http://doctor.by/lor-library/1186-18-sjezd-lor-rossii [in Russian]
- Мальцева Г.С. Стрептококковая инфекция при хроническом тонзиллите. *Consilium Medicum*. 2009; 11 (3): 11–2. / Mal'tseva G.S. Streptokokkovaia infektsiia pri khronicheskom tonzillite. *Consilium Medicum*. 2009; 11 (3): 11–2. [in Russian]
- Pichichero ME, Casey JR. Systemreview of factors contributing to penicillin treatment failure in Streptococcus pyogenes pharyngitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 137 (6): 851–7.
- Солдатов И.Б. Хронический тонзиллит и другие очаги инфекции верхних дыхательных путей. *Всероссийский съезд оториноларингологов СССР*. М.: Медицина, 1975. / Soldatov I.B. Khronicheskii tonzillit i drugie ochagi infektsii verkhnikh dykhatel'nykh putei. *Vsesoiuznyi s'ezd otorinolaringologov SSSR*. M.: Meditsina, 1975. [in Russian]
- Bailey BJ, Johnson JT, Newlands SD. *Head Neck Surg. Otolaryngology*. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001.
- Centor RM, Witherspoon JM, Dalton HP et al. The Diagnosis of Strep Throat in Adults in the Emergency Room. *Med Decis Making* 1981; 1 (3): 239–46.
- Мальцева Г.С., Янов Ю.К., Косенко В.А. Патент РФ на изобретение №2361210/10.07.2009. Способ определения функциональной активности небных миндалин. http://www.freepatent.ru/patents/2361210/Mal'tseva_G.S.,_Ivanov_Iu.K.,_Kosenko_V.A._Patent_RF_na_izobretenie_N2361210/10.07.2009.Sposob_opredeleniia_funktsional'noi_aktivnosti_nebnykh_mindalin._http://www.freepatent.ru/patents/2361210 [in Russian]
- Klug TE. Incidence and microbiology of peritonsillar abscess: the influence of season, age, and gender. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2014; 33 (7): 1163–7.
- Swidsinski A, Goktas O, Bessler C, Loening-Baucke V et al. Spatial organisation of microbiota in quiescent adenoiditis and tonsillitis. *J Clin Pathol* 2007; 60 (3): 253–60.
- Galli J, Calò L, Ardito F et al. Biofilm formation by Haemophilus influenzae isolated from adeno-tonsil tissue samples, and its role in recurrent adenotonsillitis. *Acta Otolaryngol Ital* 2007; 27: 134–8.
- Zautner AE, Krause M, Stropahl G et al. Intracellular persisting Staphylococcus aureus is the major pathogen in recurrent tonsillitis. *PLoS One* 2010; 5 (3): e9452
- Thornton R, Richmond P, Vijayasekaran S et al. A New Disease Paradigm – Mucosal and stromal intracellular bacteria in the upper respiratory tract. *Laryngoscope* 2009; 119 (S3): 322.
- Kasenömm P, Piirsoo A, Kull M et al. Selection of indicators for tonsillectomy in adults with recurrent tonsillitis. *BMC Ear, Nose and Throat Disorders* 2005; 5: 7. <http://www.biomedcentral.com/1472-6815/5/7>
- Забиров Р.А., Султанова Н.В. Результаты использования споробактерина в комплексе консервативной терапии больных хроническим тонзиллитом. *Рос. оториноларингология*. 2008; 5 (36): 49–54. / Zabirov R.A., Sultanova N.V. Rezul'taty ispol'zovaniia sporobakterina v komplekse konservativnoi terapii bol'nykh khronicheskim tonzillitom. *Ros. otorinolaringologii*. 2008; 5 (36): 49–54. [in Russian]
- Лукань Н.В., Самбулов В.И., Филатова Е.В. Лечение больных хроническим тонзиллитом низкочастотным ультразвуком. *Материалы XVIII съезда оториноларингологов России*. Апрель 26–28, 2011, Санкт-Петербург. / Lukan' N.V., Sambulov V.I., Filatova E.V. Lechenie bol'nykh khronicheskim tonzillitom nizkochastotnym ul'trazvukom. *Materialy XVIII s'ezda otorinolaringologov Rossii*. Aprel' 26–28, 2011, Sankt-Peterburg. [in Russian]
- Тучина Л.Я. «Тонзиллярный душ» – новый способ консервативного лечения тонзиллита. *Материалы XVIII съезда оториноларингологов России*. Апрель 26–28, 2011, Санкт-Петербург. http://doctor.by/lor-library/1186-18-sjezd-lor-rossii/Tuchina_L.Ya._Tonzilliarnyi_dush_-_novyi_sposob_konservativnogo_lecheniia_tonzillita.Materialy_XVIII_s'ezda_otorinolaringologov_Rossii_Aprel'_26-28,_2011,_Sankt-Peterburg._http://doctor.by/lor-library/1186-18-sjezd-lor-rossii [in Russian]
- Woolford TJ, Hanif J, Washband S et al. The effect of previous antibiotic therapy on the bacteriology of the tonsils in children. *Int J Clin Pract* 1999; 53 (2): 96–8.
- Пальчун В.Т., Магомедов М.М., Лучихин Л.А. Оториноларингология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011; с. 273. / Pal'chun V.T., Magomedov M.M., Luchikhin L.A. Otorinolaringologii. M.: GEOTAR-Media, 2011; c. 273. [in Russian]
- Beinfeld H. Breast Cancer: Revisiting Accepted Wisdom In The Management Of Breast Cancer. Part 1. <http://www.healthy.net/images/Logo-New.jpg>
- Pham V, Underbrink M. Laryngopharyngeal reflux. Emphasis on Diagnostic and Therapeutic Considerations. The University of Texas Medical Branch Department of Otolaryngology, 2009. <http://www.utmb.edu/otoref/grnds/Laryng-reflux-090825/laryng-reflux-slides-090825.pdf>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Косьяков Сергей Яковлевич – д-р мед. наук, проф. каф. оториноларингологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: serkosykov@yandex.ru

Анготоева Ирина Борисовна – канд. мед. наук, доц. каф. оториноларингологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: angotoeva@mail.ru

Поляков Дмитрий Петрович – канд. мед. наук, зав. детским отд-нием №2 ФГБУ НКЦ оториноларингологии. E-mail: polyakovdp@yandex.ru

Мулдашева Алия Амангалиевна – врач-оториноларинголог, аспирант каф. оториноларингологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: aliyamuldasheva@yandex.ru

Что выбрать – антисептик или нестероидный противовоспалительный препарат для лечения боли в горле?

С.А.Карпищенко✉, О.М.Колесникова, М.Е.Малкова

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

Воспалительные изменения слизистой оболочки глотки наблюдаются практически при всех патологических состояниях, возникающих в данной анатомической зоне, и клинически проявляются болью в горле. Независимо от причины боли в горле до выяснения этиологического фактора больной должен получать симптоматическое лечение. В статье изложены некоторые механизмы действия широко используемых групп препаратов для местного лечения боли в горле.

Ключевые слова: боль в горле, цетилпиридиния хлорид, бензидамин.
karpishchenkos@mail.ru

Для цитирования: Карпищенко С.А., Колесникова О.М., Малкова М.Е. Что выбрать – антисептик или нестероидный противовоспалительный препарат для лечения боли в горле? *Consilium Medicum*. 2016; 18 (11): 59–62.

What to choose – an antiseptic or nonsteroidal anti-inflammatory drug for the treatment of sore throat?

S.A.Karpishchenko✉, O.M.Kolesnikova, M.E.Malkova

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

Inflammatory changes in pharyngeal mucosa are observed in almost all pathological conditions arising in this anatomical area, and clinically manifested by pain in the throat. Regardless of the cause of the pain in the throat, it is necessary to know its etiology in order to determine if the patient should receive symptomatic treatment. The article outlines some of the mechanisms of action of commonly used groups of drugs for the topical treatment of sore throat.

Key words: sore throat, cetylpyridinium chloride, benzydamine.

✉karpishchenkos@mail.ru

For citation: Karpishchenko S.A., Kolesnikova O.M., Malkova M.E. What to choose – an antiseptic or nonsteroidal anti-inflammatory drug for the treatment of sore throat? *Consilium Medicum*. 2016; 18 (11): 59–62.

Воспалительные изменения слизистой оболочки глотки наблюдаются практически при всех патологических состояниях, возникающих в данной анатомической зоне. Воспаление – это процесс, который появляется в ответ на действие разнообразных факторов как экзогенной, так и эндогенной природы [1].

Механизм развития воспаления

Воспаление складывается из тесно связанных между собой и последовательно развивающихся фаз:

- 1) альтерация;
- 2) экссудация;
- 3) пролиферация гематогенных и гистиогенных клеток.

На первой стадии происходит выброс медиаторов – биологически активных веществ, источником которых являются эффекторные клетки. Именно эта реакция определяет всю картину развития заболевания, так как купирование пускового механизма позволяет предотвратить весь каскад последующих реакций. Процесс экссудации быстро следует за альтерацией и играет основную роль в степени выраженности комплекса тканевых изменений. Процесс экссудации складывается из следующих этапов: реакция микроциркуляторного русла с нарушениями реологических свойств крови, повышение сосудистой проницаемости, экссудация плазмы крови, эмиграция клеток крови, фагоцитоз и образование клеточного инфильтрата. Завершающей фазой воспаления, направленной на восстановление поврежденной ткани, является пролиферация.

К причинам, вызывающим стандартный комплекс сосудистых и тканевых изменений воспаления, можно отнести: вирусную, бактериальную, грибковую инфекцию, травму, а также термические и химические повреждения. Вне зависимости от этиологии альтерирующего агента основными проявлениями воспаления являются гиперемия, жар, припухлость, боль, нарушение функции органа. Наиболее часто пациенты жалуются именно на болевые ощущения,

поэтому особое внимание должно быть уделено анальгезирующим средствам. Уточнение причины характера боли в горле может потребовать дообследования, результаты которого получают через несколько дней. В ожидании получения лабораторных данных и уточнения причины заболевания больные должны получать не только симптоматическое лечение для устранения боли в горле, но и антисептическое лечение для предотвращения усиления бактериального роста, так как полость рта является резервуаром условно-патогенной микрофлоры [2].

Симптоматическая терапия

Основные две группы препаратов с местнообезболивающим эффектом – это анестетики и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Местные анестетики предупреждают генерацию и проведение нервных импульсов путем деполяризации мембран нервных клеток [3]. Однако при определенных условиях часть агента может попадать в системную циркуляцию и давать общий эффект, что и обуславливает возможные нежелательные реакции со стороны сердечно-сосудистой системы, такие как: гипотензия, бледность, потливость, брадикардия, снижение сердечного выброса.

Патогенетическая терапия

В основе механизма действия группы НПВП лежит нарушение синтеза медиаторов боли и воспаления – простагландинов. Синтез простагландинов в организме человека контролируется ферментом циклооксигеназой (ЦОГ), участвующим в процессе превращения арахидиновой кислоты в циклические эндопероксиды и в простагландины. В настоящее время доказано наличие двух разновидностей ЦОГ – ЦОГ-1 и ЦОГ-2. ЦОГ-1 обладает функциональной активностью структурного фермента, экспрессируется в большинстве клеток, регулирует продукцию простагландинов, участвующих в обеспечении

Рис. 1. Фарингоскопическая картина острого тонзиллофарингита на фоне ОРВИ.



Рис. 2. Фарингоскопическая картина острого тонзиллофарингита при ОРВИ с вторичным бактериальным инфицированием золотистым стафилококком.



Рис. 3. Ссадина слизистой оболочки глотки под фибриновым налетом.



Рис. 4. Фарингоскопическая картина при афте левой небной дужки неясной этиологии.



нормальной функциональной активности клеток. ЦОГ-2 в норме отсутствует в большинстве тканей, однако ее экспрессия существенно увеличивается на фоне воспаления. По современным представлениям, положительные терапевтические эффекты НПВП связаны с их способностью ингибировать ЦОГ-2, в то время как наиболее часто встречающиеся побочные эффекты (поражение желудочно-кишечного тракта, почек, нарушение агрегации тромбоцитов и др.) – с подавлением активности ЦОГ-1. Существующие в настоящее время НПВП обладают различной тропностью к двум видам ЦОГ. Препараты I поколения – НПВП, способные блокировать как ЦОГ-1, так и ЦОГ-2 (неселективные ингибиторы ЦОГ), за счет сильного ингибирующего действия по отношению к ЦОГ-1 они проявляют ряд выраженных нежелательных эффектов. Самые распространенные среди них – гастроэнтерологические побочные реакции, которые развиваются у 34–46% пациентов, принимающих неселективные НПВП. Чтобы нивелировать эти издержки НПВП-терапии, были синтезированы средства с селективным воздействием на ЦОГ-2. Данные клинических исследований подтвердили предположение о меньшей гастроинтестинальной токсичности избирательных ингибиторов ЦОГ-2: применение этих лекарственных средств значительно снизило частоту гастропатий, хотя и не устранило полностью риск их развития [4].

Выбор препарата при лечении боли в горле и купировании воспалительной реакции в глотке должен обладать минимальными побочными эффектами со стороны желу-

дочно-кишечного тракта, так как значимая часть лекарственного препарата попадает в желудок после рассасывания. В работе P.Katz и соавт. приводятся данные об обследовании 105 нормальных здоровых волонтеров. При помощи ларингоскопии был выявлен ларингофарингеальный рефлюкс, как косвенное проявление гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в 86% случаев [5]. Исследования, подобные этим, показывают, что ларингофарингеальный рефлюкс является обычным явлением в общей популяции. Хроническое раздражение слизистой оболочки гортаноглотки желудочным содержимым приводит к более выраженной и длительно текущей воспалительной реакции со стороны слизистой оболочки. Следовательно, препараты, которые применяются для купирования воспалительной реакции в глотке, не должны усугублять проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. К группе НПВП относится химическое вещество бензидамин, которое в отличие от других НПВП не ингибирует ЦОГ и, соответственно, не может вызывать гастроэнтерологических побочных эффектов.

Аналгезирующее действие бензидамина связано со структурными особенностями его молекулы, обусловлено косвенным снижением концентрации биогенных аминов, обладающих альгогенными свойствами, и увеличением порога болевой чувствительности рецепторного аппарата; бензидамин блокирует взаимодействие брадикинина с тканевыми рецепторами, восстанавливает микроциркуляцию и снижает болевую чувствительность в очаге воспаления [6].

Этиотропная терапия

Терапия острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ), которая является одной из самых частых причин воспалительной реакции в глотке, не требует назначения антибактериальных препаратов. В то же время при начальном вирусном инфицировании слизистой оболочки глотки нельзя исключить дальнейшее присоединение бактериальной или грибковой флоры, поэтому при выборе тактики лечения необходимо учитывать как противовирусную, так и антибактериальную активность лекарственного средства. Указанному критерию отвечают антисептики, это группа препаратов, обладающих противомикробным, противогрибковым и вирулицидным эффектами [7]. Механизм действия разных препаратов неодинаков, зависит от их химической структуры и может быть связан с денатурацией белка, нарушением проницаемости плазматической мембраны, торможением важных для жизнедеятельности микроорганизмов ферментов (чаще встречается при низких концентрациях антисептиков).

Среди антисептиков различают следующие основные группы препаратов: галогены – препараты йода и хлора; детергенты; кислоты, щелочи, спирты, альдегиды; красители; окислители; производные оксихинолина. Высокой активностью в отношении подавляющего большинства микроорганизмов, а также низкой токсичностью (в том числе отсутствием алергизирующего действия) с сохранением активности в присутствии продуктов тканевого распада обладает первая группа – галогены. Одним из представителей галогенов является цетилпиридиния хлорид. Благодаря значительной увлажняющей способности и незначительному поверхностному натяжению цетилпиридиния хлорид хорошо проникает в глубокие слои слизистой оболочки, где оказывает терапевтический эффект [7] за счет способности проникать в биопленку (71%) и сохраняться в ней на 66% после отмытия в солевом растворе. В исследовании Н.А.Геппе и соавт. при действии 0,075% раствора цетилпиридиния хлорид на бактериальную биопленку 72,7% бактерий погибли и/или были повреждены [7]. По данным R.Richards и соавт., цетилпиридиния хлорид при местном применении имеет более высокую противомикробную и антимикотическую активность, чем антибактериальное средство при аналогичном применении [8].

Широкое применение антисептиков в активную фазу воспаления может быть ограничено их потенциально местнораздражающим действием, что требует комбинирования данной группы лекарственных средств с противовоспалительными препаратами.

Препарат Септолете® Тотал в своем составе в 1 таблетке для рассасывания содержит комбинацию НПВП (бензидамина гидрохлорид) и антисептический препарат (цетилпиридиния хлорид), что позволяет оказывать широкое патогенетическое действие при воспалении в гортани.

Таблетки Септолете® Тотал разрешены для применения с 12 лет, в то время как большая группа аналогичных препаратов, используемых для лечения боли в гортани, допустима к применению только с 18 лет. В этом возрасте гормональные перестройки, «несовершенство» иммунной системы, а также расширение сферы общения ребенка являются фактором быстрого распространения и перси-

стенции любой респираторной инфекции. Рекомендованная доза для медленного рассасывания – 3–4 таблетки в сутки не более 7 дней. Противопоказанием для их использования являются аллергические реакции на компоненты препарата и аспириновая бронхиальная астма. Препарат не содержит сахар, что позволяет рекомендовать его больным сахарным диабетом. Приятный вкус таблеткам придают подсластители: сукралоза и изомальт.

Клиническая эффективность Септолете® Тотал была доказана в ряде исследований [8–10] и делает его препаратом выбора при большом спектре заболеваний глотки, таких как острый тонзиллофарингит вирусного (рис. 1) и вторичного бактериального генеза (рис. 2), травмах слизистой оболочки глотки (рис. 3), при афтозном поражении ротоглотки (рис. 4) и т.д. Препарат Септолете® Тотал выпускается в виде леденцов для рассасывания. Известно, что при применении леденцов для рассасывания наблюдается более медленное очищение слизистой оболочки глотки от лекарственных препаратов по сравнению со средствами для полоскания полости рта и спреем, что обеспечивает поддержание высокой концентрации препарата в очаге воспаления [11].

Литература/References

1. Струков А.И., Серов В.В. Патологическая анатомия. 5-е изд. 2010; с. 169. / Strukov A.I., Serov V.V. Patologicheskaya anatomia. 5-e izd. 2010; s. 169. [in Russian]
2. Мулдашева А.А., Анготоева И.Б. Микробиота небных миндалин при простой форме хронического тонзиллита на фоне ларингофарингеального рефлюкса. Folia Otorhinolaryngologica. 2015; 21 (3): 51–2. / Muldashva A.A., Angotoeva I.B. Mikrobiota nebykh mindalin pri prostoi forme khronicheskogo tonzillita na fone laringofaringealnogo refliuksa. Folia Otorhinolaryngologica. 2015; 21 (3): 51–2. [in Russian]
3. Sellbrant I, Brattwall M, Jildensstål P et al. Anaesthetics and analgesics; neurocognitive effects, organ protection and cancer reoccurrence an update. Int J Surg 2016; 34: 41–6.
4. Карпищенко С.А., Колесникова О.М. Местное применение нестероидных противовоспалительных препаратов в лечении острого фарингита. Врач. 2012; 12: 34–8. / Karpishchenko S.A., Kolesnikova O.M. Mestnoe primeneniye nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov v lechenii ostrogo faringita. Vrach. 2012; 12: 34–8. [in Russian]
5. Ford CN. Evaluation and management of laryngopharyngeal reflux. JAMA 2005; 294: 1534–40.
6. Mekhemar NA, El-Agwany AS, Radi WK, El-Hady SM. Comparative study between benzylamine hydrochloride gel, lidocaine 5% gel and lidocaine 10% spray on endotracheal tube cuff as regards postoperative sore throat. Braz J Anesthesiol 2016; 66 (3): 242–8.
7. Teng F, He T, Huang S et al. Cetylpyridinium chloride mouth rinses alleviate experimental gingivitis by inhibiting dental plaque maturation. Int J Oral Sci 2016; 8 (3): 182–90.
8. Richards RME, Xing DKL. In vitro evaluation of the antimicrobial activities of selected lozenges. J Pharm Sci 1993; 82 (12): 1218–20.
9. Геппе 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. Primeneniye mestnykh antisepticheskikh sredstv pri ostrom i khronicheskom tonzillofaringite u detei. Doktor.ru. 2014; 10 (98). [in Russian]
10. Карпищенко С.А., Колесникова О.М. Боль в гортани как симптом воспалительной реакции в глотке. Справочник поликлинического врача. 2016; 1: 24–7. / Karpishchenko S.A., Kolesnikova O.M. Bol' v gorle kak simptom vospalitel'noi reaktsii v glotke. Spravochnik poliklinicheskogo vracha. 2016; 1: 24–7. [in Russian]
11. Spray and lozenges for sore throats. S Afr Fam Pract J 2012; 54 (2): 120–2.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Карпищенко Сергей Анатольевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. оториноларингологии с клиникой ФГБОУ ВО Первый СПбГМУ им. И.П.Павлова. E-mail: karpishchenkos@mail.ru

Колесникова Ольга Михайловна – канд. мед. наук, доц. каф. оториноларингологии с клиникой ФГБОУ ВО Первый СПбГМУ им. И.П.Павлова. E-mail: olga_lozo@mail.ru

Малкова Мария Евгеньевна – клин. ординатор каф. оториноларингологии с клиникой ФГБОУ ВО Первый СПбГМУ им. И.П.Павлова. E-mail: malkovusha@mail.ru

Современные схемы лечения пациентов с острым бактериальным риносинуситом

М.А.Эдже, А.Ю.Овчинников[✉], Е.М.Хон

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

В статье представлены современные данные об эпидемиологии и этиопатогенезе острого бактериального риносинусита, охарактеризованы варианты медикаментозного лечения, среди которых основная роль отводится антибиотикотерапии. Показано место амоксициллина/клавуланата в алгоритме лечения пациентов с острым бактериальным риносинуситом. Обоснованы преимущества комплексной схемы лечения с включением не только антибиотика (амоксициллина/клавуланата), но и сочетания с бактериальным лизатом ОМ-85. При клиническом использовании комбинированной схемы при равной эффективности отмечено достоверно меньшее количество рецидивов в отдаленном периоде наблюдения по сравнению с группой, где ОМ-85 не использовался.

Ключевые слова: острый бактериальный риносинусит, комплексная терапия, ОМ-85, Бронхо-мунал, Бронхо-Ваксом, амоксициллина клавуланат.

[✉]lorent1@mail.ru

Для цитирования: Эдже М.А., Овчинников А.Ю., Хон Е.М. Современные схемы лечения пациентов с острым бактериальным риносинуситом. Consilium Medicum. 2016; 18 (11): 63–66.

Current treatment regimens for patients with acute bacterial rhinosinusitis

М.А.Edzhe, А.Yu.Ovchinnikov[✉], Е.М.Khon

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 paper presents the current data on the epidemiology and etiopathogenesis of acute bacterial rhinosinusitis, characterized by drug treatment options, among which the main role is assigned to antibiotic therapy. The place of amoxicillin/clavulanate in the treatment algorithm for patients with acute bacterial rhinosinusitis. The advantages of the complex treatment regimens to include not only the antibiotic (amoxicillin/clavulanate), but also a combination of a bacterial lysate OM-85. In clinical use of combined scheme with equal efficiency was significantly fewer relapses in the long-term follow-up compared to the group, where OM-85 unused.

Key words: acute bacterial rhinosinusitis, complex therapy, OM-85, Broncho-munal, Broncho-Vaxom, amoxicillin clavulanate.

[✉]lorent1@mail.ru

For citation: Edzhe M.A., Ovchinnikov A.Yu., Khon E.M. Current treatment regimens for patients with acute bacterial rhinosinusitis. Consilium Medicum. 2016; 18 (11): 63–66.

Острый бактериальный риносинусит (ОБРС) занимает одно из первых мест среди заболеваний ЛОР-органов по обращаемости за медицинской помощью. Около 20 млн человек в США ежегодно переносят ОБРС. Согласно отечественной статистике, в России данное заболевание переносят около 10 млн человек в год, а в структуре ЛОР-стационаров данная патология составляет от 15 до 36% [1, 2].

Этиопатогенез ОБРС преимущественно обусловлен риногенным инфицированием околоносовых пазух через естественные соустья, посредством которых осуществляются аэрация и дренирование пазух [3]. Чаще всего бактериальный синусит является осложнением острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ). Но поскольку ОРВИ болеют гораздо большее число людей, чем синуситом, можно заключить, что не у всех из них развивается данное осложнение (по данным статистики, лишь у 0,5–2%), что во многом обусловлено состоянием неспецифической резистентности макроорганизма к инфекции. Под воздействием вируса на мерцательный эпителий полости носа и околоносовых пазух эпителиальные клетки теряют реснички, эпителий становится рыхлым, развивается отек слизистой оболочки. В результате данных процессов, а также активного выброса провоспалительных медиаторов развивается воспалительная реакция. Следствием этого являются нарушение аэрации синусов, инaktivация мукоцилиарного клиренса и скопление серозного экссудата в просвете синусов. Снижение скорости мукоцилиарного транспорта позволяет продлить время контакта патогенных бактерий со слизистой оболочкой и способствует бактериальному инфицированию [3–5].

По данным многочисленных исследований, основными возбудителями ОБРС являются *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis*, выявляемые у взрослых пациентов в 20–43, 22–35 и 2–10% случаев соответственно [6]. Наиболее значимый из этих микроорганизмов, несомненно, пневмококк – *S. pneumoniae*, так как

частота спонтанной эрадикации данного патогена при ОБРС составляет всего 30%, в то время как для *H. influenzae* и *M. catarrhalis* – 60 и 80% соответственно. Для других возможных возбудителей (анаэробы, стрептококки, включая *Streptococcus pyogenes*, и *Staphylococcus aureus*) вероятность спонтанной эрадикации составляет 50% [6].

Несмотря на значительный арсенал противомикробных средств, которыми располагает современная медицина, одной из наиболее сложных задач в лечении ОБРС, учитывая его бактериальную природу, является выбор антибиотика и метода его введения. Основными факторами, лежащими в основе показаний и выбора антибиотика для лечения пациентов с ОБРС, являются [5]:

- активность воспаления;
- этиологически значимые бактериальные возбудители инфекции;
- их чувствительность к антибиотикам выбора;
- возможные побочные эффекты препарата;
- возраст пациента;
- аллергологический анамнез.

Поскольку точно определить этиологию в каждом случае невозможно, стартовая антибактериальная терапия назначается эмпирически – на основании предполагаемой структуры возбудителей и данных относительно региональных или локальных уровней их антибиотикорезистентности.

Наиболее масштабные данные об антибиотикорезистентности пневмококков в Российской Федерации были получены в многоцентровом проспективном микробиологическом исследовании ПеГАС [7]. В ходе этого исследования, проведенного в 2007–2009 гг. в разных городах РФ, было собрано 715 штаммов пневмококков. Данные о чувствительности пневмококков к пенициллину и амоксициллину свидетельствуют, что в большинстве регионов РФ пневмококки сохраняют высокую чувствительность к пенициллину и особенно к амоксициллину.

Таблица 1. Клиническая характеристика исследуемых групп

	Основная группа	Группа сравнения	p
Число больных	22	20	нд
Женщины	12	11	нд
Мужчины	10	9	нд
Возраст, лет	35,2±8,6	37,8±3,7	нд
<i>Нозология</i>			
Острый полисинусит*	2	3	нд
Острый гайморит	13	12	нд
Острый гайморозтмоидит	6	5	нд
Острый фронтит	1	-	нд

*Вовлечение более 2 пазух на одной стороне; нд – различия статистически недостоверны.

В отношении гемофильной палочки также подтверждена высокая чувствительность микроорганизма к амоксициллину и амоксициллину/клавуланату. По данным исследований ПеГАС-I и ПеГАС-II, резистентность *H. influenzae* к перечисленным антибиотикам в России сохраняется на низком уровне, составляет 0% (1999–2000 гг.) и 0,8% (2004–2005 гг.) [7, 8].

Исход ОБРС напрямую зависит от эффективности антибактериальной терапии. В качестве антибиотиков первого выбора при ОБРС рекомендуется применение аминопенициллинов [5, 9]. Препаратом выбора в данном случае является амоксициллин, рекомендованный для применения в амбулаторных условиях при неосложненном течении ОБРС [4, 5, 10]. Альтернативными препаратами являются пероральные цефалоспорины II–III поколений или аминозащищенные пенициллины. Однако приемлемой природной активностью к пневмококку обладают только пероральные цефалоспорины II поколения, в отличие от представителей III поколения, более ориентированных на грамотрицательную микрофлору. Поэтому приверженность амоксициллину, защищенному клавулановой кислотой, является приоритетной задачей для профилактики колонизации пациента резистентной флорой.

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 [1, 11–13].

Неправильный подбор лекарственного средства и режима дозирования, преждевременное прекращение приема в результате побочных явлений и другие факторы неадекватной антибиотикотерапии могут способствовать развитию резистентности этиологически значимых бактерий и снижению эффективности лечения [14].

Вторым направлением повышения эффективности лечения больных ОБРС является использование комплексной терапии, направленной на различные патогенетические звенья заболевания. С этой целью широко используются топические деконгестанты, назальный душ солевыми растворами. В литературе имеется достаточное количество публикаций о комбинации антибиотика и мукоактивного средства, антибиотика и интраназального глюкокортикостероида.

На практике отмечается, что комплексное применение антибиотика и иммуномодулирующего препарата значительно улучшает эффективность терапии ОБРС. Однако не все исследования в этой области имеют хорошую доказательную базу. Поэтому, учитывая изложенные положения, нами было проведено исследование, целью которого являлась оптимизация антибиотикотерапии у больных ОБРС посредством комбинации амоксициллина клавуланата (Амоксиклав) с иммуномодулятором (ОМ-85).

ОМ-85 является одним из наиболее востребованных иммуномодуляторов в России уже на протяжении нескольких десятилетий. Под воздействием данного лекарственного средства иммунная система претерпевает следующие позитивные изменения:

- происходит продукция специфических антител к введенным бактериальным антигенам;
- активизируется система тканевых макрофагов (клеток, уничтожающих инфекционные агенты в тканях организма);
- увеличивается количество Т-клеток (лимфоцитов плазмы крови, ответственных за специфический иммунный ответ);
- повышается способность тканевых макрофагов и Т-клеток к фагоцитозу (поглощению и уничтожению чужеродных агентов);
- увеличивается выработка слюнными железами, слизистыми оболочками верхних дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта защитных белков – иммуноглобулинов типа А и лизоцима;
- повышается продукция веществ, препятствующих развитию воспалительного процесса;
- снижается концентрация в крови «аллергических» иммуноглобулинов типа Е.

Следует отметить, что ОМ-85 формирует хотя и не очень продолжительный, но достаточно быстрый иммунный ответ. Так что сразу после прохождения профилактического курса можно рассчитывать на повышение резистентности к бактериальным инфекциям. При этом иммунологи утверждают, что корригирующее воздействие препарата ОМ-85 на защитные силы организма охватывает как специфические (направленные против конкретного возбудителя), так и неспецифические (направленные против любого чужеродного агента) звенья иммунной цепи и в целом выражается в следующих общих эффектах: антибактериальный (повышение специфической и неспецифической резистентности к развитию бактериальной инфекции); противовоспалительный; лейкопоэтический (стимулирует продукцию клеток крови лейкоцитарного ряда); десенсибилизирующий (снижает вероятность аллергических реакций); репаративный (повышает способность тканей к быстрому восстановлению) [2].

Материал и методы

Под наблюдением находились 42 пациента (23 женщины, 19 мужчин) в возрасте от 19 до 58 лет (средний возраст 36,6±7,6 года) с диагнозом ОБРС, 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.

Таблица 2. Динамика субъективной оценки терапии у исследуемых больных

Параметр	0-й день	3-й день	5-й день	7-й день	10-й день
Основная группа	8,1±2,06	4,8±1,26	3,2±1,02	2,1±1,96	
Группа сравнения	7,9±1,98	4,6±1,26	3,2±1,02	2,3±1,96	
<i>p</i>	нд	нд	нд	нд	

Таблица 3. Динамика объективной оценки терапии у исследуемых больных

Параметр	0-й день	3-й день	5-й день	7-й день	10-й день
Основная группа	3,38±0,37	2,33±0,25	1,06±0,13	1,02±0,09	
Группа сравнения	3,53±0,39	2,38±0,34	1,42±0,23	1,82±0,38	
<i>p</i>	нд	нд	нд	нд	

В исследование не включались пациенты, имеющие в анамнезе аллергические реакции на β -лактамы антибиотиков, 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 (22 человека) схема лечения предусматривала назначение таблетированной формы амоксицилина клавуланата (Амоксиклав) в дозировке 875/125 мг 2 раза в сутки перорально в течение 7 дней в комбинации с ОМ-85 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 (20 человек) назначался только амоксициллин клавуланат в таблетированной форме в дозировке 875/125 мг 2 раза в сутки перорально в течение 7 дней. Помимо антибиотика и иммуномодулятора в схему комплексного лечения в обеих группах входили по показаниям топические деконгестанты, интраназальные глюкокортикостероиды, секретолитики, антигистаминные препараты. Распределение дополнительных лекарственных назначений среди обеих групп достоверно не различалось ($p > 0,05$). Метод пункции верхнечелюстных пазух в настоящем исследовании не использовался. Длительность наблюдения составила 1 год.

Ближайший результат лечения оценивался на 10-е сутки и определялся по степени уменьшения субъективных и объективных симптомов ОБРС по 3-бальной системе до и после лечения.

Выделяли следующие параметры оценки:

1. Отсутствие эффекта: сохранение субъективных и объективных признаков ОБРС после лечения.
2. Улучшение: существенное уменьшение субъективных и/или объективных признаков ОБРС после лечения.
3. Выздоровление: полное исчезновение субъективных и объективных симптомов ОБРС после лечения.

Отдаленный результат лечения оценивался через год после окончания лечения и выражался в количестве случаев рецидива заболевания в течение данного периода наблюдения.

Результаты и обсуждение

Согласно полученным результатам, в основной группе выраженность субъективных ощущений ОБРС (заложенность носа, ринорея, боль в проекции околоносовых пазух, кашель, слабость, нарушение работоспособности), а также объективные симптомы (отек слизистой оболочки носа, ее гиперемия, наличие гнойных выделений в полости носа, боль при пальпации передней стенки верхнечелюстных пазух), 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 группы сравнения динамика клинических данных была аналогичной, что позволило достичь сравнимой итоговой эффективности лечения в обеих группах ($p > 0,05$); рис. 1. Суммарная оценка эффективности лечения исследуемых пациентов представлена на рис. 1.

Рис. 1. Сравнительная эффективность проведенного лечения (ближайший результат).

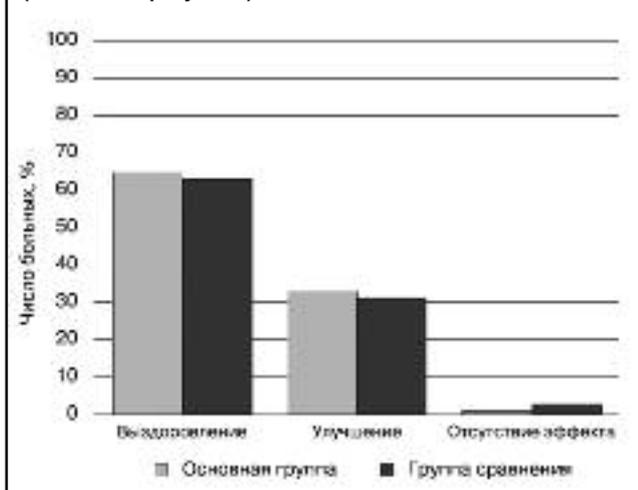
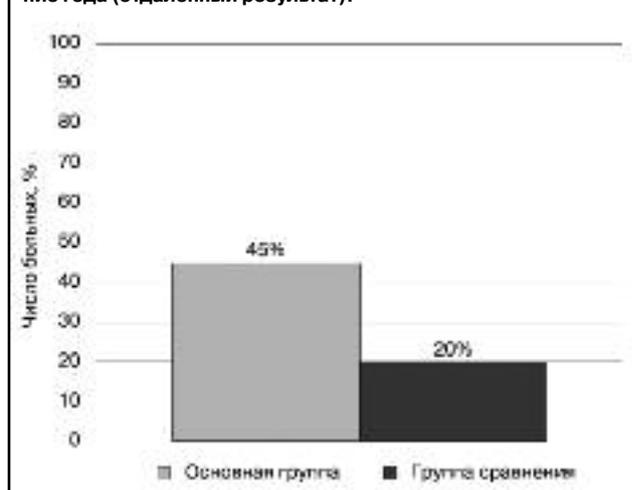


Рис. 2. Число больных с отсутствием рецидива ОБРС в течение года (отдаленный результат).



При анализе ближайшей эффективности лечения отмечены отсутствие достоверных различий между группами, а также хорошая переносимость схем лечения: в основной группе лишь у 1 больного отмечено развитие выраженной крапивницы, которая явилась причиной отмены препарата и назначения другого антибиотика, в группе сравнения у 2 пациентов – аналогичные случаи крапивницы, а у 1 больного – диспептические расстройства (диарея); $p > 0,05$.

Отдаленный результат оценен на основании количества случаев рецидива заболевания в течение года (рис. 2).

Анализ полученных данных показал достоверно большее число пациентов с отсутствием рецидивов заболевания в течение года наблюдения – 10 (45%) человек основной группы против 4 (20%) человек группы сравнения ($p < 0,05$).

Выводы

1. ОБРС является важной медико-социальной проблемой, в лечении которой предпочтение отдается современным антибактериальным средствам.
2. К основным преимуществам амоксицилина/клавуланата следует отнести стабильно высокую чувствительность основных возбудителей ОБРС, предсказуемую фармакокинетику, высокую безопасность и удобный режим приема препарата.
3. Повышение эффективности антибиотикотерапии может достигаться комбинацией с иммуномодуляторами. Так, схема амоксициллин/клавуланат + ОМ-85 продемонстрировала достоверно лучший отдаленный результат (число больных с отсутствием рецидивов заболевания) – 10 (45%) человек основной группы против 4 (20%) человек группы сравнения ($p < 0,05$) при одинаковой безопасности по сравнению со схемой без иммуномодулятора при лечении больных ОБРС.

Литература/References

1. Сакович А.Р. Синуситы: клинико-эпидемиологический анализ. 2009. 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-epidemiologicheskii analiz. 2009. 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. Шмелев Е.И. Бактериальная иммунокоррекция при хроническом бронхите и хронической обструктивной болезни легких. Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2005; 1: 35–8. / Shmelev E.I. Bakterial'naiia immunokorreksiia pri khronicheskom bronkhite i khronicheskoi obstruktivnoi bolezni legkikh. Atmosfera. Pul'monologiya i allergologiya. 2005; 1: 35–8. [in Russian]
3. Рязанцев С.В. Острый синусит. Подходы к терапии. Методические рекомендации. М., 2003. / Riazantsev S.V. Ostryi sinusit. Podkhody k terapii. Metodicheskie rekomendatsii. M., 2003. [in Russian]
4. Строчунский Л.С., Каманин Е.И., Тарасов А.А. Влияние антибиотикорезистентности на выбор антимикробных препаратов в оториноларингологии. Consilium Medicum. 2001; 3 (8): 23–5. / Strachunskiy L.S., Kamanin E.I., Tarasov A.A.

- Vliyaniye antibiotikorezistentnosti na vybor antimikrobnnykh preparatov v otorinolaringologii. Consilium Medicum. 2001; 3 (8): 23–5. [in Russian]
5. Янов Ю.К. и др. Практические рекомендации по антибактериальной терапии синусита (пособие для врачей). СПб., 2002. / Yanov Yu.K. i dr. Prakticheskie rekomendatsii po antibakterial'noi terapii sinusita (posobie dlia vrachei). SPb., 2002. [in Russian]
 6. Hadley JA, Pfaller MA. Oral beta-lactams in the treatment of acute bacterial rhinosinusitis. Diagn Microbiol Infect Dis 2007; 57 (Suppl. 3): 47–54.
 7. Козлов Р.С., Сивая О.В., Шпынев К.В. и др. Антибиотикорезистентность Streptococcus pneumoniae в России в 1999–2005 гг.: результаты многоцентровых проспективных исследований ПеГАС-I и ПеГАС-II. Клини. микробиология и антимикробная 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 mnogotsentrovnykh prospektivnykh issledovaniy PeGAS-I i PeGAS-II. Klin. mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya. 2006; 8 (1): 48–53. [in Russian]
 8. Козлов Р.С. Состояние антибиотикорезистентности пневмококков в России: 1999–2009 гг. Болезни и антибиотики. 2010; 1 (3): 10–2. / Kozlov R.S. Sostoianie antibiotikorezistentnosti pnevmokokkov v Rossii: 1999–2009 gg. Bolezni i antibiotiki. 2010; 1 (3): 10–2. [in Russian]
 9. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. и др. Внебольничная пневмония у взрослых. Практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. М., 2010. / Chuchalin A.G., Sinopal'nikov A.I., Kozlov R.S. i dr. Vnebol'nichnaya pnevmoniya u vzroslykh. Prakticheskie rekomendatsii po diagnostike, lecheniiu i profilaktike. M., 2010. [in Russian]
 10. Строчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. Антибактериальная терапия. М.: 2000. / Strachunskii L.S., Belousov Yu.B., Kozlov S.N. Antibakterial'naiia terapiya. M.: 2000. [in Russian]
 11. Новиков Ю.К. Атипичные пневмонии. Рус. мед. журн. 2002; 10 (20): 915–8. / Novikov Yu.K. Atipichnye pnevmonii. Rus. med. zhurn. 2002; 10 (20): 915–8. [in Russian]
 12. Sourgens H, Stenbrede H, Verschcor JS et al. Bioequivalence study at a novel Solutab tablet formulation of amoxicillin/clavulanic acid versus the originator filmcoated tablet. Jnt Clin Pharmacol Ther 2001; 39: 75–82.
 13. Vogan JC, Bolger WE, Keyes AS. Endoscopically guided sinonasal cultures: a direct comparison with maxillary sinus aspirate cultures. Otolaryngol Head Neck Surg 2000; 122: 370–3.
 14. Филимонова О.Ю., Грудинина С.А., Сидоренко С.В. и др. Антибиотикорезистентность штаммов Haemophilus influenzae, выделенных в Москве с 2002 по 2004 гг. Антибиотики и химиотерапия. 2004; 12: 14–20. / Filimonova O.Yu., Grudinina S.A., Sidorenko S.V. i dr. Antibiotikorezistentnost' shtammov Haemophilus influenzae, vydelennykh v Moskve s 2002 po 2004 gg. Antibiotiki i khimioterapiya. 2004; 12: 14–20. [in Russian]
 15. Зайцев А.А., Синопальников А.И. Защищенные аминопенициллины: эпоха ре-нессанса бета-лактамов. РМЖ. 2007; 15: 24–6. / Zaitsev A.A., Sinopal'nikov A.I. Zashchishchennyye aminopenitsilliny: epokha renessansa beta-laktamov. RMZh. 2007; 15: 24–6. [in Russian]
 16. Карпов О.И. Флемоклав Сوليутаб – новая лекарственная форма амоксицилина/клавуланата в лечении синусита. Клини. фармакология и терапия. 2006; 15 (4): 1–4. / Karpov O.I. Flemoklav Soliutab – novaia lekarstvennaya forma amoksisillina/klavulanata v lechenii sinusita. Klin. farmakologiya i terapiya. 2006; 15 (4): 1–4. [in Russian]
 17. Wald ER. Microbiology of acute and chronic sinusitis. J Allergy Clin Immunol 1992; 90: 452–6.
 18. Wubbel L, Muniz L, Ahmed A et al. Etiology and treatment of community-acquired pneumonia in ambulatory children. Pediatr Infect Dis J 1999; 18: 98–104.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Эдже Майя Александровна – канд. мед. наук, зав. отд-нием оториноларингологии Клинического медицинского центра ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И.Евдокимова. E-mail: ayam75@mail.ru

Овчинников Андрей Юрьевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. оториноларингологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И.Евдокимова. E-mail: lorent1@mail.ru

Хон Елена Макаровна – канд. мед. наук, доц. каф. оториноларингологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И.Евдокимова. E-mail: khonlena@mail.ru

Значимость местных противовоспалительных препаратов в стартовой терапии боли в горле

О.А.Егорова✉

ФГБОУ ВО Смоленский государственный медицинский университет Минздрава России. 214019, Россия, Смоленск, ул. Крупской, д. 28; ОГБУЗ Смоленская областная клиническая больница. 214018, Россия, Смоленск, просп. Гагарина, д. 27

Частота назначения антибактериальных препаратов при лечении боли в горле в России неоправданно высока. Боль в горле – одна из наиболее распространенных причин обращения к врачам амбулаторного приема. Назначение системной антибактериальной терапии оправдано только в случае стрептококковой этиологии заболевания. Большое внимание уделяется раннему назначению местных противовоспалительных препаратов, способных предотвратить дальнейшее развитие инфекционного процесса. Основным требованиям отвечает препарат Стрепсилс Интенсив, который не только помогает облегчить боль в горле, но и действует на ее причину – воспаление. Стрепсилс Интенсив обладает двойным действием: противовоспалительным, анальгезирующим.

Ключевые слова: боль в горле, острый тонзиллофарингит, местная противовоспалительная терапия, Стрепсилс Интенсив.

✉ola-egorova@yandex.ru

Для цитирования: Егорова О.А. Значимость местных противовоспалительных препаратов в стартовой терапии боли в горле. Consilium Medicum. 2016; 18 (11): 67–72.

The importance of local anti-inflammatory drugs in the initial treatment of sore throat

O.A.Egorova✉

Smolensk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 214019, Russian Federation, Smolensk, ul. Krupskoi, d. 28; Smolensk Regional Clinical Hospital. 214018, Russian Federation, Smolensk, prosp. Gagarina, d. 27

Frequency assignment of antibacterial drugs in the treatment of sore throat in Russia is unreasonably high. Sore throat is one of the most common reasons for visits to doctors for outpatient reception. Purpose of systemic antibiotic therapy is justified only in the case of streptococcal disease etiology. Much attention is paid to the early appointment of the local anti-inflammatory drugs, can prevent further infection. The basic requirements are met by the drug Strepsils Intensive, which not only helps to relieve pain in the throat, but also acts on the cause – inflammation. Strepsils Intensive has a dual action: anti-inflammatory, analgesic.

Key words: sore throat, acute tonsillopharyngitis, a local anti-inflammatory therapy, Strepsils Intensive.

✉ola-egorova@yandex.ru

For citation: Egorova O.A. The importance of local anti-inflammatory drugs in the initial treatment of sore throat. Consilium Medicum. 2016; 18 (11): 67–72.

Актуальность боли в горле

В структуре общей заболеваемости населения значительную часть (до 80%) составляют острые и хронические заболевания глотки [1]. Глотка является входными воротами для большинства патогенных микроорганизмов, поэтому боль в горле – чрезвычайно распространенный симптом, который заставляет пациентов обращаться за помощью к врачам. В среднем каждый 10-й пациент на приеме у врача – это пациент с болью в горле [2]. Клинические проявления заболевания глотки (боль в глотке, кашель, расстройство голоса, повышение температуры тела, недомогание) существенно снижают качество жизни пациента. Острый и хронический ринофарингит, аденоидит, острый тонзиллит (ангина) являются наиболее распространенными нозологическими формами, с которыми встречаются как оториноларингологи, так и врачи общей практики. Пусковым моментом в развитии этих заболеваний обычно является вирусная инфекция, которая «прокладывает путь» бактериальной инфекции. Большинство пациентов с неосложненными формами заболевания лечатся в амбулаторных условиях, без постоянного медицинского наблюдения, и от правильного выбора терапии во многом зависят результаты лечения [3].

Выбор противовоспалительной терапии, вид применения (местно или системно), продолжительность курса лечения порой на практике являются не стандартным, а произвольным процессом как для лечащего врача, так и для больного. Довольно часто практикующему врачу приходится назначать лечение, как правило, не только при отсутствии данных микробиологического исследования, но даже без перспективы верификации возбудителя. Становится обоснованным назначение местной терапии инфекций дыхательных путей (ИДП), которая должна приводить к выздоровлению больного, а при обострении хронических инфекций – увеличивать продолжительность безрецидивного периода [4]. Хорошо известно, что ряд инфек-

ций, сопровождающихся болью в горле, не требуют назначения антибиотиков, так как в большинстве своем причиной воспаления являются вирусы [2]. Наиболее важным является раннее применение местных противовоспалительных препаратов. В данном случае местная терапия играет роль превентивной терапии бактериальных осложнений острой вирусной инфекции [5].

Этиология боли в горле

Причины боли в горле могут быть разными. Наиболее распространенной причиной является диффузное воспаление слизистой оболочки глотки и поражение небных миндалин, или тонзиллофарингит [6]. Острый тонзиллофарингит (ОТФ) является одной из наиболее частых инфекций, встречающихся в амбулаторной практике [7]. Среди бактериальных возбудителей ОТФ ведущая роль принадлежит β-гемолитическому стрептококку группы А (БГСА) – 15–30% случаев заболевания у детей и 5–17% – у взрослых. У 5% пациентов ОТФ могут вызывать стрептококки групп С и G, более редко – другие бактерии. В то же время у 30–60% взрослых и 15–40% детей ОТФ может иметь вирусную этиологию [6, 7]. В соответствии с современными требованиями дифференциальная диагностика вирусного и бактериального ОТФ должна проводиться с учетом клинико-эпидемиологических данных, а также результатов микробиологического исследования и быть направлена прежде всего на выявление БГСА-этиологии инфекции как наиболее опасной с точки зрения отдаленных последствий для пациента и обязательного назначения системной антибактериальной терапии (АБТ) [1, 2].

Согласно современным представлениям, при тяжелом состоянии пациента показано проведение диагностических тестов, экспресс-тестов, позволяющих дифференцировать вирусные и бактериальные инфекции. Наиболее надежным маркером бактериального воспаления является уровень прокальцитонина [8]. Существенным под-

спорьем для врача могут также служить иммунохроматографические экспресс-тесты для выявления антигенов определенных возбудителей – БГСА (Стрептатест), пневмококка, легионелл, аденовирусов, вирусов гриппа А и В, респираторно-синциального вируса и т.д. Применение этих тестов позволяет с высокой специфичностью в течение нескольких минут подтвердить или исключить определенную этиологию ОТФ и принять обоснованное решение о необходимости назначения системных антибиотиков или, при отсутствии БГСА, ограничиться применением местных противовоспалительных препаратов [9]. Так как и при вирусной, и при бактериальной инфекции повышается продукция простагландинов – ключевых медиаторов воспаления, ответственных за возникновение такого симптома, как боль в горле, и других клинических и фарингоскопических признаков, которые обычно наблюдаются при фарингите или тонзиллите, то применение локальной противовоспалительной терапии является актуальным.

Выбор лекарственной формы

Местное назначение лекарственных средств с широким спектром противовоспалительной активности во многих случаях может стать альтернативой традиционной АБТ боли в горле. Это связано с вирусной этиологией многих форм тонзиллофарингита, появлением все большего числа резистентных штаммов бактерий, а также нежелательными побочными эффектами антибиотиков.

Обычно используют местные препараты, активными ингредиентами которых являются одно или несколько антимикробных средств, эфирные масла, местные анестетики, природные антисептики, витамины. Данные препараты могут назначаться в виде полосканий, инсуффляций, ингаляций, таблеток, леденцов для рассасывания. Однако часть из них имеет сравнительно низкую активность, и их назначение ограничено. Кроме того, детальных исследований, касающихся соотношения их эффективности/переносимости/стоимости, как правило, не проводилось.

Ряд лекарств (производные йода, прополис, сульфаниламиды) характеризуются высокой аллергенностью и раздражающим действием. Препараты, содержащие растительные антисептики, как правило, высокоэффективны и безвредны, но их назначение не показано у пациентов, страдающих полинозами [10]. Довольно часто доктора рекомендуют полоскание горла гипертоническим солевым раствором, однако следует иметь в виду, что каких-либо научных данных об обезболивающем эффекте этих процедур нет [11].

Существуют работы, свидетельствующие о преимуществах использования таблеток для рассасывания над лекарственным аэрозолем и раствором для полоскания [12]. По данным гамма-сцинтиграфии, лекарственное вещество, помеченное радиоизотопом, дольше сохраняется на слизистой оболочке глотки и полости рта при использовании таблетки для рассасывания, чем при применении аэрозоля и особенно раствора для полоскания. Кроме того, площадь эффективного воздействия препарата и его концентрация достигают максимальных значений именно при использовании таблеток или пастилок для рассасывания [5]. Такая лекарственная форма является оптимальной для использования в любом возрасте пациента и, кроме того, обладает рядом преимуществ:

1. Увеличение слюноотделения при рассасывании таблетки обеспечивает смягчающий и успокаивающий эффект в очаге воспаления, способствует смыванию патогенных микроорганизмов с поверхности слизистой оболочки.
2. Со слюной выделяется лизоцим – природный антисептик, обладающий, помимо активности в отношении грамположительных, грамотрицательных бактерий, грибов, вирусов, иммуномодулирующим действием.

3. Растворение таблетки в ротовой полости происходит постепенно, что обеспечивает длительное воздействие на очаг воспаления, в том числе на труднодоступные участки [13].

В практике врача необходимо учитывать особенности действия препаратов на организм пациента в зависимости от массы тела, возраста, иных индивидуальных свойств, и выбирать самые безопасные и высокоэффективные для лечения воспалительных заболеваний полости рта и глотки.

В настоящее время считается, что именно нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) оказывают хороший местный противовоспалительный эффект при минимальном риске системного действия [12].

НПВП: Стрепсилс Интенсив

Местные противовоспалительные препараты должны соответствовать ряду требований: быстрота купирования боли, низкая скорость абсорбции со слизистых оболочек, отсутствие токсического эффекта, низкая аллергенность, отсутствие раздражающего действия на слизистую оболочку. В последнее время значительно повысился интерес к использованию НПВП для решения проблемы болевого синдрома в ротовой полости и горле [12]. Основное внимание уделяется НПВП с выраженными подавляющими эффектами в отношении воспаления как средствам патогенетической терапии. Однако из клинической практики хорошо известно, что такие препараты, как парацетамол, ибупрофен, ацетилсалициловая кислота, не всегда достаточно быстро приводят к уменьшению выраженности боли в горле [14]. Кроме того, большинство НПВП применяются внутрь, что не всегда оправдано при болях в горле, когда важно местное воздействие на воспаленную слизистую глотки. В связи с этим стал актуальным вопрос о поиске НПВП, который при местном воздействии оказывал бы быстрое и выраженное действие. Этим требованиям соответствует препарат, производимый в Великобритании, – Стрепсилс Интенсив – симптоматический препарат для облегчения боли в горле при инфекционно-воспалительных заболеваниях ротовой полости и глотки. Стрепсилс Интенсив является единственным препаратом, выпускаемым в России, в форме таблеток для рассасывания на основе флурбипрофена.

Фармакологическое и фармакодинамическое действие препарата Стрепсилс Интенсив

Активным действующим веществом препарата Стрепсилс Интенсив является флурбипрофен (8,75 мг) – фторированное производное ибупрофена, зарекомендовавшее себя за 30 лет как надежное средство лечения острой и хронической боли. Анальгетическое и противовоспалительное действие препарата обусловлено ингибированием фермента циклооксигеназы (ЦОГ) и подавлением синтеза простагландинов. Флурбипрофен проявляет не центральную, а периферическую активность [15].

Как известно, противовоспалительное действие связано с угнетением активности фермента ЦОГ. Существуют две формы ЦОГ – конституциональная (ЦОГ-1), в результате деятельности которой образуются «гомеостатические» простагландины (I₂, E₂, тромбоксан A₂), и индуцированная (ЦОГ-2), появляющаяся только при воспалении и также контролирующая синтез простагландинов [16]. Ингибированием ЦОГ-2 объясняется противовоспалительный эффект препаратов, в то время как при блокаде ЦОГ-1 возникают их побочные эффекты. Провоспалительные простагландины способны как напрямую стимулировать, так и вызывать десенситизацию первичных афферентных ноцицептивных волокон, причем эта гипералгезия является ЦОГ-2-зависимым феноменом [17]. Поэтому в последнее время все большее значение для лечения состояний, со-

провожающихся болевым синдромом, возникающим на фоне воспаления, приобретают селективные ингибиторы ЦОГ-2 [18]. Препараты этого класса оказывают значительно меньшее влияние на функции органов пищеварения и почек и потенциально более безопасны, чем неселективные НПВП, блокирующие оба вида ЦОГ. Поэтому вполне объяснимо желание применять селективные средства и для лечения синдрома болей в горле [19]. Вместе с тем нельзя упустить из виду и тот факт, что эффект селективных ингибиторов ЦОГ-2 проявляется медленнее, чем у классических препаратов, а при рассматриваемом синдроме ввиду его скоротечности важна именно быстрота наступления эффекта [20]. Поиск подобного лекарства привел к хорошо зарекомендовавшему себя в качестве противовоспалительного средства флурбипрофену, многие годы успешно применявшемуся для лечения суставных синдромов разной этиологии. Флурбипрофен при системном применении характеризуется широким диапазоном противовоспалительного, анальгетического действия при максимальной возможной скорости наступления эффекта [21]. Флурбипрофен удовлетворяет и условиям местного воздействия на воспаление, что ранее было продемонстрировано при использовании его наружных форм в ревматологической и офтальмологической практике [21, 22]. При его местном применении лечебный эффект также наступает быстро, а резорбция со слизистой оболочки оказывается незначительной, что не приводит к появлению высоких концентраций флурбипрофена в крови и системных побочных эффектов. Нежелательное угнетение ЦОГ-1 происходит только локально [22, 23]. Этот процесс не сопровождается системными нежелательными эффектами, поэтому местное использование флурбипрофена при болях в горле предпочтительнее системного применения любого, даже самого селективного в отношении ЦОГ-2 НПВП. Кроме того, противовоспалительное действие флурбипрофена может быть связано также с торможением перекисного окисления липидов, стабилизацией мембран лизосом (оба этих механизма предупреждают повреждение клеточных структур), уменьшением образования аденозинтрифосфата (снижается энергообеспечение воспалительной реакции), торможением агрегации нейтрофилов (нарушается высвобождение из них медиаторов воспаления).

Максимальное местное воздействие флурбипрофена на очаг воспаления достигается за счет применения таблеток для рассасывания (Стрепсилс Интенсив). Таблетку необходимо рассасывать до полного растворения, равномерно перемещая ее по всей полости рта во избежание повреждения слизистой оболочки в месте рассасывания. Терапевтическое действие препарата Стрепсилс Интенсив при болях в горле проявляется быстро – через 2 мин, а максимальное развитие эффекта отмечается через 30 мин и продолжается до 4 ч при использовании его в дозе 8,75 мг [24, 39, 40]. Стрепсилс Интенсив показан при инфекционно-воспалительных заболеваниях полости рта и глотки. Препарат обеспечивает быструю доставку активного компонента в очаг воспаления, даже в участки, недоступные для спреев и полосканий, тем самым оказывает смягчающее и успокаивающее влияние на воспаленную слизистую оболочку полости рта и глотки.

Исследование эффективности и безопасности

Безопасность и высокая эффективность препарата Стрепсилс Интенсив стали объектом ряда клинических исследований. В 2000–2001 гг. были опубликованы результаты использования флурбипрофена в лекарственной форме «таблетки для рассасывания». На основании двойных слепых плацебо-контролируемых рандомизированных исследований у сотен больных сделано заключение о высокой клинической эффективности и безопасности этого препарата. Наиболее показательны результаты исследований

S.Benrimoj и соавт. [25] и N.Watson и соавт. [26]. После приема первой дозы уже через 15 мин возникало статистически достоверное болеутоляющее действие, продолжавшееся не менее 2 ч. Последующий прием препарата позволял достигнуть выраженного уменьшения симптоматики у большей части больных – болей и отека в горле на 2–3-й день; в группе пациентов, получавших плацебо, эти проявления заболевания исчезали в более поздние сроки. Другой важный показатель – болезненность при глотании – более наглядно демонстрировал процесс уменьшения воспаления, поскольку отражал уменьшение выраженности болезненных проявлений не только в поверхностных, но и в глубоких слоях слизистой глотки. В процессе исследования выявлена статистически достоверная разница, оценивающаяся в течение 4 дней, в динамике уменьшения болезненности при глотании в группах больных, где проводилось лечение флурбипрофеном, и среди пациентов, не получавших фармакологического лечения. Уже на 2-й день различия между группами были существенными. Все это позитивно сказывается на комплаентности и повышает качество жизни пациентов [25, 26].

S.Benrimoj, J.Langford провели в Сиднее двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование с параллельными группами, в которых сравнивали эффективность и переносимость флурбипрофена в форме таблеток для рассасывания в дозе 8,75 и 12,5 мг с плацебо в лечении взрослых пациентов старше 18 лет с ОТФ. В исследовании пациенты были рандомизированы следующим образом: флурбипрофен в дозе 8,75 мг получали 128 пациентов, в дозе 12,5 мг – 65, плацебо – 128 больных. Эффективность терапии оценивали в течение 6 ч после рассасывания первой таблетки, а переносимость препарата – спустя 5 дней лечения. В ходе исследования выявлено статистически значимое превосходство флурбипрофена в дозе 8,75 мг в динамике снижения боли в горле (от 15 до 120 мин), снижения отека слизистой оболочки глотки в течение 2–6 ч ($p < 0,05$) по сравнению с плацебо. Увеличение дозы препарата до 12,5 мг не показало лучших статистически значимых результатов по сравнению с традиционной дозой таблетки 8,75 мг. Нежелательные лекарственные явления встречались крайне редко в виде изменения вкуса, и не было никаких существенных различий между группами ($p = 0,388$) в сравнении с плацебо [27].

Недавно проведенное в Австралии рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с включением 373 пациентов (186 больных получили таблетки флурбипрофен в дозировке 8,75 мг и 187 – плацебо) с болью в горле при ИДП показало высокую эффективность и безопасность препарата. Уменьшение боли в горле наблюдалось уже спустя 5 мин после приема препарата, а безболезненное глотание пищи у пациентов диагностировалось к концу 1-х суток. Прием флурбипрофена в виде таблеток для рассасывания продемонстрировал быстрый анальгетический эффект, который в результате постепенного высвобождения действующего вещества сохраняется в течение достаточно длительного периода – 2–3 ч. Ученые сделали вывод, что данный препарат является альтернативой АБТ при боли в горле на фоне инфекций верхних дыхательных путей [28].

Оригинальное широкомасштабное исследование по эффективности и безопасности флурбипрофена проведено в Великобритании (FAST Research – Flurbiprofen Accelerated Switch Trial). В задачи исследования входило: определить частоту развития побочных эффектов при использовании флурбипрофена для купирования боли в горле в сравнении с приемом растворимой ацетилсалициловой кислоты; выяснить, смогут ли пациенты без риска для здоровья использовать флурбипрофен, выпускаемый без рецепта врача, для симптоматического лечения боли в горле, и отра-

ботать схему приема препарата. Данные были получены из 45 аптек, отпускающих безрецептурные препараты. В исследование были включены 7139 пациентов, из них 5311 принимали флурбипрофен в дозе 8,75 мг каждые 3 ч, но не более 3 таблеток в день, в группе сравнения – 1109 пациентов – лечение проводили растворимой ацетилсалициловой кислотой в дозе 500–1000 мг каждые 4 ч, но не более 8 таблеток в день. Длительность приема препаратов была от 1 до 4 дней. Опрос больных по телефону показал, что основным побочным эффектом при приеме флурбипрофена было изменение вкусовых ощущений. Развитие язв в ротовой полости отмечено у 2,5% при приеме флурбипрофена и у 3,11% – ацетилсалициловой кислоты. Со стороны желудочно-кишечного тракта побочные явления были у 3,6 и 3,3% больных, соответственно [35]. Исследование показало, что флурбипрофен в форме таблеток для рассасывания отличается хорошей переносимостью, а нарушения рекомендованного режима применения встречаются достаточно редко и не приводят к повышению риска развития побочных реакций. Высокий профиль безопасности флурбипрофена, подтвержденный в данном исследовании, наряду с национальными и международными данными мониторинга его безопасности позволил перевести препарат в группу безрецептурных средств [29].

Об эффективности и безопасности флурбипрофена в отношении слизистой ротовой полости говорит тот факт, что он включен в лечебные пасты и жидкости для полоскания рта при заболеваниях десен и хирургических процедурах в стоматологии [30, 31].

Стрепсилс Интенсив может применяться как в монотерапии при заболевании ЛОР-органов, так и в комплексном лечении наряду с системными антибиотиками. Исследование, проведенное в Великобритании, подтвердило, что при совместном назначении флурбипрофена с антибиотиками значительно быстрее купируются боль в горле и затруднение глотания по сравнению с плацебо. При этом частота нежелательных явлений в группе флурбипрофена была сопоставима с группой плацебо [26].

Российские ученые продемонстрировали высокую эффективность препарата Стрепсилс Интенсив [11, 32–34].

Исследование, включающее 80 пациентов с ОТФ, показало, что при всех формах ОТФ, как вызванного стрептококковой инфекцией, так и вирусной природы, в состав комплексного лечения целесообразно включение 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. Оценка эффекта применения 1 таблетки для рассасывания с флурбипрофеном 8,75 мг выявила, что выраженность боли в горле значимо 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 [32].

Другое российское исследование, включающее 22 пациента с эндотрахеальным наркозом, свидетельствует об эффективности препарата Стрепсилс Интенсив у пациентов с постинтубационной болью в горле. Выявлено, что применение препарата при рассасывании сокращает сроки послеоперационной боли в горле до 3 дней по сравнению с группой сравнения, в которой боль в горле не исчезала к 5-му дню после эндотрахеального наркоза. Своевременное лечение постинтубационной боли в горле препаратом Стрепсилс Интенсив показало уменьшение вероятности вторичного инфицирования раневой поверхности и предотвращение развития поздних осложнений эндотрахеальной интубации [33].

Исследователи отметили высокий уровень безопасности таблеток для рассасывания с флурбипрофеном 8,75 мг: в наблюдаемой группе больных не было отмечено появления каких-либо нежелательных явлений [32, 33].

Эффективность и безопасность препарата Стрепсилс Интенсив изучались и в других двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях [35–38]. В результате этих исследований сделаны выводы, что Стрепсилс Интенсив – препарат направленного местного противовоспалительного действия, который имеет высокую клиническую эффективность, хорошо переносится пациентами и может быть использован с противовоспалительной и обезболивающей целью у пациентов с острыми воспалительными заболеваниями глотки; форма выпуска препарата – таблетки для рассасывания – удобна для применения и обеспечивает достаточный фармакологический эффект.

Переносимость и рекомендуемые режимы применения

Стрепсилс Интенсив хорошо переносится больными. Из основных побочных эффектов, относящихся к исследуемому препарату, отмечены: изменение вкуса, парестезии, сухость во рту и тошнота.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: повышение артериального давления, тахикардия, сердечная недостаточность.

Со стороны системы кроветворения: редко – анемия (железодефицитная, гемолитическая, апластическая), агранулоцитоз, лейкопения, тромбоцитопения.

Со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, сонливость или бессонница, депрессия, амнезия, тремор, возбуждение; редко – атаксия, парестезии, нарушение сознания.

Со стороны мочевыделительной системы: тубулоинтерстициальный нефрит, отечный синдром, нарушение функции почек.

Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд, крапивница, бронхоспазм, фотосенсибилизация, отек Квинке, анафилактический шок.

По результатам проведенных исследований наиболее часто встречались изменение вкуса, парестезии, сухость во рту и тошнота. Однако данные нежелательные явления имели преходящий характер и не требовали отмены препарата. Частота развития изъязвлений слизистой ротовой полости равнялась таковой при приеме плацебо [26, 27].

Препарат разрешен для медицинского применения у взрослых и детей старше 12 лет. Основным показанием для назначения препарата Стрепсилс Интенсив является боль в горле бактериального происхождения. Кроме того, рекомендуется использование препарата при боли в горле, вызванной курением, вдыханием раздражающих веществ, перенапряжением голосовых связок [39]. Таблетку Стрепсилс Интенсив необходимо рассасывать в полости рта до полного растворения. Взрослым и детям старше 12 лет – по 8,75 мг не более 5 раз в течение 24 ч. Таблетки не следует применять более 3 дней. Кроме того, препарат Стрепсилс Интенсив обладает хорошими вкусовыми качествами. Он выпускается в виде таблеток для рассасывания со вкусом меда и лимона.

Вопрос о применении системной или местной АБТ решается всегда индивидуально, с учетом состояния пациента, и в ряде случаев возможно сочетание данных методов. Вместе с тем в связи с небактериальной этиологией многих заболеваний ЛОР-органов, появлением все большего числа антибиотикорезистентных штаммов бактерий, нежелательными эффектами системной антибиотикотерапии местное назначение противовоспалительных препаратов с широким спектром активности во многих случаях может стать альтернативой антибактериальной терапии.

Применение такого препарата, как Стрепсилс Интенсив, может быть рекомендовано пациентам с воспалительными заболеваниями глотки как в моно-, так и в комплексной терапии.

Литература/References

- Крюков А.И., Туровский А.Б. Острые воспалительные заболевания глотки. Справочник поликлинического врача. 2002; 4. / Kriukov A.I., Turovskii A.B. Ostrye vospalitel'nye zaboлевaniia glotki. Handbook for Practitioners Doctors. 2002; 4. [in Russian]
- Крюков А.И., Кунельская Н.Л., Туровский А.Б., Изотова Г.Н. Тонзиллофарингиты: диагностика и лечение. Справочник поликлинического врача. 2007; 1: 58–61. / Kriukov A.I., Kunel'skaia N.L., Turovskii A.B., Izotova G.N. Tonzillofaringity: diagnostika i lechenie. Handbook for Practitioners Doctors. 2007; 1: 58–61. [in Russian]
- Захарова И.Н., Коровина Н.А., Овсянникова Е.М. Боль в горле. Медицинский совет. 2013; 2 (3). / Zakharova I.N., Korovina N.A., Ovsiannikova E.M. Bol' v gorle. Meditsinskii sovet. 2013; 2 (3). [in Russian]
- Туровский А.Б., Кондрашина В.В. Симптоматическая терапия при заболеваниях глотки. Вестн. оториноларингологии. 2013; 67–9. / Turovskii A.B., Kondrashina V.V. Simptomaticheskaiia terapiia pri zabolevaniiax glotki. Vestn. otorinolaringologii. 2013; 67–9. [in Russian]
- Солдатский Ю.Л., Онуфриева Е.К., Гаспарян С.Ф. и др. Выбор оптимального средства для местного лечения фарингита у детей. Вопр. соврем. педиатрии. 2012; 11 (2): 94–7. / Soldatskii Yu.L., Onufrieva E.K., Gasparian S.F. i dr. Vybór optimal'nogo sredstva dlia mestnogo lecheniia faringita u detei. Voпр. sovrem. pediatrii. 2012; 11 (2): 94–7. [in Russian]
- Alcaide ML, Bisno AL. Pharyngitis and epiglottitis. Infect Dis Clin North Am 2007; 21: 449–69.
- McIsaac WJ, Kellner JD, Aufricht P et al. Empirical validation of guidelines for the management of pharyngitis in children and adults. JAMA 2004; 291: 1587–95.
- Spurling GK, Del Mar CB, Dooley L, Foxlee R. Delayed antibiotics for respiratory infections. Cochrane Database Syst Rev 2007; (3): CD004417.
- Bisno AL. Pharyngitis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 6th ed. Philadelphia: Churhill Livingstone, 2005; p. 752–8.
- Лопатин А.С. Местные антимикробные препараты в лечении инфекций верхних дыхательных путей. РМЖ. 2000; 2: 1–9. / Lopatin A.S. Mestnye antimikrobye preparaty v lechenii infektsii verkhnikh dykhatel'nykh putei. RMZh. 2000; 2: 1–9. [in Russian]
- Дербенева М.Л., Гусева А.Л. Болевой синдром воспалительных заболеваний глотки и его симптоматическое лечение. Consillium Medicum. Болезни органов дыхания (Прил.). 2015; 1: 26–31. / Derbeneva M.L., Guseva A.L. Bolevoi sindrom vospalitel'nykh zaboлевaniy glotki i ego simptomaticheskoe lechenie. Consillium Medicum. Respiratory organs diseases (Suppl.). 2015; 1: 26–31. [in Russian]
- Васина А.А. Местное лечение фарингита у детей. Consillium Medicum. Педиатрия (Прил.). 2014; 4: 60–3. / Vasina A.A. Mestnoe lechenie faringita u detei. Consillium Medicum. Pediatrics (Suppl.). 2014; 4: 60–3. [in Russian]
- Portier H, Grappin M, Chavanet P. New strategies for angina casemanagement in France. Bull Acad Natl Med 2003; 187 (6): 1107–16.
- Moore N, Le Parc JM, van Ganse E et al. Tolerability of ibuprofen, aspirin and paracetamol for the treatment of cold and flu symptoms and sore throat pain. Int J Clin Pract 2002; 56 (10): 732–4.
- Зайцев А.А., Карпов О.И. Флурбипрофен при болях в горле. Лечащий врач. 2003; 8. / Zaitsev A.A., Karpov O.I. Flurbiprofen pri boliakh v gorle. Lechashchii vrach. 2003; 8. [in Russian]
- Vane JR, Botting RM. Overview: the mechanism of action of antiinflammatory drugs. Clinical significance and potential of selective COX-2 inhibitors. Ed. Vane JR, Botting RM. William Harvey Press, 1998; p. 1–18.
- Ferreira SH. Blockade of inflammatory hyperalgesia and cyclooxygenase-2. In: New targets in inflammation. Inhibitors of COX-2 or adhesion molecules. Ed. Bazan N, Botting J, Vane J. Kluwer Acad Press, 1996: 39–45.
- Карпов О.И., Зайцев А.А. Нестероидные противовоспалительные препараты – аспекты безопасности длительного применения. Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. 2001; 4: 79–82. / Karpov O.I., Zaitsev A.A. Nesteroidnye protivovospalitel'nye preparaty – aspekty bezopasnosti dlitel'nogo primeneniia. Novye Sankt-Peterburgskie vrachebnye vedomosti. 2001; 4: 79–82. [in Russian]
- Arcimowicz M, Samolinski B, Gotlib T, Nyckowska J. Nimesulide - the selective COX-2 inhibitor in the treatment of ENT diseases. Otolaryngol Pol 2002; 56: 501–7.
- Weckx LL, Ruiz JE, Duperly J. Efficacy of celecoxib in treating symptoms of viral pharyngitis: a double-blind, randomized study of celecoxib versus diclofenac. J Int Med Res 2002; 30 (2): 185–94.
- Davies NM. Clinical pharmacokinetics of flurbiprofen and its enantiomers. Clin Pharmacokinet 1995; 28 (2): 100–14.
- Droge MJ, van Sorge AA, van Haeringen NJ et al. Alternative splicing of cyclooxygenase-1 mRNA in the human iris. Ophthalmic Res 2003; 35 (3): 160–3.
- Fang JY, Hwang TL, Fang CL, Chiu HC. In vitro and in vivo evaluations of the efficacy and safety of skin permeation enhancers using flurbiprofen as a model drug. Int J Pharm 2003; 255 (1–2): 153–66.
- Балабанова Р.М. Стрепфен (флурбипрофен) – препарат для симптоматической терапии болей в горле. РМЖ. 2003; 11 (22): 1220–3. / Balabanova R.M. Strepfen (flurbiprofen) – preparat dlia simptomaticheskoi terapii bolei v gorle. RMZh. 2003; 11 (22): 1220–3. [in Russian]
- Benrimoj SI et al. Efficacy and tolerability of the anti-inflammatory throat lozenge flurbiprofen 8.75 mg in the treatment of sore throat – a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Clin Drug Invest 2001; 21 (3): 183–93.
- Watson N, Nimmo WS, Christian J et al. Relief of sore throat with the anti-inflammatory throat lozenge flurbiprofen 8.75 mg: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of efficacy and safety. Int J Clin Pract 2000; 54 (8): 490–6.
- Benrimoj SI, Langford JH. Efficacy and Tolerability of the Anti-inflammatory Throat Lozenge Flurbiprofen 8.75mg in the Treatment of Sore Throat: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. Clin Drug Invest 2001; 21 (3).
- Russo M, Bloch M, de Looze F et al. Flurbiprofenmicrogranules for relief of sore throat: a randomised, double-blind trial. Br J Gen Pract 2013; 63 (607): e149–e155 (7).
- Schachtel BP, Homan HD, Gibb IA et al. Demonstration of dose response of flurbiprofen lozenges with the sore throat pain model. Clin Pharmacol Ther 2002; 71 (5): 375–80.
- Battist N. The evaluation of the analgesic and anti-inflammatory effects of flurbiprofen mouth wash and 100 mg tablets in oral medicine. Minerva Stomatol 1994; 43 (4): 141–4.
- Heasman PA, Benn DK, Kelly PJ et al. The use of topical flurbiprofen as an adjunct to non-surgical management of periodontal disease. J Clin Periodontol 1993; 20 (6): 457–64.
- Вишняков В.В. Современные подходы к диагностике и лечению острых воспалительных заболеваний глотки (результаты клинического исследования). Consillium Medicum. 2016; 18 (3): 80–5. / Vishniakov V.V. Sovremennye podkhody k diagnostike i lecheniiu ostrykh vospalitel'nykh zaboлевaniy glotki (rezul'taty klinicheskogo issledovaniia). Consillium Medicum. 2016; 18 (3): 80–5. [in Russian]
- Колесникова О.М. Лечение постинтубационной боли в горле. Consillium Medicum. 2015; 17 (3): 42–5. / Kolesnikova O.M. Lechenie postintubatsionnoi boli v gorle. Consillium Medicum. 2015; 17 (3): 42–5. [in Russian]
- Трубушкина Е.М., Кошель В.И. Боль в горле. Применение препарата Стрепсилс Интенсив (флурбипрофен). РМЖ. 2015; 4: 202. / Trubushkina E.M., Koshel' V.I. Bol' v gorle. Primenenie preparata Strepils Intensiv (flurbiprofen). RMZh. 2015; 4: 202. [in Russian]
- Божко А.В. Комплексное лечение больных с обострением хронического гипертрофического фарингита. Лечащий врач. 2007; 2. / Bozhko A.V. Kompleksnoe lechenie bol'nykh s obostreniem khronicheskogo gipertroficheskogo faringita. Lechashchii vrach. 2007; 2. [in Russian]
- Бирюкова Т.Л. Возможности симптоматического лечения боли в горле. Consilium provisorum. 2005; 4 (4): 13–4. / Biriukova T.L. Vozmozhnosti simptomaticheskogo lecheniia boli v gorle. Consilium provisorum. 2005; 4 (4): 13–4. [in Russian]
- Махлиновская Н.В., Салпагарова М.М. Опыт применения препаратов Стрепфен (Стрепсилс Интенсив) и Стрепсилс плюс спреи при острых воспалительных процессах в глотке. Новости медицины и фармации. 2011; 17: 386. / Makhlinovskaia N.V., Salpagarova M.M. Opyt primeneniia preparatov Strepfen (Strepils Intensiv) i Strepils plus spreii pri ostrykh vospalitel'nykh protsessakh v glotke. Novosti meditsiny i farmatsii. 2011; 17: 386 [in Russian]
- Мальцева Г.С. Острый фарингит: возможности локальной терапии. Consilium Medicum. 2012; 14 (11): 22–5. / Mal'tseva G.S. Ostryi faringit: vozmozhnosti lokal'noi terapii. Consilium Medicum. 2012; 14 (11): 22–5. [in Russian]
- http://www.provizor-online.ru/2013/08/strepils_intensiv_Strepils_intensiv
- Инструкция по медицинскому применению препарата Стрепсилс Интенсив. / Instruktsiia po meditsinskomu primeneniui preparata Strepils Intensiv. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Егорова Ольга Анатольевна – канд. мед. наук, ассистент каф. оториноларингологии ФГБОУ ВО СГМУ, зав. детским ЛОР-отделением ОГБУЗ СОКБ. E-mail: ola-egorova@yandex.ru

XXVI Национальный конгресс по болезням органов дыхания

18–21 октября 2016 г. в Москве прошел XXVI Национальный конгресс по болезням органов дыхания. Форум является одним из крупнейших мероприятий в области медицины. Выступления ведущих специалистов разных направлений дают возможность участникам обновить и пополнить знания в области пульмонологии. Обширная программа мероприятия включала симпозиумы, круглые столы, школы, мастер-классы по множеству научных тем: бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, туберкулез, антитабачные программы, инфекции дыхательных путей и др. Предлагаем читателям краткий обзор некоторых событий.

Для цитирования: XXVI Национальный конгресс по болезням органов дыхания. Consilium Medicum. 2016; 18 (11): 73–78.

XXVI National Congress on Respiratory Diseases

For citation: XXVI National Congress on Respiratory Diseases. Consilium Medicum. 2016; 18 (11): 73–78.

Симпозиум «Рациональная антибиотикотерапия. Взгляд и комментарии экспертов»

В начале доклада «Респираторная инфекция – влияние возбудителя на течение заболевания» доктор медицинских наук, профессор Александр Игоревич Синопальников представил краткую историю изучения так называемой атипичной пневмонии и «атипичных» возбудителей*. В 1937 г. J.Scadding описал 4 случая необычного течения инфекции нижних дыхательных путей, употребив для их обозначения термин «диссеминированная фокальная пневмония». Практически одновременно с ним H.Reimann (1938 г.) представил наблюдения за 8 пациентами со своеобразной клинической картиной нетяжелого респираторного заболевания, весьма близкой к так называемой диссеминированной фокальной пневмонии (сухой кашель, затрудненное дыхание/одышка, осиплость голоса, цианоз, заторможенность, профузная потливость, диффузная мелкоочаговая инфильтрация легочной ткани). Затем при попытке этиологической верификации этих случаев заболевания, для которых H.Reimann предложил использовать термин «атипичная пневмония» (он приобрел широкую популярность значительно позже), был выделен фильтрующийся микроорганизм – агент Итона (Eaton agent). Круг замкнулся в 1962 г., когда культуру агента Итона удалось вырастить на агаре и возбудитель получил современное таксономическое название – *Mycoplasma pneumoniae*.

В настоящее время «атипичные» респираторные патогены представляют собой весьма многочисленную группу – помимо *M. pneumoniae* к ним относят *Legionella* spp. (прежде всего *Legionella pneumophila*), *Chlamydia* (*Chlamydia*) *Coxiella burnetii* (возбудитель Q-лихорадки), респираторные вирусы (вирусы гриппа А и В, вирусы парагриппа 1, 2 и 3, респираторный синцитиальный вирус, вирус Эпштейна–Барр), а также более редко встречающиеся микроорганизмы – возбудители туляремии (*Francisella tularensis*), лептоспироза (*Leptospira* spp.), хантавирусы, хламидиоподобный «возбудитель Z». Поскольку данный перечень возбудителей становится весьма громоздким, то в современной медицинской литературе более распространена лаконичная трактовка термина «атипичные возбудители», включающая только *M. pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* и *Legionella* spp.

А.И.Синопальниковым было подчеркнuto, что у больных, переносящих внебольничную пневмонию, вызван-

ную «атипичными» возбудителями, диагностические проблемы преобладают над лечебными. Диагностировать в повседневной клинической практике микоплазменную, хламидийную или легионеллезную инфекции нижних дыхательных путей в остром периоде заболевания практически невозможно (исключение составляет определение растворимого антигена *L. pneumophila* sr1 в моче с использованием коммерческого экспресс-теста Vinax Now®). Что же касается серологических методов исследования, то это не актуальный, а эпидемиологический (ретроспективный) уровень диагностики. По существу заподозрить одну из упомянутых инфекций можно лишь в отдельных случаях, ориентируясь на известное клиническое своеобразие болезни и отдельные детали эпидемиологического анамнеза.

Переходя к обсуждению антибактериальной терапии (АБТ), А.И.Синопальников отметил, что перечень антибиотиков, подходящих для лечения обсуждаемых «атипичных» инфекций, хорошо известен (см. табл. 1). Это антибактериальные препараты, характеризующиеся высокой липофильностью, легко проникающие через клеточную стенку и создающие высокие внутриклеточные концентрации, существенно превосходящие минимальные подавляющие концентрации (МПК) данных возбудителей внебольничной пневмонии. К их числу относятся макролиды, тетрациклины (доксциклин), фторхинолоны и рифампицин.

При нетяжелом течении внебольничной пневмонии, вызываемой, как правило, *M. pneumoniae* и *C. pneumoniae*, следует назначать один из современных макролидов – например, азитромицин или кларитромицин – в среднетерапевтических дозах. До настоящего времени не решен вопрос об оптимальной продолжительности АБТ. Согласно распространенной точке зрения длительность приема антибиотика должна составлять 2–3 нед, поскольку минимизация сроков лечения несет в себе реальный риск рецидива инфекции. Исключением из этого правила является терапия азитромицином, уникальная тканевая фармакокинетика которого обуславливает достижение оптимального результата и при традиционном 3-дневном режиме приема.

Современные макролиды (азитромицин, кларитромицин), так же как и эритромицин, обладают высокой активностью против *L. pneumophila*, а азитромицин помимо это-

*К «атипичным» возбудителям относятся микроорганизмы, визуализация/выделение которых невозможны при применении бактериоскопии окрашенного по Граму мазка мокроты или использовании традиционных культуральных методов исследования.

Таблица 1. Антимикробная терапия больных внебольничной пневмонией, вызванной «атипичными» возбудителями

Возбудитель	Рекомендации	Антимикробная терапия
<i>L. pneumophila</i>	Терапия выбора	Азитромицин или фторхинолоны (левофлоксацин/ципрофлоксацин/моксифлоксацин)
	Альтернативная терапия	Кларитромицин/доксциклин
	У иммунокомпрометированных пациентов	Азитромицин + рифампицин
<i>M. pneumoniae</i> *	Терапия выбора	Азитромицин или доксициклин
	Альтернативная терапия	Левофлоксацин или кларитромицин
<i>C. pneumoniae</i>	Терапия выбора	Доксициклин или азитромицин
<i>Chlamydomphila psittaci</i>	Альтернативная терапия	Левофлоксацин или кларитромицин

*При развитии иммунологических осложнений *M. pneumoniae*-инфекции целесообразно назначение глюкокортикоидов.

го демонстрирует значимые постантибиотический и суб-МПК эффекты в отношении данного возбудителя.

Более высокой антилегионеллезной активностью обладают новые, или «респираторные» фторхинолоны. Прогнозируемое преимущество «респираторных» фторхинолонов было продемонстрировано в ряде клинических исследований. Так, в частности, применение левофлоксацина по сравнению с эритромицином и кларитромицином характеризовалось скорейшим достижением стойкой апирекции, меньшей длительностью пребывания пациентов в стационаре и как следствие – большей фармакоэкономической привлекательностью. Весьма важно то, что лечение фторхинолонами (левофлоксацин и др.) корреспондировало с более низкой летальностью по сравнению с эритромицином и кларитромицином.

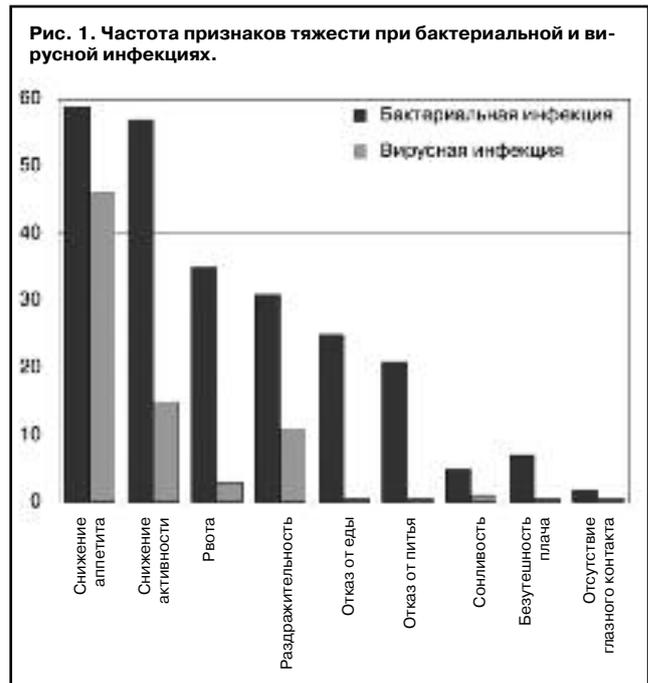
Тема антимикробной терапии была продолжена в докладе доктора медицинских наук Майи Джемаловны Бакрадзе «Рациональная антибиотикотерапия: от ежедневной практики до тяжелого случая»

Свое выступление Майя Джемаловна начала с критических замечаний по поводу назначений антибиотиков на догоспитальном этапе, демонстрирующих очень низкое следование протоколам лечения различных нозологий, таких как внебольничная пневмония, отиты, синуситы, тонзиллиты. Неправильный выбор и неправильная доза препарата на сегодняшний день приводят к неудачам лечения в 70% случаев при пневмонии, в 75% – при отитах.

В подавляющем большинстве случаев острые респираторные заболевания (ОРЗ) обусловлены вирусами и не требуют назначения антибиотиков, активация бактерий при острых респираторных вирусных инфекциях (ОРВИ) наблюдается в 3–5%. К сожалению, педиатры назначают антибиотики в 10–20 раз чаще, чем это нужно, что связано, очевидно, с различными причинами: незнанием клинической картины, возбудителей, их чувствительности к антибиотикам, сложностями в лечении на дому, неприменением экспресс-тестов.

В отличие от гриппа и бактериальных инфекций ОРВИ не наносят существенного вреда здоровью. Они могут сопровождаться обострением хронической патологии (астма, хронический тонзиллит), развитием гиперреактивности бронхов, усилением синтеза иммуноглобулина Е (респираторно-синцитиальный вирус). Диагностика ОРЗ – клиническая, о вероятности бактериальной инфекции позволяет судить наличие признаков тяжести (чувствительность – 85%, специфичность – 80%), к которым относятся отказ от питья, пищи, рвота, не связанная с температурой (рис. 2). В отсутствие признаков тяжести и видимых бактериальных очагов (отит, синусит, тонзиллит, пневмония) у ранее здорового лихорадящего ребенка, при лейкоцитозе более 15 тыс. и нормальном анализе мочи, вероятность бактериальной инфекции – менее 1%.

Говоря о лабораторных исследованиях, М.Д.Бакрадзе обратила внимание слушателей на результаты многолетних наблюдений, демонстрирующих одинаковую частоту уров-



ня лейкоцитоза 10–15 тыс., встречающегося и при вирусных и бактериальных инфекциях. Граница между бактериальной и вирусной инфекциями находится на высоких цифрах: лейкоциты – 15 тыс. и более (дети 0–3 мес – 20 тыс. и более), нейтрофилы – 10 тыс. и более, палочкоядерные – сдвиг 1500 и более, С-реактивный белок – 30 мг/л и более, прокальцитонин – 2 нг/мл и более, однако назначать лечение, руководствуясь только лабораторными данными, нельзя. М.Д.Бакрадзе отметила, что ОРЗ является основной причиной полипрагмазии, необоснованного применения антибиотиков и нежелательных лекарственных реакций у детей. Для лечения ОРВИ врачи назначают ребенку целую гамму медикаментов: противовирусные, жаропонижающие, противогистаминные, сосудосуживающие капли в нос, муколитики, антибиотики, иммуномодуляторы и т.д. тогда как, по ее мнению, от применения большинства из них можно отказаться, обучив родителей правильной технике промывания носа, отсоса выделений, введения жидкости лихорадящему ребенку.

М.Д.Бакрадзе описала клиническую картину и возрастные особенности инфекций нижних дыхательных путей, на долю которых приходится 24% всех госпитализированных детей с острой лихорадкой, подчеркнув, что больше 90% бронхитов, в том числе обструктивных, имеют вирусную этиологию, при которой антибиотики неэффективны. В случае уверенности в бактериальной природе инфекции, врач должен назначать АБТ. По мнению профессора М.Д.Бакрадзе, бурный рост устойчивости пневмококка в последние годы требует экстренного пересмотра лечебных рекомендаций. Широкое назначение макролидов

Таблица 2. Выбор антибиотика при ОРЗ с учетом резистентности (%)

	<i>S. pneumoniae</i>	<i>H. influenzae</i>	БГСА	<i>M. catarrhalis</i>	<i>Mycoplasma, Chlamydia</i>	
<i>Оральные препараты</i>						
Амоксициллин	100	95	100	50	–	
Амоксициллин/клавуланат	100	100	100	100	–	+
Цефуроксим аксетил	70	100	100	100	–	
Цефиксим, цефтибутен	20–65	100	100	100	–	
Азитромицин	60	85?	85	100	100	+
16-членный макролид	70	–	90	100	100	
<i>Парентеральные препараты 1-го выбора</i>						
Амоксициллин/клавуланат	100	100	10	100	–	+
Цефуроксим	70	100	100	100	–	
Цефотаксим	100	100	100	100	–	
Цефтриаксон	100	100	100	100	–	

привело к низкой чувствительности возбудителей, в связи с чем следует отказаться от их использования при респираторных инфекциях (кроме вызванных атипичной флорой и наличия аллергии на β-лактамы), поэтому при предположении о том, что возбудителем является пневмококк, препаратом выбора не может быть ни макролид, ни цефалоспорины. Оральные цефалоспорины III поколения эффективны в отношении β-гемолитического стрептококка группы А (БГСА), *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, но они не всегда эффективны при лечении отитов, синуситов и пневмоний, преобладающим возбудителем которых остается пневмококк!

Высокую эффективность сохраняет амоксициллин. По словам М.Д.Бакрадзе, прием одной таблетки дает снижение температуры. Если этого не происходит, то вероятно наличие резистентности, возникающее в тех случаях, когда ребенок получал лечение ранее или посещал детское учреждение. В этом случае следует увеличить дозу препарата. Обычные дозы амоксициллина и амоксициллина/клавуланата рассчитаны на лечение инфекций, вызванных чувствительной флорой. Так, например, доза амоксициллина для лечения отита в США – 90 мг/кг в сутки, рекомендованная Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) доза для лечения пневмонии – 80 мг/кг в сутки. Бактериологическая эффективность амоксициллина/клавуланата очень высокая, поскольку он способен разрушать β-лактамазу бактерий: у детей с хронической бронхолегочной патологией достигается почти 100% эрадикация возбудителей. Он эффективен в отношении и гемофильной палочки, и стрептококка (табл. 2).

По словам М.Д.Бакрадзе, говоря о препаратах парентерального введения 1-го выбора, следует отдавать предпочтение внутривенному введению амоксициллина/клавуланата, эффективному в отношении всех возбудителей бактериальных инфекций у маленьких детей. М.Д.Бакрадзе подробно остановилась на клинической картине, схемах и ошибках лечения острого стрептококкового тонзиллофарингита, отита, риносинусита.

Следующей темой, освещенной в докладе, стала внебольничная пневмония. В России к критериями пневмонии относят «синдром дыхательных расстройств и/или физиологические данные + инфильтративные изменения на рентгенограмме». Лидером среди возбудителей бактериальной пневмонии является пневмококк. Для того чтобы выявить пневмонию из массы ОРЗ, необходимо обратить внимание на симптомы тяжести. Дети с настоящей бактериальной пневмонией очень плохо себя чувствуют: отсутствует сильный кашель, экскурсия замедлена, ребенку тяжело дышать, нарастает интоксикация. Незначительное количество хрипов при выраженных симптомах интоксикации должно насторожить врача в отношении бактериальной пневмонии. В тех случаях, когда у грудничка присутствует

Рис. 2. Рекомендации по лечению внебольничной пневмонии.

США, 2011
Bradley JS et al. Clin Infect Dis 2011; 53 (7): 617–30.
Великобритания, 2011
British Thoracic Society Community Acquired Pneumonia in Children Guideline Group October 2011; Volume 66 (Suppl. 2).
Препарат выбора: амоксициллин (90 мг/кг в сутки в 2 приема), амоксициллин/клавуланат (при гриппе).
Макролиды – только при атипичных пневмониях.

ВОЗ, 2013
WHO Pocket book. 2nd edition, 2013.
Амоксициллин 80 мг/кг в сутки.

Россия, 2015
Лихорадящий ребенок. Протоколы диагностики и лечения. Под ред. А.А.Баранова и др. М., 2015.
Препарат выбора: амоксициллин или амоксициллин/клавуланат 45 мг/кг в сутки.
Если вероятен резистентный *S. pneumoniae* (посещение детского дошкольного учреждения, сибс в детском дошкольном учреждении, получал антибиотики) – их доза – 80–100 мг/кг в сутки.
Подозрение на атипичную флору или нет эффекта амоксициллина – макролиды.

Комбинация β-лактама + макролид – при невозможности наблюдения.
При аллергии к пенициллинам – внутривенно цефалоспорины II, III поколения или макролид.

конъюнктивит, субфебрилитет, высокий лейкоцитоз, кашель «стаккато», возможно предположить хламидийную инфекцию, переданную от матери. При микоплазменной пневмонии чаще выявляются повышение температуры без токсикоза, скудный катар, асимметрия хрипов, обструкция, конъюнктивит без выпота. Она имеет выраженный эпидемиологический анамнез: больные заражают друг друга, поэтому кашляет вся семья, класс, школа.

При невозможности определения типа пневмонии следует начинать лечение β-лактамами. Их неэффективность свидетельствует о том, что заболевание вызвано, скорее всего, микоплазмой. Препаратом выбора при лечении внебольничной пневмонии является амоксициллин, при атипичной пневмонии – макролиды (рис. 3).

М.Д.Бакрадзе остановилась на преимуществах комбинации амоксициллина + клавулановая кислота в соотношении 7:1 перед традиционной формой 4:1. Чем меньше клавулановой кислоты, тем меньше расстройств кишечника, чем выше разовая доза – тем выше эффективность. Амокси-

циллин + клавулановая кислота 7:1 (Амоксиклав® 457 мг) в суспензии позволяет точнее дозировать препарат, имеет высокую биодоступность – 92%, эквивалентную парентеральным формам, более высокую, чем у традиционной суспензии 4:1 разовую дозу (мг/кг в сутки). Свой доклад М.Д.Бакрадзе завершила цитатой В.К.Таточенко: «Резистентность к противомикробным средствам имеет огромное медицинское и социально-экономическое значение. Поскольку она связана с применением противомикробных средств, в борьбе с ней ведущая роль принадлежит тем, кто назначает эти препараты».

В заключительном докладе симпозиума «**Современный взгляд на оценку эффективности антимикробной терапии**» доктор медицинских наук, профессор Наталья Борисовна Лазарева представила данные крупных исследований по идентификации возбудителей заболеваний респираторного тракта, его микробиома, направленных АБТ и ее перспективах.

В связи с тем, что возможности АБТ ограничены ростом антибиотикорезистентности, малой вероятностью появления новых антибиотиков, особую актуальность приобретают исследования, направленные на повышение эффективности возможностей существующей АБТ. Для достижения результата очень важны доза и соблюдение интервалов дозирования антибактериальных препаратов. Данные исследований показывают, что респираторные инфекции в большей степени носят полимикробный характер, но основной мишенью АБТ является пневмококк, в отношении которого крайне эффективен амоксициллин, работающий только тогда, когда большую часть времени в течение 1 сут его концентрация превышает мини-

мально ингибирующую, поэтому, если в инструкции прописано 3-кратное назначение дозы 500 мг, то нельзя сокращать ее прием до 2-разового.

Н.Б.Лазарева рассказала участникам симпозиума о современных исследованиях в области микробиома – совокупности микроорганизмов, живущих в организме человека, – в том числе микробиома респираторного тракта, и попытке оценить его влияние на развитие инфекций. Такой подход может рассматриваться как составная часть персонализированной медицины. Было выявлено, что респираторный тракт человека не является стерильным: в носоглотке находится 10^5 микроорганизмов на 1 мл слизи, при движении по бронхиальному дереву – 10^3 , и только дистальные бронхи и сами альвеолы считаются стерильными. Н.Б.Лазарева привела данные различных исследований, показавших важную роль колонизации дыхательных путей стрептококком, гемофильной палочкой, моракселлой в развитии заболеваний у детей разного возраста. Большой пласт исследований посвящен попытке описания взаимодействия бактерий и вируса, их геномов, так как известно, что вирус повреждает слизистую, вызывает гиперпродукцию слизи и таким образом может менять нормальный респираторный микробиом и влиять на течение бактериальной инфекции.

Современные методы диагностики позволяют сделать вывод о том, что бактериальная респираторная инфекция – это, вероятно, комбинация патогенов: стрептококк, моракселла, гемофильная палочка, что необходимо учитывать при выборе антибиотика. Назначая противомикробную терапию, необходимо попасть в концентрацию выше минимально ингибирующей, для чего следует брать дозы, близкие к высоким, и соблюдать режим дозирования.

Симпозиум «Как улучшить результаты терапии бронхиальной астмы и других воспалительных заболеваний нижних дыхательных путей»

В докладе «Стандарты и индивидуальный подход к терапии бронхиальной астмы» доктор медицинских наук, профессор Оксана Михайловна Курбачева рассказала о лечении бронхиальной астмы (БА), сделав акцент на аллергологических подходах, разработанных на основе стандартов, базирующихся на колоссальной доказательной базе и предполагающих исключительно индивидуальный подход к каждому больному. Global Initiative for Asthma (GINA) определяет БА как гетерогенное заболевание, характеризующееся хроническим воспалением дыхательных путей и проявляющееся типичными симптомами: удушье, свистящие хрипы, затрудненное дыхание, заложенность в груди, кашель.

О.М.Курбачева осветила роль воспаления в развитии БА, привела современную классификацию болезни, в основу которой положен фенотип – видимые характеристики организма, обусловленные его генетической предрасположенностью и эпигенетическими факторами окружающей среды, влияющими на течение заболевания. Среди всех вариантов течения БА атопическая, истинная, занимает существенное место. Целью лечения БА в настоящее время является не только достижение полного контроля симптомов заболевания, но и минимизация потенциальных рисков в ближайшем будущем. При назначении лечения необходимо учитывать индивидуальные характеристики каждого конкретного пациента, чтобы подобрать стремящийся к идеальному вариант, который будет эффективным, безопасным и подкрепленным высокой степенью комплаентности.

GINA предоставляет большие возможности подбора терапии, перечисляя группы препаратов и акцентируя вни-

мание на том, что вариабельность течения заболевания диктует бесконечное количество пересмотров назначенного лечения. Поставив диагноз и добившись с помощью некоторого объема терапии контроля состояния, врач должен постоянно проверять эффективность назначенного лечения и корректировать его в зависимости от конкретной ситуации, увеличивая или уменьшая объем терапии. О.М.Курбачева обратила внимание слушателей на тот факт, что лечение патологии, сопутствующей БА, может позволить добиться большей эффективности при меньшем объеме лекарственных средств. Например, назначение ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС), обладающих противовоспалительными, противоаллергическими, противовоспалительными и противоотечными эффектами, пациентам с аллергическим ринитом оказывает положительное влияние на течение БА, что было подтверждено данными исследований. ИГКС действительно наиболее эффективные противовоспалительные препараты, позволяющие уменьшить воспаление в дыхательных путях, тем самым снизить гиперреактивность бронхов, уменьшить выраженность симптомов и оказать влияние на снижение частоты неблагоприятных исходов. Комбинация ИГКС и длительно действующего β_2 -агониста (ДДБА) – основное назначаемое противоастматическое лечение в мире. Работая синергично, компоненты комбинированных препаратов обеспечивают и противовоспалительный, и адекватный бронходилатирующий эффект, добавление ДДБА позволяет контролировать ситуацию по астме меньшими дозами ИГКС. Но необходимо понимать – состояние абсолютного контроля на хорошо подобранной противоастматической терапии может быть нарушено в силу различных причин, что потребует изменения соотно-

шения компонентов терапии. Например, в сезон цветения необходимо увеличивать противовоспалительную составляющую, а в случае ухудшения течения заболевания на фоне усиленной физической нагрузки – бронхолитическую. В связи с этим всегда будут востребованы препараты, дающие возможность вариации комбинации.

Оправданными стратегиями являются не только изменение объема противоастматической терапии, но и добавление к базисной терапии препаратов других групп и смена препарата внутри одной фармакологической группы.

При рассмотрении вопроса о снижении объема фармакологического лечения в случае полного контроля течения БА следует начинать с уменьшения противовоспалительного компонента, оставляя дозу ДДБА в том же объеме. Если контроль сохраняется, то можно снизить дозу бронхолитика. В дальнейшем можно перейти на другую группу препаратов (антилейкотриеновые) или попытаться и вовсе убрать лечение.

По словам профессора О.М.Курбачевой, ступенчатая терапия БА позволяет подобрать лечение практически для каждого пациента в режиме монотерапии или комбинации с определением того объема лекарственных средств, который будет подходить для достижения контроля.

Подчеркнув необходимость проведения элиминационных мероприятий, позволяющих уменьшить контакт с причинно-значимым аллергеном, О.М.Курбачева отметила, что проведение аллерген-специфической терапии, применимой для легкой и среднетяжелой форм БА, является патогенетически оправданным воздействием, способным модифицировать характер воспаления, оказывать универсальное действие, контролируя симптомы патологии и предотвращая ее прогрессивный рост. В отличие от всех методов лечения после прекращения иммуноспецифической терапии пациент имеет длительную, иногда безмедикаментозную или на малой дозе медикаментов, ремиссию.

Благодаря современным лекарственным средствам и совместным усилиям врача и пациента в большинстве случаев удается достичь контроля течения БА, однако существуют фенотипы, которые не очень хорошо отвечают на терапию ИГКС, о чем шла речь в докладе доктора медицинских наук, профессора Натальи Михайловны Ненашевой **«Вирусиндуцированная астма: возможности лечения и профилактики»**.

Профессор Н.М.Ненашева рассмотрела вопросы механизма развития обострений БА, обусловленных вирусами. Среди множества фенотипов БА существуют сложные, которые зачастую ассоциируются с тяжелой БА, однако таковыми не являются, один из них – астма, с частыми вирус-ассоциированными обострениями – самый большой фенотип у детей. Частые тяжелые респираторные вирусные заболевания в детстве увеличивают риск развития не только БА, но и хронической обструктивной болезни легких в последующем у этих детей. У лиц с атопией отмечается склонность не к более частым, а к более тяжелым вирусным инфекциям, а вирус и аллерген являются синергистами. Респираторные вирусы вызывают гиперпродукцию иммуноглобулина Е, приводят к бронхиальной гиперреактивности и увеличивают сенсибилизацию к неинфекционному аллергену.

Респираторный вирус – причина бронхообструктивного синдрома и БА у детей, что показано большой когортой исследований: у детей, перенесших риносинусит или риновирусную инфекцию, риск развития БА значительно выше, чем у детей без нее. Особенно велика опасность развития БА у тех детей, которые уже имеют сенсибилизацию к какому-то аллергену. Риск развития БА к 6 годам у таких детей – 80%. Наталья Михайловна подробно описала механизмы формирования обострения БА, спровоцированного вирусами. Она отметила особенности у пациентов с

атопией, имеющих нарушенный эпителиальный барьер, что приводит к нарушению противовирусной защиты. Также докладчик показала наличие определенной взаимосвязи между вирусом и аллергеном.

Риновирусы приводят к снижению выработки интерферона, а у больного с аллергией происходит еще большее угнетение синтеза интерферона, препятствующего репликации вируса и, естественно, пациенты с атопией имеют более частое, тяжелое вирусиндуцированное свистящее дыхание, пролонгированное воспаление и, возможно, формирование ремоделирования дыхательных путей, снижение легочной функции. Кроме того, респираторные вирусы приводят к воспалению, в результате чего усиливается ответ на аллерген, происходит потенциация: вирус помогает аллергену, усиливая воспаление, вызванное аллергеном.

Респираторные вирусные инфекции повинны в большинстве обострений БА: 85% – у детей и 60% – у взрослых. Спектр вирусов, способных вызвать это обострение, огромен, однако у детей до 2 лет и особенно в возрасте от 6 и до 15 лет больше половины обострений связаны с риновирусом.

Все респираторные вирусы приводят к длительному повышению бронхиальной гиперреактивности у пациентов с атопией, повышению медиаторов воспаления, лейкотриенов.

Основной группой препаратов при БА являются ИГКС, но в период вирусной инфекции они недостаточно эффективны, так как в этот период наблюдается относительная стероидная резистентность, также нет ответа и на β_2 -адреномиметики – основные бронхолитические препараты.

Какие же возможности лечения и профилактики вирусиндуцированных обострений БА существуют? Хороший контроль БА дает меньше шансов для развития обострения: чем хуже контроль – тем выше риск развития обострения. Существуют различные варианты терапии: в виде монотерапии и в виде комбинации с ИГКС. Исследования показали, что добавление антилейкотриеновых препаратов у детей дает лучший контроль заболевания, у взрослых такого значимого эффекта выявлено не было.

В заключение Н.М.Ненашева отметила, что респираторно-вирусные инфекции являются наиболее частой причиной развития бронхообструктивного синдрома у маленьких детей и наиболее частыми триггерами обострения БА у детей, подростков и взрослых с уже установленным диагнозом БА. Направленная терапия, контролирующая не только цитокиновый, но и лейкотриеновый пути воспаления, имеет доказанную эффективность, особенно при некоторых фенотипах астмы (вирусиндуцированная астма у детей и подростков, аспириновая астма и др.), как в виде монотерапии, так и в комбинации.

В докладе кандидата медицинских наук Надежды Георгиевны Бердниковой **«Противовоспалительные возможности фенспирида при заболеваниях нижних дыхательных путей: от клинических рекомендаций к ежедневной практике»** основное внимание было уделено роли противовоспалительной терапии при лечении ОРЗ. Дав определение: острые респираторные инфекции – инфекции, передающиеся воздушно-капельным путем и характеризующиеся воспалением слизистой дыхательных путей на всех этапах респираторного тракта, Н.Г.Бердникова привела данные анализа эпидемиологического сезона 2015–2016 гг.: среди 2,5 млн заболевших гриппом и ОРВИ почти 80% пришлось на долю маленьких детей.

Патогенез ОРВИ хорошо изучен и описан, разрешение инфекции может идти по двум направлениям: либо обратное развитие процесса, либо присоединение бактериальных осложнений, и в этом случае может возникать замкнутый круг, который довольно сложно разорвать. Воспале-

ние нарушает мукоцилиарный клиренс, мокрота создает хорошие условия для микробной колонизации, что, в свою очередь, поддерживает воспаление. Существенную роль при воспалении играют продукты метаболизма арахидоновой кислоты: простагландины, тромбоксаны, лейкотриены. Подавлять синтез этих биологически активных веществ способны некоторые классы препаратов, к которым относятся ГКС и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). ГКС действуют на фосфолипазу, НПВП угнетают циклооксигеназу. К противовоспалительным препаратам относится и фенспирид, влияющий через кальциевые каналы на фосфолипазу. Благодаря способности ингибировать H_1 -гистаминовые рецепторы, он способен уменьшать высвобождение туморнекротизирующего фактора, интерлейкина-6, блокировать α_1 -рецепторы, что ведет к уменьшению синтеза простагландинов и лейкотриенов и способствует уменьшению симптомов воспаления.

К решению проблемы: бороться с воспалением или занимать выжидательную тактику – необходимо подходить индивидуально в каждом случае. Больным с хроническими заболеваниями, частыми обострениями необходимо проводить противовоспалительное лечение, поскольку оно даст возможность сократить сроки заболевания, исключить присоединение бактериальной инфекции и осложнений.

Надежда Георгиевна привела данные исследования по эффективности применения фенспирида у пациентов с различной вирусной патологией дыхательного тракта, включившего большое число пациентов (10 регионов).

Был проведен анализ более 1 тыс. амбулаторных карт: 700 – пациенты, принимающие фенспирид, контрольная группа – муколитики, антигистаминные, парацетамол или антисептики.

По сравнению с контрольной группой на фоне приема фенспирида было отмечено:

- ринит – более выраженная динамика клинических симптомов относительно выделений из носа, заложенности;
- острый фарингит – регрессия боли в горле в более короткие сроки, гиперемия задней стенки уходила более импульсивно;
- острый ларинготрахеит, бронхит – уменьшение кашля и динамика мокроты в более короткие сроки;
- снижение частоты назначения дополнительных препаратов.

Таким образом, анализируя проведенные исследования, докладчик сделал вывод, что включение фенспирида в схему терапии приводит к ускорению купирования симптомов, уменьшению длительности заболевания, улучшению качества жизни, возможности снижения объема сопутствующей терапии, такой как муколитики, бронходилататоры, антигистаминные препараты. Фенспирид обладает очень хорошим фармакокинетическим профилем, его можно комбинировать с любым лекарственным препаратом. Использование фенспирида безопасно, препарат давно применяется в клинической практике, поэтому он может быть представлен практически в любом сценарии респираторных инфекций. Противовоспалительная терапия включена в стандарт медико-санитарной помощи больным с респираторными инфекциями.

СВЕДЕНИЯ О ДОКЛАДЧИКАХ

Синопальников Александр Игоревич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. пульмонологии ФГОУ ППДПО Государственный институт усовершенствования врачей Минобороны России, вице-президент Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ)

Бакрадзе Майя Джемаловна – д-р мед. наук, зав. отд. диагностики и восстановительного лечения ФГБУ НЦЗД, проф. каф. факультетской педиатрии №1 ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова

Лазарева Наталья Борисовна – д-р мед. наук, проф. каф. клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

Курбачева Оксана Михайловна – д-р мед. наук, проф., зав. отд. клинико-эпидемиологических исследований ФГБУ ГНЦ Институт иммунологии ФМБА России

Ненашева Наталья Михайловна – д-р мед. наук, проф. каф. клинической аллергологии ФГБОУ ДПО РМАНПО

Бердникова Надежда Георгиевна – канд. мед. наук, доц. каф. клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

1 декабря – Всемирный день борьбы со СПИДом

СПИД. Правда, которую должен знать каждый

29 мая 2016 г. в Москве прошла презентация книги «СПИД. Правда, которую должен знать каждый», где состоялась встреча с одним из авторов и главным героем произведения – профессором Жан-Клодом Шерманом. Широкому кругу читателей это имя неизвестно, а между тем, этот человек был назван «первооткрывателем вируса, вызывающего СПИД». У многих возникает справедливое замечание: среди лауреатов Нобелевской премии по медицине, присужденной за открытие вируса иммунодефицита в 2008 г., такой фамилии не было. В чем же дело? Ответы на этот и множество других вопросов, касающихся вируса, его происхождения, путей поиска универсальной вакцины от инфекции, читатели смогут найти в книге. Академик РАН Р.М.Хайтов, присутствовавший на встрече, сказал, что книга настолько интересна, что он не мог оторваться от чтения до тех пор, пока не перевернул последнюю страницу. Рахим Мусаевич в течение многих лет знаком с профессором Шерманом и в свое время тоже занимался вопросами СПИДа. По его мнению, Ж.-К. Шерман – один из многочисленной армии ученых, пытающихся создать вакцину против ВИЧ, но, в отличие от других, он идет не традиционным путем, а предлагает оригинальное решение. Огромное впечатление книга произвела и на О.И.Эпштейна, генерального директора компании ООО «НПФ «Материя Медика Холдинг». По его словам, она легко читается и воспринимается как энергичное, емкое, в ряде случаев остро сюжетное интервью талантливого ученого.



Представляем читателям краткий обзор прошедшего мероприятия.

Для цитирования: СПИД. Правда, которую должен знать каждый. Consilium Medicum. 2016; 18 (11): 80–82.

AIDS: the truth everyone must know

For citation: AIDS: the truth everyone must know. Consilium Medicum. 2016; 18 (11): 80–82.

Свое выступление профессор Ж.-К.Шерман начал со слов благодарности слушателям, издательству «Метафора» и компании «Материя Медика Холдинг», благодаря которой стала возможна публикация книги. Автор рассказал слушателям историю ее создания, начав с того момента, когда в 2008 г. узнал о присуждении Нобелевской премии Люку Монтанье и Франсуазе Барре-Синусси – двум членам большой исследовательской группы, в которой Франсуаза была стажером и ассистентом профессора, а Монтанье – административным руководителем. При этом, по мнению многих ученых, медиков и журналистов, если бы премию нужно было вручить только одному человеку, то им должен был быть именно Ж.-К.Шерман. Но каким-то необъяснимым образом его исключили из списка лауреатов. Друзья Шермана, пораженные случившимся, предложили ему самому рассказать правду об открытии вируса СПИДа, отсюда и название книги, которое звучит в переводе на русский язык: «История, которую должен знать каждый». Но цель книги – не жалобы на судьбу, ее цель – рассказать о том, как человек из скромной семьи, не имеющий шансов

даже на высшее образование, не только получил эти шансы, но и смог вписать свое имя «в историю поколений», в историю мировой медицины. По мнению Жан-Клода, шанс есть у каждого. И если есть цель, то нужно идти к ней, невзирая ни на какие препятствия, иметь смелость оставаться самим собой.

Профессор Ж.-К.Шерман подробно рассказал о своей работе ретровирусолога, об исследованиях, проведенных в лабораториях США и Франции. На тот момент в мире было только две команды, способные на прорыв в области ретровирусологии: команда профессоров Галло и Шермана. Именно между ними и возник впоследствии спор за пальму первенства в открытии вируса СПИДа. Подробности этой детективной истории можно узнать из книги.

В заключительной части презентации профессор Шерман ответил на вопросы слушателей.

– С момента выхода книги в 2009 г. прошло 7 лет. Какие успехи в борьбе со СПИДом можно отметить?

– Самое важное, что произошло за эти годы, – это появление и широкое



Профессор Жан-Клод Шерман, ученый-ретровирусолог, первооткрыватель вируса иммунодефицита человека, кавалер ордена Почетного легиона (Франция)

распространение медикаментов, позволивших практически полностью купировать развитие болезни, что дало пациентам возможность оставаться на стадии ВИЧ-инфицированных, не переходя в разряд больных СПИДом.

ВИЧ: цифры и факты

Ежегодно 1 декабря в соответствии с решением Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и Генеральной Ассамблеи ООН, принятым в 1988 г., отмечается Всемирный день борьбы со СПИДом.

На сегодняшний день в Российской Федерации зарегистрировано более 986 тыс. случаев ВИЧ-инфицирования (534 случая на 100 тыс. населения). Высокая пораженность ВИЧ-инфекцией в 2015 г. была зарегистрирована в 26 регионах. Максимальная пораженность отмечена в Свердловской, Кемеровской, Самарской, Оренбургской, Ленинградской, Тюменской, Челябинской областях, Санкт-Петербурге и Ханты-Мансийском автономном округе.

Доля мужчин среди заболевших составляет 63%, остальные – женщины, причем удельный вес женщин растет с каждым годом*.

ВИЧ остается одной из основных проблем глобального общественного здравоохранения: на сегодняшний день он унес более 34 млн человеческих жизней. В 2014 г. 1,2 млн (980 тыс.–1,6 млн) человек в мире умерли от причин, связанных с ВИЧ.

В конце 2014 г. в мире насчитывалось примерно 36,9 (34,3–41,4) млн человек с ВИЧ-инфекцией, а 2 (1,9–2,2) млн человек в мире приобрели ВИЧ-инфекцию в 2014 г.

Наиболее пораженным регионом является Африка к югу от Сахары – здесь в 2014 г. проживали 25,8 (24,0–28,7) млн человек с ВИЧ. На этот регион приходится также почти 70% глобального общего числа новых ВИЧ-инфекций.

ВИЧ-инфекцию часто диагностируют с помощью диагностических экспресс-тестов, которые выявляют наличие или отсутствие антител к ВИЧ. В большинстве случаев результаты тестов можно получить в тот же день; это важно для постановки диагноза и предоставления раннего лечения и ухода.

Лекарства, излечивающего от ВИЧ-инфекции, нет. Однако благодаря эффективному лечению антиретровирусными препаратами вирус можно контролировать и предотвращать его передачу, что позволяет людям с ВИЧ и тем, кто подвергается значительному риску, иметь здоровую и продуктивную жизнь.

По оценкам, в настоящее время лишь 53% людей с ВИЧ знают о

своем статусе. В 2014 г. примерно 150 млн детей и взрослых в 129 странах с низким и средним уровнем дохода получили услуги по тестированию ВИЧ.

В 2014 г. в глобальных масштабах антиретровирусную терапию получили 15,8 млн человек с ВИЧ.

За период с 2000 по 2015 г. число новых ВИЧ-инфекций уменьшилось на 35%, уровень смертности, связанной со СПИДом, снизился на 24%, т.е. было спасено около 7,8 млн человеческих жизней в результате международных усилий, которые привели к выполнению в глобальных масштабах задач по ВИЧ в рамках Целей тысячелетия в области развития.

Расширение масштабов антиретровирусной терапии для охвата всех людей с ВИЧ и расширение выбора вариантов для профилактики могут способствовать предотвращению 21 млн случаев смерти, связанной со СПИДом, и 28 млн новых инфекций к 2030 г.**

*http://rospotrebnadzor.ru/press_service/publications/?ELEMENT_ID=5333&sp_hrase_id=540572

**<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs360/ru/>

Другой очень важный момент: наблюдая в течение последних 20 лет за группой ВИЧ-инфицированных, я пришел к выводу, что есть 2 категории пациентов: в одной группе вирус моментально размножается и прогрессирует, а болезнь легко передается. Таких пациентов я называл «прогрессирующие, или прогрессоры». Во второй группе процесс протекает по другому сценарию: после заражения у пациентов начиналась активная выработка антител и в течение длительного времени они не переходили в группу больных, вели практически нормальный образ жизни, не передавали вирус, и многие из них до сих пор живы. Мне было интересно, в чем причина такого различия. Я выявил три естественных механизма, препятствующих развитию вируса. Первое: природа самого вируса. Он бывает неагрессивным, «приглушенным», но при этом он постоянно мутирует, подстраиваясь под ситуацию и видоизменяясь. Второе: ретровирус, как боеголовка, всегда нацелен на определенную мишень, стремясь к определенной точке клетки – рецептору, к которому он прикрепляется. У некоторых людей эти рецепторы генетически модифицированы, поэтому вирус не может попасть в клетку и, соответственно, не может ее убить. И, наконец, третий момент: я обнаружил, что «непрессирующие» зараженные вырабатывают определенные антитела, которые блокируют вирус, не позволяя ему развиваться. Антитела тако-



го рода являются основным характерным признаком «непрессиоров». Наблюдая этих пациентов длительное время, я мог видеть, как развивалась болезнь под действием предлагаемых новых лекарственных средств. Часть решившихся на лечение полностью утратили эти антитела в результате терапии. У тех же, кто не принимал препараты или принимал их в минимальных, практически гомеопатических дозировках, выработка антител продолжалась. Многие из них до сих пор

живы и хорошо себя чувствуют. Я выдвинул гипотезу, что это антитело – естественный иммунитет от вируса. Но кто говорит – антитело, кто – антиген, так как антитело (иммунитет) – это ответ на агрессию антигена.

Эти исследования имеют свое практическое приложение: в настоящий момент в процессе сотрудничества с «Материя Медика Холдинг» мы стремимся к завершению разработки специального теста, позволяющего при заборе крови у носителя сразу опре-

делить, к какой группе он относится: прогрессоров или непрогрессоров. Следующим этапом нашей совместной работы с «Материя Медика Холдинг» будет получение антитела, которое мы введем прогрессирующим больным. Но об этом я расскажу в следующей книге.

– Как началось Ваше сотрудничество с компанией «Материя Медика Холдинг»?

– Пять лет назад в одном из исследовательских центров Парижа компания «Материя Медика Холдинг» проводила экспериментальное изучение препарата, предназначенного для терапии СПИДа, куда меня пригласили для консультации. Мне очень понравились идеи и разработки компании, так и началось это сотрудничество.

– Каково Ваше мнение о противовирусных препаратах компании «Материя Медика Холдинг»?

– Из всех известных мне фармацевтических фирм, производящих такие лекарства в России, «Материя Медика Холдинг», по-моему, одна из самых перспективных, судя по инновационному и интересному подходу к созданию препаратов с выраженным противовирусным действием. У одного из препаратов компании, находящегося сейчас в стадии клинических исследований, выявлена антиретровирусная активность. Мне нравится роль консультанта в испытаниях этого биотехнологического продукта. На одном из этапов работы я помог российским коллегам провести эксперименты на клетках и животных во Франции. Мы также обсуждали дизайн и протоколы исследований, адекватность оценок



эффективности и безопасности нового препарата, который сейчас проходит III фазу клинических исследований. У этого лекарства есть выраженный потенциал против ВИЧ. Но кроме проблем СПИДа есть и другие, для решения которых мы сотрудничаем. Есть большой потенциал в дальнейшем изучении различных аспектов противовирусной активности и механизмов действия выпускаемых компанией препаратов Анаферон и Эргоферон. Это еще одна тема наших консультаций.

– Насколько критична, на Ваш взгляд, ситуация по СПИДу в Африке?

– Благодаря существующему мнению, предполагалось, что население в Африке должно быть поголовно заражено и находится на грани вымирания. Побывав в Камеруне, Сенегале, Буркина-Фасо, мы обнаружили более

50% инфицированных «непрогрессоров», у которых болезнь не развивалась. Было выявлено большое число зараженных матерей, не передавших по вертикали вирус своим детям: дети были абсолютно здоровы. Таким образом, ситуация, которая нам казалась катастрофической, на деле была абсолютно стабильной и даже в каком-то роде позитивной. Поэтому, продолжая отвечать на вопрос о прогрессе в ситуации с болезнью, хочу отметить, что прогресс есть, но, к сожалению, вакцины не существует, а это означает, что презервативы обязательны к употреблению.

Профессор ответил и на другие вопросы слушателей, в том числе высказал оригинальную гипотезу о происхождении вируса СПИДа. В заключение Жан-Клод объяснил, что сложность создания вакцины против СПИДа заключается в том, что вирус постоянно мутирует, и поэтому особенно важна профилактика заболевания. Необходимо информировать молодежь о путях заражения и мерах защиты. Каждый человек сам несет ответственность за свою жизнь и здоровье и, если имел место случай незащищенного контакта (интимная связь, медицинские манипуляции и т.д.), необходимо сдать кровь спустя 18–30 дней после случившегося. Для пары, начинающей совместную жизнь, рекомендуется применение презервативов до того момента, пока нет уверенности в отсутствии вируса у обоих партнеров. В случае положительного результата у одного разрыв не является неизбежным, необходимо изменить образ жизни в целях собственной безопасности, представляя пути передачи вируса.

Этиотропная терапия гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций у детей

А.Л.Заплатников^{✉1}, Е.И.Бурцева², А.А.Гирина³, Н.А.Коровина¹, Е.С.Кириллова², Е.Л.Феодоритова², И.В.Леписева⁴, В.И.Свиницкая^{1,5}

¹ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России. 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1;

²ГУ НИИ эпидемиологии и микробиологии им. почетного акад. Н.Ф.Гамалеи РАН. 123098, Россия, Москва, ул. Гамалеи, д. 18;

³БУ ВО Ханты-Мансийская государственная медицинская академия. 628011, Россия, Ханты-Мансийск, ул. Мира, д. 40;

⁴ГБУЗ Детская республиканская больница. 185000, Россия, Петрозаводск, ул. Парковая, д. 58;

⁵ГБУЗ Детская городская клиническая больница им. З.А.Башляевой Департамента здравоохранения г. Москвы. 125480, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28

Представлены эпидемиологические и этиологические особенности сезонной заболеваемости острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) в 2015–2016 гг. Проанализированы современные возможности и принципы рациональной этиотропной терапии гриппа и других ОРВИ. Изложен механизм действия препаратов на основе релиз-активных антител к интерферону γ . Представлены обзор литературы, посвященный результатам клинических исследований, а также собственные данные о безопасности и эффективности препаратов на основе релиз-активных антител к интерферону γ при лечении ОРВИ гриппозной и негриппозной этиологии у детей.

Ключевые слова: Анаферон детский, грипп, дети, острые респираторные вирусные инфекции, противовирусные препараты, релиз-активные антитела, Эргоферон.

✉ zaplatnikov@mail.ru

Для цитирования: Заплатников А.Л., Бурцева Е.И., Гирина А.А. и др. Этиотропная терапия гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций у детей. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (11): 83–87.

Causal therapy of influenza and other acute respiratory viral infections in children

A.L.Zaplatnikov^{✉1}, E.I.Burtseva², A.A.Girina³, N.A.Korovina¹, E.S.Kirillova², E.L.Feodoritova², I.V.Lepiseva⁴, V.I.Svintsitskaia^{1,5}

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

²N.F.Gamaleia Research Institute of Epidemiology and Microbiology. 123098, Russian Federation, Moscow, ul. Gamalei, d. 18;

³Khanty-Mansiysk State Medical Academy. 628011, Russian Federation, Khanty-Mansiysk, ul. Mira, d. 40;

⁴Children Republican Hospital. 185000, Russian Federation, Petrozavodsk, ul. Parkovaia, d. 58;

⁵Z.A.Bashlaieva Children City Clinical Hospital of the Department of Health of Moscow. 125480, Russian Federation, Moscow, ul. Geroev Panfilovtsev, d. 28

The paper presents the epidemiological and etiological features of the seasonal incidence of acute respiratory infection (ARI) in 2015–2016. We analyzed the modern features and principles of rational causal treatment of influenza and other acute respiratory viral infections. The paper presents the mechanism of action of drugs on the basis of the release of active antibodies to interferon- γ . The review is devoted to the results of clinical trials, as well as its own data on the safety and effectiveness of drugs based on the release of active antibodies to interferon- γ in the treatment of influenza and SARS non-influenza etiology in children.

Key words: Anaferon for children, influenza, children, acute respiratory viral infection, antiviral drugs, release-active antibody Ergoferon.

✉ zaplatnikov@mail.ru

For citation: Zaplatnikov A.L., Burtseva E.I., Girina A.A. et al. Causal therapy of influenza and other acute respiratory viral infections in children. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (11): 83–87.

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) по-прежнему остаются одними из наиболее распространенных инфекционных заболеваний у детей. При этом независимо от этиологических особенностей все ОРВИ характеризуются аэрогенным путем передачи, однотипными патогенетическими механизмами и сходными клиническими симптомами [1, 2].

Среди наиболее частых возбудителей ОРВИ отмечают риновирусы, респираторно-синцитиальные вирусы, аденовирусы, вирусы гриппа и парагриппа [1, 2]. При этом в этиологической структуре ОРВИ удельный вес разных возбудителей может изменяться на протяжении одного эпидемического сезона. Установлено, что если для ОРВИ негриппозной этиологии характерна постоянная активность с небольшими колебаниями в осенние и весенние месяцы, то для вирусов гриппа типична определенная сезонность [3]. Так, для стран Северного полушария характерны появление и активное распространение вирусов гриппа в зимний и зимне-весенний периоды. При этом отмечено, что в ходе одного эпидемического сезона могут отмечаться как доминирование определенного штамма вирусов гриппа, так и их комбинация или смена доминирующих штаммов [3, 4].

Эпидемия гриппа в России в 2015–2016 гг., по предварительным данным Центра экологии и эпидемиологии гриппа Института вирусологии им. Д.И.Ивановского ГУ «НИИ эпидемиологии и микробиологии им. почетного академи-

ка Н.Ф.Гамалеи» РАН, характеризовалась более ранним началом, большей вовлеченностью детей 3–6 лет, а также резким подъемом заболеваемости в первые недели 2016 г. с регистрацией летальных случаев. При этом пиковые показатели заболеваемости и госпитализации в период 5–6 нед 2016 г. были на уровнях показателей ноября 2009 г. – первой волны пандемии. К особенностям эпидемического сезона 2015–2016 гг. относятся также высокая активность вируса гриппа А(H1N1)pdm09 и его доминирующая роль в структуре циркулирующих вирусов гриппа.

Аналогично высокая интенсивность текущей эпидемии гриппа, по оценке Европейского бюро Всемирной организации здравоохранения и Европейского центра по профилактике и контролю заболеваемости, была также отмечена на Украине, в Белоруссии, Финляндии, Греции, Ирландии, Норвегии, Польше, Испании и Великобритании. В текущем сезоне также было отмечено, что практически во всех странах Северного полушария доминировал вирус гриппа А(H1N1)pdm09. Только в нескольких странах регистрировали большую активность вирусов гриппа А(H3N2) и В (Израиль, Турция, Китай) [5, 6].

При изучении особенностей этиологии ОРВИ в текущем эпидсезоне в России, проведенном в Центре экологии и эпидемиологии гриппа на основании исследования 11 129 образцов, отобранных у пациентов с тяжелым течением заболевания в период с 40-й недели 2015 г. по 10-ю неделю 2016 г., установлено, что частота положи-

тельных проб на грипп составила 23,7%. При этом в 93,0% случаев выявляли вирус гриппа А(Н1N1)рdm09. Значительно реже имела место детекция вирусов гриппа А(Н3N2) – 6,0% и гриппа В – 1,0%. В структуре ОРВИ негриппозной этиологии наиболее часто выявляли вирусы парагриппа – 19,1%. Остальные вирусы в период эпидемии гриппа встречались реже. Так, детекция аденовирусов имела место в 5,1% случаев, риновирусов – 3,0%, респираторно-синцитиальных вирусов – 2,0%. В единичных случаях (0,2%) выявляли метапневмовирусы, бокавирусы и коронавирусы.

Особое внимание было уделено анализу данных этиологической расшифровки летальных случаев гриппа. Так, результаты ПЦР-исследования аутопсийного материала от 87 умерших от гриппа и 5 прижизненных носоглоточных смывов от пациентов, у которых в дальнейшем также имел место летальный исход, свидетельствовали о том, что в 75% случаев выявляли РНК вируса гриппа А(Н1N1)рdm09.

При изучении антигенных особенностей 227 штаммов вируса гриппа, выделенных в период с декабря 2015 г. по март 2016 г. от больных с тяжелыми формами заболевания, в 94,7% (215 штамм) выявляли вирусы гриппа А(Н1N1)рdm09, которые соответствовали вакцинному штамму А/Калифорния/7/2009 (Н1N1)рdm09. Генетический анализ эпидемических штаммов вируса гриппа А(Н1N1)рdm09, проведенный совместно с сотрудниками ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России и зарубежными коллегами, показал, что в популяции этого вируса появились два новых сублайда в клайде 6В (6В1 и 6В2). Для этого сублайда были отмечены характерные замены в антигенном сайте гемагглютинаина Sa, расположенного на глобуле белка, рядом с рецепторсвязывающим сайтом, – S84N, S162N, K163Q и I216N. С заменой S162N связывают возникновение нового потенциального сайта гликозилирования, который позволяет вирусу «ускользнуть» от специфических антител после вакцинации или ранее перенесенной инфекции. У двух штаммов, выделенных из аутопсийного материала, были выявлены мутации в рецепторсвязывающем сайте гемагглютинаина (в позиции 222: D222Y и D222N), с которыми связывают большую тропность вируса к эпителиальным клеткам нижних отделов респираторного тракта и развитие тяжелой гриппозной пневмонии. Кроме этого, у 3 штаммов вирусов гриппа А(Н1N1)рdm09 были выявлены мутации D2E и E125D в белке NS1. При этом установлено, что мутация E125D способна контролировать экспрессию генов, выключая транспорт матричной РНК клеток хозяина, а также противодействует антивирусному эффекту интерферона (ИФН) и других интерлейкинов (ИЛ), индуцирует апоптоз.

Среди оставшихся 12 из 227 эпидемических штаммов вируса гриппа, у которых были изучены антигенные характеристики, 10 были верифицированы как вирусы гриппа А(Н3N2). При этом во всех случаях штаммы были типированы как А/Гонконг/5738/2014 с пониженным взаимодействием с сывороткой к вакцинному штамму А/Швейцария/9715293/2013. В 2 случаях выявляли штаммы вируса гриппа В, которые были родственны В/Брисбен/60/2008 (не входил в состав 3-валентных вакцин 2015–2016 гг.) и реагировали с эталонной сывороткой только до 1/2 и 1/8 гомологичного титра соответственно.

В соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения для пациентов, нуждающихся при гриппе в противовирусной терапии, препаратами первой линии являются ингибиторы нейраминидазы (осельтамивир, занамивир), так как циркулирующие в настоящее время вирусы гриппа устойчивы к адамантанам (римантадин и его аналоги) [7]. Следует обязательно подчеркнуть, что все указанные лекарственные средства специфичны только для вирусов гриппа и не являются этиотропными для других респираторных вирусов. Учитывая малую до-

ступность на практике методов вирусной экспресс-диагностики, этиология ОРВИ в подавляющем большинстве случаев остается нерасшифрованной. В связи с этим, а также учитывая возрастные ограничения ингибиторов нейраминидазы, в педиатрической практике при ОРВИ в качестве противовирусных препаратов широкого спектра действия наиболее часто используются ИФН и их индукторы [1]. Среди последних особый интерес благодаря высокой эффективности и безопасности вызывают Эргоферон (НПФ «Материя Медика Холдинг», регистрационный номер 007362/10 290710) и Анаферон детский (НПФ «Материя Медика Холдинг», регистрационный номер 000372/01-061009) – инновационные противовирусные препараты, в состав которых входят релиз-активные (РА) аффинно очищенные антитела к ИФН-γ [8].

В серии фундаментальных работ установлено, что РА-антитела к ИФН-γ изменяют пространственное устройство молекул ИФН-γ, что сопровождается повышением их противовирусной активности. Кроме этого, отмечено, что под действием РА-антител к ИФН-γ на поверхности клеточной мишеней увеличиваются экспрессия и аффинность рецепторов ИФН-γ [9–11]. Установлено, что молекулы ИФН-γ, пространственно-модифицированные под действием РА-антител, эффективнее вовлекают в реализацию своих физиологических эффектов ИФН-α, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-10, натуральные киллеры, а также повышают фагоцитарную активность нейтрофилов и макрофагов [12].

Терапевтическое применение РА-противовирусных препаратов при ОРВИ обеспечивает усиление вирусиндуцированной продукции и рецепции ИФН-γ (а также ИФН-α/β) и благодаря повышению функциональной активности молекул ИФН-γ и их рецепторов позволяет быстрее и более адекватно реализовать противовирусные и иммуномодулирующие эффекты ИФН в острый период заболевания. По мере элиминации вируса организм включает естественные регуляторные механизмы, в результате чего продукция ИФН должна снижаться до физиологических уровней. Установлено, что под влиянием РА-препаратов в этот период уровни продукции ИФН-γ и ИФН-α действительно адекватно понижаются, достигая нормальных значений. Однако в случае развития супер- или реинфекции в период реконвалесценции ОРВИ препараты на основе РА-антител к ИФН-γ способствуют адекватному синтезу ИФН, что позволяет предупредить или быстро купировать вирусную репликацию. В целом отмечено очень гибкое, модулирующее действие РА-противовирусных препаратов в разные фазы инфекционного процесса, что позволяет избежать как гиперстимуляции, так и гипореактивности системы ИФН и лежит в основе лечебно-профилактического действия Анаферона детского и Эргоферона [13–19].

Особо следует отметить, что результаты последних экспериментальных и клинических исследований показали, что препараты на основе РА-антител к ИФН-γ характеризуются активностью против различных штаммов вируса гриппа, включая и осельтамивир-резистентные штаммы [20–22]. Так, при исследовании противовирусной и терапевтической эффективности Анаферона детского и осельтамивира у 102 детей с гриппом были отмечены сопоставимые клиническая динамика, темпы снижения вирусонагрузки выделения из верхних дыхательных путей и скорость регресса клинических проявлений. При этом установлено, что при использовании Анаферона детского, в отличие от осельтамивира, имело место повышение уровней ИФН-γ и ИФН-α в разгар заболевания с последующей их нормализацией в период стихания активности инфекционного процесса [21].

Противовирусный препарат Анаферон детский хорошо известен практикующим врачам и благодаря своей эффективности и безопасности с успехом используется для лечения и профилактики ОРВИ и гриппа. Появление в арсенале

педиатров нового противовирусного препарата, так же основанного на эффектах РА-антител к ИФН- γ (Эргоферон), определяет необходимость дифференцированного выбора данных лекарственных средств в целевых группах пациентов, что и является одной из задач данной публикации.

Характеризуя Анаферон детский, особо следует отметить, что помимо терапевтической эффективности препарат безопасен и хорошо переносится. Это подтверждено в целой серии исследований и представлено в качестве опубликованного обзора литературы [23]. Приведенные при этом данные свидетельствуют о высоком профиле безопасности препарата Анаферон детский и его отличной переносимости. Анализ результатов исследований, посвященных клинической эффективности Анаферона детского, позволил установить, что препарат одинаково эффективен как при профилактике, так и при лечении ОРВИ и гриппа [13–19]. При этом была показана высокая результативность своевременного перехода с профилактического режима дозирования Анаферона детского на лечебный в случае развития заболевания. Кроме этого, установлено, что клинико-профилактическая эффективность препарата не уменьшается при повторных курсах его применения. Особо было отмечено, что при этом не только быстрее купируются симптомы ОРВИ, но и достоверно снижается частота бактериальных осложнений и необходимость в назначении антибиотиков [16, 17].

Особо следует отметить позитивный эффект Анаферона детского у детей с различными нарушениями состояния здоровья [24–26]. Так, Е.Г.Кондюрина и соавт. (2013 г.) в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании у 200 детей с бронхиальной астмой (возраст от 1 года до 5 лет) показали, что благодаря приему препарата удалось достоверно снизить частоту и среднюю продолжительность ОРВИ, уровень бактериальных осложнений и прием антибиотиков. При этом уменьшение респираторной заболеваемости сопровождалось сокращением частоты обострений бронхиальной астмы – на 34,0% при первом эпизоде ОРВИ и на 58,0% при повторных эпизодах ($p < 0,001$) [24].

В серии работ были продемонстрированы безопасность и высокая профилактическая эффективность Анаферона детского при его использовании одновременно с плановой иммунизацией у детей из групп риска [25, 26]. Ранее нами было отмечено, что если вакцинация против гриппа у детей с органическими поражениями центральной нервной системы проводится на фоне профилактического приема Анаферона детского, то удастся увеличить охват прививками за счет снижения заболеваемости ОРВИ в предвакцинальный период. При этом было также отмечено и повышение иммунологической эффективности вакцинации (неопубликованные данные). Аналогичные данные были получены и другими авторами. Так, М.Г.Лукашевич (2011 г.) в сравнительном исследовании у 60 часто болеющих детей показала и большую эффективность комбинированной иммунопрофилактики (вакцинация пневмококковой инфекции и прием Анаферона детского). Отмечено, что максимальное снижение респираторной заболеваемости и частоты использования антибиотиков имело место у детей, где вакцинация проводилась всем членам семьи. Установлено, что благодаря Анаферону детскому у детей существенно снижалось наложение интеркуррентных инфекций на протяжении 1-го месяца после прививки, что обеспечивало более гладкое течение поствакцинального периода [25].

Результаты проспективного рандомизированного сравнительного исследования у 994 детей с рецидивирующими заболеваниями носоглотки (возраст 2–5 лет), проведенного В.П.Вавиловой и соавт. (2015 г.), также свидетельствуют о безопасности и высокой эффективности Анаферона детского при его профилактическом примене-

нии в подготовительном и поствакцинальном периодах. Так, установлено, что за счет Анаферона детского удалось достоверно снизить частоту ОРВИ в пред- и поствакцинальные периоды. Анализ результатов 12-месячного мониторинга после комбинированной иммунопрофилактики (Анаферон детский + прививка против пневмококковой инфекции) показал достоверное снижение заболеваемости ОРВИ, а также уменьшение частоты обострений рецидивирующих заболеваний носоглотки и их осложнений. Кроме этого, авторы отмечают положительное влияние препарата на активность лизоцима, уровень секреторного иммуноглобулина А и более быструю нормализацию назального секрета по сравнению с группой сравнения [26]. Таким образом, Анаферон детский зарекомендовал себя как безопасное и эффективное противовирусное средство, которое с успехом может применяться для профилактики и лечения ОРВИ и гриппа, а также использоваться для предупреждения интеркуррентных инфекций в пред- и поствакцинальный период у детей из групп риска.

Детализируя механизм действия препарата Эргоферон, необходимо обратить внимание на то, что в его состав помимо РА-антител к ИФН- γ входят также РА-антитела к CD4 и гистамину, что определяет большую палитру его терапевтических эффектов и активность при лечении ОРВИ. Показано, что повышение противовирусного действия Эргоферона достигается за счет воздействия на систему ИФН в сочетании с активацией процессов распознавания вирусов CD4+ клетками. Кроме этого, отмечено, что благодаря своему механизму действия Эргоферон способствует активации фагоцитоза и NK-клеток, а также восстановлению нарушений в системе Th1/Th2-иммунного реагирования. Последнее особенно важно в свете последних представлений о роли нарушения баланса Th1/Th2 в патогенезе атопии. Следует также отметить, что наличие РА-антител к гистамину в составе Эргоферона определяет не только его противовоспалительный, но и антигистаминный эффект, что особенно важно при ОРВИ у пациентов с аллергическими заболеваниями [8].

Результаты клинических исследований препарата Эргоферон свидетельствуют о его безопасности и эффективности при использовании в детской практике [22, 27–30]. Так, результаты многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного исследования по изучению клинической эффективности и безопасности жидкой лекарственной формы Эргоферона при лечении 162 детей с ОРВИ (возраст от 3 до 17 лет, средний возраст $8,2 \pm 3,9$ года) показали, что прием препарата сопровождается достоверно большей скоростью регресса симптомов заболевания, ассоциированных с вирусемией (лихорадка и интоксикация) [27]. Терапия Эргофероном позволила уменьшить частоту приема антипиретиков ($\chi^2=4,1$; $p=0,043$), особенно в первый день заболевания. Установлено, что препарат хорошо переносился, а уровень compliance составил 100%. Отмечено, что сочетанное использование Эргоферона с жаропонижающими препаратами, деконгестантами, экспекторантами, ингаляционными кортикостероидами, препаратами кромоглициевой кислоты, антагонистами лейкотриеновых рецепторов, β_2 -агонистами короткого действия и местными антисептиками не приводило к фармакологической несовместимости, антагонистическому или взаимно усиливающему действию. Авторы подчеркивают: результаты мониторинга (клинический, лабораторный) позволяют считать Эргоферон безопасным лекарственным средством [27].

Анализ данных 2-центрового проспективного открытого сравнительного рандомизированного исследования по оценке различных противовирусных лекарственных средств, используемых для лечения ОРВИ у детей ($n=157$, возраст 3–9 лет), показал, что лучшую переносимость имеет Эргоферон. При этом клиническая эффективность Эр-

гоферона была сопоставимой с Кагоцелом и Арбидолом. Отмечено, что в процессе терапии у детей, получавших Эргоферон, достоверно реже возникала необходимость в назначении дополнительных лекарственных средств. Кроме этого, установлена меньшая продолжительность курсов симптоматической терапии у детей, которые использовали Эргоферон, в отличие от других противовирусных лекарственных средств [30].

А.У.Сабитов и А.В.Ершова (2015 г.) в открытом проспективном сравнительном рандомизированном исследовании провели изучение клинической эффективности и безопасности Эргоферона при ОРВИ у 90 детей (возраст от 3 лет до 7 лет) с бронхиальной астмой [31]. Авторы установили, что профилактический прием Эргоферона приводил к снижению количества ОРВИ и уменьшал частоту вирусиндуцированных обострений бронхиальной астмы. При переходе с профилактического режима дозирования Эргоферона на лечебный в случае возникновения ОРВИ выраженность симптомов динамично снижалась уже с первого дня терапии. Продолжительность общих симптомов заболевания в основной группе была достоверно меньше (средняя продолжительность лихорадки в основной группе $1,7 \pm 0,1$ против $4,0 \pm 0,2$, $p < 0,05$). Авторы подчеркивают, что Эргоферон характеризовался хорошей переносимостью, при этом побочных эффектов и нежелательных явлений при его использовании отмечено не было [31].

Таким образом, анализ представленных данных свидетельствует о том, что противовирусные препараты на основе РА-антител к ИФН- γ (Анаферон детский и Эргоферон) являются безопасными и эффективными лекарственными средствами, которые могут быть использованы как для лечения, так и для профилактики ОРВИ и гриппа. При этом, учитывая особенности состава препаратов, Анаферон детский может быть рекомендован в качестве препарата выбора при ОРВИ в тех случаях, когда у ребенка нетотягающих фоновых состояний (в первую очередь аллергии), либо в тех случаях, когда ранее был четкий положительный лечебный или профилактический эффект от его применения. Если же ранее ребенок уже получал Анаферон детский и при этом не было позитивной динамики, следует рассмотреть вопрос о применении Эргоферона. Кроме этого, учитывая, что Эргоферон характеризуется не только противовирусной активностью, но и более широким спектром иммуномодулирующего действия, а также противовоспалительным и антигистаминным эффектами, его назначение более оправдано при лечении ОРВИ у детей с аллергическими заболеваниями.

Литература/References

- Учайкин В.Ф., Нисевич Н.И., Шамшева О.В. Инфекционные болезни у детей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. / Uchaikin V.F., Nisevich N.I., Shamsheva O.V. Infektsionnye bolezni u detei. M.: GEOTAR-Media, 2013. [in Russian]
- Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS. Red Book: 2012. Report of the Committee on Infection Diseases. 29th ed., Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2012.
- Медицинская вирусология. Под ред. Д.К.Львова. М.: Медицинское информационное агентство, 2008. / Meditsinskaya virusologiya. Pod red. D.K.L'vova. M.: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2008. [in Russian]
- Грипп: эпидемиология, диагностика, лечение, профилактика. Под ред. О.И.Киселева, Л.М.Цыбаловой, В.И.Покровского. М.: Медицинское информационное агентство, 2012. / Gripp: epidemiologiya, diagnostika, lechenie, profilaktika. Pod red. O.I.Kiseleva, L.M.Tsybalovoi, V.I.Pokrovskogo. M.: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2012. [in Russian]
- A(H1N1)pdm09 dominant influenza strain in Europe: mid-season risk assessment. European Centre for Disease Prevention and Control. http://ecdc.europa.eu/en/press/news/_layouts/forms/News_DispForm.aspx?List=8db7286c-fe2d-476c-9133-18ff4cb1b568&ID=1354#sthash.JSOphjFw.dpuf
- Extent and type of influenza activity worldwide, September 2015 – to early February 2016 / WHO, 25 February 2016. http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/201602_influenzaactivitytable.pdf
- WHO Guidelines for Pharmaceutical Management of Pandemic Influenza (WHO, February 2010). http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/h1n1_guidelines_pharmaceutical_mngt.pdf
- Государственный реестр лекарственных средств РФ. 2016. <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx> / Gosudarstvennyi reestr lekarstvennykh sredstv RF. 2016. <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx> [in Russian]
- 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]
- 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 lekarstvennykh sredstv. Biul. eksperimental'noi biologii i meditsiny. 2012; 154: 62–7. [in Russian]
- Тарасов С.А., Качанова М.В., Горбунов Е.А. и др. Анаферон – эффективное средство для лечения и профилактики широкого спектра инфекционных заболеваний. Вестник Международной академии наук. 2010; с. 23–7. / Tarasov S.A., Kachanova M.V., Gorbunov E.A. i dr. Anaferon – effektivnoe sredstvo dlia lecheniia i profilaktiki shirokogo spektra infektsionnykh zaboolevani. Vestnik Mezhdunarodnoi akademii nauk. 2010; s. 23–7. [in Russian]
- Жавберт Е.С., Дугина Л.Ю., Эпштейн О.И. Иммунотропные свойства анаферона и анаферона детского. Антибиотики и химиотерапия. 2013; 58 (5–6): 17–22. / Zhavbert E.S., Dugina L.Yu., Epshtein O.I. Immunotropnye svoystva anaferona i anaferona detskogo. Antibiotiki i khimioterapiia. 2013; 58 (5–6): 17–22. [in Russian]
- Кондюрина Е.Г., Малахов А.Б., Ревякина В.А. Анаферон детский. Клинические и иммунотропные эффекты в педиатрии. В кн.: Фармакотерапевтический альманах. 3-й вып. Под ред. Ф.И.Ершова. СПб., 2009; с. 40–5. / Kondiurina E.G., Malakhov A.B., Reviakina V.A. Anaferon detskii. Klinicheskie i immunotropnye efekty v pediatrii. Farmakoterapevticheskii al'manakh. 3-i vyp. Pod red. F.I.Ershova. SPb., 2009; s. 40–5. [in Russian]
- Сизякина Л.П., Мельникова М.О. Иммуномодулирующие эффекты анаферона детского, проявляющиеся при лечении детей с рецидивирующими респираторными инфекциями. В кн.: Фармакотерапевтический альманах. 3-й вып. Под ред. Ф.И.Ершова. СПб., 2009; с. 52–63. / Siziakina L.P., Mel'nikova M.O. Immunomoduliruyushchie efekty anaferona detskogo, proiavlyaiushchiesia pri lechenii detei s retsidiviruyushchimi respiratornymi infektsiyami. V kn.: Farmakoterapevticheskii al'manakh. 3-i vyp. Pod red. F.I.Ershova. SPb., 2009; s. 52–63. [in Russian]
- Волков И.К., Герпе Н.А. Применение релиз-активных препаратов на основе антител к интерферону гамма в лечении и профилактике респираторных инфекций у детей. Трудный пациент. 2014; 12 (5): 10–6. / Volkov I.K., Gerpe N.A. Primenenie reliz-aktivnykh preparatov na osnove antitel k interferonu gamma v lechenii i profilaktike respiratornykh infektsii u detei. Trudnyi patsient. 2014; 12 (5): 10–6. [in Russian]
- Заплатников А.Л., Коровина Н.А., Бурцева Е.И. и др. Современные препараты, содержащие сверхмалые дозы действующего вещества, и традиционные гомеопатические средства в профилактике и лечении ОРВИ и гриппа у детей. Педиатрия. 2009; 87 (1): 95–100. / Zaplatnikov A.L., Korovina N.A., Burtseva E.I. i dr. Sovremennye preparaty, soderzhashchie sverkhmalnye dozy deystvuyushchego veshchestva, i traditsionnye gomeopaticheskie sredstva v profilaktike i lechenii ORVI i gripa u detei. Pediatriia. 2009; 87 (1): 95–100. [in Russian]
- Заплатников А.Л., Бурцева Е.И., Шамрай Л.М. и др. Терапевтический эффект и профилактика острых респираторных вирусных инфекций при использовании повторных курсов индукторов эндогенного интерферона у детей. Педиатрия. 2009; 88 (6): 111–5. / Zaplatnikov A.L., Burtseva E.I., Shamrai L.M. i dr. Terapevticheskii effekt i profilaktika ostryykh respiratornykh virusnykh infektsii pri ispol'zovanii povtornykh kursov induktorov endogennoego interferona u detei. Pediatriia. 2009; 88 (6): 111–5. [in Russian]
- 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. / Lobzin Yu.V., De Roza F., Esaulenko E.V. Otechestvennye i zarubezhnye issledovaniia Anaferona detskogo: effektivnost', bezopasnost' i opyt primeneniia (obzor literatury). Zhurn. infeknologii. 2015; 7 (4): 23–31. [in Russian]
- Кондюрина Е.Г. Анаферон детский. Феномен современной российской фармации. Практика педиатра. 2015; февраль: 56–63. / Kondiurina E.G. Anaferon detskii. Fenomen sovremennoi rossiiskoi farmatsii. Praktika pediatri. 2015; fevral': 56–63. [in Russian]
- 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.

21. Lobzin Y, Volzhanin VM, Babachenko IV. Antiviral efficacy and interferon inducing activity of the release-active antibodies to interferon-gamma in children with influenza: results of andomized comparative (voseltamivir) parallelgroup clinical study, season 2012–2013. European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Berlin, 2013; LB2955.
22. Афанасьева О.И., Эсауленко Е.В. Эффективность препаратов Эргоферон, Анаферон и Анаферон детский в лечении и профилактике гриппа и острых респираторных вирусных инфекций. <http://www.con-med.ru/company-news/effektivnost-preparatov-ergoferon-anaferon-i-anaferon-detskiy-v-profilaktike-i-lechenii-grippa.html> / Afanas'eva O.I., Esaulenko E.V. Effektivnost' preparatov Ergoferon, Anaferon i Anaferon detskii v lechenii i profilaktike grippa i ostrykh respiratornykh virusnykh infektsii. <http://www.con-med.ru/company-news/effektivnost-preparatov-ergoferon-anaferon-i-anaferon-detskiy-v-profilaktike-i-lechenii-grippa.html> [in Russian]
23. Малахов А.Б. Анаферон детский: безопасность (обзор литературы). Поликлиника. 2014; 6: 1–5. / Malakhov A.B. Anaferon detskii: bezopasnost' (obzor literatury). Poliklinika. 2014; 6: 1–5. [in Russian]
24. Кондюрин Е.Г., Елкина Т.Н., Зеленская В.В. и др. Профилактика и лечение острых респираторных инфекций у детей с бронхиальной астмой. Доктор Ру. 2013; 9 (87): 17–22. / Kondiurina E.G., Elkina T.N., Zelenskaia V.V. i dr. Profilaktika i lechenie ostrykh respiratornykh infektsii u detei s bronkhial'noi astmoi. Doktor Ru. 2013; 9 (87): 17–22. [in Russian]
25. Лукашевич М.Г. Особенности вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции у часто болеющих детей. Сборник материалов XV Конгресса педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, 14–17 февраля 2011 г.). М., 2011; с. 519. / Lukashevich M.G. Osobennosti vaksinoprofilaktiki pnevmokokkovoi infektsii u chasto boleiushchikh detei. Sbornik materialov XV Kongressa pediatrov Rossii «Aktual'nye problemy pediatrii» (Moskva, 14–17 fevralia 2011 g.). M., 2011; s. 519. [in Russian]
26. Вавилова В.П., Вавилов А.М., Черкаева А.Х. Новые аргументы в пользу применения релиз-активного препарата с двойным механизмом действия для подготовки к вакцинации. Детские инфекции. 2015; 4: 19–25. / Vavilova V.P., Vavilov A.M., Cherkaeva A.Kh. Novye argumenty v pol'zu primeneniia reliz-aktivnogo preparata s dvoimym mekhanizmom deistviia dlia podgotovki k vaksinatсии. Detskie infektsii. 2015; 4: 19–25. [in Russian]
27. Герпе Н.А., Кондюрин Е.Г., Галустьян А.Н. и др. Жидкая лекарственная форма Эргоферона – эффективное и безопасное средство лечения острых респираторных инфекций у детей. Промежуточные итоги многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования. Антибиотики и химиотерапия. 2014; 59 (5–6): 6–14. / Gerpe N.A., Kondiurina E.G., Galustian A.N. i dr. Zhidkaia lekarstvennaia forma Ergoferona – effektivnoe i bezopasnoe sredstvo lecheniia ostrykh respiratornykh infektsii u detei. Promezhutochnye itogi mnogotsentrovogo dvojnogo slepogo platsebo-kontroliruemogo randomizirovannogo klinicheskogo issledovaniia. Antibiotiki i khimioterapiia. 2014; 59 (5–6): 6–14. [in Russian]
28. Крамарьов С.О., Закордонцев Л.В. Досвід застосування препарату «Ергоферон» у дітей з гострими респіраторними вірусними інфекціями. Современная педиатрия. 2014; 8: 1–4. / Kramar'ov S.O., Zakordonets' L.V. Dosvid zastosuvannia preparatu «Ergoferon» u ditei z gostrimi respiratornimi virusnimi infektsiiami. Sovremennaia pediatriia. 2014; 8: 1–4. [in Russian]
29. Николаева И.В. Эргоферон в терапии острых респираторных вирусных инфекций у детей. Детские инфекции. 2014; 3: 45–50. / Nikolaeva I.V. Ergoferon v terapii ostrykh respiratornykh virusnykh infektsii u detei. Detskie infektsii. 2014; 3: 45–50. [in Russian]
30. Заплатников А.Л., Кондюрин Е.Г., Елкина Т.Н. и др. Течение ОРВИ у детей при различных схемах противовирусной терапии. Детские инфекции. 2015; 3: 34–42. / Zaplatnikov A.L., Kondiurina E.G., Elkina T.N. i dr. Techenie ORVI u detei pri razlichnykh skhemakh protivovirusnoi terapii. Detskie infektsii. 2015; 3: 34–42. [in Russian]
31. Сабитов А.У., Ершова А.В. Оптимизация лечения острой респираторной вирусной инфекции у детей с бронхиальной астмой. Практическая медицина. 2015; 2 (87): 85–90. / Sabitov A.U., Ershova A.V. Optimizatsiia lecheniia ostroi respiratornoi virusnoi infektsii u detei s bronkhial'noi astmoi. Prakticheskaiia meditsina. 2015; 2 (87): 85–90. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Заплатников Андрей Леонидович – д-р мед. наук, проф. каф. педиатрии, декан педиатрического фак-та ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: zaplatnikov@mail.ru

Бурцева Елена Ивановна – д-р мед. наук, проф., рук. лаб. этиологии и эпидемиологии гриппа Института вирусологии им. Д.И.Ивановского ГУ НИИЭМ им. Н.Ф.Гамалеи. E-mail: burceva@mail.ru

Гирина Асия Ахмедовна – канд. мед. наук, зав. каф. педиатрии БУ ВО ХИГМА. E-mail: doctor_okb@mail.ru

Коровина Нина Алексеевна – д-р мед. наук, проф. каф. педиатрии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: kafedra28@yandex

Кириллова Елена Сергеевна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. лаб. этиологии и эпидемиологии гриппа Институт вирусологии им. Д.И.Ивановского ГУ НИИЭМ им. Н.Ф.Гамалеи

Федоритова Елена Леонидовна – ст. науч. сотр. лаб. этиологии и эпидемиологии гриппа Институт вирусологии им. Д.И.Ивановского ГУ НИИЭМ им. Н.Ф.Гамалеи

Леписева Инга Владимировна – глав. врач ГБУЗ ДРБ. E-mail: lepiseva@mail.ru

Свиницкая Виктория Иосифовна – канд. мед. наук, доц. каф. педиатрии ФГБОУ ДПО РМАНПО, ГБУЗ ДГКБ им. З.А.Башляевой. E-mail: kafedra28@yandex

Создание региональных программ вакцинопрофилактики пациентов с хронической обструктивной болезнью легких на основе комплексного анализа эффективности вакцинации

Г.Л.Игнатова[✉], В.Н.Антонов

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

В статье представлены основные положения, обосновывающие необходимость создания региональных программ вакцинопрофилактики заболеваний дыхательных путей. На основании опыта вакцинации пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в Городском пульмонологическом центре г. Челябинска за 3 года приводится анализ эпидемиологических критериев, клинических результатов и фармакоэкономической эффективности. Рассчитаны коэффициенты фактической эффективности пациентов, вакцинированных пневмококковой конъюгированной вакциной Превенар 13 (ПКВ13), которые имеют стабильную положительную динамику на протяжении всех 3 лет наблюдения. За счет длительного сохранения эффекта вакцинация с применением ПКВ13 позволяет сократить суммарные издержки системы здравоохранения в течение 3 лет до 11 357 руб. (78%). Делается вывод о необходимости учета региональных данных при составлении программ вакцинации.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, вакцинопрофилактика, коэффициент фактической эффективности.

[✉]igign@mail.ru

Для цитирования: Игнатова Г.Л., Антонов В.Н. Создание региональных программ вакцинопрофилактики пациентов с хронической обструктивной болезнью легких на основе комплексного анализа эффективности вакцинации. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (11): 88–91.

The establishment of regional programs of vaccination of patients with chronic obstructive pulmonary disease on the basis of a comprehensive analysis of the effectiveness of vaccination

G.L.Ignatova[✉], V.N.Antonov

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

The article presents the main points justifying the need to establish vaccination of respiratory diseases of regional programs. Based on the experience of vaccination in patients with chronic obstructive pulmonary disease in the City pulmonology center of Chelyabinsk in 3 years an analysis of the epidemiological criteria, the results of clinical and pharmacoeconomic efficiency was made. Coefficients calculated actual effectiveness of patients vaccinated with the pneumococcal conjugate vaccine Prevenar 13 (PKV13), which has a stable positive dynamics throughout the 3 years of follow up. Due to the long-term preservation effect of vaccination with PKV13 reduces total health system costs for 3 years to 11 357 rubles (78%). The conclusion about the need to take into account regional data in the preparation of vaccination programs.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, vaccine, the rate of actual effectiveness.

[✉]igign@mail.ru

For citation: Ignatova G.L., Antonov V.N. The establishment of regional programs of vaccination of patients with chronic obstructive pulmonary disease on the basis of a comprehensive analysis of the effectiveness of vaccination. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (11): 88–91.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), занимающая в настоящее время четвертое место среди основных причин смерти в мире, представляет собой важную проблему общественного здравоохранения [1]. Общая заболеваемость ХОБЛ взрослого населения в Российской Федерации увеличилась с 525,6 в 2005 г. до 668,4 на 100 тыс. в 2012 г. Темп прироста составил 27,2% [2]. В 2014 г. были опубликованы данные международного эпидемиологического исследования, посвященного изучению актуальной ситуации с хроническими заболеваниями органов дыхания в России GARD (Глобальный альянс по борьбе с хроническими респираторными заболеваниями). При проведении спирометрического исследования диагноз ХОБЛ был поставлен 21,8% респондентов. Экстраполируя эти данные на общую популяцию, можно предположить, что доля больных со спирометрически подтвержденным диагнозом ХОБЛ составила бы 15,3% населения России, или 21 986 100 человек. Полученный результат более чем в 9,3 раза больше официальных статистических данных (2 355 275,6 человек) [3, 4]. По результатам систематического анализа 123 публикаций, проведенного в 2015 г. и посвященного распространности ХОБЛ среди населения в возрасте 30 лет и старше в мире за период с 1990 до 2010 г., доля пациентов с ХОБЛ увеличилась с 10,7 до 11,7% (или с 227,3 до 297 млн больных ХОБЛ). Среди городского населения заболеваемость ХОБЛ увеличилась с 13,2 до 13,6%, а среди сельских жителей – с 8,8 до 9,7% [5].

Проблема такой высокой распространенности ХОБЛ имеет высокую актуальность еще и в связи с тем, что затрагивает, как правило, трудоспособное население, увеличивая экономические потери, как прямые, так и косвенные. По данным И.С.Крысанова (2014 г.), экономическое бремя ХОБЛ в РФ (прямые затраты без учета затрат на медикаментозную терапию) составляет 61,6 млрд руб. В структуре прямых затрат государства на лечение ХОБЛ в РФ 77% приходится на госпитализацию, 21% – на амбулаторно-поликлиническое обслуживание, 2% – на скорую медицинскую помощь. Наибольшая доля затрат на лечение ХОБЛ связана с обострениями заболевания [6].

Инфекции бронхиального дерева традиционно рассматриваются как ведущая причина обострения ХОБЛ (P.Wall, 1995). Бактериальные патогены являются причиной 50–60% случаев обострений. Причем наиболее часто встречаются *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Micrococcus catarrhalis* [7]. Пневмококк является обычным представителем микрофлоры слизистой оболочки верхних дыхательных путей человека. Исходя из химического строения и антигенных свойств полисахаридной капсулы бактерии, выделяют 93 серотипа *S. pneumoniae*. Генетически серотипы существенно различаются и представляют собой изолированные субпопуляции *S. pneumoniae*. Серотип возбудителя во многих случаях определяет тяжесть заболевания. Результаты исследований серотипового состава пневмококков в разных странах свидетельствуют, что на глобальном

уровне более 80% наиболее тяжелых инвазивных заболеваний вызывается 20 серотипами, а 13 серотипов вызывают 70–75% заболеваний [8]. Большую часть пневмококковых заболеваний можно предупредить с помощью вакцинопрофилактики. Данные Всемирной организации здравоохранения по разным странам убедительно показывают, что специфическая вакцинопрофилактика является наиболее доступным и экономичным способом влияния на заболеваемость пневмококковой инфекцией [8].

Проведение иммунопрофилактики, в том числе у взрослых, в РФ регламентируется Федеральным законом от 17 сентября 1998 г. №157-ФЗ «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней» и Календарем профилактических прививок РФ (Приказ Минздрава России от 21 марта 2014 г. №125н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям»). С 2014 г. в Национальный календарь профилактических прививок введена вакцинация против пневмококковой инфекции конъюгированными пневмококковыми вакцинами, где наряду с иммунизацией детей первого года жизни рекомендована вакцинация против пневмококковой инфекции детей в возрасте от 2 до 5 лет, а также взрослых из групп риска, включая лиц, подлежащих призыву на военную службу [9]. При этом в части «Порядок проведения гражданам профилактических прививок в рамках Национального календаря профилактических прививок» указано, что при проведении вакцинации населения используются вакцины, содержащие актуальные для РФ антигены, позволяющие обеспечить максимальную эффективность иммунизации. Особую актуальность это приобретает в свете последних изменений возрастных ограничений пневмококковой конъюгированной вакцины Превенар 13 (ПКВ13). В соответствии с решением Департамента государственного регулирования обращения лекарственных средств от 20 сентября 2015 г. Превенар 13 может применяться с 2 мес жизни и далее без ограничения по возрасту. В календаре профилактических прививок по эпидемическим показаниям, предусмотренном приложением №2 к приказу от 16 июня 2016 г., дополнены категории пациентов – старше 60 лет, страдающих хроническими заболеваниями легких.

Согласно положениям Федерального закона «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней», финансирование поставок медицинских иммунобиологических препаратов для проведения профилактических прививок по эпидемическим показаниям должно осуществляться за счет средств бюджетов субъектов РФ и внебюджетных источников финансирования в соответствии с Федеральным законом «О поставках продукции для федеральных государственных нужд» и законодательством субъектов РФ. Соответственно, для оптимизации данного процесса становится актуальным создание региональных программ вакцинопрофилактики, которые должны учитывать многие факторы [10].

При проектировании программ вакцинации рекомендуется проанализировать и обобщить следующие моменты:

1. Показатели эпидемиологической или полевой эффективности.
2. Показатели клинической или иммунологической эффективности.
3. Фармакоэкономические показатели.

Как подчеркивают Н.И.Брико и соавт., данные критерии программ вакцинопрофилактики в значительной степени взаимосвязаны: какой бы экономичной ни была применяемая вакцина, недостаточная эпидемиологическая эффективность сделает неэффективным само прививочное мероприятие [11]. При анализе эффективности важно определить, с каких позиций рассматривается вакцинопрофилактика, – как средство индивидуальной защиты или в качестве противоэпидемического мероприятия.

В первом случае не учитывается эффект непрямой (популяционной) защиты, достаточно хорошо доказанный для ряда вакцин. В другом – необходима комплексная оценка эффективности, учитывающая и непрямой эффект, и показатель охвата вакцинацией, и влияние вакцинопрофилактики на проявления эпидемического процесса: уменьшение соответствующей заболеваемости и смертности, отсутствие вспышечной заболеваемости, сглаживание многолетней и сезонной цикличности, изменение возрастной структуры больных и структуры клинических форм заболевания [11].

Созданию и мониторингованию основных эпидемиологических показателей во всем мире уделяется большое внимание. Одним из эталонных примеров может служить программа EIP/ABCs (Emerging Infections Programs/Active Bacterial Coresurveillance, США), с помощью которой в течение более 20 лет отслеживаются основные моменты по оценке эффективности внедрения новых программ вакцинации [12].

Исследования эпидемиологической (полевой) эффективности вакцинации прямо отвечают на вопрос, помогает ли прививка людям. Оценка эпидемиологической эффективности предусматривает сбор информации о уровне заболеваемости, проявлениях эпидемического процесса во времени, в пространстве и среди разных групп населения. Кроме того, сопоставляются данные о заболеваемости на территории, где иммунизацию проводили, и там, где ее не проводили, при условии одинакового уровня заболеваемости на этих территориях в течение нескольких предыдущих лет [11].

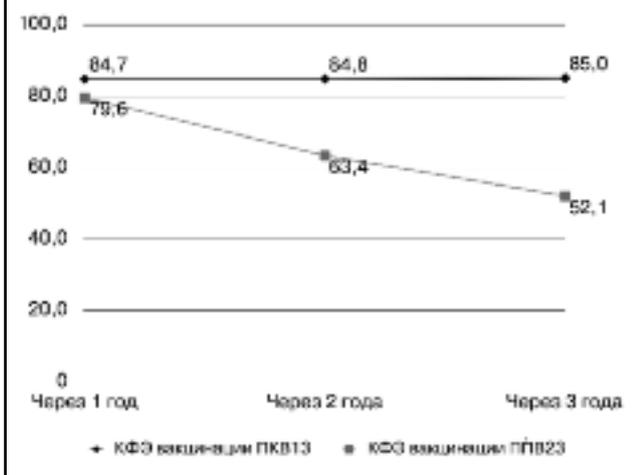
Количественным выражением степени эффективности препарата является коэффициент фактической эффективности (КФЭ), который показывает, на сколько процентов заболеваемость привитых ниже заболеваемости непривитых. Б.С.Бессмертный и Л.Б.Хейфец (1963 г.) предлагают для вычисления этого коэффициента следующую формулу: $E=100 \times (b-a)/b$, где E – КФЭ, a – заболеваемость привитых, b – заболеваемость непривитых.

Вместо коэффициента эпидемиологической эффективности можно определить индекс эффективности, величину, обозначающую, во сколько раз заболеваемость привитых ниже заболеваемости непривитых: $K=b/a$, где K – индекс эпидемиологической эффективности, b – заболеваемость непривитых, a – заболеваемость привитых.

Использование только индекса эпидемиологической эффективности не позволяет провести сравнительной оценки двух или большего количества препаратов. При сравнительной оценке эффективности нескольких препаратов индекс эпидемиологической эффективности будет отражать лишь разницу в числе лиц, не защищенных при вакцинации. При достаточно эффективных вакцинах, когда незащищенные лица составляют лишь несколько процентов от включенного в исследование контингента, это может привести к неправильным выводам. В то же время коэффициент эпидемиологической эффективности более надежен, так как при сравнительном изучении эффективности нескольких препаратов он отражает различия в числе лиц, защищенных каждым из изучаемых препаратов, которые, как правило, составляют большую часть включенных в исследование людей [13].

В Городском пульмонологическом центре г. Челябинска была проведена оценка эффективности вакцинации пациентов с ХОБЛ. В исследование были включены пациенты мужского пола ($n=248$; средний возраст – $61,30 \pm 6,92$ года). Диагноз ХОБЛ выставлялся на основании критериев постановки диагноза GOLD-2011. Больные разделены на две группы: 1-я группа ($n=212$) – пациенты с ХОБЛ, вакцинированные ПКВ13, 2-я группа ($n=36$) – пациенты с ХОБЛ, вакцинированные пневмококковой полисахаридной 23-валентной вакциной (ППВ23). Рассчитан коэффициент фак-

Рис. 1. Динамика эффективности вакцинации ПКВ13 и ППВ23 в отношении обострений ХОБЛ (%).



тической вакцинации на основании показателей обострений ХОБЛ, количества пневмоний, количества госпитализаций за 3 года наблюдения.

Результаты представлены на рис. 1–3.

Как видно из представленных данных, КФЭ пациентов, вакцинированных ПКВ13, имеют стабильную положительную динамику на протяжении всех 3 лет наблюдения. В группе больных, вакцинированных ППВ23, уже ко 2-му году отмечается снижение КФЭ с последующей отрицательной динамикой.

Исходя из данных о клинической эффективности вакцинопрофилактики, представленных нами ранее [14, 15], ПКВ13 и ППВ23 имеют схожие результаты только в 1-й год после вакцинации. К 3-му году наблюдения отмечается эффект «ускользания». Подобные результаты отмечаются и при анализе качества жизни пациентов и прогностических индексов [16]. По мнению М.П.Костинова, А.Д.Протасова и соавт. (2016 г.), в работе которых показана схожая динамика клинических и иммунологических изменений, подобные результаты можно объяснить конъюгированием полисахарида с дифтерийным белком CRM197 в вакцине ПКВ13, т.е. принципиально иным механизмом действия. Кроме того, после применения ПКВ13 происходит формирование клеток памяти и долговременный иммунологический ответ, чего не наблюдается при использовании полисахаридной вакцины [17].

Экономическая оценка применения пневмококковых вакцин

Данные клинические преимущества в достижении высокой эффективности профилактики обострений ХОБЛ и устойчивом сохранении эффекта на фоне вакцинации ПКВ13 также позволяют достигнуть значимого экономического эффекта за счет сокращения числа обострений, требующих как амбулаторного, так и госпитального лечения. В исходно не различавшихся по частоте обострений группах пациентов вакцинация с применением ППВ23 и ПКВ13 позволяла значимо сократить число обострений, требующих амбулаторного лечения ХОБЛ (относительный риск – ОР 0,43, 95% доверительный интервал – ДИ 0,26–0,69 и ОР 0,20, 95% ДИ 0,14–0,29 соответственно), при этом применение ПКВ13 имело статистически значимое преимущество над ППВ23 (ОР 0,47, 95% ДИ 0,25–0,85). Аналогичным образом ПКВ13 демонстрирует статистически значимое преимущество над ППВ23 в купировании эпизодов ХОБЛ, требующих госпитализации пациентов (ОР 0,22, 95% ДИ 0,15–0,33), в то время как ППВ23 через 3 года значимо не отличается от группы пациентов, не прошедших вакцинации (ОР 0,84, 95% ДИ 0,68–1,03).

Рис. 2. Динамика эффективности вакцинации ПКВ13 и ППВ23 в отношении снижения заболеваемости пневмониями (%).

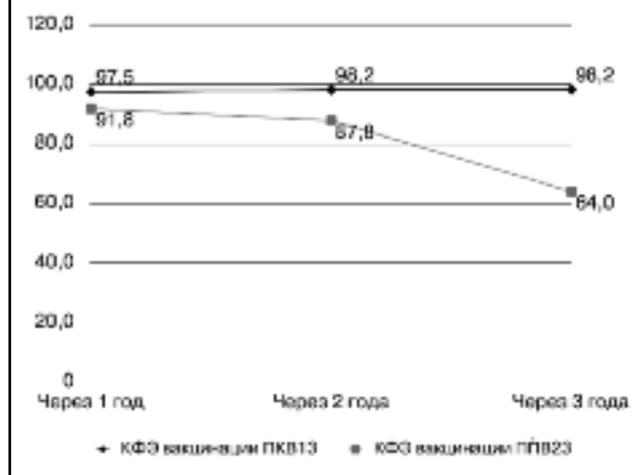
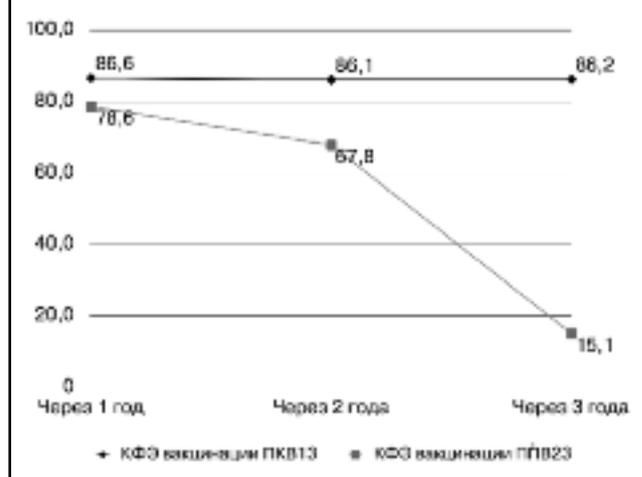


Рис. 3. Динамика эффективности вакцинации ПКВ13 и ППВ23 в отношении снижения числа госпитализаций (%).



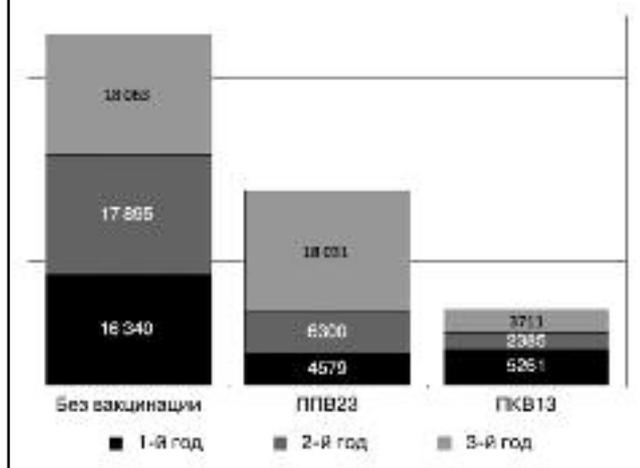
Значимое преимущество ПКВ13 над ППВ23 также было достигнуто в предотвращении эпизодов заболевания пневмонией (ОР 0,24, 95% ДИ 0,10–0,57), в то время как ППВ23 значимо не отличалось от группы без вакцинации (ОР 1,71, 95% ДИ 0,86–3,38).

Учитывая стоимость законченного случая лечения ХОБЛ и пневмонии в Челябинской области, а также расходы на вакцинацию с применением ПКВ13 и ППВ23, определенные на основании конкурсных торгов в 2015 г., были рассчитаны суммарные издержки системы здравоохранения на лечение больных ХОБЛ (рис. 4).

Установлено, что в 3-летнем горизонте исследования расходы системы здравоохранения на лечение обострений ХОБЛ и эпизодов пневмонии достигают 52 298 руб. в пересчете на каждого пациента. В свою очередь, применение ППВ23 позволит сократить расходы системы здравоохранения на 45%, при этом издержки в 3-й год не отличаются от издержек в группе без вакцинации. В то же время за счет длительного сохранения эффекта вакцинация с применением ПКВ13 позволяет сократить суммарные издержки системы здравоохранения в течение 3 лет до 11 357 руб. (78%), демонстрируя значимое преимущество над ППВ23 как с клинической, так и экономической точки зрения.

Таким образом, обоснование включения препарата для вакцинопрофилактики в региональную программу должно оценивать прежде всего данные эпидемиологической, клинической и фармакоэкономической эффективности, проведенные в регионе.

Рис. 4. Суммарные издержки системы здравоохранения на лечение обострений ХОБЛ и эпизодов пневмонии (руб.).



Литература/References

- Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GOLD), 2016. URL: <http://goldcopd.org/>
- Стародубов В.И., Леонов С.А., Вайсман Д.Ш. Анализ основных тенденций изменения заболеваемости населения хроническими obstructивными болезнями легких и бронхоэктатической болезнью в Российской Федерации в 2005–2012 годах. Медицина. 2013; 4: 1–31. / Starodubov V.I., Leonov S.A., Vaisman D.Sh. Analiz osnovnykh tendentsii izmeneniia zabolevaemosti naseleniia khronicheskimi obstructivnymi bolezniami legkikh i bronkhoektaticheskoi bolezniu v Rossiiskoi Federatsii v 2005–2012 godakh. Meditsina. 2013; 4: 1–31. [in Russian]
- Чучалин А.Г. и др. Исследование хронических респираторных заболеваний и факторов риска в 12 регионах Российской Федерации. URL: <http://medi.ru/doc/60n0018.htm> / Chuchalin A.G. i dr. Issledovanie khronicheskikh respiratornykh zabolevani i faktorov riska v 12 regionakh Rossiiskoi Federatsii. URL: <http://medi.ru/doc/60n0018.htm> [in Russian]
- Заболеваемость населения старше трудоспособного возраста (с 55 лет у женщин и с 60 лет у мужчин) по России в 2013 году. Статистические материалы. Часть VII. М., 2014. [http://www.lvrach.ru/2016/04/15436448/](http://www.gks.ru/Zabolevaemost_naseleniia_starshe_trudospobnogo_vozrasta_(s_55 лет у женщин и с 60 лет у мужчин) по России в 2013 году. Statisticheskie materialy. Chast' VII. M., 2014. http://www.gks.ru [in Russian]
Визель А.А., Визель И.Ю. Хроническая obstructивная болезнь легких: состояние проблемы 2016. URL: <a href=) / Vize! A.A., Vize! I.Iu. Khronicheskaiia obstructivnaia bolezni' legkikh: sostoianie problemy 2016. URL: <http://www.lvrach.ru/2016/04/15436448/> [in Russian]
- Крысанов И.С. Анализ стоимости хронической obstructивной болезни легких в Российской Федерации. Качественная клин. практика. 2014; 2. URL: <http://cyberleninka.ru/article/n/analiz-stoimosti-hronicheskoy-obstruktivnoy-bolezni-lyogkih-v-rossiyskoy-federatsii> / Krysanov I.S. Analiz stoimosti khronicheskoi obstructivnoi bolezni legkikh v Rossiiskoi Federatsii. Kachestvennaia klin. praktika. 2014; 2. URL: <http://cyberleninka.ru/article/n/analiz-stoimosti-hronicheskoy-obstruktivnoy-bolezni-lyogkih-v-rossiyskoy-federatsii> [in Russian]
- Авдеев С.Н. Терапия обострения хронической obstructивной болезни легких. РМЖ. 2003; 4: 182. / Avdeev S.N. Terapiia obostreniia khronicheskoi obstructivnoi bolezni legkikh. RMZh. 2003; 4: 182. [in Russian]
- Эпидемиология и вакцинопрофилактика инфекции, вызываемой Streptococcus pneumoniae. Методические рекомендации. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2011. / Epidemiologia i vaktinoprofilaktika infektsii, vyzvaemoi Streptococcus pneumoniae. Metodicheskie rekomendatsii. M.: Federal'naia sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitel'ei i blagopoluchiiia cheloveka, 2011. [in Russian]
- Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21 марта 2014 г. №125н «О национальном календаре профилактических прививок и календаре профилактических прививок по эпидемическим показаниям». <http://www.rg.ru/2014/05/16/kalendar-dok.html> / Prikaz Ministerstva zdravoookhraneniia Rossiiskoi Federatsii ot 21 marta 2014 g. №125n «O natsional'nom kalendare profilakticheskikh privivok i kalendare profilakticheskikh privivok po epidemicheskim pokazaniiam». <http://www.rg.ru/2014/05/16/kalendar-dok.html> [in Russian]
- Федеральный закон от 17 сентября 1998 г. №157-ФЗ г. Москва «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней». URL: <https://rg.ru/1998/09/22/vaktsinaciya-dok.html> / Federal'nyi zakon ot 17 sentiabria 1998 g. №157-FZ g. Moskva «Ob immunoprofilaktike infektsionnykh boleznei». URL: <https://rg.ru/1998/09/22/vaktsinaciya-dok.html> [in Russian]
- Брико Н.И. и др. Оценка эффективности вакцинации: основные подходы и спорные вопросы. URL: <http://www.academypediatrics.ru/sites/default/files/PF4-2014-Briko.pdf> / Briko N.I. i dr. Otsenka effektivnosti vaktinatsii: osnovnye podkhody i spornye voprosy. URL: <http://www.academypediatrics.ru/sites/default/files/PF4-2014-Briko.pdf> [in Russian]
- Moore MR, Whitney CG. Use of Pneumococcal Disease Epidemiology to Set Policy and Prevent Disease during 20 Years of the Emerging Infections Program. Emerg Infect Dis 2015; 21 (9): 1551–6.
- Брико Н.И. Критерии оценки эффективности вакцинации. URL: <http://www.lvrach.ru/2001/03/4528644/> / Briko N.I. Kriterii otsenki effektivnosti vaktinatsii. URL: <http://www.lvrach.ru/2001/03/4528644/> [in Russian]
- Игнатова Г.Л., Антонов В.Н., Родионова О.В. Экономическая оценка вакцинопрофилактики больных хронической obstructивной болезнью легких и ишемической болезнью сердца. Пульмонология. 2015; 3: 312–9. / Ignatova G.L., Antonov V.N., Rodionova O.V. Ekonomicheskaiia otsenka vaktinoprofilaktiki bol'nykh khronicheskoi obstructivnoi bolezniu legkikh i ishemicheskoi bolezniu serdtsa. Pul'monologiiia. 2015; 3: 312–9. [in Russian]
- Игнатова Г.Л., Антонов В.Н., Родионова О.В. Вакцинопрофилактика у больных хронической obstructивной болезнью легких: результаты двухлетнего наблюдения. Consilium Medicum. 2015; 17 (3): 70–4. / Ignatova G.L., Antonov V.N., Rodionova O.V. Vaktinoprofilaktika u bol'nykh khronicheskoi obstructivnoi bolezniu legkikh: rezul'taty dvukhletnego nabludeniia. Consilium Medicum. 2015; 17 (3): 70–4. [in Russian]
- Игнатова Г.Л., Антонов В.Н., Родионова О.В. и др. Влияние вакцинопрофилактики на качество жизни и прогностические индексы у больных хронической obstructивной болезнью легких. Пульмонология. 2016; 26 (4): 473–80. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-4-473-480. / Ignatova G.L., Antonov V.N., Rodionova O.V. i dr. Vliianie vaktinoprofilaktiki na kachestvo zhizni i prognosticheskie indeksy u bol'nykh khronicheskoi obstructivnoi bolezniu legkikh. Pul'monologiiia. 2016; 26 (4): 473–80. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-4-473-480. [in Russian]
- Протасов А.Д., Костинов М.П. и др. Выбор оптимальной тактики вакцинации против пневмококковой инфекции с иммунологических и клинических позиций у пациентов с хронической obstructивной болезнью легких. Терапевт. архив. 2016; 5: 62–9. / Protasov A.D., Kostinov M.P. i dr. Vyor optimal'noi taktiki vaktinatsii protiv pnevmokokkovoii infektsii s immunologicheskikh i klinicheskikh pozitsii u patsientov s khronicheskoi obstructivnoi bolezniu legkikh. Terapevt. arkhiv. 2016; 5: 62–9. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Игнатова Галина Львовна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии ИДПО ФГБОУ ВО ЮУГМУ. E-mail: iglign@mail.ru

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

Реабилитация на Южном берегу Крыма. Актуально ли сегодня?

Л.Ш.Дудченко¹, С.Н.Беляева¹, Л.П.Шубина¹, М.Е.Пирогова², Г.Г.Масликова¹, С.И.Ковальчук¹

¹ГБУЗ РК Академический НИИ физических методов лечения, медицинской климатологии и реабилитации им. И.М.Сеченова. 298603, Россия, Ялта, ул. Мухина, д. 10/3;

²ГБУЗ РК Симферопольская поликлиника №4. 295050, Россия, Симферополь, ул. Лизы Чайкиной, д. 5а

В статье дано описание Южного берега Крыма как климатического курорта для пациентов с заболеваниями органов дыхания. Показаны эффективность санаторно-курортного лечения больных бронхиальной астмой, возможность использования Крыма для реабилитации при бронхиальной астме в разные сезоны года, в том числе для элиминационной терапии распространенных видов поллинозов. Обоснованы рациональность выделения фенотипов заболевания и организация повторных курсов лечения для повышения эффективности и стойкости результата.

Ключевые слова: Южный берег Крыма, бронхиальная астма, реабилитация, санаторно-курортное лечение.

✉vistur@mail.ru

Для цитирования: Дудченко Л.Ш., Беляева С.Н., Шубина Л.П. и др. Реабилитация на Южном берегу Крыма. Актуально ли сегодня? *Consilium Medicum*. 2016; 18 (11): 92–95.

Rehabilitation on the Southern coast of the Crimea. Whether it is actual today?

L.Sh.Dudchenko¹, S.N.Belyaeva¹, L.P.Shubina¹, M.E.Pirogova², G.G.Maslikova¹, S.I.Kovalchuk¹

¹I.M.Sechenov Academic Scientific Research Institute of physical methods of treatment, medical climatology and rehabilitation. 298603, Russian Federation, Yalta, ul. Mukhina, d. 10/3;

²Simferopol Out-patient clinic №4. 295050, Russian Federation, Simferopol, ul. Lizy Chaikinoi, d. 5a

In article the description of the Southern coast of the Crimea as climatic health resort for patients with diseases of respiratory organs is given. Efficiency of sanatorium treatment of patients with bronchial asthma is shown. The possibility of use of the Crimea for rehabilitation of bronchial asthma during different seasons of year, including for eliminational therapy of widespread types of pollinosis is shown. Rationality of allocation of phenotypes of a disease and the organization of repeated courses of treatment for rising of efficiency and firmness of result is proved.

Key words: Southern coast of the Crimea, bronchial asthma, rehabilitation, sanatorium treatment.

✉vistur@mail.ru

For citation: Dudchenko L.Sh., Belyaeva S.N., Shubina L.P. et al. Rehabilitation on the Southern coast of the Crimea. Whether it is actual today? *Consilium Medicum*. 2016; 18 (11): 92–95.

Южный берег Крыма (ЮБК) традиционно, с середины XIX в., используется для реабилитации заболеваний органов дыхания (ЗОД). ЮБК – это узкая (3–8 км) прибрежная полоса побережья, протянувшаяся от Фороса до Судака, длиной около 150 км. От северных и северо-западных ветров она защищена главной грядой Крымских гор высотой до 1545 м, склоны которых покрыты преимущественно хвойными лесами. Климатообразующим фактором данного региона является климат средиземноморского типа. Характерное для ЮБК сочетание температуры воздуха, его влажности, продолжительности и интенсивности солнечного излучения позволяет отнести климат ЮБК к сухим субтропикам, единственным в России. По комплексу климатических факторов курорты ЮБК наиболее близки к классическим курортам Ривьеры и Лазурного Берега, но приморские курорты зарубежья развивались не как лечебные, а как рекреационные. По лечебной направленности, развитию санаторной сети курорты ЮБК не имеют аналогов в дальнейшем зарубежье [1, 2].

Растительность и море осуществляют химическое кондиционирование атмосферы ЮБК. Растительные фитонциды благотворно воздействуют на ионный состав воздуха, обогащая его легкими отрицательными ионами, оказывающими разностороннее положительное влияние на организм человека (спазмолитическое, седативное действие), увеличивают объем дыхания, снижают потребность в кислороде, интенсифицируют тканевое дыхание и энергетический обмен. В публикациях упомянута фитонцидная и бактерицидная активность ряда растений в отношении простейших, грибов и болезнетворных бактерий [3].

Море насыщает воздух морскими солями и отрицательными аэроионами. Растения и море совместно превращают побережье в гигантский естественный ингаляторий. Как и для любого климатического курорта, для ЮБК характерна сезонная динамика действующих климатических факторов и подходов к климатотерапии. Средствами климатолечения на приморских климатических курортах яв-

ляются аэореспираторная терапия, воздушные ванны, дозированные физические нагрузки, морские купания, гелиопроцедуры [4, 5].

Климаторегулирующая роль растительности ЮБК, в первую очередь древесной, проявляется в благоприятных изменениях термического, влажностного, ветрового режимов атмосферы, насыщении ее фитонцидами, а также в активном очищении атмосферы от техногенных газообразных выбросов и пыли. Таким образом, древесная растительность ЮБК способствует созданию комфортных для человека условий по температуре, влажности, ветровому режиму, составу воздуха. Это становится предпосылкой для успешного круглогодичного лечения на курортах ЮБК больных, прежде всего пульмонологических [6].

В холодное время года в полной мере сохраняет свое значение аэротерапия, поскольку кондиционирующее действие моря на атмосферу осуществляется постоянно, склоны Крымских гор покрыты преимущественно хвойными лесами, а в парках Южного бережья много хвойных и вечнозеленых лиственных растений. Климатические условия ЮБК обеспечивают в этот период существенное снижение по сравнению с другими регионами холодовой нагрузки на организм, что немаловажно для пациентов с ЗОД [5].

Научные основы отечественной медицинской климатологии были заложены в Ялтинском НИИ им. И.М.Сеченова (тогда «Ялтинский институт туберкулеза», а сейчас ГБУЗ РК «Академический НИИ физических методов лечения, медицинской климатологии и реабилитации им. И.М.Сеченова»). Учеными института разрабатывались вопросы климатотерапии: крупный ученый-климатолог профессор П.Г.Мезерницкий обосновал, что ЮБК является одним из лучших климатических курортов мира, разработал вопросы воздействия климатических факторов на организм человека, сформировал методы климатотерапии туберкулеза; биофизик академик П.П.Лазарев организовал в Крыму изучение механизмов адаптации организма к факторам внешней среды, вопросов акклиматизации; профессор

В.Г.Бокша обосновал положение о климатотерапии как методе повышения неспецифической резистентности организма [4, 5, 7]. В институте уделялось внимание научной разработке вопросов курортной пульмонологии, обоснованию использования естественных и преформированных физических факторов при разных нозологических формах с учетом особенностей течения процесса, характера, степени функциональных нарушений, а также показаний и противопоказаний новых методов физио-климатотерапии. Разрабатывались методы предупреждения метеопатических реакций. Оценка эффективности проводилась на основании непосредственных и отдаленных результатов лечения. На основе проведенных исследований были изданы и внедрены в практическое здравоохранение многочисленные рекомендации [8].

С 1970-х годов предметом изучения стала эффективность санаторно-курортного лечения (СКЛ) у пациентов с хроническими неспецифическими ЗОД. В течение последнего десятилетия отделение пульмонологии занимается реабилитацией наиболее социально значимых ЗОД: бронхиальной астмы (БА) и хронической обструктивной болезни легких.

В реабилитации нуждаются практически все пульмонологические больные. Одной из причин перехода острых форм респираторной патологии в хроническую являются незавершенность лечения, отсутствие полноценного восстановительного этапа в процессе выздоровления пациентов. Тем не менее стабильно наблюдается процесс сокращения возможностей и объемов восстановительного лечения как в амбулаторно-поликлинических, так и в стационарных условиях. Одна из причин создавшегося положения – это крен в сторону преимущественного применения медикаментозной терапии, при этом недостаточно внимания уделяется медицинской реабилитации с использованием немедикаментозных методов, эффективность и безопасность которых очевидна [9, 10].

Согласно заключению Американского торакального общества и Европейского респираторного общества легочная реабилитация представляет собой основанное на доказательствах, мультидисциплинарное и всеобщее лечебное мероприятие для пациентов с хроническими респираторными заболеваниями и сниженной повседневной активностью. Становясь частью индивидуальной лечебной программы, легочная реабилитация нацелена на уменьшение выраженности симптомов, улучшение функционального статуса больного и снижение затрат здравоохранения за счет стабилизации или обратного развития системных проявлений заболевания. Программы легочной реабилитации включают оценку состояния пациента, физическую тренировку, обучение больного, коррекцию питания и психологическую поддержку. Легочная реабилитация пациентов с ЗОД является одной из актуальных проблем современного здравоохранения. В проведении комплексной легочной реабилитации ежегодно нуждаются по меньшей мере 10 млн жителей России. В последние годы среди нуждающихся в проведении легочной реабилитации отмечается устойчивая тенденция роста прежде всего больных хронической обструктивной болезнью легких [11].

В данной статье нам бы хотелось обратить внимание на реабилитацию БА, а именно привлечь интерес специалистов к возможности восстановительного лечения столь актуальной патологии в Крыму.

В последние 30–40 лет отмечается очевидный рост количества аллергических заболеваний. По данным «Белой книги аллергии», среди европейцев отмечен настораживающий рост частоты этой патологии, что связано с рядом экологических факторов, способствующих реализации генетической предрасположенности к аллергическим заболеваниям, прежде всего с экологическими проблемами – загрязнением воздуха выхлопными газами и промышленными

ми отходами, а также с огромным количеством фармакологических средств и их доступностью, изменением привычек и характера питания, увеличением стрессовых нагрузок, ростом количества инфекционно-воспалительных заболеваний.

Тенденция роста свойственна всей аллергической патологии. Однако и среди данной группы заболеваний есть наиболее распространенные и требующие больших финансовых затрат на лечение. БА является одним из распространенных хронических аллергических ЗОД. По данным Всемирной организации здравоохранения, в мире этой патологией страдают около 300 млн человек. В России заболеваемость БА варьирует от 2,6 до 20%. По данным эпидемиологических исследований, в России около 7 млн больных БА, из них зарегистрированы только 1,4 млн [12]. По результатам недавнего эпидемиологического исследования, выполненного в Российской Федерации под руководством А.Г.Чучалина по международному протоколу GARD (Global Alliance against Chronic Respiratory Disease – Глобальный альянс по борьбе с хроническими респираторными заболеваниями), распространенность симптомов БА составила 25,7% [13]. В то же время, как указывали пациенты, диагноз БА был установлен только у 6,9% респондентов. Основной вывод этого исследования заключается в том, что фактическая распространенность БА в России превышает данные официальной статистики.

Задача терапии астмы заключается в достижении контроля симптомов, минимизации риска обострений и развития фиксированной обструкции бронхов. Достижение контроля БА связано с развитием ее фармакотерапии и увеличением числа больных, получающих базисную терапию препаратами ингаляционных кортикостероидов, антагонистами лейкотриеновых рецепторов и комбинацией ингаляционных кортикостероидов с длительно действующими β_2 -агонистами. Современное ведение БА требует глубокого анализа факторов, ответственных за прогрессирование заболевания и развитие обострений, а также определения биологических фенотипов заболевания [14].

СКЛ является одним из этапов достижения контроля БА, способствует повышению приверженности пациентов с БА базисной терапии, что позволяет провести полноценный курс реабилитации и добиться длительной и стойкой ремиссии БА.

В настоящее время доказано, что успешное лечение и профилактика БА как наиболее выраженного проявления поллиноза невозможны без аэропаллинологического мониторинга, позволяющего осуществлять постоянный контроль биополлютантов атмосферного воздуха [15]. Особое значение аэропаллинологические исследования приобрели в последние годы в связи с повсеместным ростом количества заболеваний, вызванных аэроаллергенами [16–18]. Информация о пылениях растений и сведения о возможной высокой концентрации пыльцы в воздухе важны как для врачей, так и пациентов. Эти данные помогут не только своевременно пересмотреть терапию и избежать тяжелых последствий для больного, но и прогнозировать течение заболевания [19].

О необходимости регионального мониторинга свидетельствует ряд исследований, проводимых в странах Европы и в России. Исследование палиноспектров позволяет определить доминирующие таксоны, влияющие на возникновение вспышек массовых аллергических заболеваний и БА в каждом конкретном регионе [20]. Так, на ЮБК был установлен и описан зимне-весенний поллиноз и доказана этиологическая роль пыльцы кипариса вечнозеленого [21].

Результаты собственных исследований

Научно-исследовательский отдел пульмонологии Ялтинского НИИ проводит ряд исследований по изучению эффективности СКЛ при БА: «Реабилитация больных бронхи-

альной астмой на основе выявленных фенотипов на этапе санаторно-курортного лечения», «Влияние аэропалеонтологических факторов на эффективность санаторно-курортного лечения больных бронхиальной астмой», «Эффективность повторных курсов санаторно-курортного лечения больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких в условиях Южного берега Крыма».

Обследованы 300 пациентов, страдающих БА, которые поступили на СКЛ в отделение пульмонологии за период 2007–2016 гг.

Всем больным проведено стандартное обследование, включающее клиническое исследование, сбор анамнестических данных, выявление триггерных факторов, тесты контроля БА (Asthma Control Test – АСТ, Asthma Control Questionnaire – АСQ), исследование функции внешнего дыхания с определением петли поток–объем [форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), жизненная емкость легких (ЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1-ю секунду – ОФV₁, ОФV₁/ФЖЕЛ, средняя объемная скорость (СОС25–75), пиковая объемная скорость (ПОСвд), ФЖЕЛ максимальная объемная скорость на уровне 25% ФЖЕЛ (МОС25), максимальная объемная скорость на уровне 50% ФЖЕЛ (МОС50) и максимальная объемная скорость на уровне 75% ФЖЕЛ (МОС75)], определение обратимости бронхиальной обструкции, сатурации крови кислородом методом пульсоксиметрии (SpO₂), общий и биохимический анализы крови, цитологический анализ мокроты, определение толерантности к физической нагрузке по 6-минутному шаговому тесту с использованием шкалы Борга. Исследование качества жизни проводилось при помощи вопросника MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36) и Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ). Для изучения эффективности повторных курсов лечения сравнение состояния пациентов проводилось при поступлении на очередной курс реабилитации.

Больные получили комплексное СКЛ. Климатолечение назначалось соответственно сезону года. Физическая реабилитация: лечебная физкультура, дыхательный комплекс, дренажные упражнения, терренкуры. Респираторная физиотерапия: ингаляции лекарственных веществ, использование дыхательных тренажеров, нормобарические гипоксически-гиперкапнические тренировки, физиотерапевтические процедуры – по показаниям.

Всем пациентам проводилось базисное медикаментозное лечение согласно международным стандартам Global Initiative for Asthma (GINA) и Федеральным клиническим рекомендациям. С целью повышения приверженности больных назначенной терапии регулярно проводились образовательные занятия для пациентов: астма-школы, аллергошколы, беседы о вреде курения.

Статистическая обработка выполнена с помощью пакета прикладных программ (Statistica 8.0). Статистическое описание выборок осуществляли методами оценки вариационных рядов. Определяли среднее арифметическое (M), его стандартное отклонение (σ). Тип распределения параметров в вариационном ряду устанавливали по критерию Шапиро–Уилка. Значимость различий между выборками оценивали с помощью параметрических (t-критерий Стьюдента) и непараметрических (U-критерий Манна–Уитни) методов для независимых выборок. Сравнение нескольких групп проводили с помощью вычисления хи-квадрата Пирсона (χ^2) и критерия Краскала–Уоллиса. Для изучения взаимоотношения между показателями, а также их значимости внутри групп объектов исследования проведен факторный анализ.

Согласно принятой классификации определяли степень тяжести заболевания и контроль течения. Интермиттирующая БА обнаружена у 13 (4,33%) пациентов, легкая персистирующая – у 55 (18,33%), средней степени тяжести – у

205 (68,33%) и тяжелая персистирующая – у 27 (9%). Контролируемое течение БА при поступлении было у 42 (14%) человек, частично контролируемое – у 60 (20%) и неконтролируемое – у 198 (66%).

Определение фенотипов, согласно GINA пересмотрено 2015, 2016 гг. [22], проводилось методом клинического фенотипирования с использованием необходимых наборов для каждого фенотипа антропометрических, клинических, функциональных и лабораторных показателей. Так, аллергическая БА наблюдалась у 111 больных, что составило 37% от всей группы, неаллергическая – у 23 (7,67%), БА с ожирением – у 96 (32%), БА с фиксированной обструкцией – у 35 (11,67%) и БА с поздним дебютом – у 35 (11,67%) пациентов. Доказаны статистически значимые отличия по ряду клинических, функциональных и лабораторных параметров между выделенными фенотипами, описаны их факторные портреты [23]. В дальнейшем предполагается, что, учитывая особенности фенотипов БА при поступлении на СКЛ, возможно в более короткие сроки ликвидировать остаточные явления воспаления, добиться уровня контроля заболевания и проводить полноценную реабилитацию в условиях климатического курорта с более высокой эффективностью.

Распределение больных по сезонам года демонстрирует примерно одинаковое поступление пациентов на реабилитацию в течение всего года: в летний период – 27,5%; весенний – 24,5%; осенний – 26,2%; зимний – 21,8%.

Аэропалеонтологическое изучение воздушной среды ЮБК (Ялта) показало, что «цветение» кипариса вечнозеленого наблюдается с февраля по апрель включительно. Наиболее высокие концентрации пыльцы кипариса отмечены в марте и первой половине апреля. Эффективность СКЛ больных БА на ЮБК не зависит от периода «цветения» (наличия пыльцы в воздухе) кипариса вечнозеленого. Это выражается в достижении при одинаковом использовании базисных лекарственных и основных санаторно-курортных методов лечения полностью сопоставимой динамики показателей исследования и клинического состояния пациентов. Наличие пыльцы кипариса вечнозеленого в воздухе в период его «цветения» (с февраля по апрель включительно) не является противопоказанием для СКЛ больных БА на ЮБК [24].

Непосредственный результат лечения пациентов с БА продемонстрировал достижение контроля течения заболевания: при выписке контролируемое течение было у 33%, частично контролируемое – у 50% и неконтролируемое – у 17% пациентов.

Представляет интерес наблюдение за больными, получившими повторные курсы лечения в условиях клиники. Таких пациентов с БА было 80 человек. Два раза пролечены в клинике все 80 человек, 3 раза – 50 больных, 4 курса СКЛ в условиях клиники получили 28 человек.

Чаще всего конечной точкой любого исследования, касающегося такой проблемы, как БА, является частота обострений. Так, частота обострений статистически значимо снизилась с 2,25 до 1,85 ко II курсу реабилитации и до 1,3 – к IV курсу реабилитации, а длительность обострений снизилась с 24,6 дня до 17,9 дня к IV курсу. Анализируя уровень контроля астмы при поступлении пациентов на IV курс реабилитации, полный контроль сохранялся у 42,86%, частичный – у 35,06%, неконтролируемое течение оставалось у 22,08%.

Заключение

ЮБК – единственный в Российской Федерации климатический курорт средиземноморского типа, подходящий для реабилитации пациентов с ЗОД. Комплексное СКЛ больных БА в условиях специализированных пульмонологических центров и санаториев на ЮБК способствует достижению контроля течения заболевания.

Выделение фенотипов заболевания на этапе реабилитации позволит повысить эффективность СКЛ пациентов с БА и ведения больных в целом. СКЛ пациентов с БА на ЮБК возможно во все сезоны года.

Проводимые аэропалнологические исследования на протяжении ряда лет позволяют рекомендовать ЮБК для проведения элиминационной терапии БА с сенсибилизацией к пыльце березы и ольхи, наиболее распространенной в России.

Для достижения стойкого эффекта пульмонологической реабилитации больных БА, уменьшения частоты обострений, снижения риска прогрессирования заболевания целесообразны повторные курсы СКЛ в условиях ЮБК.

Литература/References

1. Ярош А.М., Коршунов Ю.П., Бессмертный А.Ф. и др. Сравнительная медико-климатологическая характеристика основных курортных местностей Черноморско-Средиземноморского региона (Приложение к сборнику «Вопросы развития Крыма»). Симферополь: Таврия, 1998. / Yarosh A.M., Korshunov Yu.P., Besmertnyy A.F. et al. Sravnitel'naya mediko-klimatologicheskaya kharakteristika osnovnykh kurortnykh mestnostey Chernomorsko-Sredizemnomorskogo regiona (Prilozhenie k sborniku «Voprosy razvitiia Kryma»). Simferopol': Tavriia, 1998. [in Russian]
2. Ярош А.М., Солдатченко С.С., Коршунов Ю.П. и др. Сравнительная медико-климатологическая характеристика основных приморских курортных местностей Европы и прилегающих к ней регионов Азии и Африки. Симферополь: СОНАТ, 2000. / Yarosh A.M., Soldatchenko S.S., Korshunov Yu.P. et al. Sravnitel'naya mediko-klimatologicheskaya kharakteristika osnovnykh primorskikh kurortnykh mestnostey Evropy i priliegaiushchikh k nei regionov Azii i Afriki. Simferopol': SONAT, 2000. [in Russian]
3. Акимов Ю.А., Остапчук И.Ф., Захаренко Г.С. Методические рекомендации по применению местных и интродуцированных растений в санаторных парках Южного берега Крыма. Ялта: ГНБС, 1987. / Akimov Yu.A., Ostapchuk I.F., Zakharenko G.S. Metodicheskie rekomendatsii po primeneniiu mestnykh i introdutsirovannykh rastenii v sanatornykh parkakh Iuzhnogo berega Kryma. Ialta: GNBS, 1987. [in Russian]
4. Бокша В.Г., Бершицкий Я.М. Климатическое лечение. Вопросы организации и методики. Ялта, 1965. / Boksha V.G., Bershitskiy Ya.M. Klimaticheskoe lechenie. Voprosy organizatsii i metodiki. Ialta, 1965. [in Russian]
5. Климатотерапия (руководство для врачей). Под ред. В.Г.Бокши, Б.В.Богутского. Киев: Здоровья, 1966. / Klimatoterapiia (rukovodstvo dlia vrachei). Pod red. V.G.Bokshi, B.V.Bogut'skogo. Kiev: Zdorov'ia, 1966. [in Russian]
6. Важов В.И. Целебный климат. Симферополь: Таврия, 1983. / Vazhov V.I. Tselebnii klimat. Simferopol': Tavriia, 1983. [in Russian]
7. Мезерницкий П.Г. Лечебные ресурсы ЮБК и возможности их использования. Гос. институт мед. климатологии и климатотерапии. Ялта, 1936. / Mezernitskiy P.G. Lechebnye resursy IuBK i vozmozhnosti ikh ispol'zovaniia. Gos. institut med. klimatologii i klimatoterapii. Ialta, 1936. [in Russian]
8. Савченко В.М., Каладзе Н., Дудченко Л.Ш., Шубина Л.П. Целебный воздух Крыма. Санаторно-курортное лечение при заболеваниях органов дыхания на курортах Крыма: история и современное состояние. Курортные ведомости. 2015; 2 (89): 18–22. / Savchenko V.M., Kaladze N.N., Dudchenko L.Sh., Shubina L.P. Tselebnii vozdukh Kryma. Sanatorno-kurortnoe lechenie pri zabolovaniiah organov dykhanii na kurortakh Kryma: istoriia i sovremennoe sostoianie. Kurortnye vedomosti. 2015; 2 (89): 18–22. [in Russian]
9. Мещерякова Н.Н. Принципы легочной реабилитации больных хронической обструктивной болезнью легких. Пульмонология и аллергология. 2013; 2: 27–31. / Meshcheryakova N.N. Printsipy legochnoi reabilitatsii bol'nykh khronicheskoi obstruktivnoi bolezniu legkikh. Pul'monologiya i allergologiya. 2013; 2: 27–31. [in Russian]
10. Мухарьямов Ф.Ю., Сычева М.Г., Рассулова М.А., Разумов А.Н. Пульмонологическая реабилитация: современные программы и перспективы. Пульмонология. 2013; 6: 99–105. / Mukharlyamov F.Yu., Sycheva M.G., Rassulova M.A., Razumov A.N. Pul'monologicheskaya reabilitatsiia: sovremennye programmy i perspektivy. Pul'monologiya. 2013; 6: 99–105. [in Russian]
11. Малавин А.Г., Щегольков А.М. Медицинская реабилитация больных пневмонией. Пульмонология. 2004; 3: 93–102. / Malayvin A.G., Shchegol'kov A.M. Meditsinskaya reabilitatsiia bol'nykh pnevmoniei. Pul'monologiya. 2004; 3: 93–102. [in Russian]
12. Аллергология и иммунология: национальное руководство. Под ред. Р.М.Хантова, Н.И.Ильиной. (Серия «Национальные руководства»). М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. / Allergologiya i immunologiya: natsional'noe rukovodstvo. Pod red. R.M.Khaitova, N.I.I'inoi. (Serii «Natsional'nye rukovodstva»). M.: GEOTAR-Media, 2014. [in Russian]
13. Chuchalin A et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2014; 9: 963.
14. Ненашева Н.М. Приверженность лечения больных БА и возможные стратегии ее повышения. Практик. пульмонология. 2014; 4: 2–9. / Nenashева N.M. Priverzhenost' lecheniia bol'nykh BA i vozmozhnye strategii ee povysheniia. Prakt. pul'monologiya. 2014; 4: 2–9. [in Russian]
15. Мокроносорова М.А. Поллиноз и семейный бюджет. РАЖ. 2011; 4: 79–83. / Mokonosova M.A. Pollinoz i semeinyi budzhet. RAZh. 2011; 4: 79–83. [in Russian]
16. Манжос М.В., Блащенко К.В., Хабибулина Л.Р. и др. Результаты пыльцевого мониторинга и особенности течения сезонного аллергического ринита в г. Самаре. РАЖ. 2014; 2: 32–6. / Manzhos M.V., Blashentsev K.V., Khabibulina L.R. et al. Rezultaty pyl'tsevoego monitoringa i osobennosti techeniia sezonnogo allergicheskogo rinita v g. Samare. RAZh. 2014; 2: 32–6. [in Russian]
17. Минаева Н.В., Новоселова Л.В., Плохина К.В., Ширяева Д.М. Пыльцевая сенсибилизация и аэропалнологический мониторинг в определении значимых аллергенов при раннем весеннем поллинозе. РАЖ. 2015; 2: 19–24. / Minaeva N.V., Novoselova L.V., Plokhina K.V., Shiryeva D.M. Pyl'tsevaia sensibilizatsiia i aeropalnologicheskii monitoring v opredelenii znachimykh allergenov pri rannem vesennem pollinoze. RAZh. 2015; 2: 19–24. [in Russian]
18. Хабибулина Л.Р., Власова Н.В., Манжос М.В. и др. Анализ особенностей аэропалнологического спектра в Самаре и его влияние на течение поллиноза. РАЖ. 2015; 3: 3–7. / Khabibulina L.R., Vlasova N.V., Manzhos M.V. et al. Analiz osobennosti aeropalnologicheskogo spektra v Samare i ego vliianie na techenie pollinoza. RAZh. 2015; 3: 3–7. [in Russian]
19. Передкова Е.В. Поллиноз: проблема актуальна и сегодня. Пульмонология и оториноларингология. 2012; 3: 18–25. / Peredkova E.V. Pollinoz: problema aktual'na i segodnia. Pul'monologiya i otorinolaringologiya. 2012; 3: 18–25. [in Russian]
20. Недельская С.М., Ярцева Д.О., Кузнецова О.Д. и др. Сезонная аллергия в г. Запорожье: взаимосвязь клинико-иммунологических изменений и аэробиологической ситуации. Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология. 2010; 7: 32–6. / Nede'lskaya S.M., Yartseva D.O., Kuznetsova O.D. et al. Sezonnaia allergiia v g. Zaporozh'e: vzaimosviaz' kliniko-immunologicheskikh izmenenii i aerobiologicheskoi situatsii. Klin. immunologiya. Allergologiya. Infektologiya. 2010; 7: 32–6. [in Russian]
21. Беляева С.Н., Говорун М.И. Поллиноз к кипарису на Южном берегу Крыма. Иммунопатология, инфектология, аллергология. 2008; 3: 39–43. / Belyaeva S.N., Govorun M.I. Pollinoz k kyparisu na Iuzhnom beregu Kryma. Immunopatologiya, infektologiya, allergologiya. 2008; 3: 39–43. [in Russian]
22. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Update 2016. www.ginasthma.org
23. Дудченко Л.Ш. Значение выделения фенотипов бронхиальной астмы при поступлении на санаторно-курортное лечение. Вопросы курортологии, физиотерапии и медицинской реабилитации. НИИ им. И.М.Сеченова. 2016; XXVII: 37–48. / Dudchenko L.Sh. Znachenie vydeleniia fenotipov bronkhial'noi astmy pri postuplenii na sanatorno-kurortnoe lechenie. Voprosy kurortologii, fizioterapii i meditsinskoj reabilitatsii. NII im. I.M.Sechenova. 2016; XXVII: 37–48. [in Russian]
24. Беляева С.Н., Савченко В.М., Говорун М.И., Пирогова М.Е. Эффективность санаторно-курортного лечения больных бронхиальной астмой на Южном берегу Крыма в зависимости от периода «цветения» кипариса вечнозеленого. РАЖ. 2016; 1: 11–5. / Belyaeva S.N., Savchenko V.M., Govorun M.I., Pirogova M.E. Effektivnost' sanatorno-kurortnogo lecheniia bol'nykh bronkhial'noi astmoi na Iuzhnom beregu Kryma v zavisimosti ot perioda «sveteniia» kyparisa vechnozelenogo. RAZh. 2016; 1: 11–5. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Дудченко Лейла Шамильевна – канд. мед. наук, зав. научно-исследовательским отд. пульмонологии ГБУЗ РК АНИИ физических методов лечения, мед. климатологии и реабилитации им. И.М.Сеченова.
E-mail: vistur@mail.ru

Беляева Светлана Николаевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. научно-исследовательского отд. пульмонологии ГБУЗ РК АНИИ физических методов лечения, мед. климатологии и реабилитации им. И.М.Сеченова.
E-mail: belyaeva-sveta@mail.ua

Шубина Лидия Петровна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. научно-исследовательского отд. пульмонологии ГБУЗ РК АНИИ физических методов лечения, мед. климатологии и реабилитации им. И.М.Сеченова.
E-mail: l.shubina@inbox.ru

Пирогова Мария Евгеньевна – врач-пульмонолог ГБУЗ РК Симферопольская поликлиника №4. E-mail: malva542436@mail.ru

Масликова Галина Георгиевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. научно-исследовательского отд. пульмонологии ГБУЗ РК АНИИ физических методов лечения, мед. климатологии и реабилитации им. И.М.Сеченова.
E-mail: nii-jubilei@mail.ru

Ковальчук Станислав Ильич – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. научно-исследовательского отд. пульмонологии ГБУЗ РК АНИИ физических методов лечения, мед. климатологии и реабилитации им. И.М.Сеченова.
E-mail: nii-jubilei@mail.ru

Иммуномодуляция как стратегия профилактики и лечения респираторных инфекций

В.А.Булгакова[✉], И.И.Балаболкин, А.С.Игнатова

ФГАУ Научный центр здоровья детей Минздрава России. 119991, Россия, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1

В статье представлены результаты исследования основных свойств терапевтической молекулы азоксимера бромида (Полиоксидоний®). Анализируется опыт применения препарата при острых инфекционно-воспалительных заболеваниях органов дыхания. Полиоксидоний® обладает выраженной иммуномодулирующей (в том числе интерферонпродуцирующей) активностью, оказывает неспецифическое защитное действие в отношении широкого спектра патогенов, основанное не на прямом угнетении микроорганизмов, а на регуляции иммунитета макроорганизма. Кроме того, препарат имеет антиоксидантное и антиоксидантное свойства. В острый период болезни он применяется в комплексе с этиотропной терапией, а в период реабилитации или с целью иммунопрофилактики респираторных инфекций – в качестве монотерапии.

Ключевые слова: респираторные инфекции, иммунитет, резистентность, воспаление, иммуномодуляторы, иммунотерапия, азоксимера бромид, Полиоксидоний.

[✉]bulgakova@nczd.ru

Для цитирования: Булгакова В.А., Балаболкин И.И., Игнатова А.С. Иммуномодуляция как стратегия профилактики и лечения респираторных инфекций. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (11): 96–101.

Immunomodulation as a strategy for the prevention and treatment of respiratory infections

V.A.Bulgakova[✉], I.I.Balabolkin, A.S.Ignatova

Scientific Center of Children's Health of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russia, Moscow, Lomonosovsky pr-t, d. 2, str. 1

The article presents the results of a study of the basic properties of therapeutic molecules azoximer bromide (Polyoxidonium®). The experience of the drug in acute infectious and inflammatory diseases of the respiratory system. It has a pronounced immunomodulating Polyoxidonium® (including interferon producing) activity, has a non-specific protective effect against a broad spectrum of pathogens, not based on the direct inhibition of microorganisms, and in the regulation of host immunity. Moreover, the drug has antitoxic and anti-oxidant properties. In the acute phase of the disease it is used in combination with causal therapy and during the rehabilitation period, or for the purpose of immunization respiratory infections – as monotherapy.

Key words: respiratory infections, immunity, resistance, inflammation, immune modulators, immunotherapy, azoximer bromide, Polyoxidonium.

[✉]bulgakova@nczd.ru

For citation: Bulgakova V.A., Balabolkin I.I., Ignatova A.S. Immunomodulation as a strategy for the prevention and treatment of respiratory infections. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (11): 96–101.

В настоящее время, благодаря накопленным знаниям в области иммунологии, сложилось достаточно четкое представление о том, что все болезни, процессы в организме в той или иной степени связаны с включением различных звеньев иммунного ответа, которые обеспечивают биологическую индивидуальность и направлены на ее сохранение. Иными словами, сегодня стало очевидным, что нарушения функционирования иммунной системы организма сопровождают развитие и течение многих патологических процессов, в том числе инфекционно-воспалительного [1, 2]. В последние годы традиционное этиотропное лечение инфекционных болезней усложняется развитием устойчивости патогенов к противомикробным терапевтическим средствам, которое приобрело уже глобальный характер [3]. В связи с этим интерес представляют возможности применения в клинической практике методов терапии, основанных на модуляции иммунного ответа [4, 5]. Существует мнение, основанное на результатах экспериментальных исследований и клинического опыта, что разработка действенных и безопасных средств иммунокоррекции и методов их применения может в корне изменить тактические схемы лечения больных. Например, отсутствие эффективного контроля над многими инфекционными болезнями с помощью этиотропной химиотерапии определяет актуальность поиска альтернативных подходов, в частности основанных на модуляции противоиного иммунного ответа [5].

В согласительном документе («Иммуномодуляция», 2005 г.) международной экспертной группы Комитета по изучению новых направлений в антимикробной терапии, созданного Национальным исследовательским советом по инициативе Научного института аллергии и инфекционных заболеваний США, отмечено, что терапевтическая стратегия, основанная на модуляции иммунного от-

вета, обладает рядом преимуществ перед традиционным антимикробным лечением [6]. Иммуномодулирующая терапия, не оказывая непосредственного воздействия на патоген, не вызывает развития множественной лекарственной устойчивости среди микробов. Благодаря этому применение иммуномодуляторов в клинической практике может стать возможным решением стремительного распространения антимикробной резистентности. Иммуномодулирующая терапия позволяет значительно расширить подходы к лечению пациентов с иммунными расстройствами, у которых применение антибактериальных препаратов и вакцинации часто оказывается недостаточно эффективным [7]. Иммуномодуляторы, обладая потенциально широким спектром активности в отношении вирусов, бактерий, грибов и простейших, могут использоваться в качестве неспецифической неотложной терапии и профилактики при появлении нового возбудителя или биологической атаке [8].

Выделяют специфические и неспецифические, активные и пассивные методы иммуномодуляции. Целью активной специфической иммунотерапии является формирование адаптивного иммунного ответа. Существенной проблемой при разработке эффективных методов в этом направлении является требование к сохранности иммунной системы пациента (т.е. отсутствие иммунодефицита). Неспецифическая иммунотерапия менее селективна по сравнению со специфической. Ее цель – активировать работу всей иммунной системы с расчетом на усиление, в том числе, и защиты против конкретного антигена (патогена). Основными недостатками этого направления являются, кроме требования к иммунной системе ее способности к адекватному ответу на стимулятор, также и проблема возможной «распыленности» этого ответа, что может привести к неэффективному расходованию ресур-

сов иммунной системы и преждевременному ее истощению [9].

Иммуномодуляторы – лекарственные препараты, в терапевтических дозах восстанавливающие нарушенные функции иммунной системы. Иммуномодулирующие препараты применяются для повышения эффективности этиотропной противoinфекционной терапии; увеличения длительности ремиссии и снижения частоты обострений (и госпитализаций) при хронических рецидивирующих инфекционно-воспалительных заболеваниях; предупреждения развития инфекционных осложнений у лиц групп риска по развитию вторичной иммунной недостаточности; нормализации нарушенных параметров иммунного статуса при возможности его мониторинга [7, 10].

В клинической практике используются три основные группы иммуномодуляторов: экзогенные, эндогенные и химически чистые (синтетические). К экзогенной группе относятся препараты микробного или растительного происхождения, нуклеиновые кислоты и др. К эндогенным препаратам относятся цитокины и иммунорегуляторные пептиды. В группу иммуномодуляторов цитокиновой природы входят, например, интерфероны, интерлейкины, колониестимулирующий фактор. К иммунорегуляторным пептидам принадлежат препараты тимического и костномозгового происхождения. Одним из наиболее эффективных и безопасных направлений клинического применения считается использование химически чистых (синтетических) иммуномодуляторов, среди которых выделяют низкомолекулярные и высокомолекулярные соединения [10].

Все имеющиеся к сегодняшнему дню в медицинской литературе положения о принципах назначения иммуномодулирующей терапии в клинической практике носят лишь рекомендательный характер и требуют обязательной коррекции у каждого конкретного пациента с учетом многих факторов (возраста, сопутствующих патологических состояний и их тяжести, особенностей проводимой базисной терапии основного заболевания и многих других). При назначении иммуномодуляторов учитывают общие принципы концепции рационального использования лекарств, согласно которой каждый пациент имеет право на проведение фармакотерапии, адекватной его клиническому состоянию, в дозах, соответствующих индивидуальным особенностям больного, в течение должного периода времени и по самой низкой цене [11]. Необходимыми качествами приемлемости препарата являются доказанная эффективность и безопасность препарата, отсутствие привыкания к нему, отсутствие побочных и канцерогенных эффектов, предсказуемость схемы метаболизма и пути выведения из организма, известная совместимость с другими препаратами, используемыми в комплексной терапии [12]. Иммуномодуляторы не должны вызывать чрезмерную сенсибилизацию и индукцию иммунопатологических реакций, а также потенцировать ее у других медикаментов. Предпочтительным качеством считается легкость доставки препарата в область назначения и возможность энтерального пути введения.

Результаты исследований в области иммунофармакологии свидетельствуют о возрастающей роли в медицине физиологически активных высокомолекулярных соединений, которые могут применяться как иммуномодуляторы [13]. К таким физиологически активным соединениям относится отечественный иммуномодулятор Полиоксидоний® (международное непатентованное наименование: азокси-мера бромид), представляющий собой линейный полимер, на поверхности которого имеется большое количество активных группировок. Из-за особенностей химической структуры Полиоксидоний® обладает не только иммуномодулирующими, но и антиоксидантными свойствами, сорбируя на своей поверхности различные токсические вещества и выводя их из организма. Антиоксидантные свойства

Полиоксидония заключаются в его способности удалять из организма активные радикалы кислорода и перекисного окисления липидов. Полиоксидоний® обладает способностью ингибировать свободнорадикальные реакции, что проявляется в хелатировании и окислении каталитически активного двухвалентного железа, играющего важную роль в воспалительных процессах [14]. Многоцелевое терапевтическое действие: иммуномодулирующее, дезинтоксикационное, антиоксидантное и мембранопротекторное – делает его мощным противовоспалительным средством. При этом молекула препарата не имеет чужеродной антигенной нагрузки, что особенно важно в лечении пациентов с аллергией [15].

Полиоксидоний® разрешен к применению в клинической практике, в том числе у детей (регистрационный номер 96/302/9 ФС 42-3906-00; НПО «Петровакс Фарм», Россия), является малотоксичным соединением, имеет высокую биодоступность при разных путях введения, проникает через гематоэнцефалический и гематоофтальмический барьеры; не обладает кумулятивным эффектом [14, 16]. Для использования в клинической практике доступны три лекарственных формы препарата: лиофилизат для приготовления раствора для инъекций и местного применения, суппозитории и таблетки.

Болезни органов дыхания являются актуальной медицинской и социальной проблемой, что обусловлено их значительной распространенностью и высоким риском развития серьезных осложнений. Острые респираторные инфекции, включая грипп, по своей частоте устойчиво занимают первое место среди инфекционных болезней. Одно из наиболее актуальных острых респираторных заболеваний (ОРЗ) инфекционной этиологии с высокой распространенностью в общей популяции, гетерогенностью клинических проявлений и вариабельностью тяжести течения – внебольничная пневмония [17]. Глобализация способствует возникновению новых инфекций, которые быстро распространяются и плохо поддаются традиционной терапии [18]. Остаются актуальными проблемы частых повторных инфекций дыхательных путей. Кроме того, респираторные инфекции могут стать причиной обострения хронических соматических заболеваний, особенно аллергических. Известно, что респираторные инфекции в раннем периоде жизни являются основной причиной заболеваемости и играют решающую роль в развитии бронхиальной астмы [19]. По нашим собственным наблюдениям, острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) вызывают до 70–80% обострений бронхиальной астмы у детей [20].

Эффективным методом профилактики любой инфекции является вакцинация, приводящая к развитию специфической резистентности. В отношении большого числа респираторных возбудителей специфическая иммунопрофилактика ограничена и проводится против гриппа, пневмококковой и гемофильной инфекций, сегодня также возможно проведение специфической пассивной иммунопрофилактики респираторно-синцитиальной вирусной инфекции. Опыт показывает, что даже вакцинация только против этих инфекций позволяет существенно сократить бремя ОРЗ [21–23].

Для профилактики острых инфекционных болезней органов дыхания в нашей стране многие годы наряду со специфической иммунизацией также используются методы неспецифической активации иммунной системы с применением иммуномодулирующих препаратов, в основном бактериальных вакцин и синтетических иммуномодуляторов [13, 15]. В большинстве случаев лицам с рекуррентными респираторными инфекциями иммуномодуляторы назначаются по клиническим показаниям, а выбор препарата осуществляется эмпирически.

Исследования показали, что Полиоксидоний® повышает иммунную резистентность организма в отношении забо-

леваний верхних и нижних дыхательных путей, вызванных самыми разными патогенными микроорганизмами [14]. При этом препарат оказывает неспецифическое защитное действие от широкого спектра патогенов, основанное не на прямом угнетении микроорганизмов, а на стимуляции иммунитета макроорганизма. Кроме того, он обладает выраженной антиоксидантной активностью, которая не определяется активацией иммунных механизмов. Полиоксидоний® способен блокировать как растворимые токсические вещества, так и микрочастицы, оказывающие токсическое действие в отношении живых клеток, что особенно важно при развитии респираторной инфекции [10].

Измененные параметры иммунного статуса, выявляемые у длительно и часто болеющих респираторными инфекциями пациентов, запускают механизм формирования хронической воспалительной патологии. Профилактические мероприятия, направленные на усиление защитных свойств слизистых оболочек верхних дыхательных путей, должны осуществляться с помощью местного (сублингвального) применения иммуномодуляторов вследствие ведущей роли местной системы защиты, препятствующей проникновению патогенных микроорганизмов в организм [24].

В открытом сравнительном исследовании на большой выборке пациентов ($n=280$) в возрасте 12–18 лет показана эффективность использования Полиоксидония для профилактики острых инфекционных заболеваний верхних дыхательных путей. Включение Полиоксидония в схему профилактики совместно с приемом витаминного комплекса способствовало снижению заболеваемости ОРЗ в 3 раза по сравнению с детьми, не получавшими иммуномодулятор ($p<0,05$), а также уменьшению частоты других воспалительных заболеваний (ангины, бронхиты, пневмонии) [25]. Схожие данные представлены в результате открытого контролируемого рандомизированного исследования с участием 360 часто болеющих респираторными инфекциями пациентов обоего пола в возрасте 18–60 лет; пациенты наблюдались в течение 5 мес. В результате этих исследований сделан вывод о том, что сублингвальный прием азоксимера бромида (24, 36 и 48 мг/сут в течение 10 дней), по сравнению с применением витаминного комплекса, позволяет повысить эффективность профилактики ОРЗ у пациентов с рецидивирующими респираторными инфекциями [26].

Профилактический прием иммуномодулятора также оправдан с позиций фармакоэкономической эффективности [27]. Эффект азоксимера бромида был отмечен при профилактическом применении препарата у пациентов пожилого и старческого возраста, страдающих частыми сезонными вирусными инфекциями. Предсезонный прием препарата, независимо от способа введения, способствовал снижению в 2 раза частоты и длительности обострений и госпитализации по поводу обострений хронических инфекционно-воспалительных заболеваний, а также нормализации измененных показателей иммунного статуса [28].

Для часто болеющих респираторными инфекциями лиц характерна хроническая воспалительная патология лимфоузлов глоточного кольца (хронический тонзиллит, гипертрофия небных миндалин), которая сопровождается изменением ключевых иммунологических показателей. Аденоидно-тонзиллярная гипертрофия рассматривается как следствие хронического антигенного раздражения. При объективном обследовании этой группы пациентов отмечаются изменение назоцитогаммы, увеличение микробного обсеменения. После курса иммунотерапии (раствор азоксимера бромида интраназально по схеме 0,15 мг/кг в сутки ежедневно 10 дней) у этих пациентов отмечены нормализация носового дыхания, исчезновение катаральных явлений; улучшение самочувствия (уменьшение головной боли, симптомов интоксикации); уменьшение степени ги-

пертрофии глоточной миндалины; уменьшение бактериальной колонизации слизистой оболочки верхних дыхательных путей; нормализация показателей местного гуморального иммунитета, активация неспецифических факторов защиты слизистых (лизоцим); снижение частоты ОРВИ, уменьшение тяжести их течения. Ни в одном случае применения препарата не было зарегистрировано общих и местных побочных реакций [29].

Эпидемиологические исследования свидетельствуют, что в основе хронического воспалительного процесса респираторного тракта лежит не только генетическая предрасположенность организма, но и неадекватная терапия в результате того, что агрессивность патогенного фактора недооценивается, а возможности защитных сил организма переоцениваются. Вялое, затяжное, постоянно рецидивирующее течение заболевания, отсутствие адекватного ответа на антибактериальную терапию служат показанием к назначению азоксимера бромида больным хроническим бронхитом. В открытых сравнительных и слепых плацебо-контролируемых исследованиях все пациенты получали иммуномодулятор совместно с комплексной терапией: антибактериальной (с учетом чувствительности флоры), муко- и бронхолитической, витаминотерапией, физиотерапией [30, 31]. Полиоксидоний® назначался в дозе 6 мг/сут внутримышечно через день до 10 инъекций. В зависимости от тяжести заболевания первая доза могла быть увеличена до 12 мг/сут. Пациенты хорошо переносили прием препарата – не было отмечено аллергических и токсических реакций. Было показано, что включение азоксимера бромида в комплексную терапию хронического бронхита способствует сокращению длительности обострения болезни, улучшению общего состояния, обусловленного уменьшением интоксикации, кашля, гиперпродукции мокроты; уменьшению дозы и длительности введения системных антибактериальных, антимикотических препаратов, системных глюкокортикостероидов; повышению резистентности по отношению к инфекционным агентам; улучшению лабораторных показателей: снижению лейкоцитоза и восстановлению лейкоцитарной формулы; нормализации параметров иммунного статуса; уменьшению длительности койко-дней и снижению стоимости лечения; увеличению сроков ремиссии заболевания. Доказана эффективность, безопасность и селективность иммуномодулятора при применении в комплексной терапии у детей, страдающих рецидивирующим обструктивным бронхитом (назначался в дозе 0,1 мг на 1 кг 1 раз в сутки с интервалом 2–3 дня, курсом 5 инъекций) [32]. При купировании обострений, возникающих после проведенного курса Полиоксидония, в 2 раза уменьшилось использование бронхоспазмолитиков, в 3 раза – глюкокортикостероидов.

Было установлено, что включение препарата в комплексную терапию внебольничной пневмонии способствует уменьшению длительности интоксикационного периода; сокращению времени регрессирования очага пневмонии по данным рентгенологических исследований (время достоверной положительной динамики начала рассасывания пневмонической инфильтрации сокращается на 19%, а время практически полного рассасывания пневмонической инфильтрации – на 26%, у больных с абсцедирующей пневмонией образуется участок пневмосклероза); снижению числа возможных осложнений (острой инфекционной деструкции легочной паренхимы, синдрома острого повреждения легкого, острого инфекционного миокардита, синдрома токсической почки и т.д.); нормализации параметров иммунного статуса; уменьшению длительности койко-дней на 25% [33]. Результаты комплексного лечения с применением Полиоксидония больных с тяжелым течением внебольничной пневмонии показали преимущественное влияние препарата на клеточ-

ные эффекторные механизмы системы иммунитета, а также на нормализацию содержания провоспалительных цитокинов. Дезинтоксикационное действие препарата проявилось устранением развития бактериальной эндотоксинемии и влиянием на факторы антиэндотоксинового иммунитета. Данные исследования позволили предположить, что повреждающее действие инфекционного фактора на легочную ткань зависит не только от вирулентности микроорганизма, но и от значительно измененной системы иммунитета человека. В этой связи при острой пневмонии обосновано назначение азоксимера бромида по 6–12 мг внутримышечно или внутривенно через день в зависимости от тяжести состояния, курсом в 10 инъекций.

Не менее важным в вопросах иммунофармакотерапии является возможность применения иммуномодуляторов при острых бактериальных и вирусных инфекциях [34]. Их назначение не рекомендуется при острых процессах, так как это может утяжелить течение основного заболевания за счет срыва компенсаторных иммунологических реакций. Так, при вирусной инфекции происходит естественная активация Т-киллеров. Дополнительная активация последних иммуномодулятором может вызвать массивное разрушение тканей, инфицированных вирусом, что усугубит явления интоксикации и может привести к летальному исходу. Высокой степенью активации Т-киллеров обладают системные иммуномодуляторы тимического и бактериального происхождения, являющиеся также мощными индукторами провоспалительных цитокинов. В отличие от других системных иммуномодуляторов азоксимера бромид, благодаря структурному строению его молекулы, может назначаться не только с иммунопрофилактической целью, но и в острый период инфекционно-воспалительного заболевания [35]. Это, как уже указывалось, связано с его выраженным иммуномодулирующим, детоксицирующим и антиоксидантным эффектами.

Учитывая высокий профиль безопасности и клинико-иммунологическую эффективность, Полиоксидоний® можно применять и у детей [36–39]. Наш собственный опыт свидетельствует, что при рецидивирующих респираторных инфекциях эффективно назначение препарата в таблетках по 12 мг 2 раза в день ежедневно в течение 10 дней (с 12 лет) [36]. Полиоксидоний® также можно применять интраназально или сублингвально в виде раствора лиофилизата в суточной дозе 0,15 мг/кг ежедневно в течение 5–10 дней (с 6-месячного возраста) и в свечах по 1 суппозиторию через день – 10–15 суппозиториями (с 6 лет). Показано снижение в 2 раза частоты острых респираторных инфекций через 6 мес после окончания сублингвального применения препарата в группе детей 3–14 лет, имеющих хронический воспалительный процесс лимфоглоточного кольца (хронический аденоидит, хронический тонзиллит, гипертрофия небных миндалин), по сравнению с группой пациентов, получавших плацебо [38].

Таким образом, Полиоксидоний® (азоксимера бромид), обладающий многофакторным действием, не только иммуномодулирующим (в том числе и интерферониндуцирующим), но детоксицирующим и антиоксидантным эффектами, можно отнести к препаратам выбора для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний органов дыхания при его назначении одновременно с этиотропной терапией. Препарат хорошо изучен, доказаны его высокая эффективность и безопасность, оптимальна продолжительность курса введения. Для реабилитации и профилактики инфекционных заболеваний препарат можно использовать в виде монотерапии. Интересные результаты достигнуты при сублингвальном и интраназальном использовании иммуномодулятора, что расширяет наши представления о возможностях регуляции местного иммунитета и позволяет использовать препарат для предсезонной профилактики острых респираторных инфекций у детей и взрослых.

Для профилактики и лечения острых респираторных инфекций, особенно у лиц с аллергическими болезнями, вторичным иммунодефицитом, хроническими инфекциями ЛОР-органов, эффективно назначение препарата в таблетках по 12 мг 2 раза в день ежедневно в течение 10 дней (с 12 лет), а также интраназально или сублингвально в виде раствора лиофилизата в суточной дозе 0,15 мг/кг ежедневно в течение 5–10 дней (с 6-месячного возраста) и в свечах по 1 суппозиторию через день 10–15 суппозиториями (с 6 лет).

Литература/References

- Учайкин В.Ф. Эволюция патогенеза инфекционных болезней. Детские инфекции. 2012; 11 (4): 4–8. / Uchaykin V.F. Evolyutsiya patogeneza infektsionnykh bolezney. Detskie infektsii. 2012; 11 (4): 4–8. [in Russian]
- Крыжановский Г.Н. Некоторые общепатологические и биологические категории: здоровье, болезнь, гомеостаз, саногенез, адаптация, иммунитет. Новые подходы и определения. Патол. физиология и эксперим. терапия. 2004; 3: 3–7. / Kryzhanovskiy G.N. Nekotorye obshchepatologicheskie i biologicheskie kategorii: zdorov'e, bolezni, gomeostaz, sanogenez, adaptatsiya, immunitet. Novye podkhody i opredeleniya. Patol. fiziologiya i eksperim. terapiya. 2004; 3: 3–7. [in Russian]
- Beceiro A, Tomás M, Bou G. Antimicrobial Resistance and Virulence: a Successful or Deleterious Association in the Bacterial World? Clin Microbiol Rev 2013; 26 (2): 185–230.
- Masihi K, Noel. Immunomodulators in infectious diseases: panoply of possibilities. Inter Immunopharm 2000; 22 (12): 1083–91.
- Караулов А.В., Калужин О.В. Иммуноterapia инфекционных болезней: проблемы и перспективы. Терапевт. арх. 2013; 85 (11): 100–8. / Karaulov A.V., Kalyuzhin O.V. Immunoterapiya infektsionnykh bolezney: problemy i perspektivy. Terapevt. arkh. 2013; 85 (11): 100–8. [in Russian]
- National Research Council. Treating Infectious Diseases in a Microbial World: Report of Two Workshops on Novel Antimicrobial Therapeutics. Washington: DC: The National Academies Press, 2006. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK19846/>
- Лусс Л.В., Некрасов А.В., Пучкова Н.Г. и др. Роль иммуномодулирующей терапии в общеклинической практике. Иммунология. 2000; 5: 34–8. / Luss L.V., Nekrasov A.V., Puchkova N.G. i dr. Rol' immunomoduliruyushchey terapii v obshcheklinicheskoy praktike. Immunologiya. 2000; 5: 34–8. [in Russian]
- Семенов Б.Ф., Зверев В.В., Клименко С.М. Гипотеза о связи так называемых неинфекционных заболеваний с инфекционными возбудителями. Новости вакцинопрофилактики. Вакцинация. 2004; 4 (34): 3–4. / Semenov B.F., Zverev V.V., Klimenko S.M. Gipoteza o svyazi tak nazyvayemykh neinfektsionnykh zabolovaniy s infektsionnymi vzbuditel'yami. Novosti vaksinoprofilaktiki. Vaksinatziya. 2004; 4 (34): 3–4. [in Russian]
- Waldmann TA. Immunotherapy: past, present and future. Nat Med 2003; 9 (3): 269–77.
- Хайтов Р.М., Пинегин Б.В. Современные иммуномодуляторы: классификация, механизм действия. Рос. аллергол. журн. 2005; 4: 30–43. / Khaitov R.M., Pinegin B.V. Sovremennyye immunomodulyatory: klassifikatsiya, mekhanizm deystviya. Ros. allergol. zhurn. 2005; 4: 30–43. [in Russian]
- Юшков В.В. Качественная информация рациональному использованию иммунокорректоров. Вестн. УМАН. 2011; 2–2 (35): 76–7. / Yushkov V.V. Kachestvennaya informatsiya ratsional'nomu ispol'zovaniyu immunokorrektorov. Vestn. UMAN. 2011; 2–2 (35): 76–7. [in Russian]
- Караулов А.В., Сокурено С.И., Бармотин Г.В. Принципы иммунотерапии и иммунореабилитации рецидивирующих респираторных заболеваний. Лечащий врач. 2000; 1: 44–5. / Karaulov A.V., Sokurenko S.I., Barmotin G.V. Printsipy immunoterapii i immunoreabilitatsii retsidiviruyushchikh respiratornykh zabolovaniy. Lechashchiy vrach. 2000; 1: 44–5. [in Russian]
- Иммуноterapia: руководство для врачей. Под ред. Р.М.Хайтова, Р.И.Атауллаханова. М: ГЭОТАР-Медиа, 2011; с. 669. / Immunoterapiya: rukovodstvo dlya vrachev. Pod red. R.M.Khaitova, R.I.Ataullakhanova. M.: GEOTAR-Media, 2011; s. 669. [in Russian]
- Полиоксидоний в клинической практике. Под ред. А.В.Караулова. М: ГЭОТАР-Медиа, 2008; с. 135. / Polioksidoniy v klinicheskoy praktike. Pod red. A.V.Karaulova. M.: GEOTAR-Media, 2008; s. 135. [in Russian]
- Булгакова В.А., Балаболкин И.И. Иммунофармакотерпия детей с аллергическими болезнями. Педиатр. фармакология. 2006; 3 (5): 22–9. / Bulgakova V.A., Balabolkin I.I. Immunofarmakoterpiya detey s allergicheskimi boleznyami. Pediatr. farmakologiya. 2006; 3 (5): 22–9. [in Russian]
- Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Под ред. А.Г.Чучалина, В.В.Яснецова. Библиотека Российского национального конгресса Человек и лекарство. Вып. XVII. Изд. 17-е, перераб. и доп. М: Видокс, 2016; с. 1045. / Federal'noe rukovodstvo po ispol'zovaniyu lekarstvennykh sredstv (formulyarnaya sistema). Pod red. A.G.Chuchalina, V.V.Yasnetsova. Biblioteka Rossiyskogo natsional'nogo kongressa Chelovek i lekarstvo. Vyp. XVII. Izd. 17-e, pererab. i dop. M.: Vidoks, 2016; s. 1045 [in Russian]
- Чучалин А.Г. Пневмония: актуальная проблема XXI века. Терапевт. арх. 2016; 88 (3): 4–12. / Chuchalin A.G. Pnevmonii: aktual'naya problema XXI veka. Terapevt. arkh. 2016; 88 (3): 4–12. [in Russian]
- Покровский В.И., Брико Н.И. Инфекционные болезни в эпоху глобализации. Вестн. РАМН. 2010; 11: 6–11. / Pokrovskiy V.I., Briko N.I. Infektsionnye bolezni v epokhu globalizatsii. Vestn. RAMN. 2010; 11: 6–11. [in Russian]
- Bisgaard H, Hermansen MN, Bonnelykke K et al. Association of bacteria and viruses with wheezy episodes in young children: prospective birth cohort study. BMJ 2010; 341: 4978.
- Булгакова В.А., Балаболкин И.И., Сенцова Т.Б. Значение вирусной инфекции при аллергических болезнях у детей и подростков. В кн.: Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. М., 2006; с. 106–15. / Bulgakova V.A., Balabolkin I.I., Sentsova T.B. Znachenie virusnoy infektsii pri allergicheskikh boleznyakh u detey i podrostkov. V kn.: Pul'monologiya detskogo vozrasta: problemy i resheniya. M., 2006; s. 106–15. [in Russian]
- Баранов А.А., Таточенко В.К., Намазова-Баранова Л.С. Достижения и проблемы иммунопрофилактики. Вестн. РАМН. 2011; 6: 21–6. / Baranov A.A., Tatochenko V.K., Namazova-Baranova L.S. Dostizheniya i problemy immunoprofilaktiki. Vestn. RAMN. 2011; 6: 21–6. [in Russian]
- Bulgakova V, Balabolkin I. The role of influenza vaccination for the control of bronchial asthma in children. European Journal of Pediatrics 2016; 175: 354–5.
- Костинов М.П., Чучалин А.Г., Коровкина Е.С. Инновационная вакцина против пневмококковой инфекции в профилактике обострений хронических заболеваний у взрослых. Здравоохранение РФ. 2015; 59 (5): 49–53. / Kostinov M.P., Chuchalin A.G., Korovkina E.S. Innovatsionnaya vaksina protiv pnevmokokkovoy infektsii v profilaktike obostreniy khronicheskikh zabolovaniy u vzroslykh. Zdravookhraneniye RF. 2015; 59 (5): 49–53. [in Russian]
- Булгакова В.А., Балаболкин И.И., Сенцова Т.Б. и др. Применение топических иммунотропных препаратов при интеркуррентных инфекциях у детей с аллергической патологией. Педиатр. фармакология. 2006; 3 (4): 56–62. / Bulgakova V.A., Balabolkin I.I., Sentsova T.B. i dr. Primeneniye topicheskikh immunotropnykh preparatov pri interkurrentnykh infektsiyakh u detey s allergicheskoy patologiyey. Pediatr. farmakologiya. 2006; 3 (4): 56–62. [in Russian]
- Михайленко А.А., Макаренко О.С., Самошин О.А., Сизякова Р.И. Профилактика гриппа и ОРЗ с помощью сублингвального применения Полиоксидония. Иммунология. 2005; 4: 214–7. / Mikhaylenko A.A., Makarenko O.S., Samoshin O.A., Szyakova R.I. Profilaktika grippa i ORZ s pomoshch'yu sublingval'nogo primeneniya Polioksidoniya. Immunologiya. 2005; 4: 214–7. [in Russian]
- Скачков М.В. Безопасность и эффективность Полиоксидония для профилактики ОРЗ у длительно и часто болеющих пациентов. Врач. 2007; 12: 43–6. / Skachkov M.V. Bezopasnost' i effektivnost' Polioksidoniya dlya profilaktiki ORZ u dlitel'no i chasto boleyushchikh patsientov. Vrach. 2007; 12: 43–6. [in Russian]
- Колбин А.С., Харчев А.В. Применение иммуностимуляторов при острых инфекциях дыхательных путей у детей. Зарубежный опыт – взгляд с позиций доказательной медицины. Педиатр. фармакология. 2007; 4 (3): 26–34. / Kolbin A.S., Kharchev A.V. Primeneniye immunostimulyatorov pri ostrykh infektsiyakh dykhatel'nykh putey u detey. Zarubezhnyy opyt – vzglyad s pozitsiy dokazatel'noy meditsiny. Pediatr. farmakologiya. 2007; 4 (3): 26–34. [in Russian]
- Джалилов Х.М.Н., Царуева Т.В., Саидов М.С. и др. Полиоксидоний в комплексной терапии больных пожилого и старческого возраста с хроническим бактериальным простатитом. Клини. геронтология. 2014; 20 (3–4): 26–9. / Dzhaliilov Kh.M.N., Tsarueva T.V., Saidov M.S. i dr. Polioksidoniy v kompleksnoy terapii bol'nykh pozhilogoy i starcheskogo vozrasta s khronicheskim bakterial'nym prostatitom. Klin. gerontologiya. 2014; 20 (3–4): 26–9. [in Russian]
- Вавилова В.П., Чернюк О.С., Караульнова Т.А., Тарасов Н.И. Новые пути влияния на местные факторы защиты у детей с патологией лимфоглоточного кольца. Лечащий врач. 2011; 6: 99–102. / Vavilova V.P., Chernyuk O.S., Karaul'nova T.A., Tarasov N.I. Novyye puti vliyaniya na mestnye faktory zashchity u detey s patologiyey limfoglotochnogo kol'tsa. Lechashchiy vrach. 2011; 6: 99–102. [in Russian]
- Караулов А.В., Самойлова Н.М., Кокушкова Д.В. Исследование изменений апоптоза лимфоцитов и гранулоцитов периферической крови у пациентов с хроническим обструктивным бронхитом на фоне комплексной терапии с включением Полиоксидония. Иммунология 2007; 2: 93–5. / Karaulov A.V., Samoylova N.M., Kokushkova D.V. Issledovanie izmeneniy apoptoza limfotsitov i granulotsitov perifericheskoy krovi u patsientov s khronicheskim obstruktivnym bronkhitom na фоне комплексной терапии с включением Полиоксидония. Иммунология 2007; 2: 93–5. / Karaulov A.V., Samoylova N.M., Kokushkova D.V. Issledovanie izmeneniy apoptoza limfotsitov i granulotsitov perifericheskoy krovi u patsientov s khronicheskim obstruktivnym bronkhitom na фоне

- kompleksnoy terapii s vklucheniem Polioksidoniya. Immunologiya 2007; 2: 93–5. [in Russian]
31. Моисеева Е.Л., Соловьев К.И., Грищенко Г.В. Опыт клинического применения Полиоксидония в комплексной терапии заболеваний органов дыхания. Signatura, 2006; 1: 3–13. / Moiseeva E.L., Solov'ev K.I., Grishenkov G.V. Opyt klinicheskogo primeneniya Polioksidoniya v kompleksnoy terapii zabolevaniy organov dykhaniya. Signatura, 2006; 1: 3–13. [in Russian]
 32. Лопатина В.А., Ширшев С.В. Использование Полиоксидония для коррекции иммунной системы при бронхообструктивном синдроме у детей. Иммунология. 2006; 27 (4): 241–5. / Lopatina V.A., Shirshov S.V. Ispol'zovanie Polioksidoniya dlya korrektsii immunnoy sistemy pri bronkhooobstruktivnom sindrome u detey. Immunologiya. 2006; 27 (4): 241–5. [in Russian]
 33. Мавзютова Г.А., Мухамадиева Л.Р., Фазлыева Р.М. и др. Рациональная иммунокоррекция в комплексной терапии внебольничной пневмонии. Мед. совет. 2015; 16: 68–73. / Mavzyutova G.A., Mukhamadieva L.R., Fazlyeva R.M. i dr. Ratsional'naya immunokorreksiya v kompleksnoy terapii vnebol'nichnoy pnevmonii. Med. sovet. 2015; 16: 68–73. [in Russian]
 34. Булгакова В.А. Иммуномодуляторы для профилактики и лечения острых респираторных инфекций: эффективность азоксимера бромид. Терапевт. арх. 2014; 86 (12): 92–7. / Bulgakova V.A. Immunomodulatory dlya profilaktiki i lecheniya ostrykh respiratornykh infektsiy; effektivnost' azoksimera bromida. Terapevt. arkh. 2014; 86 (12): 92–7. [in Russian]
 35. Серебrenникова С.Н., Семинский И.Ж., Клименков И.В., Семенов Н.В. Роль азоксимера бромид в механизмах регуляции клеточных реакций в очаге микробного воспаления. Бюл. Восточно-Сибирского науч. центра Сибирского отделения РАМН. 2012; 3–2 (85): 312–5. / Серебrenникова С.Н., Семинский И.Ж., Клименков И.В., Семенов Н.В. Роль азоксимера бромид в механизмах регуляции клеточных реакций в очаге микробного воспаления. Бюл. Восточно-Сибирского науч. центра Сибирского отделения РАМН. 2012; 3–2 (85): 312–5. [in Russian]
 36. Булгакова В.А., Балаболкин И.И., Ларькова И.А., Седова М.С. Комбинированная иммунотерапия у детей с атопической бронхальной астмой и частыми острыми респираторными инфекциями. Вopr. соврем. педиатрии. 2008; 7 (3): 123–4. / Bulgakova V.A., Balabolkin I.I., Lar'kova I.A., Sedova M.S. Kombinirovannaya immunoterapiya u detey s atopicheskoy bronkhial'noy astmoy i chastymi ostrymi respiratornymi infektsiyami. Vopr. sovrem. pediatrii. 2008; 7 (3): 123–4. [in Russian]
 37. Сафина А.И. Использование препарата Полиоксидоний в комплексной терапии пиелонефрита у детей. Нefрология и диализ. 2005; 7 (4): 468–73. / Safina A.I. Ispol'zovanie preparata Polioksidoniy v kompleksnoy terapii pielonefrita u detey. Nefrologiya i dializ. 2005; 7 (4): 468–73. [in Russian]
 38. Харламова Ф.С., Учайкин В.Ф., Кузьменко Л.В. и др. Опыт применения иммуномодулятора Полиоксидоний для лечения ОРВИ у детей. Эффективная фармакотерапия. 2013; 13: 12–21. / Kharlamova F.S., Uchaykin V.F., Kuz'menko L.V. i dr. Opyt primeneniya immunomodulyatora Polioksidoniy dlya lecheniya ORI u detey. Effektivnaya farmakoterapiya. 2013; 13: 12–21. [in Russian]
 39. Морозова С.В. Применение иммунокорректирующего препарата Полиоксидоний при острой инфекционно-воспалительной патологии ЛОР-органов. РМЖ 2010; 18 (24): 1453–6. / Morozova S.V. Primenenie immunokorrigiruyushchego preparata Polioksidoniy pri ostroy infektsionno-vospalitel'noy patologii LOR-organov. RMZh 2010; 18 (24): 1453–6. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Булгакова Виля Ахтямовна – д-р мед. наук, глав. науч. сотр. отд. прогнозирования и планирования научных исследований ФГАУ НЦЗД. E-mail: bulgakova@nczd.ru

Балаболкин Иван Иванович – д-р мед. наук, проф., чл.-кор. РАН, глав. науч. сотр. отд-ния пульмонологии и аллергологии ФГАУ НЦЗД

Игнатова Анна Сергеевна – врач-пульмонолог отд-ния пульмонологии и аллергологии ФГАУ НЦЗД

Эффективность и безопасность препарата Момат Рино (мометазона фууроат в виде спрея назального дозированного) у взрослых пациентов с круглогодичным аллергическим ринитом: результаты рандомизированного открытого мультицентрового клинического исследования

Н.М.Ненашева¹, Н.И.Ильина², Н.Г.Бердникова³

¹ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России. 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1;

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

³ФГБОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Интраназальные кортикостероиды являются наиболее эффективными препаратами в отношении назальных симптомов аллергического ринита (АР) и рекомендованы в качестве терапии 1-й линии сезонного и круглогодичного АР (КАР) средней и тяжелой степени тяжести. Целью настоящего исследования являлась оценка эффективности, безопасности и переносимости препарата Момат Рино (спрей назальный дозированный) производства «Гленмарк Фармасьютикалз Лтд.» (Индия) в сравнении с оригинальным мометазона фууроатом (спрей назальный дозированный) у взрослых пациентов с КАР. 120 пациентов 18–65 лет с установленным диагнозом КАР, анамнезом заболевания не менее 2 лет были рандомизированы в открытое в параллельных группах многоцентровое клиническое исследование, проведенное в 6 клинических центрах Российской Федерации в период с 15.10.2013 по 29.07.2014. В результате лечения была показана хорошая клиническая эффективность исследуемого препарата Момат Рино (спрей назальный дозированный), сопоставимая с оригинальным мометазона фууроатом (спрей назальный дозированный). Оба варианта терапии обеспечили выраженное снижение суммарной оценки тяжести назальных симптомов к концу лечебного периода (через 4 нед терапии): 1,97±2,49 в контрольной группе, получавшей оригинальный мометазона фууроат (спрей назальный дозированный) и 1,64±2,18 в основной группе, получавшей исследуемый препарат Момат Рино. Оба препарата привели к выраженному снижению суммарной оценки тяжести неназальных симптомов через 4 нед терапии: 0,70±2,05 в контрольной группе и 0,40±1,06 – в основной (Момат Рино). Статистически значимых различий между группами не выявлено. По окончании терапии 52 (86,7%) пациента группы, лечившихся препаратом Момат Рино, оценили терапию «очень хорошо» и «отлично». Врачи-исследователи оценили терапию в группе препарата Момат Рино на «очень хорошо» и «отлично» также у 52 (86,7%) пациентов. Изучаемые препараты показали высокую безопасность и хорошую переносимость. Таким образом, результаты исследования доказали, что исследуемый препарат Момат Рино (спрей назальный дозированный) производства «Гленмарк Фармасьютикалз Лтд.» (Индия) обладает не меньшей эффективностью и безопасностью, чем оригинальный мометазона фууроат (спрей назальный дозированный).

Ключевые слова: круглогодичный аллергический ринит, мометазон назальный спрей.

✉ 1444031@gmail.com

Для цитирования: Ненашева Н.М., Ильина Н.И., Бердникова Н.Г. Эффективность и безопасность препарата Момат Рино (мометазона фууроат в виде спрея назального дозированного) у взрослых пациентов с круглогодичным аллергическим ринитом: результаты рандомизированного открытого мультицентрового клинического исследования. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (11): 102–109.

Efficacy and safety of Momate Rhino (mometasone furoate nasal spray in the form of a metered) in adult patients with perennial allergic rhinitis: a randomized multicentre open clinical study

N.M.Nenasheva¹, N.I.Ilina², N.G.Berdnikova³

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

²Institute of Immunology. 115478, Russian Federation, Moscow, Kashirskoe sh., d. 24, str. 2;

³I.M.Sechenov First Moscow Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaja, d. 8, str. 2

Intranasal glucocorticosteroids, having high efficacy with respect to nasal symptoms, are recommended as a 1-st line treatment in patients with moderate-severe seasonal and perennial allergic rhinitis. The aim of the present study is assessment of efficacy, safety and tolerability of Momate Rhino (dosing nasal spray) manufactured by "Glenmark Pharmaceuticals Ltd." (India) in comparison with original mometasone furoate (dosing nasal spray) in adult patients with perennial allergic rhinitis. 120 patients, 18–65 years old, diagnosed with perennial allergic rhinitis, with medical history not less than 2 years, were randomized in open multicentre clinical study in parallel groups, conducted in 6 clinical centers of the Russian Federation during the period from 15.10.2013 till 29.07.2014. The tested pharmaceutical product Momate Rhino (dosing nasal spray) showed good clinical efficacy, compared to original mometasone furoate (dosing nasal spray). Both variants of therapy guaranteed evident decrease of overall estimate of nasal symptoms severity by the end of treatment period (after 4 weeks of therapy): 1.97±2.49 in control group, receiving original mometasone furoate (dosing nasal spray) and 1.64±2.18 in basic group, receiving the tested pharmaceutical product Momate Rhino. Both products caused evident decrease of nasal symptoms overall estimate after 4 weeks of therapy: 0.70±2.05 in control group and 0.40±1.06 in basic group (Momate Rhino). No statistically significant differences between the groups were found out. Upon completion of therapy, 52 (86.7%) patients of the group, treated with Momate Rhino, estimated the therapy as "very good" and "excellent". Medical researchers estimated therapy in Momate Rhino group as "very good" and "excellent" in 52 (86.7%) patients, as well. The tested pharmaceutical products showed high safety and good tolerance. Thereby, the research results proved that the tested pharmaceutical product Momate Rhino, dosing nasal spray, produced by "Glenmark Pharmaceuticals Ltd." (India) has, at least, equal efficacy and safety in comparison with original mometasone furoate (dosing nasal spray).

Key words: perennial allergic rhinitis, mometasone nasal spray.

✉ 1444031@gmail.com

For citation: Nenasheva N.M., Ilina N.I., Berdnikova N.G. Efficacy and safety of Momate Rhino (mometasone furoate nasal spray in the form of a metered) in adult patients with perennial allergic rhinitis: a randomized multicentre open clinical study. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (11): 102–109.

Аллергический ринит (АР) – самое распространенное аллергическое заболевание, которое встречается повсеместно и поражает от 15 до 40% лиц всех возрастов [1]. Распространенность АР в нашей стране варьирует в разных регионах от 12 до 24% [2]. АР не относится к числу тяжелых заболеваний, однако является причиной суще-

ственного снижения качества жизни больных, нарушения сна, ограничений в обучении и профессиональной деятельности. Кроме этого, важность проблемы АР обусловлена его тесной связью с такими заболеваниями, как бронхиальная астма, острый и хронический риносинусит, аллергический конъюнктивит, экссудативный средний отит [1].

Таблица 1. Шкала определения тяжести симптомов (TNSS, TNNSS)

Баллы	Тяжесть симптомов	Определение выраженности симптомов
0	Отсутствуют	Отсутствие симптомов
1	Легкие	Симптомы присутствуют, но легко переносятся, беспокоят минимально
2	Средние	Симптомы беспокоят явно, но переносятся
3	Тяжелые	Симптомы выражены значительно, мешают и переносятся с трудом

В зависимости от этиологического триггера выделяют следующие формы АР:

- Сезонный АР (САР) возникает при сенсибилизации к пыльцевым и грибковым аллергенам: пыльце деревьев, злаковых и сорных трав, спорам грибов *Cladosporium*, *Penicillium*, *Alternaria*, *Aspergill* и др.
- Круглогодичный АР (КАР) развивается у пациентов с сенсибилизацией к аллергенам клещей домашней пыли, библиотечной пыли, эпидермальным аллергенам животных и птиц, инсектным аллергенам, аллергенам плесневых грибов, пищевых продуктов и лекарственных препаратов при постоянном их приеме, профессиональным аллергенам.

Помимо этиологической классификации, по-прежнему широко используемой в реальной клинической практике, АР разделяют:

- по характеру течения на 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);
- по тяжести течения: легкой степени тяжести АР (у пациента имеются лишь незначительные клинические проявления болезни, не нарушающие дневную активность и сон); средней/тяжелой степени тяжести АР (симптомы нарушают сон пациента, работоспособность, учебный процесс, занятия спортом);
- по стадии течения АР может быть в стадии обострения и стадии ремиссии [1].

Фармакотерапия АР включает применение антигистаминных препаратов, как оральных, так и интраназальных; интраназальных глюкокортикостероидов (ИнГКС); антилейкотриеновых препаратов; деконгестантов – в случае выраженной назальной обструкции; а также комбинированных препаратов ИнГКС и топического антигистаминного средства.

Как известно, ИнГКС наиболее эффективны в отношении симптомов АР, что обусловлено их выраженным ингибирующим эффектом в отношении эозинофильного воспаления в назальной слизистой. ИнГКС, обладающие высокой эффективностью в отношении назальных симптомов, рекомендованы в качестве терапии 1-й линии САР и КАР средней и тяжелой степени тяжести. Один из наиболее известных представителей этого класса препаратов, мометазона фуруат, представляет собой высокоактивный синтетический 1,7-гетероциклический глюкокортикостероид (ГКС) местного действия, изначально разработанный как средство для лечения дерматологических заболеваний. Позднее было установлено, что данный препарат в форме водного назального спрея эффективен при АР, неаллергическом рините, назальном полипозе, гипертрофии аденоидов и неосложненном риносинусите [3]. Мометазона фуруат обладает высоким сродством к глюкокортикоидному рецептору и высоколипофильными свойствами, которые объясняют его минимальную системную всасываемость и продолжительное действие в назальной слизистой [4].

Данная статья представляет результаты клинического исследования эффективности, безопасности и переносимости препарата Момат Рино (спрей назальный дозированный) производства «Гленмарк Фармасьютикалз Лтд.» (Индия) и оригинального мометазона фуруата (спрей назальный дозированный) у пациентов с КАР. Сравнимые препараты имеют одинаковую лекарственную форму и до-

зировку – 50 мкг в дозе, содержат действующее вещество мометазона фуруат.

Методы

Цель, дизайн исследования, критерии включения и характеристика пациентов

Основной целью исследования являлась оценка эффективности препарата Момат Рино (спрей назальный дозированный) производства «Гленмарк Фармасьютикалз Лтд.» (Индия) и оригинального мометазона фуруата (спрей назальный дозированный) у взрослых пациентов с КАР.

Дополнительной целью исследования была оценка безопасности и переносимости препарата Момат Рино (спрей назальный дозированный) производства «Гленмарк Фармасьютикалз Лтд.» (Индия) и оригинального мометазона фуруата (спрей назальный дозированный) у пациентов с КАР.

Основная задача данного исследования заключалась в том, чтобы доказать не меньшую эффективность препарата Момат Рино (спрей назальный дозированный) в сравнении с оригинальным мометазона фуруатом (спрей назальный дозированный) у пациентов с КАР.

Открытое рандомизированное сравнительное проводимое в параллельных группах многоцентровое исследование III фазы выполнялось в 6 клинических центрах Российской Федерации в период с 15.10.2013 по 29.07.2014 (список центров в конце статьи).

Исследование проводили у взрослых пациентов (18–65 лет) уже имеющих установленный диагноз КАР с анамнезом заболевания не менее 2 лет и положительными результатами кожных тестов либо определения специфических иммуноглобулинов Е к бытовым аллергенам, выполненным в течение 12 мес (1 года) до визита скрининга.

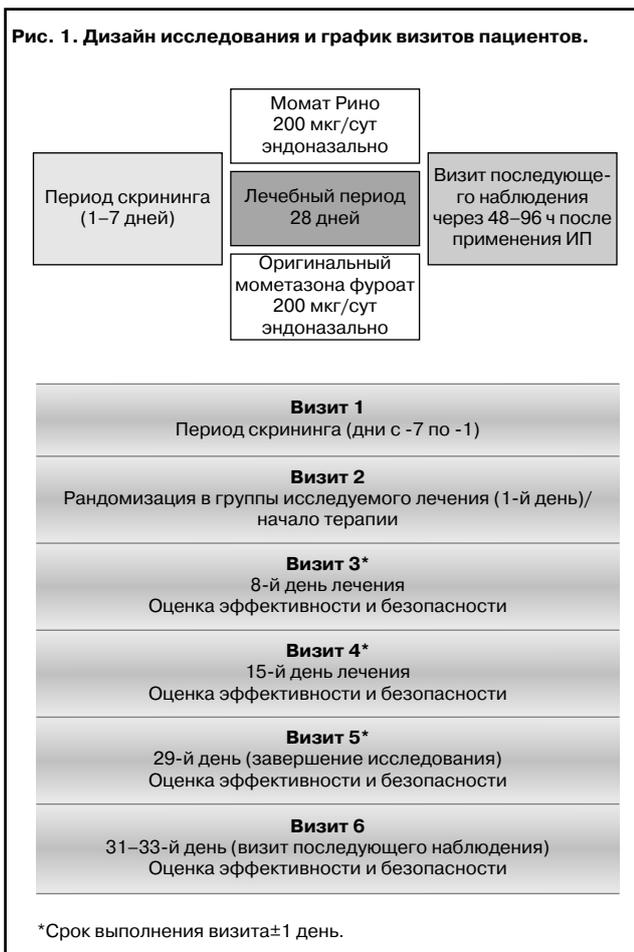
Критерии включения, помимо возраста, установленного диагноза КАР и подписанного информированного согласия, требовали наличия назальных симптомов КАР (заложенность носа, ринорея, зуд в носу, чиханье): сумма баллов по шкале TNSS (Total Nasal Symptom Score – Общая шкала назальных симптомов) не менее 6; заложенность носа – не менее 2 (табл. 1).

В исследование не включались беременные, пациентки с неадекватной контрацепцией, пациенты, получающие лечение системными ГКС, ингибиторами моноаминоксидазы, антигистаминными и сосудосуживающими препаратами, а также пациенты с тяжелой персистирующей бронхиальной астмой, требующей постоянного применения высоких доз ингаляционных ГКС или оральных ГКС, пациенты с другими, кроме АР, заболеваниями полости носа и/или околоносовых пазух, а также больные с любыми тяжелыми сопутствующими заболеваниями.

Пациенты могли получать специфическую иммунотерапию аллергенами при условии приема стабильной поддерживающей дозы в течение 6 мес до начала исследования и продолжения приема той же дозы в период исследования.

На рис. 1 представлены дизайн исследования и периодичность обследования пациентов (график визитов).

Всего в исследование были включены 120 пациентов, которые после окончания скринингового периода случайным образом (компьютерным методом генерации случайных чисел) были рандомизированы в две лечебные группы по 60 пациентов в каждой:



- 1-я группа (исследуемый препарат) – Момат Рино спрей назальный дозированный («Гленмарк Фармасьютикалз Лтд.», Индия). Одна доза составляла 2 инсуффляции в каждую ноздрию 1 раз в сутки с интервалом между применениями 24 ч (суточная доза мометазона фуруоата составила 200 мкг) в течение 4 нед.
 - 2-я группа (препарат сравнения) – оригинальный мометазона фуруоат спрей назальный дозированный. Одна доза составляла 2 инсуффляции в каждую ноздрию 1 раз в сутки с интервалом между применениями 24 ч (суточная доза мометазона фуруоата составила 200 мкг) в течение 4 нед.
- Согласно протоколу исследования, оценка эффективности и безопасности проводилась на 8, 15 и 29-й дни лечения, а также спустя 2–4 дня после окончания лечебного периода.

Методы оценки эффективности и безопасности

Критериями эффективности являлась оценка влияния терапии исследуемым препаратом и препаратом сравнения на назальные и неназальные симптомы КАР, которая проводилась по шкалам TNSS, TNNSS (Total Non-Nasal Symptom Score – Общая шкала неназальных симптомов), а также по общей оценке эффективности лечения пациентом и врачом-исследователем.

Основные параметры оценки эффективности:

- Выраженность назальных симптомов КАР (заложенность носа, ринорея, зуд в носу, чиханье), оцененная пациентом по 4-балльной рейтинговой шкале TNSS (см. табл. 1) через 28 дней применения исследуемых препаратов по сравнению с исходным значением.

Дополнительные параметры оценки эффективности:

- Выраженность неназальных (зуд/чувство жжения в области глаз, слезотечение, покраснение глаз, зуд в области ушей или неба) симптомов КАР, оцененная пациентом по 4-балльной рейтинговой шкале TNNSS

(см. табл. 1) через 28 дней применения исследуемых препаратов по сравнению с исходным значением.

- Динамика выраженности назальных симптомов КАР (заложенность носа, ринорея, зуд в носу, чиханье), оцененная пациентом по 4-балльной рейтинговой шкале TNSS в каждый день применения исследуемых препаратов, по сравнению с исходным уровнем.
- Общая эффективность терапии, оцененная пациентом, через 28 дней применения сравниваемых препаратов.
- Общая эффективность терапии, оцененная врачом-исследователем, через 28 дней применения сравниваемых препаратов.
- Улучшение субъективного состояния пациента по опроснику качества жизни для пациента, страдающего риноконъюнктивитом RQLQ (Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire).

Первичной конечной точкой эффективности являлось среднее изменение суммы баллов по шкале TNSS (заложенность носа, ринорея, зуд в носу, чиханье) после 28 дней применения исследуемого препарата и препарата сравнения по сравнению с исходным значением. Вторичными точками являлись улучшение субъективного состояния пациента по вопроснику RQLQ и улучшение по шкале общей оценки эффективности согласно мнению пациента и врача-исследователя.

Назальные и неназальные симптомы оценивались пациентами утром и вечером.

Оценка утреннего балла начиналась в 1-й день исследования (перед первым применением препарата), производилась каждое утро непосредственно перед очередным утренним применением исследуемых препаратов, заканчивалась утром в 28-й день исследования.

Оценка вечернего балла начиналась вечером в 1-й день исследования, производилась каждый вечер и заканчивалась вечером 28-го дня исследования.

Первичная конечная точка оценивалась на основании ретроспективной шкалы (оценка пациентом выраженности симптомов за последние 12 ч). Сумма баллов по шкале TNSS после 28 дней лечения рассчитывалась как сумма утреннего и вечернего общего балла по шкале TNSS на 28-й день терапии. Исходным значением считалось среднее значение между суммарными баллами (утро + вечер) шкалы, полученными в дни -7, -6, -5, -4, -3, -2 и -1 скринингового периода.

Было также проанализировано среднее изменение суммы баллов по шкале TNSS, заполняемой на текущий момент времени (аналогично ретроспективной шкале).

Расчет суммы баллов, оценка утреннего и вечернего баллов и анализ по шкале TNNSS происходили аналогично шкале TNSS. Результаты были представлены для ретроспективной и текущей оценки.

Критерии оценки безопасности

Оценка безопасности лечения проводилась на основании регистрации нежелательных явлений (НЯ) путем анализа жалоб и субъективных симптомов, анализа клинически значимых изменений лабораторных показателей, а также выраженности этих изменений. Кроме этого, оценивалась общая переносимость лечения – по оценке пациента и врача.

Для оценки безопасности проводили общее физикальное обследование пациента с измерением артериального давления и частоты сердечных сокращений, исследовали биохимический анализ крови, клинический анализ крови и мочи, электрокардиограмму, проводили осмотр полости носа врачом-оториноларингологом во время каждого визита пациента в клинику.

Все пациенты были проинструктированы о правилах и порядке использования флакона с дозирующим устрой-

Таблица 2. Базальная характеристика включенных в исследование пациентов с КАР

Группа	Соотношение м/ж	Средний возраст, лет	Средняя масса тела, кг	Средний рост, лет	TNSS ^Σ , баллы	TNNSS ^Σ , баллы	RQLQs, баллы
1-я группа (Момат Рино)	20/40	35,3±12,7	79,8±11,9	169,2±7,9	17,33±4,87	11,37±6,98	3,36±1,28
2-я группа (оригинальный мометазона фураат)	22/38	36,9±12,3	73,1±14	170,4±9,2	17,16±4,79	12±6,91	3,36±1,24
Доверительный интервал для разности средних значений в группах (p=0,05)	-	-2,44–6,09	-2,44–6,95	-1,88–4,31	-1,57–1,91	-1,82–3,08	-0,45–0,45

Примечание. TNSS^Σ – среднее значение по выборке, включающей утренние и вечерние назальные симптомы; TNNSS^Σ – среднее значение по выборке, включающей утренние и вечерние неназальные симптомы; RQLQs – шкала RQLQ – средний балл по всем доменам (28 вопросов).

Таблица 3. Среднее изменение суммы баллов по шкале TNSS (заложенность носа, ринорея, зуд в носу, чиханье) через 28 дней применения исследуемого препарата и препарата сравнения по сравнению с исходным значением

		1-я группа (Момат Рино)			2-я группа (оригинальный мометазона фураат)			Значение p (t-критерий Стьюдента)
		скрининг	визит 5	разница	скрининг	визит 5	разница	
TNSS	Утро	17,51±4,77	2,44±2,66	15,07±5,33	17,46±4,67	2,98±3,30	14,48±5,77	0,039
	Вечер	17,44±4,66	1,23±2,61	16,5±5,76	16,68±5,04	1,46±2,63	15,74±6,34	0,13
	Σ	17,33±4,87	1,64±2,18	15,69±5,26	17,16±4,79	1,97±2,49	15,19±5,5	0,052

Таблица 4. Среднее изменение суммы баллов по шкале TNNSS (зуд/чувство жжения в области глаз, слезотечение, покраснение глаз, зуд в области ушей или неба) через 28 дней применения исследуемого препарата и препарата сравнения по сравнению с исходным значением

		1-я группа (Момат Рино)			2-я группа (оригинальный мометазона фураат)			Значение p (t-критерий Стьюдента)
		скрининг	визит 5	разница	скрининг	визит 5	разница	
TNSS	Утро	11,61±6,91	0,64±1,73	10,98±7,44	12,04±6,93	1,12±2,82	10,92±5,77	0,074
	Вечер	11,31±7,07	0,24±0,72	11,06±8,37	11,96±7,03	0,44±1,98	11,91±7,99	0,118
	Σ	11,37±6,98	0,40±1,06	10,97±7,28	12,00±6,91	0,70±2,05	11,30±0,94	0,015

Таблица 5. Качество жизни по шкале RQLQs через 28 дней применения исследуемых препаратов по сравнению с исходным значением

	1-я группа (Момат Рино)			2-я группа (оригинальный мометазона фураат)			Значение p (t-критерий Стьюдента)
	скрининг	визит 5	разница	скрининг	визит 5	разница	
Качество жизни (RQLQs)	3,36±1,28	0,66±0,56	2,70±1,53	3,36±1,24	0,79±0,68	2,57±1,55	0,231

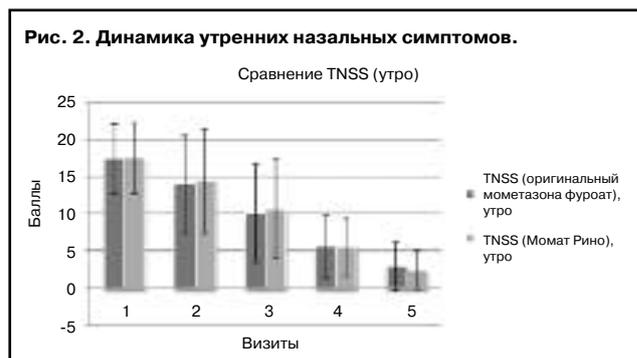
ством, содержащим исследуемый препарат или препарат сравнения, а также о правилах хранения препаратов. Исследуемый препарат или препарат сравнения были распределены пациентам на визите 2 (рандомизация – начало терапии), одновременно больным был выдан дневник, в котором они отмечали время ежедневного приема препарата, сопутствующую терапию, а также возникающие НЯ. Начиная с визита 2 и заканчивая визитом 5 (окончание терапии) пациенты ежедневно заполняли опросники по оценке назальных и неназальных симптомов КАР в утренние и вечерние часы.

Результаты исследования

В табл. 2 отражена базальная характеристика включенных пациентов, представленная по лечебным группам. Оценка выраженности назальных и неназальных симптомов КАР с помощью шкал проводилась в период скрининга, а качества жизни – с помощью вопросника RQLQ на рандомизационном визите – до начала терапии.

Как видно из табл. 2, пациенты, рандомизированные в разные исследовательские группы, представляли собой не различающуюся по основным характеристикам популяцию больных с выраженными среднетяжелыми/тяжелыми назальными и неназальными симптомами КАР, существенно нарушающими качество жизни.

Сравнительный анализ исходных демографических и лабораторных данных пациентов не выявил клинически значимых достоверных межгрупповых различий, равно как не было их выявлено в TNSS, TNNSS и RQLQ.



Все пациенты полностью завершили исследование, преждевременно выбывших пациентов в ходе исследования не было.

Возникновения сопутствующего заболевания, с учетом которого продолжение исследования представляло серьезный риск для пациента, не было. Также не отмечено случаев отмены препаратов из-за выявления клинически значимых изменений в лабораторных анализах пациентов. Комплаентность пациентов в ходе исследования была высокой.

Оценка эффективности

В результате исследования отмечено, что пациенты обеих групп имели достоверный выраженный эффект от по-

Рис. 3. Динамика вечерних назальных симптомов.

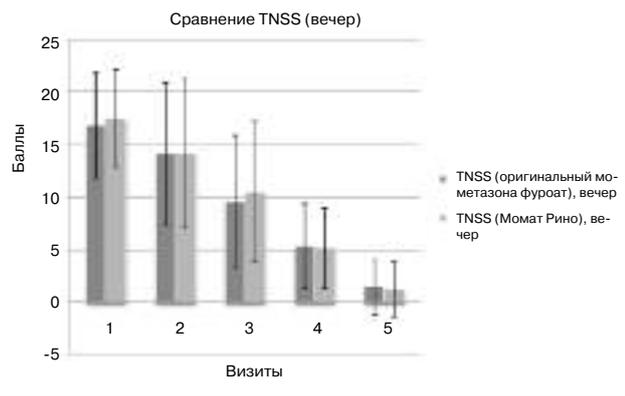


Рис. 4. Динамика утренних неназальных симптомов.

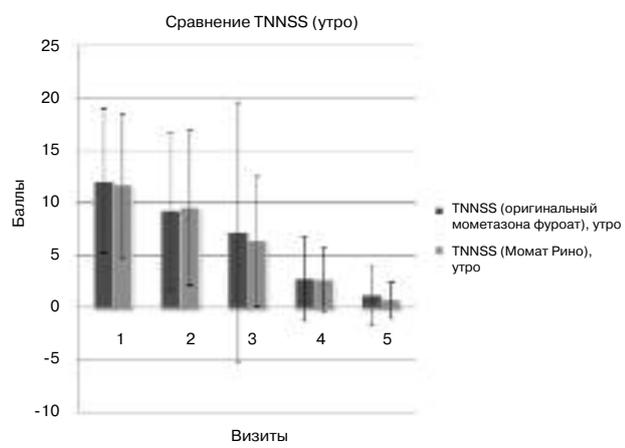


Рис. 5. Динамика вечерних неназальных симптомов.

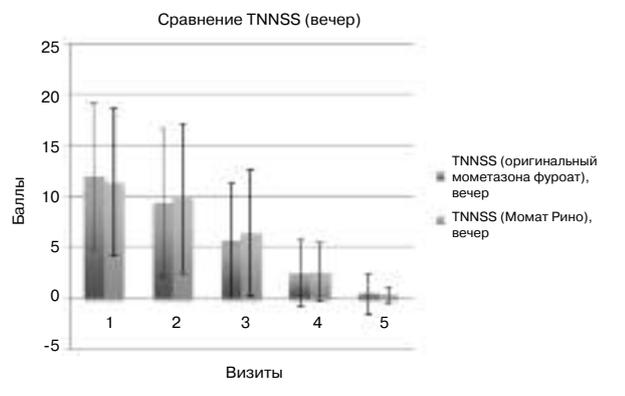


Рис. 6. Изменение качества жизни по шкале RQLQs через 28 дней применения исследуемых препаратов по сравнению с исходным значением.

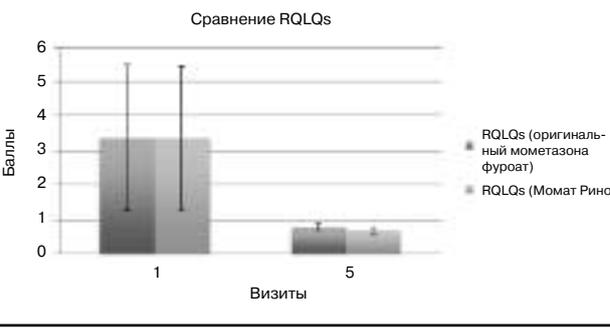


Рис. 7. Общая эффективность терапии, оцененная пациентом через 28 дней лечения исследуемыми препаратами.

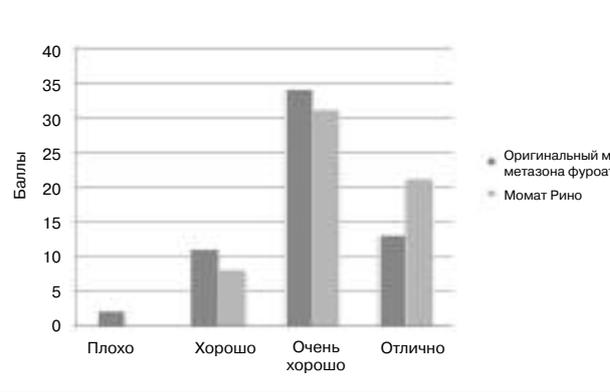
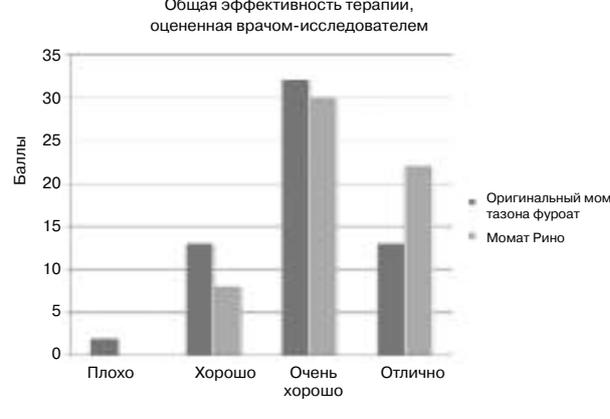


Рис. 8. Общая эффективность терапии, оцененная врачом-исследователем через 28 дней лечения исследуемыми препаратами.



лучаемого лечения, который начинался с первых дней терапии и усиливался к концу исследования, достигая максимума к 28-му дню лечения в отношении симптомов «ринорея», «чиханье», «назальный зуд», «заложенность носа». Статистически значимых различий между группами пациентов, получавших оба препарата, по влиянию на эти симптомы (число и динамика жалоб) не выявлено ($p > 0,05$).

Выраженность назальных симптомов КАР (заложенность носа, ринорея, зуд в носу, чиханье), оцененная пациентом по 4-балльной рейтинговой шкале TNSS через 28 дней применения исследуемых препаратов, по сравнению с исходным значением (первичная конечная точка) представлена в табл. 3.

Как видно из представленных в табл. 3 данных, оба варианта терапии обеспечили выраженное снижение тяжести назальных симптомов к концу лечебного периода (через 4 нед терапии). Несмотря на то, что в отношении утренних на-

зальных симптомов КАР наблюдалось статистически значимое преимущество Момата Рино, достоверной разницы в отношении вечерних и суммарных назальных симптомов между препаратами отмечено не было.

Таким образом, эффективность Момата Рино (спрей назальный дозированный) в первичной конечной точке по влиянию на выраженность назальных симптомов КАР (заложенность носа, ринорея, зуд в носу, чиханье) оказалась сопоставимой с оригинальным мометазона фуруатом (спрей назальный дозированный).

Выраженность неназальных (зуд/чувство жжения в области глаз, слезотечение, покраснение глаз, зуд в области ушей или неба) симптомов КАР, оцененная пациентом по 4-балльной рейтинговой шкале TNNSS через 28 дней применения исследуемых препаратов по сравнению с исходным значением (вторичная конечная точка), представлена в табл. 4.

Как видно из представленных в табл. 4 данных, оба варианта терапии обеспечили выраженное снижение суммарной оценки тяжести неназальных симптомов к концу лечебного периода (через 4 нед терапии): $0,70 \pm 2,05$ в контрольной группе и $0,40 \pm 1,06$ в основной группе. Статистически значимых различий между группами в отношении утренних и вечерних неназальных симптомов не наблюдалось, хотя в отношении суммарных симптомов статистически значимое различие наблюдается.

В целом можно считать, что статистически значимых различий в эффективности Момат Рино (спрей назального дозированного), по сравнению с оригинальным мометазона фууроатом (спреем назальным дозированным), во вторичной конечной точке по влиянию на выраженность неназальных симптомов КАР (зуд/чувство жжения в области глаз, слезотечение, покраснение глаз, зуд в области ушей или носа) не выявлено.

На рис. 2, 3 представлена динамика уменьшения утренних и вечерних назальных симптомов КАР в процессе лечения исследуемыми препаратами на протяжении исследования.

Как видно из представленных на рис. 2, 3 данных, в отношении назальных симптомов не наблюдается статистически значимой разницы в динамике показателей для 1 и 2-й групп пациентов.

На рис. 4, 5 представлена динамика уменьшения утренних и вечерних неназальных симптомов КАР в процессе лечения исследуемыми препаратами на протяжении исследования.

Статистически значимых различий в динамике неназальных симптомов КАР в 1 и 2-й лечебных группах также не наблюдается.

Оценка пациентом качества жизни по шкале RQLQs через 28 дней применения исследуемых препаратов по сравнению с исходным значением представлена в табл. 5 и на рис. 6.

Как видно из представленных данных, оба варианта терапии обеспечили выраженное снижение суммарной оценки качества жизни по шкале RQLQs через 28 дней применения исследуемых препаратов: на $2,57 \pm 1,55$ (с $3,36 \pm 1,24$ на скрининге до $0,79 \pm 0,68$ на визите 5) во 2-й группе и на $2,70 \pm 1,53$ (с $3,36 \pm 1,28$ на скрининге до $0,66 \pm 0,56$ на визите 5) в основной, 1-й группе. Статистически значимых различий между группами не выявлено.

На визите 5 (окончание терапии) оценили терапию «очень хорошо» и «отлично» 52 (86,7%) пациента основной, 1-й группы и 47 (78,4%) пациентов 2-й группы, сравнения (рис. 7). Врачи-исследователи оценили терапию «очень хорошо» и «отлично» у 52 (86,7%) пациентов 1-й, основной группы и у 45 (75%) пациентов 2-й группы, сравнения (рис. 8).

Безопасность

За весь период исследования НЯ были выявлены у 13 пациентов (10,8%) из общего числа участников исследования: у 5 пациентов в основной, 1-й группе и 8 – во 2-й группе, сравнения. Все НЯ были легкими или средней степени тяжести. Серьезных НЯ за время проведения исследования не было. У 2 пациентов из 1-й группы, получавших терапию Моматом Рино, и у 4 пациентов из 2-й группы, лечившихся оригинальным мометазона фууроатом, отмечались незначительные кровянистые выделения из носа. Данное НЯ было легкой степени тяжести у всех больных, связь с применением исследуемых препаратов расценена как «вероятная», терапии для лечения НЯ не потребовалось. Пять пациентов (2 из 1-й группы и 3 из 2-й) отметили сухость слизистой носа. Это НЯ также было расценено как легкое, не требующее терапии, но имеющее определенную связь с исследуемыми препаратами. Один пациент из основной, 1-й группы отметил жжение в

носу после применения препарата. Данное НЯ было легкой степени тяжести, связь с применением исследуемого препарата расценена как «определенная», терапии для лечения НЯ не потребовалось. НЯ завершилось выздоровлением через 13 дней. У 2 пациентов (1 – из 1-й группы и 1 – из 2-й) отмечены клинически незначимые изменения в анализе крови, расцененные как легкие, не связанные с исследуемыми препаратами.

Результаты анализа данных физикального обследования и лабораторных исследований, проведенных в период скрининга и по окончании исследования, позволяют сделать вывод о хорошем профиле безопасности исследуемых препаратов: Момат Рино спрей назальный дозированный производства «Гленмарк Фармасьютикалз Лтд.» (Индия) и оригинальный мометазона фууроат спрей назальный дозированный.

Обсуждение и выводы

Несмотря на то что симптомы АР, которые включают заложенность носа, ринорею, зуд носа и чиханье, не представляют угрозы для жизни, они являются источником серьезного дискомфорта для страдающих данным заболеванием пациентов, приводя к значительному снижению качества их жизни, ухудшению когнитивной функции и нарушениям сна [1]. Эффективные лечебные мероприятия при АР включают предотвращение/минимизацию контакта с аллергеном (воздушные фильтры, промывание носа, защитные покрытия на матрасы и подушки), фармакотерапию и специфическую иммунотерапию аллергенами. Фармакологическое лечение АР состоит из применения антигистаминных препаратов (оральных и назальных), назальных кромонов, антагонистов рецепторов лейкотриенов, ИнГКС и комбинированных препаратов ИнГКС + азеластин. Результаты многочисленных рандомизированных исследований и исследования в реальной клинической практике свидетельствуют, что ИнГКС превосходят по своему клиническому эффекту все другие группы препаратов, при этом проявляя высокий профиль безопасности [4]. ИнГКС также оказывают благоприятное воздействие на облегчение глазных симптомов при АР, причем этот эффект сравним с действием оральных или назальных антигистаминных препаратов [5]. Мометазона фууроат – один из наиболее изученных ИнГКС, применяемых для лечения АР с 1998 г. Эффективность мометазона фууроата для лечения и/или профилактики назальных симптомов САР и КАР была установлена с самым высоким уровнем доказательств Ia (Центр доказательной медицины, Оксфорд, 2009 г.) [6, 7].

Целью настоящего исследования являлась оценка эффективности препарата Момат Рино спрей назальный производства «Гленмарк Фармасьютикалз Лтд.» (Индия) и оригинального мометазона фууроата спрей назальный дозированный у взрослых пациентов с КАР.

В результате проведенного открытого сравнительного рандомизированного исследования была показана хорошая клиническая эффективность исследуемого препарата Момат Рино (спрей назальный дозированный), сопоставимая с оригинальным мометазона фууроатом (спрей назальный дозированный). Оба варианта терапии обеспечили выраженное снижение суммарной оценки тяжести назальных симптомов к концу лечебного периода (через 4 нед терапии): $1,97 \pm 2,49$ в контрольной группе, получавшей оригинальный мометазона фууроат (спрей назальный дозированный), и $1,64 \pm 2,18$ в основной группе, получавшей исследуемый препарат Момат Рино. Оба препарата привели к выраженному снижению суммарной оценки тяжести неназальных симптомов через 4 нед терапии: $0,70 \pm 2,05$ в контрольной группе и $0,40 \pm 1,06$ в основной группе (Момат Рино). Статистически значимых различий между группами не выявлено.

В результате исследования не было выявлено различий по срокам и динамике достижения эффекта в сравниваемых группах. По окончании терапии 52 (86,7%) пациента основной группы, лечившихся препаратом Момат Рино, и 47 (78,4%) пациентов группы сравнения, получавших оригинальный препарат, оценили терапию «очень хорошо» и «отлично». Врачи-исследователи оценили терапию «очень хорошо» и «отлично» у 52 (86,7%) пациентов основной группы и у 45 (75%) пациентов группы сравнения.

Низкая частота НЯ, отсутствие патологических отклонений жизненно важных параметров, лабораторных показателей свидетельствуют о высоком профиле безопасности и хорошей переносимости препарата Момат Рино, спрей назальный дозированный, производства «Гленмарк Фармасьютикалз Лтд.» (Индия) и сопоставимы с оригинальным мометазона фууроатом (спрей назальный дозированный).

Заключение

Результаты рандомизированного открытого мультицентрового клинического исследования препарата Момат Рино, спрей назальный дозированный, производства «Гленмарк Фармасьютикалз Лтд.» (Индия) доказали, что исследуемый препарат обладает не меньшей эффективностью и безопасностью по сравнению с оригинальным мометазона фууроатом (спрей назальный дозированный).

Результаты данного исследования послужили основанием для регистрации препарата Момат Рино, спрей назальный дозированный, производства «Гленмарк Фармасьютикалз Лтд.» (Индия) Минздравом России в 2016 г.

Список клинических центров согласно Реестру выданных разрешений на проведение клинических исследований лекарственных препаратов МЗ РФ. РКИ №52 от 07.02.2014 г.; РКИ №445 от 16.07.2013 г.

1. ФГБУ «ГНЦ институт иммунологии» ФМБА России, г. Москва.
2. ГБУЗ «Городская клиническая больница №23 им. Медсантруд» Департамента здравоохранения г. Москвы.
3. ГАУЗ «Клиническая больница №2», г. Ярославль.
4. ГБУЗ «Городская клиническая больница №52» Департамента здравоохранения г. Москвы.
5. ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И.П.Павлова».
6. Клинический центр №6 ГАУЗ «Клиническая больница скорой медицинской помощи им. Н.В.Соловьева», Ярославль.

Литература/References

1. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 Update. *Allergy* 2008; 63 (Suppl. 86): 1–160.
2. Богова А.В., Ильина Н.И., Лусс Л.В. Тенденции в изучении эпидемиологии аллергических заболеваний в России за последние 10 лет. *РАЖ*. 2008; 6: 3–14. / Bogova A.V., Il'ina N.I., Luss L.V. Tendentsii v izuchenii epidemiologii allergicheskikh zabollevanii v Rossii za poslednie 10 let. *RAZh*. 2008; 6: 3–14. [in Russian]
3. Passali D, Spinosi M, Crisanti A, and Bellussi LM. Mometasonefuroate nasal spray: a systematic review. *Multidiscip Respir Med* 2016; 11: 18. DOI: 10.1186/s40248-016-0054-3
4. Samoliński B, Nowicka A, Wojas O et al. Intranasal glucocorticosteroids – not only in allergic rhinitis In the 40th anniversary of intranasal glucocorticosteroids' introduction. *Otolaryngol Pol* 2014; 68 (2): 51–64. DOI: 10.1016/j.otpol.2013.12.003
5. Blaiss MS. Evolving paradigm in the management of allergic rhinitis associated ocular symptoms: intranasal corticosteroids. *Curr Med Res Opin* 2008; 24 (3): 821–36. DOI: 10.1185/030079908X253780
6. Penagos M, Compalati E, Tarantini F et al. Efficacy of mometasonefuroate nasal spray in the treatment of allergic rhinitis. Meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trials. *Allergy* 2008; 63 (10): 1280–91. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2008.01808.x
7. Baldwin CM, Scott LJ. Mometasonefuroate: a review of its intranasal use in allergic rhinitis. *Drugs* 2008; 68 (12): 1723–39. DOI: 10.2165/00003495-200868120-00009

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Ненашева Наталья Михайловна – д-р мед. наук, проф. каф. клинической аллергологии ФГБОУ ДПО РМАПО. E-mail: 1444031@gmail.com

Ильина Наталья Ивановна – д-р мед. наук, проф., зам. дир. – глав. врач клиники ФГБУ ГНЦ Институт иммунологии

Бердникова Надежда Георгиевна – канд. мед. наук, доц. каф. клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

Оценка влияния биорегуляционных препаратов на качество жизни больных бронхиальной астмой

Л.Ю.Долинина[✉]

ФГБОУ ВО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова Минздрава России. 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

В плацебо-контролируемом исследовании изучено применение биорегуляционных препаратов у больных бронхиальной астмой. Доказана необходимость включения препаратов данного класса в комплексные схемы стандартной терапии пациентов с бронхиальной астмой для повышения их качества жизни.

Ключевые слова: качество жизни, бронхиальная астма, биорегуляционные препараты.

[✉]liuba2612@mail.ru

Для цитирования: Долинина Л.Ю. Оценка влияния биорегуляционных препаратов на качество жизни больных бронхиальной астмой. Consilium Medicum. 2016; 18 (11): 110–116.

Assessing the impact of bioregulatory drugs on quality of life of patients with bronchial asthma

L.Yu.Dolinina[✉]

I.I.Mechnikov State Northwestern Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 191015, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. Kirochnaia, d. 41

The use of bioregulatory drugs in bronchial asthma patients was assessed via a placebo controlled trial. The necessity of the inclusion of this class of drugs in complex schemes of standard therapy of patients with bronchial asthma in order to improve their quality of life is also addressed here below.

Key words: quality of life, asthma, bioregulatory drugs.

[✉]liuba2612@mail.ru

For citation: Dolinina L.Yu. Assessing the impact of bioregulatory drugs on quality of life of patients with bronchial asthma. Consilium Medicum. 2016; 18 (11): 110–116.

Актуальность темы

Бронхиальная астма (БА) является одним из значимых заболеваний в современном обществе, представляя собой глобальную проблему здравоохранения как с точки зрения ее распространенности среди населения, так и с учетом ее социальных последствий [1].

Пациенты с БА вынуждены изменять образ жизни, соблюдать гипоаллергенные быт и диету, постоянно принимать поддерживающую терапию. Так как радикальное излечение от данного заболевания невозможно, роль проводимой терапии заключается в профилактике обострений, уменьшении темпов прогрессирования воспалительного процесса, снижении чувствительности к аллергенам и повышении качества жизни (КЖ) этих больных.

В настоящее время КЖ определяют как интегральную характеристику физического, психологического, эмоционального и социального функционирования человека, основанную на его субъективном восприятии [2]. Согласно определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) «здоровье – это полное физическое и психологическое благополучие человека, а не просто отсутствие заболевания». В этой связи КЖ, связанное со здоровьем, является одним из ключевых понятий современной медицины, позволяющих дать глубокий многоплановый анализ важных составляющих здоровья человека в соответствии с критериями ВОЗ, то есть физиологических, психологических и социальных возможностей человека [3, 4].

Следует отметить особую важность оценки КЖ при экспертизе новых лекарственных препаратов или при сравнительном анализе разных лекарственных схем и методов терапии. В этом случае изучение КЖ является дополнительным критерием оценки эффективности лекарственных препаратов или методов терапии наряду с клиническими, лабораторными и инструментальными исследованиями, а также инструментом оценки побочных эффектов исследуемых лекарств или методов.

Цель исследования

Нами проведено исследование, целью которого являлось изучение КЖ у больных БА, в комплексную терапию которых были включены биорегуляционные препараты (основная группа), в сравнении с КЖ больных этим же заболеванием, в лечении которых была использована только базисная терапия БА (сравнительная группа), и КЖ пациентов, получавших на фоне стандартной терапии БА плацебо (группа плацебо).

Для решения поставленных задач были обследованы 69 пациентов, страдающих БА: 40 пациентов составили основную (1-ю) группу, 14 – сравнительную (2-ю) и 15 – группу плацебо (3-ю группу). Пациенты всех трех групп получали базисную терапию БА в соответствии с рекомендациями Глобальной стратегии лечения и профилактики бронхиальной астмы.

Больные, входящие в группу плацебо, в течение 6 мес дополнительно к базисной терапии БА получали плацебо.

Пациенты основной группы в течение 6 мес получали биорегуляционные препараты по следующей схеме: Мукоса композитум 2,2 мл внутримышечно 1 раз в 3 дня №10, Лимфомизот по 10 капель 3 раза в день за 30 мин до еды в течение первых 1,5 мес, Энгистол по 1 таблетке 3 раза в день через 1 ч после еды в течение последующих 1,5 мес. Учитывая распространенное сочетание аллергической БА и аллергического ринита (АР), в данную схему вошли также препараты, эффективно применяющиеся при АР, что, в свою очередь, позволило нам оценить влияние терапии АР на течение аллергической БА: Люффель спрей в нос по 2 впрыскивания в каждый носовой ход 3 раза в день первые 3 мес, Люффель спрей по 2 впрыскивания в каждый носовой ход 2 раза в день последующие 3 мес либо Люффель таблетки по 1 таблетке 3 раза в день за 30 мин до еды первые 3 мес, Люффель таблетки по 1 таблетке 2 раза в день за 30 мин до еды последующие 3 мес.

Для изучения КЖ больных БА были использованы русифицированные версии общего опросника MOS-SF-36 (Me-

Таблица 1. Распределение больных по группам

Группы больных	Число	Мужчины	Женщины	Средний возраст, лет
Основная группа	40	12 (30%)	28 (70%)	35,5±1,9
Сравнительная группа	14	4 (28,6%)	10 (71,4%)	39,8±3,7
Группа плацебо	15	6 (40%)	9 (60%)	40,5±3,8
Всего	69	22	47	

Таблица 2. КЖ больных БА до лечения (SF-36)

Показатель	Группы больных		
	Основная (n=39)	Сравнительная (n=14)	Плацебо (n=15)
Физическое функционирование	64,5±3,5	55,4±5,8	60,7±8,2
Ролевое физическое функционирование	32,1±5,4	24,04±6,4	36,7±10,6
Боль	57,3±4,4	49,9±5,9	64,9±7,9
Общее здоровье	49,8±2,9	50,9±4,01	41,7±4,5
Жизнеспособность	44,9±3,6	44,8±4,7	40,3±3,8
Социальное функционирование	59,8±3,8	46,3±5,2	60,1±5,6
Ролевое эмоциональное функционирование	54,1±6	41,3±6,7	37,9±10,7
Психологическое здоровье	51±3,5	51,1±4,5	50,9±4,5

dical Outcomes Study-Short Form, John E.Ware) и специального опросника «Качество жизни больных бронхиальной астмой» (Asthma Quality of Life Questionnaire – AQLQ, E.Juniper).

Опросник SF-36 предназначен для использования в клинической практике и научных исследованиях, для оценки общего здоровья населения и тактики здравоохранения и рассчитан на пациентов в возрасте от 14 лет и старше. Он состоит из 36 вопросов, охватывающих основные характеристики здоровья. Критериями КЖ по этому опроснику являются следующие шкалы: «Физическое функционирование», «Ролевое физическое функционирование», «Боль», «Общее здоровье», «Жизнеспособность», «Социальное функционирование», «Ролевое эмоциональное функционирование» и «Психологическое здоровье». Первые 4 шкалы определяют физический компонент здоровья. Вторые 4 шкалы характеризуют психологический компонент здоровья. Ответы на вопросы выражают в баллах от 0 до 100. Балльные показатели по каждой шкале получали путем вычисления среднего значения. Большее количество баллов шкалы соответствует более высокому КЖ.

Опросник AQLQ включает 32 вопроса, объединенных в 4 шкалы (симптомы, ограничение активности, эмоциональная сфера, влияние окружающей среды). Шкала «Симптомы» отражает выраженность одышки, кашля, продолжительность и частоту обострений. Шкала «Активность» показывает, какой объем повседневной деятельности может выполнять пациент. «Эмоциональная сфера» – это степень влияния болезни на психоэмоциональное состояние пациента. С помощью шкалы «Окружающая среда» оценивается, какие факторы внешней среды вызывают ухудшение состояния. В зависимости от того, как часто в течение последних 2 нед больной испытывал те или иные симптомы из-за астмы, проводилась оценка в баллах по шкале Ликерта от 1 (все время) до 7 (никогда). Количество баллов прямо пропорционально КЖ.

Обследование больных, проводимое в рамках протокола исследования КЖ, включало в себя заполнение опросников больными и одновременное заполнение клинических карт исследователем.

Распределение больных по группам и половому составу представлено в табл. 1, из которой видно, что во всех 3 группах преобладали пациенты женского пола; средний возраст по группам составил от 35,5 до 40,5 года.

Распределение по формам и степени тяжести БА было следующим. В каждой из 3 групп преобладали пациенты,

страдающие аллергической БА. Так, в основной группе их было 25 (62,5%) человек, в сравнительной – 9 (64,3%) человек, в группе плацебо – 8 (53,3%) человек. Со смешанной формой БА было соответственно 15 (37,5%), 5 (35,7%) и 7 (46,7%) человек. Среднюю степень тяжести имели 28 (70%) человек в основной группе, 11 (78,6%) – в сравнительной и 11 (73,3%) – в группе плацебо. С легкой степенью тяжести было 12 (30%), 3 (21,4%) и 4 (26,7%) человека соответственно. Обращает на себя внимание, что среди обследованных больных не было пациентов с интермиттирующей БА и тяжелым течением персистирующей БА. Длительность основного заболевания во всех 3 группах в среднем составила от 5 до 10 лет.

Во всех 3 группах встречались пациенты с бытовой (100% в 1, 2, 3-й группах), эпидермальной (80%, 78,6% и 46,7% соответственно) и пылевой (42,5%, 64,3% и 40% соответственно) сенсibilизацией, а также их сочетанием. Пищевая (35%, 14,3%, 33,3% соответственно) и лекарственная (20%, 21%, 26,7% соответственно) сенсibilизация встречались у меньшего числа пациентов. Число пациентов, имеющих сопутствующие хронические заболевания, составило 60% в основной группе, 71,4% – в сравнительной и 73,3% – в группе плацебо. Из них наиболее часто встречающимися были хронический бронхит (35%, 35,7% и 46,7% соответственно) и заболевания сердечно-сосудистой системы (32,5%, 35,7% и 26,7% соответственно).

Всем пациентам дважды проводился полный комплекс обследования до и после лечения, т.е. через 6 мес после начала лечения, включающий в себя клиническое обследование больных в динамике, клинический анализ крови, цитологическое исследование мокроты, иммунологическое исследование крови, определение уровня кортизола в плазме крови, рентгенограмму органов грудной клетки и придаточных пазух носа, электрокардиограмму, консультацию ЛОР-врача в динамике, и трижды проводилось исследование функции внешнего дыхания и изучение КЖ с помощью русифицированной версии общего опросника SF-36 и специального опросника AQLQ.

Результаты

Анализ КЖ до лечения показал, что исследуемые больные БА характеризовались снижением показателей КЖ, отражающих как физическую, так и эмоциональную сферы жизни пациента. По общему опроснику SF-36, позволяющему сравнить КЖ исследуемых пациентов с КЖ практически здоровых людей (по литературным данным), бы-

Таблица 3. КЖ больных БА до лечения (AQLQ)

Показатель	Группы больных		
	Основная (n=39)	Сравнительная (n=14)	Плацебо (n=15)
Активность	3,7±0,2	3,3±0,2	3,9±0,3
Симптомы	3,8±0,2	3,1±0,3	3,5±0,35
Эмоциональная сфера	3,9±0,26	3,8±0,4	3,9±0,4
Окружающая среда	4,1±0,2	3,6±0,3	4±0,4

Таблица 4. Динамика КЖ больных основной группы (SF-36) до и после проведенного лечения

Показатель	До лечения (n=39)	После лечения (n=39)	Через 6 мес после окончания лечения (n=39)
Физическое функционирование	64,5±3,5*	79,1±2,7	81,2±2,5**
Роль физического функционирования	32,1±5,4*	69,9±5,9	73±5,5**
Боль	57,3±4,4*	78,4±3,4	82,7±3,6**
Общее здоровье	49,8±2,9*	56,4±2,7	57,4±2,9**
Жизнеспособность	44,9±3,6*	60,3±2,6	61,4±2,9**
Социальное функционирование	59,8±3,8*	76,2±3,2	83,5±2,9**
Роль эмоционального функционирования	54,1±6,05*	74,6±4,8	73,4±4,9**
Психологическое здоровье	51±3,5*	63,9±2,8	65,8±2,5**

Здесь и далее в табл. 5–9: *различия достоверны ($p<0,05$) между 1 и 2-м исследованиями; **различия достоверны ($p<0,05$) между 1 и 3-м исследованиями.

Таблица 5. Динамика КЖ больных основной группы (AQLQ)

Показатель	До лечения (n=39)	После лечения (n=39)	Через 6 мес после окончания лечения (n=39)
Активность	3,7±0,2*	4,8±0,15	4,9±0,2**
Симптомы	3,8±0,2*	5,2±0,2	5,4±0,2**
Эмоциональная сфера	3,9±0,26*	5,2±0,2	5,4±0,2**
Окружающая среда	4,1±0,2*	4,8±0,2	4,9±0,2**

ло выявлено снижение всех шкал, в особенности шкалы ролевого физического функционирования, ролевого эмоционального функционирования, жизнеспособности и общего здоровья (табл. 2).

По специальному опроснику AQLQ также во всех 3 группах было выявлено снижение шкал, определяющих повседневную активность, симптомы основного заболевания, эмоциональную сферу пациентов и влияние окружающей среды на состояние больных (табл. 3).

Достоверных различий показателей КЖ больных БА 3 групп выявлено не было (как по SF-36, так и по AQLQ), не было выявлено достоверных различий и по половому и возрастному составу, характеристикам основного и сопутствующего заболеваний, что позволяет говорить об однородности исследуемых групп больных.

При сравнительном анализе уровня КЖ у пациентов основной группы до и после лечения отмечалось достоверное улучшение показателей КЖ по всем шкалам, характеризующих как физический, так и психологический компоненты здоровья. Эти изменения сохранялись и через год после окончания лечения. В табл. 4 представлена динамика показателей КЖ по общему опроснику SF-36.

Как видно из табл. 4, достоверное возрастание ($p<0,05$) шкал, характеризующих физический и психологический компоненты здоровья, отмечалось сразу после окончания лечения и сохранялось через 6 мес после окончания лечения.

По данным опросника AQLQ также было выявлено достоверное постепенное возрастание ($p<0,05$) всех шкал (табл. 5).

Шкала «Симптомы» возросла (3,8±0,2 до лечения, 5,2±0,2 сразу после лечения и 5,4±0,2 через 6 мес после окончания лечения) за счет уменьшения одышки, приступов удушья, хрипов в груди. Больные значительно реже стали просы-

паться ночью или утром из-за возникновения приступов удушья или чувствовать дыхательный дискомфорт из-за одышки.

Шкала «Активность» увеличилась (3,7±0,2, 3,7±0,2 и 4,9±0,2 соответственно) за счет увеличения возможности выполнять пациентом свои повседневные дела.

Эмоциональная сфера улучшилась (3,9±0,26, 5,2±0,2 и 5,4±0,2 соответственно) в результате снижения ответственности по поводу астмы, необходимости приема лекарственных препаратов, а также потери или уменьшения страха при приступах удушья и отсутствия ингаляционных средств для их купирования.

Возрастание шкалы «Окружающая среда» (4,1±0,2, 4,8±0,2 и 4,9±0,2 соответственно) отражает повышение толерантности пациентов к воздействию факторов внешней среды.

Изменения КЖ сопоставимы с клинической динамикой пациентов. В группе больных, принимавших биорегуляторные препараты, наблюдалась отчетливая положительная динамика течения основного заболевания, сохранявшаяся и через 6 мес после окончания специализированного лечения: уменьшилось число обострений, которые стали менее интенсивными и более короткими по времени. Эти данные коррелировали с результатами лабораторных и инструментальных исследований [5, 6].

При этом на фоне лечения в течение 6 мес достоверно ($p<0,05$) снизилось потребление β_2 -агонистов короткого действия почти в 3 раза, что свидетельствует о повышении контроля за заболеванием. Среднее суточное число ингаляций β_2 -агонистов до лечения составляло 4,2±0,4, сразу после окончания лечения – 1,5±0,2, через 6 мес после окончания лечения – 1,25±0,2.

Кроме того, достоверно снизилась среднесуточная доза ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС). Если при

Таблица 6. Динамика КЖ больных сравнительной группы (SF-36)

Показатель	До лечения (n=14)	После лечения (n=14)	Через 6 мес после окончания лечения (n=14)
Физическое функционирование	55,4±5,8	62,9±5	56,4±6,5
Ролевое физическое функционирование	24,04±6,4	44,6±9,1*	32,1±10,3
Боль	49,9±5,9	66,5±7,5*	60,8±7,8
Общее здоровье	50,9±4,01	51,4±4,7	52,1±5,3
Жизнеспособность	44,8±4,7	55,4±4,3*	54,3±4,9**
Социальное функционирование	46,3±5,2	66,2±5,9*	67,3±6,07**
Ролевое эмоциональное функционирование	41,3±6,7	57,4±9,5	62,1±9,8
Психологическое здоровье	51±3,5	60±4,9	55,4±4,0

Таблица 7. Динамика КЖ больных сравнительной группы (AQLQ)

Показатель	До лечения (n=14)	После лечения (n=14)	Через 6 мес после окончания лечения (n=14)
Активность	3,3±0,2*	3,9±0,26	3,9±0,3
Симптомы	3,1±0,3	4,03±0,3	4,1±0,4**
Эмоциональная сфера	3,8±0,4*	4,7±0,35	4,5±0,4
Окружающая среда	3,6±0,3*	4,3±0,4	4,2±0,4

Таблица 8. Динамика КЖ больных, получавших плацебо (SF-36)

Показатель	До лечения (n=15)	После лечения (n=15)	Через 6 мес после окончания лечения (n=15)
Физическое функционирование	60,7±8,2	64,7±7	66±6,9
Ролевое физическое функционирование	36,7±10,6	48,3±1	25±8,8**
Боль	64,9±7,9	60,8±8,5	69,6±5,7
Общее здоровье	41,7±4,5	45,3±5,7	44±4,3
Жизнеспособность	40,3±3,8	47±5,04	45,3±3,4
Социальное функционирование	60,1±5,6	65,2±6,5	67,7±5,1
Ролевое эмоциональное функционирование	37,9±10,7	60,3±9,3	53,5±11,6
Психологическое здоровье	50,9±4,5	57,9±5,02	56,8±4,1

первом обследовании средняя суточная доза ИГКС (в пересчете на беклометазон) составляла 783,3±98,5 мкг, то при повторных обследованиях – 254,2±66,2 и 302,2±75,9 мкг соответственно.

В сравнительной группе после лечения также выявлено достоверное увеличение шкал КЖ, в частности шкал «Ролевое физическое функционирование», «Боль», «Жизнеспособность» и «Социальное функционирование». Однако через 6 мес после окончания систематического наблюдения шкала «Ролевое физическое функционирование» снизилась у большинства больных почти до исходного уровня (до лечения), в то время как шкалы «Жизнеспособность» и «Социальная сфера» продолжали оставаться на том же уровне (например, «Жизнеспособность» после лечения – 55,4±4,3, через 6 мес после окончания наблюдения – 54,3±4,9), что свидетельствовало об эффективности проведенного лечения (табл. 6).

При сравнении КЖ по опроснику AQLQ у пациентов этой группы также было выявлено достоверное увеличение ($p<0,05$) показателей по шкалам «Активность», «Эмоциональная сфера» и «Окружающая среда», которые сохранялись в течение 6 мес после начала наблюдения, и по шкале «Симптомы» через год после начала систематического наблюдения (табл. 7).

Изменения КЖ пациентов сравнительной группы также сопровождалось клиническим улучшением. Но при этом среднее суточное число ингаляций β_2 -агонистов короткого действия оставалось практически без динамики (на начало наблюдения оно составляло 5,7±0,5, через 6 мес – 4,2±0,5 и через год после начала наблюдения – 4,6±0,6). Кроме того, при повторном обследовании наблюдалось

увеличение средней суточной дозы ИГКС с последующей тенденцией к ее понижению. Так, при первом обследовании средняя суточная доза ГКС составляла 900±189,9 мкг, в то время как при повторных обследованиях – 1029,2±158,65 и 891,7±172,1 мкг соответственно.

В группе плацебо после лечения достоверного увеличения шкал SF-36 не выявлено. Через 6 мес после окончания лечения практически по всем шкалам также сохранялась положительная тенденция, кроме шкалы «Ролевое физическое функционирование», снижение которой достоверно ($p<0,05$) подтверждалось (36,7±10,6 до лечения, 48,3±1 после лечения, 25±8,8 через 6 мес после лечения); табл. 8.

По специальному опроснику AQLQ у больных 3-й группы выявлена ($p<0,05$) положительная динамика шкал, характеризующих симптомы основного заболевания, эмоциональную сферу и окружающую среду пациентов. Через 6 мес после окончания лечения повышение данных шкал сохранялось. Кроме того, было выявлено достоверное ($p<0,05$) увеличение показателя шкалы «Активность» (табл. 9).

В группе плацебо, как и в остальных двух группах, отмечалась положительная динамика течения основного заболевания. При этом на фоне приема плацебо достоверно снизилось потребление β_2 -агонистов короткого действия. Среднее суточное число ингаляций β_2 -агонистов до лечения составляло 4,4±0,6, сразу после окончания лечения – 2,8±0,5, через 6 мес после окончания лечения – 2,4±0,4. Кроме того, при повторных обследованиях наблюдалась тенденция к снижению средней суточной дозы ИГКС, но достоверных изменений выявлено не было: при первом обследовании средняя суточная доза ИГКС составила

Таблица 9. Динамика КЖ больных, получавших плацебо (AQLQ)

Показатель	До лечения (n=15)	После лечения (n=15)	Через 6 мес после окончания лечения (n=15)
Активность	3,9±0,3	4,3±0,3	4,35±0,3**
Симптомы	3,5±0,35*	4,2±0,4	4,3±0,4**
Эмоциональная сфера	3,9±0,4*	4,5±0,45	4,5±0,4**
Окружающая среда	4±0,4*	4,5±0,4	4,3±0,4

Таблица 10. Показатели КЖ больных разных групп сразу после лечения (SF-36)

Показатель	Группы больных		
	Основная (n=39)	Сравнительная (n=14)	Плацебо (n=15)
Физическое функционирование	79,1±2,7*	62,9±5	64,7±7
Ролевое физическое функционирование	69,9±5,9*	44,6±9,1	48,3±1**
Боль	78,4±3,4	66,5±7,5	60,8±8,5**
Общее здоровье	56,4±2,7	51,4±4,7	45,3±5,7
Жизнеспособность	60,3±2,6	55,4±4,3	47±5,04**
Социальное функционирование	76,2±3,2	66,2±5,9	65,2±6,5
Ролевое эмоциональное функционирование	74,6±4,8	57,4±9,5	60,3±9,3
Психологическое здоровье	63,9±2,8	60±4,9	57,9±5,02

Здесь и далее в табл. 11–13: *различие достоверно ($p<0,05$) между основной и сравнительной группами; **различие достоверно ($p<0,05$) между основной группой и группой плацебо.

Таблица 11. Показатели КЖ больных разных групп через 6 мес после окончания лечения (SF-36)

Показатель	Группы больных		
	Основная (n=39)	Сравнительная (n=14)	Плацебо (n=15)
Физическое функционирование	81,2±2,5*	56,4±6,5	66±6,9**
Ролевое физическое функционирование	73±5,5*	32,1±10,3	25±8,8**
Боль	82,7±3,6*	60,8±7,8	69,6±5,7
Общее здоровье	57,4±2,9	52,1±5,3	44±4,3**
Жизнеспособность	61,4±2,9	54,3±4,9***	45,3±3,4**
Социальное функционирование	83,5±2,9*	67,3±6,07	67,7±5,1**
Ролевое эмоциональное функционирование	73,4±4,9	62,1±9,8***	53,5±11,6
Психологическое здоровье	65,8±2,5*	55,4±4	56,8±4,1

***Различие достоверно ($p<0,05$) между сравнительной группой и группой плацебо.

760±102,4 мкг, при повторных обследованиях – 690±93,3 и 510±126 мкг соответственно.

Сравнение значений шкал КЖ по опроснику SF-36 у больных 3 групп после окончания лечения показало, что у больных основной группы, т.е. получавших общепринятую терапию и биорегуляционные препараты, были выявлены более высокие показатели физического и психологического здоровья. У больных основной группы в отличие от пациентов сравнительной группы были достоверно выше ($p<0,05$) значения таких шкал, как «Физическое функционирование» и «Ролевое физическое функционирование», т.е. эти больные могли выполнять повседневные дела лучше, чем те, кто не получал биорегуляционные препараты. По сравнению с пациентами, получавшими плацебо, уровень КЖ больных основной группы сразу после лечения также был достоверно выше ($p<0,05$) по таким шкалам, как «Ролевое физическое функционирование», «Боль» и «Жизнеспособность», в то время как между сравнительной группой и группой плацебо достоверных отличий уровня КЖ после лечения выявлено не было (табл. 10).

Контрольное исследование через 6 мес после окончания лечения и систематического наблюдения показало, что больные основной группы имели более высокие значения шкал «Физическое функционирование», «Ролевое физическое функционирование», «Боль», «Социальное функцио-

нирование» и «Психологическое здоровье», достоверно отличающиеся ($p<0,05$) от значений этих же шкал у пациентов сравнительной группы и группы плацебо.

При этом у пациентов 1-й группы шкалы «Физическое функционирование», «Боль» и «Социальное функционирование» не отличались от значений, определяемых у практически здоровых людей. Сравнительный анализ КЖ при последнем анкетировании в группе с общепринятой терапией и группе плацебо выявил достоверное улучшение ($p<0,05$) КЖ в первой из этих групп по таким шкалам, как «Жизнеспособность» и «Социальное функционирование» (табл. 11).

Сравнительный анализ уровня КЖ больных разных групп, определявшегося сразу после лечения с помощью специального опросника AQLQ, подтвердил данные, выявленные при анкетировании с использованием общего опросника SF-36. Так, у пациентов основной группы были выявлены повышение повседневной активности и уменьшение симптомов БА, достоверно отличающиеся ($p<0,05$) от таковых изменений у пациентов сравнительной группы и группы плацебо (табл. 12). При этом данные изменения и их достоверные различия у больных разных групп сохранялись и при последующем третьем анкетировании.

Кроме того, через 6 мес после окончания лечения у больных основной группы отмечалось повышение шкалы эмоциональной сферы, достоверно отличающееся ($p<0,05$) от

Таблица 12. Показатели КЖ больных разных групп сразу после лечения (AQLQ)

Показатель	Группы больных		
	Основная (n=39)	Сравнительная (n=14)	Плацебо (n=15)
Активность	4,8±0,15*	3,9±0,26	4,3±0,3
Симптомы	5,2±0,2*	4,03±0,3	4,2±0,4**
Эмоциональная сфера	5,2±0,2	4,7±0,35	4,5±0,45
Окружающая среда	4,8±0,2	4,3±0,4	4,5±0,4

Таблица 13. Показатели КЖ больных разных групп через 6 мес после окончания лечения (AQLQ)

Показатель	Группы больных		
	Основная (n=39)	Сравнительная (n=14)	Плацебо (n=15)
Активность	4,9±0,2*	3,9±0,3	4,35±0,3**
Симптомы	5,4±0,2*	4,1±0,4	4,3±0,4**
Эмоциональная сфера	5,4±0,2*	4,5±0,4	4,5±0,4**
Окружающая среда	4,9±0,2	4,2±0,4	4,3±0,4

увеличения данного показателя у пациентов сравнительной и группы плацебо (табл. 13).

Проведенное исследование позволило сделать следующие выводы:

1. КЖ больных БА существенно ниже, чем КЖ практически здоровых людей.
2. КЖ больных, получавших биорегуляционные препараты, оказалось достоверно выше, чем больных, получавших только базисную терапию БА или дополнительно получавших плацебо.
3. Применение современных биорегуляционных средств в составе комплексной терапии больных, страдающих БА, увеличивает значения шкал, характеризующих физический и психологический компоненты здоровья, сразу после лечения и сохраняют свой эффект не менее 6 мес.
4. КЖ пациентов, получавших только общепринятую терапию БА, и пациентов, дополнительно получавших плацебо, не имеет достоверных отличий при анкетировании сразу после лечения, но достоверно отличается при анкетировании через 6 мес после окончания лечения, что, вероятно, можно отнести на счет психологического эффекта плацебо (пациенты, переставшие принимать плацебо, через 6 мес чувствовали себя хуже или не отметили дальнейшей положительной динамики).

Исходя из представленных данных, правомерно утверждение о значимом влиянии биорегуляционных препаратов на КЖ больных БА. Пациенты, получавшие на фоне базисной терапии современные биорегуляционные средства, могли в большем объеме и с меньшим дискомфортом, чем пациенты других исследуемых групп, выполнять повседневные дела, общаться с родственниками и знакомыми, стать более активными в социальном плане. Они стали более толерантны к физическим нагрузкам и проявлениям окружающей среды. В результате уменьшения физических симптомов основного заболевания (одышка, кашель, приступы удушья, боль) эти больные отмечали исчезновение или уменьшение в потребности лекарств, а также исчезновение или уменьшение страха от отсутствия

под рукой ингаляционных β₂-агонистов или ИГКС. Участились положительные эмоции и появилось (или увеличилось) позитивное восприятие окружающего мира и себя в нем. Важно отметить, что улучшение, достигнутое в процессе лечения у пациентов основной группы, сохранялось и даже незначительно повышалось и через 6 мес после окончания лечения, что еще раз позволяет предположить длительное действие биорегуляционных препаратов, измеряемое месяцами и, возможно, годами.

Литература/References

1. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. Пересмотр 2014 г. М.: Российское респираторное общество, 2015. / Global'naia strategija lecheniia i profilaktiki bronkhial'noi astmy. Peresmotr 2014 g. M.: Rossiiskoe respiratornoe obshchestvo, 2015. [in Russian]
2. Новик А.А., ИONOVA Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. СПб.: Нева; М.: ОЛМА-ПРЕСС Звездный мир, 2002. / Novik A.A., Ionova T.I. Rukovodstvo po issledovaniuu kachestva zhizni v meditsine. SPb.: Neva; M.: OLMA-PRESS Zvezdnyi mir, 2002. [in Russian]
3. Новик А.А., ИONOVA Т.И., Кайнд П. Концепция исследования качества жизни в медицине. СПб., 1999. / Novik A.A., Ionova T.I., Kaind P. Kontseptsiia issledovaniia kachestva zhizni v meditsine. SPb., 1999. [in Russian]
4. Шевченко Ю.Л. Концепция исследования качества жизни в здравоохранении России. Исследование качества жизни в медицине. Материалы научной конференции 4–6 июня 2000 г. СПб., 2000; с. 3–22. / Shevchenko Yu.L. Kontseptsiia issledovaniia kachestva zhizni v zdravoookhraneni Rossii. Issledovanie kachestva zhizni v meditsine. Materialy nauchnoi konferentsii 4–6 iunია 2000 g. SPb., 2000; s. 3–22. [in Russian]
5. Долинина Л.Ю. Оценка эффективности комплексных гомеопатических препаратов в лечении аллергической бронхиальной астмы. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2005. / Dolinina L.Yu. Otsenka effektivnosti kompleksnykh gomeopaticheskikh preparatov v lechenii allergicheskoi bronkhial'noi astmy. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. SPb., 2005. [in Russian]
6. Долинина Л.Ю. Оценка эффективности комплексных гомеопатических препаратов в лечении бронхиальной астмы. Традиционная медицина. 2011; 3 (26): 25–31. / Dolinina L.Yu. Otsenka effektivnosti kompleksnykh gomeopaticheskikh preparatov v lechenii bronkhial'noi astmy. Traditsionnaia meditsina. 2011; 3 (26): 25–31. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Долинина Любовь Юрьевна – канд. мед. наук, доц. каф. физиотерапии и медицинской реабилитации ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И.Мечникова. E-mail: liuba2612@mail.ru

