

CONSILIUM MEDICUM

Том 19, №3, 2017

VOL. 19, N3, 2017

ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН В ПЕРЕЧЕНЬ ИЗДАНИЙ, РЕКОМЕНДОВАННЫХ ВЫСШЕЙ АТТЕСТАЦИОННОЙ КОМИССИЕЙ



ПУЛЬМОНОЛОГИЯ ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ PULMONOLOGY OTORHINOLARYNGOLOGY

Диагностика идиопатического легочного фиброза

Дифференциальная диагностика нетуберкулезных микобактериозов легких

Деструктивные и полостные заболевания легких

Комплексная диагностика синдрома Градениго

Мукоактивная терапия в лечении воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей

Антибиотикотерапия внебольничной пневмонии

Реабилитация пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

Легочные гипертензии

Диагностика и терапия бронхиальной астмы

Антигистаминная терапия аллергического ринита

Роль противовоспалительной терапии острых респираторных заболеваний

CONSIPIUM MEDICUM

2017 г., Том 19, №3
2017, VOL. 19, NO. 3

Главный редактор номера:

Чучалин А.Г. – акад. РАН, д-р мед. наук, проф.

Editor-in-Chief of the issue:

Aleksandr G. Chuchalin, prof., MD, PhD

Главный редактор журнала: Б.А. Филимонов

Editor-in-Chief: Boris A. Filimonov, Ph.D

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.hmpir.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. 2017 г.

Научное производственно-практическое издание

для профессионалов в области здравоохранения.

Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск

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

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

Адрес: 123056, Москва, ул. Юлиуса Фучика, д. 6, стр. 2, ком. 16, пом. I, эт. 3

Телефон/факс:

+7 (499) 500-38-83

E-mail: or@hmpir.ru

Исполнительный директор:

Э.А. Батова

Научные редакторы:

Д.В. Волкова,

С.В. Гончаренко,

М.Б. Капелович,

Д.А. Катаев,

Е.В. Наумова

Арт-директор:

Э.А. Шадзевский



объединённая
редакция

Адрес издателя:

125167, Москва,

Новый Зыковский пр-д, д. 3, офис 40

Адрес типографии:

107023, Москва,

ул. Электrozаводская, д. 21

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. Баринава,

А.С. Спирина

Менеджер по работе с подписчиками:

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

E-mail: subscribe@con-med.ru

**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ****EDITORIAL BOARD**

Аронов Д.М.,

профессор, д.м.н. (Москва)

David M. Aronov,

prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Бойцов С.А.,

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

Sergey A. Boytsov,

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)
Andrei 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)

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., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Oxana M. Drapkina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

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

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

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

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

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

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

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

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

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)
Asfod I. Parfenov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Пиманов С.И., профессор, д.м.н. (Витебск, Республика Беларусь)
Sergei I. Pimanov, prof., MD, PhD (Vitebsk, Republic of Belarus)

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 VENEREOLOGY)**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**КАРДИОЛОГИЯ
(CARDIOLOGY)**

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

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

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

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

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

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

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

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

**КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ
(CLINICAL PHARMACOLOGY)**

Белюсов 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)

Сычѳв Д.А., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Dmitrii A. Sychev, 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)
Aleksai N. Boiko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Стаховская Л.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Ludmila V. Stakhovskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

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

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

НЕФРОЛОГИЯ (NEPHROLOGY)

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

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

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ (OTORHINOLARYNGOLOGY)

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

Косыков 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)

Ванденплас И., профессор, д.м.н. (Брюссель)
Ivan Vandenplas, MD, PhD (Brussel, Belgium)

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

Горелов А.В., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Alexander V. Gorelov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Гуарино А., профессор, д.м.н. (Неаполь)
Alfredo Guarino, MD, PhD (Naples, Italy)

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)

Колачек С., профессор, д.м.н. (Загреб)
Sanja Kolacek, MD, PhD (Zagreb, Croatia)

Ленц М., профессор, д.м.н. (Бонн, Тбилиси)
Michael Lentze, MD, PhD (Bonn, Germany; Tbilisi, Georgia)

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)

Ревякина 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)

Шамир Р., профессор, д.м.н. (Тель-Авив)
Raanan Shamir, MD, PhD (Tel Aviv, Israel)

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., чл.-кор. РАН, 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. Vizev, 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)

ТЕРАПИЯ (THERAPY)

Кириченко А.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Andrei A. Kirichenko, prof., MD, 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., чл.-кор. РАН, 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

Идиопатический легочный фиброз. Размышления рентгенолога И.М.Королева	8
Патологоанатомическая диагностика идиопатического фиброза легких А.Л.Черняев, М.В.Самсонова	14
Идиопатический легочный фиброз С.Н.Авдеев	17
Имидж-диагностика микобактериозов легких И.А.Соколова	24
Дифференциальная диагностика деструктивных и полостных процессов в легких И.М.Королева	29
Комплексная лучевая диагностика полного синдрома Градениго у ребенка 4 лет Е.А.Степанова, М.В.Вишнякова, В.И.Самбулов, Д.В.Подрез	36
Резолюция экспертного совета. Место препаратов Момат Рино (мометазон) и Момат Рино Адванс (азеластин + мометазон) в терапии аллергического ринита средней/тяжелой степени тяжести в амбулаторной практике Н.Г.Бердникова, Б.М.Блохин, Т.И.Гарашенко, Н.А.Геппе, И.А.Ким, Н.М.Ненашева, Е.В.Носуля, А.Ю.Овчинников, С.В.Рязанцев, В.М.Свистушкин, Т.Г.Федоскова	40
Мукоактивная терапия. Перспективы применения в оториноларингологии С.А.Карпищенко, С.И.Алексеев, О.М.Колесникова	44
Особенности диагностики системных васкулитов в практике врача-пульмонолога А.С.Зайцева, Е.И.Шмелев, И.Э.Степанян, И.Ю.Шабалина, Л.И.Дмитриева, Г.В.Евгущенко	50
Внебольничная пневмония: «bene dignoscitur, bene curator» А.А.Зайцев	55
Роль электромиостимуляции в реабилитационных программах больных хронической обструктивной болезнью легких (клинические примеры) Н.Н.Мещерякова, Т.В.Кунафина, А.С.Белевский	61
Современная классификация и диагностика легочной гипертензии Н.А.Царева	66
Нозокомиальная пневмония, связанная с искусственной вентиляцией легких: антибактериальная терапия короткими курсами В.Б.Белобородов, В.А.Синикин	73
Актуальные аспекты диагностики бронхиальной астмы на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи Д.И.Трухан, Н.В.Багишева	80
Новый оригинальный антигистаминный препарат биластин в лечении аллергического ринита А.А.Кривопапов, О.И.Коноплев, С.В.Шервашидзе, В.А.Шаталов	87
Особенности патогенеза и терапии острого риносинусита у пациентов с аллергическим ринитом А.И.Кирдеева, С.Я.Косяков	91
Противовоспалительные эффекты фенспирида: решающее значение в выборе терапии острых респираторных заболеваний Н.Г.Бердникова, Н.А.Мальцева, Г.В.Демидова, О.Ю.Климова	95
Сравнительная эффективность различных антигистаминных препаратов II поколения у взрослых больных сезонным аллергическим ринитом О.С.Бодня, Н.М.Ненашева, Г.В.Андренова, Д.О.Синявкин, Я.В.Бодня, Э.Т.Кубанова	101
Применение свободной комбинации ингаляционного глюкокортикостероида и длительно действующего β_2-агониста у пациентов с бронхиальной астмой: клинические случаи О.В.Себекина	109

Contents

CLINICAL GUIDELINES SYNOPSIS

Idiopathic pulmonary fibrosis. Reflections of a radiologist

I.M.Koroleva

8

CLINICAL GUIDELINES SYNOPSIS

Morphological diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis

A.I.Chernyaev, M.V.Samsonova

14

REVIEW

Idiopathic pulmonary fibrosis

S.N.Avdeev

17

CLINICAL GUIDELINES SYNOPSIS

Imaging of pulmonary nontuberculous mycobacterial infection

I.A.Sokolina

24

SHORT SURVEY

Differential diagnosis of cavitory and destructive processes in the lung

I.M.Koroleva

29

CASE REPORTS

Complex radiology of complete Gradenigo's syndrome in 4-year-old child

E.A.Stepanova, M.V.Vishnyakova, V.I. Sambulov, D.V.Podrez

36

LETTER

Resolution of the expert council. The place of Momate Rhino (mometasone) and Momate Rhino Advance (azelastine + mometasone) in the treatment of allergic rhinitis of medium/heavy severity in ambulatory practice

N.G.Berdnikova, B.M.Blokhin, T.I.Garashhenko, N.A.Geppe, I.A.Kim, N.M.Nenasheva, E.V.Nosulya, A.Y.Ovchinnikov, S.V.Ryazantsev, V.M.Svistushkin, T.G.Fedoskova

40

ORIGINAL RESEARCH

Mucoactive therapy. Prospects for the application in otorhinolaryngology

S.A.Karpishchenko, S.I.Alekseenko, O.M.Kolesnikova

44

CASE REPORTS

The characteristics of diagnosis of system vasculitis in the Respiratory practice

A.S.Zaytseva, E.I.Shmelev, I.E.Stepanyan, I.Yu.Shabalina, L.I.Dmitrieva, G.V.Evgushchenko

50

REVIEW

Community-acquired pneumonia: "bene dignoscitur, bene curator"

A.A.Zaitsev

55

CASE REPORTS

The role of electrical myostimulation rehabilitation programme in patients with chronic obstructive pulmonary disease (clinical examples)

N.N.Meshcheriakova, T.V.Kunafina, A.S.Belevskii

61

CLINICAL GUIDELINES

Updated classification and diagnosis of pulmonary hypertension

N.A.Tsareva

66

REVIEW

Nosocomial pneumonia associated with artificial ventilation of the lungs: antibacterial therapy with short courses

V.B.Beloborodov, V.A.Sinikin

73

CASE REPORTS

Actual aspects of bronchial asthma diagnostics at the stage of primary health care assistance

D.I.Trukhan, N.V.Bagisheva

80

ORIGINAL RESEARCH

Bilastine is a new antihistamine using in the treatment of allergic rhinitis

A.A.Krivopalov, O.I.Konoplev, S.V.Shevashidze, V.A.Shatalov

87

SHORT SURVEY

The characteristics of pathogenesis and therapy of acute rhinosinusitis in patients with allergic rhinitis

A.I.Kirdeeva, S.Ya.Kosiakov

91

ORIGINAL RESEARCH

The anti-inflammatory effects of fenspiride are important component in the therapy of acute respiratory diseases

N.G.Berdnikova, N.A.Maltseva, G.V.Demidova, O.Yu.Klimova

95

ORIGINAL RESEARCH

Comparative efficacy of different antihistamines II generation in adult patients with seasonal allergic rhinitis

O.S.Bodnya, N.M.Nenasheva, G.V.Andrenova, D.O.Sinyavkin, Ya.V.Bodnya, E.T.Kubanova

101

CASE REPORTS

The use of free combination of inhaled glucocorticosteroid and long-acting β_2 -agonist in patients with bronchial asthma: clinical examples

O.V.Sebekina

109

Идиопатический легочный фиброз. Размышления рентгенолога

И.М.Королева✉

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

✉mmact01@yandex.ru

Интерстициальные поражения легких привлекают внимание клиницистов и лучевых диагностов всего мира сходством клинических симптомов и рентгенологических проявлений наряду с разнообразием патоморфологических вариантов болезни. Именно этим объясняются трудности клинико-рентгенологической диагностики и дифференциации данной группы заболеваний легких. Данная статья посвящена идиопатическому фиброзу легких.

Ключевые слова: интерстициальные болезни легких, идиопатический легочный фиброз, обычная интерстициальная пневмония, диагностика.

Для цитирования: Королева И.М. Идиопатический легочный фиброз. Размышления рентгенолога. Consilium Medicum. 2017; 19 (3): 8–13.

Clinical Guidelines Synopsis

Idiopathic pulmonary fibrosis. Reflections of a radiologist

I.M.Koroleva✉

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

✉mmact01@yandex.ru

Abstract

Interstitial lung lesions attract the attention of the physicians and radiation physicians around the world similarity of clinical symptoms and radiological manifestations, along with a variety of pathological variants of the disease. This explains the difficulties of clinical and radiological diagnosis and differentiation of this group of lung diseases. This article focuses on the idiopathic pulmonary fibrosis.

Key words: interstitial lung disease, idiopathic pulmonary fibrosis, usual interstitial pneumonia, diagnosis.

For citation: Koroleva I.M. Idiopathic pulmonary fibrosis. Reflections of a radiologist. Consilium Medicum. 2017; 19 (3): 8–13.

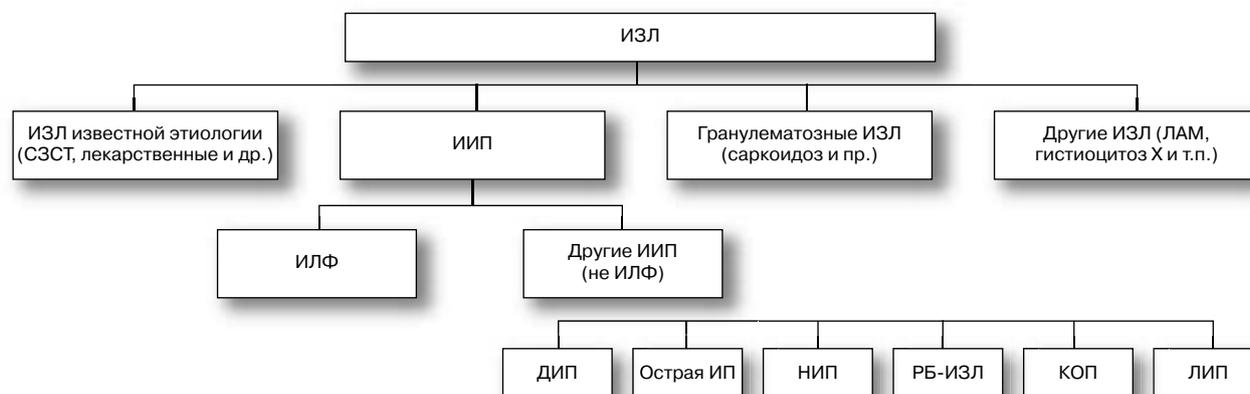
Характерные признаки идиопатического легочного фиброза по данным имидж-диагностики

Интерстициальные поражения легких привлекают внимание клиницистов и лучевых диагностов всего мира сходством клинических симптомов и рентгенологических проявлений наряду с разнообразием патоморфологических вариантов болезни. Именно этим объясняются трудности клинико-рентгенологической диагностики и дифференциации данной группы заболеваний легких. Сегодня пойдет речь об идиопатическом легочном фиброзе (ИЛФ).

В настоящее время в большинстве стран, в том числе и в России, используется классификация интерстициальных заболеваний легких (ИЗЛ), принятая Согласительной комиссией Американского торакального общества и Европейского респираторного общества (ATS/ERS, 2002); рис. 1. Согласно этой классификации выделяют четыре группы ИЗЛ: ИЗЛ известной этиологии, гранулематозы, идиопатические интерстициальные пневмонии (ИИП), другие ИЗЛ (см. рис. 1).

Согласно рекомендациям Российского респираторного общества (А.Г.Чучалин и соавт., 2016) ИЛФ – это особая

Рис. 1. Классификация интерстициальных заболеваний легких (ATS/ERS, 2002)



Примечание. СЗСТ – системные заболевания соединительной ткани, ЛАМ – лимфангиолейомиоматоз, ДИП – десквамативная ИП, НИП – неспецифическая ИП, РБ-ИЗЛ – респираторный бронхиолит, ассоциированный с ИЗЛ, КОП – криптогенная организующая пневмония, ЛИП – лимфоидная ИП.

Рис. 2. Рентгенограмма органов грудной клетки в прямой проекции. Отмечаются усиление и сетчатая деформация легочного рисунка в кортикальных и базальных отделах и уменьшение объема легких.



форма хронической прогрессирующей фиброзирующей интерстициальной пневмонии (ИП) неизвестной этиологии, возникающая преимущественно у людей старшего возраста, поражающая только легкие и связанная с гистологическим и/или рентгенологическим паттерном обычной интерстициальной пневмонии (ОИП). Установление факта ИЛФ требует обязательного исключения других известных причин ИЗЛ: профессиональных, бытовых и лекарственных воздействий, заболеваний соединительной ткани.

Рентгенологи обязаны владеть знаниями о клинической картине заболевания, патоморфологических основах болезни и ориентироваться в факторах риска возникновения патологического процесса. В отношении возникновения ИЛФ предполагают целый ряд факторов риска: воздействие внешней среды, табачного дыма, пылевого фактора (как в профессиональных, так и непрофессиональных условиях), генетических «поломок», различных вирусов (Эпштейна–Барр, цитомегаловирусы, вирусы гепатита С, герпес-вирусы и др.) и даже гастроэзофагеального рефлюкса, которые могут привести к патологической реакции альвеолярного эпителия на раздражитель и развитию избыточного легочного фиброза у пациентов. Мы обращаем на это особое внимание с той целью, чтобы врач-рентгенолог не ограничивался знанием только визуального образа болезни, что чревато диагностическими ошибками, но мог свободно ассоциировать клинические данные с рентгенологическими проявлениями процесса. Интересен и тот факт, что показатели заболеваемости и распространенности ИЛФ в научно-клинических исследованиях отечественных и зарубежных авторов существенно отличаются друг от друга, и объяснением тому является отсутствие определенных и четких диагностических критериев, как рентгенологических, так и патоморфологических. Известно, что врач-рентгенолог работает в тандеме с врачом-клиницистом, «получает» пациента с определенной диагностической концепцией и должен либо подтвердить такую, либо отвергнув, предложить свой вариант видения процесса. Каждый клинический симптом имеет свою патоморфологическую основу, проявляющуюся различной (чаще схожей!) рентгенологической картиной. Вот почему прежде чем приступать к описательной части исследования и вынесению заключения врач-рентгенолог должен оценить жалобы пациента, соотнести их с рентгенологической картиной и только потом выносить свой вердикт. Основной жалобой больных остается **одышка**, степень кото-

рой нарастает по мере развития заболевания. Очень частым симптомом ИЛФ является **сухой кашель** (около 75%), реже продуктивный (до 20–30%). У пациентов с тяжелыми, далеко зашедшими формами ИЛФ может отмечаться кашель с выделением гнойной мокроты. Лихорадка и кровохарканье нехарактерны для ИЛФ. По мере прогрессирования заболевания появляются и постепенно нарастают признаки **дыхательной недостаточности и легочной гипертензии**. Важно помнить, что данные клинические проявления не могут быть строго специфичными для ИЛФ и способны соответствовать другим диффузным заболеваниям легких. Именно в этом контексте следует подходить к разбору рентгенодиагностических критериев ИЛФ.

Диагностика

Рентгенологическое заключение является лишь одним из компонентов клинического диагноза ИЛФ, при котором определяются типичные проявления, обнаруженные с помощью компьютерной томографии (КТ) ОИП, подтвержденные морфологическими данными биопсии легочной ткани. На сегодняшний день ИЛФ ассоциируют с морфологическими проявлениями исключительно ОИП, однако встречаются и другие высказывания на этот счет: некоторые специалисты соотносят его с другими интерстициальными поражениями легких, расценивая как стадии одного процесса. Мнение небесспорное, но имеющее право на существование, пока нет убедительного морфологического доказательства обратного. Может, поэтому происходит пересмотры классификации ИП, внесение поправок и уточнений (Международный мультидисциплинарный консенсус по классификации ИП, 2013).

Диагностические критерии ИЛФ

Согласно протоколу заседания Экспертной комиссии по вопросам развития здравоохранения Минздравсоцразвития России от 23.12.2013 диагноз ИЛФ требует наличия следующих признаков:

- 1) исключения других известных причин ИЗЛ, например профессиональных и бытовых воздействий, заболеваний соединительной ткани и проявлений лекарственной токсичности;
- 2) наличия паттерна ОИП на КТ высокого разрешения у больных, которым не показана хирургическая биопсия легких;
- 3) специфического сочетания признаков ОИП на КТ высокого разрешения и при хирургической биопсии легких у больных, которым эта процедура была проведена.

Если 1-й пункт – это прерогатива терапевтов и пульмонологов, то 2-й – задача для рентгенологов, обладающих знаниями о КТ-признаках ИЛФ.

Базовым методом в рентгенологии является **рентгенография**, но в случае ИЛФ, особенно на начальных его проявлениях, метод малоинформативен, и выявленные изменения по типу усиления легочного рисунка за счет интерстициального компонента у пациентов старшей возрастной категории в сочетании с фактом курения могут быть расценены как проявления диффузного бронхита курильщика (рис. 2). Как правило, перемены носят диффузный характер с наибольшими изменениями в плащевидном слое легочных полей. На этом этапе важна грамотная оценка клинических проявлений, а именно изменения характера кашля курящего пациента в сочетании с выявленными изменениями в легких и направление его на **мультиспиральную КТ (МСКТ)**. Диагностическую ценность и высокую разрешающую способность МСКТ трудно переоценить, так как именно этот метод позволяет выявить рентгенологическую картину (как принято сейчас называть – паттерн) ИЛФ, которая практически полностью отражает патоморфологические изменения легких на соот-

Рис. 3. МСКТ, аксиальная проекция. ИЛФ. Двусторонние ретикулярные изменения; участки снижения пневматизации легочных полей по типу «матового стекла»; мелкоочаговая трансформация легочной ткани по типу «сотового легкого» (преимущественно в базальных отделах легких).



Рис. 4. МСКТ, аксиальная проекция. Выраженные диффузные ретикулярные изменения в кортикальных и базальных отделах легких, на фоне которых видны тракционно расширенные просветы бронхов, утолщение интралобулярных перегородок, неравномерная пневматизация легочной ткани.



Рис. 5. МСКТ органов грудной клетки, аксиальная проекция. Диффузные ретикулярные изменения, обусловленные утолщением внутридолькового интерстиция, тракционные бронхо- и бронхиолоэктазы, «сотовое легкое», эмфизематозные буллы в верхних долях легких.

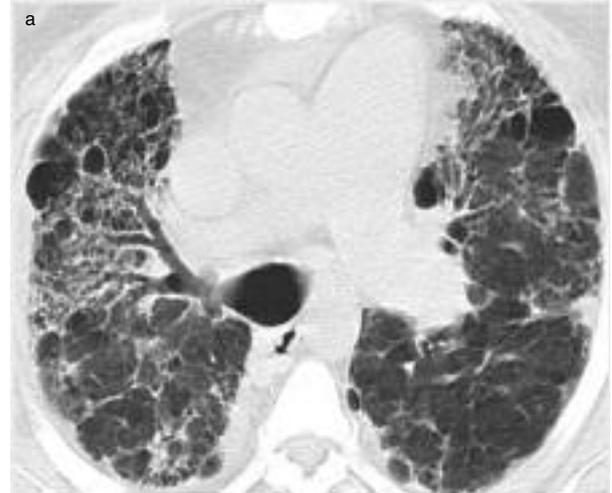
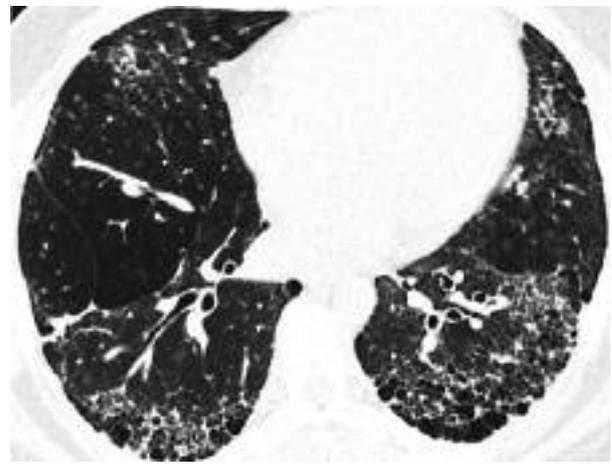


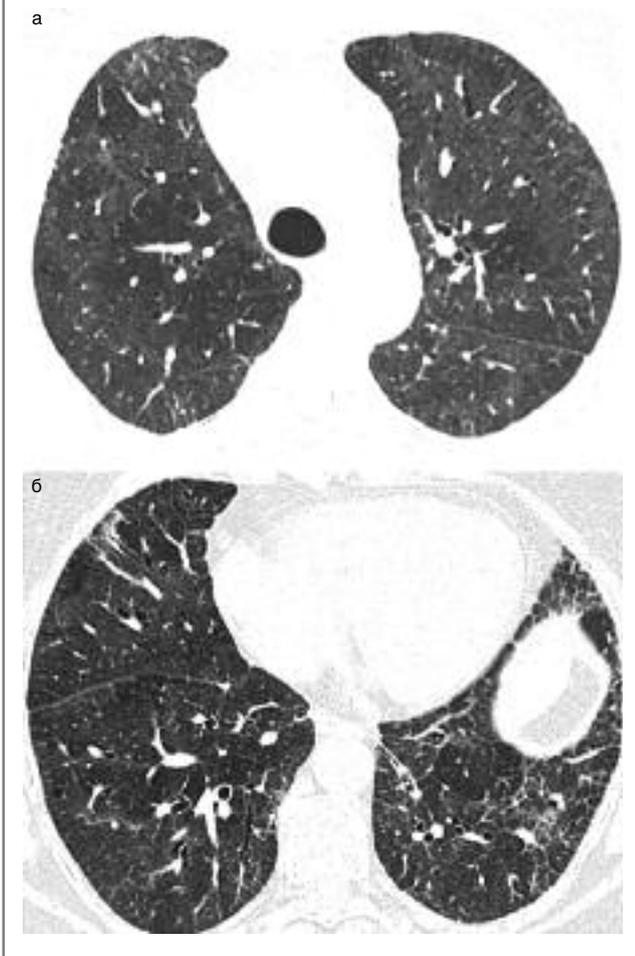
Рис. 6. МСКТ, аксиальная проекция. Визуализируются множественные тракционные бронхо- и бронхиолоэктазы, зоны «сотового легкого» в субплевральных зонах наддиафрагмальной локализации и уплотнение легочной ткани по типу «матового стекла».



ветвующих уровнях/срезах (рис. 3). КТ позволяет очень точно оценить состояние легочной ткани у пациентов с подозрением на ИЛФ, выявить наиболее характерные рентгенологические признаки заболевания, оценить распространенность процесса и наметить оптимальное место для биопсии. Особенно важно проведение КТ при несоответствии рентгенологической и клинической картины заболевания: ретикулярные изменения при рентгенографии легких есть, а одышки нет и наоборот. Наиболее типичными КТ-признаками ИЛФ принято считать ретикулярные изменения и утолщения интралобулярных перегородок, формирование тракционных бронхо- и бронхиолоэктазов (рис. 4); с прогрессированием процесса характерны появление «сотового легкого» и постепенное уменьшение объема легких вследствие нарастания фиброзных изменений. КТ-признаку «сотового легкого» (honeycombing) соответствует появление в органе воздушных полостей с толстыми фиброзными стенками, выстланными бронхиальным эпителием (рис. 5). Тракционные бронхоэктазы представляют собой неравномерное или цилиндрическое

расширение просветов бронхов и бронхиол, вызванное сморщиванием легочной ткани в результате фиброза и растяжением (тракцией) стенок бронхов. Могут появлять-

Рис. 7. МКТ, аксиальная проекция. Неспецифическая ИП. Двухсторонние изменения по типу «матового стекла», ретикулярные изменения в базальных отделах легких.



ся зоны уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла», но менее выраженные, чем ретикулярные изменения. Отличительным дифференциально-диагностическим признаком является кортикальная и наддиафрагмальная локализация процесса с распространением в субплевральные отделы легких (рис. 6). Ретикулярная трансформация при рентгеновском исследовании соотносится со скоплением фибробластов и незрелой соединительной ткани в легочном интерстиции. Чередование участков патологически измененной легочной ткани и зон относительно сохранной легочной паренхимы при КТ определяется фиброзными процессами разной давности и неравномерностью распространения участков фиброза. МСКТ позволяет оценить динамику процесса на фоне лечения. Исчезновение участков «матового стекла» расценивается как положительная динамика, а вот появление зон «сотового легкого» и увеличение их распространенности свидетельствует о неблагоприятном прогнозе болезни.

В случае если ретикулярные изменения преобладают в верхних и средних отделах легких, распространяются перибронховаскулярно, выявляются не только участки «матового стекла», но и очаги, и зоны консолидации легочной ткани, а также признаки бронхиальной обструкции в виде «воздушных ловушек» (для ИЛФ характерны констриктивные изменения), то все это является признаками, противоречащими картине ИЛФ.

Таким образом, точность диагностики ИЛФ прогрессивно возрастает при совпадении клинических, рентгенологических и гистологических данных. Это особенно важно в случаях, когда гистологические данные и рентгенологические признаки не совпадают: КТ-картина не соответствует ОИП, но гистологически обнаруживаются все признаки

Рис. 8. МСКТ, аксиальная проекция. Тракционные бронхоэктазы в нижней доле правого легкого (S10).



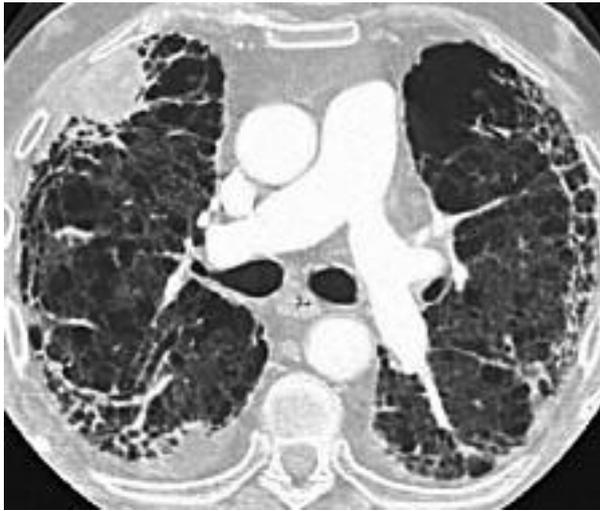
ОИП и наоборот. По данным зарубежных авторов, положительный предсказательный индекс КТ с высоким разрешением достигает 95% при условии выявления типичных рентгенологических симптомов, но, к сожалению, только у 30–50% больных, т.е. показатели чувствительности остаются на низком уровне (не превышают 77%), а показатель специфичности еще ниже (72%). Придает оптимизма возможность МСКТ в 95% случаев исключить наличие ИЛФ, а при типичной рентгенологической картине избежать биопсии легкого, так как в случае тяжелых функциональных нарушений риск развития осложнений (пневмоторакс, кровотечение и др.) может преобладать над преимуществами гистологического подтверждения диагноза ИЛФ, особенно у лиц старшей возрастной категории.

Основные трудности в интерпретации КТ-признаков ИЛФ

Трудности в интерпретации КТ-признаков ИЛФ обусловлены сложностями дифференциальной диагностики данного интерстициального процесса с сопутствующими ему заболеваниями и другими интерстициальными поражениями легких или их сочетаниями. Методика обследования пациентов с подозрением на интерстициальный процесс в легких требует выполнения тонких срезов, построения мультипланарных и трехмерных реконструкций (при необходимости), исследования пациента на спине и животе для исключения причины гиповентиляции легочной ткани вследствие гравитационного эффекта. Применение внутривенного контрастирования проводится только при подозрении на тромбоэмболию легочной артерии, оценке градиента накопления контрастного препарата в сомнительных участках легкого (подозрение на опухоль), оценке КТ-признаков вторичной легочной гипертензии, сопутствующей длительному течению фиброзного процесса. По большому счету диагноз ИЛФ является клиническим, а рентгенологические и КТ-признаки, отражающие патоморфологию процесса, нами уже были обсуждены ранее, и это признаки ОИП: диффузные двухсторонние ретикулярные изменения в субплевральных зонах, тракционные бронхоэктазы, зоны «матового стекла»; преобладание изменений в кортикальных и базальных отделах легких. Морфологический субстрат ИЛФ – ОИП, которая характеризуется совокупностью морфологических признаков: хроническим воспалением, нарушением репарации и прогрессирующим фиброзом легочного интерстиция респираторных отделов легкого (в период обострения), как следствие – нарушение газообмена, прогрессирующая хроническая дыхательная недостаточность.

Важно другое: знать, с какими процессами необходимо проводить дифференциальную диагностику, уметь

Рис. 9. МСКТ, аксиальная проекция. Периферический рак верхней доли правого легкого у пациента с ИЛФ.



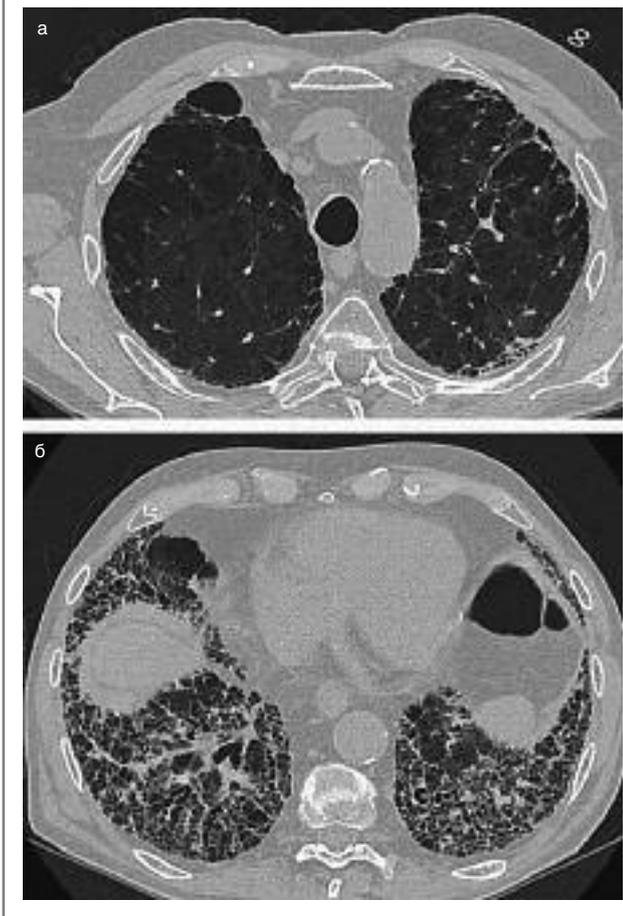
сравнивать сходные КТ-признаки и находить существенные различия между разными интерстициальными поражениями легких. Даже в рамках ИЛФ отсутствие признака «сотого легкого» при наличии остальных признаков рентгенологическая картина ОИП становится лишь вероятной, что влечет за собой необходимость проведения открытой биопсии легкого (при отсутствии противопоказаний). Такие рентгеновские признаки, как высокое стояние купола диафрагмы, расширение правых камер сердца и крупных ветвей легочной артерии, являются лишь косвенными симптомами, указывающими на вероятность ОИП. В случае распространенного симптома «матового стекла», обнаружения участков консолидации легочной ткани одиночных и/или множественных очагов, а главное, преобладания изменений в верхних и средних отделах легких, перибронховаскулярного распределения фиброзного процесса концепция ИЛФ становится неактуальной. Необходимо проводить дифференциальный диагноз с рентгеновскими проявлениями неспецифической ИП, при которой изменения носят более равномерный характер, выражены иррегулярные ретикулярные изменения, участки «матового стекла» и зоны консолидации, а вот наличие бронхоэктазов нехарактерно, но не исключается (рис. 7). Выявление расширенных просветов бронхов и бронхиол, как правило, не вызывает затруднений: в продольном сечении стенки уплотнены и деформированы, параллельно направлены, внутри просвета визуализируется воздух (рис. 8). В поперечном сечении они могут симулировать картину воздушных кист (при выраженном неравномерном расширении). Это может создавать трудности в дифференциальной диагностике тракционных бронхоэктазов с симптомом «сотого легкого», но при построении мультипланарных реконструкций отчетливо прослеживаются просветы патологически измененных бронхов, тогда как «соты» остаются в прежней картине. Ретикулярные изменения – определяющий признак интерстициального фиброза при МСКТ и представляют собой ажурную сеть из тонких пересекающихся линий в соответствующих зонах легких. Морфологическим субстратом ретикулярных изменений является патологически измененный интерстиций: утолщение внутримальвеолярных перегородок и междольковых септ. Сетчатые структуры размером 10–20 мм представлены междольковыми перегородками. Признак «матового стекла» – рентгеновский феномен при МСКТ, характеризующийся умеренно выраженным повышением плотности легочной ткани, на фоне которого видны просветы бронхов, стенки бронхов и внутрилегочные сосуды. Мор-

Рис. 10. Рентгенограммы органов грудной клетки в прямой проекции пациентов, страдающих ИЛФ и эмфиземой.



фологическим субстратом феномена являются утолщение межальвеолярных перегородок, заполнение просветов альвеол любым содержимым (экссудат, трансудат, кровь), уменьшение объема альвеол за счет гиповентиляции. Важно помнить, что симптом «матового стекла» при полном отсутствии признака «сотого легкого» и тракционных бронхоэктазов может быть проявлением активного воспалительного процесса, но при наличии таковых «матового стекла», как правило, является признаком интерстициального фиброза, не требующего морфологического подтверждения (биопсии легкого). Вызывает затруднение распознавание опухолевого поражения на фоне картины ИЛФ (рис. 9). Нечасто (12–14% случаев) развивается периферический рак легких – бронхиолоальвеолярный рак, рентгенологические проявления которого не всегда однозначны. Опухолевая структура может выглядеть и как солидный узел, и как участок «матового стекла» с неравномерной, пенистой структурой, что на фоне ретикулярных изменений может ввести в заблуждение врача-рентгенолога. По мнению разных авторов, ИЛФ может рассматриваться как фактор риска возникновения рака легкого, так как существуют сходные эпигенетические aberrации и патогенетические механизмы развития и прогрессирования обоих процессов. Если говорить о факторах риска ИЛФ, то необходимо знать, что наличие у пациента гастроэзофагеальной рефлюксной болезни может сопровождаться микроаспирацией агрессивного желудочного содержимого в ле-

Рис. 11. МСКТ, аксиальная проекция. ИЛФ. Эмфизема: центрилобулярная, парасептальная и буллезная.



гочную ткань, провоцируя ухудшение течения болезни, а следовательно, усугубление состояния пациента.

Не менее сложно распознавание обострения ОИП, которое проявляется диффузным альвеолярным повреждением, наблюдающимся вне зон фиброза и имеющим мозаичный характер. При вирусном и бактериальном воспалении в неповрежденной ткани легких изменения легочной паренхимы могут быть либо по типу диффузного альвеолярного повреждения (в первом случае), либо в виде экссудативной бактериальной бронхопневмонии (во втором варианте).

Хотелось бы обратить особое внимание на возможное сочетание ИЛФ и эмфиземы, известное под термином «синдром сочетания легочного фиброза и эмфиземы» (CPFE – combined pulmonary fibrosis and emphysema). Важным основанием для особого выделения данного синдрома послужили клинические, функциональные, рентгенологические и морфологические характеристики, присущие этому морфологическому сочетанию. В синдроме CPFE объединены легочный фиброз с преимущественным поражением базальных отделов легких и эмфизема с локализацией в верхних долях как два самостоятельных патологи-

Рис. 12. МСКТ. ИЛФ в сочетании с вторичной легочной гипертензией. На аксиальном срезе визуализируется расширенная правая ветвь легочной артерии.



ческих процесса (рис. 10), встречающихся у 8–50% больных с ИЛФ, преимущественно у лиц мужского пола старших возрастных групп (старше 65 лет), курильщиков с длительным стажем курения (более 40 пачко-лет).

Важной клинической особенностью синдрома CPFE является несоответствие между выраженной одышкой и нормальными спирографическими показателями. Эмфизема при ИЛФ имеет центрилобулярный, парасептальный и буллезный тип (рис. 11).

Учитывая патофизиологию ИЛФ, необходимо помнить, что наиболее вероятным его осложнением (47–50% случаев) является вторичная легочная гипертензия, признаки которой могут свидетельствовать либо о давности (хронизации) процесса, либо быть проявлением тромбоза легочной артерии (рис. 12). В таком случае референсной методикой считается внутривенное контрастирование, при котором в просвете легочной артерии и ее ветвей выявляются дефекты наполнения (тромбозы).

Таким образом, диагностика ИЛФ является процессом достаточно сложным и успешна только при сочетании клинического мышления врача-рентгенолога со знанием типичных проявлений патологического процесса и умелым применением методов лучевой диагностики (высокое разрешение), позволяющих дифференцировать признаки ОИП от других вариантов ИП.

Литература/References

1. Ciccarese F, Attinà D, Zompatori M. Bologna. Combined pulmonary fibrosis and emphysema (CPFE) syndrome: imaging findings and follow-up. The European Congress of Radiology 2014; Scientific posters.
2. Dodda VR, Salazar-Schicchi J, Spiro P. Combined Pulmonary Fibrosis and Emphysema. Respiratory Care March 2012; 57 (3): 467–70.
3. Harari S, Caminati A. Update on diffuse parenchymal lung disease European Respiratory Review 2010; 19: 97–108.
4. Khan AN, Garg K et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Imaging. Med J Medicine. Updated: Oct 04, 2015. <http://emedicine.medscape.com/article/363273-overview#a1>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Королёва Ирина Михайловна – д-р мед. наук, проф. каф. лучевой диагностики и лучевой терапии ФГАОВ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова», зам. дир. по клинической работе НОКЦ гибридных технологий лучевой медицины. E-mail: mmact01@yandex.ru

Патологоанатомическая диагностика идиопатического фиброза легких

А.Л.Черняев✉, М.В.Самсонова

ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА России. 105077, Россия, Москва, ул. 11-я Парковая, д. 32, корп. 4.
✉cheral12@gmail.com

Современные представления о диагностике идиопатических интерстициальных пневмоний (ИИП) основаны на мультидисциплинарном подходе. В работе рассмотрены основные типы ИИП, а также принципы их дифференциальной диагностики. Идиопатический фиброз легких гистологически обозначается как обычная интерстициальная пневмония, при которой диффузный фиброз вызывает перестройку паренхимы легких.

Ключевые слова: идиопатический фиброз легких, морфологическая диагностика, гистологические признаки, мультидисциплинарный подход.

Для цитирования: Черняев А.Л., Самсонова М.В. Патологоанатомическая диагностика идиопатического фиброза легких. Consilium Medicum. 2017; 19 (3): 14–16.

Clinical Guidelines Synopsis

Morphological diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis

А.И.Черняев✉, М.В.Самсонова

Research Institute of Pulmonology of FMBA of Russia. 105077, Russian Federation, Moscow, ul. 11-ia Parkovaia, d. 32, korp. 4.
✉cheral12@gmail.com

Abstract

Modern views on the diagnosis of idiopathic interstitial pneumonia (IIP) are based on multidisciplinary approach. The paper considers main types of IIP, as well as the principles of their differential diagnosis. Idiopathic pulmonary fibrosis histologically referred to as usual interstitial pneumonia, in which diffuse fibrosis causes a restructuring of the parenchyma of the lungs.

Key words: idiopathic pulmonary fibrosis, morphological diagnosis, histologic characteristics, a multidisciplinary approach.

For citation: Chernyaev A.I., Samsonova M.V. Morphological diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. Consilium Medicum. 2017; 19 (3): 14–16.

Идиопатические интерстициальные пневмонии (ИИП) – гетерогенная группа заболеваний с неизвестной этиологией, характеризующаяся диффузным, как правило, хроническим поражением интерстиция легких и респираторных отделов (бронхиол и альвеол).

Современные представления о диагностике ИИП основаны на мультидисциплинарном подходе. Это означает, что каждая из форм имеет свои особенности клинического течения, морфологических изменений и рентгенологической картины заболевания. Согласно современной классификации [1] среди ИИП выделяют следующие.

«Основные»:

- интерстициальный легочный фиброз (гистологически: обычная интерстициальная пневмония – ОИП);
- неспецифическая интерстициальная пневмония;
- респираторный бронхолит в сочетании с интерстициальной болезнью легких;
- десквамативная интерстициальная пневмония;
- криптогенная организуемая пневмония;
- острая интерстициальная пневмония.

Редкие:

- лимфоидная интерстициальная пневмония;
- идиопатический плевропаренхимальный фиброэластоз легких.

Неклассифицируемые.

Идиопатический фиброз легких гистологически обозначается как ОИП, при которой диффузный фиброз вызывает перестройку паренхимы легких, поверхность легких становится мелкобугристой, внутри ткани образуются соты (рис. 1). Микроскопически в ткани видны формирующиеся фибробластические фокусы, происходит пролиферация альвеолоцитов 2-го типа и миоцитов в интерстиции. Для этой формы идиопатического фиброзирующего альвеолита характерна мозаичность изменений, когда участки поражения (деструкции) располагаются субплеврально, парасептально и/или периваскулярно и чередуются с

относительно неизменными участками легочной ткани (рис. 2).

Гистологические признаки ОИП

«Большие» [2]:

- фиброз;
- очаговое вовлечение паренхимы легкого преимущественно в подплевральных/парасептальных зонах;
- фибробластические фокусы (рис. 3);
- минимальное интерстициальное хроническое воспаление;
- при прогрессировании – формирование «сотовых» изменений (рис. 4).

«Малые» (вторичные):

- внутриальвеолярное скопление макрофагов;
- фолликулярная гиперплазия;
- гиперплазия/гипертрофия гладких мышц (рис. 5);
- эндартериит;
- внутриальвеолярное скопление нейтрофилов;
- бронхиолярная и плоскоклеточная метаплазия эпителия, костная и жировая метаплазия интерстиция;

Рис. 1. Макропрепарат. Фрагмент легкого: фиброз с образованием «сот».



Рис. 2. ОИП – сочетание фиброза, интерстициального воспаления, неизменной легочной ткани. Окраска гематоксилином и эозином.

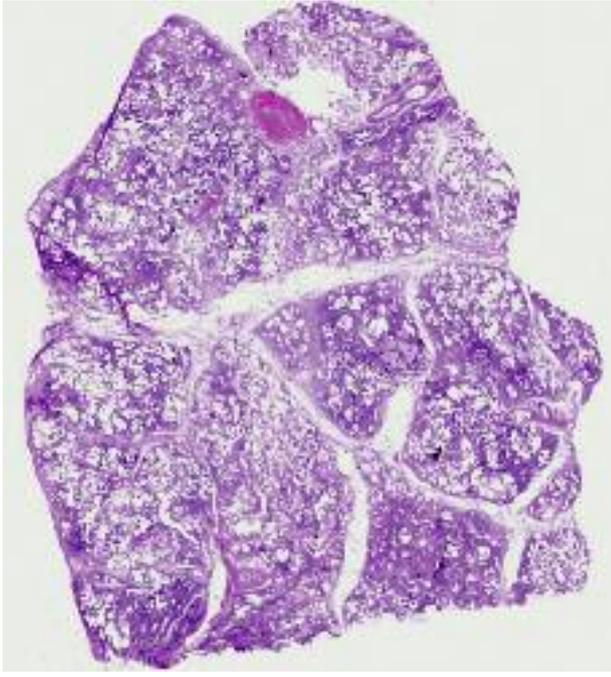
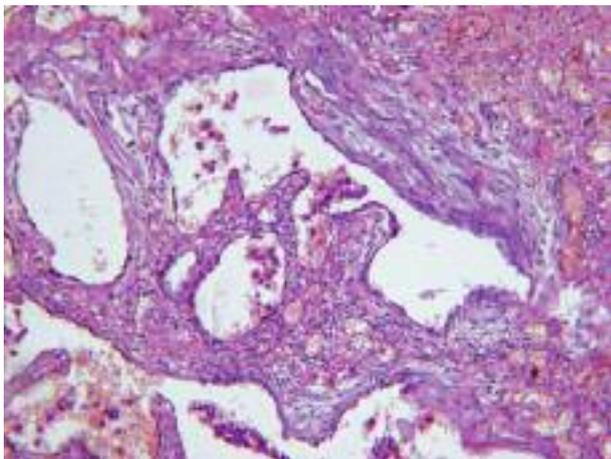


Рис. 3. ОИП: фибробластический фокус в стенке альвеолы, пролиферация альвеолоцитов 2-го типа. Окраска гематоксилином и эозином.



- эндогенная липидная пневмония;
- минимальные проявления плеврита, фиброза плевры;
- субплевральные блебы;
- эозинофильная инфильтрация;
- очаговые внутриальвеолярные скопления фибрина.

Негативные:

- отсутствие неорганической пыли;
- отсутствие гранулем;
- отсутствие клеток Лангерганса.

Среди морфологических проявлений ОИП можно выделить изменения, которые соответствуют ранней и поздней стадии. В зависимости от стадии заболевания выраженность описанных выше изменений может варьировать. При классической ОИП дисрегенераторные и фиброзные изменения обычно преобладают над воспалительной инфильтрацией и характеризуются отложением коллагена. Воспалительная инфильтрация обычно не резко выражена, редко – умеренная, представлена мелкими лимфоцитами, возможно, с примесью плазматических клеток, иногда можно наблюдать скопления В-лимфоци-

Рис. 4. ОИП: фиброз, образование щелевидных структур и «микросот». Окраска гематоксилином и эозином.

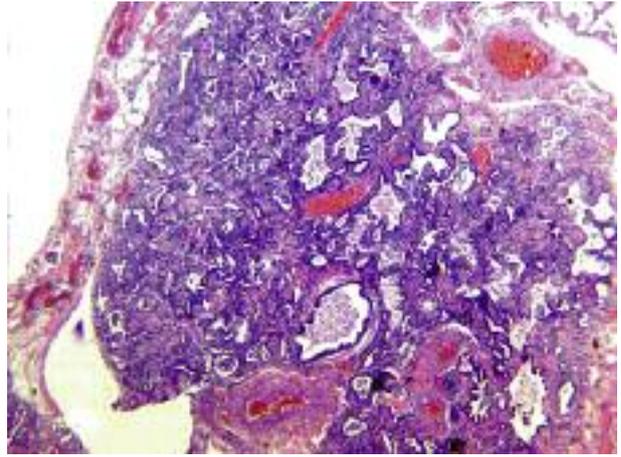
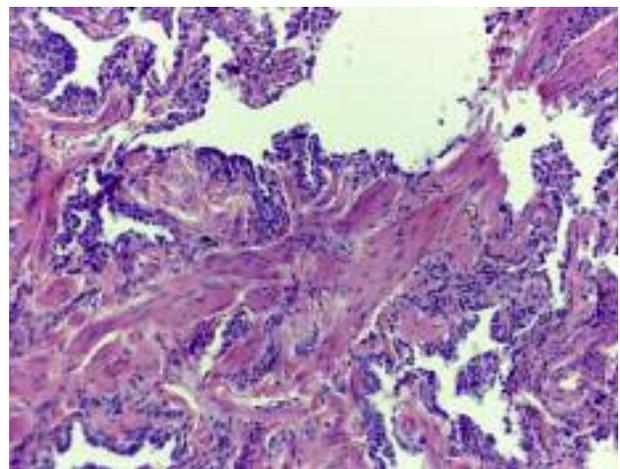


Рис. 5. ОИП: выраженная гладкомышечная пролиферация. Окраска гематоксилином и эозином.



тов. Миофибробластические и фибробластические фокусы представляют собой мелкие очаги острого повреждения с наличием фибробластов и миофибробластов с нежно окрашенным межклеточным веществом. Морфологическое исследование на ранней стадии не проводят, к сожалению, биопсию выполняют, когда уже имеет место сформированный фиброз. Можно предполагать, что на ранней стадии заболевания имеет место воспалительная инфильтрация, клетки воспаления, вырабатывая профибrogenные факторы, приводят к появлению фибробластических фокусов. Последние являются отражением активности процесса. В дальнейшем развивается фиброз с перестройкой архитектоники легкого вплоть до формирования «сотового легкого».

При исследовании ОИП описывают обострение процесса. Выделяют диффузное альвеолярное повреждение (ДАП), бактериальное и вирусное обострение. При первом виде обострения имеет место сочетание картины ОИП и ДАП, реже – организуемой пневмонии. ДАП при обострении ОИП характеризуется мозаичной картиной поражения легких с утолщением межальвеолярных перегородок за счет фибробластов и миофибробластов с минимальной воспалительной инфильтрацией, выраженной гиперплазией альвеолоцитов 2-го типа, иногда с признаками атипии, появлением гиалиновых мембран, фибриновых тромбов в мелких сосудах, плоскоклеточной метаплазией бронхиолярного эпителия. Подобная картина в легких наблюдается и при вирусном поражении у больных ОИП. При

бактериальном обострении наблюдается картина экссудативной бактериальной бронхопневмонии в зонах неизменных легких (вне зон фиброза) [3].

ОИП характеризуется особенностями клинического течения и рентгенологической картины заболевания, в ряде наблюдений диагноз может быть установлен на основании этих данных, при необходимости морфологической верификации заболевания «золотым стандартом» является исследование открытой или видеоторакоскопической биопсии легкого.

Литература/References

1. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Update of the International Multidisciplinary Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188 (Iss. 6): 733–48.
2. Nicholson AG, Cagle PT, Fraire AE et al. Interstitial pneumonias. In: Dail and Hammar's Pulmonary Pathology. Springer Science + Business Media, LLC, 2008; p. 695–721.
3. Agarwal R, Jindal SK. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review. *Eur J Intern Med* 2008; 19: 227–35.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Черняев Андрей Львович – д-р мед. наук, проф., зав. отд. патологии ФГБУ «НИИ пульмонологии». E-mail: cheral12@gmail.com

Самсонова Мария Викторовна – д-р мед. наук, проф., зав. лаб. патологической анатомии и иммунологии ФГБУ «НИИ пульмонологии». E-mail: samary@mail.ru

Идиопатический легочный фиброз

С.Н.Авдеев✉

ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА России. 105077, Россия, Москва, ул. 11-я Парковая, д. 32, корп. 4
✉serg_avdeev@list.ru

Идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) является наиболее частым заболеванием из группы интерстициальных заболеваний легких и встречается преимущественно у лиц среднего и пожилого возраста. На протяжении последнего десятилетия произошли значительные изменения в подходах к диагностике и лечению ИЛФ. В статье содержатся современные данные об эпидемиологии ИЛФ, приведены результаты новых исследований о патогенезе, освещены основные подходы к диагностике заболевания. Кроме того, представлены новые данные о терапии ИЛФ.

Ключевые слова: интерстициальные заболевания легких, идиопатический легочный фиброз, эпидемиология, терапия.

Для цитирования: Авдеев С.Н. Идиопатический легочный фиброз. Consilium Medicum. 2017; 19 (3): 17–23.

Review

Idiopathic pulmonary fibrosis

S.N.Avdeev✉

Research Institute of Pulmonology of FMBA of Russia. 105077, Russian Federation, Moscow, ul. 11-ia Parkovaia, d. 32, korp. 4
✉serg_avdeev@list.ru

Abstract

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is the most common disease from the group interstitial lung disease and occurs predominantly in persons of middle and old age. Over the past decade there have been significant changes in approaches to diagnosis and treatment of IPF. This article contains modern data on the epidemiology of IPF, the results of new research on the pathogenesis, basic approaches to the diagnosis of the disease. In addition, presented new data on the therapy of IPF.

Key words: interstitial lung disease, idiopathic pulmonary fibrosis, epidemiology, therapy.

For citation: Avdeev S.N. Idiopathic pulmonary fibrosis. Consilium Medicum. 2017; 19 (3): 17–23.

Идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) является наиболее частой формой идиопатических интерстициальных пневмоний и встречается преимущественно у людей среднего и пожилого возраста [1–7].

Несмотря на то что ИЛФ относится к группе относительно редких заболеваний, его социальное и экономическое бремя очень велико. По предварительным подсчетам, ежегодно в Европе диагностируется около 40 тыс. новых случаев ИЛФ [8], который является гетерогенным заболеванием с различными индивидуальными темпами прогрессирования, но при этом прогноз пациентов с ИЛФ в целом неблагоприятный, а 5-летняя выживаемость больных часто хуже, чем при многих злокачественных опухолях [9]. Расходы на терапию пациента с ИЛФ очень высоки, например в США на одного больного ИЛФ ежегодно расходуется около 25 тыс. дол. США, что превышает прямые расходы на терапию опухоли молочной железы [10].

Эпидемиология ИЛФ

ИЛФ является наиболее часто встречаемой формой идиопатической интерстициальной пневмонии. Согласно данным современных регистров на долю ИЛФ приходится около 17–37% от всех интерстициальных заболеваний легких (ИЗЛ) [11, 12]. Тем не менее заболеваемость и распространенность ИЛФ все еще изучены недостаточно, а доступные данные характеризуются большой вариабельностью эпидемиологических показателей, что затрудняет их интерпретацию. Такой разброс статистических показателей связан с рядом объективных факторов. Во-первых, точную информацию по эпидемиологии хронической обструктивной болезни легких сложно получить, так как в проведенных исследованиях были использованы разные подходы к определению ИЛФ, а исследования, осуществленные до публикации первого руководства по ИЛФ в 2000 г. [13], скорее всего, включают не только пациентов с ИЛФ, но и многие схожие с ИЛФ ИЗЛ. Во-вторых, в проведенных исследованиях были использованы различные ме-

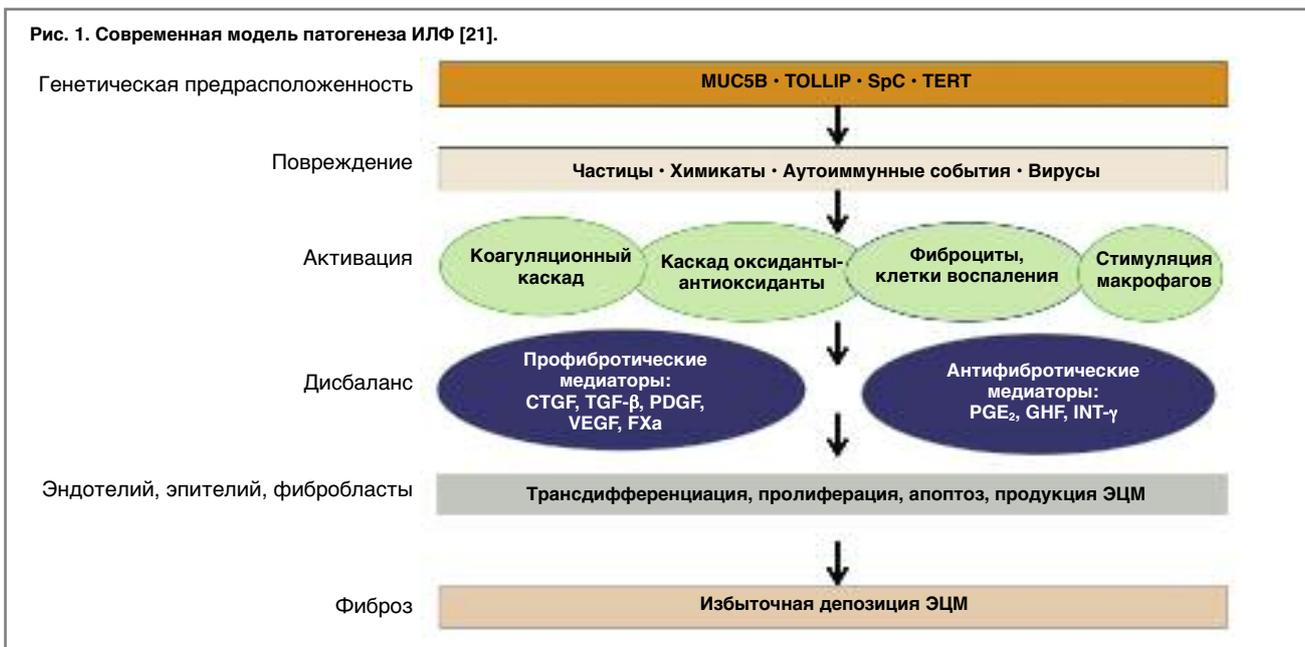
тодики включения пациентов: поиск медицинских карт по коду Международной классификации болезней, регистры умерших больных, опросы врачей разных специальностей. И, наконец, исследования имели различный дизайн, и поэтому полученные результаты непросто сравнивать между собой. В недавно опубликованном исследовании, выполненном на основе базы данных страховой компании Medicare (США) в период с 2001 по 2011 г., было показано, что частота развития ИЛФ среди населения старше 65 лет значительно выше, чем было принято считать ранее: заболеваемость (incidence) – 93,7 случая на 100 тыс. за 1 год, а распространенность (prevalence) – 494,5 случая на 100 тыс. населения [14]. За период наблюдения заболеваемость ИЛФ практически не изменилась, в то время как распространенность выросла почти в 2 раза.

По данным исследования, проведенного в Великобритании в 2000–2009 гг., распространенность ИЛФ составила 7,4 случая на 100 тыс. населения за 1 год [8]. Кроме того, на основе недавно проведенных исследований в развитых странах были сделаны предположения, что распространенность ИЛФ растет, в то время как заболеваемость практически не меняется. При анализе этих данных с учетом пола и возраста больных легко увидеть, что распространенность и заболеваемость ИЛФ выше у мужчин, и эти показатели повышаются с увеличением возраста, особенно после 75 лет.

Возможно, существуют и определенные этнические особенности, предрасполагающие к развитию ИЛФ. Данное заболевание относительно редко встречается у негроидной расы. Кроме того, есть данные о меньшей предрасположенности к ИЛФ у лиц азиатской расы [15].

Прогноз при ИЛФ

Изучение прогностических показателей ИЛФ связано с теми же трудностями, что и анализ распространенности и заболеваемости ИЛФ. В основном, данные исследования основаны на сертификатах смерти в национальных регистрах,



а с учетом гиподиагностики и неправильной диагностики ИЛФ можно предполагать, что официальная смертность от заболевания существенно занижена [16]. В нескольких исследованиях было показано, что смертность от ИЛФ существенно выше у мужчин, увеличивается с возрастом [17, 18], прослеживаются тенденции к постепенному росту смертности от ИЛФ в течение последних лет.

A. Olson и соавт. при изучении смертности, связанной с ИЛФ в США в течение 1992–2003 гг., показали, что с учетом поправок на возраст и пол смертность от ИЛФ составляет 50,8 случая на 100 тыс. населения за 1 год, при этом за период исследования был отмечен рост смертности на 28,4% у мужчин и 41,3% – у женщин [19]. Причины такого роста пока сложно объяснить, но можно предположить, что основное значение имеет не столько истинный рост летальности, сколько улучшение диагностики заболевания. С точки зрения причин смертности на первом месте стоит дыхательная недостаточность (60%), далее следуют сердечно-сосудистые заболевания (8,5%) и рак легкого (2,9%) [19]. То есть основной причиной смерти от ИЛФ является прогрессирование заболевания [16].

Патогенез ИЛФ

Гетерогенность рентгенологической и морфологической картины, разная скорость прогрессирования заболевания и разный ответ на терапию при ИЛФ позволяют предположить, что развитие легочного фиброза является следствием активации многих патогенетических путей, на которые оказывают влияние комплексные взаимодействия между эндогенными и экзогенными факторами [20, 21]. Данная мультикомпонентная модель патогенеза ИЛФ объясняет разочарывающие результаты терапии, направленной на единичные рецепторы или один из путей патогенеза ИЛФ. Вероятно, что будущие подходы к терапии ИЛФ будут сфокусированы на комбинированной терапии, мишенью которой является сразу несколько патогенетических путей, что, например, сегодня используется при лечении некоторых опухолей [22].

Еще около 10–15 лет назад основной парадигмой патогенеза ИЛФ являлось хроническое воспаление как предшественник развития прогрессирующего фиброза легких. Однако в течение последнего десятилетия произошел переход к парадигме «анормального заживления раневой поверхности», развивающегося в ответ на постоянное или повторное микроповреждение альвеолярного эпителия (возможные повреждающие факторы: сигаретный дым,

микроаспирация, инфекции и др.) у чувствительных индивидуумов [7]. В ряде экспериментальных работ было показано, что за апоптозом клеток альвеолярного эпителия вследствие повреждения следуют экстравазальная коагуляция, активация иммунного ответа и aberrantная персистирующая активация альвеолоцитов, даже при отсутствии первичного стимула [23]. Данные клетки, в свою очередь, индуцируют миграцию и пролиферацию местных фибробластов, рекрутируют циркулирующие фиброциты к очагу повреждения и промотируют дифференциацию фибробластов в миофибробласты. Все это приводит к формированию фокусов миофибробластов, отличительному гистологическому признаку ИЛФ, в котором перманентно активированные миофибробласты секретируют избыточное количество протеинов экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ). Беспорядочная депозиция и аккумуляция компонентов ЭЦМ в интерстиции и альвеолах приводит к формированию фиброза, прогрессирующей деструкции легочной архитектоники и потере функции легких.

В данный патогенетический каскад вовлечены комплексные межклеточные и клеточно-матриксные взаимодействия с участием многих биологических медиаторов, таких как факторы роста, энзимы, хемокины, факторы коагуляции и активные формы кислорода, каждый из которых, в свою очередь, находится под влиянием многих внутренних и внешних факторов [24, 25]. Кардинальным при ИЛФ является трансформирующий фактор роста β (TGF-β), мощный профибротический медиатор, вовлеченный в рекрутирование и дифференцировку миофибробластов, а также в индукцию продукции ЭЦМ (рис. 1) [24, 25].

В крупных геномных исследованиях (Genome-Wide Association Studies) было обнаружено несколько общих генетических вариантов, ассоциированных с предрасположенностью к развитию ИЛФ и риском прогрессирования заболевания. Выявленные гены связаны с факторами защиты, межклеточной адгезией и восстановлением ДНК [26, 27].

Однонуклеотидный полиморфизм в регионе промотора гена *MUC5B*, кодирующего муцин, который вовлечен в защиту дыхательных путей [28], имеет сильные ассоциации со спорадическими и семейными формами ИЛФ [29] и, парадоксально, является фактором более благоприятного прогноза [30].

В исследованиях семейных форм ИЛФ были выявлены редкие генетические варианты в генах, кодирующих протеины сурфактанта, включая протеины сурфактанта С (*SFTPC*) и А2 (*SFTPA2*), и в генах, связанных с функцией

ВРКТ-признаки ОИП [1]		
Картина ОИП	Возможная картина ОИП	Признаки, противоречащие картине ОИП
Преобладание в базальных, кортикальных отделах легких Диффузные ретикулярные изменения «Сотовое легкое», с тракционными бронхоэктазами и без них Отсутствие любых признаков, противоречащих данной патологии	Преобладание в базальных, кортикальных отделах легких Диффузные ретикулярные изменения Отсутствие любых признаков, противоречащих данной патологии	Преобладание симптома «матового стекла» Участки консолидации Одиночные очаги Очаговые диссеминации Преобладание изменений в верхних и средних отделах Перибронховаскулярное распределение изменений Воздушные кисты вне кортикальных отделов

теломер, таких как *TERT* и *TERC* [31]. Укорочение теломер, так же как и свидетельства ремоделирования легочной паренхимы и эпителиальной дисфункции, было выявлено у бессимптомных близких родственников пациентов с семейным ИЛФ и может быть маркером самых ранних стадий ИЛФ [32]. Даже при отсутствии полиморфизма *TERT* и *TERC* у пациентов с ИЛФ достаточно часто обнаруживают короткие теломеры мононуклеарных клеток периферической крови, что также является фактором неблагоприятного прогноза [32, 33].

Клиническая картина

Основными жалобами у большинства пациентов с ИЛФ являются прогрессирующая одышка и сухой кашель [1–7]. Также могут наблюдаться дискомфорт в грудной клетке или так называемые конституциональные признаки (устоляемость, слабость и снижение массы тела). У некоторых больных ИЛФ первыми находками являются не респираторные симптомы, а изменение легочных функциональных параметров или компьютерной томографии [34].

Почти у всех пациентов с ИЛФ при аускультации выслушивается инспираторная крепитация в заднебазальных отделах легких, которую описывают как «хрипы Velcro», около 1/2 всех пациентов имеют изменения концевых фаланг пальцев в виде барабанных палочек [1–7]. У больных с далеко зашедшими изменениями могут присутствовать физикальные признаки легочной гипертензии и легочного сердца, такие как акцент второго тона над легочной артерией, систолический шум трикуспидальной регургитации, периферические отеки [35, 36]. Цианоз и периферические отеки относятся к поздним признакам ИЛФ [1–3].

Рентгенологическая картина ИЛФ

Рентгенография грудной клетки у пациентов с ИЛФ чаще всего выявляет двусторонние ретикулярные изменения (усиление легочного рисунка) в нижних и периферических зонах легких. Однако до 10% больных ИЛФ имеют абсолютно нормальную рентгенологическую картину [1, 4, 6]. По мере прогрессирования заболевания ретикулярные изменения становятся грубее, легочные объемы уменьшаются, в ряде случаев становятся различимыми периферические изменения по типу сотового легкого и признаки легочной гипертензии, такие как расширение диаметра легочной артерии и кардиомегалия.

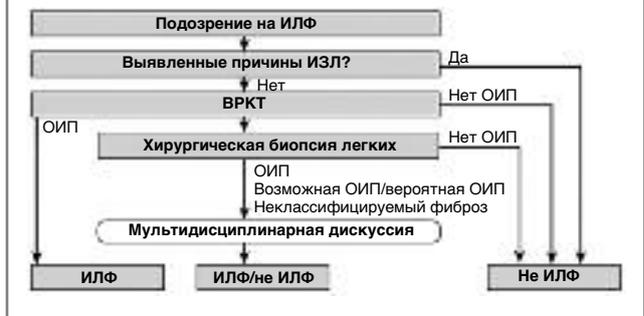
Одним из основных методов, необходимых для диагностики ИЛФ, является высоко разрешающая компьютерная томография (ВРКТ). Данный метод позволяет получить более детальную картину изменений интрапаренхимальных структур и часто является достаточным диагностическим методом для подтверждения некоторых форм ИЛФ [6, 37, 38].

При ИЛФ на ВРКТ представлен паттерн так называемой обычной интерстициальной пневмонии (ОИП): наличие двусторонних ретикулярных затемнений в сочетании с тракционными бронхоэктазами/бронхиолоэктазами преимущественно в субплевральных отделах и субплевральные сотовые изменения [1, 6, 37, 38] (см. таблицу, рис. 2).

Рис. 2. ОИП, типичная картина. Ретикулярные изменения в кортикальных отделах, обусловленные утолщением внутридольковых перегородок, выраженное «сотовое легкое».



Рис. 3. Диагностический алгоритм ИЛФ [4, 53].



Однако необходимо отметить, что в ряде случаев сотовые изменения бывает очень сложно отличить от тракционных бронхоэктазов и парасептальной эмфиземы [39]. Если присутствуют изменения по типу «матового стекла», то их протяженность должна быть меньше, чем ретикулярных изменений. Также при ИЛФ возможно небольшое увеличение размеров лимфатических узлов, но обычно отсутствуют изменения со стороны плевры. При наличии данных характеристик рентгенологический диагноз ОИП соответствует морфологическому более чем в 90% случаев [1, 4, 37–39].

Легочные функциональные тесты

Легочные функциональные тесты у пациентов с ИЛФ обычно выявляют рестриктивные изменения легких с уменьшением легочных объемов и снижением диффузионной способности легких [1–7]. На ранних стадиях ИЛФ может быть выявлено изолированное снижение диффузионной способности легких при нормальных легочных объемах. Одним из ранних признаков нарушения газообмена является расширение альвеоло-артериального

градиента по кислороду. Даже при нормальных уровнях насыщения крови кислородом в условиях покоя физическая нагрузка приводит к десатурации, т.е. снижению показателей оксигенации, что также довольно характерно для ИЛФ.

При сочетании ИЛФ и эмфиземы показатели легочных объемов и потоков могут быть практически нормальными [40]. Таким образом, у больного ИЛФ с выраженной одышкой спирография и бодиплетизмография могут демонстрировать неизменные функциональные показатели. В таких ситуациях, как правило, обнаруживают значительное снижение диффузионной способности легких, а ВРКТ позволяет выявить в одном и том же легком больного легочный фиброз (в базальных отделах) и эмфизему (в верхних отделах) [41, 42].

Лабораторные тесты

Общий анализ крови может показать ускоренное СОЭ, однако, как правило, уровень гемоглобина и общее число лейкоцитов крови находятся в пределах нормальных значений [1, 4]. У некоторых пациентов с ИЛФ обнаруживают повышенные титры антинуклеарных антител, ревматоидного фактора или другие аутоантитела, в то же время не удается выявить наличие системных заболеваний соединительной ткани [1, 4, 6]. В течение последних лет удалось идентифицировать потенциальные диагностические и прогностические биомаркеры периферической крови, характерные для ИЛФ. Данные биомаркеры включают матричные металлопротеиназы (ММП)-1 и ММП-7, хемокин SCL-18, протеин сурфактанта А, хитиназа-подобный протеин YKL-40, свободно циркулирующую ДНК, периостин и остеокальцин [43, 44]. Фактор Krebs von den Lungen 6 (KL-6) является муциновым высокомолекулярным гликопротеином, который экспрессируется в основном на пневмоцитах 2-го типа и эпителиальных клетках респираторных бронхиол. Сывороточный уровень KL-6 является маркером повреждения альвеолярных эпителиальных клеток и может быть использован для оценки тяжести ИЗЛ, в том числе и ИЛФ [45, 46]. Близким по структуре KL-6 является маркер альвеоломуцин (ЗЕГ5) [47].

Диагностика ИЛФ

Современные подходы к диагностике ИЛФ впервые были описаны в международном руководстве по ИЛФ, опубликованном в 2001 г., и затем подверглись коррекции в новой версии руководства в 2011 г. [4]. Согласно новым рекомендациям диагностические критерии ИЛФ основаны на клинической, рентгенологической и морфологической картине и диктуют необходимость проведения так называемой мультидисциплинарной дискуссии (консилиума) среди опытных специалистов – клиницистов, рентгенологов и морфологов, что является «золотым стандартом» для постановки диагноза ИЛФ. В соответствии с современным руководством в 2/3 всех случаев достоверный диагноз ИЛФ может быть поставлен на основании клинической картины и типичного паттерна ОИП по данным ВРКТ (рис. 3).

Если же клиническая картина и изменения на ВРКТ не являются типичными для ОИП, то для уточнения диагноза рекомендовано проведение хирургической биопсии легких. Однако данная процедура ассоциирована с определенными рисками и часто противопоказана, особенно при тяжелых формах ИЛФ, у пожилых или из-за наличия сопутствующих заболеваний [48].

Кроме того, даже в экспертных центрах приблизительно у 10–20% пациентов с прогрессирующим фиброзом легких ставится диагноз «неклассифицируемое ИЗЛ» [49]. В качестве более безопасной альтернативы хирургической биопсии легких сегодня рассматривается метод эндоскопической криобиопсии легких. В недавно выполненном исследовании на основе анализа данных 117 пациентов с фибро-

тическими формами ИЗЛ было продемонстрировано, что бронхоскопическая криобиопсия легких является безопасным и эффективным диагностическим методом, так как позволяет получить адекватные образцы легочной ткани, что повышает уровень правильной диагностики ИЗЛ [50]. Данная менее инвазивная методика в будущем может изменить диагностические алгоритмы ИЛФ и других ИЗЛ.

Терапия ИЛФ

В последнее десятилетие в связи с улучшением понимания патогенеза ИЛФ подходы к медикаментозной терапии заболевания претерпели значительные изменения [51]. Если раньше в качестве основной терапии ИЛФ рассматривались препараты, подавляющие воспалительный и иммунный ответы – глюкокортикостероиды и цитостатики, то в настоящее время предпочтение отдают препаратам с антифибротическими свойствами [51].

Противовоспалительная терапия

В исследовании PANTHER-IPF было показано, что «тройная терапия» (комбинация преднизолона, азатиоприна и N-ацетилцистеина – NAC, которая была популярной в странах Европы в течение последних лет) на самом деле приводит к повышенному риску летальных исходов, госпитализаций и серьезных побочных эффектов у больных ИЛФ [52]. Таким образом, стратегия, направленная на уменьшение легочного воспаления, оказалась неэффективной при ИЛФ [51] и, согласно современным рекомендациям, «тройная терапия» не должна назначаться пациентам с ИЛФ [4, 53].

Антифибротические препараты

Отражением изменений в понимании механизмов развития легочного фиброза является повышенный интерес к препаратам с антифибротическими и антипролиферативными эффектами. К препаратам с доказанной антифибротической активностью при лечении ИЛФ относятся только два – нинтеданиб и пирфенидон.

Нинтеданиб

Нинтеданиб – внутриклеточный ингибитор разных тирозинкиназ, блокирует рецепторы факторов роста, таких как: сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), фактор роста фибробластов (FGF) и тромбоцитарный фактор роста (PDGF). Нинтеданиб конкурентно взаимодействует с АТФ-связывающим участком вышеуказанных рецепторов, что приводит к: 1) блокированию внутриклеточной передачи сигналов; 2) торможению пролиферации, миграции и трансформации фибробластов; 3) замедлению образования ЭЦМ [54]. Целью двух клинических исследований III фазы INPULSIS-1 и INPULSIS-2 являлась оценка эффективности и безопасности лечения больных ИЛФ нинтеданибом в дозе 150 мг 2 раза в день в течение 52 нед [55].

В обоих исследованиях скорректированная скорость снижения форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) была достоверно ниже в группе нинтеданиба, чем в группах плацебо: -114,7 мл в год в группах нинтеданиба и -239,9 мл в год в группах плацебо в исследовании INPULSIS-1 (разница между группами – 125,3 мл в год); -113,6 мл в год по сравнению с -207,3 мл в год соответственно в исследовании INPULSIS-2 (разница между группами – 93,7 мл). Таким образом, результаты исследований INPULSIS показали, что у больных ИЛФ нинтеданиб замедляет прогрессирование заболевания. Подгрупповой анализ, проведенный на базе исследований INPULSIS-1 и INPULSIS-2, показал эффективность нинтеданиба у разных групп пациентов: с эмфиземой, без «сотового легкого» и у пациентов с ранней и поздней стадией болезни (ФЖЕЛ<50%) [55].

По данным суммарного анализа исследований TOMORROW и INPULSIS по изучению эффективности нинтеданиба при ИЛФ было сделано заключение о том, что терапия нинтеданибом достоверно снижает риск обострений на 47% и риск смерти от всех причин на 30%, от респираторных причин – на 38% и смерти во время терапии – на 43% [56]. Побочные эффекты достаточно часто встречаются при назначении нинтеданиба (диарея – до 60% случаев), однако обычно они не приводят к прекращению приема препарата.

Пирфенидон

Пирфенидон является небольшой синтетической непептидной молекулой, обладающей антифибротическими, противовоспалительными и антиоксидантными свойствами, а также способностью блокировать синтез коллагена, индуцированный TGF- β [57].

Целью рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования ASCEND было подтверждение влияния пирфенидона на прогрессирование ИЛФ [58]. Линейная скорость снижения ФЖЕЛ за 52 нед в группе пирфенидона составила -122 мл, в группе плацебо – -262 мл (абсолютная разница – 140 мл, относительная разница – 53,5%). В суммарной популяции больных в исследованиях ASCEND и CAPACITY пирфенидон достоверно снизил риск летального исхода в течение 1 года на 48% по сравнению с плацебо (ОР 0,52). На фоне приема пирфенидона достаточно часто развивались желудочно-кишечные (тошнота – около 36% случаев) и кожные побочные эффекты, но в целом они были обратимыми и не имели клинически значимых последствий. Таким образом, лечение больных ИЛФ пирфенидоном приводит к существенному замедлению прогрессирования заболевания [58].

N-ацетилцистеин

Так как дисбаланс в системе оксиданты/антиоксиданты играет важную роль в процессах повреждения и фиброобразования при ИЛФ [59], достаточно часто пациентам с ИЛФ назначалась терапия NAC, который является предшественником естественного экстрацеллюлярного антиоксиданта – глутатиона [59]. В исследовании PANTHER-IPF проведено прямое сравнение эффективности терапии NAC и плацебо [60], и не было получено достоверных различий между группами по большинству конечных показателей, включая DLCO и ФЖЕЛ, а также по частоте летальных исходов, обострений ИЛФ и общей частоте госпитализаций. Таким образом, у больных ИЛФ и легким либо умеренным снижением легочной функции NAC не способствует замедлению скорости снижения ФЖЕЛ.

Большой интерес вызывает анализ данного исследования *post hoc*, который показал, что генетический полиморфизм гена *TOLLIP* определяет ответ на терапию NAC, которая была высокоэффективной у пациентов с ИЛФ с ТТ-генотипом *TOLLIP* [61]. Безусловно, полученные результаты этого анализа требуют подтверждения в проспективных клинических исследованиях.

Антирефлюксная терапия

Распространенность гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР) у пациентов с ИЛФ достигает 90% [62]. Широко обсуждается гипотеза, согласно которой хроническая трахеобронхиальная микроаспирация желудочного секрета в условиях ГЭР может играть значимую роль в прогрессировании ИЛФ [63].

По данным ретроспективного исследования J.Lee и соавт., антирефлюксная терапия была ассоциирована с меньшей выраженностью фиброза легочной ткани по данным ВРКТ и являлась независимым предиктором более длительной выживаемости пациентов с ИЛФ [64]. В другом исследовании ретроспективно проанализированы исходы ан-

тирефлюксной терапии у пациентов с ИЛФ, получавших плацебо в трех крупных рандомизированных исследованиях [65]. После поправок на пол и легочную функцию было продемонстрировано, что антирефлюксная терапия приводит к замедлению потери легочной функции и достоверно снижает риск развития обострений ИЛФ [65].

Однако антирефлюксная терапия не всегда способна полностью контролировать кислотный рефлюкс, и тем более она не оказывает никакого влияния на неацидный рефлюкс, не предотвращает развитие микроаспираций [66]. Только хирургические вмешательства, включающие устранение грыжи пищеводного отверстия диафрагмы и фундопликацию, способны обеспечить полный контроль над ГЭР [67]. Возможность выполнения таких вмешательств была доказана у пациентов с тяжелыми нарушениями легочной функции [68]. Таким образом, медикаментозная и хирургическая антирефлюксная терапия может значительно улучшить течение ИЛФ.

Заключение

ИЛФ является наиболее частым заболеванием из группы ИЗЛ и встречается преимущественно у лиц среднего и пожилого возраста. В течение последнего десятилетия значительно изменились представления о патогенезе ИЛФ, сегодня считается, что заболевание является результатом аберрантного репаративного механизма, который следует за первичным повреждением эпителия легких. Этим можно объяснить то, что стратегия, направленная на уменьшение легочного воспаления (глюкокортикостероиды и иммуносупрессанты), оказалась неэффективной при ИЛФ. Отражением изменений в понимании механизмов развития легочного фиброза является повышенный интерес к препаратам с антифибротическими и антипролиферативными эффектами. Среди препаратов данного ряда наибольшую перспективу сегодня имеют нинтеданиб и пирфенидон, которые в недавно проведенных исследованиях продемонстрировали способность замедлять прогрессирование заболевания.

Литература/References

1. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. Диагностика и лечение идиопатического легочного фиброза. Федеральные клинические рекомендации. Пульмонология. 2016; 26 (4): 399–419. / Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R. et al. Diagnostika i lechenie idiopatcheskogo legochnogo fibroza. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii. Pul'monologija. 2016; 26 (4): 399–419. [in Russian]
2. Интерстициальные и орфанные заболевания легких. Библиотека врача-специалиста. Под ред. М.М.Ильковича. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. / Interstitsial'nye i orfannye zabolevaniia legkikh. Biblioteka vracha-spetsialista. Pod red. M.M.Ill'kovicha. M.: GEOTAR-Media, 2016. [in Russian]
3. Авдеев С.Н. Идиопатический легочный фиброз. Пульмонология. 2015; 25 (5): 600–12. / Avdeev S.N. Idiopatcheskii legochnyi fibroz. Pul'monologija. 2015; 25 (5): 600–12. [in Russian]
4. Raghu G, Collard HR, Egan JJ et al and ATS/ERS/JRS/ALAT Committee on Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis; evidence-based guidelines for diagnosis and management. Am J Respir Crit Care Med 2011; 183: 788–824.
5. Travis WD, Costabel U, Hansell DM and ATS/ERS Committee on Idiopathic Interstitial Pneumonias. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. Am J Respir Crit Care Med 2013; 188: 733–48.
6. Ryu JH, Moua T, Daniels CE et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: Evolving concepts. Mayo Clin Proc 2014; 89: 1130–42.
7. King TE, Pardo A, Selman M. Idiopathic pulmonary fibrosis. Lancet 2011; 378: 1949–61.
8. Navaratnam VFK, West J, Smith CJ et al. The rising incidence of idiopathic pulmonary fibrosis in the UK. Thorax 2011; 66: 462–7.
9. Vancheri C, Failla M, Crimi N, Raghu G. Idiopathic pulmonary fibrosis: a disease with similarities and links to cancer biology. Eur Respir J 2010; 35: 496–504.
10. Collard HR, Chen S-Y, Yeh W-S et al. Health care utilization and costs in idiopathic pulmonary fibrosis in United States medicare beneficiaries aged 65 years and older. Ann Am Thorac Soc 2015; 12: 981–7.
11. Thomeer M, Demedts M, Vandeurzen K. Registration of interstitial lung diseases by 20 centres of respiratory medicine in Flanders. Acta Clin Belg 2001; 56: 163–72.
12. Tinelli C, de Silvestri A, Richeldi L, Oggioni T. The Italian register for diffuse infiltrative lung disorders (RIPID): a four-year report. Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis 2005; 22: S4–8.
13. American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment; international consensus statement. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 646–64.
14. Raghu G, Chen S-Y, Yeh W-S et al. Idiopathic pulmonary fibrosis in US Medicare beneficiaries aged 65 years and older: incidence, prevalence and survival, 2001–2011. Lancet Respir Med 2014; 2: 566–72.
15. Natsuizaka M, Chiba H, Kuronuma K et al. Epidemiologic survey of Japanese patients with idiopathic pulmonary fibrosis and investigation of ethnic differences. Am J Respir Crit Care Med 2014; 190: 773–9.
16. Coultas DB, Zumwalt RE, Black WC, Sobonya RE. The epidemiology of interstitial lung diseases. Am J Respir Crit Care Med 1994; 150: 967–72.
17. Mannino DM, Etzel R, Parrish RG. Pulmonary fibrosis deaths in the United States, 1979–1991. An analysis of multiple-cause mortality data. Am J Respir Crit Care Med 1996; 153: 1548–52.
18. Johnston I, Britton J, Kinnear W, Logan R. Rising mortality from cryptogenic fibrosing alveolitis. BMJ 1990; 301: 1017–21.
19. Olson AL, Swigris J, Lezotte DC et al. Mortality from pulmonary fibrosis increased in the United States from 1992 to 2003. Am J Respir Crit Care Med 2007; 176: 277–84.
20. Maher TM, Wells AU, Laurent GJ. Idiopathic pulmonary fibrosis: multiple causes and multiple mechanisms? Eur Respir J 2007; 30: 835–9.
21. Daccord C, Maher TM. Recent advances in understanding idiopathic pulmonary fibrosis. F1000Research 2016, 5(F1000 Faculty Rev): 1046. DOI: 10.12688/f1000research.8209.1.
22. Wuyts WA, Antoniou KM, Borensztajn K et al. Combination therapy: the future of management for idiopathic pulmonary fibrosis? Lancet Respir Med 2014; 2 (11): 933–42.
23. Ahluwalia N, Shea BS, Tager AM. New therapeutic targets in idiopathic pulmonary fibrosis. Aiming to rein in runaway wound-healing responses. Am J Respir Crit Care Med 2014; 190: 867–78.
24. Selman M, Pardo A. Revealing the pathogenic and aging-related mechanisms of the enigmatic idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2014; 189 (10): 1161–72.
25. Wuyts WA, Agostini C, Antoniou KM et al. The pathogenesis of pulmonary fibrosis: a moving target. Eur Respir J 2013; 41: 1207–18.
26. Fingerlin TE, Murphy E, Zhang W et al. Genome-wide association study identifies multiple susceptibility loci for pulmonary fibrosis. Nat Genet 2013; 45: 613–20.
27. Noth I, Zhang Y, Ma SF et al. Genetic variants associated with idiopathic pulmonary fibrosis susceptibility and mortality: a genome-wide association study. Lancet Respir Med 2013; 1: 309–17.
28. Roy MG, Livraghi-Butrico A, Fletcher AA et al. Muc5b is required for airway defence. Nature 2014; 505: 412–6.
29. Seibold MA, Wise AL, Speer MC et al. A common MUC5B promoter polymorphism and pulmonary fibrosis. N Engl J Med 2011; 364: 1503–12.
30. Peljto AL, Zhang Y, Fingerlin TE et al. Association between the MUC5B promoter polymorphism and survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. JAMA 2013; 309: 2232–9.
31. Kropski JA, Blackwell TS, Loyd JE. The genetic basis of idiopathic pulmonary fibrosis. Eur Respir J 2015; 45: 1717–27.
32. Kropski JA, Pritchett JM, Zoz DF et al. Extensive phenotyping of individuals at risk for familial interstitial pneumonia reveals clues to the pathogenesis of interstitial lung disease. Am J Respir Crit Care Med 2015; 191: 417–26.
33. Stuart BD, Lee JS, Kozlitina J et al. Effect of telomere length on survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: an observational cohort study with independent validation. Lancet Respir Med 2014; 2: 557–65.
34. Richeldi L, Rubin A, Avdeev S et al. Idiopathic pulmonary fibrosis in BRIC countries: the cases of Brazil, Russia, India, and China. BMC Medicine 2015; 13: 237.
35. Behr J, Ryu JH. Pulmonary hypertension in interstitial lung disease. Eur Respir J 2008; 31: 1357–67.
36. Nathan SD, Noble PW, Tudor RM. Idiopathic pulmonary fibrosis and pulmonary hypertension: connecting the dots. Am J Respir Crit Care Med 2007; 175: 875–80.
37. Silva CI, Müller NL. Idiopathic interstitial pneumonias. J Thorac Imaging 2009; 24: 260–73.
38. Lynch DA, Godwin JD, Safrin S and Idiopathic Pulmonary Fibrosis Study Group. High-resolution computed tomography in idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and prognosis. Am J Respir Crit Care Med 2005; 172: 488–93.
39. Arakawa H, Honma K. Honeycomb lung: history and current concepts. AJR Am J Roentgenol 2011; 196: 773–82.

40. Cottin V, Nunes H, Brillet PY and Groupe d'Etude de Recherche sur les Maladies Orphelines Pulmonaires (GERM O P). Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *Eur Respir J* 2005; 26: 586–93.
41. Jankowich MD, Rounds SI. Combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome: a review. *Chest* 2012; 141: 222–31.
42. Ryerson CJ, Hartman T, Elicker BM et al. Clinical features and outcomes in combined pulmonary fibrosis and emphysema in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2013; 144: 234–40.
43. Zhang Y, Kaminski N. Biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2012; 18: 441–6.
44. Vij R, Noth I. Peripheral blood biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis. *Transl Res* 2012; 159: 218–27.
45. Tzouveleakis A, Kouliatsis G, Anevlavis S, Bouros D. Serum biomarkers in interstitial lung diseases. *Respir Res* 2005; 6: 78.
46. Prasse A, Müller-Quernheim J. Non-invasive biomarkers in pulmonary fibrosis. *Respirology* 2009; 14: 788–95.
47. Авдеева О.Е., Лебедин Ю.С., Авдеев С.Н. и др. Гликозилированный муцин-антиген 3EG5 – сывороточный маркер активности и тяжести при интерстициальных заболеваниях легких. Пульмонология. 1998; 2: 22–7. / Avdeeva O.E., Lebedin Yu.S., Avdeev S.N. i dr. Glikozilirovannyi mutsin-antigen 3EG5 – syvorotochnyi marker aktivnosti i tiazhesti pri interstitsial'nykh zabollevaniakh legkikh. *Pul'monologiya*. 1998; 2: 22–7. [in Russian]
48. Hutchinson JP, Fogarty AW, McKeever TM et al. In-Hospital Mortality after Surgical Lung Biopsy for Interstitial Lung Disease in the United States. 2000 to 2011. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193: 1161–7.
49. Ryerson CJ, Urbania TH, Richeldi L et al. Prevalence and prognosis of unclassifiable interstitial lung disease. *Eur Respir J* 2013; 42: 750–7.
50. Tomassetti S, Wells AU, Costabel U et al. Bronchoscopic Lung Cryobiopsy Increases Diagnostic Confidence in the Multidisciplinary Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193: 745–52.
51. Spagnolo P, Wells AU, Collard HR. Pharmacological treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: an update. *Drug Discovery Today* 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.drudis.2015.01.001>
52. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2012; 366: 1968–77.
53. Raghu G, Rochwert B, Zhang Y et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Executive Summary An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192: e3–e19.
54. Richeldi L, Costabel U, Selman M et al. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2011; 365: 1079–87.
55. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 370: 2071–82.
56. Richeldi L, Cottin V, du Bois RM et al. Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: Combined evidence from the TOMORROW and INPULSIS® trials. *Respir Med* 2016; 113: 74–9.
57. Oku H, Shimizu T, Kawabata T et al. Antifibrotic action of pirfenidone and prednisolone: different effects on pulmonary cytokines and growth factors in bleomycin-induced murine pulmonary fibrosis. *Eur J Pharmacol* 2008; 590: 400–8.
58. King TE, Bradford WZ, Castro-Bernardini S et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 370: 2083–92.
59. Demedts M, Behr J, Buhl R et al. High-dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2229–42.
60. Martinez FJ, de Andrade JA, Anstrom KJ et al and Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network. Randomized trial of N-acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 370: 2093–101.
61. Oldham JM, Ma S-F, Martinez FJ et al. TOLLIP, MUC5B, and the Response to N-Acetylcysteine among Individuals with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192: 1475–82.
62. Tobin RW, Pope CE, Pellegrini CA et al. Increased prevalence of gastroesophageal reflux in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1804–8.
63. Lee JS, Collard HR, Raghu G et al. Does chronic microaspiration cause idiopathic pulmonary fibrosis? *Am J Med* 2010; 123: 304–11.
64. Lee JS, Ryu JH, Elicker BM et al. Gastroesophageal reflux therapy is associated with longer survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 1390–4.
65. Lee JS, Collard HR, Anstrom KJ et al. Anti-acid treatment and disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis: an analysis of data from three randomised controlled trials. *Lancet Respir Med* 2013; 1: 369–76.
66. Raghu G, Meyer KC. Silent gastro-oesophageal reflux and microaspiration in IPF: mounting evidence for anti-reflux therapy? *Eur Respir J* 2012; 39: 242–5.
67. Dallemagne B, Weerts J, Markiewicz S et al. Clinical results of laparoscopic fundoplication at ten years after surgery. *Surg Endosc* 2006; 20: 159–65.
68. Raghu G, Morrow E, Collins BF et al. Laparoscopic anti-reflux surgery for idiopathic pulmonary fibrosis at a single centre. *Eur Respir J* 2016; 48: 826–32.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

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

Имидж-диагностика микобактериозов легких

И.А.Соколова

ГБУЗ «Московский научно-практический центр борьбы с туберкулезом» Департамента здравоохранения г. Москвы. 107014, Россия, Москва, ул. Стромынка, д. 10
✉ isokolina@yandex.ru

Нетуберкулезные микобактериозы часто являются причиной хронического, вялотекущего заболевания легких. В настоящей статье рассматриваются многообразные рентгенологические проявления микобактериозов легких, такие как полостная и бронхоэктатическая формы, одиночные очаги и округлые образования. Знание спектра рентгенологических изменений является важным для своевременной постановки диагноза и определения тактики лечения.

Ключевые слова: нетуберкулезные микобактериозы, рентгенологические проявления, имидж-диагностика.

Для цитирования: Соколова И.А. Имидж-диагностика микобактериозов легких. Consilium Medicum. 2017; 19 (3): 24–28.

Clinical Guidelines Synopsis

Imaging of pulmonary nontuberculous mycobacterial infection

I.A.Sokolina

Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control of the Moscow Government Health. 107014, Russian Federation, Moscow, ul. Stromynka, d. 10
✉ isokolina@yandex.ru

Abstract

The nontuberculous mycobacterial infection (NTMB) usually cause chronic, indolent pulmonary infection. The purpose of this article is to review radiologic manifestations of pulmonary nontuberculous mycobacterial infection. Common and well-recognized patterns of NTMB infection include cavitary and bronchiectatic disease. Less common manifestations include nodules or masses mimicking malignancy and others. Definitive diagnosis can be difficult and patterns may overlap. Knowledge of the full spectrum of radiological findings is important to facilitate diagnosis and treatment.

Key words: nontuberculous mycobacterial infection, radiologic manifestations, Imaging.

For citation: Sokolina I.A. Imaging of pulmonary nontuberculous mycobacterial infection. Consilium Medicum. 2017; 19 (3): 24–28.

Нетуберкулезные микобактерии (НТМБ) – группа сапрофитных и условно-патогенных микобактерий, отличных от микобактерий туберкулезного комплекса [1]. При определенных условиях потенциально патогенные микобактерии могут вызвать заболевания человека – нетуберкулезный микобактериоз (микобактериоз). С начала 1990-х годов в экономически развитых странах отмечается неуклонный рост нетуберкулезных микобактериозов [2]. Основными причинами роста заболеваемости микобактериозами считают увеличение числа больных с иммунодефицитными состояниями (больные ВИЧ-инфекцией, пациенты с трансплантированными органами и пр.), хронической неспецифической патологией легких (бронхоэктазы, хроническая обструктивная болезнь легких – ХОБЛ и т.д.) и улучшение методов лабораторной диагностики [3]. НТМБ вызывают заболевания лимфатических узлов, легких, кожи, мягких и костных тканей [4]. В последнее время отмечается рост диссеминированных форм микобактериозов на фоне иммунодефицитного состояния организма, связанного с применением иммунодепрессантов у ВИЧ-негативных пациентов или как позднее осложнение у больных СПИДом [5].

Микобактериоз легких (МЛ) наиболее часто вызывают *Mycobacterium avium-intracellulare*, *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium xenopi*, *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium chelonae* [6]. В последнее десятилетие культура *M. avium-intracellulare* стала важным патогеном у пациентов со СПИДом [7]. МЛ обычно протекает как хроническое вялотекущее респираторное заболевание, симптомы и тяжесть которого зависят от наличия сопутствующего заболевания легких и иммунного статуса пациента [6, 8]. Диагностика МЛ сложна, так как однократное выделение НТМБ из респираторного тракта может быть расценено как носительство или загрязнение материала при сборе анализов [9].

Легочные микобактериозы чаще возникают у людей старше 50 лет с хронической легочной патологией и имму-

нологическими расстройствами [3, 4, 8]. Повышенный риск развития заболевания имеют пациенты с ревматоидным артритом, сахарным диабетом, алкоголизмом или злокачественными опухолями любой локализации [10]. Однако НТМБ-инфекция может встречаться и у лиц без явного основного заболевания [11]. Критерием постановки диагноза МЛ является многократное выделение одного и того же вида НТМБ с учетом соответствующей клинико-рентгенологической картины заболевания при обособованном исключении у больного легочного туберкулеза [12]. За основу клинико-бактериологического критерия диагностики МЛ взята одновременность появления клинико-рентгенологических признаков заболевания, характерного для туберкулезного процесса, и выделение культуры НТМБ [9]. У больных СПИДом диагноз МЛ может быть поставлен при выделении культуры НТМБ даже при отсутствии изменений на обзорных рентгенограммах грудной клетки [12, 13].

Клинические и рентгенологические проявления МЛ многообразны. В настоящее время выделяют полостную и бронхоэктатическую формы МЛ, НТМБ-инфекцию у иммунодефицитных пациентов (ВИЧ-негативных и ВИЧ-положительных), очаговые изменения, обусловленные НТМБ при отсутствии клинических симптомов, и НТМБ-инфекцию у пациентов с нарушением глотания [14, 15]. Однако эти формы не являются взаимоисключающими. Могут наблюдаться сочетанные изменения либо изменения, не соответствующие ни одной из форм. Тем не менее такое разделение на условные клинико-рентгенологические формы полезно с практической точки зрения, прежде всего для проведения внутрисиндромального дифференциального диагноза. У иммунокомпетентных пациентов наиболее часто встречаются полостная и бронхоэктатическая формы МЛ [16–18]. Истинная частота встречаемости других форм легочных микобактериозов неизвестна.

Полостная форма МЛ обычно развивается у пожилых мужчин, страдающих хроническими заболеваниями лег-

Рис. 1. Мужчина, 59 лет, ХОБЛ, курильщик, длительный кашель. В связи с кровохарканьем проведено рентгенологическое обследование, заподозрен туберкулез легких. КУМ+ в мокроте, ДНК МБТ не обнаружена. Выделена НТМБ, идентифицированная как *M. kansasii*.

КТ органов грудной клетки (сагиттальная реконструкция): в верхней доле правого легкого определяется воздушная полость неправильной формы, с неравномерно утолщенными стенками, тяжами к плевре; утолщение стенок и деформация просвета дренирующего бронха; сливные очаги бронхогенного отсева в нижние отделы легкого.

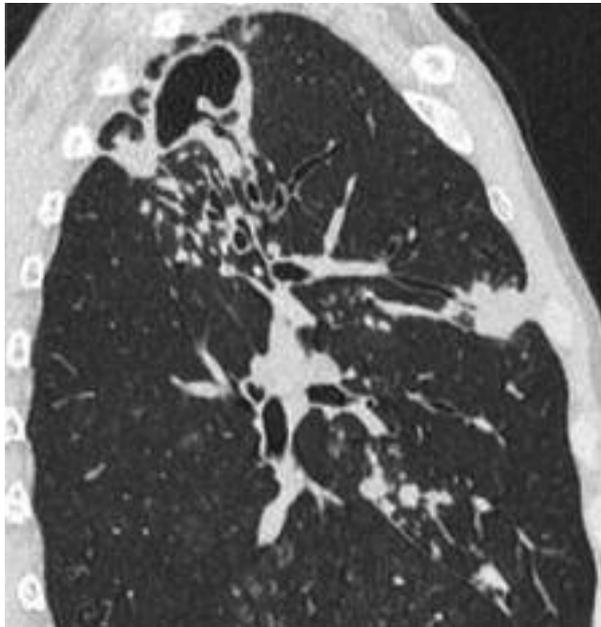


Рис. 2. Женщина, 69 лет, длительный кашель, потеря веса. КУМ+ в мокроте, ДНК МБТ не обнаружена. Выделена НТМБ, идентифицированная как *MAC*.

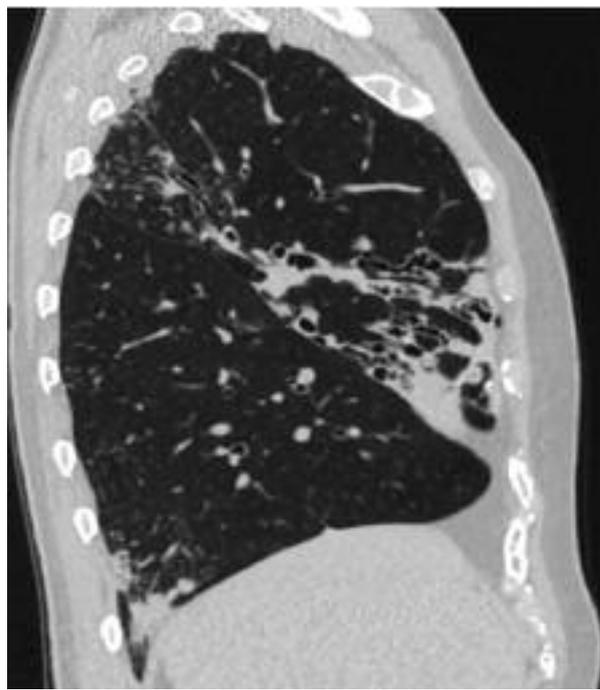
Обзорная рентгенограмма органов грудной клетки в прямой проекции: в проекции средней доли и язычковых сегментов определяется тяжисто-ячеистая деформация легочного рисунка.



ких, такими как ХОБЛ или пневмосклероз [3, 8, 12]. При этом клинические и рентгенологические проявления этой формы микобактериоза практически неотличимы от таковых при туберкулезе. Наиболее частыми возбудителями полостной формы МЛ являются *Mycobacterium*

Рис. 3. Женщина, 61 год, длительный кашель, потеря веса. КУМ+ в мокроте, ДНК МБТ не обнаружена. Выделена НТМБ, идентифицированная как *MAC*.

КТ органов грудной клетки (сагиттальная реконструкция): в заднем сегменте верхней доли и средней доле правого легкого, язычковых сегментах распространенные бронхо- и бронхиолоэктазы, частично или полностью заполненные содержимым; очаги бронхогенного отсева в нижнюю долю правого легкого.



avium complex (MAC), M. kansasii и, в меньшей степени, *M. xenopi, Mycobacterium abscessus* и *Mycobacterium maltonse* [18]. Основными рентгенологическими признаками полостной формы МЛ являются наличие воздушной полости, эндобронхиальные очаги отсева, рубцовые ателектазы и плевральные наслоения (рис. 1) [19–21]. Полости локализуются в верхних долях легких, как правило, в верхушечном и заднем сегментах. В отличие от туберкулеза при МЛ полости, как правило, имеют небольшие размеры (средний диаметр около 2,5 см) и тонкие стенки [22]. Эндобронхиальное распространение инфекции проявляется односторонними или двусторонними центрилобулярными очагами размером от 5 до 15 мм [23]. При НТМБ-инфекции изменения в легких прогрессируют более медленно, чем при туберкулезе [22]. Нижнедолевая локализация не характерна для этой формы микобактериоза. Внутригрудная аденопатия и плевральный выпот встречаются крайне редко [23]. У 1/3 пациентов с полостной формой НТМБ-инфекции с течением времени развивается паренхиматозно-интерстициальный фиброз с объемным уменьшением доли, формируются тракционные бронхоэктазы, околорубцовая эмфизема и плевральные наслоения [24].

Бронхоэктатическая форма МЛ чаще наблюдается у пожилых женщин без предрасполагающих факторов [8, 14, 17, 25]. До сих пор остается нерешенным вопрос о том, присоединяется ли НТМБ-инфекция к уже существующим бронхоэктазам или бронхоэктазы являются результатом микобактериоза [25, 26]. Однако имеются доказательства, что при заражении НТМБ бронхоэктазы прогрессируют более быстрыми темпами [14, 25]. Наиболее частыми возбудителями при бронхоэктатической форме МЛ являются *MAC* и *M. kansasii* [18, 19, 21, 27]. Однако описаны случаи развития бронхоэктазов при *M. chelonae* [28] и *M. abscessus* [29]. Клиническая картина характеризуется длительным течением с упорным хроническим кашлем. Некоторые пациентки могут добровольно подавлять кашель,

Рис. 4. Мужчина, 48 лет, жалоб нет, округлое образование в легком выявлено при профилактическом обследовании. Предварительный диагноз – туберкулема. Операция (бисегментарная резекция верхней доли правого легкого) – макро- и микроскопическая картина туберкулемы легкого. Из операционного материала выделена НТМБ, идентифицированная как *M. fortuitum*.

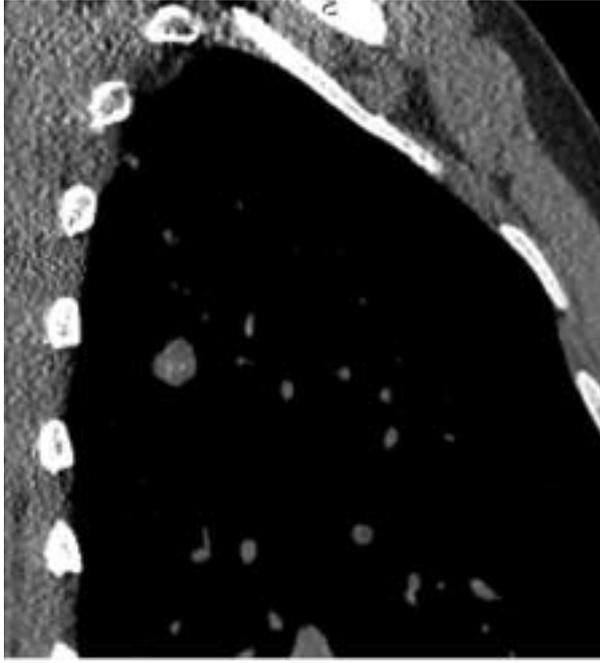


Рис. 5. Женщина, 34 года, ВИЧ-инфекция, уровень CD4 – 18 кл/мкл, фебрильная лихорадка, боли в околопупочной области, диарея. КУМ+ в кале, ДНК МБТ не обнаружена. КТ брюшной полости с внутривенным контрастированием (фронтальная реконструкция): конгломераты увеличенных мезентериальных и забрюшинных лимфоузлов, однородной структуры. Из биоптата мезентериального лимфоузла выделена НТМБ, идентифицированная как *M. avium intracellulare complex*.



что приводит к нарушению бронхиального дренажа и инфицированию НТМБ – так называемый синдром леди Уиндермир [30, 31]. При морфологическом исследовании выявляют бронхоэктазы, перибронхиальное и перибронхиолярное воспаление с или без гранулем [32]. На обзорных рентгенограммах определяется тяжистая или тяжисто-ячеистая деформация легочного рисунка с наличием очаговоподобных нечетко очерченных уплотнений средней интенсивности (рис. 2). Изменения преобладают в средней доле и язычковых сегментах, но могут встречаться и в других отделах легких [30]. На компьютерных томограммах (КТ) определяются бронхоэктазы, преимущественно цилиндрического типа, а также бронхиолоэктазы в виде четко очерченных Y- и V-образных центрилобулярных очагов (симптом «дерево в почках») [14, 27, 33, 34] (рис. 3). Окружающая паренхима имеет неравномерную (мозаичную) плотность за счет участков гиперинфляции легочной ткани с редукцией сосудистого русла вследствие бронхиальной обструкции. КТ позволяет не только выявить, но и более детально, чем рентгенография, оценить характер и распространенность бронхо- и бронхиолоэктатических изменений. Деструкция, симптом «матового стекла», ателектазы, объемное уменьшение и лимфаденопатия при бронхоэктатической форме МЛ встречаются редко [14].

Легочные микобактериозы могут проявляться в виде солитарных очагов или округлых образований при отсутствии клинических симптомов [14, 34, 35]. В исследовании A.Gribetz и соавт. (1981 г.) у 20 пациентов, которым была проведена резекция легкого по поводу солитарного округлого образования, культуру МАС вывели у 12 (60%) оперированных больных [36]. Безусловно, единичное округлое образование в легком необходимо дифференцировать с опухолью. Обнаружение при КТ кальцинатов в структуре округлого образования, как правило, свидетельствует в пользу гранулематозного воспаления (рис. 4). Наличие нескольких рассеянных очагов одного размера или группы очагов позволяет исключить их злокачественную природу. При проведении позитронно-эмиссионной томографии в

Рис. 6. Мужчина, 29 лет, ВИЧ-инфекция, уровень CD4 – 8 кл/мкл, фебрильная лихорадка, ночные поты, потеря веса. КУМ+ в смыве из бронхов, ДНК МБТ не обнаружена. Выделена НТМБ, идентифицированная как *M. avium intracellulare complex*. КТ грудной клетки с внутривенным контрастированием (фронтальная реконструкция): конгломерат правых паратрахеальных лимфоузлов, однородной структуры. Изменения в легочной паренхиме отсутствуют.



структуре микобактериозных узлов происходит накопление 18F-фтордезоксиглюкозы, но в меньшей степени, чем при раке и туберкулезе [37].

В конце 1990-х годов были описаны 20 случаев быстро прогрессирующей микобактериальной инфекции у пациентов с нарушением моторики пищевода (ахалазией пищевода, грыжей пищеводного отверстия диафрагмы, нарушении моторики пищевода вследствие инсульта или болезни Паркинсона) [38]. Наиболее частыми возбудителями этой формы микобактериозов являются *M. fortuitum* и *M. chelonae* [38]. Клиническая картина неотличима от таковой при туберкулезе и характеризуется лихорадкой, кашлем, ночными потами, потерей массы тела, кровохарканьем и одышкой [38]. При рентгенологическом и КТ-обследовании могут определяться одно- или двухсторонние неоднородные ретикулонодулярные уплотнения или участки консолидации альвеолярного типа, имеющие сходство с аспирационной пневмонией. Плевральный выпот наблюдался в 20%, а полостные изменения – в 15% описанных случаев [38].

У больных ВИЧ-инфекцией в период относительной компенсации Т-иммунитета или у длительно получающих высокоактивную антиретровирусную терапию могут развиваться микобактериозы разных видов НТМБ с такой же частотой, как и в общей популяции. Истинно оппортунистическим (СПИД-индикаторным) заболеванием является микобактериоз, вызванный *M. avium-intracellulare* (синоним – МАС). МАС-инфекция развивается при тяжелом иммунодефиците, когда уровень CD4+ менее 100 кл/мкл [39]. Источником инфекции и возможной бактериемии считается желудочно-кишечный тракт (рис. 5) [39, 40]. Клиническая картина складывается из симптомов системного воспаления (лихорадка, потеря аппетита, снижение массы тела, недомогание), абдоминальной боли и диареи. При осмотре выявляются лимфаденопатия и гепатоспленомегалия. Диагноз устанавливается на основании выделения культуры НТМБ из различного материала (мокроты, кала, мочи и т.д.). Наиболее частыми рентгенологическими проявлениями МАС-инфекции является умеренная внутригрудная лимфаденопатия (рис. 6) [39, 40]. Редко, но могут встречаться милиарная диссеминация, плевральный выпот, альвеолярные уплотнения. У ВИЧ-инфицированных пациентов МАС-инфекция часто сочетается с другой легочной инфекцией (цитомегаловирусной либо пневмоцистной пневмонией, микозами и пр.) или новообразованием (например, саркомой Капоши), в связи с чем сложно выделить рентгенологические признаки, связанные непосредственно с микобактериозом.

У ВИЧ-негативных пациентов с вторичным иммунодефицитом рентгенологические проявления микобактериальной инфекции разнообразны и включают внутригрудную лимфаденопатию, рассеянные очаговые и линейные уплотнения, мелкие полости и милиарную диссеминацию [6, 14]. Диагноз устанавливается на основании выделения культуры НТМБ из мокроты или бронхиальных смывов.

Заключение

В связи с ростом заболеваемости и улучшением диагностики легочные микобактериозы становятся важной клинической проблемой фтизиопульмонологии. Рентгенологические проявления МЛ многообразны, но наиболее часто встречаются полостная и бронхоэктатическая формы. Диагностика микобактериозов требует мультидисциплинарного подхода и тесного взаимодействия врачей разных специальностей по выявлению пациентов с возможным МЛ и проведению необходимых методов обследования для подтверждения диагноза.

Литература/References

1. Определитель бактерий Берджи. 9-е изд. В 2 т. Пер. с англ. Под ред. Дж.Холта, Н.Крига, П.Снита и др. М.: Мир, 1997. / *Opredelitel' bakterii Berdzhii*. 9-e izd. V 2 t. Per. s angl. Pod red. Dzh.Khoulta, N.Kriga, P.Snita i dr. M.: Mir, 1997. [in Russian]

- Marras TK, Daley CL. Epidemiology of human pulmonary infection with nontuberculous mycobacteria. *Clin Chest Med* 2002; 23: 553–67.
- Литвинов В.И., Макарова Н.В., Краснова М.А. Нетуберкулезные микобактерии. М.: МНПЦБТ, 2008. / Litvinov V.I., Makarova N.V., Krasnova M.A. *Netuberkuleznye mikobakterii*. M.: MNP TsbT, 2008. [in Russian]
- Miller WT, Miller WT. Pulmonary infections with atypical mycobacteria in the normal host. *Semin Roentgenol* 1993; 28 (2): 139–49.
- MacDonnell KB, Glassroth J. Mycobacterium avium-complex and other non-tuberculous mycobacteria in patients with HIV infection. *Semin Respir Infect* 1989; 4: 123–32.
- Woodring JH, Vandiviere HM. Pulmonary disease caused by nontuberculous mycobacteria. *J Thorac Imaging* 1990; 5: 64–76.
- Murray JF, Ellis K. Pulmonary complications of human immunodeficiency virus infection in adults. In: Potchen EJ, Granger RG, Greene R, eds. *Pulmonary radiology*. Philadelphia, Pa: Saunders, 1993; p. 285–307.
- Гунтупова Л.Д., Борисов С.Е., Соловьева И.П. и др. Микобактериозы во фтизиопульмонологической практике: обзор литературы и собственный опыт. *Практ. медицина*. 2011; 3 (51): 39–50. / Guntupova L.D., Borisov S.E., Solov'eva I.P. i dr. *Mikobakteriozy vo ftiziiopul'monologicheskoi praktike: obzor literatury i sobstvennyi opyt*. *Prakt. meditsina*. 2011; 3 (51): 39–50. [in Russian]
- Оттен Т.Ф. Микобактериоз легких: клинико-бактериологические критерии диагностики. *БЦЖ о туб.* 1999; 5: 17–9. / Otten T.F. *Mikobakterioz legkikh: kliniko-bakteriologicheskie kriterii diagnostiki*. *BTsZh o tub.* 1999; 5: 17–9. [in Russian]
- Ellis SM, Hansell DM. Imaging of non-tuberculous (atypical) mycobacterial pulmonary infection. *Clin Radiol* 2002; 57: 661–9.
- Iseman MD. Mycobacterium avium complex and the normal host. *N Engl J Med* 1989; 321: 896–8.
- Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 367–416.
- Marinelli DL, Albelda SM, Williams TM et al. Nontuberculous mycobacterial infection in AIDS: clinical, pathologic, and radiographic features. *Radiology* 1986; 160: 77–82.
- Miller WT. Spectrum of pulmonary nontuberculous mycobacterial infection. *Radiology* 1994; 191: 343–50.
- Erasmus JJ, McAdams HP, Farrell MA, Patz EF. Pulmonary nontuberculous mycobacterial infection: radiologic manifestations. *Radiographics* 1999; 19: 1487–505.
- Christensen EE, Dietz GW, Ahn CH et al. Initial roentgenographic manifestations of pulmonary Mycobacterium tuberculosis, M kansasii, and M intracellulare infections. *Chest* 1981; 80: 132–6.
- Albelda SM, Kern JA, Marinelli DL, Miller WT. Expanding spectrum of pulmonary disease caused by nontuberculous mycobacteria. *Radiology* 1985; 157: 289–96.
- Levin DL. Radiology of pulmonary Mycobacterium avium-intracellulare complex. *Clin Chest Med* 2002; 23: 603–12.
- Matveychuk A, Fuks L, Priess R et al. Clinical and radiological features of Mycobacterium kansasii and other NTM infections. *Respir Med* 2012; 106 (10): 1472–7.
- Marras TK, Wagnetz U, Jamieson FB, Patsios DA. Chest computed tomography predicts microbiological burden and symptoms in pulmonary Mycobacterium xenopi. *Respirology* 2013; 18 (1): 92–101.
- Carrillo MC, Patsios D, Wagnetz U et al. Comparison of the spectrum of radiologic and clinical manifestations of pulmonary disease caused by Mycobacterium avium complex and Mycobacterium xenopi. *Can Assoc Radiol J* 2014; 65 (3): 207–13.
- Kim YK, Hahn S, Uh Y et al. Comparable characteristics of tuberculous and non-tuberculous mycobacterial cavitary lung diseases. *Int J Tuberc Lung Dis* 2014; 18 (6): 725–9.
- Polverosi R, Guarise A, Balestro E et al. High-resolution CT of nontuberculous mycobacteria pulmonary infection in immunocompetent, non-HIV-positive patients. *Radiol Med* 2010; 115 (2): 191–204.
- Gommans EP, Even P, Linszen CF et al. Risk factors for mortality in patients with pulmonary infections with non-tuberculous mycobacteria: a retrospective cohort study. *Respir Med* 2015; 109 (1): 137–45.
- Prince DS, Peterson DD, Steiner RM et al. Infection with Mycobacterium avium complex in patients without predisposing conditions. *N Engl J Med* 1989; 321: 863–8.
- Hollings NP, Wells AU, Wilson R, Hansell DM. Comparative appearances of non-tuberculous mycobacteria species: a CT study. *Eur Radiol* 2002; 12: 2211–7.
- Swensen SJ, Hartman TE, Williams DE. Computed tomographic diagnosis of Mycobacterium avium intracellulare complex in patients with bronchiectasis. *Chest* 1994; 105: 49–52.
- Hazelton TR, Newell JD, Cook JL et al. CT findings in 14 patients with Mycobacterium chelonae pulmonary infection. *AJR* 2000; 175: 413–6.
- Han D, Lee KS, Koh WJ et al. Radiographic and CT findings of nontuberculous mycobacterial pulmonary infection caused by Mycobacterium abscessus. *AJR* 2003; 181: 513–7.

30. Reich JM, Johnson RE. Mycobacterium avium complex pulmonary disease presenting as an isolated lingular or middle lobe pattern: the Lady Windermere syndrome. *Chest* 1992; 101: 1605–9.
31. Dhillon SS, Watanakunakorn C. Lady Windermere syndrome: middle lobe bronchiectasis and Mycobacterium avium complex infection due to voluntary cough suppression. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 572–5.
32. Jeong YJ, Lee KS, Koh WJ et al. Nontuberculous mycobacterial pulmonary infection in immunocompetent patients: comparison of thin-section CT and histopathologic findings. *Radiology* 2004; 231: 880–6.
33. Koh WJ, Lee KS, Kwon OJ et al. Bilateral bronchiectasis and bronchiolitis at thin-section CT: diagnostic implications in nontuberculous mycobacterial pulmonary infection. *Radiology* 2005; 235 (1): 282–8.
34. Kwak N, Lee CH, Lee HJ et al. Non-tuberculous mycobacterial lung disease: diagnosis based on computed tomography of the chest. *Eur Radiol* 2016; 26 (12): 4449–56.
35. Yano S, Kusumoto M, Asamuara H et al. A case of Mycobacterium avium complex infection showing solitary pulmonary mass. *Radiat Med* 2002; 20: 147–50.
36. Gribetz AR, Damsker B, Bottone EJ et al. Solitary pulmonary nodules due to nontuberculous mycobacterial infection. *Am J Med* 1981; 70: 39–43.
37. Del Giudice G, Bianco A, Cennamo A et al. Lung and Nodal Involvement in Nontuberculous Mycobacterial Disease: PET/CT Role. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 353202.
38. Hadjiliadis D, Adlakha A, Prakash UB. Rapidly growing mycobacterial lung infection in association with esophageal disorders. *Mayo Clin Proc* 1999; 74: 45–51.
39. El-Solh AA, Nopper J, Abdul-Khoudoud MR et al. Clinical and radiographic manifestations of uncommon pulmonary nontuberculous mycobacterial disease in AIDS patients. *Chest* 1998; 114 (1): 138–45.
40. Laissy JP, Cadi M, Cinqualbre A et al. Mycobacterium tuberculosis versus nontuberculous mycobacterial infection of the lung in AIDS patients: CT and HRCT patterns. *J Comput Assist Tomogr* 1997; 21 (2): 312–7.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Соколова Ирина Александровна – канд. мед. наук, зав. отд-нием лучевой диагностики Клиники №2 ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом». E-mail: isokolina@yandex.ru

Дифференциальная диагностика деструктивных и полостных процессов в легких

И.М.Королева[✉]

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

[✉]mmact01@yandex.ru

Многообразие деструктивных и полостных процессов в легких определяется многообразием этиологических и патогенетических факторов, вызывающих эти состояния. Ряд состояний является результатом воздействия патологического возбудителя, а другая часть полостных процессов легких обусловлена сложным генетическим механизмом. Особый интерес вызывают деструктивные процессы в легких, вызванные редкими патогенными возбудителями на фоне тяжелых заболеваний.

Ключевые слова: деструкция легких, пневмоциста, иммунодефицит, гранулематоз, саркоидоз.

Для цитирования: Королева И.М. Дифференциальная диагностика деструктивных и полостных процессов в легких. Consilium Medicum. 2017; 19 (3): 29–34.

Short Survey

Differential diagnosis of cavitary and destructive processes in the lung

I.M.Koroleva[✉]

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

[✉]mmact01@yandex.ru

Abstract

The variety of cavitary and destructive processes in the lungs is determined by a variety of etiological and pathogenetic factors causing these conditions. A number of states are the result of exposure to a pathological agent, and the other part of cavitary processes in the lungs caused by a complex genetic mechanism. Of special interest are destructive processes in the lungs caused by rare pathogenic agents against the backdrop of severe diseases.

Key words: destruction of the lungs, pneumocystis, immunodeficiency, granulomatosis, sarcoidosis.

For citation: Koroleva I.M. Differential diagnosis of cavitary and destructive processes in the lung. Consilium Medicum. 2017; 19 (3): 29–34.

Пневмоцистная пневмония

Pneumocystis jirovecii (ранее *Pneumocystis carinii*) – это дрожжеподобный гриб, является специфичным только для человека. Случаев заражения животных данным видом не отмечено. В свою очередь, другие виды пневмоцисты никогда не инфицируют человека. Пневмоцисты нередко находятся в легких здоровых людей в сапрофитном состоянии, но воспалительный процесс вызывают только у лиц с иммунодефицитом. Таким образом, пневмоцистная пневмония является оппортунистической инфекцией. Оппортунистические инфекции (от лат. *opportunus* – удобный, выгодный, и лат. *infectio* – заражение, также

англ. *opportunity* – возможность) – заболевания, вызываемые условно-патогенными вирусами или клеточными организмами (бактерии, грибы, простейшие), которые не приводят к заболеванию людей со здоровой иммунной системой.

Пневмоцистная пневмония – редкое осложнение у пациентов с врожденным или приобретенным иммунитетом, заслуживающее особого внимания врачей-клиницистов и рентгенологов. Это больные со злокачественными лимфо-

Рис. 1. Альвеолоциты при пневмоцистной пневмонии.

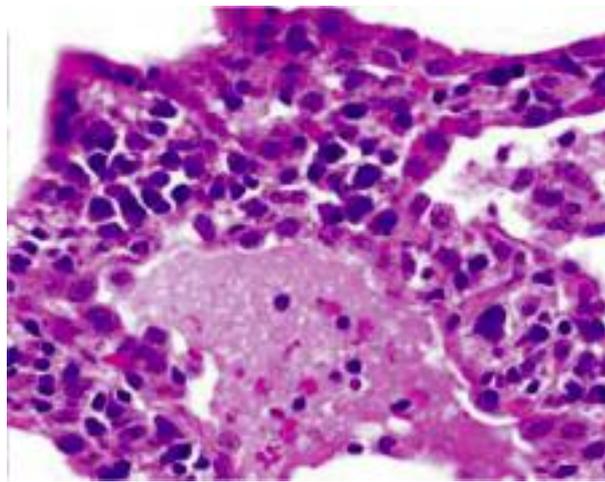


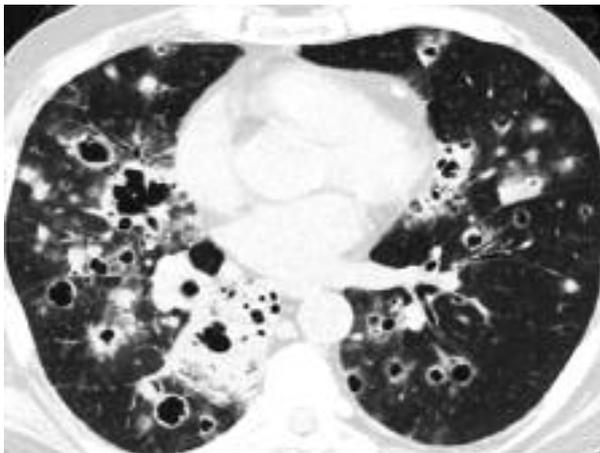
Рис. 2. Рентгенограмма органов грудной клетки в прямой проекции. В базальных отделах правого легкого визуализируется полость распада на фоне инфильтрации легочной ткани (указано стрелкой).



Рис. 3. МСКТ: диффузное снижение пневматизации легочной ткани.



Рис. 4. МСКТ: множественные, различного размера, толсто-стенные, септированные полости.



мами, ВИЧ-инфекцией, после трансплантации органов, а также на фоне проведения курса полихимиотерапии.

- Заболеваемость: 0,5% (2009 г.) – 20% (1970-е годы).
- Смертность: 33–36%.
- Смертность при сочетании пневмоцистной инфекции с бактериальной и цитомегаловирусом – до 55%.
- Диагностика: бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ), биопсия легкого, иммуногистохимический анализ, полимеразная цепная реакция.
- Развивается у пациентов с иммунодефицитом в 75% случаев; на фоне проведения химиотерапии до 40% случаев.
- Летальный исход.
- Рецидивирующее течение.

При данном заболевании поражается интерстициальная ткань легких, что проявляется гиперемией и отечным утолщением альвеолярных перегородок с уменьшением просвета альвеол, заполненных пневмоцистами, что приводит к возникновению пенистого экссудата, нарушению целостности мембраны лейкоцитов альвеол и в конечном итоге к повреждению и, соответственно, последующему разрушению альвеолоцитов (рис. 1). Сокращается дыхательная поверхность легких. В результате повреждения тканей легкого начинается процесс развития альвеолярно-капиллярной блокады. Нарушается газовый обмен с развитием гипоксемии и гиперкапнии, клинически проявляющийся выраженной одышкой; наблюдается повы-

Рис. 5. *Pneumocystis jirovecii* из бронхоальвеолярного лаважа. Окраска толуидиновым синим.

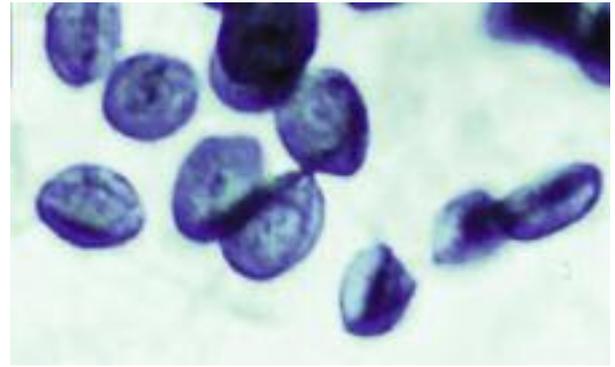
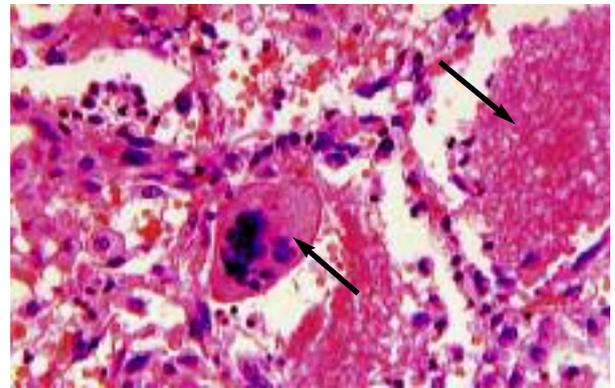


Рис. 6. Гистологический препарат. Окраска гематоксилин-эозином: выявляется скопление пневмоцист в мокроте; гигантская клетка с синими ядрами (указано стрелками).



шение уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ). ЛДГ – это фермент, без которого невозможны процессы окисления глюкозы и выработка молочной кислоты. В тех случаях, когда повреждаются ткани или клетки человеческого организма, происходит повышение уровня ЛДГ в крови. Другими клиническими проявлениями пневмоцистной пневмонии являются лихорадка, непродуктивный кашель или кашель с выделением крайне вязкой мокроты, снижение массы тела и ночная потливость. Крайне редко регистрируется инвазия пневмоцистами печени, селезенки, почек. Боль в грудной клетке при пневмоцистной пневмонии может быть обусловлена развитием вторичного пневмоторакса. Выраженная тканевая гипоксия при отсутствии своевременного и адекватного лечения может стать причиной летального исхода.

Симптомы: лихорадка (от 38 до 40°C), резкая потеря массы тела, сухой кашель, одышка, мигрень, слабость во всем теле, повышенная потливость, боль в грудной клетке, тяжелая дыхательная недостаточность, сопровождающаяся сухим или влажным кашлем, и тахипноэ.

Диагностика базируется на основании рентгенологических данных в сочетании с результатами исследования мокроты и смыва БАЛ. При подозрении на пневмоцистную пневмонию наименьшей диагностической информативностью обладает обзорная рентгенография (рис. 2), тогда как мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) максимально демонстративна и позволяет констатировать диффузное снижение пневматизации легочной ткани по типу «матового стекла» (рис. 3), что при отсутствии очагов и инфильтратов, а главное, практического опыта данных наблюдений, может привести к трагической гиподиагностике. В позднем периоде выявляются множественные, разнокалиберные, септированные поло-

Рис. 7. Гистология. ГВ. Некротические васкулиты и некротизирующиеся полиморфно-клеточные гранулемы (в стенке сосуда и окружающих тканях). Многоядерные клетки (сиреневого цвета) скапливаются около сосуда и образуют гранулему.

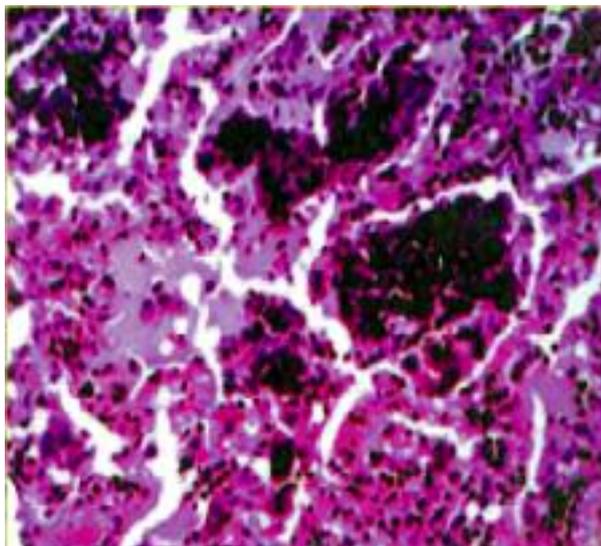
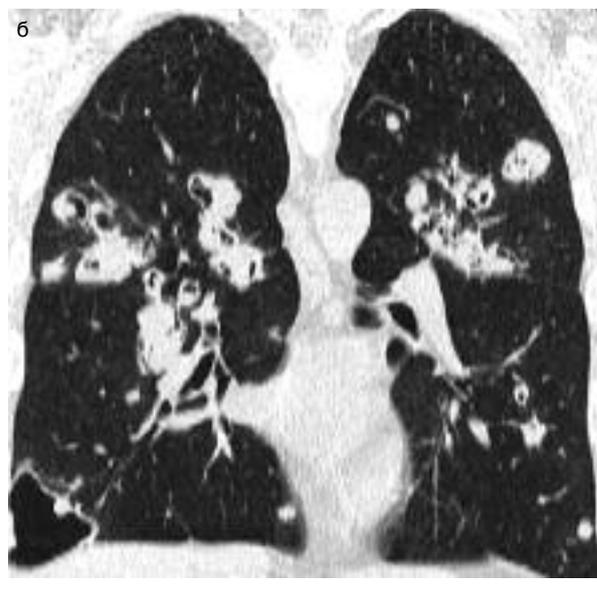


Рис. 8. Рентгенограмма в прямой проекции. В верхних отделах легких с обеих сторон визуализируются образования округлой формы, некоторые из них с распадом (указано стрелками).



сти распада (рис. 4). При микроскопии окрашенного толудиновым синим материала (мокроты) обнаруживаются характерные кисты, имеющие вид «раздавленных шариков» (рис. 5). При микроскопии биоптата легкого выявляется утолщение альвеолярных перегородок с эозинофильным эксудатом в просвете альвеол. При СПИДе число паразитов в альвеолах и бронхах настолько большое – до 1 млрд (рис. 6), что нарушается альвеолярная вентиляция и больной погибает от нарастающей легочной недостаточности. Разрушение альвеолярно-капиллярной мембраны приводит к диссеминации пневмоцист. В дальнейшем формируются множественные, различного размера, толстостенные, септированные полости с исходом в случае выздоровления в диффузный фиброз в виде грубой ретикулярной исчерченности. Крайне важно для установления клинического диагноза учитывать, что наличие мо-

Рис. 9. МСКТ: МПР в аксиальной (а) и фронтальной (б) проекциях. Визуализируются множественные гранулемы с признаками распада.



лекулярного материала *Pneumocystis jirovecii* в бронхиальном смыве не является убедительным доказательством пневмоцистной пневмонии, так как данный микроорганизм нередко присутствует как сапрофитный у здоровых лиц. Успешно применяются иммунофлуоресцентный и иммуногистохимический анализ, а также полимеразная цепная реакция.

МСКТ:

- двустороннее интерстициальное поражение;
- зоны «матового стекла» и/или участки консолидации;
- «мозаичность» – чередование участков нормальной легочной ткани и участков инфильтрации;
- уплотнение альвеолярного интерстиция;
- образование множественных, различного размера, толстостенных, септированных полостей (в 35% случаев);
- исход – грубая ретикулярная исчерченность (диффузный фиброз);
- морфологическая диагностика: обнаружение пневмоцист в бронхиальной слизи и биоптатах легкого;
- микроскопия: диффузная инфильтрация альвеолярных перегородок, скопление в просвете альвеол пенистого эозинофильного материала.

Рис. 10. Тот же пациент. МСКТ: уровень бифуркации трахеи и базальных отделов легких. Множественные гранулемы с распадом.

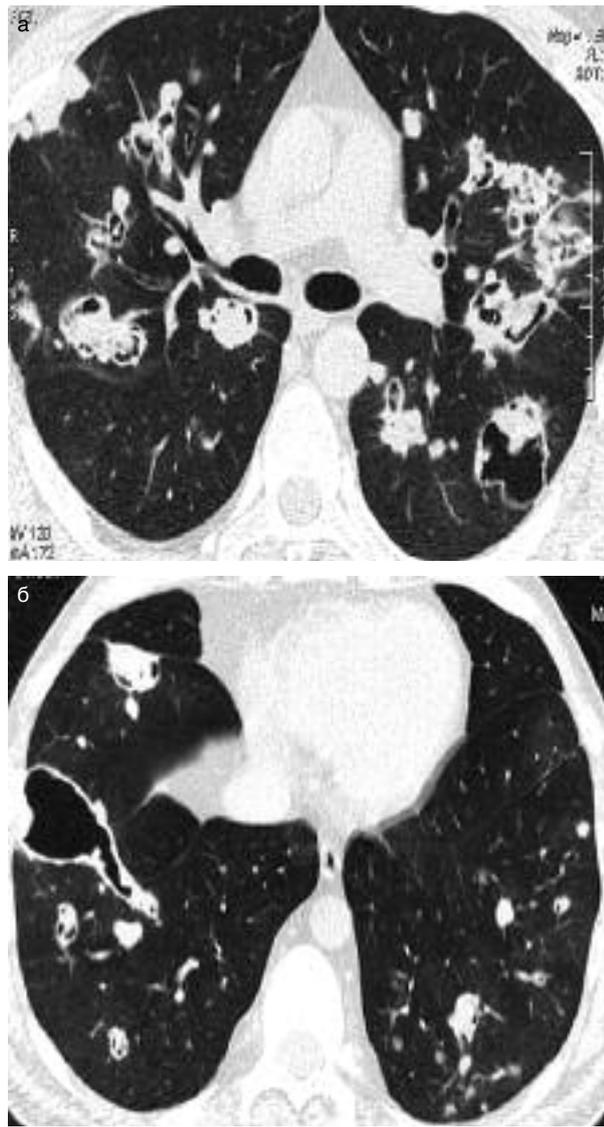
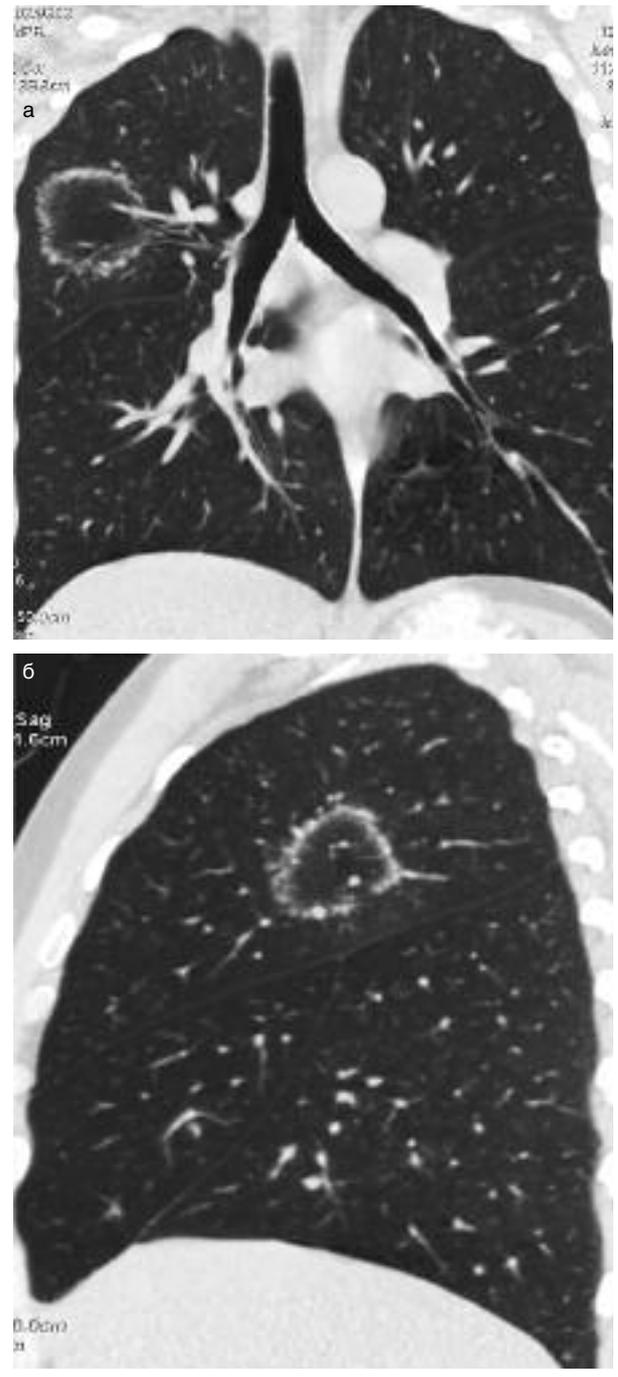


Рис. 11. МСКТ: МПР в фронтальной и боковой проекциях. В верхней доле правого легкого визуализируется патологическое образование в виде сферы, капсула которого представлена множественными плотными очагами.



Гранулематоз Вегенера

Ярким примером заболевания, протекающего с формированием полостей в легком, является гранулематоз Вегенера (ГВ). Впервые это состояние описал М.Клингер в 1931 г. как особую форму узелкового периартериита, позднее, в 1936–1937 гг., Ф.Вегенер, исследуя ткани трех погибших пациентов, описал клинические проявления и патогистологические изменения как самостоятельное заболевание, которое впоследствии стало носить его имя.

ГВ – это системное, чаще всего (80% случаев) генерализованное заболевание, проявляющееся некротическим гранулематозным васкулитом (поражаются мелкие артерии и вены), при котором поражаются верхние дыхательные пути, легкие и почки. Гранулемы подвержены распаду с образованием каверн, что нередко сопровождается легочным кровотечением. У 75% пациентов с ГВ определяются инфильтративные изменения в легочной ткани, деструктивные полости в легких, кашель с кровохарканьем, плевральный выпот. Ограниченная форма заболевания наблюдается менее чем у 20% больных и проявляется поражением ЛОР-органов и легких. Генерализованная форма гранулематоза характеризуется поражением многих органов (глаза, почки, суставы, кожа) и, как следствие, различными системными проявлениями: лихорадкой, суставно-мышечными болями, геморрагиями, полиморфной

сыпью, приступообразным надсадным кашлем с кровянисто-гноевой мокротой, деструктивными изменениями в легких, нарастанием сердечно-легочной и почечной недостаточности.

Диагностика заболевания основана на выявлении типичных морфологических признаков и характерных рентгенологических проявлений. Основным морфологическим признаком ГВ является некротизирующаяся гранулема в стенках мелких сосудов (артерий и вен) и определяется исключительно при гистологическом исследовании – биопсии пораженной ткани. Начальные изменения обнаруживаются в мелких артериях и венах. В результате последовательного нарастания стадий отека, а затем фибриноидного некроза в стенке сосуда и окружающих тканях скапливаются гигантские многоядерные клетки. Они образуют особую структуру – гранулему (рис. 7).

Рис. 12. МСКТ: прицельные изображения верхней доли правого легкого в аксиальной проекции. Визуализируется патологическое образование округлой формы с наличием капсулы, представленной скоплением множественных мелких очагов.

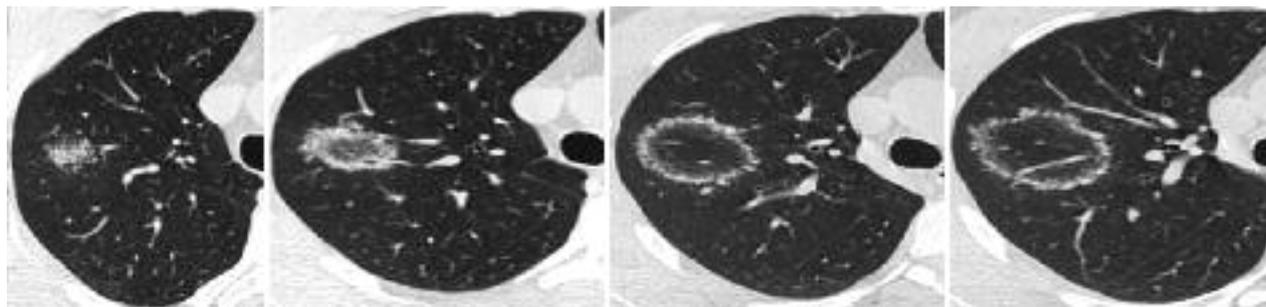


Рис. 13. МСКТ, 3D-изображение. Наиболее объективно визуализируется образование в верхней доле правого легкого.



Наиболее информативным методом лучевой диагностики ГВ в настоящее время является МСКТ. Однако при далеко зашедших стадиях болезни находки при рентгенографии органов грудной клетки весьма выразительны (рис. 8). При МСКТ в легких регистрируют выраженные изменения в виде единичных или множественных образований округлой формы с достаточно четкими контурами, локализованных преимущественно в средних и базальных отделах (рис. 9). Для лучевых диагнозов важно знать, что характерным признаком ГВ при типичных его проявлениях является быстрая положительная динамика рентгенологической картины на фоне адекватной терапии иммунодепрессантами. Однако в ряде случаев данные изменения могут оставаться в течение длительного периода (до нескольких месяцев). Для ГВ типичен быстрый распад инфильтратов с образованием тонкостенных полостей (рис. 10). Множественные инфильтраты при ГВ располагаются в легких симметрично, диффузно поражая легочную ткань, что чревато развитием дыхательной недостаточности.

Рис. 14: а – фрагмент ткани легкого; б – разрезанное образование диаметром 4 см, плотной консистенции, серо-коричневого цвета. В фрагменте ткани легкого многочисленные саркоидные гранулемы на фоне выраженного пневмосклероза, расположенные преимущественно по периферии образования.



Причины злокачественного некротического васкулита до настоящего времени остаются неизвестными. Наиболее распространенным мнением об этиологии заболевания является признание его аллергической природы и определяющей роли аутоантител на какой-либо антиген.

Поэтому лабораторная диагностика ГВ заключается в выявлении специфических аутоантител (белки) – ANCA, которые обнаруживаются в крови более чем у 90% пациентов.

Учеными выявлена генетическая предрасположенность пациентов к заболеванию, но отчетливая наследственная передача пока не доказана. Заболеваемость ГВ не превышает 1:25 тыс. Болезнь встречается в разных этнических группах, несколько чаще у мужчин. Средний возраст 40 лет.

- М.Klinger в 1931 г. впервые описал как особую разновидность узелкового периартериита.
- F.Wegener (1936–1937 гг.) – подробное описание клиники и патогистологических изменений в тканях трех погибших больных; выделил в самостоятельную нозологическую форму (синдром Вегенера).
- Морфологическая картина: некротические васкулиты и некротизирующиеся полиморфно-клеточные гранулемы (в стенке сосуда и окружающих тканях).
- Генерализованная форма – 80%, ограниченная форма – 20%.
- Заболеваемость – 1:25 тыс., мужчины > женщины, возраст 30–50 лет; 15% – моложе 19 лет.
- Характерна классическая триада: поражение ЛОР-органов, легких и почек.
- NB! Отсутствие бронхиальной астмы и выявление с-ANCA – важные дифференциально-диагностические признаки ГВ от синдрома Черджа–Стросса.
- Поражение легких – у 85% больных.
- Клинические симптомы: лихорадка – 50%; кашель – 19%; кровохарканье – 12%; перикардит – 5–15%; плеврит – 10%.

Клиническое течение ГВ претерпевает 4 стадии:

- I стадия (гранулематозно-некротический васкулит). Проявления гнойно-некротического или язвенно-некротического риносинусита, назофарингита и ларингита, деструктивные изменения тканей носовой перегородки и глазниц.
- II стадия, или легочный васкулит. Воспалительный процесс поражает паренхиму легких.
- III стадия (генерализованный васкулит). Множественные очаги поражения с локализацией в нижних дыхательных путях, желудочно-кишечном тракте, почках, сосудах и артериях.
- IV стадия (терминальная). Легочно-сердечная и/или почечная недостаточность, смерть больного.

Нередко при симптомах ГВ поражаются трахея, крупные бронхи, бронхиолы. Негативным исходом этого процесса являются стеноз крупных бронхов с клиническим проявлением стридорозного дыхания и возможная инвалидизация пациента в последующем. Это определяет важность точной диагностики заболевания и степени его рас-

пространенности, ответственность врача-рентгенолога в диагностическом поиске.

Клиническое наблюдение. Больной Л., 29 лет. Диагноз: ГВ с поражением кожи (язвенно-некротический васкулит), суставов, легких, сердца и почек (очаговый гломерулонефрит, активная фаза, хроническая почечная недостаточность II стадии) с гематологическими (анемия) и иммунологическими нарушениями высокой степени активности.

Саркоидоз

Рентгенодиагностика полостных образований в легких не всегда бывает простой и однозначной. В клинической практике встречаются случаи, когда происходит не истинный распад легочной ткани, а симуляция полостного образования в легком. Распознавание такого процесса требует больших теоретических знаний и клинического опыта, так как неправильная трактовка рентгенологической картины может привести к гипердиагностике и неадекватному выбору лечения.

Клинический пример. При обследовании молодого пациента по поводу автотравмы при рентгенографии органов грудной клетки было выявлено полостное образование как случайная находка. При проведении МСКТ в верхней доле правого легкого визуализировалось образование в виде сферы, капсула которого представляла собой множественные плотные очаги (рис. 11, 12). Построение мультипланарных реконструкций (МПП) и трехмерного изображения предоставляет возможность врачам не рентгенологам наиболее объективно представить патологический процесс (рис. 13). Учитывая высокий риск злокачественности выявленного образования, было принято решение об оперативном вмешательстве. На операции было выявлено солидное образование округлой формы, плотной консистенции. Морфология: саркоидоз (рис. 14).

Таким образом, лучевая диагностика деструктивных процессов в легких, несмотря на неуклонное улучшение материально-технической базы медицинских учреждений, расширения арсенала лучевых методов и повышения уровня квалификации врачей-рентгенологов, до настоящего времени остается сложным и трудоемким процессом, требующим высокого профессионализма и глубоких знаний специалиста, обладающего клиническим мышлением.

Литература/References

1. Webb WR, Muller NL, Naidich DP. High Resolution of the Lung. Lippincott Williams&Wilkins 2001; 71–187.
2. Lee J, Sagel S, Stanley R., Heiken J. Computed Tomography with MRI correlation. Lippincott-Raven 2006.
3. Aliouat-Denis C-M et al. Pneumocystis species, co-evolution and pathogenic power. Infection, Genetics & Evolution 2008; 8 (5): 708–26.
4. Черняев А.Л., Семенова М.В. Патологическая анатомия легких. Атлас. М., 2004. / Cherniaev A.L., Semenova M.V. Patologicheskaja anatomija legkikh. Atlas. M., 2004. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Королёва Ирина Михайловна – д-р мед. наук, проф. каф. лучевой диагностики и лучевой терапии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». E-mail: mmact01@yandex.ru

Комплексная лучевая диагностика полного синдрома Градениго у ребенка 4 лет

Е.А.Степанова[✉], М.В.Вишнякова, В.И.Самбулов, Д.В.Подрез

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф.Владимирского». 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2
[✉]stepanova-moniki@mail.ru

Представлено клиническое наблюдение – редко встречаемый синдром Градениго у ребенка 4 лет. Приведены результаты комплексной лучевой диагностики пациента (мультипланарная компьютерная томография, магнитно-резонансная томография), которые позволили провести дифференциальную диагностику с опухолевым процессом и определить тактику лечения пациента.

Ключевые слова: синдром Градениго, апикальный петрозит, средний отит, магнитно-резонансная томография, компьютерная томография.

Для цитирования: Степанова Е.А., Вишнякова М.В., Самбулов В.И., Подрез Д.В. Комплексная лучевая диагностика полного синдрома Градениго у ребенка 4 лет. Consilium Medicum. 2017; 19 (3): 36–39.

Case reports

Complex radiology of complete Gradenigo's syndrome in 4-year-old child

Е.А.Степанова[✉], М.В.Вишнякова, В.И. Самбулов, Д.В.Подрез

M.F.Vladimirskiy Moscow regional research clinical institute. 129110, Russian Federation, Moscow, ul. Shchepkina, d. 61/2
[✉]stepanova-moniki@mail.ru

Abstract

We showed the clinical observation of rarely seen Gradenigo's syndrome in 4-year-old child. The results of complex radiologic imaging findings of diseases of each patient (multislice computed tomography, magnetic resonance imaging) were showed in the observation and these results allowed to make differential diagnosis with neoplasms and to determine the therapeutic approach.

Key words: Gradenigo syndrome, apical petrositis, otitis media, magnetic resonance imaging, computed tomography.

For citation: Stepanova E.A., Vishnyakova M.V., Sambulov V.I., Podrez D.V. Complex radiology of complete Gradenigo's syndrome in 4-year-old child. Consilium Medicum. 2017; 19 (3): 36–39.

Ребенок С. 4 лет находился на стационарном лечении в ЛОР-отделении ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского» с 01.06.2016 по 01.07.2016. Из анамнеза известно, что в начале апреля 2016 г. перенес левосторонний острый катаральный средний отит, который был купирован при помощи закапывания ушных капель на основе раствора натрия тиосульфата, этанола и глицерола, без последующего динамического наблюдения оториноларингологом.

Через 3 нед, т.е. 23.04.2016 у ребенка отмечен подъем температуры тела до 37,3°C с кашлем и «насморком», симптомы которого оценены педиатром как острая респираторная вирусная инфекция, когда были назначены: противовирусный, нестероидный противовоспалительный препарат, сосудосуживающие капли в нос. Однако 09.05.16 у ребенка вновь повышается температура тела до 38–39°C со слизистыми выделениями из носа и высыпаниями на мягком небе с явлениями стоматита. Назначается антибактериальная терапия пенициллинового ряда, местные антисептики для полоскания рта. 24.05.2016 – удален верхний резец. На следующий день у ребенка вновь повышение температуры до 38°C, появляется парез зрения слева и вынужденное положение головы с наклоном к левому плечу, отиатрическая картина не отслежена. Через день ребенок госпитализирован в детское хирургическое отделение центральной районной больницы по месту жительства с подозрением на внутричерепную патологию, и далее в срочном порядке переведен в ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского».

При поступлении: состояние ребенка средней степени тяжести, активен, контактен, сознание ясное. Отмечается вынужденное положение головы с наклоном влево, косоглазие, спонтанного нистагма нет. Открывание рта – полное. Кожные покровы шеи и конфигурация ее не изменены. По передней поверхности шеи пальпируются плотные лимфоузлы, слабоболезненные, подвижные до 0,7 см и задние слева – «плотные» до 1,0 см в диаметре. При фибринофарин-

голарингоскопии – в своде носоглотки аденоидные вегетации 3-й степени, асимметрия левых боковых отделов носоглотки и ротоглотки, ротация гортани вправо, при неизменной слизистой оболочки последних. Заушная область слева не изменена, пальпация области сосцевидного отростка умеренно болезненна. Наружный слуховой проход широкий, кожа его не изменена, содержит скудное слизистогнойное отделяемое. Барабанная перепонка серая, инфильтрирована, выбухает в задневерхнем квадранте, визуализировать перфорацию последней не представляется возможным. При импедансометрии – тимпанометрическая кривая типа «В», разговорная речь – 1,5 м. В анализах крови и мочи значимых изменений не выявлено.

При рентгеновской компьютерной томографии (РКТ) височных костей и основания черепа: выраженные деструктивные изменения верхушки пирамиды височной кости, распространяющиеся на скат основной и затылочной кости слева, по ходу каменистой части канала внутренней сонной артерии, на область рваного отверстия, вдоль передневерхних отделов задней черепной ямки, на область луковичной яремной вены. На уровне наружного основания черепа инфильтративные изменения распространяются по ходу ретрофарингеального пространства, медиальных отделов сосудистого пространства. Вдоль длинной мышцы головы слева в толще инфильтративных изменений ретрофарингеального пространства имеется жидкостное образование неправильной формы, размерами около 15×7 мм, с накапливающимися контрастным препаратом толстыми стенками. Ниже определяется увеличенный лимфатический узел, размерами 15×20 мм. Также на шее с обеих сторон визуализируется большое количество лимфатических узлов во всех группах их локализации. Глоточная миндалина резко увеличена в объеме, больше слева; на уровне мягких тканей основания черепа (под скатом) имеется еще одно небольшое жидкостное образование, размерами 5,4×3 мм (рис. 1).

Рис. 1. РКТ височной кости и основания черепа, аксиальные сканы: а – костное окно, определяются выраженные деструктивные изменения вершины пирамиды левой височной кости с распространением на канал внутренней сонной артерии, луковичу яремной вены; имеется изменение кортикального слоя прилежащих отделов большого крыла основной кости (указано стрелкой); б – постконтрастное исследование мягкотканного окна, венозная фаза – определяется накопление контрастного препарата вдоль измененных отделов ската, вершины пирамиды слева (указано стрелками); в – мягкотканное окно, постконтрастное исследование, венозная фаза – определяется жидкостная структура вдоль измененной длинной мышцы головы слева (указано стрелкой).

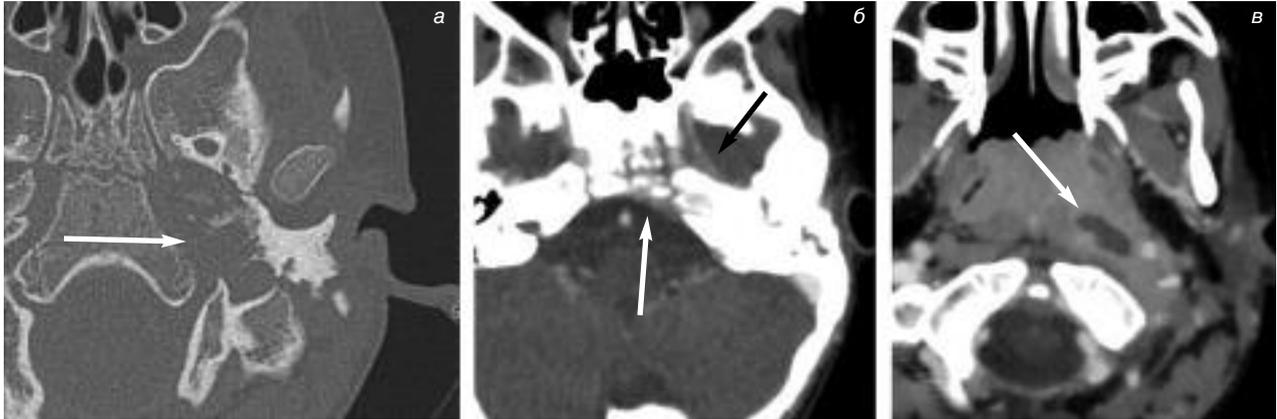


Рис. 2. МРТ височной кости и основания черепа, аксиальные сканы: а, б – Т2ВИ; в – Т1ВИ (после контрастирования). Имеются инфильтративные изменения в области основания черепа, слева, занимающие объем вершины пирамиды левой височной кости; МР-сигнал от вершины пирамиды, ската, длинной мышцы головы, мыщелкового отростка слева – изменен. Кпереди от измененной мышцы определяется жидкостная структура неправильной формы без четких контуров (б, указано стрелкой). На постконтрастных Т1ВИ (в) – повышение МР-сигнала от измененных отделов пирамиды височной кости.



Заключение: РКТ-картина деструктивно-инфильтративных изменений основания черепа слева может быть обусловлена апикальным петрозитом, но наличие воспалительных изменений на фоне опухолевого процесса (саркома) не исключается. Изменения ретрофарингеального пространства – абсцесс, деструктивный лимфаденит? Выраженная шейная лимфаденопатия. Острый средний отит. Данных за внутримозговой абсцесс и оболочечную эмпиему, тромбоз синусов твердой мозговой оболочки не получено.

При дополнительно проведенной магнитно-резонансной томографии (МРТ) достоверных признаков наличия опухолевых масс на уровне основания черепа слева не выявлено. Отмечается изменение МР-сигнала от левой височной кости, в том числе на уровне вершины пирамиды, ската основной и затылочной кости. Имеется небольшой участок измененного МР-сигнала от длинной мышцы головы слева, и жидкостное образование – отмечается уменьшение его размеров по сравнению с предыдущим РКТ-исследованием. На контрастно-усиленных Т1ВИ область изменений ограничена анатомическими границами соответствующих костей (рис. 2).

На основании данных комплексного лучевого исследования было дано заключение о наличии у ребенка признаков левостороннего среднего отита, воспалительной деструкции вершины пирамиды левой височной кости с

формированием глубокого абсцесса шеи. Окончательный клинический диагноз: левосторонний острый средний отит. Петрозит. Парез отводящего нерва слева.

Ребенку произведена расширенная антромастоидотомия, при которой в клетках сосцевидного отростка пневматического строения обнаружено слизисто-гноное отделяемое, в отдельных клетках «организованное», утолщенная слизистая оболочка; обнаженные сигмовидный синус и твердая мозговая оболочка средней черепной ямки – не изменены. Деструктивный процесс визуально не распространялся на вершину пирамиды височной кости. Произведена ревизия окологлоточного и паравертебрального пространств до уровня С – III позвонка. Установлен титановый шунт в барабанную перепонку. Гистологическое исследование слизистой оболочки антромастоидальной полости – слизистая оболочка с изменениями, свидетельствующими о текущем воспалительном процессе.

Ребенку проведено комплексное лечение, включая антибактериальную терапию цефалоспорином III поколения, инфузионную терапию глюкозо-солевыми растворами, препаратами, регулирующими внутричерепное давление, ангиопротекторы.

При выписке ребенка из клиники через 1 мес – значительно уменьшилось вынужденное положение головы, косоглазие – умеренное. Барабанная перепонка серая, с при-

знаками опознавательных знаков, шепотная речь – около 3 м. Инструментальное исследование слуха провести не удалось из-за негативного поведения ребенка.

Через 2 мес ребенок с практически восстановленным взором, без кривошеи и отсутствием жалоб со стороны левого уха был вновь госпитализирован в клинику для санации носоглотки (аденоидные вегетации 3-й степени) с целью профилактики отитатрических проблем и динамического лучевого обследования. При повторном РКТ – отмечалась выраженная положительная динамика изменений (рис. 3).

Обсуждение

Петрозит (в том числе апикальный) – воспаление каменистой части височной кости – редкое заболевание, встречающееся в основном у взрослых и в доантибактериальную эпоху приводящее, как привило, к летальному исходу в связи с развитием гнойного менингита, абсцесса головного мозга, тромбоза венозных синусов. Еще в 1904 г. итальянский оториноларинголог G.Gradenigo описал случай лептоменингита ушного происхождения в виде триады симптомов, характерных для данной патологии: паралич отводящего нерва, средний отит, невралгия тройничного нерва [1].

В этиологии петрозита главную роль играют пневмококк и гемолитический стрептококк.

Начальным фокусом инфекции является барабанная полость или сосцевидный отросток, откуда инфекция гематогенно или по межклеточным щелям проникает в группы ячеек сосцевидного отростка, окружающих лабиринт.

Выделяют две формы петрозита:

- передние петрозиты, которые индуцируют очаги воспаления в переднем надлабиринтном, подлабиринтном и прекохлеарном пространствах;
- задние петрозиты, исходящие из антрума (пещеры) и формирующие очаги – транслабиринтные, задние надлабиринтные и задние подлабиринтные.

Классическая триада симптомов при апикальном петрозите:

1. Паралич ипсилатерального отводящего нерва (субъективно – двоение в глазах, объективно – ограничение подвижности глазного яблока кнаружи в результате его воспаления или защемления в канале Дорелла).
2. Острый средний отит с гноетечением.
3. Невралгия тройничного нерва, сопровождающаяся сильными болями в области виска или темени, иррадирующими в нижнюю челюсть и в глубину глазницы, вплоть до тризма жевательной мускулатуры, которые обусловлены отеком веток указанного нерва и гассерового узла, а также: параличом прямой наружной мышцы глаза, приводящей к косоглазию, вследствие поражения VI ветви тройничного нерва. При этом может наблюдаться симптом Бруннера (понижение чувствительности роговицы на стороне поражения). Также поражения двигательной части тройничного нерва – тризм или смещение нижней челюсти в сторону [2].

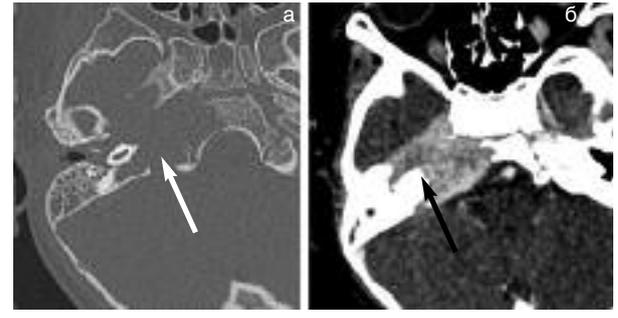
Эта триада симптомов объединена в синдром Градениго. Полное развитие симптомов с поражением глазодвигательного нерва наблюдается не так часто [3]. Значительно реже наблюдается поражение других черепно-мозговых нервов (VIII, IX, X пары). Переход гнойного процесса из пирамиды может вызвать ряд дальнейших внутричерепных осложнений, таких как гнойный менингит, тромбоз венозных синусов и абсцесс мозга, со стороны нижней поверхности – заглочный абсцесс и глубокий абсцесс шеи [4].

В последнее время в литературе стали появляться сообщения о разнообразных проявлениях синдрома Градениго, например, при одиночной костной плазмоцитоме верхушки височной кости [5], после ветряной оспы [6],

Рис. 3. РКТ височной кости и основания черепа в динамике, аксиальные сканы: а – костное окно, определяется восстановленная костная ткань на уровне имеющегося дефекта в области верхушки пирамиды левой височной кости (указано стрелкой); б – постконтрастное исследование, мягкотканое окно, венозная фаза – отсутствует визуализация полости абсцесса на уровне наружного основания черепа слева.



Рис. 4. РКТ височной кости и основания черепа, аксиальные сканы: а – костное окно, определяется большая зона деструкции основания черепа справа, распространяющаяся на пирамиду височной кости, скат, большое крыло основной кости (обозначено стрелкой); б – постконтрастное исследование, окно визуализации мозговых структур, венозная фаза – определяется патологическая инфильтрация, распространяющаяся за пределы контуров деструктурированных костей, активно накапливающая контрастный препарат (обозначено стрелкой). Гистологически – рабдомиосаркома.



после радикальной мастоидэктомии [7], при эмбриональной рабдомиосаркоме [8]. Эти случаи описаны с различными вариантами хирургического лечения: от расширенной мастоидотомии и шунтирования барабанной полости или же только внутривенным введением антибактериальных препаратов и антикоагулянтов. Однако решающим фактором перед выбором тактики лечения данной патологии, в том числе и объема хирургического вмешательства, является лучевая диагностика – РКТ и МРТ головного мозга и височных костей. Первичным методом диагностики является РКТ, которая позволяет визуализировать детали костной структуры пирамиды и обеспечивает важную информацию о потенциальных хирургических вмешательствах. При МРТ более четко прослеживаются изменения, определяются отсутствие опухолевых изменений, дифференцируются мягкотканый либо жидкостный компоненты инфильтрации на уровне верхушки пирамиды. Сочетание МРТ и РКТ позволяет максимально эффективно определить объем и характер изменений и сформулировать корректное заключение.

Дифференциальный диагноз выявленных лучевых изменений у ребенка такого возраста прежде всего должен проводиться с рабдомиосаркомой (рис. 4).

Представленное нами наблюдение следует рассматривать как интересный случай развития полного симптомокомплекса изменений, характерного для достаточно редко встречаемого синдрома Градениго, осложненного формированием глубокого шейного абсцесса в области наружного основания черепа. Ребенку было проведено комплексное

лучевое исследование, включающее РКТ и МРТ с контрастированием, которое позволило дифференцировать выявленные изменения. Динамика клинических проявлений и лучевой картины свидетельствует о постановке правильного диагноза и корректно выбранной тактике лечения.

Литература/References

1. Homer JJ, Johnson IJ, Jones NS. Middle ear infection and sixth nerve palsy. *J Laryngol Otol* 1996; 110 (9): 872–4.
2. Flint PW, Haughey BH, Robbins KT et al. Cummings Otolaryngology. Head and Neck Surgery 6th Edition Elsevier 2015: 2154–54.
3. Choi KY, Park S-K. Petrositis With Bilateral Abducens Nerve Palsies complicated by Acute Otitis Media. *Clin Exp Otorhinolaryngol* 2014 Mar; 7 (1): 59–62. DOI: 0.3342/ceo.2014.7.1.59
4. Heshin-Bekenstein M, Megged O, Peleg U et al. Gradenigo's syndrome: is fusobacterium different? Two cases and review of the literature. *In J Pediatric Otorhinolaryngology* 2014; 78 (1): 166–9. DOI: 10.1016/j.ijporl.2013.11.004
5. Khalatbari MR, Hamidi M, Moharamzad Y. Gradenigo's syndrome as first presentation of solitary osseous plasmacytoma of the petrous apex. *Arch Iran Med* 2014; 17 (7): 526–8. DOI: 0141707/AIM.0016
6. Богомильский М.Р., Полуниин М.М., Зеликович Е.И и др. Апикальный петрозит, остеомиелит костей основания черепа и первого шейного позвонка у ребенка 5 лет после ветряной оспы. *Вестн. оториноларингологии*. 2016; 1: 61–3. DOI: 10.17116/otorino201681161-63 / Bogomil'skii M.R., Polunin M.M., Zelikovich E.I i dr. Apikal'nyi petrozit, osteomielit kostei osnovaniia cherepa i pervogo sheinogo pozvonka u rebenka 5 let posle vetranoi ospy. *Vestn. otorinolaringologii*. 2016; 1: 61–3. DOI: 10.17116/otorino201681161-63 [in Russian]
7. Plodpai Y, Hirunpat S, Kiddee W. Gradenigo's syndrome secondary to chronic otitis media on a background of previous radical mastoidectomy: a case report. *J Med Case Rep* 2014. 8: 217. Published online 2014 Jun 23. DOI: 10.1186/1752-1947-8-217
8. Ricks RG, Hollis L. Embryonic rhabdomyosarcoma presenting as Gradenigo's syndrome. *BM J Case Reports* 2012. DOI: 10.1136/bcr.08.2011.4723

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Степанова Елена Александровна – канд. мед. наук, врач-рентгенолог отд-ния РКТ и МРТ ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского». E-mail: stepanova-moniki@mail.ru

Вишнякова Мария Валентиновна – д-р мед. наук, рук. рентгенологического отд-ния ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского». E-mail: cherridra@list.ru

Самбулов Вячеслав Иванович – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. ЛОР-отделения, проф. каф. оториноларингологии ФУВ ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского». E-mail: sambulov1@rambler.ru

Подрез Дмитрий Васильевич – мл. науч. сотр. рентгенологического отд-ния ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского». E-mail: podrez_dima@mail.ru

Резолюция экспертного совета. Место препаратов Момат Рино (мометазон) и Момат Рино Адванс (азеластин + мометазон) в терапии аллергического ринита средней/тяжелой степени тяжести в амбулаторной практике

Н.Г.Бердникова¹, Б.М.Блохин², Т.И.Гарашченко², Н.А.Геппе¹, И.А.Ким³, Н.М. Ненашева³, Е.В.Носуля^{3,3}, А.Ю.Овчинников⁴, С.В.Рязанцев⁵, В.М.Свистушкин¹, Т.Г.Федоскова^{2,6}

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2;

²ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1;

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1;

⁴ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова» Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1;

⁵ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ уха, горла, носа и речи» Минздрава России. 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9;

⁶ФГБУ ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России. 115478, Россия, Москва, Каширское ш., д. 24, корп. 2

✉ nosulya@bk.ru

В статье рассмотрены основные клинические проявления и стратегии терапии аллергического ринита. Показана роль интраназальных стероидов как базисных средств и антигистаминных препаратов – как симптоматических. Среди топических кортикостероидов отмечены преимущества мометазона фуората, который обладает самым широким спектром зарегистрированных показаний, высокой эффективностью, крайне низкой биодоступностью, а также многолетним опытом широкого практического применения. Представлена новая комбинация интраназального стероида мометазона фуората и топического антигистаминного средства – азеластина для лечения пациентов с интермиттирующим аллергическим ринитом среднетяжелого и тяжелого течения. Этот назальный спрей является первым и пока единственным подобным препаратом в России, объединяющим двух лучших представителей своих классов.

Ключевые слова: аллергический ринит, мометазона фуорат, азеластин, Момат Рино, Момат Рино Адванс.

Для цитирования: Бердникова Н.Г., Блохин Б.М., Гарашченко Т.И. и др. Резолюция экспертного совета. Место препаратов Момат Рино (мометазон) и Момат Рино Адванс (азеластин + мометазон) в терапии аллергического ринита средней/тяжелой степени тяжести в амбулаторной практике. Consilium Medicum. 2017; 19 (3): 40–43.

Letter

Resolution of the expert council. The place of Momate Rhino (mometasone) and Momate Rhino Advance (azelastine + mometasone) in the treatment of allergic rhinitis of medium/heavy severity in ambulatory practice

N.G.Berdnikova¹, B.M.Blokhin², T.I.Garashhenko², N.A.Geppe¹, I.A.Kim³, N.M.Nenasheva³, E.V.Nosulya^{3,3}, A.Y.Ovchinnikov⁴, S.V.Ryazantsev⁵, V.M.Svistushkin¹, T.G.Fedoskova^{2,6}.

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

²N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 1;

³Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation. 125993, Russian Federation, Moscow, ul. Barrikadnaia, d. 2/1;

⁴A.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;

⁵Saint Petersburg Institute of ear, nose and throat and speech of the Ministry of Health of the Russian Federation. 190013, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. Bronnitskaia, d. 9;

⁶National research center – Institute of immunology federal medical-biological agency of Russia. 115478, Russian Federation, Moscow, Kashirskoie sh., d. 24, str. 2

✉ nosulya@bk.ru

Abstract

The paper discusses major clinical signs, and treatment approaches allergic rhinitis (AR). The importance of intranasal steroids as basic medications. Mometasone furoate is superior to other topical steroids since it is characterized by the broadest spectrum of approved indications for use, high efficacy, very low bio-availability, and long-term experience of clinical use. A novel combination of mometasone furoate, intranasal steroid, and azelastine, topical antihistamine, for mild and moderate intermittent AR is presented. This nasal spray is the first and the only medication in Russia which combines the most effective members of their classes with different mechanism of action.

Key words: allergic rhinitis, mometasone furoate, azelastine, Momate Rhino, Momate Rhino Advance.

For citation: Berdnikova N.G., Blokhin B.M., Garashhenko T.I. et al. Resolution of the expert council. The place of Momate Rhino (mometasone) and Momate Rhino Advance (azelastine + mometasone) in the treatment of allergic rhinitis of medium/heavy severity in ambulatory practice. Consilium Medicum. 2017; 19 (3): 40–43.

Аллергический ринит (АР) – иммуноглобулин Е-зависимое воспаление слизистой оболочки носа, вызванное причинно-значимым аллергеном и характеризующееся наличием ринореи, затруднения носового дыхания, зуда в полости носа, пароксизмов чихания. Перечисленные симптомы обычно носят обратимый характер и исчезают под влиянием адекватной терапии или после прекращения контакта с аллергеном.

В России лишь 18% пациентов направляются к специалисту в течение 1-го года после появления симптомов АР. В 30% случаев интервал между появлением симптомов и установлением диагноза составляет 2 года, в 43% – 3 года, 10% пациентов страдают АР до верификации этиологического триггера 4 года и более. Поэтому можно сделать предположение, что основную часть пациентов с АР на приеме составляют пациенты уже со среднетяжелой/тяжелой формой заболевания.

Для достижения контроля клинических симптомов АР рекомендуется ступенчатая терапия, которая предусматривает различные варианты лечения в зависимости от выраженности симптомов АР и заключается в увеличении объема терапии при отсутствии контроля симптомов АР и снижении – в случае достижения и эффективности контроля симптомов АР. Таким образом, целью ступенчатой терапии является исключение полипрагмазии и снижение медикаментозной нагрузки на организм при лечении пациентов с АР.

Лечение среднетяжелой/тяжелой формы АР в зависимости от степени выраженности назальных и глазных симптомов рекомендуется начинать с назначения антигистаминных препаратов (АГП), топических глюкокортикостероидов (ГКС) либо комбинации этих препаратов [1, 2].

Для взрослых пациентов рекомендовано применение препарата мометазона фуоат (МФ) в дозе 200 мкг (по 100 мкг в каждый носовой ход 1 раз в день) или комбинации интраназальных АГП и ГКС. Добавление АГП к ГКС обеспечивает через 15 мин регресс таких симптомов АР, как зуд в носу, чихание, отек слизистой оболочки полости носа, что позволяет исключить применение деконгестантов для восстановления назальной проходимости. На сегодняшний день единственной комбинацией таких препаратов на отечественном рынке является назальный спрей Момат Рино Адванс (азеластин + МФ) [3].

После достижения контроля клинических симптомов сезонного АР (САР), после курса Момат Рино Адванс, целесообразно применять МФ в течение 2–4 нед. Это связано, во-первых, с остаточным аллергическим воспалением в слизистой оболочке носа в течение этого периода и, во-вторых, с наличием другого феномена – эффекта прайминга, который заключается в формировании специфической и неспецифической назальной гиперреактивности в результате множественных повторных контактов с аллергеном.

Особенности фармакокинетики МФ позволяют длительно использовать необходимые поддерживающие дозы без риска развития системных эффектов. МФ не угнетает мукоцилиарную активность эпителия и не вызывает атрофических изменений в слизистой оболочке полости носа. [4]. Для того чтобы избежать возникновения местных побочных эффектов, следует ориентировать пациента на технику правильного применения назального спрея: при инсуффляции в правую ноздрю спрей следует держать в левой руке, при инсуффляции в левую ноздрю спрей следует держать в правой руке (перекрестная инсуффляция) [4].

Результаты рандомизированного открытого многоцентрового клинического исследования препарата Момат Рино, спрей назальный дозированный, производства Гленмарк Фармасьютикалз Лтд (Индия), доказали, что его эффективность и безопасность полностью соответствуют эф-

фективности и безопасности оригинального МФ [5]. Использование генерических препаратов позволяет сократить прямые расходы за счет разницы в стоимости между ними и оригинальными препаратами, что особенно актуально для препаратов, применяемых продолжительными курсами. Лечение АР – длительный процесс, а наличие качественных генериков способствует снижению стоимости терапии и повышению приверженности пациентов лечению.

Таким образом, последовательное применение препаратов Момат Рино Адванс в качестве стартовой терапии и Момат Рино в течение 2–4 нед после достижения контроля клинических симптомов САР позволяет максимально эффективно контролировать симптоматику АР, избежать полипрагмазии и снизить медикаментозную нагрузку пациента с САР.

Выводы и решения участников экспертного совета

1. Момат Рино (назальный спрей) имеет доказанную в рандомизированном многоцентровом клиническом исследовании терапевтическую эквивалентность оригинальному препарату МФ, соответствует стандартам высокого качества и способен обеспечить такой же клинический эффект и профиль безопасности, как и оригинальный препарат МФ.
2. Момат Рино Адванс целесообразно использовать в качестве стартовой терапии САР для ускорения наступления эффекта, а также для обеспечения контроля клинических проявлений среднетяжелого/тяжелого САР. Дальнейшее применение Момата Рино в течение 2–4 нед после достижения контроля клинических симптомов САР позволяет максимально эффективно контролировать симптомы АР, избежать полипрагмазии и снизить медикаментозную нагрузку пациента с САР.
3. Целесообразно инициировать процесс включения препаратов МФ (назальный спрей) и азеластин + МФ (назальный спрей) в схемы ступенчатой терапии в клинические рекомендации по лечению АР.
4. Организовать междисциплинарные образовательные программы для врачей разных специальностей (оториноларингологов, аллергологов, терапевтов и врачей общей практики) с целью повышения уровня их осведомленности о современных подходах к диагностике и рациональной терапии АР среднетяжелой/тяжелой степени тяжести.

Литература/References

1. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению аллергического ринита. Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов. Утверждено Президиумом РААКИ 23 декабря 2013 г. М., 2013; с. 18. / Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu allergicheskogo rinita. Rossiiskaia assotsiatsiia allergologov i klinicheskikh immunologov. Utverzhdeno Prezidiumom RAAKI 23 dekabria 2013 g. M., 2013; s. 18. [in Russian]
2. Арефьева Н.А., Бржеский В.В., Вишняков В.В. и др. Аллергический риноконъюнктивит. Клинические рекомендации. Под ред. А.С.Лопатина. М.: Практическая медицина, 2015; с. 80. / Aref'eva N.A., Brzheskii V.V., Vishniakov V.V. i dr. Allergicheskii rinokon"iunktivit. Klinicheskie rekomendatsii. Pod red. A.S.Lopatina. M.: Prakticheskaia meditsina, 2015; s. 80. [in Russian]
3. Государственный реестр лекарственных средств. <http://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx> от 29.12.2016 г. / Gosudarstvennyi reestr lekarstvennykh sredstv. <http://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx> от 29.12.2016 g. [in Russian]
4. Ненашева Н.М. Достижение контроля аллергического ринита с помощью ступенчатой терапии. Пульмонология и оториноларингология. Эффективная фармакотерапия. 2015; 29 (1): 14–22. / Nenasheva N.M. Dostizhenie kontrolya allergicheskogo rinita s pomoshch'iu stupenchatoj terapii. Pul'monologiya i otorinolaringologiya. Effektivnaia farmakoterapiia. 2015; 29 (1): 14–22. [in Russian]
5. Ненашева Н.М., Ильина Н.И., Бердникова Н.Г. Эффективность и безопасность препарата Момат Рино (мометазона фуоат в виде спрея назального дозированного) у взрослых пациентов с круглогодичным аллергическим ринитом: результаты рандомизированного открытого мультицентрового клинического исследования. Consi-

Consilium Medicum. 2016; 18 (11): 102–9. / Nenasheva N.M., Il'ina N.I., Berdnikova N.G. Efficacy and safety of Momate Rhino (mometasone furoate nasal spray in the form of a mete-

red) in adult patients with perennial allergic rhinitis: a randomized multicentre open clinical study. Consilium Medicum. 2016; 18 (11): 102–9. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Бердникова Надежда Георгиевна – канд. мед. наук, доц. каф. клин. фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова»

Блохин Борис Моисеевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. поликлинической и неотложной педиатрии ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова», засл. врач РФ

Гарашенко Татьяна Ильинична – д-р мед. наук, проф. каф. оториноларингологии ФДПО, ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова»

Гепле Наталья Анатольевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. детских болезней, дир. УДКБ ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова», засл. врач РФ

Ким Ирина Анатольевна – д-р мед. наук, проф. каф. оториноларингологии ФГБОУ ДПО РМАНПО

Ненасева Наталья Михайловна – д-р мед. наук, проф. каф. клин. аллергологии ФГБОУ ДПО РМАНПО

Носуля Евгений Владимирович – д-р мед. наук, проф. каф. оториноларингологии ФГБОУ ДПО РМАНПО

Овчинников Андрей Юрьевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. оториноларингологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова»

Рязанцев Сергей Валентинович – д-р мед. наук, проф., зам. дир. по научно-координационной работе ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ уха, горла, носа и речи» Минздрава России, гл. оториноларинголог Северо-Западного федерального округа

Свиштушкин Валерий Михайлович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. болезней уха, горла и носа ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова», гл. внештатный оториноларинголог Центрального Федерального округа России

Федоскова Татьяна Германовна – д-р мед. наук, проф. каф. иммунологии ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова» Минздрава России, вед. науч. сотр. зав. лаб. ФГБУ ГНЦ Институт иммунологии

Мукоактивная терапия. Перспективы применения в оториноларингологии

С.А.Карпищенко¹, С.И.Алексеевко^{2,3}, О.М.Колесникова^{✉1}

¹ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова» Минздрава России. 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8;

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова» Минздрава России. 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41;

³ГБУЗ «Детская городская больница №19 им. К.А.Раухфуса». 191036, Россия, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 8

✉olga_lozo@mail.ru

В статье представлен обзор мукоактивных препаратов, наиболее часто используемых для лечения воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей. Описаны влияние ацетилцистеина на бактериальные биопленки и его клиническая эффективность в сочетании с антибактериальным препаратом в эрадикации бактериальных возбудителей. Представлен клинический случай успешного лечения ребенка 8 лет с обострением гнойного полисинусита комбинацией препаратов с ацетилцистеином.

Ключевые слова: мукоактивная терапия, ацетилцистеин, острый синусит.

Для цитирования: Карпищенко С.А., Алексеевко С.И., Колесникова О.М. Мукоактивная терапия. Перспективы применения в оториноларингологии. Consilium Medicum. 2017; 19 (3): 44–49.

Original research

Mucoactive therapy. Prospects for the application in otorhinolaryngology

S.A.Karpishchenko¹, S.I.Alekseenko^{2,3}, O.M.Kolesnikova^{✉1}

¹I.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;

²I.I.Mechnikov State Northwestern Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 191015, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. Kirochnaya, d. 41;

³K.A.Raukhfus Children City Hospital. 191036, Russian Federation, Saint Petersburg, Ligovskii pr., d. 8

✉olga_lozo@mail.ru

Abstract

This article deals with the overview concerning mucoactive drugs, most commonly used for the treatment of inflammatory diseases of the upper respiratory tract. The overview describes the effect of acetylcysteine on bacterial biofilms and the clinical efficacy of combination of acetylcysteine and antibacterial drug in eradication of bacterial pathogens. The authors show the clinical case of successful treatment of 8 years old child with the relapse of purulent polysinusitis, using combination of drugs and acetylcysteine.

Key words: mucoactive therapy, acetylcysteine, acute sinusitis.

For citation: Karpishchenko S.A., Alekseenko S.I., Kolesnikova O.M. Mucoactive therapy. Prospects for the application in otorhinolaryngology. Consilium Medicum. 2017; 19 (3): 44–49.

У здоровых лиц, несмотря на постоянное раздражение слизистой оболочки (СО) верхних дыхательных путей (ВДП) разными химическими раздражителями, пылевыми частицами и контактом с микроорганизмами, происходит самоочищение СО за счет нормально функционирующего мукоцилиарного клиренса. Мукоцилиарный клиренс – естественный процесс очищения дыхательных путей, обеспечивающий защиту организма от развития патологического процесса в органах дыхания. Мукоцилиарный комплекс представлен ресничками мукоцилиарных клеток, которые окружены тонким слоем перилициарной жидкости (золь). Над золем расположен более густой гелевый слой, который продуцируется железами собственного слоя СО и бокаловидными клетками [1]. Движение ресничек происходит в перилициарном слое. Выпрямляясь во время мерцания, реснички своими верхушками погружаются в слизь, и в этот момент происходит перемещение поверхностного слоя перилициарной жидкости и слизи [2]. Мерцательная функция ресничек респираторного эпителия зависит от температуры, структуры и состава наружного гелевого слоя секрета и перилициарной жидкости, частоты, координации и силы биения ресничек. Вязкость и эластичность секрета имеют важное значение для мукоцилиарного клиренса [3].

Причинами нарушения мукоцилиарного очищения могут быть врожденные аномалии развития ресничек, напри-

мер синдром Картагенера и воздействие на СО ВДП табачного дыма, аллергенов, токсинов вирусов и бактерий, а также вдыхание паров аммиака, формальдегида и горячего воздуха [3]. Самоочищение СО ВДП может быть проблематичным, если скорость выделения секрета превышает скорость, при которой он может быть удален ресничками мерцательного эпителия. Как правило, во время развития воспалительной реакции СО ВДП реагирует увеличением образования секрета. Секреторная гиперактивность в основном развивается за счет гиперплазии и гипертрофии бокаловидных клеток и подслизистых желез. Одновременно с гиперпродукцией секрета изменяется и его состав – уменьшается удельный вес воды и повышается концентрация муцинов. Изменение состава секрета сопровождается снижением бактерицидных свойств носового секрета и накоплением продуктов воспалительной реакции: нейтрофилов, F-актина (нерастворимый полимер мышечного белка), фрагментов мертвых клеток и бактерий, что приводит к повышению вязкости и ухудшению эластичности секрета [4]. Недостаточный уровень мукоцилиарного очищения при воспалительных заболеваниях ВДП может способствовать застою секрета в очаге воспаления и являться благоприятной средой для развития бактерий и персистирования патологического процесса. Поэтому при лечении заболеваний, которые сопровождаются гиперпродукцией патологи-

ческого секрета, используются мукоактивные средства, которые, воздействуя на секрецию дыхательных путей, изменяют мукоцилиарный клиренс. Принято различать 4 группы мукоактивных препаратов [3, 5]: отхаркивающие, муко-регуляторы, муколитики и мукокинетики. Многие мукоактивные препараты обладают комбинированным действием, например, могут оказывать и мукорегуляторное, и муколитическое действие, а также обладать другими свойствами: стимулировать синтез иммуноглобулина А, влиять на микробную биопленку, оказывать антиоксидантное действие.

Отхаркивающие средства – вещества, которые индуцируют перемещение слизи из дыхательных путей, как правило, за счет кашля и чихания. Они могут быть разделены на препараты, рефлекторно стимулирующие отхаркивание, и препараты резорбтивного действия. Точный механизм, с помощью которого отхаркивающие средства рефлекторного действия оказывают свой эффект, до сих пор не выяснен, хотя считается, что при употреблении данной подгруппы препаратов происходит раздражение СО желудка, что приводит к раздражению рвотного и кашлевого центра, расположенного в продолговатом мозге. Под действием этих препаратов происходит усиление синтеза жидкостной части секрета респираторного и желудочного эпителия, что приводит к усилению выраженности кашлевого рефлекса. Время действия препарата относительно короткое, при повышении дозы отхаркивающих препаратов помимо кашлевого рефлекса стимулируется и рвотный рефлекс, что приводит к появлению побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, рвота, боли в эпигастрии [6]. К данной группе относятся препараты алтея, корня солодки, термопсиса, а также препараты, содержащие эфирные масла (эвкалиптовое, терпеновое).

Препараты резорбтивного действия стимулируют железистый мерцательного эпителия и вызывают усиление жидкостной части секрета, тем самым облегчая ее выведение, их эффекты почти не проявляются со стороны СО ВДП. Побочными эффектами этих препаратов при употреблении внутрь являются усиление секреции слюнных желез и сокращение бронхиальной мускулатуры. К данной группе относятся: натрия йодид, калия йодид, аммония хлорид, натрия гидрокарбонат.

Местным резорбтивным действием обладает гипертонический солевой раствор, который усиливает моторику мерцательного эпителия, процессы протеолиза и разжижение секрета за счет межмолекулярного связывания и осмотической гидратации клеточной жидкости [7].

Отхаркивающие средства обладают минимальным влиянием на мукоцилиарный клиренс [5]. В педиатрии данную группу препаратов надо применять с осторожностью из-за возможной стимуляции рвотного и кашлевого рефлекса и развития аспирации. Препараты растительного происхождения для детей с аллергической сенсibilизацией противопоказаны [8, 9].

Мукокинетики стимулируют двигательную активность ресничек мерцательного эпителия и улучшают мукоцилиарный транспорт, повышают синтез, секрецию гликопротеидов и сурфактанта и блокируют его распад. К данной группе препаратов относят амброксол и бромгексин. Амброксол – активный метаболит бромгексина, являющегося, в свою очередь, производным природного алкалоида вазицина, и по своей клинической эффективности превосходит бромгексин. По механизму действия данные мукокинетики оказывают и выраженный муколитический эффект, противовоспалительное, антиоксидантное, местно-аналгезирующее действие, но преимущественно в нижних дыхательных путях [10]. Несмотря на то, что мукокинетики хорошо себя зарекомендовали в пульмонологии, их действие нельзя экстраполировать на ВДП.

Мукорегуляторы – это препараты, которые регулируют секрецию и замедляют формирование продуктов воспалительной реакции (ДНК нейтрофилов, F-актина). Карбоцистеин является наиболее известным представителем этой группы с широко изученными механизмами его действия. Также мукорегулирующими свойствами обладают и антихолинергические препараты, блокируя парасимпатическую нервную активность, тем самым снижая секрецию респираторного эпителия. Глюкокортикостероидные препараты оказывают мощный противовоспалительный эффект, что может влиять на мукоцилиарный клиренс [11]. Антибактериальные препараты группы макролидов рассматриваются некоторыми авторами как препараты с мукорегулирующим эффектом влияния на тонус гладкой мускулатуры дыхательных путей и уменьшения выделения мокроты [12].

Доклинические и клинические исследования фармакологических свойств карбоцистеина указывают на его способность увеличивать синтез сиаломуцинов, важных структурных компонентов секрета респираторного тракта. Это восстанавливает эластичность и вязкость слизи. Кроме того, препарат активирует регенерацию СО, уменьшает количество бокаловидных клеток и снижает количество вырабатываемой слизи [13]. Под влиянием карбоцистеина уменьшается концентрация нейтрофилов в секрете дыхательных путей, уменьшается уровень интерлейкина-8 и интерлейкина-6 [14]. Карбоцистеин не оказывает непосредственного влияния на структуры слизи, в отличие от муколитических препаратов, таких как N-ацетилцистеин [5].

Муколитики – это препараты, которые уменьшают вязкость секрета и могут быть разделены на «классические» и «пептидные» муколитики.

К пептидным муколитикам относят протеолитические ферменты, которые способны расщеплять пептиды гноя (ДНК нейтрофилы, F-актин), тем самым уменьшая его вязкость и эластичность. К препаратам этой группы относятся трипсин, химотрипсин, дорназа альфа. Использование протеолитических ферментов системно недопустимо из-за высокого риска развития побочных эффектов: кровохарканья, бронхоспазма, аллергических реакций. В настоящее время из этого класса широко используется только дорназа альфа в виде ингаляций, которые были разработаны для долгосрочного лечения больных муковисцидозом [15].

К классическим муколитикам относят N-ацетилцистеин, производное аминокислоты цистеин, входящей в состав многих белков в организме человека. Ацетилцистеин обеспечивает расщепление дисульфидных связей между белками, входящими в состав гликопротеидов муцина, за счет наличия свободной сульфгидрильной группы. Прямое муколитическое действие приводит к быстрому разжижению и бронхиального, и назального секрета.

Ацетилцистеин обладает не только муколитическим, но и антиоксидантным эффектом [16, 17]. Антиоксидантное действие обусловлено наличием сульфгидрильной группы, способной вступать во взаимодействие и нейтрализовать электрофильные окислительные токсины. Также ацетилцистеин способствует повышению синтеза глутатиона, который является важным антиоксидантным фактором внутриклеточной защиты и обеспечивает поддержание функциональной активности и морфологической целостности клетки. Кроме того, глутатион является важным фактором химической детоксикации. В других исследованиях было показано, что ацетилцистеин уменьшает воспаление в дыхательных путях за счет снижения концентрации лизоцима и лактоферрина [18], снижения активации нейтрофилов и макрофагов [19], ингибирования адгезии бактерий к клеткам мерцательного эпителия [20], влияния на экспрессию циклооксигеназы-2 и оксида азота [21]. Некоторые авторы отмечали, что при пероральном применении ацетилцистеина снижалась частота обостре-

Рис. 1. Конусно-лучевая КТ околоносовых пазух ребенка Р. 8 лет до начала лечения.



ний воспалительных заболеваний нижних дыхательных путей [22, 23].

В интерпретации групповой принадлежности существующих мукоактивных препаратов, которые используют в лечении острых и хронических заболеваний респираторного тракта во всем мире, имеются трудности из-за перекрывающихся друг друга эффектов.

В лечении ЛОР-патологии наиболее востребованными являются муколитики и мукорегуляторы, однако в каждой клинической ситуации необходим комплексный подход к выбору мукоактивного препарата, исходя из широты его действия и оказания возможных побочных эффектов. Муколитические препараты в основном используются в ринологии, в частности в лечении разных форм синуситов.

В основе патогенеза синусита лежит развитие воспалительных реакций СО околоносовых пазух, в результате чего нарушается равновесие между продукцией секрета в бокаловидных клетках и серозно-слизистых железах. Затрудняется эвакуация секрета клетками мерцательного эпителия, а также появляется отек СО и, как следствие, возникают закрытие соустьев околоносовых пазух и нарушение оттока секрета из очага воспаления. Все описанные механизмы приводят к снижению эффективности мукоцилиарного очищения. Носовой секрет становится густым, вязким, что приводит к появлению таких симптомов синусита, как заложенность носа, затруднение носового дыхания, боль в проекции околоносовых пазух. Нерациональное лечение острого синусита может привести к развитию хронического воспаления [26]. Важным моментом в лечении синусита является восстановление дренажной функции полости носа и околоносовых пазух, что может быть обеспечено назначением назальных деконгестантов и мукоактивных препаратов. К мукоактивным препаратам, которые входят в стандарты лечения острых и хронических синуситов, относятся ацетилцистеин и карбоцистеин. Карбоцистеин оказывает мукорегулирующее действие, вызывая выработку растворимых сиаломуцинов, тем самым нормализуя состав перилимфарного слоя, но не изменяя состав гелевого слоя мукоцилиарного комплекса [27]. Ацетилцистеин обладает прямым действием на гелевый слой секрета, приводя к его разжижению. Успешность лечения острого бактериального воспаления зависит от точной и быстрой диагностики и

лечения соответствующими антибиотиками. В тех случаях, когда бактерии формируют биопленки, устойчивость микроорганизмов к стандартным режимам лечения повышается, что может способствовать переходу в хроническое воспаление. Контроль роста биопленки является сложным и важным объектом медицинских исследований.

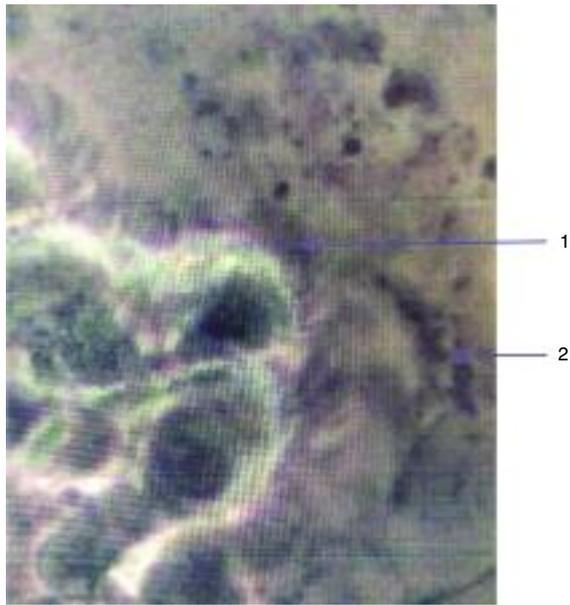
Способность ацетилцистеина препятствовать образованию биопленки первым продемонстрировали С.Perez-Giraldo и соавт. (1997 г.) [28]. Было доказано в нескольких крупных исследованиях *in vitro*, что ацетилцистеин уменьшает образование бактериальных биопленок *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa* [29–31]. Кроме того, ацетилцистеин подавляет выработку внеклеточных мукополисахаридов, что содействует разрушению уже зрелых биопленок [32].

Благодаря своему профилю безопасности ацетилцистеин широко используется в медицинской практике в виде ингаляций, перорального и внутривенного введения. Крупных клинических исследований, которые бы указывали на эффективность подавления роста бактериальной биопленки *in vivo*, опубликовано мало. Ацетилцистеин в сочетании с разными антибиотиками значительно способствует их проникновению вглубь биопленок, преодолевая проблему устойчивости бактерий к классической антибактериальной терапии [33]. В исследовании А.Масчи у 102 пациентов с рецидивирующими инфекциями ВДП клиническое и бактериологическое выздоровление наблюдалось у 87,5% пациентов после внутримышечного введения тиамфеникола глицината ацетилцистеината [34]. По данным В.И.Садовского и соавт. (2016 г.), ацетилцистеин в комбинации с кларитромицином у больных с обострением хронических заболеваний ВДП показал хорошую клиническую эффективность у 84% пациентов [35].

Применение ацетилцистеина у больных с воспалительными заболеваниями ВДП не только с целью улучшения дренирования околоносовых пазух, но и с целью контроля роста биопленок является новым фармакологическим подходом, который позволяет увеличить проникновение антибиотиков в СО и, таким образом, преодолеть бактериальную резистентность.

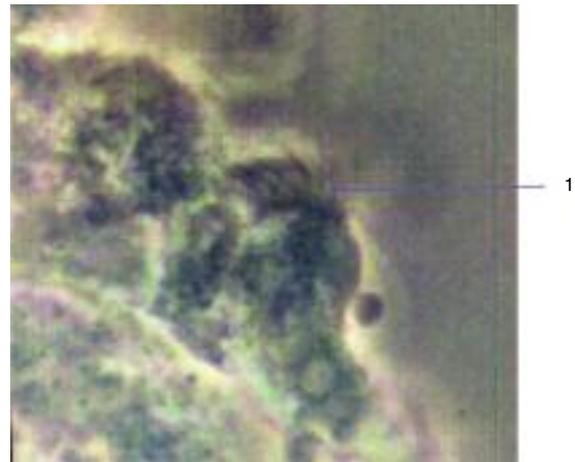
Препарат АЦЦ® сироп хорошо зарекомендовал себя в комплексном лечении воспалительных заболеваний околоносовых пазух в детском возрасте.

Рис. 2. Результат цитологического исследования слизистой оболочки из зоны проекции остиомеатального комплекса у ребенка Р. 8 лет до начала лечения препаратом АЦЦ® сироп.



Примечание. 1 – мерцательный эпителий слизистой оболочки; 2 – обильный слизистый секрет с включениями форменных элементов.

Рис. 3. Результат цитологического исследования слизистой оболочки из зоны остиомеатального комплекса у ребенка Р. 8 лет после лечения препаратом АЦЦ® сироп.



Примечание. 1 – мерцательный эпителий слизистой оболочки. Слизистый секрет отсутствует.

Клинический случай

Больной Р. 8 лет находился под наблюдением в ГБУЗ «Детская городская больница №19 им. К.А.Раухфуса» с жалобами на тяжесть в проекции обеих верхнечелюстных пазух, густое слизисто-гнойное отделяемое из полости носа, затруднение носового дыхания. Данные жалобы появились за 2 дня до обращения.

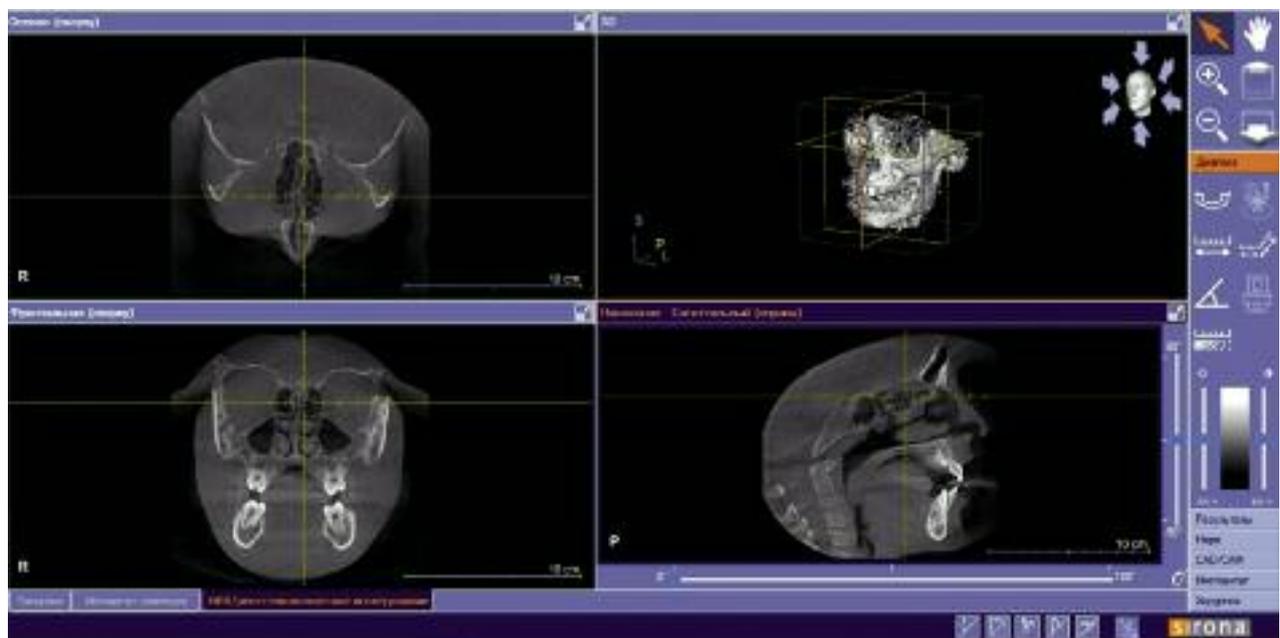
Из анамнеза известно, что мальчик за последний год принимал 4 курса антибактериальной терапии разной групповой принадлежности по поводу рецидивирующего риносинусита. Последнее обострение гнойного риносинусита наблюдалось месяц назад, по поводу него пациент получал системную антибактериальную терапию амоксициллином с клавулановой кислотой с положительным эффектом.

При эндоскопическом исследовании полости носа СО гиперемированная, отечная, обильное слизисто-гнойное отделяемое в общем и среднем носовом ходе с обеих сторон. Выполнена конусно-лучевая компьютерная томография – КТ (рис. 1) для трехмерной визуализации околоносовых пазух, по данным которой обнаружено затенение клеток решетчатого лабиринта с обеих сторон, обеих верхнечелюстных пазух, больше справа, клиновидных пазух, в правой верхнечелюстной пазухе нельзя исключить наличие жидкостного содержимого.

Учитывая категорический отказ матери от пункции верхнечелюстных пазух и назначения системной антибактериальной терапии, отсутствие головной боли у ребенка и удовлетворительное его состояние, мальчику были назначены назальные деконгестанты 2 раза в день на 5 дней и препарат АЦЦ® в форме сиропа 20 мг/мл, прием по 5 мл 3 раза в день в течение 7 дней, с целью улучшения дренажной функции СО полости носа.

У мальчика были взяты мазки из носа на флору и чувствительность к антибиотикам, проведена риноцитограм-

Рис. 4. Конусно-лучевая КТ околоносовых пазух ребенка Р. 8 лет после лечения.



ма. Для оценки двигательной функции мерцательного эпителия СО полости носа выполнено нативное исследование соскоба со СО из зоны проекции остиомеатального комплекса (рис. 2). Выявлено незначительное снижение двигательной активности ресничек мерцательного эпителия СО полости носа и обильный густой слизистый секрет, покрывающий поверхность ресничек и затрудняющий его работу. В посевах отделяемого из носа обнаружен *S. aureus*, умеренное количество, с чувствительностью к амоксициллину. В риноцитогамме – 12–15 лейкоцитов с преобладанием нейтрофилов в поле зрения.

На 3-й день проводимой терапии мальчик заметил улучшение носового дыхания, исчезла тяжесть в проекции околоносовых пазух, выделения из носа стали слизистые, легко отсмаркиваемые. Через 8 дней от начала лечения наблюдалось клиническое выздоровление: носовое дыхание удовлетворительное, выделений из носа нет. Взятые повторные мазки из носа на флору, выполнены риноцитогамма, соскоб со СО из зоны проекции остиомеатального комплекса для оценки двигательной функции мерцательного эпителия и конусно-лучевая КТ околоносовых пазух. В мазках из носа обнаружен *S. aureus*, единичные колонии, в риноцитогамме – 3–4 лейкоцита с нормальным соотношением нейтрофилов и эозинофилов. При оценке состояния двигательной функции мерцательного эпителия СО носа по результатам контрольного нативного исследования соскоба со СО носа из зоны проекции остиомеатального комплекса (рис. 3) выявлены почти полное восстановление двигательной активности ресничек мерцательного эпителия СО носа и практически полное отсутствие слизистого секрета на поверхности ресничек. При контрольной конусно-лучевой КТ околоносовых пазух на 10-й день болезни отмечено полное восстановление пневматизации околоносовых пазух (рис. 4). В настоящий момент наблюдение за пациентом составляет 3 мес, в течение этого срока не отмечено обострений риносинусита.

Таким образом, своевременное назначение ацетилцистеина при лечении обострения риносинусита не только привело к разжижению густого назального секрета, стимулировало его удаление со СО полости носа, околоносовых пазух и ВДП, но и способствовало уменьшению бактериального воспаления.

Литература/References

- Mall MA. Role of cilia, mucus, and airway surface liquid in mucociliary dysfunction: lessons from mouse models. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2008; 21 (1): 13–24. DOI: 10.1089/jamp.2007.0659.
- Teff Z, Priel Z, Ghebery LA. Forces Applied by Cilia Measured on Explants from Mucociliary Tissue. *Biophys J* 2007; 92: 1813–23. DOI: 10.1529/biophysj.106.094698.
- Rubin BK. Secretion properties, clearance, and therapy in airway disease. *Transl Respir Med* 2014; 2: 6. DOI: 10.1186/2213-0802-2-6.
- Rubin BK. The pharmacologic approach to airway clearance: mucoactive agents. *Respir Care* 2002; 47: 818–22.
- Balsamo R, Lanata L, Egan CG. Mucoactive drugs. *Eur. Respir Rev* 2010; 19: 116, 127–33. DOI: 10.1183/09059180.00003510.
- Yuta A, Baraniuk JN. Therapeutic approaches to airway hypersecretion. *Curr Allergy Asthma Rep* 2005; 5: 243–51. PMID: 15842963.
- Low TH, Woods CM, Ullah S, Carney AS. A double-blind randomized controlled trial of normal saline, lactated Ringer's, and hypertonic saline nasal irrigation solution after endoscopic sinus surgery. *Am J Rhinol Allergy* 2014; 28 (3): 225–31. DOI: 10.2500/ajra.2014.28.4031.
- Симонова О.И. Муколитическая терапия в педиатрии: мифы и реальность. *Педиатрич. фармакология*. 2009; 6 (2): 72–5. / Simonova O.I. Mukoliticheskaja terapija v pediatrii: mify i real'nost'. *Pediatrich. farmakologija*. 2009; 6 (2): 72–5. [in Russian]
- Блоцкий А.А., Цепляев М.Ю. Эффективность комплексной терапии острых и хронических синуситов с применением препаратов из группы природных секретолитиков. *Folia Otorhinolaryngologica et Pathologicae Respiratoriae*. 2015; 21 (3): 47–53. / Blotskij A.A., Tsepljaev M.Iu. Effektivnost' kompleksnoi terapii ostrykh i khronicheskikh sinusitov s primeneniem preparatov iz grupy prirodnykh sekretolitikov. *Folia Otorhinolaryngologica et Pathologicae Respiratoriae*. 2015; 21 (3): 47–53. [in Russian]

- tov s primeneniem preparatov iz grupy prirodnykh sekretolitikov. *Folia Otorhinolaryngologica et Pathologicae Respiratoriae*. 2015; 21 (3): 47–53. [in Russian]
- Malerba M, Ragnoli B. Ambroxol in the 21st century: pharmacological and clinical update. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2008; 4: 1119–29. DOI: 10.1517/17425255.4.8.1119.
- Agnew JE, Bateman JRM, Pavia D, Clarke SW. Peripheral airways mucus clearance in stable asthma is improved by oral corticosteroid therapy. *Bull Eur Physiopath Respir* 1984; 20: 295–301.
- Gotfried MH. Macrolides for the treatment of chronic sinusitis, asthma, and COPD. *Chest* 2004; 125: 52–60. PMID: 14872001.
- Dąbrowski P, Leszczyńska M, Mielcarek-Kuchta D. The role of carbocystein in the treatment of sinusitis. *Otolaryngol Pol* 2012; 66 (4): 15–9. DOI: 10.1016/S0030-6657(12)70779-5.
- Carpagnano GE, Resta O, Foschino-Barbaro MP et al. Exhaled interleukin-6 and 8-isoprostanine in chronic obstructive pulmonary disease: effect of carbocysteine lysine salt monohydrate. *Eur J Pharmacol* 2004; 505: 169–75.
- McPhail GL, Acton JD, Fenchel MC et al. Improvements in lung function outcomes in children with cystic fibrosis are associated with better nutrition, fewer chronic *Pseudomonas aeruginosa* infections, and dornase alfa use. *J Pediatr* 2008; 153: 752–7. DOI: 10.1016/j.jpeds.2008.07.011.
- Dekhuijzen PN. Antioxidant properties of N-acetylcysteine: their relevance in relation to chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2004; 23: 629–36.
- Tirouvanziam R, Conrad CK, Bottiglieri T et al. High-dose oral N-acetylcysteine, a glutathione prodrug, modulates inflammation in cystic fibrosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 4628–33. DOI: 10.1073/pnas.0511304103.
- Linden M, Wieslander E, Eklund A et al. Effects of oral N-acetylcysteine on cell content and macrophage function in bronchoalveolar lavage from healthy smokers. *Eur Respir J* 1988; 1: 645–50.
- Eklund A, Eriksson O, Hakansson L et al. Oral N-acetylcysteine reduces selected humoral markers of inflammatory cell activity in BAL fluid from healthy smokers: correlation to effects on cellular variables. *Eur Respir J* 1988; 1: 832–8.
- Niedermaier MS, Rafferty TD, Sasaki CT et al. Comparison of bacterial adherence to ciliated and squamous epithelial cells obtained from the human respiratory tract. *Am Rev Respir Dis* 1983; 127: 85–90. DOI: 10.1164/arrd.1983.127.1.85.
- Guibas GV, Spandou E, Meditskou S et al. N-acetylcysteine exerts therapeutic action in a rat model of allergic rhinitis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2013; 3 (7): 543–9. DOI: 10.1002/alr.21145.
- Boman G, Bäcker U, Larsson S et al. Oral acetyl cystine reduces exacerbation rate in chronic bronchitis, report of a trial organized by the Swedish Society for Pulmonary Disease. *Eur J Respir Dis* 1983; 64: 405–15.
- Poole P, Chong J, Cates CJ. Mucolytic agents versus placebo for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 29 (7): CD001287. DOI: 10.1002/14651858.CD001287.pub5.
- Moretti M, Marchionni CF. An overview of erdosteine antioxidant activity in experimental research. *Pharmacol Res* 2007; 55: 249–54. DOI: 10.1016/j.phrs.2006.12.006.
- Rhee CK, Kang CM, You MB et al. Effect of fudosteine on mucin production. *Eur Respir J* 2008; 32: 1195–202. DOI: 10.1183/09031936.00018508.
- Оториноларингология: национальное руководство. Под ред. В.Т.Пальчуна. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. / Otorinolaringologija: natsional'noe rukovodstvo. Pod red. V.T.Pal'chuna. 2-e izd., pererab. i dop. M.: GEOTAR-Media, 2016. [in Russian]
- McNeer RR, Huang D, Fregien NL, Carraway KL. Sialomucin complex in the rat respiratory tract: a model for its role in epithelial protection. *Biochem J* 1998; 330 (2): 737–44.
- Perez-Giraldo C, Rodriguez-Benito A, Moran FJ et al. Influence of N-acetylcysteine on the formation of biofilm by *Staphylococcus epidermidis*. *JAC* 1997; 39: 643–6.
- Drago L, De Vecchi E, Mattina R, Romanò CL. Activity of N-acetyl-L-cysteine against biofilm of *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* on orthopedic prosthetic materials. *Int J Artif Organs* 2013; 36 (1): 39–46. DOI: 10.5301/ijao.5000135.
- Leite B, Gomes F, Teixeira P et al. Combined effect of linezolid and N-acetylcysteine against *Staphylococcus epidermidis* biofilms. *Enferm Infec Microbiol Clin* 2013; 31 (10): 655–9. DOI: 10.1016/j.eimc.2012.11.011.
- Citation LG, Di MT, Sergio F et al. Effect of high N-acetylcysteine concentrations on antibiotic activity against a large collection of respiratory pathogens. *Antimicrob Agents Chemother* 2016; 60: 7513–7. DOI: 10.1128/AAC.01334-16.
- Schwandt LQ, Van Weissenbruch R, Stokroos I et al. Prevention of biofilm formation by dairy products and N-acetylcysteine on voice prostheses in an artificial throat. *Acta Otolaryngol* 2004; 124 (6): 726–31.
- Dinicola S, De Grazia S, Carlomagno G, Pintucci JP. N-acetylcysteine as powerful molecule to destroy bacterial biofilms. A systematic review. *Eur Rev Med Pharmacol* 2014; 18 (19): 2942–8.
- Macchi A, Ardito F, Marchese A et al. Efficacy of N-acetyl-cysteine in combination with thiamphenicol in sequential (intramuscular/aerosol) therapy of upper respiratory tract infections even when sustained by bacterial biofilms. *J Chemother* 2006; 18 (5): 507–13. DOI: 10.1179/joc.2006.18.5.507.
- Садовский В.И., Сухарев А.А., Черныш А.В. Современное лечение гнойной инфекции в оториноларингологии. *Оториноларингология Восточная Европа*. 2016; 1 (22): 140–3. / Sadvoskij V.I., Sukharev A.A., Chernysh A.V. Sovremennoe lechenie gnoinoi infektsii v otorinolaringologii. *Otorinolaringologija Vostochnaia Evropa*. 2016; 1 (22): 140–3. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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

Алексеев Светлана Иосифовна – канд. мед. наук, доц. каф. оториноларингологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И.Мечникова», ГБУЗ «ДГБ №19 им. К.А.Пауффуса»

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

Особенности диагностики системных васкулитов в практике врача-пульмонолога

А.С.Зайцева[✉], Е.И.Шмелев, И.Э.Степанян, И.Ю.Шабалина, Л.И.Дмитриева, Г.В.Евгущенко

ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза». 107564, Россия, Москва, Яузская аллея, д. 2
[✉]anyasyls@yandex.ru

Легочные васкулиты – относительно малораспространенные заболевания, которые часто становятся источником диагностических ошибок. Поражение легких, наблюдаемое при системных васкулитах, может быть начальным или единственным проявлением системного заболевания, и на практике именно пульмонологи и фтизиатры первыми сталкиваются с легочными васкулитами. В статье дано описание клинических проявлений наиболее часто встречаемого АНЦА-ассоциированного некротизирующего васкулита – гранулематоза с полиангиитом, на клиническом примере продемонстрированы сложности диагностики этого заболевания.

Ключевые слова: легочные васкулиты, гранулематоз с полиангиитом, антинейтрофильные цитоплазматические антитела.

Для цитирования: Зайцева А.С., Шмелев Е.И., Степанян И.Э. и др. Особенности диагностики системных васкулитов в практике врача-пульмонолога. Consilium Medicum. 2017; 19 (3): 50–54.

Case reports

The characteristics of diagnosis of system vasculitis in the respiratory practice

A.S.Zaytseva[✉], E.I.Shmelev, I.E.Stepanyan, I.Yu.Shabalina, L.I.Dmitrieva, G.V.Evgushchenko

107564, Russian Federation, Moscow, lauzskaia alleia, d. 2
[✉]anyasyls@yandex.ru

Abstract

Pulmonary vasculitis is a relatively rare disease and is often a source of diagnostic errors. Pulmonary involvement, associated with the systemic vasculitis, can be the primary or even only one manifestation of systemic diseases, and phthisiologists and pulmonologists first face with pulmonary vasculitis in medical practice. The article deals with the clinical manifestations of most often disorder such as ANCA-associated necrotizing vasculitis which is also called granulomatosis with polyangiitis. This article presents, in the form of a clinical illustration, the difficulties of this disease diagnosis.

Key words: pulmonary vasculitis, granulomatosis with polyangiitis, anti-neutrophil cytoplasmic antibodies.

For citation: Zaytseva A.S., Shmelev E.I., Stepanyan I.E. et al. The characteristics of diagnosis of system vasculitis in the respiratory practice. Consilium Medicum. 2017; 19 (3): 50–54.

Легочные васкулиты – это гетерогенная группа заболеваний, характеризующаяся развитием воспаления и/или некроза стенки легочных сосудов.

Наиболее часто вовлечение легких можно наблюдать при системных васкулитах, поражающих сосуды мелкого и среднего калибра при так называемых АНЦА-ассоциированных васкулитах (гранулематоз с полиангиитом – ГПА, микроскопический полиангиит – МПА, эозинофильный гранулематоз с полиангиитом).

Отличительной чертой системных васкулитов является сочетание гранулематозного воспаления и некроза сосудов преимущественно мелкого и среднего калибра.

Для развития некротизирующего процесса характерно поражение почек (гематурия, протеинурия), моно- или полиневриты, кожные геморрагии.

В то же время гранулематозное воспаление клинически характеризуется образованием инфильтратов, узлов, а также полостей деструкции в легочной ткани при рентгенологическом исследовании органов грудной клетки. Могут также наблюдаться стенозирующий бронхит, подкладочная гранулема трахеи и бронхов, деструктивные синуситы и пансинуситы с полиповидными утолщениями слизистой оболочки.

На практике все чаще именно пульмонологи и фтизиатры в своей работе первыми сталкиваются с АНЦА-ассоциированными васкулитами, так как поражение легких может быть начальным или единственным проявлением системного заболевания.

Выявление бессимптомных полостей распада, инфильтратов или одиночных узлов в легких при рентгенологическом исследовании у пациентов с легочными васкулитами часто приводит к ошибочной диагностике туберкулеза легких. Наиболее часто диагноз туберкулеза ошибочно

ставят при ГПА в связи со схожестью рентгенологических проявлений гранулематозного воспаления.

Нередко на уточнение природы выявленных изменений уходит не один месяц. Диагностические ошибки и позднее начало терапии приводят к прогрессированию системного заболевания и гибели пациента.

Легочные васкулиты относятся к редким болезням. Данные по распространенности в России не представлены. Заболеваемость легочными васкулитами в Российской Федерации составляет 0,4–1,4 случая на 1 млн населения в год.

Заболеваемость АНЦА-ассоциированными васкулитами в мире зависит от географического региона и составляет 10–20 случаев на 100 млн в год, распространенность – 90–300 случаев на 100 млн [1, 2].

ГПА наиболее часто встречается среди жителей Европы и Северной Америки. На данных континентах заболеваемость ГПА составляет 8–10 случаев на 1 млн в год, наибольшая заболеваемость зарегистрирована в Швеции – 300 на 1 млн жителей [3]. Среди жителей Азии чаще встречается МПА, заболеваемость которым составляет 1–3 случая на 1 млн в год, распространенность заболевания составляет 1–1,5 случая на 100 тыс. [3].

По данным многочисленных клинических исследований, проводимых Европейской группой по изучению васкулитов (EUVAS), 1-, 2- и 5-летняя выживаемость при АНЦА-ассоциированных васкулитах составляет, соответственно, 88, 85 и 78% [4].

ГПА – наиболее часто встречаемый гранулематозный васкулит – характеризуется вовлечением верхних, нижних дыхательных путей и почек.

Этиология большинства первичных васкулитов неизвестна.

Обсуждается роль *Staphylococcus aureus* и *Pneumocystis jirovecii* в развитии обострений ГПА. По данным С.А.Стегман и соавт. у 60–70% больных ГПА в носу обнаружено хроническое носительство *S. aureus*, и обострения васкулита у этих пациентов встречается в 8 раз чаще [5].

Среди возможных причин развития заболевания – прием ряда лекарственных препаратов, в том числе антибиотиков широкого спектра действия. Имеет значение генетическая предрасположенность (HLA-B8, HLA-B7, HLA-DR2) [6].

Одним из основных критериев диагностики системных васкулитов является обнаружение антинейтрофильных цитоплазматических антител (АНЦА).

К известным антигенным мишеням АНЦА относятся протеиназа-3, миелопероксидаза, лактоферрин, эластаза, белок ВР1 и катепсин G. Для диагностики ГПА наибольшую значимость имеют антитела к миелопероксидазе и протеиназе-3. Чувствительность данного метода варьирует в пределах 34–92%.

При активном ГПА с мультиорганным поражением АНЦА определяют более чем у 90% пациентов. При локализованной форме ГПА данные антитела определяются лишь в 40–70% случаев. Отсутствие антител не означает отсутствия заболевания.

Кроме того, большое количество проведенных исследований продемонстрировали возможность выработки АНЦА при многих инфекционных заболеваниях, в том числе и при туберкулезе, что также может значительно осложнять диагностику первичного васкулита [6].

Системные васкулиты относят к так называемым иммунонегативным воспалительным процессам, так как при данном виде воспаления не выявляют отложение иммунных комплексов.

В патогенезе заболевания основная роль отводится непосредственному влиянию АНЦА на нейтрофилы, расположенные в сосудистой стенке. АНЦА-активированный нейтрофил высвобождает большое количество протеолитических ферментов, кислородных радикалов, хемокинов, тем самым увеличивая цитотоксическое действие нейтрофилов. Стимуляция пролиферации Т-лимфоцитов способствует хронизации воспалительного процесса [7].

В настоящее время продолжается изучение взаимосвязи механизмов развития некротизирующего васкулита с гранулематозным воспалением при ГПА.

Существуют предположения, что раннее гранулематозное повреждение может способствовать созреванию и образованию В-клеток, продуцирующих АНЦА-протеиназу-3 [8].

Многие классические симптомы в ранней стадии болезни могут развиваться на протяжении нескольких месяцев или лет с момента начала заболевания.

Поражение легких наряду с патологией верхних дыхательных путей и почек составляет классическую триаду ГПА.

В 1990 г. Американским обществом ревматологов были разработаны и предложены диагностические критерии ГПА [9]:

1. Воспаление носа и полости рта (гнойные, кровянистые выделения из носа, язвы в полости рта).
2. Изменения в легких при рентгенологическом исследовании (узелки, инфильтраты, полости в легких).
3. Изменения в анализах мочи (гематурия – более 5 эритроцитов в поле зрения, эритроцитарные цилиндры в осадке мочи).
4. Данные биопсии (гранулематозное воспаление в стенке артерии или в периваскулярном и экстраваскулярном пространстве).

Наличие 2 и более критериев позволяет поставить диагноз с чувствительностью 88% и специфичностью 92% [10].

В последнее время все чаще встречаются изолированные формы ГПА с поражением одного или двух органов. Они

могут встречаться в 35,7% случаев. Пациенты с ограниченным вариантом заболевания имеют более благоприятный прогноз [11].

Отсутствие специфических жалоб представляет определенную трудность в диагностике первичного васкулита. Кроме того, вовлечение большого количества органов и систем при ГПА сопровождается самыми разнообразными проявлениями заболевания. Часто выраженность того или иного симптома может варьировать от минимальной до значительной. Тщательная оценка и уточнение характера жалоб могут помочь врачу определить необходимый спектр обследования и помочь в своевременной диагностике тяжелого системного заболевания.

Наиболее часто пациент обращается к врачу с жалобами на повышение температуры, в том числе до фебрильных цифр (92,9%), заложенность носа, выделения из носа, носовые кровотечения (до 98%). Одышка, кашель, кровохарканье могут встречаться у 75,7% пациентов. Отмечаются также выраженная общая слабость (51,4%), артралгии (58,6%), боли в животе (5,7%). В случае развития плеврита пациенты могут жаловаться на выраженные боли в грудной клетке (28,6%) [11].

Поражение легких при ГПА диагностируют у 60–85% больных. Как правило, оно сочетается с вовлечением других органов, но у 9% пациентов оно может быть единственным проявлением заболевания [12].

Одышка и кашель могут отсутствовать даже при значительном поражении легких. Аускультативные феномены, как правило, представлены скудно. По данным Т.В.Бекетовой, асимптомное течение ГПА при поражении легких встречалось в 14,3–18,9% случаев [11, 14].

Рентгенография грудной клетки при ГПА обладает меньшей информативностью, чем компьютерная томография высокого разрешения (КТВР).

При КТВР в легких могут определяться единичные или множественные узлы, инфильтраты, склонные к распаду и формированию полостей. Также могут встречаться фокальные пневмонические инфильтраты, распространенные участки повреждения, выпот в плевральных полостях, стенозы трахеи и бронхов, ателектазы [13].

Хирургическая (торакоскопическая) биопсия легких обычно необходима для постановки диагноза ГПА, однако необходимо помнить, что у данных пациентов очень высок риск развития осложнений, и проведение хирургического вмешательства может привести к прогрессированию системного васкулита.

Информативность трансбронхиальной биопсии легких низкая и составляет от 3 до 18% [12].

К основным гистологическим критериям ГПА относят:

- сочетание некротизирующего васкулита и гранулематозного воспаления, чередующегося с воспалительной инфильтрацией паренхимы;
- возможно наличие некрозов в ткани легких; некрозы могут быть обширными, содержащими клеточный детрит, и иногда напоминают «географическую карту»;
- могут встречаться фокусы микроабсцессов.

Таким образом, в каждом случае обнаружения в легких на КТВР множественных инфильтратов и/или узлов в легких, в том числе с формированием полостей деструкции, при наличии, а тем более отсутствии каких-либо жалоб, предполагается ввести в дифференциальный диагностический ряд системный васкулит с поражением легких.

За 2015–2016 гг. в клинике ФГБНУ ЦНИИТ наблюдались 5 пациентов, у которых в результате проведенного обследования был установлен диагноз ГПА. В каждом из случаев первоначально был установлен ошибочный диагноз: у 4 пациентов – внебольничной пневмонии, и у одного – периферического рака легких. Отсутствие эффекта от проводимой терапии антибиотиками широкого спектра вызвало подозрение на туберкулез легких, и пациентам

Фрагмент КТВР пациентки от 3.06.2015.



Примечание. Справа в верхней доле, язычковых сегментах, S9; слева в S1-2, S3, S4-5, S6, S8-10 выраженная деформация легочного рисунка с наличием разнокалиберных бронхоэктазов, бронхиолоэктазов и признаков бронхиолита, со множественными инфильтратами в легочной ткани разной протяженности. Справа в S8 определяется округлое уплотнение легочной ткани. Слева в плевральной полости жидкость.

было рекомендовано обследование в противотуберкулезном лечебном учреждении.

Клинический пример

Женщина, 78 лет, пенсионерка. Впервые жалобы на кашель появились около 10 лет назад. Тогда же на основании характерной клинико-рентгенологической картины был установлен диагноз бронхоэктатической болезни (бронхоэктазы в нижней доле левого легкого). Обострения развивались не чаще 1 раза в год. Прием антибиотиков широкого спектра действия (преимущественно пенициллинового ряда) приводил к регрессу основных клинических проявлений обострения. В январе 2015 г. у пациентки появились непродуктивный кашель, выраженная общая слабость, чувство онемения в левой стопе. В апреле 2015 г. кашель усилился, температура тела повысилась до 37,3–37,6°C. 15 апреля 2015 г. на компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК) выявили множественные очаги, инфильтративные изменения в легких, бронхоэктазы, периферическое образование в левом легком. В поликлинике по месту жительства был установлен диагноз внебольничной двусторонней пневмонии. Проводилась антибактериальная терапия Амоксицивилом и Таваником – без эффекта. Была заподозрена периферическая опухоль легкого. Пациентка была обследована в РОНЦ им. Н.Н.Блохина. Проводилась бронхоскопия с трансбронхиальной биопсией и исследованием жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ). В исследованном материале клетки опухоли не были получены. 3 июня 2015 г. на КТ ОГК отмечалось нарастание инфильтрации паренхиматозно-интерстициальных структур и участков инфильтративно-дистелетатических уплотнений легочной ткани (см. рисунок).

Был заподозрен туберкулез. В июне-августе 2015 г. пациентка находилась на обследовании в клинике ФГБНУ ЦНИИТ.

При поступлении больная жаловалась на выраженную общую слабость, повышение температуры до 37,3–37,6°C, незначительный малопродуктивный кашель, снижение массы тела за последние 3 мес на 5,5 кг, чувство онемения в левой стопе. При осмотре кожа и слизистые оболочки чистые, обычной влажности и окраски. Отеков нет. Периферические лимфатические узлы не изменены. В легких дыхание ослабленное, везикулярное, хрипов нет. Частота дыхательных движений 16 в минуту. SpO₂ 97%. Тоны сердца звучные, ритмичные. Частота сердечных сокращений 78 уд/мин. Артериальное давление 100/70 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень по краю реберной дуги.

В результате проведенного обследования исключен туберкулез легких. Диаскин-тест, проба Манту с 2 ТЕ были отрицательными. Уровень IgG-антител к микобактериям туберкулеза (МБТ) в крови был низким – 41 мкг/мл. При

многократном исследовании мокроты кислотоустойчивые микобактерии и ДНК МБТ не были обнаружены.

В клиническом анализе крови обращало внимание значительное увеличение скорости оседания эритроцитов (150 мм/ч по Вестергрену). В анализе мочи по Нечипоренко отмечалась эритроцитурия (136,5×10⁶/л), в общем анализе мочи эритроциты до 250 в мл. Функция почек не была нарушена, признаков почечной недостаточности не выявлено (креатинин 88 мкмоль/л).

Показатели спирометрии были нормальными (форсированная жизненная емкость легких 106,1%, объем форсированного выдоха за 1-ю секунду 97,8%), однако диффузионная способность легких была значительно снижена (DL_{CO} 47%).

При ультразвуковом исследовании плевральных полостей слева в заднедиафрагмальном синусе определялось до 100 мл неоднородной жидкости, в боковом синусе – до 80 мл жидкости; справа в заднедиафрагмальном синусе незначительное количество неоднородной жидкости.

Было выполнено бронхологическое исследование. Эндоскопически был выявлен стеноз бронхов 2-й степени (В-4, В-5, В-6 слева), фиброзный стеноз В-2 справа до 3-й степени, деформация бронхов В-1, В-2, В-3 слева. В жидкости БАЛ – большое количество эритроцитов и гемосидерофагов, некоторые из которых разрушены. В цитограмме БАЛ преобладали нейтрофилы (63%), при посеве жидкости БАЛ был получен рост *Streptococcus pneumoniae* в титре 20×10² КОЕ/мл, чувствительного к пенициллинам, цефалоспорином, карбопенему, доксициклину, макролидам, моксифлоксацину; *Streptococcus constellatus* в титре 30×10² КОЕ/мл, чувствительного к пенициллинам, цефалоспорином, карбопенему, доксициклину, устойчивого к макролидам, моксифлоксацину.

В крови у пациентки был выявлен повышенный уровень АНЦА со специфичностью к протеиназе-3.

Таким образом, у нашей пациентки имелись 2 из 4 критериев диагностики ГПА, предложенных Американским обществом ревматологов:

1. Изменения в легких при рентгенологическом исследовании (узелки, инфильтраты, полости в легких).
2. Изменения мочи (гематурия – более 5 эритроцитов в поле зрения, эритроцитарные цилиндры в осадке мочи).

Кроме того, в анализе крови были обнаружены АНЦА к протеиназе-3.

На основании совокупности критериев был установлен диагноз ГПА, АНЦА-ассоциированный (со спецификацией к протеиназе-3), с поражением легких, бронхов, плевры, почек, нервной системы, активная стадия. Бронхоэктатическая болезнь, стихающее обострение.

Пациентке была начата терапия системными кортикостероидами, в том числе проведена пульс-терапия метилпреднизолоном 1500 мг и азатиоприном.

В условиях лечения у больной нормализовалась температура тела, значительно уменьшились кашель, одышка, общая слабость. Однако в анализе мочи по Нечипоренко сохранялась выраженная эритроцитурия, также нарастали явления полинейропатии.

Для дальнейшего лечения пациентка была направлена в ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А.Насоновой».

В приведенном наблюдении недостаточное внимание к ранним симптомам заболевания, неправильная интерпретация результатов рентгенологического обследования привели к ошибочному диагнозу.

Одним из провоцирующих факторов развития системного васкулита в представленном примере могла быть бронхоэктатическая болезнь с ежегодными обострениями. Так, по данным Т.В.Бекетовой, у 42,7% пациентов развитию ГПА предшествовала хроническая патология бронхолегочной системы, в том числе инфекционной природы [12].

Заключение

АНЦА-ассоциированные васкулиты относятся к мультидисциплинарной патологии, которой должны заниматься врачи разных специальностей. Основное участие в ведении пациентов принимают ревматологи, нефрологи, терапевты, врачи общей практики, а также пульмонологи, кардиологи, оториноларингологи, офтальмологи и другие специалисты.

В реальной клинической практике именно пульмонологи все чаще сталкиваются с ранней диагностикой первичных васкулитов, в том числе ГПА. Схожесть основных симптомов тяжелого системного заболевания и многих распространенных болезней легких приводит к частым диагностическим ошибкам у этих пациентов. Стереотип мышления, настрой на распознавание часто встречаемых болезней приводит к несвоевременному началу терапии.

Детальное обследование пациента, выявление основных патогномичных симптомов имеет решающее значение для ранней диагностики системных васкулитов. Необходим целенаправленный поиск поражения респираторного тракта с обязательным проведением риноскопии, ларингоскопии, КТ придаточных пазух и легких, поскольку даже при тяжелом процессе заболевание может протекать бессимптомно или сопровождаться скудной клинической симптоматикой.

В случае длительно сохраняющейся лихорадки, хронического воспалительного процесса в легких, в том числе с формированием полостей деструкции, при рецидивирующем кровохарканьи, хронических заболеваниях верхних

дыхательных путей необходимо обследовать пациента для исключения/подтверждения системного васкулита, определять уровень АНЦА в крови.

Ранняя диагностика ГПА позволяет своевременно начать патогенетическую терапию, предотвратить прогрессирование тяжелого системного заболевания и снизить смертность пациентов.

Литература/References

1. Ntatsaki E, Watts RA, Scott DG. Epidemiology of ANCA-associated vasculitis. *Rheum Dis Clin North Am* 2010; 36 (3): 447–61.
2. Watts RA, Mooney J, Skinner J et al. The contrasting epidemiology of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) and microscopic polyangiitis. *Rheumatology (Oxford)* 2012; 51 (5): 926–31.
3. Frankel SK, Schwarz MI. The Pulmonary Vasculitides. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 2012; 186 (3): 216–24.
4. Fujimoto S, Watts R, Kobayashi S et al. Comparison of the epidemiology of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis between Japan and the UK. *Rheumatology* 2011; 50: 1916–20.
5. Stegeman CA, Cohen Tervaert JW, Sluiter WJ et al. Association of nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and higher relapse in Wegener's granulomatosis. *Ann Intern Med* 1994; 120: 12–7.
6. Elkayam O, Bendayan D, Segal R et al. The effect of anti-tuberculosis treatment on levels of anti-phospholipid and anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in patients with active tuberculosis. *Rheumatol Int* 2013; 33 (4): 949–53.
7. Lamprecht P, Gross WL. Current knowledge on cellular interactions in the WG-granuloma. *Clin Exp Rheumatol* 2007; 25 (1 Suppl. 44): S49–51.
8. Popa ER, Stegeman CA, Bos NA et al. Differential B- and T-cell activation in Wegener's granulomatosis. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103 (5 Pt 1): 885–94.
9. Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1101–7.
10. Насонов Е.Л., Баранов А.А., Шилкина Н.И. Васкулиты и васкулопатии. Ярославль: Верхняя Волга, 1999; с. 35–7. / Nasonov E.L., Baranov A.A., Shilkina N.I. Vaskulity i vaskulopatii. Iaroslavl' : Verkhniaia Volga, 1999; s. 35–7. [in Russian]
11. Бекетова Т.В. Гранулематоз с полиангиитом, патогенетически связанный с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами: особенности клинического течения. Научно-практическая ревматология. 2012; 6 (50): 19–28. / Beketova T.V. Granulematoz s poliangiitom, patogeneticheski svyazannyi s antineitrofil'nymi tsitoplazmaticheskimii antitelami: osobennosti klinicheskogo techeniia. Nauchno-prakticheskaiia revmatologiiia. 2012; 6 (50): 19–28. [in Russian]
12. Lynch PJ III, Fishbein MC, White ES. Pulmonary vasculitis; in *Diffuse Parenchymal Lung Disease*. *Ag Med & Sci* 2007.
13. Zycinska K, Wardyn KA, Zycinski Z, Zielonka TM. Association between clinical activity and high-resolution tomography findings in pulmonary Wegener's granulomatosis. *J Physiol Pharmacol* 2008; 59 (Suppl. 6): 833–8.
14. Бекетова Т.В. АНЦА-ассоциированные системные васкулиты. Под ред. Е.Л.Насонова //http://roche.xpractice.ru/app/xdata/dst/mabthera-vaskuliti/pdf/Brochure_Vaskulit.pdf / Beketova T.V. ANTsA-assotsiirovannye sistemnye vaskulity. Pod red. E.L.Nasonova //http://roche.xpractice.ru/app/xdata/dst/mabthera-vaskuliti/pdf/Brochure_Vaskulit.pdf [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Зайцева Анна Сергеевна – канд. мед. наук., ст. науч. сотр. отд. дифференциальной диагностики туберкулеза легких и экстракорпоральных методов лечения ФГБНУ ЦНИИТ. E-mail: anyasyls@yandex.ru

Шмелев Евгений Иванович – д-р мед. наук, проф., зав. отд. дифференциальной диагностики туберкулеза легких и экстракорпоральных методов лечения ФГБНУ ЦНИИТ

Степанян Игорь Эмилевич – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. отд. дифференциальной диагностики туберкулеза легких и экстракорпоральных методов лечения ФГБНУ ЦНИИТ

Шабалина Ирина Юрьевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. клинко-диагностического отдела (отд-ние эндоскопии) ФГБНУ ЦНИИТ

Дмитриева Людмила Ильинична – канд. мед. наук, врач клинко-диагностического отд. (отд-ние рентгенологии) ФГБНУ ЦНИИТ

Евгущенко Галина Владимировна – канд. мед. наук, зав. клинко-диагностической лаб. ФГБНУ ЦНИИТ

Внебольничная пневмония: «bene dignoscitur, bene curator»

А.А.Зайцев 

ФГКУ «Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н.Бурденко» Минобороны России. 105094, Россия, Москва, Госпитальная пл., д. 3
✉ a-zaitsev@yandex.ru

В статье приводится обзор практических рекомендаций по диагностике и лечению внебольничной пневмонии. Отражены проблемные вопросы этиологии заболевания, диагностики и определения тяжести и прогноза пневмонии, критерии к госпитализации и направлению пациентов в отделения реанимации и интенсивной терапии. Представлены тактика ведения пациентов на амбулаторном этапе, в стационаре и направления стартовой антимикробной терапии.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, антимикробная терапия.

Для цитирования: Зайцев А.А. Внебольничная пневмония: «bene dignoscitur, bene curator». Consilium Medicum. 2017; 19 (3): 55–60.

Review

Community-acquired pneumonia: "bene dignoscitur, bene curator"

A.A.Zaitsev 

N.N.Burdenko Main Military Clinical Hospital of the Ministry of Defence of the Russian Federation. 105094, Russian Federation, Moscow, Gospital'naia pl., d. 3
✉ a-zaitsev@yandex.ru

Abstract

This article shows the review of practical guidelines concerning the diagnosis and treatment of community-acquired pneumonia. The article deals with the problem of characteristics of the etiology and diagnosis of this disease and evaluation of the severity of pneumonia and pneumonia prognosis. We show the criteria for hospitalization and patients transfer to Resuscitation and Intensive Therapy Unit. The article presents the managements of patients at outpatient treatment stage and at hospital and shows the characteristics of the beginning of antimicrobial therapy.

Key words: community-acquired pneumonia, antimicrobial therapy.

For citation: Zaitsev A.A. Community-acquired pneumonia: "bene dignoscitur, bene curator". Consilium Medicum. 2017; 19 (3): 55–60.

Введение

Внебольничная пневмония (ВП) до настоящего времени является краеугольным камнем для практической медицины, что связано с высокими цифрами заболеваемости и смертности. Известно, что ежегодная заболеваемость ВП в Российской Федерации согласно официальным источникам составляет 300–350 заболевших на 100 тыс. населения. Однако признается, что эти цифры не отражают истинной заболеваемости ВП в России, которая согласно расчетам достигает 14–15%, а общее число больных ежегодно превышает 1 млн 500 тыс. человек [1, 2]. Важнейшей проблемой остается высокая летальность при пневмонии. До настоящего времени инфекции нижних дыхательных путей (пневмония, грипп) занимают 3-е место среди ведущих причин смерти от разных заболеваний, уступая лишь инфарктам и сосудистым катастрофам, забирая на себя более 3 млн летальных исходов по всему миру [3]. Известно, что в 2012 г. в России из числа госпитализированных по поводу пневмонии пациентов (400 081) умерли 13 244 (3,3%). Немаловажны и экономические потери, так в 2012 г. в США на лечение пневмонии была потрачена рекордная сумма в 20 млрд, причем большинство расходов (88%) пришлось на госпитализированных больных, в том числе в отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [4].

Этиология

Основным возбудителем ВП до настоящего времени является *Streptococcus pneumoniae* (30–50% случаев заболевания). К более редким (3–5%), типичным возбудителям ВП относятся: *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* и *Klebsiella pneumoniae* (реже другие энтеробактерии – *Escherichia coli* и др.) [1, 2, 5, 6].

Существенное значение имеют так называемые атипичные микроорганизмы, на долю которых в сумме приходится от 8 до 30% случаев ВП: *Chlamydomphila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* и *Legionella pneumophila* (пневмонии, вызванные данным микроорганизмом, характеризуются

тяжелым течением). В ряде случаев ВП может вызывать *Pseudomonas aeruginosa* (у больных муковисцидозом, бронхоэктатической болезнью, с иммунодефицитами). Нередко (~50%) у взрослых пациентов, переносящих ВП, выявляют два и более возбудителей, чаще всего это сочетание пневмококка с микоплазменной или хламидийной инфекцией, что утяжеляет течение заболевания.

Пневмония может быть вызвана респираторными вирусами (вирусы гриппа типа А и В, парагриппа, аденовирусная инфекция, респираторно-синцитиальный вирус и др.). Частота выявления респираторных вирусов у пациентов с ВП носит сезонный характер и возрастает в холодное время года. Рост актуальности вирусной пневмонии в последние годы обусловлен появлением и распространением в популяции пандемического вируса гриппа А/Н1N1pdm2009, способного вызывать первичное поражение легочной ткани с развитием острого респираторного дистресс-синдрома и быстро прогрессирующей острой дыхательной недостаточности (ОДН) [7, 8].

Различают первичную вирусную пневмонию (развивается в результате непосредственного вирусного поражения легких, характеризуется быстро прогрессирующим течением с развитием выраженной ОДН) и вторичную бактериальную пневмонию (вирусно-бактериальная пневмония), которая может сочетаться с первичным вирусным поражением легких или быть самостоятельным поздним осложнением гриппа [9]. Наиболее частыми возбудителями вторичной бактериальной пневмонии у пациентов с гриппом являются *S. aureus* и *S. pneumoniae*. Пневмония, вызванная вирусно-бактериальной ассоциацией, нередко протекает с лейкопенией, массивным поражением легких, ОДН, требующей респираторной поддержки.

Этиологическая структура ВП может различаться в зависимости от возраста больных, тяжести заболевания, наличия сопутствующей патологии и предшествующей системной антибиотикотерапии. Так, ключевыми возбудителями нетяжелой ВП у пациентов без сопутствующих забо-

Условия возникновения	Вероятные возбудители
Вспышка заболевания в закрытом организованном коллективе (военнослужащие, школьники)	<i>S. pneumoniae</i> , <i>M. pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i>
Эпидемия гриппа	Вирус гриппа, <i>S. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>S. pyogenes</i> , <i>H. influenzae</i>
Несанированная полость рта	Анаэробы
Гнойничковые заболевания кожи	<i>S. aureus</i>
Контакт с кондиционерами, увлажнителями воздуха, системами охлаждения воды	<i>L. pneumophila</i> *
Развитие ВП на фоне бронхоэктазов, муковисцидоза	<i>P. aeruginosa</i> , <i>Burkholderia cepacia</i> , <i>S. aureus</i>
Внутривенные наркоманы	<i>S. aureus</i> , анаэробы
Декомпенсированный СД	<i>S. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i>
Предполагаемая аспирация	Энтеробактерии, анаэробы
ХОБЛ/курение	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>Legionella</i> spp., <i>P. aeruginosa</i>
Алкоголизм	<i>S. pneumoniae</i> , анаэробы, аэробные грамотрицательные бактерии (чаще – <i>K. pneumoniae</i>)
Локальная бронхиальная обструкция (например, бронхогенная карцинома)	Анаэробы
Тесный контакт с домашними животными (работа на ферме, подсобном хозяйстве)	<i>C. burnetii</i> (Q-лихорадка)
Тесный контакт с птицами	<i>Chlamydophila psittaci</i>
Сухой надсадный коклюшеподобный кашель	<i>Bordetella pertussis</i>

*Факторы риска развития легионеллезной инфекции: развитие пневмонии в теплое время года; мужчины старше 40 лет; путешествие (отдых с выездом) внутри страны или за рубеж, совпадающее со сроком инкубационного периода (от 2 до 10 дней до начала заболевания); курение, злоупотребление алкоголем, наркомания; наличие сопутствующих заболеваний: диабет, сердечно-сосудистая патология, хронические болезни органов дыхания, заболевания почек и пр.; прием системных глюкокортикостероидов; работа в туристических или гостиничных комплексах; занятость на строительных или земляных работах.

леваний и не принимавших в последние 3 мес антибактериальные препараты чаще всего являются пневмококк, атипичные микроорганизмы и их сочетания. У больных нетяжелой ВП, принимавших в последние 3 мес антибактериальные препараты и/или имеющих сопутствующую патологию (хроническая обструктивная болезнь легких – ХОБЛ, сахарный диабет (СД), сердечная недостаточность, хроническая почечная недостаточность, заболевания печени, алкоголизм, наркомания, дефицит массы тела), помимо *S. pneumoniae* и *C. pneumoniae* возрастает роль таких возбудителей, как *H. influenzae*, *S. aureus* и *K. pneumoniae*, в том числе штаммов, обладающих механизмами антибиотикорезистентности.

У пациентов с ВП тяжелого течения в этиологии заболевания основное место занимают пневмококки, *S. aureus*, *H. influenzae*, грамотрицательные энтеробактерии и *Legionella* spp. По данным исследований, проведенных в Европе, в 4–7% при тяжелой ВП обнаруживают *P. aeruginosa*, *Coxiella burnetii* и в 3% – респираторные вирусы [10].

Наиболее высокая летальность наблюдается при ВП, вызванной *S. pneumoniae*, *Legionella* spp., *S. aureus*, *K. pneumoniae* и вирусом гриппа А/Н1N1pdm2009 [2, 7, 9].

С практической точки зрения важным является тщательное изучение эпидемиологического анамнеза, так как полученные данные могут позволить предположить вероятную этиологию заболевания (табл. 1) [1].

Диагностика

Подозрение на пневмонию должно возникать при наличии у больного лихорадки в сочетании с жалобами на кашель, одышку, отделение мокроты и боли в груди. Больные, переносящие пневмонию, часто жалуются на немотивированную слабость, утомляемость, головокружение, сильное потоотделение по ночам.

Классическими объективными признаками ВП являются укорочение (тупость) перкуторного звука над пораженным участком легкого, фокус звучных мелкопузырчатых хрипов или крепитации, усиление бронхофонии и голосового дрожания. Стоит отметить, что у части больных объективные признаки могут отличаться от типичных или отсутствовать. Обязательным при подозрении на ВП является проведение обзорной рентгенографии органов грудной полости в передней прямой и боковой проекциях. При выявлении не типичной для пневмонии рентгенологической картины (обтурационный ателектаз, деструктивные изменения, признаки инфаркт-пневмонии¹ при тромбоемболии легочной артерии – ТЭЛА) либо, напротив, при отсутствии изменений на рентгенограмме у больного с очевидной клинической симптоматикой пневмонии целесообразно выполнение компьютерной томографии (КТ).

Помимо сбора анамнеза, физического обследования и рентгенографии органов грудной клетки (ОГК) на поликлиническом уровне необходимо выполнять исследование общего анализа крови (лейкоцитоз более $10\text{--}12 \times 10^9/\text{л}$ указывает на высокую вероятность бактериальной инфекции; лейкопения ниже $3 \times 10^9/\text{л}$ или лейкоцитоз выше $25 \times 10^9/\text{л}$ являются неблагоприятными прогностическими признаками) и пульсоксиметрию.

Кроме того, перспективным с практической точки зрения является определение у всех пациентов с предполагаемой по клиническим данным пневмонией уровня С-реактивного белка (СРБ) [6, 11]. Диагноз пневмонии следует считать вероятным при значении показателя более 100 мг/л, а низкий уровень СРБ (<20 мг/л) делает данный диагноз маловероятным. Промежуточные данные диктуют необходимость дообследования пациента для установления диагноза (рентгенография ОГК и пр.).

¹Характерным рентгенологическим признаком инфаркт-пневмонии при ТЭЛА является очаговая инфильтрация легочной ткани, представленная сегментарными/полисегментарными гомогенными затенениями, прилежащими к диафрагме или костальной плевре, а вершиной обращенными к корню (признак Hampton). Данная рентгенологическая находка обнаруживается в сроки от 12 ч до нескольких дней после эмболического эпизода.

Показатели	Баллы
Нарушение сознания	1
ЧДД \geq 30 в минуту	1
Систолическое АД $<$ 90 или диастолическое АД \leq 60 мм рт. ст.	1
Возраст 65 лет и старше	1
Интерпретация показателей	
Количество баллов	Место лечения
0 (или 1, только по возрасту)	Амбулаторно
1–2 (за исключением 1, только по возрасту)	Требуется госпитализация
3–4	Неотложная госпитализация (в ОРИТ)
Примечание. АД – артериальное давление.	

Показатели		Баллы
S	Систолическое АД $<$ 90 мм рт. ст.	2
M	Мультилобарная инфильтрация на рентгенограмме ОГК	1
A	Содержание альбумина в плазме крови менее 3,5 г/дл*	1
R	ЧДД \geq 25/мин в возрасте 50 лет и старше и \geq 30/мин в возрасте старше 50 лет	1
T	ЧСС \geq 125/мин	1
C	Нарушение сознания	1
O	Оксигенация: PaO ₂ * $<$ 70 мм рт. ст., или SpO ₂ $<$ 94%, или PaO ₂ /FiO ₂ $<$ 333 в возрасте 50 лет и моложе PaO ₂ * $<$ 60 мм рт. ст., или SpO ₂ $<$ 90%, или PaO ₂ /FiO ₂ $<$ 250 в возрасте старше 50 лет	2
P	pH* артериальной крови менее 7,35	2
Общее количество баллов		
Примечание. Интерпретация SMART-CO: 0–1 балл – низкий риск потребности в респираторной поддержке и вазопрессорах, 2 балла – средний риск, 3 балла и более – высокий риск. ЧСС – частота сердечных сокращений. *Не оцениваются в шкале SMART-CO.		

Выбор места лечения

Одним из наиболее важных вопросов является определение места лечения пациента:

- 1) амбулаторно, в домашних условиях;
- 2) в стационаре в палате общего профиля;
- 3) в условиях ОРИТ.

Помочь разобраться врачу в данном вопросе призваны так называемые критерии или показания к госпитализации, а также ряд специализированных шкал, количественно стратифицирующих по тяжести состояния и дальнейшему прогнозу пациентов с ВП. С практической точки зрения наиболее простыми и доступными для рутинного использования являются прогностические шкалы CURB-65 и CRB-65 [12, 13], а также шкала SMART-COP/SMART-CO [14].

Очевидно, что внедрение описанных прогностических шкал при ВП позволяет сократить частоту необоснованных госпитализаций среди пациентов с низким риском неблагоприятного прогноза, а также выделить категорию лиц, нуждающихся в интенсивной терапии. Однако прогностические шкалы не рассматривают такие факторы, как декомпенсация сопутствующих хронических заболеваний, вариабельность клинической картины и возможность быстрого прогрессирования заболевания, немедицинские показания к госпитализации [15]. В этой связи количественные значения шкал могут играть вспомогательную роль при выборе места лечения, но в каждом конкретном случае этот вопрос должен решаться врачом индивидуально. Стоит заметить, что у лиц молодого возраста возможности шкалы CRB-65 чрезвычайно ограничены (табл. 2) [15].

В ряде случаев может стоять вопрос о предпочтительности стационарного лечения пациента с ВП. К таким клиническим ситуациям относят:

- 1) возраст старше 60 лет;

- 2) наличие сопутствующих заболеваний (хронический бронхит/ХОБЛ, бронхоэктазы, злокачественные новообразования, СД, хроническая почечная недостаточность, застойная сердечная недостаточность, хронический алкоголизм, наркомания, выраженный дефицит массы тела, цереброваскулярные заболевания);
- 3) неэффективность стартовой антибактериальной терапии (АБТ);
- 4) желание больного и/или членов его семьи.

В данном контексте также стоит привести и выдержки из приказа Минздрава России от 9 октября 1998 г. N 300 «Об утверждении стандартов (протоколов) диагностики и лечения больных с неспецифическими заболеваниями легких», в котором утверждены также такие критерии к госпитализации больных ВП, как возраст старше 70 лет и неэффективное амбулаторное лечение в течение 3 сут.

На этапе приемных отделений стационаров наиболее оптимальным инструментом прогноза с возможностью определения необходимости госпитализации в ОРИТ является шкала SMART-CO (табл. 3) [14, 15]. В случае диагностирования нетяжелой пневмонии (отсутствие критериев тяжелого течения, 2 балла и менее по шкале SMART-CO) пациента следует госпитализировать в отделение общего профиля (общетерапевтическое, пульмонологическое).

АБТ ВП у амбулаторных пациентов

При выборе тактики антимикробной терапии пациентов с нетяжелой ВП, которые могут получать лечение в амбулаторных условиях, рубрифицируют на 2 группы (табл. 4).

К 1-й группе относят пациентов без сопутствующих заболеваний и не принимавших за последние 3 мес системные антимикробные препараты 2 дня и более. Вероятными возбудителями пневмонии в данном случае являются *S. pneumoniae*, *Mycoplasma* и *C. pneumoniae*. Препаратом

Группа	Наиболее частые возбудители	Препараты выбора
Нетяжелая ВП у пациентов без сопутствующих заболеваний, не принимавших за последние 3 мес antimicrobные препараты 2 дня и более	<i>S. pneumoniae</i> <i>M. pneumoniae</i> <i>C. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i>	Амоксициллин внутрь или макролид внутрь*
Нетяжелая ВП у пациентов с сопутствующими заболеваниями и/или принимавшими за последние 3 мес антибактериальные препараты 2 дня и более	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>C. pneumoniae</i> <i>S. aureus</i> <i>Enterobacteriaceae</i>	Амоксициллин/клавуланат внутрь ± макролид внутри или «Респираторный» фторхинолон (левофлоксацин, моксифлоксацин) внутрь

*При лекарственной непереносимости β-лактамов, в случае «атипичной» этиологии ВП (*C. pneumoniae*, *M. pneumoniae*).

Группа	АБТ
Пациенты с ВП нетяжелого течения (лечение в условиях терапевтического/пульмонологического отделения)	β-лактамы ± макролид*: Амоксициллин/клавуланат в/в ± макролид внутрь* Цефотаксим в/в, в/м ± макролид внутрь* Цефтриаксон в/в, в/м ± макролид внутрь* Ампициллин в/в, в/м ± макролид внутрь* Бензилпенициллин в/в, в/м ± макролид внутрь* или «Респираторный» фторхинолон (левофлоксацин, моксифлоксацин) в/в (в режиме ступенчатой терапии)
Примечание: в/в – внутривенно, в/м – внутримышечно. *Рекомендованы макролиды с улучшенными фармакологическими характеристиками (азитромицин, кларитромицин, джозамицин).	

выбора у пациентов без факторов риска неэффективности лечения является амоксициллин. При аллергии на β-лактамы применяются макролиды или «респираторные» фторхинолоны.

У пациентов с нетяжелой ВП, имеющих факторы риска неэффективности терапии (больные, получавшие в последние 3 мес антибактериальные препараты, и/или при наличии сопутствующих заболеваний – ХОБЛ, СД, заболевания печени, злоупотребление алкоголем, дефицит массы тела), возрастает вероятность этиологической роли грамотрицательных микроорганизмов (в том числе обладающих некоторыми механизмами резистентности), поэтому препаратами выбора у них являются «защищенные» аминопенициллины (амоксициллин/клавуланат). Кроме того, у пациентов данной категории возможно назначение комбинации β-лактама и макролида в связи с возможной «атипичной» этиологией ВП. Альтернативой комбинированной терапии β-лактамами и макролидами может быть применение «респираторного» фторхинолона (левофлоксацин, моксифлоксацин).

Таким образом, в стартовой терапии ВП приоритетное место до настоящего времени занимают β-лактамы антибиотиков. Это связано с высокой бактерицидной активностью против пиогенных возбудителей ВП и относительно невысокими цифрами устойчивости микроорганизмов к аминопенициллинам. В отношении антибиотикорезистентности стоит отметить, что согласно исследованию Церберус уровень устойчивости пневмококков к пенициллину и аминопенициллинам в России составляет 3,9 и 2,8% нечувствительных изолятов соответственно [16]. В то же время отмечают рост числа нечувствительных к эритромицину штаммов пневмококка до 29,8%. Проблемой в ряде стран мира является рост устойчивости *H. influenzae* к аминопенициллинам, который чаще всего обусловлен именно продукцией β-лактамаз, при этом в РФ число нечувствительных к амоксициллину штаммов составляет 11,8%, а к амоксициллину/клавуланату – не превышает 1,2% [16].

Стоит заметить, что с целью преодоления устойчивости пневмококков и улучшения переносимости амоксициллина/клавуланата созданы лекарственные формы с повышенным содержанием амоксициллина и сниженным – клавулановой кислоты, что позволяет принимать анти-

биотик 2 раза в сутки и, соответственно, повышает приверженность пациентов врачебным рекомендациям.

АБТ у пациентов с ВП, госпитализированных в отделение общего профиля

У госпитализированных пациентов целесообразно начинать терапию с парентеральных антибиотиков. Через 2–4 дня лечения при нормализации температуры, уменьшении интоксикации и других симптомов заболевания возможен переход с парентерального на пероральное применение антибиотика до завершения полного курса лечения (ступенчатая терапия). При нетяжелом течении ВП у госпитализированных больных, особенно в случае госпитализации по немедицинским показаниям, допускается сразу назначение антибиотиков внутрь.

В качестве стартовой терапии рекомендовано применение цефалоспоринов III поколения (цефотаксим, цефтриаксон), ампициллина, ингибиторозащищенных аминопенициллинов (амоксициллин/клавуланат). Рекомендации по эмпирической терапии ВП у госпитализированных пациентов представлены в табл. 5. Согласно результатам ряда исследований наличие в стартовом режиме терапии антибиотика, активного в отношении атипичных микроорганизмов (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*), улучшает прогноз и сокращает продолжительность пребывания больного в стационаре. Это обстоятельство делает оправданным применение β-лактама в комбинации с макролидом в целом ряде клинических ситуаций (среднетяжелое течение заболевания – полисегментарная пневмония, выраженный интоксикационный синдром; неэффективная АБТ на предшествующем этапе с применением β-лактамов антибиотиков, возможная «атипичная» этиология ВП).

Альтернативой комбинированной терапии (β-лактамы ± макролид) может быть монотерапия «респираторным» фторхинолоном (моксифлоксацин, левофлоксацин). Применение «респираторных» фторхинолонов также целесообразно при аллергии на β-лактамы антибиотиков.

АБТ тяжелой ВП (в ОРИТ)

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

Стартовая антибиотикотерапия тяжелой ВП в обязательном порядке предполагает внутривенное введение препарата. По мере клинической стабилизации пациента возможна реализация стратегии ступенчатой терапии.

Выбор режима эмпирической антимикробной терапии тяжелой ВП зависит от наличия факторов риска инфицирования *P. aeruginosa*, предполагаемой/документированной аспирации, клинических и/или эпидемиологических данных, свидетельствующих об инфицировании вирусами гриппа. Препаратами выбора являются ингибиторозащищенные аминопенициллины, цефалоспорины III поколения без антисинегнойной активности (цефтриаксон, цефотаксим), цефепим, цефтаролин или эртапенем, которые должны назначаться в комбинации с макролидом для внутривенного введения.

Указанные режимы терапии в целом характеризуются сопоставимой эффективностью, а выбор конкретного антибиотика может определяться рядом дополнительных факторов. Так, при развитии ВП у пациентов с гриппом предпочтительны ингибиторозащищенные аминопенициллины (амоксциллин/клавуланат), цефтаролин, цефепим в силу их более высокой антистафилококковой активности. У пожилых пациентов с множественной сопутствующей патологией и высоким риском неблагоприятного прогноза, обитателей домов престарелых определенными преимуществами может обладать эртапенем.

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

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

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

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

Критерии эффективности АБТ

Первоначальная оценка эффективности АБТ должна проводиться через 48–72 ч после начала лечения. Основными критериями эффективности в эти сроки являются снижение температуры тела, выраженности интоксикации, дыхательной и полиорганной недостаточности. Если у пациента сохраняются высокая лихорадка и интоксикация, прогрессируют симптомы заболевания или развиваются осложнения, антибиотикотерапия расценивается как неэффективная. В этом случае необходимо модифицировать/поменять выбранный режим терапии. В обязательном порядке необходимо тщательно пересмотреть анамнестические, эпидемиологические и клинико-рентгенологические данные, что позволит уточнить альтернативную этиологию заболевания, провести дообследование больно-

го для уточнения диагноза или выявления возможных осложнений ВП (рентгенография, КТ, ультразвуковое исследование плевральных полостей, фибробронхоскопия, эхокардиография, осмотр ЛОР-специалистом и пр.) и проанализировать результаты доступных к этому моменту микробиологических исследований.

Продолжительность АБТ

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

При тяжелой ВП неуточненной этиологии рекомендован 10-дневный курс АБТ (выбор оптимальной продолжительности лечения определяется индивидуально). Более длительные курсы лечения (14–21 день) рекомендуются при развитии осложнений заболевания (эмпиема, абсцесс), наличии внегочечных очагов инфекции, инфицировании такими возбудителями, как *S. aureus*, *Legionella* spp., *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*. Длительность применения противовирусных препаратов (осельтамивир, занамивир) обычно составляет 5–10 дней.

При решении вопроса об отмене антибиотика рекомендуется руководствоваться следующими основными критериями:

- температура ниже 37,5°C в течение 3 последовательных суток;
- частота дыхательных движений (ЧДД) менее 20 в минуту;
- количество лейкоцитов в крови менее $10 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилов – менее 80%, юных форм – менее 6%;
- снижение СРБ более чем на 70% от исходного;
- отсутствие гнойной мокроты;
- положительная динамика на рентгенограмме.

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

Однако в случае длительно сохраняющейся клинической, лабораторной и рентгенологической симптоматики необходимо провести дифференциальную диагностику ВП с другими заболеваниями.

Литература/References

1. Чучалин А.Г. и др. Внебольничная пневмония у взрослых. Практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. М., 2010. / Chuchalin A.G. i dr. Vnebol'nichnaia pnevmonia u vzroslykh. Prakticheskie rekomendatsii po diagnostike, lecheniu i profilaktike. M., 2010. [in Russian]
2. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. и др. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых. М., 2014. www.pulmonology.ru / Chuchalin A.G., Sinopal'nikov A.I., Kozlov R.S. i dr. Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike, lecheniu i profilaktike tiazheloi vnebol'nichnoi pnevmonii u vzroslykh. M., 2014. www.pulmonology.ru [in Russian]
3. World Health Report 2000. Health systems: improving performance. Annex table 3. 2000 World Health Organization. Geneva, Switzerland.
4. Center for Financing, Access and Cost Trends, Agency for Healthcare Research and Quality: Medical Expenditure Panel Survey, United States, 2012. http://www.ahrq.gov

5. Mandell L, Richard G et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. <http://www.thoracic.org/sections/publications/statements/pages/mtpi/idsaats-cap.html>
6. Woodhead M, Blasi F, Ewig S et al. New guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17 (6): 1–59.
7. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Черняев А.Л. и др. Национальные рекомендации по диагностике и лечению тяжелых форм гриппа. [www.pulmonology.ru / Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Cherniaev A.L. i dr. Natsional'nye rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu tiazhelykh form grippa](http://www.pulmonology.ru/Chuchalin_A.G.,Avdeev_S.N.,Cherniaev_A.L.i.dr.Natsional'nye_rekomendatsii_po_diagnostike_i_lecheniiu_tiazhelykh_form_grippa). www.pulmonology.ru [in Russian]
8. Овчинников Ю.В., Зайцев А.А., Синопальников А.И. и др. Внебольничная пневмония у военнослужащих: тактика ведения и антимикробная терапия. Военно-медицинский журн. 2016; 3: 4–14. / Ovchinnikov Yu.V., Zaitsev A.A., Sinopal'nikov A.I. i dr. Vnebol'nichnaia pnevmoniiia u voennosluzhashchikh: taktika vedeniia i antimikrobaia terapiia. *Voенно-meditsinskii zhurn.* 2016; 3: 4–14. [in Russian]
9. Зайцев А.А. Грипп и тяжелая пневмония: ключевые вопросы диагностики, фармакотерапии, профилактики. *Фарматека.* 2016; 4: 21–6. / Zaitsev A.A. Gripp i tiazhelaia pnevmoniiia: kliuchevye voprosy diagnostiki, farmakoterapii, profilaktiki. *Farmateka.* 2016; 4: 21–6. [in Russian]
10. Welte T, Torres A, Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. *Thorax* 2012; 67 (1): 71–9.
11. Зайцев А.А., Овчинников Ю.В., Кондратьева Т.В. Биологические маркеры воспаления при внебольничной пневмонии. *Consilium Medicum.* 2014; 16 (11): 36–41. / Zaitsev A.A., Ovchinnikov Yu.V., Kondrateva T.V. Biological markers of inflammation in community-acquired pneumonia. *Consilium Medicum.* 2014; 16 (11): 36–41. [in Russian]
12. Lim W, van der Eerden M, Laing R et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax* 2003; 58 (5): 377–82.
13. Bauer T, Ewig S, Marre R et al. CRB-65 predicts death from community-acquired pneumonia. *J Intern Med* 2006; 260 (1): 93–101.
14. Charles P, Wolfe R, Whitby M et al. SMART-COP: a tool for predicting the need for intensive respiratory or vasopressor support in community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2008; 47 (3): 375–84.
15. Зайцев А.А., Овчинников Ю.В., Кондратьева Т.В. Анализ клинико-диагностических возможностей инструментов оценки тяжести и прогноза внебольничной пневмонии у пациентов молодого возраста из организованных коллективов. *Пульмонология.* 2014; 5: 67–72. / Zaitsev A.A., Ovchinnikov Yu.V., Kondrat'eva T.V. Analiz kliniko-diagnosticheskikh vozmozhnostei instrumentov otsenki tiazhesti i prognoza vnebol'nichnoi pnevmonii u patsientov molodogo vozrasta iz organizovannykh kolektivov. *Pul'monologiya.* 2014; 5: 67–72. [in Russian]
16. Отчет по проекту Церберус. Из доклада С.А.Рачиной, ГВКГ им. Н.Н.Бурденко. 09.10.2014. Смоленск: НИИАХ, 2014. / Otchet po proektu Tserberus. Iz doklada S.A.Rachinoi, GVKG im. N.N.Burdenko. 09.10.2014. Smolensk: NIIAKh; 2014. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Зайцев Андрей Алексеевич – д-р мед. наук, гл. пульмонолог ФГКУ «ГВКГ им. акад. Н.Н.Бурденко». E-mail: a-zaitsev@yandex.ru

Роль электромиостимуляции в реабилитационных программах больных хронической обструктивной болезнью легких (клинические примеры)

Н.Н.Мещерякова[✉], Т.В.Кунафина, А.С.Белевский

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

[✉]m_natalia1967@inbox.ru

Дисфункция скелетной и дыхательной мускулатуры является одним из наиболее распространенных системных эффектов у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). В настоящий момент только методы легочной реабилитации, такие как физическая тренировка, могут изменить функциональный статус больных, улучшить физическую активность за счет улучшения работы скелетной и дыхательной мускулатуры. Применение нейромышечной электрической стимуляции является важной программой реабилитации у пациентов с ХОБЛ при тяжелом ограничении физических возможностей. Это подтверждено результатами исследований и клиническими примерами.

Ключевые слова: дисфункция мускулатуры, легочная реабилитация, нейромышечная электрическая стимуляция.

Для цитирования: Мещерякова Н.Н., Кунафина Т.В., Белевский А.С. Роль электромиостимуляции в реабилитационных программах больных хронической обструктивной болезнью легких (клинические примеры). Consilium Medicum. 2017; 19 (3): 61–65.

Case reports

The role of electrical myostimulation rehabilitation programme in patients with chronic obstructive pulmonary disease (clinical examples)

N.N.Meshcheriakova[✉], T.V.Kunafina, A.S.Belevskii

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

[✉]m_natalia1967@inbox.ru

Abstract

Dysfunction of skeletal and respiratory muscles is one of the most common systemic effects in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Currently, only the methods of pulmonary rehabilitation, such as physical exercise, can change the functional status of patients, to improve physical activity through the improvement of skeletal and respiratory muscles. The use of neuromuscular electrical stimulation is an important rehabilitation program in COPD patients with severe physical limitations. This is confirmed by the results of studies and clinical examples.

Key words: dysfunction of the muscles, pulmonary rehabilitation, neuromuscular electrical stimulation.

For citation: Meshcheriakova N.N., Kunafina T.V., Belevskii A.S. The role of electrical myostimulation rehabilitation programme in patients with chronic obstructive pulmonary disease (clinical examples). Consilium Medicum. 2017; 19 (3): 61–65.

Дисфункция скелетной и дыхательной мускулатуры является одним из наиболее распространенных системных эффектов у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Дисфункция скелетных мышц, связанная с функциональными и атрофическими изменениями, приводит к снижению силы и выносливости, изменению активности ферментных систем. Одной из причин дисфункции скелетной и дыхательной мускулатуры у больных ХОБЛ является воздействие воспалительных цитокинов: фактор некроза опухоли α и интерлейкин-6 и 1β подавляют продукцию анаболического гормона – инсулиноподобного фактора роста, нарушают дифференцировку и восстановление мышечной ткани, изменяя соотношение миофибрилл 1-го типа (медленных оксидативных) и повышая долю миофибрилл 2-го типа (быстрых гликолитических) [1].

Дисфункция периферической мускулатуры у пациентов с ХОБЛ также может быть связана с единственным воздействием, вызванным уменьшением физической активности из-за одышки или системным воспалением, оксидативным стрессом или курением, гипоксией и гиперкапнией, снижением питательного статуса и уровня анаболических гормонов, пожилым возрастом и использованием кортикостероидов [2]. Усталость ног также вносит свой вклад в низкую физическую активность при хронических

заболеваниях органов дыхания и у некоторых больных является основным лимитирующим симптомом. Мышечная дисфункция часто расценивается пациентом как усталость, и для многих пациентов это является главным ограничительным признаком, особенно в повседневной жизни [3, 4]. Это может быть связано с тем, что изменения в мышцах приводят к более ранней усталости их при физической нагрузке [5, 6]. Все эти процессы приводят к тяжелым ограничениям физической активности.

В настоящий момент только методы легочной реабилитации, такие как физическая тренировка, могут изменить функциональный статус больных, улучшить физическую активность за счет улучшения работы скелетной и дыхательной мускулатуры. Однако для пациентов с тяжелой мышечной дистрофией или тяжелой дыхательной недостаточностью проводить физическую тренировку бывает очень сложно, так как любое движение у данной группы пациентов приводит к усилению и так выраженной одышки. Для больных с тяжелой дыхательной недостаточностью и тяжелой дисфункцией скелетной и дыхательной мускулатуры существует довольно новый метод воздействия на мышечную систему – это нейромышечная электрическая стимуляция (НМЭС).

НМЭС скелетных мышц является альтернативным методом реабилитации, влияющим на сокращение мышц, их

работу без применения физических тренировок. НМЭС происходит согласно протоколу, в котором интенсивность (амплитуда), частота возбуждения, продолжительность и форма электрической волны выбраны так, чтобы достичь желаемого эффекта, а именно работы скелетных мышц [7–9]. Электрическая амплитуда (интенсивность) стимула определяет силу сокращения мышц. Сокращение мышц, вызванное электронной стимуляцией, не приводит к одышке, имеет минимальные требования к работе сердечно-сосудистой системы, обходит мотивационные и психологические аспекты, которые возникают при обычных физических тренировках [10–14]. НМЭС используется в первую очередь у больных с выраженной слабостью периферических мышц; это прикованные к постели пациенты, как правило, получающие механическую вентиляцию, с выраженной дисфункцией периферических мышц [12]. У пациентов с тяжелой дыхательной недостаточностью, плохой переносимостью физических тренировок из-за тяжести состояния применение НМЭС улучшает силу верхних и нижних конечностей, уменьшает одышку при физической нагрузке, а также может применяться при обострении ХОБЛ, уменьшая время на восстановление пациента [15, 16].

В рандомизированном контролируемом исследовании транскожное возбуждение нерва, проводимое по традиционным акупунктурным точкам, привело к увеличению таких показателей, как объем форсированного выдоха за 1-ю секунду, тест 6-минутной ходьбы, показатели качества жизни по вопроснику Госпитали Святого Георгия (St.George's Respiratory Questionnaire, SGRQ) и уровень β -эндорфина [17]. В другом исследовании стационарные пациенты с ХОБЛ с низким индексом массы тела, крайне тяжелой обструкцией, тяжелым ограничением физической активности достигли выраженного увеличения силы верхней и нижней группы мышц, уменьшения одышки при привычной физической нагрузке после 4-недельного использования НМЭС с активной тренировкой нижних конечностей по сравнению с пациентами, которые только активно тренировали нижние конечности без применения НМЭС [18].

Механизмы, улучшающие работу мышц под воздействием НМЭС, не полностью поняты, так как активность мышечного волокна под воздействием НМЭС может отличаться от работы во время физической тренировки [19–21]. Кроме того, точный протокол воздействия НМЭС также влияет на восстановление мышечной массы [22], частота стимула НМЭС до 10 Гц, вероятно, может активизировать волокна и улучшать выносливость, тогда как частота более 30 Гц может влиять на выносливость и силу за счет стимула миоцитов как 1, так и 2-го порядка или может выборочно влиять на миоциты, улучшая работу миоцитов 1 или 2-го порядка [23, 24]. Проводимые исследования с положительным результатом у пациентов с ХОБЛ были при частоте стимула 35–50 Гц [8, 12, 15, 25].

Проводимые исследования показывают, что применение НМЭС является важной программой реабилитации у пациентов с ХОБЛ при тяжелом ограничении физических возможностей [26]. Однако, несмотря на полученные данные и положительную реакцию у пациентов на воздействие НМЭС, в настоящее время нет разработанных протоколов для больных ХОБЛ, поэтому исследования в этом направлении являются интересными.

В ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России на кафедрах госпитальной терапии и пульмонологии факультета дополнительного профессионального образования совместно с ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА России ведется работа по изучению применения методов электромиостимуляции у больных с дыхательной недостаточ-

Рис. 1. Пациент Щ. Электромиостимуляция четырехглавой мышцы бедра.



ностью. Исследование проводится на базе ГБУЗ «Городская клиническая больница им. Д.Д.Плетнева» Департамента здравоохранения г. Москвы. В работу в настоящий момент включены 10 пациентов с тяжелой ХОБЛ с явлениями дыхательной недостаточности как по гипоксемическому, так и по гиперкапническому типу.

Для определения работы скелетных мышц используется электромиограф – компьютерная система, которая записывает потенциалы, идущие от нервно-мышечной системы. Она усиливает их, высчитывает амплитуду, длительность и частоту колебаний, уменьшает помехи («шумы»), проводит стимуляцию мышц. У пациентов проводится поверхностная электромиография (ЭМГ) четырехглавой мышцы бедра (musculus quadriceps femoris). Так как работа еще только в самом начале, мы приводим два клинических примера использования НМЭС.

Клинический пример 1

Пациент Щ., 70 лет, диагноз ХОБЛ установлен около 10 лет назад (рис. 1). В качестве терапии использовал β_2 -агонисты короткого действия по требованию. В течение последнего года (2016 г.) отмечал нарастание одышки, слабости, снижение массы тела, в связи с чем передвигался на костылях. Одышка возникает при ходьбе на расстояние до 50 м. Стаж курения – 55 лет по 20 сигарет в день (индекс курящего – 55 пачко-лет). В настоящее время поставлен диагноз: ХОБЛ по эмфизематозному типу, крайне тяжелое течение, тяжелое обострение (GOLD 4, D). Острая дыхательная недостаточность на фоне хронической дыхательной недостаточности по гиперкапническому типу. В отделении проводилась терапия: системные и ингаляционные глюкокортикостероиды, бронхолитические препараты в сочетании с кислородотерапией со скоростью потока до 2 л/мин и респираторной поддержкой в режиме ST (IPAP 24 см H_2O + EPAP 6 см H_2O) не менее 6–8 ч в сутки.

При объективном осмотре обращает на себя внимание выраженное снижение массы тела. Индекс массы тела 18,4 кг/м². Больной самостоятельно ответил по вопроснику COPD Assessment Test (CAT), получив 32 балла, по мо-

Рис. 2. Данные ЭМГ при первичном обследовании.

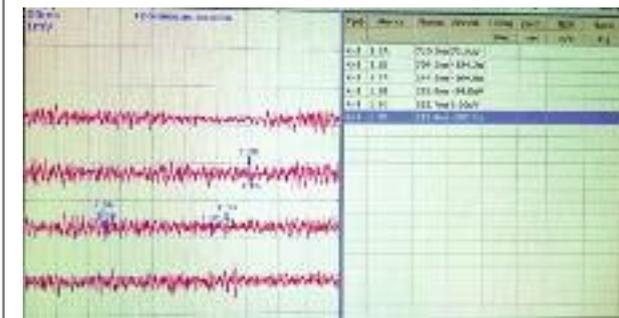


Рис. 5. Данные ЭМГ при первичном обследовании.

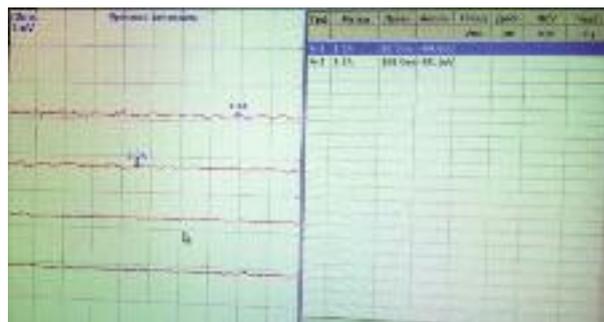
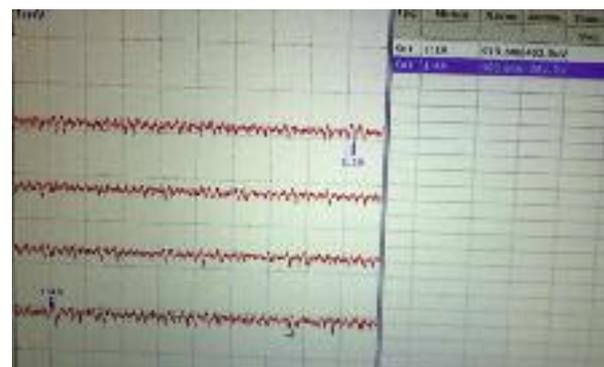


Рис. 6. Данные ЭМГ после проведения 14 сеансов НМЭС.



оценка одышки по шкале mMRC составила 4 балла. В стационаре проводилась терапия: системные и ингаляционные глюкокортикостероиды, бронхолитические препараты, муколитические препараты, кислородотерапия со скоростью потока до 2 л/мин.

В газовом анализе артериальной крови pCO_2 52,7 мм рт. ст., pO_2 54,2 мм рт. ст.

Выполнена компьютерная томография легких, где форма грудной клетки эмфизематозная, отмечаются участки пневмофиброза в верхней доле правого легкого на фоне эмфизематозной трансформации («исчезающий легочный рисунок»). В средней и нижней долях правого легкого определяются участки внутридольковой, парасептальной и внутридольковой сливной эмфиземы.

По данным ЭМГ в режиме покоя фоновая активность четырехглавой мышцы не превышает 5–10 мкВ, амплитуда при максимальном мышечном сокращении составляет 55,1 мкВ (норма 600–1200 мкВ); рис. 5. Больному проводилась НМЭС четырехглавой мышцы аппаратом COMPEX (модель Energy) с чередованием программ Sport|Resistance и Aesthetic|Firming в течение 14 дней с интенсивностью до 25–30 мА. На фоне электромиостимуляции пациент смог самостоятельно проходить по коридору до 80 м. Однако, учитывая низкий нутритивный статус, у пациента сохраняются низкие значения по вопроснику САТ до 34 баллов и выраженная одышка по шкале mMRC до 4 баллов. В газовом анализе артериальной крови: pCO_2 45,6 мм рт. ст., pO_2 65,1 мм рт. ст.

Через 14 дней были оценены результаты по данным ЭМГ четырехглавой мышцы. В режиме покоя фоновая активность не превышает 5–10 мкВ. Амплитуда при максимальном мышечном сокращении составляет 261 мкВ (норма 600–1200 мкВ); рис. 6.

Пациент самостоятельно передвигается по палате, выходит в коридор, выполняет минимальные упражнения со спортивной палкой из положения сидя. Это начало физической реабилитации при крайне низких показателях функционирования бронхолегочной системы.

Пациенты из описанных случаев отличаются крайне низким нутритивным статусом, низкой толерантностью к физической нагрузке и атрофией скелетной мускулатуры. На фоне применения методов НМЭС удалось несколько улучшить состояние мышечных волокон четырехглавой мышцы бедра. Это позволило в дальнейшем начать у пациентов физическую тренировку, включающую в себя увеличение двигательной активности, за счет использования тренажера степпер и тредмила, увеличения силы и выносливости верхней группы мышц (упражнения со спортивной палкой и гантелями) и применения дыхательных тренажеров для тренировки инспираторных мышц. Увеличение двигательной активности привело к улучшению у пациентов приверженности лекарственной терапии.

Исследование по применению методов НМЭС только в самом начале, мы пытаемся разработать наиболее эффективные протоколы использования мышечной стимуляции разных групп мышц у больных с дыхательной недостаточностью.

Литература/References

1. Agusti A. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2: 367–70.
2. Gosselink R, Troosters T, Decramer M. Peripheral muscle weakness contributes to exercise limitation in COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 976–80.
3. Maltais F, Simard AA, Simard C et al. Oxidative capacity of the skeletal muscle and lactic acid kinetics during exercise in normal subjects and in patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153 (1): 288–93.
4. Killian KJ, LeBlanc P, Martin DH et al. Exercise capacity and ventilator, circulatory, and symptom limitation in patients with chronic airflow limitation. *Am Rev Respir Dis* 1992; 142: 935–40.
5. Mador MJ, Kufel TJ, Pineda L. Quadriceps fatigue after cycle exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 447–53.
6. Seay D, Debigare R, LeBlanc P et al. Contractile leg fatigue after cycle exercise: a factor limiting exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 425–30.
7. Eberstein A, Eberstein S. Electrical stimulation of denervated muscle: is it worthwhile? *Med Sci Sports Exerc* 1996; 28: 1463–9.
8. Vivodtzev I, Lacasse Y, Maltais F. Neuromuscular electrical stimulation of the lower limbs in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2008; 28: 79–91.
9. Sillen MJ, Speksnijder CM, Eterman RM et al. Effects of neuromuscular electrical stimulation of muscles of ambulation in patients with chronic heart failure or COPD: a systematic review of the English – language literature. *Chest* 2009; 136: 44–61.
10. Maillefer JF, Eicher JC, Walker P et al. Effects of low-frequency electrical stimulation of quadriceps and calf muscles in patients with chronic heart failure. *J Cardiopulm Rehabil* 1998; 18: 277–82.
11. Quittan M, Wiesinger GF, Sturm B et al. Improvement of thigh muscles by neuromuscular electrical stimulation in patients with refractory heart failure: a single-blind, randomized, controlled trial. *Am J Phys Med Rehabil* 2001; 80: 206–14; quiz 215–6, 224.
12. Bourjeily-Habr G, Rochester CL, Palermo F et al. Randomised controlled trial of transcutaneous electrical muscle stimulation of the lower extremities in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002; 57: 1045–9.
13. Sillen MJ, Janssen PP, Akkermans MA et al. The metabolic response during resistance training and neuromuscular electrical stimulation (NMES) in patients with COPD, a pilot study. *Respir Med* 2008; 102: 786–9.
14. Sillen MJ, Wouters EF, Franssen FM et al. Oxygen uptake, ventilation, and symptoms during low – frequency versus high-frequency NMES in COPD: a pilot study. *Lung* 2011; 189: 21–6.
15. Neder JA, Sword D, Ward SA et al. Home based neuromuscular electrical stimulation as a new rehabilitative strategy for severely disabled patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Thorax* 2002; 57: 333–7.
16. Adbellaoui A, Prefaut C, Gouze F et al. Skeletal muscle effects of electrostimulation after COPD exacerbation: a pilot study. *Eur Respir J* 2011; 38: 781–8.
17. Ngai SP, Jones AY, Hui-Chan CW et al. Effect of 4 weeks of Acu-TENS on functional capacity and b-endorphin level in subjects with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Respir Physiol Neurobiol* 2010; 173: 29–36.
18. Vivodtzev I, Pepin JL, Vottero G et al. Improvement in quadriceps strength and dyspnea in daily tasks after 1 month of electrical stimulation in severely deconditioned and malnourished COPD. *Chest* 2006; 129: 1540–8.

19. Gregory CM, Bickel CS. Recruitment pattern in human skeletal muscle during electrical stimulation. *Phys Ther* 2005; 85: 358–64.
20. Marquestle T, Hug F, Decherchi P, Jammes Y. Changes in neuromuscular function after training by functional electrical stimulation. *Muscle Nerve* 2003; 28: 181–8.
21. Requena Sanchez B, Padial Pucho P, Gonzalez-Badillo JJ. Percutaneous electrical stimulation in strength training: an update. *J Strength Cond Assoc* 2005; 19: 438–48.
22. Vanderthommen M, Duchateau J. Electrical stimulation as a modality to improve performance of the neuromuscular system. *Exerc Sport Sci Rev* 2007; 35: 180–5.
23. Kwende MM, Jarvis JC, Salmons S. The input-output relation of skeletal muscle. *Proc Biol Sci* 1995; 261: 193–201.
24. Selkowitz DM. Improvement in isometric strength of the quadriceps femoris muscle after training with electrical stimulation. *Phys Ther* 1985; 65: 186–96.
25. Zanotti E, Felicetti G, Maini M, Fracchia C. Peripheral muscle strength training in bed-bound patients with COPD receiving mechanical ventilation: effect of electrical stimulation. *Chest* 2003; 124: 292–6.
26. Dal Corso S, Napolis L, Malaguti C et al. Skeletal muscle structure and function in response to electrical stimulation in moderately impaired COPD patients. *Respir Med* (In press).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Мещерякова Наталья Николаевна – канд. мед. наук, доц. каф. пульмонологии ФДПО ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова». e-mail: m_natalia1967@inbox.ru

Кунафина Татьяна Викторовна – ассистент каф. госпитальной терапии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова»

Белевский Андрей Станиславович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. пульмонологии ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова»

Современная классификация и диагностика легочной гипертензии

Н.А.Царева[✉]

ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА России. 105077, Россия, Москва, ул. 11-я Парковая, д. 32;
 ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1
[✉]n_tsareva@mail.ru

В статье рассматриваются современные аспекты диагностики и классификации легочной гипертензии.

Ключевые слова: идиопатическая легочная артериальная гипертензия, хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, классификация легочной гипертензии, диагностический алгоритм.

Для цитирования: Царева Н.А. Современная классификация и диагностика легочной гипертензии. Consilium Medicum. 2017; 19 (3): 66–71.

Clinical Guidelines

Updated classification and diagnosis of pulmonary hypertension

N.A.Tsareva[✉]

Research Institute of Pulmonology. 105077, Russian Federation, Moscow, ul. 11-ia Parkovaia, d. 32;
 N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 1
[✉]n_tsareva@mail.ru

Abstract

This article deals with the modern aspects of diagnosis and classification of pulmonary hypertension.

Key words: idiopathic pulmonary arterial hypertension, chronic thromboembolic pulmonary hypertension, pulmonary hypertension classification, diagnostic algorithm.

For citation: Tsareva N.A. Updated classification and diagnosis of pulmonary hypertension. Consilium Medicum. 2017; 19 (3): 66–71.

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) – редкое и тяжелое заболевание, характеризующееся прогрессирующим повышением легочного сосудистого сопротивления, приводящим к развитию фатальной правожелудочковой недостаточности и смерти пациентов [1]. Гемодинамически легочная гипертензия (ЛГ) определяется как повышение среднего давления в легочной артерии (ДЛА) в покое больше чем 25 мм рт. ст. [2]. Для определения же ЛАГ, кроме указанных цифр среднего ДЛА, обязательно наличие нормального значения давления заклинивания легочных капилляров (<15 мм рт. ст.) и повышение легочного сосудистого сопротивления более 3 единиц Вуда [3, 4].

По данным регистров разных стран, минимальная распространенность ЛАГ и особенно идиопатической ее формы составляет 15,0 и 5,9 случая на 1 млн взрослого населения соответственно [5, 6]. Что же касается минимальной заболеваемости ЛАГ, то она составляет от 15,0 до 2,4 случая на 1 млн взрослого населения в год. По совокупным европейским данным (основаны на регистре Шотландии и других стран), реальная распространенность ЛАГ сегодня колеблется в диапазоне от 15 до 50 человек на 1 млн в общей популяции [7, 8].

Современная классификация ЛГ включает в себя все возможные состояния, приводящие к развитию данной патологии, и состоит из 5 основных групп, базирующихся на причине ее возникновения [9]. Эта классификация датируется 2008 г. и была утверждена на Международном симпозиуме по ЛГ (США, штат Калифорния, Дана Пойнт). Однако на последнем Всемирном симпозиуме по ЛГ, который состоялся в Ницце в феврале 2013 г., была предложена новая версия классификации ЛГ [10, 11]. Основные изменения коснулись подгруппы наследственной ЛАГ в связи с открытием новых генетических факторов, связанных с морфогенезом данной патологии (SMAD9, CAV1, KCNK3) [10–13], а также ЛГ, ассоциированной с разными заболеваниями, в частности врожденными пороками сердца (синдромом Эйзенменгера, постоперационной ЛАГ) [14, 15]. По новой версии классификации к 5-й группе ЛГ отнесена хроническая гемолитическая анемия [10] (рис. 1).

Клиническая классификация предполагает выделение 5 типов ЛГ в зависимости от причин ее возникновения и патофизиологических механизмов развития [15]. В большинстве случаев наблюдается ЛАГ. ЛАГ может быть идиопатической или ассоциироваться с другими патологиче-

Таблица 1. Функциональная классификация ЛГ (ВОЗ)

Класс I	Пациенты с ЛГ, но без ограничения физической активности. Обычная физическая активность не вызывает одышки или усталости, боли в грудной клетке или синкопе
Класс II	Пациенты с ЛГ, имеющие небольшое ограничение физической активности. Пациенты стабильны в покое, но обычная физическая нагрузка вызывает одышку или усталость, боль в грудной клетке или синкопе
Класс III	Пациенты с ЛГ, имеющие значительное ограничение физической активности. Пациенты стабильны в покое, но небольшая физическая нагрузка вызывает одышку или усталость, боль в грудной клетке или синкопе
Класс IV	Пациенты с ЛГ, характеризующиеся неспособностью выполнять любую физическую нагрузку, имеющие признаки правожелудочковой недостаточности. Одышка и/или усталость могут присутствовать в покое, и дискомфорт нарастает при любой физической нагрузке

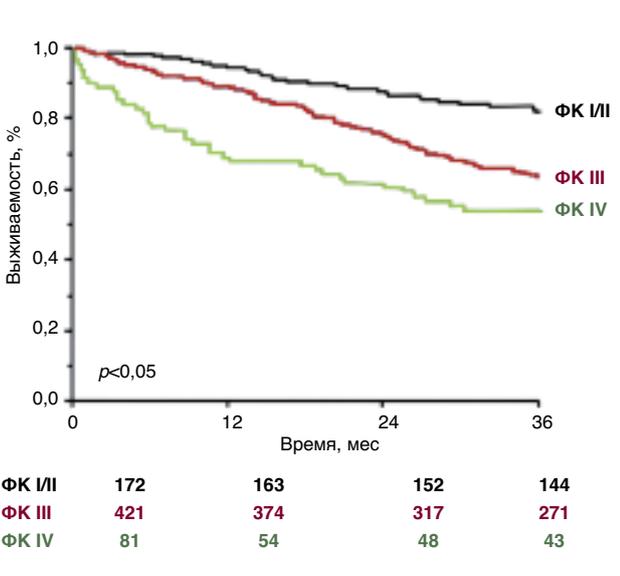
Рис. 1. Клиническая классификация ЛГ. Франция, Ницца, 2013 г. (выделены изменения, внесенные в классификацию в феврале 2013 г.).

V Международный симпозиум по ЛГ: изменения в классификации.

<p>1. ЛАГ</p> <p>1.1. Идиопатическая ЛАГ</p> <p>1.2. Наследственная ЛАГ</p> <p>1.2.1. BMPR2</p> <p>1.2.2. ALK1, ENG, SMAD9, CAV1, KCNK3</p> <p>1.2.3. Неизвестные</p> <p>1.3. ЛАГ, индуцированная лекарствами/токсинами</p> <p>1.4. ЛАГ, ассоциированная:</p> <p>1.4.1. С заболеваниями соединительной ткани</p> <p>1.4.2. ВИЧ-инфекцией</p> <p>1.4.3. Портальной гипертензией</p> <p>1.4.4. Врожденными заболеваниями сердца</p> <p>1.4.5. Шистосомозом</p> <p>1'. Веноокклюзионная болезнь легких/легочный капиллярный гемангиоматоз (ЛКГА)</p> <p>1". Персистирующая ЛГ новорожденных</p> <p>2. ЛГ, связанная с патологией левых отделов сердца</p> <p>2.1. Систолическая дисфункция ЛЖ</p> <p>2.2. Диастолическая дисфункция ЛЖ</p> <p>2.3. Патология клапанного аппарата</p> <p>2.4. Врожденная/приобретенная обструкция выносящего тракта ЛЖ</p>	<p>3. ЛГ, связанная с заболеваниями легких и/или гипоксией</p> <p>3.1. ХОБЛ</p> <p>3.2. Интерстициальные болезни легких</p> <p>3.3. Другие болезни легких со смешанным рестриктивным и обструктивным паттерном</p> <p>3.4. Нарушения дыхания во время сна</p> <p>3.5. Синдром альвеолярной гиповентиляции</p> <p>3.6. Хроническая высокогорная ЛГ</p> <p>3.7. Пороки развития легких</p> <p>3.7.1. Врожденные заболевания диафрагмы</p> <p>3.7.2. Бронхолегочная дисплазия</p> <p>4. ХТЭЛГ</p> <p>5. ЛГ, связанная с разными заболеваниями</p> <p>5.1. Гематология, хроническая гемолитическая анемия, миелопролиферативные заболевания, спленэктомия</p> <p>5.2. Системные заболевания: саркоидоз, гистиоцитоз X, лимфангиолейомиоматоз</p> <p>5.3. Метаболические заболевания: болезни накопления гликогена, болезнь Гоше, заболевания щитовидной железы</p> <p>5.4. Другие: опухоли средостения, фиброзирующий медиастинит, хроническая почечная недостаточность, изолированная ЛГ</p>
--	--

Примечание. ЛЖ – левый желудочек.

Рис. 2. Прогноз пациентов с идиопатической ЛАГ в зависимости от ФК.

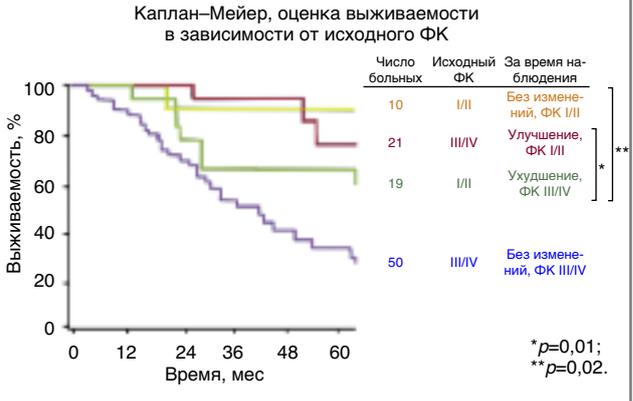


скими процессами. Ассоциированными с ЛГ заболеваниями могут быть болезни соединительной ткани (системная склеродермия, системная красная волчанка) [16, 17], врожденные пороки сердца, портальная гипертензия, ЛГ, инициированная ВИЧ и приемом некоторых лекарственных средств. Также к этому типу относят персистирующую ЛГ новорожденных и редко встречающиеся виды ЛГ, такие как веноокклюзионная болезнь легких и легочный капиллярный гемангиоматоз [18–20].

К другим типам относят ЛГ, ассоциированную с патологией левых отделов сердца, паренхиматозными заболеваниями легких, а также ЛГ вследствие тромбоза в сосуды малого круга кровообращения с развитием хронической тромбозической ЛГ (ХТЭЛГ) [21–23].

Также ЛГ подразделяется на 4 функциональных класса (ФК) по Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в зависимости от степени влияния на качество жизни пациентов и толерантность к физическим нагрузкам (функциональная классификация). ЛГ I ФК не оказывает существенного влияния на повседневную жизнь пациентов. У пациентов II–IV ФК отмечаются изменения повседневной жизне-

Рис. 3. Влияние ФК на выживаемость пациентов с идиопатической ЛАГ.



деятельности разной степени выраженности (от небольших ограничений физической активности до манифестации симптомов заболевания даже в состоянии покоя); табл. 1.

Представленная классификация не только играет важную роль в клиническом определении функционального статуса пациентов, но и влияет на прогноз и определение тактики медикаментозной терапии [10–12]. В этой связи особый интерес представляет работа французских исследователей, где изучалась выживаемость пациентов с идиопатической ЛАГ в зависимости от исходного ФК (рис. 2). Так, пациенты, имеющие I–II ФК, демонстрируют 90% выживаемость в за 2-летний период наблюдения. Что же касается пациентов с наиболее серьезным функциональным статусом, их выживаемость составляет около 70 и 60% для III и IV ФК соответственно за такое же время наблюдения [7].

Сходные по своей значимости результаты продемонстрированы другой группой авторов [24]. В ней изучалось влияние как исходного функционального уровня пациентов с идиопатической ЛАГ на выживаемость, так и его изменение за период довольно длительного наблюдения, в течение 5 лет (рис. 3). Пациенты, имеющие изначально I–II ФК и сохранившие свой функциональный статус, имеют 5-летнюю выживаемость около 90%. Напротив, выживаемость пациентов, имеющих III–IV ФК и не изменивших его в течение всего времени наблюдения, составляет лишь 50%. Что же касается пациентов, исходно имеющих наименьший ФК (I–II), но не сумевших его со-

Скорость трикуспидальной регургитации, м/с	Наличие дополнительных ЭхоКГ-признаков	Вероятность ЛГ по данным ЭхоКГ
≤2,8 или не измеряется	Нет	Низкая
≤2,8 или не измеряется	Да	Средняя
2,9–3,4	Нет	Средняя
2,9–3,4	Да	Высокая
>3,4	Не требуется	Высокая

хранить в течение всего периода наблюдения, то их выживаемость гораздо ниже (около 60%), в отличие от пациентов, имеющих наивысший ФК (III–IV), но улучшивших его – их выживаемость составила около 80% [24].

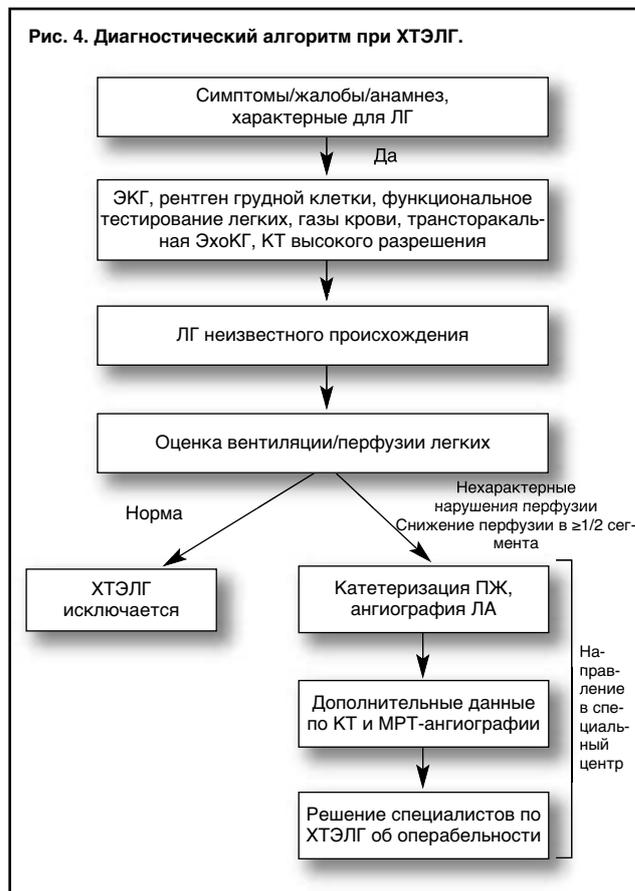
Стратегия диагностики при ЛГ предполагает проведение комплексного обследования с целью установления диагноза, оценки клинического класса и типа ЛГ, функционального и гемодинамического статуса пациентов [25]. Рекомендуется собирать полный медицинский и семейный анамнез у всех больных с подозрением на наличие ЛГ [26].

Все клинические симптомы ЛГ, выявляемые при расспросе и осмотре больных, не являются патогномоничными, что часто затрудняет раннюю диагностику [27, 28]. Спектр клинических симптомов – одышка, слабость, повышенная утомляемость, боли в области сердца, головокружения и синкопальные состояния – обусловлен главным образом двумя основными причинами: это нарушенный транспорт кислорода и снижение сердечного выброса. На начальном этапе заболевание может протекать бессимптомно. Одышка при физических нагрузках является наиболее частым симптомом дебюта заболевания. Признаки правожелудочковой сердечной недостаточности (отеки, увеличение печени, асцит) появляются у части пациентов в стадии прогрессирования заболевания. У отдельных больных симптомы могут быть связаны с осложнениями, обусловленными компрессией или аномальным распределением кровотока в легких. Дилатация ЛА может приводить к осиплости голоса вследствие сдавления возвратного гортанного нерва, хриплому дыханию из-за компрессии дыхательных путей и ангинозным болям вследствие компрессии левой коронарной артерии. Кровохарканье у пациентов с ЛАГ может быть связано с разрывом бронхиальных артерий слизистой оболочки бронхов. К симптомам, связанным с сопутствующими заболеваниями, можно отнести ортопноэ и пароксизмальное нарастание одышки в ночные часы, что указывает на повышение венозного давления и застойные явления в малом круге кровообращения вследствие поражения левых отделов сердца [27]. Артралгии, кожные проявления, лихорадка и другие симптомы заболевания соединительной ткани указывают на связь одышки с системными заболеваниями соединительной ткани. Храп и ночное апноэ, связь одышки с нарушениями дыхания во время сна требуют проведения полисомнографического исследования.

Симптомы прогрессирования заболевания: отеки нижних конечностей, асцит, снижение аппетита, выраженная слабость – свидетельствуют о дисфункции правого желудочка (ПЖ), нарастании степени трикуспидальной недостаточности. Для оценки динамики течения заболевания и эффективности проводимой терапии необходимо количественно оценивать толерантность к физическим нагрузкам (ФК, тест 6-минутной ходьбы – Т6МХ). Рекомендуется исключить в анамнезе наличие клинической симптоматики у родственников больного, учитывая установленный наследственный аспект ЛАГ и ХТЭЛГ [1–3].

При физикальном осмотре пациентов с ЛГ наиболее часто выявляется акроцианоз, при длительном течении болезни – изменение фаланг пальцев по типу «барабанных палочек» и ногтей в виде «часовых стекол», изменение

Рис. 4. Диагностический алгоритм при ХТЭЛГ.



формы грудной клетки у больных с эмфиземой легких («бочкообразная» грудная клетка). При развитии правожелудочковой сердечной недостаточности у больных отмечаются набухшие шейные вены, гепатомегалия, периферические отеки, асцит. При аускультации с большой долей вероятности можно установить наличие патологии легких и сердца, а также выраженность ЛГ.

Наличие дополнительных клинических признаков может помочь предположить причину ЛГ. Телеангиэктазии, синдром Рейно и отек пальцев кистей характерны для системной склеродермии, крепитация при аускультации характерна для интерстициального заболевания легких, сосудистые звездочки по типу паутинки и пальмарная эритема предполагают заболевание печени [27].

Характерными аускультативными признаками ЛГ являются акцент II тона над ЛА, пансистольский систолический шум трикуспидальной недостаточности, шум Грэхема Стилла [1, 5]. Аускультативная картина в легких у больных ЛАГ, как правило, не изменена.

Лабораторная диагностика включает проведение общего и биохимического анализов крови при первичной диагностике ЛГ и каждые 3–6 мес [18, 19], а также необходима оценка коагулограммы, D-димера, уровня антитромбина III и протеина С для исключения тромбофилии [25]. Необходимо помнить о проведении иммунологических тестов (антитела к фосфолипидам – волчаночный антикоагулянт, анти-

тела к кардиолипину) при исключении ХТЭЛГ и оценке титра антинуклеарных антител у больных с подозрением на ЛАГ старше 40 лет для исключения ассоциации с системными заболеваниями соединительной ткани [25]. Исследование уровня N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пропептида в сыворотке (плазме) крови у больных ЛГ является обязательным, так как данный маркер отнесен к основным факторам прогноза годичной летальности при ЛГ [27, 28].

Из инструментальных методов обследования на первом месте традиционно стоит электрокардиография (ЭКГ). ЭКГ выявляет признаки гипертрофии и перегрузки ПЖ, дилатации и гипертрофии правого предсердия – ПП (р-pulmonale), отклонение электрической оси сердца вправо. Гипертрофия ПЖ выявляется у 87%, отклонение электрической оси сердца вправо – у 79% больных ИЛГ. Учитывая, что чувствительность ЭКГ составляет лишь 55%, а специфичность – 70%, ЭКГ не всегда является методом скрининга в диагностике ЛАГ. У больных тяжелой ЛАГ может обнаруживаться неизменная ЭКГ [29].

Рентгенография органов грудной клетки позволяет уточнить этиологию ЛГ: выявить интерстициальные заболевания легких, приобретенные и врожденные пороки сердца, судить о тяжести ЛГ. Основными рентгенологическими признаками ЛГ являются выбухание ствола и левой ветви ЛА, которые формируют в прямой проекции П дугу по левому контуру сердца, расширение корней легких, увеличение правых отделов сердца. У большинства больных ИЛГ отмечается повышение прозрачности легочных полей на периферии за счет обеднения легочного рисунка [30].

Исследование функции внешнего дыхания обязательно у всех больных ЛГ для выявления обструктивных или рестриктивных изменений и уточнения тяжести поражения легких. Так, для больных ЛГ характерны уменьшение диффузионной способности монооксида углерода (40–80% от нормы), небольшое или умеренное снижение легочных объемов, нормальное или незначительно сниженное PaO_2 и обычно сниженное из-за альвеолярной гипервентиляции $PaCO_2$. Наличие необратимой обструкции дыхательных путей свидетельствует в пользу хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) как причины гипоксической ЛГ. Сниженные легочные объемы и диффузионная способность легких могут указывать на наличие интерстициальных заболеваний легких. Так же широко используется проведение полисомнографии

для исключения синдрома обструктивного апноэ сна [31, 32].

Компьютерная томография (КТ) легких играет важную роль в дифференциальной диагностике ЛГ. Обеспечивая детальное изображение легочной паренхимы, она позволяет диагностировать интерстициальные заболевания легких и эмфизему [33]. При левожелудочковой сердечной недостаточности могут обнаруживаться феномен «матового стекла» и утолщение интерлобулярных септ. Диффузное двустороннее утолщение интерлобулярных септ, наличие мелких плохо очерченных очаговых теней указывает на ЛКГА. КТ-картина хронической тромбоэмболии включает полную окклюзию ЛА или ее ветвей, наличие эксцентрических дефектов вследствие тромбозов или реканализованные тромбы [34].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) используется у больных ЛГ для оценки патологических и функциональных изменений сердца и легочного кровообращения и обычно не применяется в рутинной практике. Главным преимуществом метода является трехмерный (объемный) способ получения изображений без артефактов от костей и легочных полей, высокое пространственное разрешение, а также отсутствие лучевой нагрузки, неинвазивность, естественный контраст от движущейся крови. Чаще всего МРТ используется при обследовании пациентов с ИЛГ, врожденными пороками сердца, ХТЭЛГ [34].

Эхокардиография (ЭхоКГ) считается наиболее ценным неинвазивным методом диагностики ЛГ, так как позволяет не только оценить уровень ДЛА, но и дает важную информацию о

причине и осложнениях ЛГ [35]. У пациентов с наличием значимой ЛГ выявляются расширение полостей ПП и ПЖ, утолщение передней стенки ПЖ, изменяется характер движения межжелудочковой перегородки: в систолу она смещается «парадоксально» в сторону ПЖ.

Для определения вероятности ЛГ у больных с симптомами заболевания на этапе скрининга предложено использовать показатель скорости потока на трикуспидальном клапане (табл. 2).

Доплерография позволяет измерить скорость кровотока в сердце, что, в свою очередь, дает возможность неинвазивно определить ДЛА [36]. По степени трикуспидальной регургитации можно расчетным путем определить величину систолического ДЛА с помощью модифицированного уравнения Бернулли:

$$\Delta P = 4V^2,$$

где ΔP – градиент давления через трехстворчатый клапан, V – скорость трикуспидальной регургитации (в м/с), при отсутствии обструкции выносящего тракта ПЖ и стеноза ЛА. Для подсчета систолического ДЛА методом определения градиента давления через трикуспидальный клапан к градиенту должно быть добавлено давление в ПП (ДПП). По современным рекомендациям, систолическое ДЛА определяют с учетом давления в нижней полой вене (НПВ) и ее коллабирования на вдохе. Исследование НПВ позволяет объективизировать явления застоя крови в большом круге кровообращения, а также косвенно оценить уровень систолического ДПП, т.е. центрального венозного давления. Исследование проводят из субкостального доступа, датчик устанавливают под мечевидным отростком и ориентируют в позиции длинной оси НПВ. Диаметр НПВ уменьшается на глубоком вдохе, когда отрицательное давление в грудной клетке ведет к увеличению наполнения ПЖ из системных вен. Диаметр НПВ и процент уменьшения диаметра во время вдоха коррелируют с ДПП. У здорового человека при нормальном ДПП, равном обычно 5 мм рт. ст., диаметр НПВ меньше 2,1 см и она спадается после глубокого вдоха более чем на 50%. При наличии правожелудочковой недостаточности, повышении конечно-диастолического давления в ПЖ и ДПП наблюдается затруднение притока крови к сердцу. Поэтому коллабирование НПВ во время вдоха существенно уменьшается, что является показателем застоя крови в венах большого круга кровообращения и свидетельствует о повышении ДПП. Дилатация НПВ более 2,1 см при нормальном респираторном коллапсе более 50% предполагает среднее увеличение ДПП (6–10 мм рт. ст.). Если респираторный коллапс менее 50%, ДПП составляет от 10 до 15 мм рт. ст. Дилатация НПВ без коллапса на вдохе предполагает значительное увеличение давления в ПП более 15 мм рт. ст.

Проведение чреспищеводной ЭхоКГ рекомендуется у больных с подозрением на наличие открытого овального окна или небольшого дефекта межпредсердной перегородки [35, 36].

Рекомендуется проведение ультразвукового исследования внутренних органов у всех больных ЛГ для исключения цирроза печени и/или портальной гипертензии [3]. Использование цветовой доплерографии позволяет дифференцировать пассивную портальную гипертензию вследствие правожелудочковой сердечной недостаточности или возникновения транспеченочного венозного градиента при циррозе печени.

Исключительное значение на современном этапе отводится верификации диагноза ХТЭЛГ, так как диагностический алгоритм довольно объемный и включает ряд методов имидж-диагностики (рис. 4).

Без сомнения, ключевое место отводится исследованию вентиляционно-перфузионного соотношения легких, КТ и МРТ-ангиографии. В результате ряда исследований показано, что нормальные значения соотношения вентиляции

к перфузии исключают наличие ХТЭЛГ, а отклонения в этих показателях указывают на высокую степень вероятности данного диагноза. Также отмечается, что в результатах оценки перфузии, в отличие от вентиляции, отклонения имеются практически у всех пациентов с ХТЭЛГ [37, 38]. Велико значение и прямой ангиографии сосудов легких как наиболее точного метода оценки поражения дистальных отделов ЛА.

При диагностике ЛГ нельзя забывать и об оценке функционального статуса. И одним из важнейших методов является Т6МХ. Дистанция в Т6МХ обратно коррелирует с ФК (ВОЗ). Тест обычно дополняется оценкой одышки по Боргу. Снижение насыщения кислородом артериальной крови более чем на 10% во время Т6МХ указывает на повышенный риск летальности. Дистанция в Т6МХ является первичной конечной точкой в большинстве многоцентровых исследований у больных ЛГ. Рекомендуется также проведение кардиопульмонального нагрузочного теста для оценки вентиляции и газообмена во время дозированной физической нагрузки (индекс пикового потребления кислорода, анаэробный порог) [39]. У больных ЛГ снижены величина анаэробного порога и пиковое потребление кислорода. Кардиопульмональный нагрузочный тест использовался в многоцентровых исследованиях. В настоящее время пиковое потребление кислорода и величина анаэробного порога рассматриваются в качестве предикторов неблагоприятного прогноза [40].

«Золотым стандартом» диагностики ЛГ по-прежнему остается катетеризация правых отделов сердца, что играет ключевую роль в подтверждении диагноза и определении тактики лечения [1, 11]. Во время проведения катетеризации правых отделов сердца определяются следующие параметры: ДПП, ДЛА (систолическое, диастолическое, среднее), давление заклинивания ЛА, сердечный выброс (методом термодилуции или методом Фика при наличии системно-легочных шунтов), артериальное давление, легочное и системное сосудистое сопротивление, насыщение кислородом артериальной (SaO_2) и венозной крови (SvO_2), а также крови из верхней полой вены при системно-легочных шунтах. Также проводятся острые фармакологические пробы у больных ИЛГ, наследуемой ЛАГ, ЛАГ, индуцированной приемом лекарств или токсинов, для определения потенциальной эффективности лечения антагонистами кальция. По современным отечественным и международным рекомендациям в качестве вазодилататора при проведении острых фармакологических проб используется ингаляционный оксид азота, а положительная вазодилатирующая реакция определяется при снижении среднего ДЛА более чем на 10 мм рт. ст., достижении абсолютной величины среднего ДЛА < 40 мм рт. ст. при увеличении или отсутствии динамики сердечного выброса [13].

В заключение необходимо отметить, что ЛГ на современном этапе относится к одному из сложнейших и трудно диагностируемых заболеваний. Диагностический алгоритм включает в себя множество различных лабораторных, инструментальных, а порой и кардиохирургических методов исследования. Однако только такой многогранный поиск позволяет точно верифицировать диагноз, определить группу ЛГ, оценить функциональный статус, а следовательно, правильно и своевременно назначить терапию.

Настоящая статья не поддерживается ни одной фармацевтической компанией. Конфликта интересов нет.

Литература/References

- Humbert M, Souza R, Galie N et al. Pulmonary arterial hypertension: bridging the present to the future. *Eur Respir Rev* 2012; 21: 126, 267–70.
- Galie N, Hoeper M, Torbicki A et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Soc-

- ciety (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2009; 30: 2493–537.
3. Kovacs G, Avian A, Olschewski A, Olschewski H. Zero reference level for right heart catheterization. *Eur Respir J* 2013; 42: 1586–94.
 4. Hoepfer MM, Huscher D, Ghofrani HA et al. Elderly patients diagnosed with idiopathic pulmonary arterial hypertension: results from the COMPERA registry. *Int J Cardiol* 2013; 168: 871–80.
 5. Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJV et al. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2007; 30: 104–9.
 6. Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M et al. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). *Circulation* 2010; 122: 164–72.
 7. Humbert M, Sitbon O, Yaici A et al. Survival in incident and prevalent cohort of patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2010; 36: 549–55.
 8. Trulock E, Edwards L, Taylor D et al. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twentieth Official Adult Lung and Heart-lung Transplant Report–2003. *J Heart Lung Transplant* 2003; 22: 625.
 9. Легочная гипертензия. Под ред. И.Е.Чазовой, Т.В.Мартынюк. М.: Практика, 2015; с. 55–103. / Legochnaia gipertenziia. Pod red. I.E.Chazovoi, T.V.Martyniuk. M.: Praktika, 2015; s. 55–103. [in Russian]
 10. Galie N, Hoepfer MM, Humbert M et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009; 34: 1219–63.
 11. Vachieri J-L, Gaine S. Challenges in the diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev* 2012; 21: 313–20.
 12. Simonneau G, Gatzolis G, Adatia I et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62 (Suppl. 25): D35–41.
 13. Badesch BD, Champion HC, Gomez-Sanchez MA et al. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: S55–S56.
 14. Soubrier F, Chung WK, Machado R et al. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62 (Suppl.): D13–D21.
 15. Eyries M, Montani D, Girerd B et al. EIF2AK4 mutations cause pulmonary veno-occlusive disease, a recessive form of pulmonary hypertension. *Nat Genet* 2014; 46: 65–9.
 16. D'Alto M, Mahadevan VS. Pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Eur Respir Rev* 2012; 21: 126, 328–37.
 17. Berman EB, Barst RJ. Eisenmenger's syndrome: current management. *Prog Cardiovasc Dis* 2002; 45: 129–38.
 18. Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *Chest* 1993; 104 (1): 236–50.
 19. Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1999; 431: 111–9.
 20. Lowe BS, Therrien J, Ionescu-Iltu R et al. Diagnosis of pulmonary hypertension in the congenital heart disease adult population impact on outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 538–46.
 21. McGoon MD. The assessment of pulmonary hypertension. *Clin Chest Med* 2001; 22: 493.
 22. Barst RJ, McGoon M, Torbicki A et al. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43 (Suppl. 12): 40S–47S.
 23. McLaughlin VV, McGoon MD. Pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2006; 114: 1417–31.
 24. Nickel N, Golpon H, Greer M et al. The prognostic impact of follow-up assessments in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2012; 39: 589–96.
 25. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Авдеев С.Н. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. *Евразийский кардиол. журн.* 2014; 4: 4–23. / Chazova I.E., Martyniuk T.V., Avdeev S.N. i dr. Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu legochnoi gipertenzii. *Evraziiskii kardiolog. zhurn.* 2014; 4: 4–23. [in Russian]
 26. Trip P, Nossent EJ, de Man FS et al. Severely reduced diffusion capacity in idiopathic pulmonary arterial hypertension: patient characteristics and treatment responses. *Eur Resp J* 2013; 42: 1575–85.
 27. Galie N, Humbert M, Vachieri JL et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). *Eur Respir J* 2015; 46 (4): 903–75.
 28. Чазова И.Е., Авдеев С.Н., Царева Н.А. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. *Терапевт. архив.* 2014; 9: 4–23. / Chazova I.E., Avdeev S.N., Tsareva N.A. i dr. Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu legochnoi gipertenzii. *Terapevt. arkhiv.* 2014; 9: 4–23. [in Russian]
 29. Naeije R, Vachieri JL, Yerly P, Vanderpool R. The transpulmonary pressure gradient for the diagnosis of pulmonary vascular disease. *Eur Respir J* 2013; 41: 217–23.
 30. Chaouat A, Bugnet AS, Kadaoui N et al. Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 189–94.
 31. Sajkov D, McEvoy RD, Cowie RJ et al. Felodipine improves pulmonary hemodynamics in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1993; 103: 1354–61.
 32. Salvaterra CG, Rubin LJ. Investigation and management of pulmonary hypertension in obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 1414–7.
 33. Shen Y, Wan C, Tian P et al. CT-base pulmonary artery measurement in the detection of pulmonary hypertension: a meta-analysis and systematic review. *Medicine (Baltimore)* 2014; 93: e256.
 34. Castaner E, Alguersuari A, Andreu M et al. Imaging findings in pulmonary vasculitis. *Semin Ultrasound CT MR* 2012; 33: 567–79.
 35. Fisher MR, Forfia PR, Chamara E et al. Accuracy of Doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 615–21.
 36. Mukerjee D, St George D, Knight C et al. Echocardiography and pulmonary function as screening tests for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Rheumatology* 2004; 43: 461–6.
 37. Мартынюк Т.В., Наконечников С.Н., Чазова И.Е. На пути оптимизации подходов к лечению хронической тромбоэмболической легочной гипертензии. *Consilium Medicum.* 2016; 18 (5): 53–8. / Martyniuk T.V., Nakonechnikov S.N., Chazova I.E. Na puti optimizatsii podkhodov k lecheniiu khronicheskoi tromboembolicheskoi legochnoi gipertenzii. *Sonsilium Medicum.* 2016; 18 (5): 53–8. [in Russian]
 38. Tunariu N, Gibbs SJR, Win Z et al. Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CT in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. *J Nucl Med* 2007; 48: 680–4.
 39. Oudiz RJ, Barst RJ, Hansen JE et al. Cardiopulmonary exercise testing and six-minute walk correlations in pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol* 2006; 97: 123–6.
 40. Ross RM. ATS/ACCP statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 1451.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Царева Наталья Анатольевна – канд. мед. наук, зав. лаб. интенсивной пульмонологии и дыхательной недостаточности ФГБУ «НИИ пульмонологии», доц. каф. пульмонологии ФДПО ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова». E-mail: n_tsareva@mail.ru

Нозокомиальная пневмония, связанная с искусственной вентиляцией легких: антибактериальная терапия короткими курсами

В.Б.Белобородов[✉], В.А.Синикин

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1
✉vb_beloborodov@mail.ru

Нозокомиальная пневмония, связанная с искусственной вентиляцией легких (НПивл), является наиболее частым видом инфекции у пациентов в критических состояниях, достоверно повышает риск летального исхода, часто вызвана резистентной флорой (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*) и требует значительных материальных затрат, связанных с применением антибиотиков. Опубликованы рекомендации, в которых определены основные вопросы, связанные с диагностикой, лечением и профилактикой НПивл. Широко обсуждаются разные аспекты антибактериальной терапии НПивл, что связано с появлением новых антимикробных препаратов, сложностью, многокомпонентностью, актуальностью проблемы на стыке фундаментальной и прикладной науки, этических, гуманитарных и клинических интересов.

Ключевые слова: нозокомиальная пневмония, резистентность, антибактериальная терапия, карбапенемы, эффективность и безопасность.

Для цитирования: Белобородов В.Б., Синикин В.А. Нозокомиальная пневмония, связанная с искусственной вентиляцией легких: антибактериальная терапия короткими курсами. Consilium Medicum. 2017; 19 (3): 73–78.

Review

Nosocomial pneumonia associated with artificial ventilation of the lungs: antibacterial therapy with short courses

V.B.Beloborodov[✉], V.A.Sinikin

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
✉vb_beloborodov@mail.ru

Abstract

Ventilator-associated pneumonia (VAP), is the most common infection in critically ill patients, significantly increases the risk of death, often caused by resistant flora (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*) and requires significant material costs associated with the use of antibiotics. Published guidelines that define the basic issues related to diagnosis, treatment and prevention VAP. Widely discussed various aspects of antibacterial therapy VAP that is associated with the emergence of new antimicrobial agents, complexity, urgency of the problem at the interface of fundamental and applied science, ethical, humanitarian, and clinical interests.

Key words: nosocomial pneumonia, resistance, antibacterial therapy, carbapenems, efficiency and safety.

For citation: Beloborodov V.B., Sinikin V.A. Nosocomial pneumonia associated with artificial ventilation of the lungs: antibacterial therapy with short courses. Consilium Medicum. 2017; 19 (3): 73–78.

Антибиотики и резистентность

Детерминанты резистентности к антибиотикам имелись в геноме бактерий миллионы лет назад [6, 7]. Метагеномный анализ ДНК из образцов, имеющих возраст более 30 тыс. лет, обнаружил коллекцию генов, кодирующих резистентность к β-лактамам, тетрациклинам и гликопептидам, близкую к генам бактерий – возбудителей нозокомиальных инфекций. Появление и распространение резистентных штаммов при антибактериальной терапии (АБТ) происходит в результате селекции небольшой их части, обладающей природной резистентностью и присутствующей в любой микробиоте. Именно при применении антибиотиков происходит реализация их преимуществ в резистентности перед чувствительной флорой. В отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) этот феномен связан не столько с количеством инфицированных локусов, сколько с количеством бактерий в микробиоте пищеварительного тракта. До начала АБТ в организме имеется огромное количество бактерий, что создает оптимальные условия для быстрой селекции резистентных микробов. Даже если бактерия не является возбудителем инфекции, она может легко передавать гены резистентности другим бактериям с помощью конъюгации (прямого обмена ДНК) или плазмид (внехромосомной генетической информа-

ции). Недавно было показано, что короткий курс имипенема у пациентов ОРИТ приводит к достоверному возрастанию носительства резистентных к имипенему грамотрицательных бактерий [8]. Риск появления таких бактерий возрастал в 5,9 раза у пациентов, получавших лечение имипенемом в течение 1–3 дней по сравнению с контролем и в 7,8 раза – при более продолжительном лечении. Эти данные указывают на существенное влияние на резистентность не только продолжительного, но и кратковременного назначения антибиотиков.

Имеется непосредственная связь между потреблением антибиотиков и выделением резистентной флоры при инфекциях у животных и человека [9–14]. Доказана селекция резистентных стрептококков полости рта при назначении здоровым лицам макролидов в течение 7 сут [15]. Селективное давление приводит к резистентности бактерий в результате изменения проницаемости микробной стенки, целенаправленного выведения – эффлюкса, нарушения цели связывания антибиотиков, распространения генов резистентности [16]. Многие антибиотики в очень низкой концентрации не способны убивать чувствительные бактерии, но вызывают образование биологически активных соединений кислорода, способных повреждать бактериальную ДНК, увеличивая генетическую вариабельность

микробов [17]. Способность к селекции резистентных штаммов *Pseudomonas aeruginosa* при применении антисегнойной антибиотиков достоверно установлена [18, 19]. Риск неэффективности эмпирического режима АБТ напрямую связан с вероятностью селекции резистентности в результате предшествующего применения антибиотиков. Этот фактор используют при стратификации групп пациентов с высокой вероятностью наличия резистентной флоры (например, *P. aeruginosa*) и разработке клинических рекомендаций по АБТ [3, 20].

Имеются описания вспышек инфекций, вызванных резистентными к карбапенемам бактериями, после применения разных классов антибиотиков. Установлена взаимосвязь между предшествующей антимикробной терапией и продукцией карбапенемаз у бактерий. При 4-летнем изучении 102 пациентов среди множества изученных показателей только предшествующая АБТ была связана с выделением резистентных к карбапенемам энтеробактерий [21]. В 26-месячном исследовании *Klebsiella pneumoniae* продуцентов β-лактамаз расширенного спектра, резистентных (96 штаммов) и чувствительных (55 штаммов) к карбапенемам, факторами появления резистентных штаммов были факт применения и продолжительность АБТ [22]. Применение комбинаций β-лактам/ингибитор β-лактамазы или фторхинолон/карбапенем также приводило к появлению возбудителей – продуцентов карбапенемаз. Эти данные согласуются с предшествующими о том, что нет определенного класса антибиотиков, который преимущественно приводит к продукции карбапенемаз. Гораздо чаще интенсивность и продолжительность применения антибиотиков является самым важным условием появления бактерий, способных к продукции карбапенемаз.

Стратификация пациентов и выбор антибиотиков

Вероятно, наиболее важной проблемой лечения инфекций, вызванных полирезистентными грамотрицательными возбудителями, является соблюдение баланса между эффективностью и экологичностью. Доказано, что задержка назначения антибиотика приводит к повышению летальности [23, 24]. Поэтому рекомендуется назначение терапии максимально широкого спектра для подавления всех вероятных возбудителей, результатом чего является коллатеральное повреждение – селекция резистентных бактерий [25].

На выбор антибиотика оказывают влияние три основных фактора: особенности пациента, факторы риска инфекции определенным возбудителем, тяжесть заболевания. Из демографических факторов обычно учитывают пожилой возраст, наличие нескольких сопутствующих заболеваний, определяющих сниженные резервные возможности и высокую летальность. Контакт с системой здравоохранения является важным фактором, влияющим на выбор антибиотиков широкого спектра, так как, например, предшествующая госпитализация повышает риск инфекции, вызванной резистентной флорой, приобретенной в госпитальных условиях. Инвазивные процедуры, даже проведенные в амбулаторных условиях, повышают вероятность колонизации полирезистентной флорой, которая является предрасполагающим фактором к инфекции, вызванной этим микробом. Локальные микробиологические данные имеют чрезвычайно важное значение в плане предсказания типа резистентности, который может иметь возбудитель нозокомиальной инфекции. Однако важно учитывать, что локальные данные чувствительности флоры могут различаться в разных отделениях одной и той же больницы. В условиях быстрого распространения резистентности необходимо помнить об актуальности информации: данные антибиотикограмм, полученных ранее, могут не отражать последних тенденций. Очень важной является информация о предшествующем применении анти-

биотиков, которая позволяет оценить риск элиминации нормальной флоры и вероятные механизмы резистентности. Не имеется однозначного толкования термина «недавняя АБТ», в большинстве случаев это обозначает предшествующие 90 дней.

Вторым по важности элементом стратификации пациентов при выборе АБТ является вероятный тип микроба, например, учет риска инфекции, вызванной *P. aeruginosa*, уже используется во многих клинических рекомендациях [4, 5, 20]. Из всех переменных, влияющих на стратификацию пациентов в категорию, которой необходим режим, активный против полирезистентных бактерий, тяжесть состояния может быть наиболее важной. Если тяжесть состояния увеличивается, во избежание стартовой ошибки режима требуется активность против большинства вероятных механизмов резистентности бактерий.

После обзора, доказывающего роль карбапенемов как препаратов выбора лечения инфекций, вызванных продуцентами β-лактамаз расширенного спектра (ESBL), этот класс антибиотиков рассматривается в качестве 1-й линии [26]. Суть этой рекомендации заключается в том, что продуценты ESBL часто оказываются резистентными к фторхинолонам и аминогликозидам, так как механизмы резистентности к этим классам антибиотиков часто переносятся той же самой плазмидой, которая несет генетические элементы, определяющие продукцию ESBL. Парадоксально, что карбапенемы, будучи β-лактамами, оказываются стабильными к гидролизу ESBL. Опубликован обзор 6 проспективных исследований пациентов с ангиогенными инфекциями, вызванными *Escherichia coli* – продуцентами ESBL [27]. Результаты показали, что амоксициллин/клавуланат и пиперацillin/тазобактам являются альтернативой карбапенемам в лечении пациентов с ангиогенными инфекциями, вызванными *E. coli* – продуцентами ESBL, только в том случае, если они активны *in vitro*. Однако вариабельность чувствительности продуцентов ESBL к комбинации β-лактам/ингибитор β-лактамаз ограничивает их применение в качестве эмпирической терапии тяжелых инфекций до получения данных антибиотикограммы. Кроме того, не доказана равная клиническая эффективность пиперациллина/тазобактама и карбапенемов, так как летальность к 14-м суткам оказалась выше в 1,9 раза у пациентов, получавших эмпирически пиперациллин/тазобактам [28]. В недавнем обзоре нашли подтверждение 3 клинические ситуации, при которых комбинация β-лактам/ингибитор β-лактамаз может заменить карбапенем в лечении инфекций, вызванных продуцентами ESBL: уроинфекции (в том числе с бактериемией); другие инфекции – при очень высоком уровне чувствительности *in vitro*; если возможна адекватная санация источника инфекции [29].

В ретроспективном исследовании мономикробной бактериемии, вызванной продуцентами ESBL, проведено сравнение цефепима, если он оказывался чувствительным *in vitro*, и карбапенема [30]. У пациентов, получавших цефепим, чаще выявлялась неэффективность лечения, при этом число выживших пациентов также было ниже. На основании этих наблюдений авторы делают вывод о меньшей эффективности цефепима в режиме эмпирической терапии по сравнению с карбапенемом в лечении бактериемии, вызванной штаммами, чувствительными к цефепиму и продукции ESBL.

Карбапенемы и их особенности

Карбапенемы обладают бактерицидной активностью против грамотрицательных бактерий – наиболее частых возбудителей нозокомиальной пневмонии, связанной с искусственной вентиляцией легких – НПивл (*P. aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, энтеробактерии – продуценты ESBL). Именно поэтому они рекомендуются для эмпирической терапии НПивл у пациентов, которым проводится

Таблица 1. In vitro активность имипенема, меропенема и дорипенема против 169 клинических штаммов *P. aeruginosa* – возбудителей первого эпизода НПивл [31]

Карбапенем	МПК, мг/л			%		
	Разброс показателей	50%*	90%	S**	I***	R****
Имипенем	0,25 →32	2	>32	61	2	36
Меропенем	0,032 →32	0,38	>32	65	13	22
Дорипенем	0,023 →32	0,25	8	70	15	15

* $p < 0,0001$. Friedman test для глобального сравнения трех карбапенемов и Wilcoxon test для сравнения: имипенема и меропенема, имипенема и дорипенема, меропенема и дорипенема; **количество в процентах имипенем-, меропенем- и дорипенем-чувствительных (S) штаммов, МПК=4, 2, 1 мг/л соответственно; ***количество в процентах имипенем-, меропенем- и дорипенем-промежуточно-чувствительных (I) штаммов, МПК=4–8, 2–8, 1–4 мг/л соответственно; ****количество в процентах имипенем-, меропенем- и дорипенем-резистентных (R) штаммов, МПК=8, 8, 4 мг/л соответственно.

Таблица 2. Результаты последующего наблюдения (28-е сутки) пациентов с НПивл, пролеченных антибиотиками в течение 8 и 15 сут [38]

Показатель	Количество/всего, %		Достоверность различий в группах (90% доверительный интервал)
	8 сут, количество	15 сут, количество	
Суперинфекция или рецидив НПивл, вызванный неферментирующими грамотрицательными микробами	26/64 (40,6)	16/63 (25,4)	15,2 (3,9–26,6)
Суперинфекция НПивл (новый возбудитель)	13/64 (20,3)	8/63 (12,7)	7,6 (1,1–14,2)
Рецидив НПивл (старый возбудитель)	21/64 (32,8)	12/63 (19,0)	13,8 (7,8–19,7)

продолжительная (более 5 сут) искусственная вентиляция легких (ИВЛ) или имеются факторы риска инфекции, вызванной полирезистентными возбудителями [3–5]. В 2014 г. были опубликованы результаты крупного сравнительного исследования карбапенемов для лечения НПивл, вызванной *P. aeruginosa* [31]. Минимальные подавляющие концентрации (МПК) дорипенема оказались самыми низкими, что подтвердило наиболее высокую природную активность среди изученных карбапенемов (табл. 1). При сравнении карбапенемов оказалось, что количество чувствительных штаммов к дорипенему было самым большим, а резистентных – самым низким. Рецидивы НПивл наблюдались: у 13 (41%) из 32 получавших имипенем, у 6 (25%) из 24 – меропенем и 7 (22%) из 32 – дорипенем ($p=0,15$). Погибли: 15 (47%) из 32 пациентов, получавших имипенем, 6 (25%) из 24 – меропенем и 7 (22%) из 32 – дорипенем ($p=0,07$). Независимыми факторами летального исхода были: наличие острого респираторного синдрома в начале НПивл, высокая оценка по шкале SOFA и необходимость продолжения ИВЛ на 7-е сутки лечения, инфекция, вызванная штаммом с изменившейся чувствительностью (чувствительность штамма в первом образце и появление промежуточной чувствительности или резистентности при втором посеве). Среди 16 штаммов, утративших чувствительность к имипенему, меропенем оставался активным против 1, а дорипенем – против 2. Однако ни один штамм, резистентный к меропенему или дорипенему, не демонстрировал чувствительности к имипенему. Таким образом, результаты проспективного обсервационного исследования показали, что активность карбапенемов против возбудителей НПивл *P. aeruginosa* убывает в следующем порядке: дорипенем, меропенем, имипенем. Около 40% возбудителей имели промежуточную чувствительность или были резистентными. Факторами, непосредственно связанными с резистентностью к карбапенемам, были: применение карбапенемов в предшествующие 15 дней и продолжительность ИВЛ. При оценке штаммов возбудителей рецидива НПивл было показано, что 64% из них были те же самые, что и возбудители первого эпизода, в 1/3 случаев НПивл была вызвана новым возбудителем. Резистентность к карбапенемам развивалась вне зависимости от примененного карбапенема (имипенем, меропенем, дорипенем).

Дорипенем является последним из вышедших в клиническую практику карбапенемов, по сравнению с дру-

гими карбапенемами он имеет наиболее высокую активность in vitro против *P. aeruginosa*, в меньшей степени способствует селекции резистентности в экспериментальных условиях [32–35]. При сравнении дорипенема и имипенема у пациентов с НПивл доказана равная эффективность, а в подгруппах более тяжелых (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II – APACHE II) и старших пациентов эффективность дорипенема была выше [36]. Эффективность дорипенема в дозе 500 мг оказалась не ниже препаратов сравнения в рандомизированных клинических исследованиях у пациентов с нозокомиальной пневмонией, включая НПивл, при продолжительности лечения 7–14 дней, основанной на динамике состояния пациентов и решении лечащих врачей [32, 33]. При проведении фармакокинетического/фармакодинамического моделирования, основанного на клинических данных, показано, что 4-часовая инфузия 1 г дорипенема позволяла достигать целевых концентраций (выше МПК) и поддерживать достаточную концентрацию (выше МПК) свободного антибиотика для подавления большинства грамотрицательных возбудителей (*P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp.), в отличие от дозы 500 мг [34, 35]. Эти данные послужили обоснованием для проведения сравнительного исследования дорипенема в дозе 1 г (4-часовая инфузия) через 8 ч в течение 7 дней и имипенема в дозе 1 г (1-часовая инфузия) через 8 ч в течение 10 дней для лечения «поздней» НПивл. Возможность применения 7-дневного курса лечения дорипенемом авторы обосновали результатами регистрационных исследований дорипенема у пациентов с нозокомиальной пневмонией и данными более ранней публикации о равной эффективности АБТ продолжительностью 8 и 15 сут при лечении НПивл [36–38].

Необходимо более подробно остановиться на дизайне и результатах указанных исследований. Сравнение дорипенема (500 мг 1-часовая инфузия через 8 ч) и пиперациллина/тазобактама (4,5 г 30-минутная инфузия через 6 ч) в течение 7–14 суток применялось для лечения нозокомиальной пневмонии у пациентов без ИВЛ или «ранней» НПивл (менее 5 суток ИВЛ), т.е. у других категорий пациентов по сравнению с указанными выше [37]. В другом исследовании проведено сравнение дорипенема (500 мг 4-часовая инфузия через 8 ч) и имипенема (500 мг 30-минутная инфузия через 6 ч или 1000 мг 60-минутная инфузия через 8 ч) в течение 7–14 дней у пациентов с «ранней»

или «поздней» НПивл, т.е. других режимов дозирования и с только частично соответствующей планируемому исследованию группой пациентов [36]. Таким образом, ни в одном из двух представленных исследований не предполагалось ограничиваться 7-суточной терапией дорипенемом, и по их результатам невозможно прогнозировать достаточность 7-суточной терапии. В третьем исследовании проведено сравнение 8- и 15-суточной терапии разными антибиотиками (исключая дорипенем) НПивл, и получены данные, частично представленные в табл. 2 [38]. В целом по результатам исследования нужно согласиться с авторами, что применение 8-суточного режима АБТ имеет право на существование, так как не было получено достоверных различий в летальности пациентов, получавших 8-суточный и 15-суточный режим АБТ. Однако возникновение рецидивов и новых эпизодов пневмонии более чем у 50% пациентов, пролеченных 8 сут, по сравнению с примерно 30% пациентов с 15-суточной АБТ заставляет более критично выделять группы пациентов, у которых сокращение продолжительности АБТ можно считать рациональным. Еще более печальная картина в отношении неферментирующей флоры, которая оказалась возбудителем НПивл у 2/3 исследованных пациентов. Хорошо известно, что эрадикация из дыхательных путей неферментирующих грамотрицательных бактерий, особенно *P. aeruginosa*, является непростой задачей, именно это обстоятельство создает опасность неэффективности АБТ и возникновения рецидивов – появления признаков пневмонии и выделение того же самого микроба с такой же или более высокой резистентностью. Взятые вместе результаты трех указанных исследований, на наш взгляд, не позволяют однозначно обосновать сокращение лечения до 7 сут.

Вопросы, требующие дальнейшего уточнения

Основной целью применения коротких курсов АБТ при лечении НПивл является снижение вероятности побочных событий, связанных с применением антибиотиков, и профилактика роста резистентности. У пациентов с подтвержденной микробиологически НПивл 7-дневный курс дорипенема приводил к снижению эффективности лечения (недостоверно) и повышению летальности (недостоверно) по сравнению с 10-суточным применением имипенема [39]. При проведении математического моделирования был получен статистически достоверный более высокий риск 28-суточной летальности у пациентов, получивших более короткий курс лечения НПивл, вызванной *P. aeruginosa*. Это наблюдалось, несмотря на оптимизацию фармакокинетических показателей с помощью продленной инфузии антибиотика [40, 41].

Эти данные отличались от полученных ранее о безопасности и эффективности коротких курсов АБТ НПивл. Важность выбора подходящего антибиотика для стартовой АБТ НПивл уже была показана ранее [42]. Тогда же было показано, что укорочение АБТ ($8,6 \pm 5,1$ и $14,8 \pm 8,1$ дня, $p < 0,001$) не сопровождалось возникновением рецидивов инфекции. В последующем исследовании было показано, что включение клинического фармаколога в группу исследователей позволило за счет исключения пациентов с подозрением на наличие НПивл еще больше сократить продолжительность лечения ($6,0 \pm 4,9$ и $8,0 \pm 5,6$ дня, $p = 0,001$) [43]. Не было различий по вторичным результатам лечения (рецидив НПивл, госпитальная летальность, продолжительность лечения в стационаре). Однако нужно отметить, что в этом исследовании число пациентов с НПивл, вызванной неферментирующими грамотрицательными возбудителями, было незначительным, а показатели госпитальной летальности в обеих группах – достаточно высокими (32,0 и 37,1%, $p = 0,357$). В нескольких исследованиях для ограничения продолжительности АБТ НПивл с успехом

использовали оценку по шкале CPIS или уровню прокальцитонина в плазме крови [44–46].

Во многих исследованиях имеются указания на то, что короткие курсы АБТ НПивл в определенных обстоятельствах могут не иметь преимуществ, особенно при инфекциях, вызванных неферментирующей флорой. В ретроспективном исследовании 154 пациентов с НПивл, вызванной неферментирующей флорой, были 27 пациентов, пролеченных в течение 3–8 ($6,4 \pm 0,3$) сут, и 127 – получавших АБ большее число дней ($17,1 \pm 0,7$ дня). Достоверных различий получено не было, но имелась тенденция к более высокой летальности (22 и 14%, $p = 0,38$) у пациентов, получавших короткие курсы лечения [47]. Другие исследователи для успешного лечения инфекций, вызванных резистентной грамотрицательной флорой, рекомендовали АБТ продолжительностью 10–14 дней. Это обосновывалось высокой вероятностью неадекватного режима эмпирической терапии, необходимостью его коррекции на 2–3-и сутки лечения после получения микробиологических данных и соответствующего увеличения продолжительности лечения [48, 49].

Еще одним важным условием эффективности АБТ является обоснованное дозирование антибиотиков, что особенно актуально для пациентов в критических состояниях [50, 51]. Неправильное дозирование антибиотиков (цефтобипрол, тигециклин) приводило к статистически достоверному возрастанию неэффективности и летальности по сравнению с правильно дозированными препаратами сравнения. В двух метаанализах было показано, что продленная инфузия β -лактамов антибиотиков приводит к тем же клиническим результатам, что и такая же или более высокая доза при обычном введении [52, 53]. При исследовании соотношения концентрации дорипенема в жидкости, омывающей дыхательный эпителий, и плазме у здоровых добровольцев были получены такие же результаты, как и в отношении других карбапенемов. Было доказано, что преимущество имеет доза 1 г, а не 500 мг, вводимая с помощью 4-часовой инфузии. Однако необходимо подчеркнуть, что это заключение было сделано на основании исследования, проведенного у здоровых лиц [54].

Популяционный анализ показателей фармакокинетики дорипенема был сделан на основании клинических данных пациентов с НПивл [39]. Была доказана высокая вероятность достижения основных фармакокинетических показателей, включая пациентов с клиренсом креатинина выше нормального, приводящего к более быстрому выведению β -лактамов антибиотиков. Не было выявлено связи между клиническим исходом и уровнем МПК возбудителей внутри этой популяции. Уровень дорипенема в плазме исследовали на 2–3-й день лечения, когда взаимосвязи между применением антибиотика и исходом были наиболее определенными по сравнению с исследованиями в конечных точках лечения. Обнаружено, что в группах, получавших дорипенем 7 сут и имипенем – 10 сут, клиническая эффективность и летальность не изменялись с возрастанием МПК (снижения чувствительности *in vitro*) возбудителей, что указывало на другие причины различий в прогнозируемых исходах. Среднее распределение оценки по CPIS в первые 7 сут лечения было одинаковым и становилось ниже в группе получавших дорипенем после его отмены. Это является указанием на то, что продолжительность АБТ, а не свойства антибиотика, оказывала определяющее влияние на исход.

Другим важным фактором снижения эффективности лечения может быть недостижение целевых концентраций антибиотика при 4-часовой инфузии по сравнению с обычным введением карбапенемов [55, 56]. Растянутая во времени инфузия разовой дозы антибиотика в условиях возрастания объема распределения и ускоренного выведения антибиотика у пациентов в критических состояниях

может привести к снижению клиренса микробов и негативно влиянию на результат лечения. В обзоре фармакокинетики β -лактамов антибиотиков у пациентов в критических состояниях показано, что период полувыведения β -лактамов и время превышения МПК оказались плохо прогнозируемыми, особенно у пациентов с нормальной функцией почек [57]. В двух исследованиях было показано, что высокий уровень клиренса креатинина у пациентов в критических состояниях может указывать на высокую вероятность субтерапевтической концентрации β -лактамов [58, 59]. Одной из мер профилактики этой проблемы является применение нагрузочной дозы дорипенема, способствующей повышению концентрации препарата и достижению фармакокинетических целей даже в условиях высокого клиренса [57, 59]. Наиболее надежным перспективным выходом из данной ситуации является проведение индивидуального лекарственного мониторинга и коррекции дозы на основании реальной концентрации антибиотика в крови на начальном этапе АБТ.

Заключение

Оптимизация применения антибиотиков может осуществляться несколькими методами: правильным выбором подходящего антибиотика, своевременным введением, правильной дозировкой с учетом особенностей распределения в условиях критических состояний, высокой активностью против вероятного возбудителя, преодолением основных механизмов резистентности и многими другими. Все эти факторы необходимо учитывать при назначении антибиотиков. Однако другая сторона этой проблемы – индивидуальная и экологическая безопасность АБТ – требует разумного сокращения продолжительности АБТ. Современные данные клинических исследований остаются недостаточными для создания рекомендаций по продолжительности лечения разных инфекций, вызванных резистентной флорой. Тем не менее любая попытка обоснованного сокращения продолжительности АБТ должна приветствоваться, но при этом быть клинически обоснованной.

Литература/References

- Kollef MH: Ventilator-associated pneumonia. A multivariate analysis. *JAMA* 1993; 270: 1965–70.
- Vincent JL, Rello J, Marshall et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA* 2009; 302: 2323–9.
- American Thoracic Society Infectious Diseases Society of America: Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 388–416.
- Rotstein C, Evans G, Born A et al. Clinical practice guidelines for hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia in adults. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2008; 19: 19–53.
- Авдеев С.Н., Белобородов В.Б., Белоцерковский Б.З. и др. Нозокомиальная пневмония у взрослых (Национальные рекомендации). Под ред. А.Г.Чучалина, Б.Р.Гельфанда. *Клин. микробиология и антимикроб. химиотерапия*. 2009; 11 (2): 100–38. / Avdeev S.N., Beloborodov V.B., Belotserkovskii B.Z. i dr. Nozokomialnaia pnevmonia u vzroslykh (Natsionalnyye rekomendatsii). Pod red. A.G.Chuchalina, B.R.Gelfanda. *Klin. mikrobiologiya i antimikrob. khimioterapiya*. 2009; 11 (2): 100–38. [in Russian]
- Barlow M, Hall BG. Phylogenetic analysis shows that the OXA beta-lactamase genes have been on plasmids for millions of years. *J Mol Evol* 2002; 55: 314–21.
- D'Costa VM, King CE, Kalan L et al. Antibiotic resistance is ancient. *Nature* 2011; 477:457–61.
- Armand-Lefevre L, Angebault C, Barbier F et al. Emergence of imipenem-resistant Gram-negative bacilli in intestinal flora of intensive care patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57: 1488–95.
- Bell BG, Schellevis F, Stobbering E et al. A systematic review and meta-analysis of the effects of antibiotic consumption on antibiotic resistance. *BMC Infect Dis* 2014; 14: 13.
- Meyer E, Gastmeier P, Deja M, Schwab F. Antibiotic consumption and resistance: data from Europe and Germany. *Int J Med Microbiol* 2013; 303: 388–95.
- Goossens H. Antibiotic consumption and link to resistance. *Clin Microbiol Infect* 2009; 15 (Suppl. 3): 12–5.
- Goossens H, Ferech M, Vander SR, Elseviers M. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet* 2005; 365: 579–87.
- Laxminarayan R, Duse A, Wattal C et al. Antibiotic resistance – the need for global solutions. *Lancet Infect Dis* 2013; 13: 1057–98.
- Garcia-Migura L, Hendriksen RS, Fraile L, Aarestrup FM. Antimicrobial resistance of zoonotic and commensal bacteria in Europe: the missing link between consumption and resistance in veterinary medicine. *Vet Microbiol* 2014; 170: 1–9.
- Malhotra-Kumar S, Lammens C, Coenen S et al. Effect of azithromycin and clarithromycin therapy on pharyngeal carriage of macrolide-resistant streptococci in healthy volunteers: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2007; 369: 482–90.
- Livermore DM. Bacterial resistance: origins, epidemiology, and impact. *Clin Infect Dis* 2003; 36: S11–23.
- Rodriguez-Rojas A, Rodriguez-Beltran J, Couce A, Blazquez J. Antibiotics and antibiotic resistance: a bitter fight against evolution. *Int J Med Microbiol* 2013; 303: 293–7.
- Paramythiotou E, Lucet JC, Timsit JF et al. Acquisition of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in patients in intensive care units: role of antibiotics with antipseudomonal activity. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 670–7.
- Carmeli Y, Lidji SK, Shabtai E et al. The effects of group 1 versus group 2 carbapenems on imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: an ecological study. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2011; 70: 367–72.
- Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS et al. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 133–64.
- Patel N, Harrington S, Dihmess A et al. Clinical epidemiology of carbapenem-intermediate or -resistant Enterobacteriaceae. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66: 1600–8.
- Kritsotakis EI, Tsioutis C, Roubelaki M et al. Antibiotic use and the risk of carbapenem-resistant extended-spectrum- β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* infection in hospitalized patients: results of a double case-control study. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66: 1383–91.
- Kumar A, Haery C, Paladugu B et al. The duration of hypotension before the initiation of antibiotic treatment is a critical determinant of survival in a murine model of *Escherichia coli* septic shock: association with serum lactate and inflammatory cytokine levels. *J Infect Dis* 2006; 193: 251–8.
- Ferrer R, Martin-Loeches I, Phillips G et al. Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: results from a guideline-based performance improvement program. *Crit Care Med* 2014; 42: 1749–55.
- Paterson DL. "Collateral damage" from cephalosporin or quinolone antibiotic therapy. *Clin Infect Dis* 2004; 38 (Suppl. 4): S341–5.
- Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update. *Clin Microbiol Rev* 2005; 18: 657–86.
- Rodriguez-Bano J, Navarro MD, Retamar P et al. Beta-Lactam/beta-lactam inhibitor combinations for the treatment of bacteremia due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*: a post hoc analysis of prospective cohorts. *Clin Infect Dis* 2012; 54: 167–74.
- Tamma PD, Han JH, Rock C et al. Carbapenem therapy is associated with improved survival compared with piperacillin-tazobactam for patients with extended-spectrum beta-lactamase bacteremia. *Clin Infect Dis* 2015; 60: 1319–25.
- Harris PN, Tambyah PA, Paterson DL. Beta-lactam and beta-lactamase inhibitor combinations in the treatment of extended-spectrum beta-lactamase producing Enterobacteriaceae: time for a reappraisal in the era of few antibiotic options? *Lancet Infect Dis* 2015; 15: 475–85.
- Lee NY, Lee CC, Huang WH et al. Cefepime therapy for monomicrobial bacteremia caused by cefepime-susceptible extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: MIC matters. *Clin Infect Dis* 2013; 56: 488–95.
- Luyt CE, Aubry A, Lu Q et al. Imipenem, Meropenem, or Doripenem To Treat Patients with *Pseudomonas aeruginosa* Ventilator-Associated Pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58 (3): 1372–80.
- Jones RN, Huynh HK, Biedenbach DJ. Activities of doripenem (S-4661) against drug-resistant clinical pathogens. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 3136–40.
- Jones RN, Sader HS, Fritsche TR. Comparative activity of doripenem and three other carbapenems tested against Gram-negative bacilli with various beta-lactamase resistance mechanisms. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2005; 52: 71–4.
- Sakyo S, Tomita H, Tanimoto K et al. Potency of carbapenems for the prevention of carbapenem-resistant mutants of *Pseudomonas aeruginosa*: the high potency of a new carbapenem doripenem. *J Antibiot (Tokyo)* 2006; 59: 220–8.
- Mushtaq S, Ge Y, Livermore DM. Doripenem versus *Pseudomonas aeruginosa* in vitro: activity against characterized isolates, mutants, and transconjugants and resistance selection potential. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 3086–92.
- Chastre J, Wunderink R, Prokocimer P et al. Efficacy and safety of intravenous infusion of doripenem versus imipenem in ventilator-associated pneumonia: a multicenter, randomized study. *Crit Care Med* 2008; 36: 1089–96.

37. Réa-Neto A, Niederman M, Lobo SM et al. Efficacy and safety of doripenem versus piperacillin/tazobactam in nosocomial pneumonia: a randomized, open-label, multicenter study. *Curr Med Res Opin* 2008; 24: 2113–26.
38. Chastre J, Wolff M, Fagon JY et al. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *JAMA* 2003; 290: 2588–98.
39. Kollef M, Chastre J, Clavel M et al. A randomized trial of 7-day doripenem versus 10-day imipenem-cilastatin for ventilator-associated pneumonia. *Crit Care* 2012; 16: R218.
40. Drusano GL, Lodise TP, Melnick D et al. Meropenem penetration into epithelial lining fluid in mice and humans and delineation of exposure targets. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55: 3406–12.
41. Crandon JL, Ariano RE, Zelenitsky SA et al. Optimization of meropenem dosage in the critically ill population based on renal function. *Intensive Care Med* 2011; 37: 632–8.
42. Ibrahim EH, Ward S, Sherman G et al. Experience with a clinical guideline for the treatment of ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2001; 29: 1109–15.
43. Micek ST, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. A randomized controlled trial of an antibiotic discontinuation policy for clinically suspected ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2004; 125: 1791–9.
44. Singh N, Rogers P, Atwood CW et al. Short-course empiric antibiotic therapy for patients with pulmonary infiltrates in the intensive care unit. A proposed solution for indiscriminate antibiotic prescription. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 505–11.
45. Bouadma L, Luyt CE, Tubach F et al. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 375: 463–74.
46. Stolz D, Smyrniotis N, Eggimann P et al. Procalcitonin for reduced antibiotic exposure in ventilator-associated pneumonia: a randomised study. *Eur Respir J* 2009; 34: 1364–75.
47. Hedrick TL, McElearney ST, Smith RL et al. Duration of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia caused by non-fermentative gram-negative bacilli. *Surg Infect* 2007; 8: 589–97.
48. Kollef KE, Schramm GE, Wills AR et al. Predictors of 30-day mortality and hospital costs in patients with ventilator-associated pneumonia attributed to potentially antibiotic-resistant gram-negative bacteria. *Chest* 2008; 134: 281–7.
49. Florescu DF, Qiu F, McCartan MA et al. What is the efficacy and safety of colistin for the treatment of ventilator-associated pneumonia? A systematic review and meta-regression. *Clin Infect Dis* 2012; 54: 670–80.
50. Freire AT, Melnyk V, Kim MJ et al. Comparison of tigecycline with imipenem/cilastatin for the treatment of hospital-acquired pneumonia. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2010; 68: 140–51.
51. Neuner E, Ritchie D, Micek S. New antibiotics for healthcare associated pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med* 2009; 30: 92–101.
52. Tamma PD, Putcha N, Suh YD et al. Does prolonged β -lactam infusions improve clinical outcomes compared to intermittent infusions? A meta-analysis and systematic review of randomized, controlled trials. *BMC Infect Dis* 2011; 11: 181.
53. Roberts J, Webb S, Paterson D et al. A systematic review on clinical benefits of continuous administration of beta-lactam antibiotics. *Crit Care Med* 2009; 37: 2071–8.
54. Justo J, Gotfried MH, Deyo K et al. Doripenem intrapulmonary pharmacokinetics in healthy adult subjects. Proceedings of the 51st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 17-20 September 2011, Chicago, Illinois.
55. Roberts JA, Kirkpatrick CM, Roberts MS et al. Meropenem dosing in critically ill patients with sepsis and without renal dysfunction: intermittent bolus versus continuous administration? Monte Carlo dosing simulations and subcutaneous tissue distribution. *J Antimicrob Chemother* 2009; 64: 142–50.
56. Bulitta JB, Landersdorfer CB, Forrest A et al. Relevance of pharmacokinetic and pharmacodynamic modelling to clinical care of critically ill patients. *Curr Pharm Biotechnol* 2011; 12: 2044–61.
57. Goncalves-Pereira J, Povoas P. Antibiotics in critically ill patients- a systematic review of the pharmacokinetics of beta-lactams. *Crit Care* 2011; 15: R206.
58. Udy A, Roberts J, Lipman J. Implications of augmented renal clearance in critically ill patients. *Nat Rev Nephrol* 2011; 7: 539–43.
59. Udy AA, Varghese JM, Altukroni M et al. Subtherapeutic initial β -lactam concentrations in select critically ill patients. Association between augmented renal clearance and low trough drug concentrations. *Chest* 2012; 142: 30–9.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Белобородов Владимир Борисович – д-р мед. наук, проф. каф. инфекционных болезней ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: vb_beloborodov@mail.ru

Синикин Владимир Александрович – аспирант каф. инфекционных болезней ФГБОУ ДПО РМАНПО

Актуальные аспекты диагностики бронхиальной астмы на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи

Д.И.Трухан[✉], Н.В.Багишева

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России. 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12
[✉]dmitry_trukhan@mail.ru

Бронхиальная астма является одним из распространенных хронических заболеваний. В статье рассмотрены роль и место врача первого контакта (терапевта и врача общей практики) в диагностике бронхиальной астмы. Приведенный клинический пример демонстрирует сложности диагностики бронхиальной астмы легкой степени тяжести в сочетании с аллергическим ринитом на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи, а также важность назначения комплексной терапии всех имеющихся состояний аллергического генеза (бронхиальная астма + аллергический ринит) для достижения положительного результата.

Ключевые слова: терапевт, врач общей практики, бронхиальная астма, аллергический ринит, диагностика, лечение.

Для цитирования: Трухан Д.И., Багишева Н.В. Актуальные аспекты диагностики бронхиальной астмы на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи. Consilium Medicum. 2017; 19 (3): 80–85.

Case reports

Actual aspects of bronchial asthma diagnostics at the stage of primary health care assistance

D.I.Trukhan[✉], N.V.Bagisheva

Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 644099, Russian Federation, Omsk, ul. Lenina, d. 12
[✉]dmitry_trukhan@mail.ru

Abstract

Bronchial asthma is a common chronic diseases. The article considers the role and place of the doctor of first contact (physicians and general practitioners) in the diagnosis and treatment of bronchial asthma. The given clinical example demonstrates the complexity of diagnosing bronchial asthma of mild severity combined with allergic rhinitis at the stage of primary health care, as well as the importance of prescribing complex therapy for all available allergic conditions (bronchial asthma + allergic rhinitis) to achieve a positive result.

Key words: therapist, general practitioner, bronchial asthma, allergic rhinitis, diagnosis, treatment.

For citation: Trukhan D.I., Bagisheva N.V. Actual aspects of bronchial asthma diagnostics at the stage of primary health care assistance. Consilium Medicum. 2017; 19 (3): 80–85.

Бронхиальная астма (БА) относится к числу распространенных хронических заболеваний. Основным международным документом по проблеме БА является руководство «Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы» (Global Initiative for Asthma – GINA), разработанное в начале 1990-х годов международными экспертами из 48 стран мира и регулярно обновляющееся.

На сегодняшний день, по мнению экспертов, в мире число больных БА составляет свыше 300 млн человек, или более 5% взрослого населения в мире [1]. В нашей стране, по данным недавнего эпидемиологического исследования, распространенность БА среди взрослых составляет 6,9% [2], а среди детей и подростков – около 10% [3].

В настоящее время БА рассматривается как гетерогенное заболевание, характеризующееся хроническим воспалением дыхательных путей, наличием респираторных симптомов, таких как свистящие хрипы, одышка, заложенность в груди и кашель, которые варьируют по времени и интенсивности и проявляются вместе с вариабельной обструкцией дыхательных путей [1, 4].

БА относится к полиэтиологическим заболеваниям. В развитии БА играют роль внутренние (обуславливающие предрасположенность пациента к развитию болезни) и внешние (вызывающие развитие БА у предрасположенных пациентов или приводящие к обострению болезни) факторы риска.

Внутренние факторы (или врожденные характеристики организма) включают генетическую предрасположенность к развитию БА/аллергической сенсибилизации (в том чис-

ле атопии) и бронхиальной гиперреактивности, пол и возраст, ожирение [4].

Под атопией понимается наследственная предрасположенность к аллергическим заболеваниям. Понятие «атопия» не является синонимом атопического заболевания, поскольку она может реализоваться в заболевание (в детском или в зрелом возрасте), а может и не привести к его развитию. Классическими примерами реализации атопии в атопическое заболевание являются аллергический ринит (АР), атопический дерматит, поллиноз, БА. При наличии у одного из родителей атопического заболевания у ребенка атопия переходит в атопическое заболевание в 20% случаев, а при наличии атопических заболеваний у обоих родителей – в 40–50% случаев.

Атопия – важнейший фенотип БА, который определяется как предрасположенность к развитию иммуноглобулин E (IgE)-опосредованного ответа на воздействие распространенных аллергенов окружающей среды и верифицируется в клинических и эпидемиологических исследованиях тремя методами: высоким уровнем IgE сыворотки крови, эозинофилией крови и кожными аллергопробами.

АР – заболевание, характеризующееся наличием иммунологически обусловленного (чаще всего IgE-зависимого) воспаления слизистой оболочки носа, вызванного причинно-значимым аллергеном, и клинически проявляющееся ежедневно в течение не менее 1 ч 2 и более симптомами: обильной ринореей, затруднением носового дыхания, зудом в полости носа, повторяющимся чиханьем и нередко аносмией [5].

АР страдают более 20% всего взрослого населения развитых стран, но его удельный вес зависит от экологиче-

ских и климато-географических условий. Во многих исследованиях показано, что до 30–40% взрослых пациентов с АР страдают БА, а до 70% детей с АР впоследствии заболевают БА, и около 80% больных atopической БА имеют сопутствующий АР [6–12].

В соответствии с согласительным документом Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии ARIA (Allergic rhinitis and its impact on asthma – Аллергический ринит и его влияние на астму) принята концепция «Единая дыхательная система, единое заболевание» [13]. АР и БА имеют тесную доказанную взаимосвязь, одним из ключевых факторов которой является гиперреактивность слизистых оболочек носа и бронхов [14].

Бронхиальная гиперреактивность проявляется чрезмерной реакцией бронхов (бронхоспазм) в ответ на воздействие специфических (аллергенов) и неспецифических раздражителей (биологически активных веществ – гистамина и ацетилхолина, аэрополлютантов, физической нагрузки).

В раннем детском и подростковом возрасте БА чаще наблюдается у мальчиков. Во взрослой популяции соотношение мужчины/женщины, страдающие БА, составляет 1:1,5–1:2 и даже может достигать 1:3 [5]. БА также чаще отмечается у лиц, страдающих ожирением с индексом массы тела более 30 кг/м² [1, 4].

К внешним (этиологическим или причинным) факторам или факторам окружающей среды относятся домашние аллергены или аллергены помещений (клещей домашней пыли, тараканов, грибов, домашних животных); внешние аллергены (пыльца растений, грибы); инфекционные агенты (преимущественно вирусные); профессиональные сенсибилизирующие агенты; аэрополлютанты (внешние – озон, диоксиды серы и азота, продукты сгорания дизельного топлива и др.; внутри жилища – табачный дым при активном/пассивном курении); особенности диеты: повышенное потребление продуктов высокой степени обработки, увеличенное поступление омега-6 полиненасыщенной жирной кислоты и сниженное – антиоксидантов (в виде фруктов и овощей) и омега-3 полиненасыщенной жирной кислоты – в составе жирных сортов рыбы.

Аллергены и профессиональные сенсибилизирующие агенты рассматриваются как ведущие причины развития БА, поскольку они могут первоначально сенсибилизировать дыхательные пути и провоцировать начало БА, а в дальнейшем поддерживать развитие заболевания, вызывая появление астматических приступов [15].

Современная концепция патогенеза БА определяет, что в основе развития болезни лежит хронический воспалительный процесс в бронхиальной стенке, приводящий в ответ на воздействие причинных факторов к спазму, отеку слизистой, гиперсекреции слизи и бронхиальной обструкции. В формировании воспалительного процесса в дыхательных путях у больных БА участвуют разные клетки, выделяющие большое количество биологически активных веществ (более 100 провоспалительных медиаторов), вызывающих развитие и персистенцию воспаления.

Результатом острого и хронического аллергического воспаления в дыхательных путях являются структурные и функциональные нарушения, приводящие к развитию таких патологических синдромов, как гиперреактивность бронхов, бронхokonстрикция, экссудация плазмы (отек), гиперсекреция слизи, активация чувствительных нервов и в конечном итоге ремоделирование бронхов [16].

Гетерогенность БА проявляется разными фенотипами заболевания, многие из которых возможно выделить в обычной клинической практике [4].

Аллергическая БА является наиболее легко распознаваемым фенотипом, который чаще начинается в детстве, тесно связан с наличием других аллергических заболеваний (АР, atopический дерматит, пищевая аллергия) у пациента или родственников. Для этого фенотипа типично эозинофиль-

ное воспаление дыхательных путей. Пациенты с фенотипом аллергической БА обычно хорошо отвечают на терапию ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС).

Неаллергическая БА встречается у взрослых, не связана с аллергией. Характер воспаления дыхательных путей у больных с данным фенотипом может быть эозинофильным, нейтрофильным, смешанным или малогранулоцитарным. В зависимости от типа воспаления пациенты с неаллергической астмой могут не реагировать на терапию ИГКС.

БА с поздним дебютом также развивается впервые уже во взрослом возрасте у некоторых пациентов, особенно женщин. Эти пациенты часто не имеют аллергии и, как правило, требуют более высоких доз ИГКС или являются относительно рефрактерными к ГКС-терапии.

БА с фиксированной обструкцией дыхательных путей развивается у пациентов с длительным анамнезом БА. Для этого фенотипа характерна фиксированная обструкция дыхательных путей, которая формируется в результате ремоделирования бронхиальной стенки.

БА у больных с ожирением – пациенты с ожирением и БА часто имеют выраженные респираторные симптомы, не связанные с эозинофильным воспалением.

Определение фенотипических особенностей заболевания в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению бронхиальной астмы [4] является требованием времени, так как персонализированная медицина на основании подбора пациентов (выделение субпопуляций/кластеров/фенотипов БА) может предложить набор диагностических тестов и при подтверждении предполагаемого фенотипа – таргетную терапию и направленные методы профилактики.

Диагноз БА является сугубо клиническим и устанавливается на основании жалоб и анамнестических данных пациента, клинико-функционального обследования с подтверждением обструкции воздухоносных путей и ее обратимости (кожные тесты с аллергенами и/или определение специфического IgE в сыворотке крови) и исключения других заболеваний. Важнейшим фактором диагностики является тщательный сбор анамнеза, который укажет на причины возникновения, продолжительность клинических проявлений и разрешение симптомов, наличие аллергических реакций у пациента и его кровных родственников, причинно-следственные особенности возникновения признаков болезни и ее обострений [4].

На сегодняшний день на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи у врача первого контакта (врача общей практики и врача-терапевта) имеются все соответствующие компетенции и диагностические возможности для постановки диагноза БА.

Вместе с тем, несмотря на кажущуюся простоту, диагностика БА на уровне врача первого контакта представляет определенные сложности, что наглядно демонстрирует наличие у пациентов таких диагнозов, как «хронический бронхит с астматическим компонентом» или «хронический астматический бронхит».

БА является достаточно вариабельным по своим клиническим проявлениям и течению заболеванием. Диагностика БА обычно не вызывает затруднений при наличии у пациента четко очерченных приступов удушья (эпизодической одышки), как правило, сопровождающихся свистящими хрипами.

В тех ситуациях, когда в клинической картине типичный приступ удушья отсутствует или нечетко очерчен, основной причиной гиподиагностики БА в практике врача первого контакта является незнание или недооценка возможных клинических эквивалентов приступа, к которым относятся:

- чувство сдавливания или заложенности в грудной клетке;
- свистящие хрипы в грудной клетке, часто слышимые на расстоянии, приступообразные, с усилением на выдохе и купирующиеся под воздействием бронхолитиков;

- непродуктивный кашель (непостоянный симптом, особенно у детей);
- выделение мокроты (обычно скудное).

Необходимо учитывать, что наиболее типичное время возникновения симптомов БА – ночь или раннее утро. Целесообразно отметить рецидивирующий характер эпизодов и часто стереотипность факторов, провоцирующих приступы (аллергены, раздражители, физическая нагрузка, холодный воздух, прием ацетилсалициловой кислоты или β -адреноблокаторов, вирусная инфекция, и т.д.).

В анамнезе пациента часто присутствуют указания на наследственную предрасположенность (наличие БА или других аллергических заболеваний у родственников). Кроме этого, и у самого пациента могут быть сопутствующие аллергические заболевания – рецидивирующая крапивница, АР, атопический дерматит, аллергический конъюнктивит и ринит, отек Квинке.

При объективном обследовании при аускультации часто выслушиваются сухие свистящие хрипы. Однако аускультативные феномены, как и признаки бронхиальной обструкции, часто непостоянны.

При лабораторных исследованиях у пациентов может отмечаться эозинофилия (количество эозинофилов более 4% от общего количества лейкоцитов).

Аллергологическое обследование, которое целесообразно проводить вне фазы обострения болезни, показано большинству больных БА. У многих больных БА имеет место повышение общего IgE, но этот тест недостаточен информативен, поскольку уровень общего IgE, так же как и эозинофилия, часто повышается при паразитарных заболеваниях желудочно-кишечного тракта.

Основным в диагностике БА является оценка функции внешнего дыхания (ФВД). Исследование ФВД, в особенности выявление обратимости ее нарушений, обеспечивает точную оценку обструкции дыхательных путей. Наиболее широкое признание для использования получили два идентичных показателя:

- объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁);
- пиковая скорость выдоха (ПСВ).

Должные значения показателей ОФВ₁ и ПСВ определены по результатам популяционных исследований с учетом пола, возраста и роста пациента. По ним можно судить, являются ли полученные результаты нормальными или нет.

Измерение ОФВ₁ проводится с использованием спирометра путем выполнения маневра форсированного выдоха. ПСВ измеряется пикфлоуметром и также является важным средством в диагностике и контроле лечения БА. Пикфлоуметры удобны для ежедневного мониторинга в амбулаторных условиях. Пикфлоуметрию целесообразно проводить 2 раза в сутки: утром сразу после подъема и спустя 12 ч – вечером.

Проведение мониторинга ПСВ целесообразно для определенной категории больных и может быть полезно в следующих ситуациях:

- подтверждение диагноза БА;
- улучшение контроля БА, особенно у пациентов, плохо ощущающих симптомы заболевания;
- выявление факторов окружающей среды (включая профессиональные), которые способствуют появлению симптомов БА.

Однократные измерения «скоростных» показателей не имеют большого значения для диагностики БА, поскольку ОФВ₁ и ПСВ могут быть нормальными в межприступный период или стабильно сниженными в стадию необратимых морфологических изменений (ремоделирования) легочной ткани при присоединении хронической обструктивной болезни легких. Имеет значение вариабельность «скоростных» показателей, что свидетельствует об обратимости бронхиальной обструкции.

Для больных БА характерны:

- суточные колебания «скоростных» показателей на 20% и более («скоростные» показатели измеряют утром и вечером, разница между ними, выраженная в процентах, и составляет вариабельность «скоростных показателей»);
- положительный бронходилатационный тест, когда прирост показателей после ингаляции бронхолитика (β_2 -агониста короткого действия) составляет 12% или 200 мл и более.

Термины «вариабельность» и «обратимость» используются для характеристики изменений симптомов, сопровождающихся изменениями выраженности бронхиальной обструкции, которые происходят спонтанно или в ответ на терапию. Термин «вариабельность» обозначает колебания выраженности симптомов и показателей ФВД в течение определенного времени. Установление вариабельности симптомов и показателей ФВД является важным компонентом диагностики БА. Термин «обратимость» обычно используется для обозначения быстрого увеличения ОФВ₁ или ПСВ, выявляемое через несколько минут после применения бронхолитика быстрого действия, или более медленное улучшение показателей ФВД, развивающееся через некоторое время (дни, недели) после назначения адекватной базисной терапии, например ИГКС.

Таким образом, к основным [1] диагностическим критериям БА относятся:

- классический приступ удушья, который купируется бронхолитиками;
- эквиваленты приступа удушья (чувство сдавления или заложенности в грудной клетке, сухой приступообразный кашель), которые купируются бронхолитиками;
- связь появления симптомов с воздействием триггеров;
- отягощенный аллергологический и семейный анамнез;
- вариабельность «скоростных» показателей – ОФВ₁ и ПСВ;
- эозинофилия крови и мокроты;
- повышение уровня общего IgE и специфических IgE;
- положительные аллергологические пробы.

Вместе с тем при отсутствии клинического выраженного приступа удушья и наличии сопутствующей патологии (например, АР) с соответствующей клинической симптоматикой, которая может выступать на первый план в клинической картине, в первичной диагностике БА могут возникнуть определенные сложности [17–21].

Пациенты с АР часто предъявляют жалобы на заложенность носа, чиханье, обильное отделяемое, зуд в полости носа. Часть пациентов в большей степени беспокоят ринорея (водянистый секрет) и чиханье; в ночное время состояние у этой категории больных может улучшаться. В других случаях на первый план выходит выраженная заложенность носа, при этом отмечается вязкий, тягучий назальный секрет, и в ночное время состояние может ухудшаться; а при длительном течении заболевания возникает аносмия [5, 11].

У пациентов с АР часто присутствует как назальная, так и бронхиальная гиперреактивность (усиленный ответ на неспецифические раздражители, проявляющееся в виде обострения АР при контакте со средствами бытовой химии, резкими запахами, табачным дымом, холодным воздухом, при смехе, плаче, физической нагрузке, изменении положения тела и др.).

При сочетании АР с другими аллергическими заболеваниями (БА, атопический дерматит, аллергический конъюнктивит, аллергическая крапивница) часто сопутствующие заболевания протекают длительно, без постоянной и выраженной симптоматики, и потому не являются столь беспокоящими пациента, как АР.

Приведем клиническое наблюдение.

Пациентка К., 38 лет, обратилась к пульмонологу с жалобами на заложенность носа, приступообразный сухой каш-

Показатели	Должные величины, л	Измеренные величины, л	Процент от должного
ОФV ₁	2,65	2,06	78
Жизненная емкость легких	2,44	2,1	86

шель, затруднение дыхания (в предутренние часы и при физических нагрузках) преимущественно на выдохе, общую слабость, потливость, снижение обоняния.

Из данных анамнеза заболевания: 5 лет работала воспитателем в детском саду, в настоящее время учитель начальных классов. В течение 10 лет отмечает частые простудные заболевания (4–6 раз в год), после которых длительное время сохраняется сухой кашель по 2–3 мес. В течение этого же времени насморк в августе, тогда же однократно – слезотечение. Пять лет назад перенесла внебольничную правостороннюю пневмонию, лечилась в стационаре антибактериальными препаратами, была зафиксирована аллергическая реакция на амоксициллин/клавуланат по типу крапивницы. Последние 2 года приступы кашля сопровождаются одышкой, иногда со свистящими хрипами в грудной клетке.

Последний эпизод острой респираторно-вирусной инфекции 3 мес назад, лечилась амбулаторно участковым врачом-терапевтом: с диагнозом «обострение хронического бронхита» получала отхаркивающие препараты, антибиотика без значительного улучшения (сухой кашель сохранялся). Пациентка проходила дважды спирографию, показатели ОФV₁ 80–90% от должного, ОФV₁/форсированная жизненная емкость легких (индекс Тиффно) – 98–100%, даже в период кашля. Последний месяц отмечает появление одышки экспираторного характера, во время приступов кашля сухие свистящие хрипы (слышимые самой пациенткой), затруднение носового дыхания, была направлена к оториноларингологу, взят мазок из носа на риноцитогамму (60% нейтрофилов, эозинофилии не выявили), лечилась у оториноларинголога с диагнозом «острый ринит», без улучшения.

После посещения цирка (с ребенком) отметила появление насморка, слезотечения, усилился кашель, самостоятельно обратилась к пульмонологу.

Из данных анамнеза жизни: в детстве росла и развивалась соответственно возрасту, перенесла ветряную оспу. Туберкулез, вирусный гепатит отрицает. Наследственный анамнез: у бабушки по линии матери БА. Аллергологический анамнез: при контакте с пыльцой отмечает слезотечение, насморк. Не курит. Сопутствующих заболеваний нет.

При объективном осмотре: состояние удовлетворительное, питание достаточное, кожный покров чистый, цвета загара, умеренной влажности; периферические лимфоузлы не увеличены. Грудная клетка правильной формы, перкуторно – звук легочный. Частота дыхательных движений (ЧДД) 18 в минуту. В легких дыхание жесткое, масса сухих разнокалиберных хрипов, при форсировании на выдохе свистящие хрипы, в нижних отделах – шум трения плевры. Границы сердца не расширены. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Частота сердечных сокращений – 76 в минуту. Артериальное давление 120/80 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень, селезенка не пальпируются. Периферических отеков нет. Стул, диурез в норме.

Данные лабораторных и инструментальных обследований

Клинический анализ крови: гемоглобин – 139 г/л; эритроциты $4,5 \times 10^{12}$ /л; лейкоциты – $7,3 \times 10^9$ /л; лейкоцитарная формула: палочкоядерные – 2%; сегментоядерные – 58%; эозинофилы – 6%; лимфоциты – 28%; моноциты – 6%; скорость оседания эритроцитов – 20 мм/ч; цветовой показатель 0,93.

Анализ мокроты: слизистая, белесоватого цвета. Консистенция клейкая. Альвеолярные клетки 4-7-18; лейкоциты

30–35; нейтрофилы – 40%; эозинофилы – 60%; эпителий цилиндрический – 4–6 в поле зрения; эпителий плоский – 2–5 в поле зрения; микобактерии туберкулеза не обнаружены; кристаллы Шарко–Лейдена обнаружены.

Комплексный анализ кала на паразитов – отрицательный.

Пульсоксиметрия (сатурация кислорода SpO₂)=86%. Электрокардиография: синусовый ритм 82 в минуту, частичная блокада правой ножки пучка Гиса, признаки перегрузки правого предсердия.

Данные исследования ФВД (спирография) представлены в таблице.

Заключение: при исследовании ФВД выявлены незначительные нарушения по обструктивному типу.

Спирография – бронходилатационный тест. При пробе с 4 дозами (400 мкг) сальбутамола получен прирост +30%, абсолютное значение 520 мл.

На мультиспиральной компьютерной томографии при исследовании органов грудной полости по стандартной методике с обеих сторон очаговых и инфильтративных изменений не определяется. На верхушках, больше справа, определяются плевральные наслоения. Корни легких структурны, легочные артерии не расширены, просветы крупных бронхов деформированы, стенки их утолщены с участками кальцинации. Структуры средостения дифференцируются. Дополнительных образований в проекции средостения не определяется. Лимфатические узлы средостения не превышают в размерах 1,0 см, количество их не увеличено. Сосудистые структуры средостения без особенностей. Диафрагма обычно расположена. Жидкость в плевральных полостях не выявлена. Заключение: компьютерная томография – картина хронического бронхита.

При исследовании крови общий IgE=1035 мЕ/мл (N 0–200 мЕ/мл).

Кровь на респираторную панель – отрицательно.

На основании полученных данных пульмонологом пациентке выставлен диагноз: БА, смешанный вариант (аллергический, физического усилия, инфекционно-зависимый), средней степени тяжести, впервые выявленная, неконтролируемое течение, обострение легкой степени. Дыхательная недостаточность I стадии. Аллергический риноконъюнктивит. Поливалентная сенсibilизация (по анамнезу).

Назначено лечение, в качестве базисной терапии БА средней степени тяжести – рекомендованы ИГКС в сочетании с длительными действующими β₂-агонистами: сальметерол/флутиказон 25/250 по 2 дозы 2 раза в день (дозированный аэрозольный ингалятор Серетид).

На приеме повторно через 1 мес отмечает улучшение самочувствия, кашель, одышка не беспокоят, однако сохраняется затруднение носового дыхания, периодически насморк, что создает дискомфорт в повседневной жизни и снижает качество жизни. В легких на фоне жесткого дыхания хрипов не выслушивается. ЧДД 16 в минуту. Пульсоксиметрия 98%. При проведении спирографии – ОФV₁ составил 96% от должного. Дополнительно пациентке был рекомендован прием интраназального ГКС флутиказона пропионата 50 мкг (Фликсоназе®) по 1 впрыскиванию в каждый носовой ход 2 раза в день (200 мкг/сут).

Интраназальные ГКС оказывают мощное противоаллергическое и противовоспалительное действие. Молекулярные механизмы, лежащие в основе противовоспалительного и противоаллергического эффектов интраназальных ГКС, приводят к уменьшению количества тучных клеток, эозинофилов, Т-лимфоцитов, клеток Лангерганса в слизи-

стой оболочке носа. В результате сокращается количество медиаторов аллергии, снижается синтез простагландинов и лейкотриенов, уменьшаются проницаемость сосудов, секреция слизи, снижается чувствительность рецепторов слизистой оболочки, подавляется ее специфическая и неспецифическая гиперреактивность. Это приводит к редуцированию клинических проявлений ринита – нормализуется носовое дыхание, уменьшаются ринорея, зуд, приступы чиханья [22, 23].

Интраназальные ГКС нового поколения, к которым относится флутиказона пропионат, имеют минимальную биодоступность и практически лишены системных побочных эффектов. Клиническая эффективность этих препаратов обусловлена высокой аффинностью к кортикостероидным рецепторам [24, 25].

Через 2 нед при повторном посещении пациентка отметила улучшение носового дыхания, ринореи за прошедшее время не отмечала, рекомендовано уменьшение дозы флутиказона пропионата – 50 мкг по 1 впрыскиванию 1 раз в день (100 мкг/сут).

Через 6 мес регулярной терапии отмечается стабильное состояние пациентки, жалоб со стороны верхних и нижних дыхательных путей не предъявляет, на ограничение физической активности не указывает.

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует пример несвоевременной постановки диагноза и неадекватной терапии БА. Детальный анализ анамнеза позволяет выявить, что у данной пациентки уже 10 лет назад имелись ранние признаки БА. Правильный диагноз не был установлен в течение более чем 10 лет. Все эти признаки, выявляемые клинически, свидетельствовали в пользу наличия бронхообструктивного синдрома, который впоследствии при усугублении течения был доказан и с помощью спирографии.

При наличии сочетания АР и БА необходимо проводить адекватную терапию в соответствии со степенью тяжести каждого заболевания, что улучшает прогноз аллергических заболеваний респираторного тракта. Данная клиническая ситуация показывает, что только комплексная терапия, назначенная в соответствии со стандартами лечения БА и сопутствующего АР, привела к улучшению и стабилизации состояния пациентки.

Приведенный клинический пример подчеркивает сложность диагностики БА легкой степени тяжести в сочетании с АР в первичном звене здравоохранения на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи, а также важность назначения комплексной терапии всех имеющихся состояний аллергического генеза (БА+АР) для достижения положительного результата терапии.

Литература/References

- Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Revised 2016. URL: www.ginasthma.com.
- 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 профилактики». 4-е изд. М., 2012. / *Natsional'naiia programma "Bronkhial'naia astma u detei. Strategia lecheniia i profilaktika"*. 4-e izd. M., 2012. [in Russian]
- Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы. 2016. www.pulmonology.ru / *Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu bronkhial'noi astmy*. 2016. www.pulmonology.ru [in Russian]
- Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению аллергического ринита. 2013. www.pulmonology.ru / *Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu allergicheskogo rinita*. 2013. www.pulmonology.ru [in Russian]
- Полевая О.А., Сторожаков Г.И. Аллергический ринит и бронхиальная астма: современные подходы к терапии и их влияние на частоту госпитализаций. *Практ. пульмонология*. 2006;4: 44–6. / *Polevaia O.A., Storozhakov G.I. Allergicheskii rinit i bronkhial'naia astma: sovremennye podkhody k terapii i ikh vliianie na chastotu gosпитализatsii. Prakt. pul'monologiya*. 2006;4: 44–6. [in Russian]
- Багишева Н.В., Смурьгина Е.А., Дубровская И.И. и др. Аллергический ринит как фактор риска развития бронхиальной астмы. Новые технологии в оториноларингологии. М., 2014; с. 149–55. / *Bagisheva N.V., Smurygina E.A., Dubrovskaiia I.I. i dr. Allergicheskii rinit kak faktor riska razvitiia bronkhial'noi astmy. Novye tekhnologii v otorinolaringologii*. M., 2014; s. 149–55. [in Russian]
- Иванова Н.А., Машукова Н.Г., Ревякина В.А. Аллергический ринит и бронхиальная астма как коморбидные состояния. *Педиатрия. Consilium Medicum (Прил.)*. 2013; 4: 41–4. / *Ivanova N.A., Mashukova N.G., Reviakina V.A. Allergicheskii rinit i bronkhial'naia astma kak komorbidnye sostoiianiia. Peditriia. Consilium Medicum (Pril.)*. 2013; 4: 41–4. [in Russian]
- Трухан Д.И., Викторова И.А. Болезни органов дыхания. СПб.: СпецЛит, 2013. / *Trukhan D.I., Viktorova I.A. Bolezni organov dykhaniia*. SPb.: SpetsLit, 2013. [in Russian]
- Иванова Н.А. Коморбидность аллергического ринита и бронхиальной астмы у детей. *Мед. совет*. 2014; 6: 54–8. / *Ivanova N.A. Komorbidnost' allergicheskogo rinita i bronkhial'noi astmy u detei. Med. sovet*. 2014; 6: 54–8. [in Russian]
- Ненасева Н.М. Бронхиальная астма и сопутствующие заболевания: в фокусе аллергический ринит. *Практ. пульмонология*. 2014; 1: 2–9. / *Nenasheva N.M. Bronkhial'naia astma i soputstvuiushchie zabolevaniia: v fokuse allergicheskii rinit. Prakt. pul'monologiya*. 2014; 1: 2–9. [in Russian]
- Гуртова М.Н., Прокопьев Н.Я., Колунин Е.Т. и др. Причины возникновения, клиника и лечение аллергического ринита и бронхиальной астмы (краткий обзор иностранной литературы). *Международ. журн. прикладных и фундаментальных исследований*. 2016; 10 (1): 29–37. / *Gurtovaia M.N., Prokop'ev N.Ia., Kolunin E.T. i dr. Prichiny vozniknoveniia, klinika i lechenie allergicheskogo rinita i bronkhial'noi astmy (kratkii obzor inostrannoii literatury). Mezhdunar. zhurn. prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniia*. 2016; 10 (1): 29–37. [in Russian]
- Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 147–334.
- Тихонова Р.З., Файзуллина Р.М. Гиперреактивность бронхиального дерева у детей с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом. *Доктор.Ру*. 2015; 7: 15–8. / *Tikhonova R.Z., Faizullina R.M. Giperreaktivnost' bronkhial'nogo dereva u detei s bronkhial'noi astmoi i allergicheskim rinitom. Doktor.Ru*. 2015; 7: 15–8. [in Russian]
- Клинические рекомендации. Пульмонология. Под ред. А.Г.Чучалина. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2009. / *Klinicheskie rekomendatsii. Pul'monologiya. Pod red. A.G.Chuchalina. M.: GEOTAR-MED, 2009.* [in Russian]
- Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (GINA). Пересмотр 2011 г. Пер. с англ. М.: Российское респираторное общество, 2012. / *Global'naia strategiya lecheniia i profilaktiki bronkhial'noi astmy (GINA). Peresmotr 2011 g. Per. s angl. M.: Rossiiskoe respiratornoe obshchestvo, 2012.* [in Russian]
- Багишева Н.В. Факторы риска и дебют бронхиальной астмы в аспектеранней диагностике на амбулаторном этапе. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Омск: Омская государственная медицинская академия, 2004. / *Bagisheva N.V. Faktory riska i debiut bronkhial'noi astmy v aspekterannei diagnostike na ambulatornom etape. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Omsk: Omskaia gosudarstvennaia meditsinskaia akademiia, 2004.* [in Russian]
- Овсянников Н.В., Багишева Н.В., Сердюк Л.В. и др. Оценка уровня контроля бронхиальной астмы в практике участкового терапевта. *Пульмонология*. 2007; 1: 100–6. / *Ovsiannikov N.V., Bagisheva N.V., Serdiuk L.V. i dr. Otsenka urovnia kontroliia bronkhial'noi astmy v praktike uchastkovogo terapevta. Pul'monologiya*. 2007; 1: 100–6. [in Russian]
- Багишева Н.В. Проблема диагностики заболеваний, связанных с бронхиальной обструкцией. *Сиб. мед. журн.* 2009; 8: 91–4. / *Bagisheva N.V. Problema diagnostiki zabolevaniia, sviazannykh s bronkhial'noi obstruktsiei. Sib. med. zhurn.* 2009; 8: 91–4. [in Russian]
- Трухан Д.И., Тарасова Л.В., Багишева Н.В. Роль и место врача общей практики в диагностике и лечении бронхиальной астмы. *Справ. врача общей практики*. 2013; 7: 4–12. / *Trukhan D.I., Tarasova L.V., Bagisheva N.V. Rol' i mesto vracha obshchei praktiki v diagnostike i lechenii bronkhial'noi astmy. Sprav. vracha obshchei praktiki*. 2013; 7: 4–12. [in Russian]
- Трухан Д.И., Филимонов С.Н. Дифференциальный диагноз основных пульмонологических синдромов и симптомов. Новокузнецк: Полиграфист, 2016. / *Trukhan D.I., Filimonov S.N. Differentsial'nyi diagnoz osnovnykh pul'monologicheskikh sindromov i simptomov. Novokuznetsk: Poligrafist, 2016.* [in Russian]
- Нестерова К.И., Багишева Н.В., Нестеров И.А. Применение назальных глюкокортикостероидов в терапии аллергического ринита (клинико-экономическая оценка). *Трудный пациент*. 2007; 15 (16): 26–8. / *Nesterova K.I., Bagisheva N.V., Nesterov I.A. Primenenie nazal'nykh glukokortikosteroidov v terapii allergicheskogo rinita (kliniko-ekonomicheskaiia otsenka). Trudnyi patsient*. 2007; 15 (16): 26–8. [in Russian]
- Горячкина Л.А., Ненасева Н.М. Взаимосвязь ринита и астмы: терапевтическая значимость интраназальных кортикостероидов. *Рос. аллергол. журн.* 2009; 1: 60–6. / *Goriachkina L.A., Nenasheva N.M. Vzaimosviaz' rinita i astmy: terapevcheskaiia znachimost' intranazal'nykh kortikosteroidov. Ros. allergol. zhurn.* 2009; 1: 60–6. [in Russian]
- Ильина Н.И., Козлов В.С., Павлова К.С. и др. Опыт применения флутиказона пропионата у пациентов с аллергическим ринитом в России. *Болезни органов дыхания. Consilium Medicum (Прил.)*. 2008; 1: 58–61. / *Ilnina N.I., Kozlov V.S., Pavlova K.S. i dr. Opyt primeneniia flutikazona propionata u patsientov s allergicheskim rinitom v Rossii. Bolezni organov dykhaniia. Consilium Medicum (Pril.)*. 2008; 1: 58–61. [in Russian]
- Нестерова К.И., Багишева Н.В., Нестеров И.А. Сравнительная характеристика побочного действия современных топических назальных кортикостероидов. *Рос. аллергол. журн.* 2009; S3: 450–1. / *Nesterova K.I., Bagisheva N.V., Nesterov I.A. Sravnitel'naiia kharakteristika pobochnogo deistviia sovremennykh topicheskikh nazal'nykh kortikosteroidov. Ros. allergol. zhurn.* 2009; S3: 450–1. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Трухан Дмитрий Иванович – д-р мед. наук, доц., проф. каф. внутренних болезней и поликлинической терапии ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru
Багишева Наталья Викторовна – канд. мед. наук, ассистент каф. внутренних болезней и поликлинической терапии ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: ppi100@mail.ru

Новый оригинальный антигистаминный препарат биластин в лечении аллергического ринита

А.А.Кривопалов[✉], О.И.Коноплев, С.В.Шервашидзе, В.А.Шаталов

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

[✉]krivopalov@list.ru

Аллергический ринит – одно из наиболее широко распространенных заболеваний человека, связанное с серьезными ограничениями как в физических, психологических, так и социальных аспектах жизни, являющееся причиной снижения качества жизни. Препаратами 1-го выбора у пациентов с симптомами сезонного и круглогодичного аллергического ринита, как интермиттирующего, так и персистирующего течения, являются антигистаминные препараты II поколения, обладающие высоким сродством к H₁-рецепторам. В статье представлен обзор нового представителя указанной группы лекарственных средств – препарата Никсар® (биластин).

Ключевые слова: аллергический ринит, риноконъюнктивит, антигистаминные препараты, биластин.

Для цитирования: Кривопалов А.А., Коноплев О.И., Шервашидзе С.В., Шаталов В.А. Новый оригинальный антигистаминный препарат биластин в лечении аллергического ринита. Consilium Medicum. 2017; 19 (3): 87–90.

Original research

Bilastine is a new antihistamine using in the treatment of allergic rhinitis

А.А.Кривопалов[✉], О.И.Коноплев, С.В.Шервашидзе, В.А.Шаталов

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

[✉]krivopalov@list.ru

Abstract

Allergic rhinitis is one of the most common human diseases associated with severe restrictions on physical, psychological and social aspects of life and is the cause of the reduction in quality of life. The drug of first choice in patients with symptoms of seasonal and year-round allergic rhinitis, associated as well with intermittent and persistent currents is the second-generation antihistamines having a higher affinity for H₁-receptors. The article deals with the overview of new drug among the second-generation antihistamines – bilastine (Nixar®).

Key words: allergic rhinitis, rhinoconjunctivitis, antihistamines, bilastine.

For citation: Krivopalov A.A., Konoplev O.I., Shervashidze S.V., Shatalov V.A. Bilastine is a new antihistamine using in the treatment of allergic rhinitis. Consilium Medicum. 2017; 19 (3): 87–90.

Аллергический ринит (АР), независимо от тяжести его проявлений, – это первичное хроническое воспалительное заболевание, в основе которого лежит каскад патологических процессов, вызванных попаданием на слизистую оболочку причинных аллергенов. В основе этого заболевания лежит IgE-обусловленная реакция слизистой оболочки полости носа, возникающая после контакта с аллергеном и проявляющаяся ринореей, заложенностью носа, приступами чиханья, жжением в полости носа, слезотечением. Актуальность данной проблемы связана еще и с тем, что АР может провоцировать развитие других заболеваний дыхательных путей и уха. АР часто сопровождается симптомами конъюнктивита: зуд глаз, слезотечение, ощущение песка в глазах [1, 2]. АР – это самое распространенное атопическое заболевание, поражающее от 20 до 40 млн человек в США ежегодно, включая 10–30% взрослых и более 40% детей [3].

Фармакотерапия АР включает антигистаминные препараты, глюкокортикостероиды (ГКС), стабилизаторы мембран тучных клеток, сосудосуживающие лекарственные средства (ЛС). В определенных ситуациях могут использоваться М-холиноблокаторы и антилейкотриеновые ЛС. В связи с явно выраженной сезонностью цветения всех растений, продуцирующих аэроаллергены в нашей стране, национальные клинические рекомендации по лечению АР считают деление на сезонную и круглогодичную формы более удобным для документации и соответствующим международным классификациям болезней. Традиционно выбор лечения зависит от тяжести (легкая, среднетяжелая или тяжелая), варианта течения (интермиттирующий или

персистирующий, сезонный или круглогодичный), сопутствующей патологии и предпочтений врача [4].

Как известно, основными этиологическими факторами АР являются аллергены, которые содержатся во вдыхаемом воздухе. Можно выделить следующие основные группы аллергенов: аэроаллергены внешней среды (пыльца растений), аэроаллергены жилищ (клещей домашней пыли, животных, насекомых, домашних растений, плесени), профессиональные аллергены.

Главными участниками аллергического воспаления, которое развивается в слизистой носа в результате взаимодействия аллергена со специфическими IgE-антителами, являются тучные клетки, эозинофилы, лимфоциты, эпителиальные и эндотелиальные клетки. Участие этих клеток определяет раннюю, а затем и позднюю фазы аллергического ответа [5].

В раннюю фазу АР аллергенспецифические IgE-антитела, фиксируемые на высокоаффинных рецепторах к ним, расположенных на тучных клетках, приводят к дегрануляции последних и высвобождению медиаторов воспаления (гистамина, триптазы, кининов, лейкотриенов, простагландина D₂). Действие именно этих медиаторов на нейрорецепторы и сосуды слизистой оболочки полости носа вызывает симптомы ринита. Поздняя фаза аллергического ответа характеризуется вторичным повышением медиаторов воспаления, а также увеличением количества эозинофилов и базофилов в собственном слое слизистой оболочки полости носа.

Клиническая картина при АР хорошо известна и включает четыре основных симптома: жжение и/или зуд в носу,

Симптомы заболевания	Биохимические медиаторы	Функциональные нарушения
Чувство щекотания в носу, зуд	Гистамин, простагландины	Повышенная сухость, гиперемия слизистой оболочки
Чиханье	Гистамин, лейкотриены	Раздражение нервных окончаний
Заложенность носа, изменение тембра голоса	Гистамин, лейкотриены, брадикинин, фактор активации тромбоцитов	Отек слизистой носа, повышенная проницаемость сосудов
Ринорея	Гистамин, лейкотриены	Гиперсекреция слизистых желез

приступообразное чиханье, выделения из носа, заложенность носа. Рассмотрим медиаторы, образующиеся при АР, возможные симптомы и функциональные нарушения в табл. 1 [5].

Как мы видим в табл. 1, чрезвычайно важную роль в развитии симптомов АР играет *гистамин* – физиологический регулятор тканевого и метаболического гомеостаза и одна из наиболее изученных молекул в медицине. Основными депо гистамина в тканях являются тучные клетки, в крови – базофилы. Гистамин участвует в сложном бинаправленном взаимодействии между цитокинами и воспалительными клетками или их предшественниками, способствует миграции клеток в область воспаления, стимулирует лимфоцитарную активность, регулирует работу эозинофилов, нейтрофилов и тучных клеток и непосредственно участвует в генерации основных аллергических симптомов, таких как насморк, чиханье, заложенность носа, кожный зуд, крапивница. Он является ключевым медиатором при всех клинических симптомах аллергии, активизирующим клеточные поверхностные специфические рецепторы. В настоящее время известно 4 типа гистаминовых рецепторов, но действие гистамина на слизистую оболочку полости носа преимущественно обусловлено его контактом с рецепторами 1-го типа (H_1) [6–9].

Препаратами 1-го выбора у пациентов с симптомами сезонного и круглогодичного АР, как интермиттирующего, так и персистирующего течения, являются антигистаминные препараты II поколения, обладающие высоким сродством к H_1 -рецепторам.

Новейшим представителем этой группы ЛС является Никсар® (биластин), оригинальный неседативный антигистаминный препарат II поколения, недавно появившийся на рынке, который был разработан для лечения аллергического риноконъюнктивита и крапивницы. Никсар® (биластин) обладает высоким сродством к H_1 -гистаминовым рецепторам, оказывает быстрый и пролонгированный эффект. Он не взаимодействует с системой цитохрома P450 и не претерпевает значительного метаболизма в организме человека, что обуславливает очень низкий потенциал лекарственных взаимодействий, а также не требует коррекции дозы при почечной недостаточности. Так как Никсар® (биластин) не метаболизируется в организме и экскретируется в основном в неизменном виде, то при печеночной недостаточности повышение его системной биодоступности выше безопасного уровня маловероятно. Никсар® продемонстрировал такую же эффективность, как цетиризин и дезлоратадин, у пациентов с сезонным АР. Он также продемонстрировал значительную эффективность (сходную с таковой для цетиризина) и безопасность для долгосрочной терапии круглогодичного АР. Никсар® продемонстрировал такую же эффективность, как и левоцетиризин, у пациентов с хронической идиопатической крапивницей и может с безопасностью использоваться в дозах до 80 мг/сут однократно (в 4 раза больше среднетерапевтической дозы). Доза в 4 раза выше стандартной является приемлемым видом терапии крапивницы 2-й линии по международным рекомендациям. В большинстве случаев Никсар® обладает хорошей переносимостью; как в стандартной, так и в супратерапевтической дозе он обладает менее выраженным седативным потенциалом по

Таблица 2. Процент связывания (среднее) с H_1 -рецепторами в головном мозге после перорального приема антигистаминных препаратов по данным позитронно-эмиссионной томографии [15].

	Доза, мг	Среднее значение связывания с H_1 -рецепторами по данным позитронно-эмиссионной томографии, %
Биластин	20	-3,92
Фексофенадин	120	-0,1
Эбастин	10	9,9–14,4
Терфенадин	60	12,1–17,2
Азеластин	1	20,3
Цетиризин	20	26,0
d-Хлорфенирамин	1	40,4
Гидроксизин	25	53,95
d-Хлорфенирамин	2	60,4–76,8
d-Хлорфенирамин	5	85,5

сравнению с другими антигистаминными препаратами II поколения, а также не обладает кардиотоксическим эффектом [10–12].

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, проводимом в Европе, Аргентине и Южной Африке, сравнивалась эффективность препарата Никсар® (биластин), по сравнению с цетиризином и плацебо, в течение 4 нед у 651 пациента с круглогодичным АР. В открытой фазе дополнительного лечения 513 пациентов получали Никсар® (биластин) в дозе 20 мг в течение 12 мес, что является самым длительным исследованием антигистаминного препарата на настоящий момент. Статистически значимых отличий между группами с 1-го по 28-й день исследования не выявлено. Несмотря на это, наблюдался регионзависимый эффект: первичная эффективность была значительно выше для антигистаминного препарата по сравнению с плацебо в Европе и Аргентине ($p=0,039$). И наоборот, в Южной Африке не наблюдалось значимых отличий, где пациенты показали достаточно высокий уровень ответа на плацебо. Длительная фаза последующего лечения в данном исследовании также показала, что Никсар® (биластин) является безопасным и хорошо переносится при длительном применении [13, 14].

Никсар® обладает относительно ограниченным потенциалом прохождения через гематоэнцефалический барьер и взаимодействия с H_1 -рецепторами в центральной нервной системе (ЦНС). На основании опубликованных данных для других ЛС можно сделать вывод о том, что Никсар® обладает наиболее низким уровнем связывания с H_1 -рецепторами в головном мозге из всех доступных антигистаминных препаратов (табл. 2). Таким образом, он обладает минимальной способностью вызывать побочные эффекты, связанные с ЦНС [15].

Выводы

Согласно международным и национальным согласительным документам, в качестве 1-й линии медикаментозной терапии АР и поллиноза рекомендуется применение

ние неседативных антигистаминных препаратов II поколения.

Доказанная эффективность и профиль безопасности нового оригинального препарата Никсар®, его низкий потенциал нарушения функций ЦНС при одновременном назначении с алкоголем и низкий потенциал лекарственных взаимодействий, а также отсутствие потребности в коррекции дозы при нарушении функций почек и печени подтверждает тот факт, что данный лекарственный препарат занимает лидирующую позицию среди всех H₁-антигистаминных препаратов II поколения в терапии крапивницы и АР, включая аллергический риноконъюнктивит (интермиттирующий и персистирующий) [16].

Исходя из всего сказанного, мы бы хотели рекомендовать назначение нового оригинального неседативного препарата Никсар® при АР в следующих случаях:

- лечение интермиттирующего и легкого персистирующего АР;
- лечение среднетяжелого и тяжелого персистирующего АР в комбинации с топическими ГКС при недостаточном контроле над симптомами заболевания монотерапией назальными стероидами или при выраженных побочных эффектах последних;
- для профилактики развития выраженных симптомов сезонного АР в период цветения причинно-значимых растений.

Литература/References

1. Lucero ML, Gonzalo A, Mumford R et al. An overview of bilastine metabolism during pre-clinical investigations. *Drug Chem Toxicol* 2012; 35 (Suppl. 1): 18–24.
2. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA et al. Allergic Rhinitis and its impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA2LEN and AllerGen. *Allergy* 2008; 63 (Suppl. 86): 8–160.
3. Василевский И.В. Реабилитация детей и подростков с заболеваниями органов дыхания, пищеварения, почек, сердечно-сосудистой системы и аллергическими болезнями в условиях поликлиники. Минск: БелМАПО, 2007: с. 157–71. / Vasilevskii I.V. Reabilitatsiia detei i podrostkov s zabolevaniiami organov dykhaniia, pishchevareniia, pochek, serdechno-sosudistoi sistemy i allergicheskimi bolezniami v usloviiakh polikliniki. Minsk: BelMAPO, 2007: s. 157–71. [in Russian]
4. Горячкина Л.А., Кашкин Е.П., Терехова Е.П. и др. Клиническая аллергология и иммунология: руководство для практикующих врачей. Под ред. Л.А.Горячкиной и Е.П.Кашкина. М.: Миклош, 2009. / Goriachkina L.A., Kashkin E.P., Terekhova E.P. i dr. Klinicheskaia allergologiia i immunologiia: rukovodstvo dlia praktikiuiushchikh vrachei. Pod red. L.A.Goriachkinoi i E.P.Kashkina. M.: Miklosh, 2009. [in Russian]
5. Graff C, Struijk JJ, Kanters JK et al. Effects of bilastine on T-wave morphology and the QTc interval: a randomized, double-blind, placebo-controlled, thorough QTc study. *Clin Drug Invest* 2012; 32: 339–51.
6. Feldberg W, Kellaway CH. Liberation of histamine and formation of lysocithin-like substances by cobra venom. *J Physiol* 1988; 94: 187–91.
7. Kellaway CH, Trethewie ER. The liberation of a slow-reacting smooth muscle-stimulating substance in anaphylaxis. *Q J Exp Physiol* 1940; 30: 121–45.
8. Brocklehurst W. The release of histamine and formation of a slow reacting substance (SRS-A) during anaphylactic shock. *J Physiol* 1960; 151: 416–35.
9. Sadaba B, Gomez-Guiu A, Azanza JR et al. Oral availability of bilastine. *Clin Drug Invest* 2013; 33: 375–81.
10. Church MK. Safety and efficacy of bilastine: a new H₁-antihistamine for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis and urticaria. *Exp Opin Drug Saf* 2011; 10 (5): 779–93.
11. Corcostegui R, Labeaga L, Innerarity A et al. In vivo pharmacological characterisation of bilastine, a potent and selective histamine H₁ receptor antagonist. *Drugs R D* 2006; 7: 219–31.
12. Sastre J, Mulla J, Valero A. Bilastine Study Group. Efficacy and safety of bilastine 20 mg compared with cetirizine 10 mg and placebo in the treatment of perennial allergic rhinitis. *Curr Med Res Opin* 2012; 28: 121–30.
13. Zuberbier T, Oanta A, Bogacka E. Bilastine International Working Group. Comparison of the efficacy and safety of bilastine 20 mg vs levocetirizine 5 mg for the treatment of chronic idiopathic urticaria: a multi-centre, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Allergy* 2010; 65: 516–28.
14. Prepageran N, Wangde Y, Nair G, Maurer M. The status quo and unmet needs in the management of allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis: a Malaysian perspective. *Asia Pac Allergy* 2014; 4: 142–8.
15. Tashiro M, Sakurada Y, Iwabuchi K et al. Central effects of fexofenadine and cetirizine: measurement of psychomotor performance, subjective sleepiness, and brain histamine H₁-receptor occupancy using 11C-doxepin positron emission tomography. *J Clin Pharmacol* 2004; 44: 890–900.
16. Dykewicz MS, Fineman S, Skoner DP. Diagnosis and management of rhinitis: complete guidelines of the Joint Task Force on Practice Parameters in Allergy, Asthma and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 81: 478–518.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Кривопапов Александр Александрович – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. ФГБУ СПб «НИИ уха, горла, носа и речи». E-mail: krivopalov@list.ru

Коноплев Олег Иванович – д-р мед. наук, проф., зам. дир. по клинической работе ФГБУ СПб «НИИ уха, горла, носа и речи». E-mail: oikonoplev@mail.ru

Шервашидзе Софья Виссарионовна – врач-оториноларинголог ФГБУ СПб «НИИ уха, горла, носа и речи». E-mail: shesophia@yandex.ru

Шаталов Владислав Андреевич – врач-оториноларинголог ФГБУ СПб «НИИ уха, горла, носа и речи». E-mail: mdshateau@yandex.ru

Особенности патогенеза и терапии острого риносинусита у пациентов с аллергическим ринитом

А.И.Кирдеева, С.Я.Косяков✉

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

✉serkosykov@yandex.ru

Взаимосвязь острого риносинусита и аллергического ринита полностью не изучена, в связи с чем остается открытым вопрос об особенностях терапии острого риносинусита у пациентов с сопутствующей аллергией. Множественные патомеханизмы, включающие особенности иммунного ответа, специфический цитокиновый профиль, молекулярные механизмы на уровне эпителиальных клеток и межклеточного матрикса, являются общими для аллергического ринита и риносинусита. Механизм действия топических глюкокортикостероидов заключается в ингибировании синтеза провоспалительных цитокинов, предотвращении миграции воспалительных клеток. Использование интраназальных глюкокортикостероидов с целью нивелирования аллергического воспаления может препятствовать развитию и повысить эффективность терапии острого риносинусита.

Ключевые слова: аллергический ринит, острый риносинусит, топические глюкокортикостероиды.

Для цитирования: Кирдеева А.И., Косяков С.Я. Особенности патогенеза и терапии острого риносинусита у пациентов с аллергическим ринитом. Consilium Medicum. 2017; 19 (3): 91–94.

Short Survey

The characteristics of pathogenesis and therapy of acute rhinosinusitis in patients with allergic rhinitis

А.И.Кирдеева, С.Я.Косиakov✉

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

✉serkosykov@yandex.ru

Abstract

The relationships between acute rhinosinusitis and allergic rhinitis are not fully understood, and therefore the question concerning the characteristics of ARS therapy in patients with concomitant allergy remains open. Multiple pathomechanisms including aspects of the immune response, specific cytokine profile, molecular mechanisms at the level of epithelial cells and intercellular matrix are common for allergic rhinitis and rhinosinusitis. The mechanism of TGCs action is inhibition of the synthesis of proinflammatory cytokines and preventing the migration of inflammatory cells. The use of intranasal glucocorticosteroids to leveling allergic inflammation may stop the development and increase the effectiveness of acute rhinosinusitis therapy.

Key words: allergic rhinitis, acute rhinosinusitis, topical glucocorticosteroids.

For citation: Kirdeeva A.I., Kosiakov S.Ya. The characteristics of pathogenesis and therapy of acute rhinosinusitis in patients with allergic rhinitis. Consilium Medicum. 2017; 19 (3): 91–94.

Введение

Термин «риносинусит» отражает анатомическое и патофизиологическое единство полости носа и околоносовых пазух (ОНП). Согласно литературным данным примерно 90% случаев неосложненных инфекций верхних дыхательных путей проходит на фоне рентгенологических изменений со стороны ОНП [1].

Аллергический ринит представляет собой воспаление слизистой оболочки полости носа, при котором тканевые эозинофилы и поврежденный эпителий слизистой оболочки играют ключевую роль за счет синтеза цитокинов и других провоспалительных медиаторов.

Результаты исследований о взаимосвязи рассматриваемых патологий варьируют в широких пределах. Многочисленные работы были посвящены изучению заболеваемости острым риносинуситом (ОРС) у пациентов с сезонным аллергическим ринитом. Наиболее достоверные результаты были получены для детской популяции [2, 3].

Роль аллергии в патогенезе хронического риносинусита подтверждена многочисленными исследованиями, в то время как взаимосвязь острого синусита и аллергического ринита полностью не изучена. В связи с этим остается открытым вопрос об особенностях терапии ОРС у пациентов с сопутствующей аллергией.

Патогенез острого вирусного риносинусита

Патогенез ОРС можно рассматривать с позиции взаимодействия факторов окружающей среды, местной иммунной системы и физиологии полости носа.

Вирус, попадая на слизистую оболочку носа и конъюнктивы, начинает процесс репликации, достигая значимых значений вирусной нагрузки через 8–10 ч. Симптомы заболевания таким образом проявляются уже в первый день заболевания. Наиболее частыми возбудителями ОРС являются риновирус, вирус гриппа и парагриппа [4].

Соустья ОНП имеют диаметр всего несколько миллиметров, что обуславливает высокую активность мукоцилиарной системы для физиологического транспорта секрета. Воспалительный ответ, вызванный острой инфекцией верхних дыхательных путей, приводит к назальной гиперсекреции, увеличению сосудистой проницаемости и трансудации слизи в полость носа и пазух, что тормозит работу мукоцилиарного транспорта. Данный процесс связан с блоком соустьев ОНП, нарушением оттока слизи из пазух и нормального газообмена [4, 5].

Вирусная инфекция распространяется в ОНП несколькими путями, одним из которых является высмаркивание. Высокое положительное давление, образуемое в полости носа в момент выдувания воздуха, способствует регургитации слизи в область соустьев пазух [5].

Вирусы также могут оказывать прямое токсическое воздействие на цилиарный эпителий. Комбинация явлений отека слизистой оболочки, изменения реологических свойств секрета и цилиарной дискинезии вызывают obstruction соустьев ОНП и приводят к развитию синусита [4–6].

Взаимосвязь аллергического ринита и риносинусита

Единая гипотеза, объясняющая механизм вирусиндуцированного воспаления дыхательных путей у пациентов с аллергией, отсутствует. В основном данный вопрос изучается экспериментально *in vitro* и на лабораторных животных.

Исследование аспирата из ОНП мышей, инфицированных *Streptococcus pneumoniae*, предварительно сенсибилизированных к овальбумину, показало, что тканевая эозинофилия коррелирует с уровнем нейтрофилов и бактерий. Предполагают, что аллергическая реакция в слизистой оболочке ОНП делала животных более чувствительными к инфекции [7].

Гистологические изменения слизистой оболочки полости носа у пациентов с острым синуситом и аллергическим ринитом включают выраженное утолщение базальной мембраны за счет увеличения количества миофибробластов и интерстициального коллагена, эозинофилию и скопление тучных клеток. Подобные изменения могут свидетельствовать, что у данной группы пациентов вирусная инфекция симулирует аллергическое воспаление [8].

В литературе встречаются описания нескольких возможных патомеханизмов, объясняющих взаимосвязь рассматриваемых патологий.

Один из предложенных механизмов связывает развитие синусита с сенсибилизацией к плесневым грибам, при этом каскад патологических реакций выглядит следующим образом: слизь, попадающая в ОНП, содержит вирусы, грибы, бактерии, которые прикрепляются к слизистой оболочке, стимулируют продукцию воспалительных интерлейкинов (ИЛ)-8, фактор некроза опухоли, муцина, миграцию воспалительных клеток, в частности полиморфно-ядерных лейкоцитов. Происходят выраженная десквамация эпителия и продукция провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8), повреждение клеток протеазами грибов, что способствует пассажу макромолекул антигенов на слизистую оболочку. Далее – выраженная активация тучных клеток, миграция эозинофилов и нейтрофилов. Также активно начинают синтезироваться муцин и лектин, изменяющие реологические свойства слизи. Плесневые грибы, присутствующие в ОНП, опосредованно активируют клетки иммунной системы, Т-хелперы 2-го типа и эозинофилы [9]. Заболевания связывают с грибами рода *Aspergillus alternaria*, *Penicillium*, *Cladosporium*, *Curvularia*, *Bipolaris*, а также с аллергической сенсибилизацией к грибам и бактериям-комменсалам слизистой оболочки.

Согласно результатам исследований, аллергическая сенсибилизация, подтвержденная кожными и серологическими пробами, характерна для значительного числа пациентов с эозинофильным риносинуситом. Ухудшение состояния при данной форме заболевания ассоциировано с воздействием аэроаллергенов. Исследователи связывают данную особенность с миграцией воспалительных клеток в ткань (эозинофилы, дендритные клетки, лимфоциты) с потоком лимфы [10].

Множественные патомеханизмы, включающие особенности иммунного ответа, специфический цитокиновый профиль, молекулярные механизмы на уровне эпителиальных клеток и межклеточного матрикса, являются общими для аллергического ринита и риносинусита. Изучение взаимосвязи между аллергией и синуситом связано термином SCUAD (тяжелое воспаление дыхательных пу-

тей), введенным в практику недавно. Под SCUAD понимают патологию верхних дыхательных путей, сочетающую аллергический и неаллергический ринит, а также хронический риносинусит с полипами и без, симптомы которой не контролируются стандартной медикаментозной терапией, рекомендованной ARIA и EPOS (2012 г.) [11].

Гипотеза тяжелого воспаления дыхательных путей заключается в том, что в основе рефрактерных к лечению случаев риносинусита с аллергическим ринитом лежит особый патогенетический механизм.

Экзогенные факторы, такие как бактерии или биопленки, взаимодействуя с клетками иммунной системы, приводят к ремоделированию ткани и фиброзу. Поллютанты и аэроаллергены у сенсибилизированных людей вызывают Th2-иммунный ответ, миграцию M2-макрофагов. Данные изменения происходят на фоне дефицита регуляторных Т-лимфоцитов, нарушения синтеза цитокинов ИЛ-2, ИЛ-5 ИЛ-25, ИЛ-33 и тимусного стромального лимфопротейна. Наблюдаются дисбаланс цитокинов и нарушение регуляции как Th1-, так и Th2-иммунного ответа [11, 12].

Таким образом, существует множество теорий, объясняющих механизм взаимодействия ОРС и аллергического ринита. Но всех их объединяет общая мысль о том, что аллергическое воспаление формирует благоприятные условия для развития инфекции, к которым относят преобладание Th2-иммунного ответа, повреждение эпителиального барьера, нарушение мукоцилиарного клиренса, механическую obstruction соустьев ОНП и др.

Влияние аллергического ринита на микрофлору ОНП

Согласно исследованиям последних лет, аллергическое воспаление в полости носа изменяет местную микрофлору, повышая восприимчивость организма к развитию ОРС [13]. Так, у пациентов с сезонным аллергическим ринитом в период цветения отмечено повышение общего бактериального числа и индекса экологического разнообразия микроорганизмов.

Интерпретация полученных данных может иметь важное значение в практической медицине и изучении патофизиологии дыхательных путей. Изменения микробиоты при аллергическом рините способны привести к нарушению работы эпителия слизистой оболочки носа и местного иммунного ответа. Таким образом, медикаментозная регуляция аллергического воспаления может выполнять протективную функцию для микрофлоры дыхательных путей и препятствовать развитию ОРС. В качестве подобной терапии могут быть использованы топические глюкокортикостероиды (ТГКС).

Терапия ОРС с позиции доказательной медицины

Основными целями терапии как бактериального, так и вирусного риносинусита являются уменьшение инфекционного воспаления и устранение симптомов заболевания: носовой obstruction, ринореи, головной боли, лихорадки [14].

Анальгетики и антипиретики, в частности средства группы нестероидных противовоспалительных препаратов, относятся к симптоматической терапии и могут быть рекомендованы для снятия головной боли и лихорадки [15].

Ирригация полости носа физиологическим или гипертоническим раствором достоверно уменьшает необходимость использования симптоматического медикаментозного лечения. Возможными побочными эффектами ирригационной терапии являются дискомфорт и чувство жжения в носу. Также стоит отметить необходимость использования стерильного раствора: в литературе встречается клинический случай заболевания амебиазным энцефалитом вследствие промывания носа загрязненной водой.

Единичные исследования указывают на большую эффективность ирригационной терапии у пациентов с сопутствующим аллергическим ринитом [16, 17].

Пероральные деконгестанты могут быть полезны при применении коротким курсом 3–5 дней при ОРС и сопутствующей дисфункции слуховой трубы. Назначение препаратов должно происходить с осторожностью у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, гипертензией, закрытоугольной глаукомой [14].

Эффективность пероральных деконгестантов в других случаях ставится под сомнение исследователями. Также стоит отметить ряд побочных эффектов, которыми обладают препараты данной группы.

Антигистаминные препараты неэффективны в терапии ОРС с позиции доказательной медицины. Более того, они вызывают чувство сухости в носу и сонливость, ксеростомию [14].

Муколитики, разжижая секрет, могут способствовать дренажу слизи и очищению слизистой оболочки. Тем не менее в литературе отсутствует доказательная база, свидетельствующая об эффективности данной группы препаратов [14, 15].

Интраназальные деконгестанты могут быть использованы в качестве симптоматической терапии острого синусита, так как они вызывают ощущение улучшения носового дыхания. Доказательная база, свидетельствующая о необходимости использования деконгестантов в патогенетической терапии ОРС, отсутствует. Более того, в литературе встречаются единичные данные о том, что применение препаратов данной группы у экспериментальных животных вызывало воспалительную реакцию слизистой оболочки [14, 18].

Интраназальные глюкокортикостероиды. ТГКС являются препаратом 1-й линии терапии ОРС, эффективность которых среди взрослых и детей была доказана в рандомизированных контролируемых клинических исследованиях.

ТГКС рекомендованы Европейской академией аллергологии и клинической иммунологии для терапии риносинусита. Данное руководство, известное врачам-оториноларингологам как European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps, указывает на возможность использования ТГКС в качестве монотерапии риносинусита средне-тяжелого течения и в комбинации с антибиотиками в случаях тяжелых форм заболевания [19, 20].

Устранение воспаления является необходимым условием успешной терапии ОРС, а действие ТГКС направлено непосредственно на воспалительный ответ.

В случаях назначения ТГКС в качестве монотерапии препараты не повышают риск развития вторичной бактериальной инфекции или рецидива заболевания [21]. В случаях комбинированной терапии с антибиотиками у пациентов с бактериальной формой ОРС ТГКС также показали большую эффективность по сравнению с монотерапией антибактериальными препаратами [21].

ТГКС эффективно уменьшают проявления ОРС и сокращают время заболевания, при этом клинически значимое улучшение отмечается с первых дней лечения и сохраняется на протяжении всего курса лечения [20]. ТГКС являются важным компонентом терапии ОРС, что требует рассмотрения последних в качестве основы терапии заболевания.

Механизм действия ТГКС заключается в ингибировании синтеза провоспалительных цитокинов, предотвращении миграции воспалительных клеток. Молекулы вещества связываются с цитозольными глюкокортикоидными рецепторами, образуя комплекс, проникают в клеточное ядро, регулируют экспрессию генов, ответственных за процесс воспаления. ТГКС ингибируют раннюю и позднюю фазу аллергического воспаления, предотвращают проникновение воспалительных клеток в слизистую оболочку но-

са и препятствуют экспрессии растворимых медиаторов, таких как гистамин, ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-8, интерферон, лейкотриены и фактор некроза опухолей [22, 23].

Также недавние экспериментальные исследования выявили влияние ТГКС на повышение экспрессии секреторного иммуноглобулина А, играющего важную роль в местной иммунной защите. Так, данный иммуноглобулин нейтрализует патогены и экзотоксины, а также способствует их агглютинации, препятствует прикреплению микроорганизмов к эпителию и их инвазии [24].

Данные механизмы способствуют устранению блока соустьей, дренированию ОНП и нормализации вентиляции.

Длительные курсы ТГКС безопасны, так как не вызывают атрофию и другие морфологические изменения слизистой оболочки, не влияют на работу реснитчатого эпителия и не снижают мукоцилиарный транспорт [25]. Системных побочных эффектов, в частности угнетения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, при использовании ТГКС в рекомендованных дозировках также отмечено не было [26].

Интраназальные глюкокортикостероиды, вероятно, обладают высокой эффективностью у пациентов, страдающих аллергическим ринитом.

Немногочисленные исследования указывают на роль ТГКС, гипоаллергенного режима и иммунотерапии в профилактике рецидивирующего риносинусита у пациентов с аллергическим ринитом.

Заключение

Роль аллергии в патогенезе хронического риносинусита подтверждена многочисленными исследованиями, в то время как взаимосвязь острого синусита и аллергического ринита полностью не изучена. Инфекционное воспаление при аллергическом рините отличается более выраженным нарушением функций ОНП, что увеличивает риск развития ОРС и вторичной бактериальной инфекции. Существует множество теорий о механизме ассоциации ОРС с аллергией, которые объединяет общая мысль о том, что аллергическое воспаление формирует благоприятные условия для развития инфекции. Использование интраназальных глюкокортикостероидов с целью нивелирования аллергического воспаления может препятствовать его развитию и повысить эффективность терапии ОРС.

Литература/References

- Gwaltney JM, Phillips CD, Miller RD, Riker DK. Computed tomographic study of the common cold. *New Engl J Med* 1994; 330 (1): 25–30. DOI: 10.1056/NEJM199401063300105.
- Chen CF, Wu KG, Hsu MC, Tang RB. Prevalence and relationship between allergic diseases and infectious diseases. *J Microbiol, Immunol Infect* 2001; 34: 57–62.
- Pant H, Ferguson BJ, Macardle PJ. The role of allergy in rhinosinusitis. *Cur Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2009; 17 (3): 232–8. DOI: 10.1097/MOO.0b013e32832ad3c0.
- Gwaltney JM Jr. Acute community-acquired sinusitis. *Clin Infect Dis* 1996; 23 (1): 1224–5.
- Mogensen C, Tos M. Quantitative histology of the maxillary sinus. *Rhinology* 1977; 15: 129.
- Alho OP, Karttunen TJ, Karttunen R et al. Subjects with allergic rhinitis show signs of more severely impaired paranasal sinus functioning during viral colds than nonallergic subjects. *Allergy* 2003; 58: 767–71.
- Blair C, Nelson M, Thompson K et al. Allergic inflammation enhances bacterial sinusitis in mice. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 424–9. DOI: 10.1067/mai.2001.117793.
- Alho OP, Karttunen R, Karttunen TJ. Nasal mucosa in natural colds: effects of allergic rhinitis and susceptibility to recurrent sinusitis. *Clin Experimental Immunol* 2004; 137 (2): 366–72. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2004.02530.x.
- Kauffman HF, Tomee JF, van de Riet MA et al. Protease-dependent activation of epithelial cells by fungal allergens leads to morphologic changes and cytokine production. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 1185–93. DOI: http://dx.doi.org/10.1067/mai.2000.106210.
- Shah SA, Ishinaga H, Takeuchi K. Pathogenesis of eosinophilic chronic rhinosinusitis. *J Inflamm* 2016; 13: 11. DOI: 10.1186/s12950-016-0121-8.
- Prokopakis EP, Vlastos IM, Ferguson BJ et al. SCUAD and chronic rhinosinusitis. Reinforcing hypothesis driven research in difficult cases. *Rhinology* 2014; 52 (1): 3–8. DOI: 10.4193/Rhin.

12. Karatzanis A, Kalogjera L, Scadding G et al. Severe Chronic Upper Airway Disease (SCUAD) in children. Definition issues and requirements. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2015; 79 (7): 965–8. DOI: 10.1016/j.ijporl.2015.02.024.
13. Choi CH, Poroyko V, Watanabe S et al. Seasonal allergic rhinitis affects sinonasalmicrobiota. *Am J Rhinology Allergy* 2014; 28 (4): 281–6. DOI: 10.2500/ajra.2014.28.4050.
14. Patel ZM, Hwang PH. Uncomplicated acute sinusitis and rhinosinusitis in adults: Treatment. Uptodate. Literature review current through: Jan 2017.
15. Rosenfeld RM, Piccirillo JF, Chandrasekhar SS et al. Clinical practice guideline (update): adult sinusitis. *Otolaryngol – Head Neck Surg* 2015; 152 (Suppl. 2): S1–S39. DOI: 10.1177/0194599815572097.
16. Wang YH, Ku MS, Sun HL, Lue KH. Efficacy of nasal irrigation in the treatment of acute sinusitis in atopic children. *J Microbiol, Immunol Infect* 2014; 47 (1): 63–9. DOI: 10.1016/j.jmii.2012.08.018.
17. King D, Mitchell B, Williams CP, Spurling GK. Saline nasal irrigation for acute upper respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: CD006821.
18. Bende M, Fukami M, Arfors KE et al. Effect of oxymetazoline nose drops on acute sinusitis in the rabbit. *Ann Otolaryngol Rhinology Laryngology* 1996; 105: 222. DOI: 10.1177/000348949610500309.
19. Fokkens W, Lund V, Mullol J. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps. *Rhinol (Suppl.)* 2007; 20: 1–136. *Medscape J Med* 2008; 10 (4): 105.
20. Valerie J. Lund. Therapeutic Targets in Rhinosinusitis: Infection or Inflammation? *Medscape J Med* 2008; 10 (4): 105.
21. Zelmanovici A, Yape J. Steroids for acute sinusitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 2: CD005149.
22. Mygind N, Nielsen LP, Hoffmann HJ et al. Mode of action of intranasal corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108 (Suppl. 1): S16–25. DOI: <http://dx.doi.org/10.1067/mai.2001.115561>
23. Weiner JM, Abramson MJ, Puy RM. Intranasal corticosteroids versus oral H1 receptor antagonists in allergic rhinitis: systematic review of randomised controlled trials. *Brit Med J* 1998; 317: 1624–9.
24. Aksoy F, Dogan R, Kocak I et al. Effect of Nasal Corticosteroid on Secretory Immunoglobulin A Measured in Rat Nasal Lavage: Experimental Study. *Otolaryngol – Head Neck Surg* 2015; 153 (2): 298–301. DOI: 10.1177/0194599815589073.
25. Benninger MS, Ahmad N, Marple BF. The safety of intranasal steroids. *Otolaryngol – Head Neck Surg* 2003; 129: 739–50. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.otohns.2003.10.001>.
26. Zitt M, Kosoglou T, Hubbell J. Mometasone furoate nasal spray: a review of safety and systemic effects. *Drug Safety* 2007; 30: 317–26.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Кирдеева Елена Игоревна - аспирант каф. оториноларингологии ФГБОУ ДПО РМАНПО

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

Противовоспалительные эффекты фенспирида: решающее значение в выборе терапии острых респираторных заболеваний

Н.Г.Бердникова^{1,2✉}, Н.А.Мальцева², Г.В.Демидова², О.Ю.Климова¹

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2;

²ГБУЗ «Городская клиническая больница им. И.В.Давыдовского» Департамента здравоохранения г. Москвы. 109004, Россия, Москва, ул. Яузская, д. 11

✉berdnad@mail.ru

Фенспирид является противовоспалительным препаратом с дополнительными плейотропными эффектами. В обзоре рассмотрены свойства фенспирида, а также результаты клинических исследований и рекомендации по лечению пациентов с острыми респираторными заболеваниями ЛОР-органов, верхних и нижних дыхательных путей. Применение фенспирида в сочетании с другими лекарственными средствами значительно улучшает клиническую картину и симптомы у пациентов с острыми респираторными заболеваниями.

Ключевые слова: фенспирид, острые респираторные заболевания, нестероидные противовоспалительные вещества, клинические исследования.

Для цитирования: Бердникова Н.Г., Мальцева Н.А., Демидова Г.В., Климова О.Ю. Противовоспалительные эффекты фенспирида: решающее значение в выборе терапии острых респираторных заболеваний. Consilium Medicum. 2017; 19 (3): 95–100.

Original research

The anti-inflammatory effects of fenspiride are important component in the therapy of acute respiratory diseases

N.G.Berdnikova^{1,2✉}, N.A.Maltseva², G.V.Demidova², O.Yu.Klimova¹

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

²I.V.Davidovskiy City Clinical Hospital of the Department of Health of Moscow. 109004, Russian Federation, Moscow, ul. Yauzskaya, d. 11

✉berdnad@mail.ru

Abstract

Fenspiride is a non-steroidal antiinflammatory agent which has a variety of actions. The review shows the properties of the fenspiride, results of clinical trials and the recommendation of the treatment of patients with acute respiratory diseases. Anti-inflammatory therapy with fenspiride and addition to another drugs significantly improved clinical signs and symptoms to patients with acute respiratory diseases.

Key words: fenspiride, acute respiratory diseases, non-steroidal antiinflammatory agent, clinical study.

For citation: Berdnikova N.G., Maltseva N.A., Demidova G.V., Klimova O.Yu. The anti-inflammatory effects of fenspiride are important component in the therapy of acute respiratory diseases. Consilium Medicum. 2017; 19 (3): 95–100.

Лекарственный препарат фенспирид имеет более чем 15-летнюю историю применения в России. За это время проведено большое количество клинических исследований и накоплен значительный опыт использования препарата в реальной клинической практике, что послужило основанием продемонстрировать положительный противовоспалительный эффект фенспирида. Многокомпонентные свойства дают возможность широкого применения этого препарата в лечении инфекций верхних и нижних дыхательных путей, острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), острых заболеваний ЛОР-органов у взрослых и детей и в ряде случаев позволяют уменьшить объем используемой сопутствующей терапии.

На сегодняшний день острые респираторные заболевания (ОРЗ) по-прежнему являются наиболее частой причиной обращаемости за медицинской помощью среди взрослых и детей, особенно в амбулаторной практике. Возбудителями ОРЗ являются не только вирусы, но и разные виды бактерий. Развивающееся при ОРЗ воспаление может иметь разнообразные проявления и поражать дыхательную систему на различных уровнях. Наряду с ринитом, конъюнктивитом, фарингитом и ларингитом одним из частых клинических проявлений ОРЗ является острый бронхит, который может сопровождаться развитием бронхо-

обструктивного синдрома. Разные группы инфекционных возбудителей обладают избирательностью по отношению к различным этажам дыхательного тракта: риновирусы поражают клетки эпителия носовых ходов; при аденовирусной инфекции развиваются тонзиллит, фарингит, конъюнктивит; при парагриппозной инфекции возникает ларингит, а у детей может развиваться парагриппозный ложный круп. Респираторная синцитиальная инфекция и грипп очень часто поражают преимущественно нижние отделы дыхательных путей, что приводит к бронхиту и бронхопиту. Органы дыхания особенно уязвимы для вирусного повреждения в детском возрасте из-за узости дыхательных путей, секрции вязкой мокроты, меньшего объема гладких мышц бронхов, гиперплазии железистой ткани, несостоятельной местной иммунной защиты и незрелой сурфактантной системы. Среди взрослых пациентов значительным нарушениям проходимости нижних дыхательных путей при ОРЗ в наибольшей степени подвержены лица, страдающие бронхообструктивными заболеваниями: хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и бронхиальной астмой (БА); табл. 1.

Отмечено, что практически все респираторные вирусы способны стимулировать α -адренорецепторы, что влечет за собой увеличение продукции вязкой слизи, и активиро-

Признак	Риновирусная инфекция	Грипп	Парагрипп	Аденовирусная инфекция	Респираторный синцитиальный вирус (РСВ)
Начало	Острое	Острое с внезапным ухудшением состояния	Подострое	Подострое	Подострое
Лихорадка	Отсутствует или субфебрильная	Высокая – до 38–40°C	Субфебрильная	Высокая, длительная	Умеренная, с постепенным развитием
Симптомы интоксикации	Слабо выражены	Сильная головная боль, боль в глазах, мышцах, слабость	Слабо выражены головная боль, слабость	Слабо выражены головная боль, слабость	Умеренная головная боль, слабость
Катаральные явления	Насморк, чиханье, ринорея	Сухой кашель, сухость и першение в горле, реже – заложенность носа, ринорея	С 1-го дня сухой кашель, грубый, осиплый голос, гиперемия зева	Выраженная ринорея, гиперемия зева, отек миндалин	Сухой кашель с обструктивным компонентом
Лимфаденит	Нет	Редко	Нет	Часто генерализованный	Редко
Осложнения	Отит, синусит, обострение БА и ХОБЛ	Острый бронхит, пневмония, неврологические осложнения, поражение сердечно-сосудистой системы, почек, обострение БА и ХОБЛ, синдром Рейне	Острый бронхит, обострение БА и ХОБЛ	Ангина, отит, синусит, миокардит, обострение БА и ХОБЛ	Пневмония, обострение БА и ХОБЛ

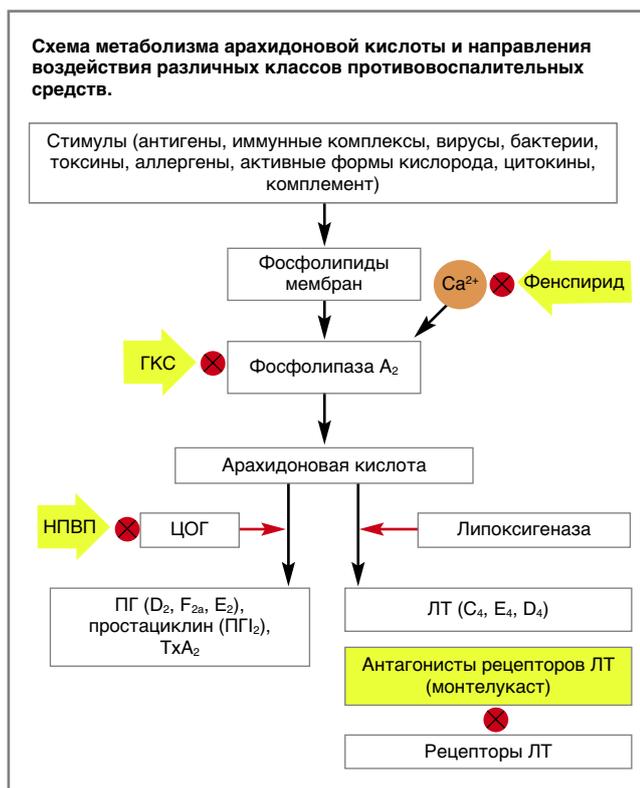
Эйкозаноид	Основное место синтеза	Основное биологическое действие
ПГЕ ₂	Большинство тканей, особенно почки	Расслабляет гладкую мускулатуру, расширяет сосуды, инициирует родовую активность, подавляет миграцию лимфоцитов, пролиферацию Т-клеток
ПГF _{2a}	Большинство тканей	Сокращает гладкую мускулатуру, суживает сосуды, бронхи, стимулирует сокращения матки
ПГD ₃	Клетки гладкой мускулатуры	Вызывает расширение сосудов, снижает агрегацию тромбоцитов и лейкоцитов
ПГI ₂	Сердце, клетки эндотелия сосудов	Уменьшает агрегацию тромбоцитов, расширяет сосуды. В клетках-мишенях увеличивает образование цАМФ
ТxA ₂	Тромбоциты	Стимулирует агрегацию тромбоцитов, суживает сосуды и бронхи, в клетках уменьшает образование цАМФ
ТxA ₃	Тромбоциты	Обладает функциями, одинаковыми с ТxA ₂ , но значительно менее эффективен
ЛТВ ₄	Клетки белой крови, клетки эпителия	Стимулирует хемотаксис и агрегацию лейкоцитов, освобождение лизосомальных ферментов лейкоцитов. Увеличивает проницаемость сосудов
ЛТС ₄ ЛТD ₄ ЛТЕ ₄	Клетки белой крови, альвеолярные макрофаги	Стимулируют расширение сосудов, увеличивают их проницаемость. Вызывают сокращение бронхов. Основные компоненты «медленно реагирующей субстанции» анафилаксии
LxA ₄	Лейкоциты	Активирует хемотаксис и стимулирует образование супероксид-аниона в лейкоцитах

вать H₁-рецепторы, отвечающие за развитие отека слизистой оболочки за счет увеличения сосудистой проницаемости. Также уменьшение количества β₂-адренорецепторов может провоцировать бронхоконстрикцию, что в условиях повышенной продукции вязкого секрета еще больше будет усугублять обтурацию бронхов. Подобная ситуация особенно характерна при вирусной инфекции у детей и пациентов с БА любого возраста.

Независимо от характера повреждающего агента (вирусы, бактерии, поллютанты) сценарий, по которому развивается неспецифическая воспалительная реакция на слизистой, одинаков: отек, гиперсекреция вязкой слизи, нарушение дренажной функции, боль, бронхоспазм, кашель. Все стадии воспаления: альтерация, экссудация, пролиферация – протекают под контролем гуморальных и клеточ-

ных медиаторов воспаления. Уже в первые минуты альтерации происходит увеличение концентрации гистамина, что обеспечивает местную вазодилатацию, повышение сосудистой проницаемости, хемотаксис эозинофилов, синтез простагландинов (ПГ). Мигрируя в очаг воспаления, лейкоциты проникают в ткани сквозь стенки капилляров, осуществляют фагоцитоз и выработку медиаторов воспаления – эйкозаноидов: ПГ, тромбоксанов (Тх) и лейкотриенов (ЛТ) – основных провоспалительных белков. ПГF₂, ПГD₂, ПГЕ₂, ТxA₂, ЛТ инициируют сосудистую фазу воспаления, способны провоцировать бронхоконстрикцию, а ЛТ являются еще и хемоаттрактантом для эозинофилов и нейтрофилов.

При наличии воспалительного процесса клетки воспаления и медиаторы, секретлируемые ими, взаимодействуют



друг с другом по принципу обратной связи и зачастую синтезируются одними и теми же клетками. Главным источником цитокинов являются стимулированные моноциты, макрофаги, лимфоциты, нейтрофилы. Важная роль в воспалении принадлежит интерлейкинам (ИЛ)-1, 6 и фактору некроза опухоли α (ФНО- α), которые приводят к усилению цитотоксичности макрофагов, что способствует элиминации патогена. При этом сами цитокины могут оказывать негативное воздействие, связанное с деструкцией тканей в очаге воспаления. Провоспалительные цитокины ИЛ-1, 3, 8 и ФНО- α являются факторами, стимулирующими высвобождение гистамина базофилами и тучными клетками, тем самым увеличивая экссудацию. В свою очередь ИЛ-1 и ФНО- α способны увеличивать синтез ПГЕ₂ путем активирования фосфолипазы A₂ и/или влияя на циклооксигеназу (ЦОГ). Изначально воспаление играет защитную роль и направлено на ограничение патологического процесса и элиминацию возбудителя. Однако высвобождение провоспалительных медиаторов привлекает в очаг воспаления новые клетки, при разрушении которых вновь высвобождаются медиаторы воспаления и происходит каскадное нарастание воспалительной реакции, что в ряде случаев приводит к хронизации процесса (табл. 2).

Метаболизм арахидоновой кислоты и лекарственные препараты – ингибиторы синтеза эйкозаноидов

На сегодняшний день достаточно подробно изучены роль и значение метаболизма арахидоновой кислоты. Арахидоновая кислота – полиненасыщенная жирная кислота, входит в состав мембранных фосфолипидов тромбоцитов и эндотелиальных клеток. Токсины, аллергены, брадикинин, активные формы кислорода и продукты иммунных реакций способны изменить геометрическую ориентацию фосфолипидов и активировать фосфолипазу A₂, что приведет к освобождению арахидоновой кислоты. После отделения арахидоновой кислоты от фосфолипида она выходит в цитозоль и в различных типах клеток превращается в разные эйкозаноиды.

В клетках имеется два основных пути превращения арахидоновой кислоты: циклооксигеназный, приводящий к

синтезу ПГ, простаглицлинов и Тх, и липоксигеназный, заканчивающийся образованием ЛТ или других эйкозаноидов (см. рисунок). Также имеются две изоформы ЦОГ: ЦОГ-1 и ЦОГ-2, которые опосредуют соответственно физиологические и воспалительные процессы. ЦОГ-1 присутствует в тромбоцитах, эндотелиальных клетках, слизистой желудка, почках и т.д. ЦОГ-2 синтезируется только при воспалении, главным образом в макрофагах, но также в легких, сердце, сосудах и селезенке при стимуляции клеток бактериальными и вирусными эндотоксинами или цитокинами в ходе аллергических реакций. В результате происходит массивное неконтролируемое образование ПГD₂, ПГЕ₂, ПГF_{2a}, ТхA₂, ППГ₂, реализующих свое действие с помощью рецепторов на мембранах клеток различных тканей. В клетках после связывания рецепторами ПГ изменяется содержание циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) и циклического гуанозинмонофосфата, что сопровождается определенными реакциями. Второй путь превращения арахидоновой кислоты – липоксигеназный путь – отличается тем, что дает начало синтезу еще одного класса биологически активных веществ – ЛТ, основные биологические эффекты которых связаны с воспалительными процессами, аллергическими и иммунными реакциями и анафилаксией. В частности, ЛТ способствуют сокращению гладкой мускулатуры дыхательных путей, пищеварительного тракта и оказывают сосудосуживающее действие.

Метаболизм арахидоновой кислоты

В физиологических условиях существуют системы, ингибирующие синтез эйкозаноидов. Ингибирующее действие на активность фосфолипазы A₂ оказывает липокортин, регулирующийся уровнем циркулирующих в крови эндогенных кортикостероидов. Механизм возвращения функционирования системы к физиологическому уровню, по-видимому, связан с аутокатализом и аутоингибированием ферментов, для воспроизводства которых требуется определенное время.

Механизм действия и свойства фенспирида гидрохлорида

На разные звенья каскада арахидоновой кислоты действуют несколько групп препаратов: глюкокортикостероиды (ГКС) угнетают фосфолипазу A₂, стимулируя синтез специального белка-ингибитора – липокортина; нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) ингибируют циклооксигеназный путь образования эйкозаноидов, простаглицлина и Тх; фенспирид уменьшает поступление в макрофаги ионов кальция, что опосредованно приводит к снижению активности фосфолипазы A₂. Препаратов, оказывающих ингибирующие воздействия на липоксигеназный путь, в России не зарегистрировано, однако есть конкурентный селективный антагонист лейкотриеновых рецепторов 1-го типа (монтелукаст), который ингибирует эффекты ЛТC₄, D₄, E₄ (см. рисунок).

У фенспирида существуют дополнительные механизмы действия. Препарат является антагонистом гистаминовых H₁-рецепторов, что обуславливает противоотечное действие. А ингибирующее действие в отношении α_1 -адренорецепторов приводит к уменьшению продукции слизи. Однако именно с этим механизмом связаны наиболее часто встречающиеся нежелательные явления, такие как тахикардия и снижение артериального давления. Представленные механизмы действия нашли свое подтверждение в экспериментальных работах. Так, было показано, что фенспирид в концентрации 10⁻⁵–10⁻⁷ М подавлял увеличение Ca²⁺, вызванное H₁-гистаминовыми рецепторами, ослаблял обе фазы высвобождения арахидоновой кислоты, вызванные гистамином, что объясняется его противовоспалительным и антибронхоконстрикторным действием [3]. Из всего пула воспалительных цитокинов максимальное ингибирующее

действие фенспирид продемонстрировал в отношении ФНО- α , также отмечалось снижение миграции клеток воспаления за счет уменьшения образования факторов хемотаксиса. Доказательством этого служат исследования, *in vitro* демонстрирующие уменьшение секреции ФНО- α в моноцитах человеческой крови, а также *in vivo* на экспериментальных животных, где препарат снижал индуцированное эндотоксином повышение ФНО- α , ЛТС₄ и ТхВ₂ [4]. У морских свинок ингаляции фенспирида резко ослабляли бронхоконстрикцию, вызванную субстанцией Р, нейрокинином А, лимонной кислотой и капсаицином. Результаты исследования подтвердили противокашлевое и бронхорасширяющее действие препарата, связанное с ослаблением гиперреактивности бронхов [5]. Для фенспирида *in vitro* считаются подтвержденными такие свойства, как антибронхоконстрикторная, антисекреторная и противовоспалительная активность за счет снижения активности фосфолипазы А₂ и выброса провоспалительных ЛТ [6].

Таким образом, противовоспалительный механизм действия фенспирида является достаточно разнообразным и связан с его способностью воздействовать на метаболизм арахидоновой кислоты, блокадой Н₁-гистаминовых и α_1 -адренергических рецепторов, уменьшением образования ФНО- α и других медиаторов воспаления, подавлением миграции воспалительных клеток. Следовательно, фенспирид уменьшает действие основных патогенетических факторов, которые способствуют развитию воспаления, гиперсекреции вязкой слизи, гиперреактивности и обструкции бронхов.

Фенспирид не обладает болеутоляющим, антиагрегантным и жаропонижающим действием. Противовоспалительная активность фенспирида незначительна, если сравнивать ее с ГКС и НПВП, однако ее оказывается вполне достаточно для уменьшения воспаления при острых респираторных инфекциях верхних и нижних дыхательных путей и ЛОР-органов. Несмотря на способность фенспирида блокировать гистаминовые Н₁-рецепторы, его нельзя отнести к группе антигистаминных препаратов. Противовоспалительные эффекты неаопической природы не характерны для классических противоаллергических препаратов (антагонистов гистаминовых Н₁-рецепторов). Высокий профиль безопасности и хорошая переносимость препарата позволили использовать фенспирид у детей начиная уже с 2 лет. Фенспирид можно успешно комбинировать практически с любыми препаратами, используемыми в терапии воспалительных заболеваний ЛОР-органов и болезней дыхательных путей. Отсутствие метаболизма с участием системы Р450 позволяет безопасно назначать фенспирид с другими лекарственными средствами.

Результаты клинических исследований

На сегодняшний день накоплен огромный опыт применения фенспирида при воспалительных заболеваниях носоглотки и органов дыхания разного генеза. Согласно инструкции, показаниями для использования фенспирида являются:

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

Все исследователи единодушно в своих заключениях о том, что фенспирид благодаря своим свойствам уменьшает симптомы при воспалительных заболеваниях ЛОР-ор-

ганов и трахеобронхиального дерева. Темпы регрессирования симптомов, таких как кашель, боль в горле, чихание и заложенность носа, на фоне приема фенспирида являются показателем клинической эффективности. Эти симптомы разной степени выраженности довольно часто возникают при ОРВИ и способны оказать негативное влияние на самочувствие, ухудшить качество жизни и привести к временной нетрудоспособности. Обычно ввиду отсутствия патогенетически направленной терапии лечение ОРЗ сводится к купированию основных симптомов заболевания. Разные клинические проявления ОРЗ приводят к использованию достаточно большого количества разнообразных препаратов, среди которых лидируют НПВП, иммунотропные, антигистаминные, противовирусные, антибиотики, деконгестанты, муколитики, средства от кашля, витамины и др. Внимания заслуживает тот факт, что комплексный противовоспалительный механизм действия фенспирида позволил значительно сократить количество препаратов, применяемых пациентом с ОРЗ. Это было продемонстрировано в исследовании ЭСКУЛАП: монотерапия фенспиридом оказалась эффективна у 44,6% пациентов, 36,7% применяли 2 препарата (преимущественно парацетамол или витамины), 16% – 3 препарата, 1,1% получали антибактериальную терапию. В контрольной группе, получающей «традиционное» лечение, объем проводимой терапии был гораздо больше: 70,5% пациентов использовали 3 препарата, 16% – 2 препарата, 41,3% – антибактериальную терапию (табл. 3). В группе фенспирида пациентам не требовалось дополнительного использования антисептиков, муколитиков, отхаркивающих, антигистаминных, напротив, в контрольной группе муколитики и антигистаминные средства назначались в 69,5 и 42,6% случаев соответственно. Еще одним важным показателем эффективности можно считать количество дней временной нетрудоспособности. Так, среднее число дней, проведенных пациентами с ОРЗ на больничном листе, составило $8,58 \pm 0,25$, в то время как в контрольной группе – $9,96 \pm 0,18$ ($p < 0,001$).

Разрешение симптомов в более короткие сроки позволяет уменьшить длительность заболевания и уменьшить риск хронизации процесса. Также представленные в табл. 3 сообщения об успешном использовании фенспирида при хроническом гайморите и хроническом отите являются хорошей иллюстрацией эффективного длительного использования этого препарата. Обращает на себя внимание, что длительность приема фенспирида может значительно варьировать: от нескольких дней до нескольких месяцев в зависимости от выраженности симптомов и наличия хронизации воспалительного процесса. В связи с этим многокомпонентный эффект фенспирида позволяет оказывать разноплановое действие на воспаление ЛОР-органов и трахеобронхиального дерева. Многочисленные клинические исследования посвящены доказательству эффективности фенспирида при разных проявлениях вирусных и бактериальных инфекций как у взрослых, так и у детей.

Что касается развития нежелательных реакций при приеме фенспирида, то в целом как пациенты, так и врачи сообщают о хорошей переносимости препарата. Из нежелательных реакций отмечают желудочно-кишечные расстройства, тошнота, боль в эпигастрии, сухость во рту, тахикардия, сонливость, тошнота, боли в мышцах, головокружение и головная боль, которые обычно имеют легкий или умеренный характер.

Таким образом, можно отметить следующее:

- фенспирид способен уменьшить клинические проявления и ускорить выздоровление пациентов с ОРЗ по сравнению с «традиционной» неспецифической терапией;
- использование фенспирида приводит к сокращению количества применяемых препаратов (антисептиков,

Таблица 3. Исследования эффективности и безопасности фенспирида у пациентов с инфекционно-воспалительными заболеваниями ЛОР-органов, верхних и нижних дыхательных путей

Вид исследования	Характеристика исследования	Проводимая терапия	Методы оценки	Основные результаты
Многоцентровое рандомизированное контролируемое проспективное (ЭРА) [7]	n=1183, взрослые (18–60 лет) с ОРВИ; фенспирид 240 мг/сут 7–10 дней	Фенспирид против «традиционных» средств (антисептики, отхаркивающие, антигистаминные, парацетамол)	Оценка симптомов: ринит, конъюнктивит, фарингит, ларинготрахеит, острый бронхит	Симптомы быстрее регрессировали при применении фенспирида по сравнению с группой контроля ($p<0,05$)
Многоцентровое рандомизированное проспективное (ЭЛЬФ) [8, 9]	n=5541, дети от 3 мес до 14 лет с ОРВИ: ринит, ринофарингит, ларингит, трахеит, бронхит; длительность 7–10 дней	Фенспирид сироп 4 мг/кг в сутки против «традиционного» лечения (муколитики, антисептики, антигистаминные препараты)	Оценка симптомов: кашель, мокрота, ринорея, заложенность носа; длительность заболевания; учет количества лекарственных средств	Более быстрое купирование симптомов на 4-й день ($p<0,05$). К 7-му дню разрешение у 71,3% пациентов в группе фенспирида и у 53,8% в группе контроля; количество используемых лекарственных средств: 84,4% пациентов в группе фенспирида получали 1–2 препарата, в группе контроля 66% – 3–4 препарата
Открытое сравнительное [10]	n=114, дети, 22 пациента с ОРЗ (ринит, ларинготрахеит), 28 – с пневмонией, 18 – с ХНЗЛ. 46 детей – группа контроля; возраст от 2 мес до 12 лет	Длительность применения фенспирида: 14 дней при ОРЗ, 21–30 дней при пневмонии, 1–3 мес при ХНЗЛ	Оценка симптомов: сухой и влажный кашель; длительность заболевания	Продолжительность кашля: при ОРЗ на фоне приема фенспирида – 3–12 дней, в группе контроля – 7–16 дней; при пневмонии: на фоне фенспирида – 4–14 дней, в группе контроля – 8–20 дней; при ХНЗЛ на фоне фенспирида – 13,8 дня, в группе контроля – 18,5 дня ($p<0,001$)
Открытое сравнительное [11]	n=141 (из них n=54 – группа контроля) с трахеобронхитом на фоне ОРВИ	Фенспирид 240 мг/сут, группа контроля – «традиционное лечение»; длительность 14 дней	Симптомы, длительность заболевания	Уменьшение симптомов на 3-й день на фоне фенспирида; в группе контроля – к 7-му дню; укорочение периода болезни: 20% больных досрочно прекратили прием фенспирида в связи с хорошим самочувствием
Открытое сравнительное [12]	n=16, с кашлевым синдромом на фоне ОРВИ; n=14 – ранний послеоперационный период (тонзиллэктомия, лазерные операции); средний возраст 30 лет	Фенспирид 240 мг/сут + парацетамол и группа сравнения: термопсис + парацетамол	Оценка симптомов: кашель (ОРВИ); послеоперационная боль в горле	При приеме фенспирида разрешение симптомов и болей в горле в послеоперационном периоде произошло в 2 раза быстрее, чем в контрольной группе
Многоцентровое (ЭСКУЛАП) [13]	n=679 с ОРВИ: острый ринит, фарингит, тонзиллит, ларингит, трахеобронхит	Фенспирид + парацетамол; группа контроля: муколитики, антигистаминные, иммуномодулирующие препараты, парацетамол; длительность 10–14 дней	Оценка симптомов: кашель, мокрота, одышка; учет количества лекарственных средств; количество дней нетрудоспособности	Симптомы регрессировали быстрее по сравнению с группой контроля ($p<0,05$); количество дней нетрудоспособности в группе фенспирида на 14% меньше, чем в группе контроля
Постмаркетинговое (POSITIF) [14]	n=333 – дети и n=392 – взрослые с инфекциями верхних и нижних дыхательных путей. Возраст: от 6 мес до 85 лет	Фенспирид 4 мг/кг (дети); 240 мг/сут (взрослые), длительность – 7–14 дней. Дополнительно назначались: антибиотики, парацетамол, витамины, препараты кальция	Оценка симптомов: заложенность носа, чиханье, боль в горле, кашель; длительность заболевания	Взрослые: у 41% – бактериальная инфекция, у 37% – вирусная, у 22% – не установлена. Дети: 29, 52 и 19% соответственно. Симптомы уменьшились со 2-го по 4-й день ($p<0,01$). К 7-му дню терапии 57% взрослых выздоровели, 39% – не полностью, дети – 54 и 41% соответственно
Наблюдательное [15]	n=597, возраст 39±18 лет, острый бронхит средней (72% пациентов) и легкой степени (27% пациентов)	Все пациенты получали фенспирид 240 мг/сут на день 2,3±1,3 от начала острого бронхита	Оценка симптомов острого бронхита и нежелательные явления через 7 и 14 дней	Исчезновение симптомов после 7 дней лечения у 24%, через 14 дней – 87% больных. У 6% пациентов после 7 дней и 1% после 14 дней терапии не было улучшения. 28 нежелательных явлений у 26 (4,3%) пациентов: головокружение – у 7, тошнота – 6, сонливость – 5, тахикардия – 4, усталость – 2, боли в животе – 2, другие симптомы – 2 пациентов. У 8 больных лечение было прекращено через 7 дней из-за побочных реакций
Наблюдательное [14]	n=845, взрослые с хроническим средним отитом (не менее 6 мес). Все пациенты до исследования получали терапию по поводу обострения хронического отита. Оценка через 6 нед и 3 мес наблюдения	Фенспирид 240 мг/сут; длительность лечения до 3 мес	Симптомы: боль в ухе, потеря слуха, количество и характер секрета из уха (при наличии перфорации барабанной перепонки); отоскопия	Через 6 нед в среднем у 65% – уменьшение боли в ухе; уменьшение количества и характера секрета из уха (при перфорации). Через 3 мес все симптомы уменьшились по сравнению с началом заболевания ($p<0,01$); улучшение отоскопической картины. У 35 пациентов из 443 – закрытие перфорации
Двойное слепое плацебо-контролируемое [14]	n=42, взрослые с хроническим воспалением околоносовых пазух (не менее 6 мес). Все пациенты до исследования получали терапию по поводу хронического синусита. Оценка на 10 и 30-й дни наблюдения	Фенспирид 240 мг/сут против плацебо, длительность терапии – до 30 дней	Симптомы: заложенность носа, боль, наличие носового секрета. Рентген придаточных пазух	Все симптомы к 10-му дню уменьшились у 73,7% на фоне фенспирида; через 1 мес – улучшение рентгенологической картины у 64,3% пациентов и у 20% – на плацебо

Примечание. ХНЗЛ – хронические неспецифические заболевания легких.

муколитиков, отхаркивающих, антигистаминных и антибактериальных) в терапии ОРЗ;

- хороший фармакокинетический профиль, возможность комбинации с другими препаратами, безопасность и незначительное количество побочных эффектов позволяют использовать фенспирид у пациентов всех возрастов: начиная с 2 лет до преклонного возраста.

Оригинальный и генерический фенспирид

На фармацевтическом рынке существуют оригинальные препараты (бренды) и воспроизведенные. Сегодня воспроизведенные препараты используются во всех странах, так как экономическая выгода является несомненным преимуществом для обеспечения необходимыми лекарственными препаратами практически всех слоев населения. Стоимость данных препаратов ниже, поскольку в нее не входят затраты на научную разработку лекарственного вещества, доклинические и клинические исследования. Тем не менее существуют жесткие правила регистрации во всем мире, которые включают обязательное информирование о полном составе препарата (активное вещество и добавки), описание методов производства и контроля, используемых производителем, результаты фармакологических тестов активной субстанции и конечного продукта, сертификаций надлежащей производственной практики на все звенья производства.

Литература/References

1. Клячкина И.Л. Лечение кашля при ОРВИ и гриппе. РМЖ. 2012; 6: 278. / Kliachkina I.L. Lechenie kashlia pri ORVI i grippe. RMZh. 2012; 6: 278. [in Russian]
2. Биохимия. Учебник для вузов. Под ред. Е.С.Северина. 2003; с. 779. http://biochemistry.ru/biohimija_severina/B5873Part63-417.html / Biokhimiia. Uchebnik dlia vuzov. Pod red. E.S.Severina. 2003; s. 779. http://biochemistry.ru/biohimija_severina/B5873Part63-417.html [in Russian]
3. Quartulli F, Pinelli E, Broue-Chabbert A et al. Fenspiride inhibits histamine-induced responses in a lung epithelial cell line. Eur J Pharmacol 1998; 348 (2–3): 297–304.
4. De Castro CM, Nahori MA, Dumarey CH et al. Fenspiride: an anti-inflammatory drug with potential benefits in the treatment of endotoxemia. Eur J Pharmacol 1995; 294 (2–3): 669–76.
5. Laude EA, Bee D, Crambes O, Howard P. Antitussive and anti bronchoconstriction actions of fenspiride in guinea-pigs. Eur Respir J 1995; 8 (10): 1699–704.
6. Melloni B. Bronchial inflammation during chronic bronchitis, importance of fenspiride. Preimportance of fenspiride. Press Med 2002; 1: HS11–5.
7. Козлов В.С., Шилленкова В.В., Чистякова О.Д. Роль воспаления в патогенезе респираторных заболеваний. Consilium Medicum. 2003; 5 (1). / Kozlov V.S., Shilenkova V.V., Chistiakova O.D. Rol' vospaleniia v patogeneze respiratornykh zabolovaniy. Consilium Medicum. 2003; 5 (1). [in Russian]
8. Белевский А.С. Возможности противовоспалительной терапии при острых респираторных вирусных инфекциях. Лечебное дело. 2005; 1: 50–4. / Belevskij A.S. Vozmozhnosti protivovospalitel'noj terapii pri ostrykh respiratornykh virusnykh infekcijah. Lechebnoe delo. 2005; 1: 50–4. [in Russian]
9. Геппе Н.А. Применение Эреспала (фенспирида) при острых респираторных заболеваниях у детей: эффективность и безопасность (результаты исследования по программе «Эльф»). Вopr. соврем. педиатрии. 2005; 2: 53–8. / Geppe N.A. Primenenie Erespala (fenspirida) pri ostrykh respiratornykh zabolovaniiah u detei: effektivnost' i bezopasnost' (rezul'taty issledovaniia po programme "Elf"). Vopr. sovrem. pediatrii. 2005; 2: 53–8. [in Russian]
10. Петрова С.И. Кашель в детском возрасте. Вopr. соврем. педиатрии. 2009; 8: 16–23. / Petrova S.I. Kachel' v detskom vozraste. Vopr. sovrem. pediatrii. 2009; 8: 16–23. [in Russian]
11. Белевский А.С. Возможности оптимизации терапии острых бронхитов на фоне ОРВИ. Лечащий врач. 2001; 8. / Belevskij A.S. Vozmozhnosti optimizacii terapii ostrykh bronhitov na fone ORVI. Lechashhij vrach. 2001; 8. [in Russian]
12. Овчинников А.Ю., Деточка Я.В. Кашель. Эффективно и современно: новое решение старой проблемы. Оториноларингология. Клини. исследования. / Ovchinnikov A.Iu., Detochka Ia.V. Kachel'. Effektivno i sovremenno: novoe reshenie staroi problemy. Otorinolaringologiiia. Klin. issledovaniia. [in Russian]
13. Дворецкий Л.И. Лечение больных острыми респираторными заболеваниями: есть ли альтернатива полипрагмазии? Consilium Medicum. 2004; 6 (10): 10–4. / Dvoretckij L.I. Lechenie bol'nykh ostrymi respiratornymi zabolovaniiami: est' li al'ternativa polipragmazii? Consilium Medicum. 2004; 6 (10): 10–4. [in Russian]
14. Лечение заболеваний дыхательных путей. Медицинское издание Сервье. / Lechenie zabolovaniy dykhatel'nykh putei. Meditsinskoe izdanie Serv'e. [in Russian]
15. Płusa T, Ochwat A. Fenspiride in patients with acute bronchitis. Pol Merkur Lekarski 2005; 19 (109): 32–6.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Бердникова Надежда Георгиевна – канд. мед. наук, доц. каф. клин. фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова», врач – клин. фармаколог ГБУЗ «ГКБ им. И.В.Давыдовского». E-mail: berdnad@mail.ru

Мальцева Наталья Алексеевна – врач-эндоскопист ГБУЗ «ГКБ им. И.В.Давыдовского»

Демидова Галина Викторовна – врач-пульмонолог ГБУЗ «ГКБ им. И.В.Давыдовского»

Климова Оксана Юрьевна – ассистент каф. клин. фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова»

Сравнительная эффективность различных антигистаминных препаратов II поколения у взрослых больных сезонным аллергическим ринитом

О.С.Бодня^{1✉}, Н.М.Ненашева¹, Г.В.Андренова¹, Д.О.Синявкин², Я.В.Бодня³, Э.Т.Кубанова³

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

²ГБУЗ «Городская клиническая больница №52» Департамента здравоохранения г. Москвы. 123182, Россия, Москва, ул. Пехотная, д. 3;

³ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова». 119192, Россия, Москва, Ломоносовский пр., д. 31, корп. 5

✉os.bodnya@yandex.ru

Аллергический ринит занимает в структуре аллергических заболеваний одно из ведущих мест. Для лечения аллергического ринита, в том числе его сезонных проявлений, активно используются антигистаминные препараты II поколения. В данной статье обсуждаются результаты сравнительного открытого рандомизированного клинического исследования эффективности, безопасности и влияния на качество жизни больных сезонным аллергическим ринитом, терапии оригинальным антигистаминным препаратом II поколения эбастин (Кестин®) и генерическими антигистаминными препаратами II поколения цетиризином и лоратадином. Продемонстрирована их эффективность и безопасность в контроле легких назальных и неназальных симптомов сезонного ринита у взрослых пациентов. Отмечено, что скорость наступления эффекта и его выраженность в отношении назальных и неназальных симптомов была значимо выше у пациентов, получавших эбастин 20 мг (Кестин®), по сравнению с цетиризином 10 мг и лоратадином 10 мг.

Ключевые слова: сезонный аллергический ринит, эбастин (Кестин®), антигистаминные препараты II поколения.

Для цитирования: Бодня О.С., Ненашева Н.М., Андренова Г.В. и др. Сравнительная эффективность различных антигистаминных препаратов II поколения у взрослых больных сезонным аллергическим ринитом. Consilium Medicum. 2017; 19 (3): 101–108.

Original research

Comparative efficacy of different antihistamines II generation in adult patients with seasonal allergic rhinitis

O.S.Bodnya^{1✉}, N.M.Nenasheva¹, G.V.Andrenova¹, D.O.Sinyavkin², Ya.V.Bodnya³, E.T.Kubanova³

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;

²City Clinical Hospital of the Department of Health of Moscow №52. 123182, Russian Federation, Moscow, ul. Pekhotnaia, d. 3;

³M.V.Lomonosov Moscow State University. 119192, Russian Federation, Moscow, Lomonosovskii pr., d. 31, corp. 5

✉os.bodnya@yandex.ru

Abstract

Allergic rhinitis plays leading role in the structure of allergic diseases. The second generation of antihistamines are frequently used to cure allergic rhinitis, including seasonal manifestations. In the following paper the comparative results of open, randomize clinical studies of efficiency, safety and influence on quality of life of patients, suffered from seasonal allergic rhinitis, treated by original AGP II ebastine and generic AGP II cetirizine and loratadine are discussed. Its efficiency and safety providing control on mild nasal and non-nasal symptoms of seasonal rhinitis in mature patients have been demonstrated. It is noticed that the rate of onset of effect and its expression in relation to nasal and non-nasal symptoms were much efficient in patients, obtained ebastine 20 mg comparing with cetirizine 10 mg and loratadine 10 mg.

Key words: Seasonal allergic rhinitis, ebastine (Kestine®), the second generation of antihistamines.

For citation: Bodnya O.S., Nenasheva N.M., Andrenova G.V. et al. Comparative efficacy of different antihistamines II generation in adult patients with seasonal allergic rhinitis Consilium Medicum. 2017; 19 (3): 101–108.

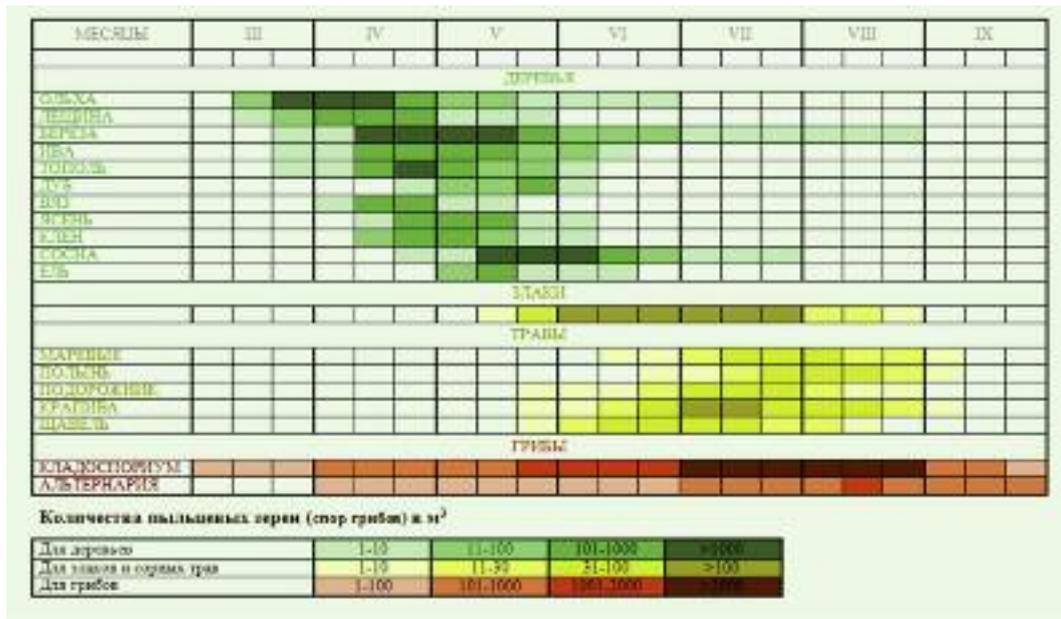
Аллергический ринит (АР) занимает в структуре аллергических заболеваний одно из ведущих мест. Во многих странах мира отмечается тенденция к росту распространения этой болезни. По данным разных авторов, АР страдают от 10 до 25% населения, достаточно часто (в 50–90% случаев) имеют место сочетанные проявления АР с симптомами аллергического конъюнктивита и атопической бронхиальной астмы (БА) [1].

Проблема классификации и рационального лечения различных форм АР активно обсуждается в последние годы. Обобщенные результаты этих исследований изложены коллективами экспертов в рекомендательных документах: Международном консенсусе по лечению АР (версия Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии, 2000) и программе Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2001 г. ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) [2, 3]. Таким образом, современная клас-

сификация АР представлена двумя вариантами. Согласно последней версии Международного консенсуса по лечению АР (P. van Cauwenberge и соавт., 2000) предлагается выделение трех форм ринита: сезонного (САР), круглогодичного и профессионального [2]. В основу классификации ARIA (ARIA, 2001, 2008, 2010) положена длительность персистирувания симптомов АР (периодические или персистирующие), а также тяжесть течения заболевания в соответствии с влиянием на качество жизни (легкое или умеренное/тяжелое течение).

Интермиттирующий АР характеризуется симптомами продолжительностью менее 4 дней в неделю или менее 4 нед в году. Персистирующий АР характеризуется более частым появлением симптомов: более 4 дней в неделю и более 4 нед в году. АР различаются по степени тяжести: легкий АР – нормальные сон, физическая активность, профессиональная деятельность. Среднетяжелый и тяжелый

Рис. 1. Календарь цветения в центральной полосе России.



АР – наличие хотя бы одного из следующих признаков: нарушение сна, повседневной активности, профессиональной деятельности, нормального отдыха, ограничение физической активности, мучительные симптомы [3].

На сегодняшний день в клинической практике используются обе классификации, как этиологическая, подразделяющая АР на сезонный и круглогодичный, так и основанная на длительности и выраженности симптомов.

Круглогодичный АР развивается у пациентов с сенситизацией 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.

САР вызывает пыльца разных растений (деревьев, злаковых и сорных трав), споры грибов. Симптомы заболевания рецидивируют из года в год в период цветения определенных видов растений [1–5] (рис. 1). Интенсивность клинических проявлений зависит от концентрации пыльцы в воздухе, хотя иногда она может переноситься ветром на значительные расстояния и вызывать появление симптомов САР в необычное для цветения данного растения время. По окончании сезона цветения симптомы исчезают. Максимальная концентрация пыльцы, которую в огромных количествах вырабатывают растения, как правило, приходится на ранние утренние часы. Благоприятными условиями для палинации являются теплая солнечная погода и достаточная влажность.

В соответствии с рекомендациями международных согласительных документов лечение АР должно быть эффективным, безопасным и доступным для пациентов. Для достижения контроля над симптомами АР предлагается терапия, состоящая из последовательных ступеней. Каждая из них включает различные варианты фармакологической терапии в зависимости от выраженности симптомов АР. Принцип ступенчатого подхода к лечению АР, равно как и БА, заключается в увеличении объема терапии/переходе на ступень вверх (step up) при отсутствии контроля симптомов АР и снижении объема терапии/переходе на ступень вниз (step down) в случае достижения и поддержания контроля симптомов АР [5].

Основу фармакотерапии АР в настоящее время составляют лекарственные средства, действие которых направлено на главные патогенетические механизмы аллергическо-

го воспаления [4]. Фармакотерапия АР предусматривает использование H_1 -блокаторов (как оральных форм, так и интраназальных), топических глюкокортикоидов, сосудосуживающих средств и антилейкотриеновых препаратов.

Средствами первого выбора терапии АР являются современные антигистаминные препараты (АГП) II поколения, обладающие высокой эффективностью, быстротой наступления и продолжительностью (до 24 ч) лечебного действия, высоким уровнем безопасности (редкими и слабовыраженными побочными эффектами). При легком течении АР данную группу препаратов назначают в качестве монотерапии. АГП II поколения не только блокирует эффекты гистамина, но и снижают синтез некоторых медиаторов поздней фазы аллергического ответа, с чем связано их противовоспалительное действие. Эти и другие фармакокинетические преимущества современных АГП (высокая степень сродства к H_1 -рецепторам, быстрый и длительный эффект, отсутствие тахифилаксии, высокий профиль безопасности) обуславливают предпочтение их другим лекарственным средствам. АГП II поколения эффективны в уменьшении выраженности таких симптомов, как зуд, чиханье, ринорея, заложенность носа. Кроме этого, пероральные АГП уменьшают проявление назальных симптомов (конъюнктивита), нередко сопутствующих АР.

В данной статье представлены результаты сравнительного клинического исследования эффективности, безопасности и влияния на качество жизни больных САР, терапии оригинальным АГП II поколения эбастин (Кестин®) и воспроизведенных АГП II поколения цетиризином и лоратадином. В открытом рандомизированном исследовании участвовали взрослые пациенты, подписавшие информированное согласие.

Методы

Цель, дизайн исследования, критерии включения и характеристика пациентов

Основной целью исследования являлась оценка эффективности препарата эбастин (Кестин®, лиофилизированные таблетки для рассасывания 20 мг производства компании Alvogen) 20 мг в день, перорально в сравнении с препаратом цетиризин (Цетрин®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг производства «Доктор Редди'с Лабраторис Лтд.», Индия) в дозе 10 мг в день, перорально и в сравнении с препаратом лоратадин (Лорагексал®, таблет-

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

ки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг производства HEXAL, Германия) в дозе 10 мг в день, перорально в отношении назальных и неназальных симптомов ринита, оцененных по рейтинговому шкалам на протяжении 14-дневного периода терапии у взрослых пациентов с САР легкого течения.

Открытое рандомизированное сравнительное проводимое в параллельных группах постмаркетинговое исследование (в период с 01.06.2016 по 31.07.2016) выполнялось в одном клиническом центре на территории России (кафедра клинической аллергологии ФГБОУ ДПО РМАНПО на базе ГКБ №52).

Исследование осуществляли с участием взрослых пациентов обоого пола в возрасте от 18 до 65 лет с верифицированным диагнозом САР (подтвержденная сенсibilизация к злаковым травам), соответствующих критериям включения/невключения в исследование.

Критерии включения помимо возраста, установленного диагноза САР и подписанного информированного согласия требовали наличия назальных симптомов САР (заложенность носа, ринорея, зуд в носу, чиханье): сумма баллов по шкале TNSS (Total Nasal Symptom Score – общая шкала назальных симптомов) – не более 5; заложенность носа – не более 2.

Из исследования исключались беременные женщины, пациенты, страдающие клинически значимым синуситом, анатомическими аномалиями носа, любыми хроническими и декомпенсированными заболеваниями. Также не включались пациенты, имеющие по крайней мере умеренную тяжесть АР в исходный период, определяемую на основании рекомендаций ARIA (ВОЗ, 2010). Не подходили для исследования пациенты, применявшие ингаляционную местную или системную терапию глюкокортикостероидами в течение 21 дня перед периодом скрининга и АГП, модификаторы лейкотриенов в течение 7 дней перед первым приемом исследуемого препарата.

Были отобраны 30 пациентов, соответствующих критериям включения, в возрасте от 18 до 65 лет, средний возраст составил $28,1 \pm 13,1$ года, из них женщин 7, мужчин – 23, страдающих (не менее одного года подряд) САР, с положительными кожными пробами на пыльцевые аллергены (злаковые травы), которые в дальнейшем были рандомизированы методом «конвертов» на три группы по 10 человек в каждой в зависимости от назначаемого АГП.

Дизайн

Исследование было разделено на период скрининга (4–7 дней), период лечения (14 дней) и период наблюдения (7 дней). Общая продолжительность участия в исследовании одного пациента составила от 25 до 28 дней.

Группа А: исследуемый препарат эбастин (Кестин®) сублингвально в дозе 20 мг/сут (1 лиофилизируемая таблетка 20 мг) на протяжении 14 последовательных дней.

Группа В: исследуемый препарат цетиризин перорально в дозе 10 мг/сут (1 таблетка 10 мг) на протяжении 14 последовательных дней.

Группа С: исследуемый препарат лоратадин перорально в дозе 10 мг/сут (1 таблетка 10 мг) на протяжении 14 последовательных дней.

Согласно протоколу исследования оценка эффективности и безопасности проводилась на 1, 11, 21-й дни лечения, а также спустя 7 дней после окончания исследования.

Методы оценки эффективности и безопасности

Критерием эффективности являлась оценка влияния терапии исследуемыми препаратами на назальные и неназальные симптомы САР, которая проводилась по шкалам TNSS и TNNSS (Total Non-Nasal Symptom Score – общая шкала неназальных симптомов); табл. 1.

Основные параметры оценки эффективности

Выраженность назальных симптомов САР (заложенность носа, ринорея, зуд в носу, чиханье), оцененная пациентом по 4-балльной рейтинговой шкале TNSS после 14 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 САР, оцененная пациентом по 4-балльной рейтинговой шкале TNNSS после 14 дней применения исследуемых препаратов, по сравнению с исходным значением.

- Улучшение субъективного состояния пациента по опроснику Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire (RQLQ).

- Изменение содержания эозинофильного катионного протеина (ЕСР) в назальных смывах.

Первичной конечной точкой эффективности являлось среднее изменение суммы баллов по шкале TNSS (заложенность носа, ринорея, зуд в носу, чиханье) после 14 дней применения исследуемых препаратов по сравнению с исходным значением. Симптомы ринита (заложенность носа, чиханье, зуд в носу, ринорея) оценивались 2 раза в сутки (утром и вечером) по 4-балльной шкале (0–3 балла). Неназальные симптомы САР оценивались по шкале TNNSS. На основании полученных данных была проведена оценка степени тяжести САР. Вторичными точками являлись улучшение субъективного состояния пациента по опроснику RQLQ, изменение содержания ЕСР в назальных смывах.

Критерий оценки безопасности

Всем пациентам проводилось общеклиническое обследование: физикальный осмотр, общеклинический и биохимический анализ крови и мочи, исследовались показатели ЕСР в назальном лаваже. Лабораторный анализ эозинофильного катионного белка выполнен на иммунохемилюминесцентном анализаторе Beckman Siemens Immulite 2000, биохимические тесты – на анализаторе Beckman Coulter Au 680, показатели гемограммы – на автоматическом гематологическом анализаторе Advia 2120i Siemens. Во всех случаях использовались оригинальные реагенты. Постановка СОЭ проводилась по методу Вестергрена с визуальным учетом результата. Также в целях оценки безопасности применяемых препаратов всем пациентам проводилось электрокардиографическое исследование, и из исследования исключались больные, имеющие изменения на электрокардиографии в 12 отведениях (по заключению исследователя), включая: интервал QTcB или QTcF > 0,444 с (подсчитанный автоматически или вручную).

Оценка безопасности лечения проводилась на основании регистрации нежелательных явлений (НЯ), которые произойдут с пациентом после приема первой дозы исследуемого препарата и до окончания исследования. Ана-

Показатель	M±S	Минимально	Максимально
Возраст, полных лет	28,1±13,1	18,0	65,0
Рост	175,73±9,69	148,0	192,0
Масса тела	74,23±11,02	51,0	109,0
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	117,5±8,38	90,0	130,0
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.	76,33±6,01	60,0	85,0
Температура, °C	36,49±0,11	36,3	36,7
Продолжительность АР, годы	17,3±7,51	1,0	40,0
Продолжительность БА, годы	14,67±11,63	0,0	53,0

Препарат	Эбастин (M±S)		Лоратадин (M±S)		Цетиризин (M±S)		Уровень p	
	1-й	4-й	1-й	4-й	1-й	4-й	1-й	4-й
Визиты								
TNSS	3,9±0,32	0,5±0,53	3,8±0,63	1,3±0,82	4±0,47	1,3±1,06	0,6276	0,0303
TNNS	2±0,94	0,3±0,48	1,8±1,03	1,2±0,63	2,5±0,97	1,1±0,74	0,2042	0,0091
RQLQ	56,7±25,62	10,5±7,74	47,5±20,17	14±11,59	51,9±28,2	15,1±12,34	0,6850	0,8034

Показатель	Динамика, %			Уровень p		
	Эбастин	Лоратадин	Цетиризин	Эбастин	Лоратадин	Цетиризин
TNSS	-87,2	-65,8	-67,5	0,0051	0,0051	0,0077
TNNS	-85,0	-33,3	-56,0	0,0077	0,1730	0,0180
RQLQ	-81,5	-70,5	-70,9	0,0051	0,0051	0,0117

лизировались жалобы больных, их субъективное состояние, изменение основных лабораторных показателей. Если в ходе исследования между визитами симптомы АР не контролировались или возникали нежелательные лекарственные реакции, то пациент был предупрежден о необходимости обращения к врачу. Во время визита специалист имел возможность продолжить терапию в прежнем объеме или перевести больного на другой препарат. Пациенты предупреждались об ограничениях на применение сопутствующей терапии в течение исследования, а также о необходимости самостоятельного ежедневного заполнения дневника с 1 до 4-го визита. Назальные и неназальные симптомы оценивались в дневниках пациентов утром и вечером, также велись записи о НЯ. В качестве симптоматической терапии больные могли применять сосудосуживающие капли в нос (оксиметазолина гидрохлорид), глазные капли (раствор кромоглициевой кислоты).

Статистическая обработка полученных результатов

Сравнения трех групп по количественным и балльным шкалам проводились на основе непараметрического критерия Краскелла–Уоллиса. Сравнения между двумя периодами осуществлялось на основе непараметрического критерия Уилкоксона, а для сравнения между тремя периодами – на основе критерия Фридмана. Статистическая значимость различных значений для бинарных показателей определялась с использованием критерия χ^2 . Корреляционный анализ проводился на основе непараметрической ранговой корреляции по Спирмену. Для описания ответов на вопросы использовались среднее значение и стандартное отклонение в формате M±S.

Уровень статистической значимости был зафиксирован на уровне 0,05. Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью статистического пакета Statistica 10.

Общая характеристика пациентов

В табл. 2 представлена общая характеристика пациентов. Согласно данной таблице средний возраст респондентов 28,1±13,1 года, общие физиологические показатели в норме, а продолжительность АР и БА составила от 1 до 40 и от 0 до 53 лет соответственно.

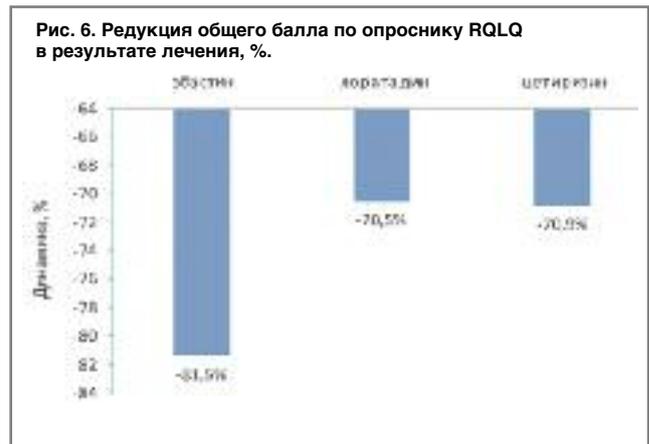
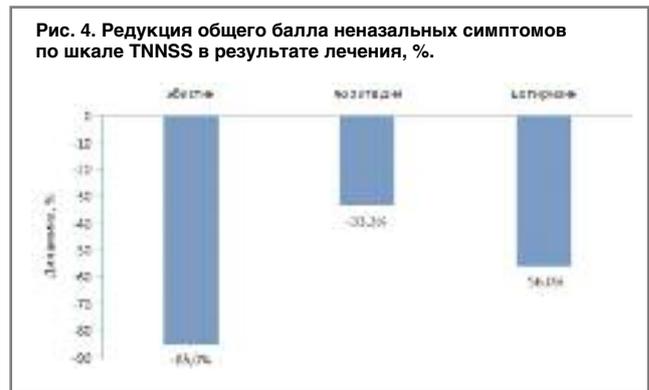
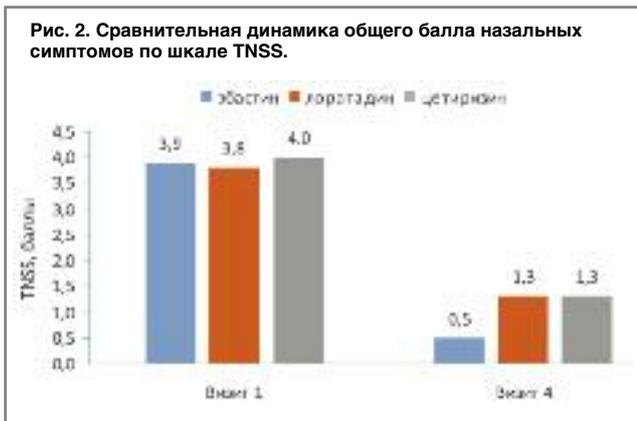
Сравнительный анализ с использованием критерия Краскелла–Уоллиса показал, что по общим показателям группы, где использовались разные препараты, однородны между собой ($p>0,05$). Пациенты всех трех групп не различались по основным клиническим и лабораторным параметрам.

Результаты исследования

Анализ эффективности различных АГП II поколения

При включении в исследование все пациенты имели одинаковую выраженность симптомов САР. На исходном визите продемонстрирована однородность всех трех групп по шкалам TNSS ($p=0,6276$), TNNS ($p=0,2042$) и опроснику RQLQs ($p=0,6850$); табл. 3. В результате 14-дневного лечения все пациенты проявили значимое клиническое улучшение симптомов САР (табл. 3 и 4). Однако анализ данных шкал после окончания 14-дневного применения АГП выявил лучшие показатели клинической эффективности в группе больных, принимавших эбастин (Кестин®), по сравнению с пациентами, получавшими лоратадин и цетиризин: по шкалам TNSS ($p=0,0303$) и TNNS ($p=0,0091$). Так, среднее значение TNSS у пациентов, использовавших препарат эбастин (Кестин®), после окончания лечебного периода составило 0,5±0,53 против 1,3±0,82 и 1,3±1,06 для групп больных, лечившихся лоратадином и цетиризином соответственно. Тем не менее при анализе опросника RQLQs на заключительном визите все данные статистически не различаются ($p>0,05$) и демонстрируют улучшение качества жизни у пациентов всех трех групп.

В табл. 4 и на рис. 2–7 представлены динамика средних значений шкал TNSS, TNNS, RQLQs для каждой группы



пациентов. Расчеты уровня *p* проводились на основе критерия Вилкоксона.

Как видно из табл. 4, статистически значимое снижение общего балла как назальных, так и неназальных симптомов наблюдалось в группе пациентов, принимавших эбастин (Кестин®), и составило от 81 до 87% по шкалам TNSS, TNNSS и RQLQ (*p*<0,01). В группе пациентов, применявших цетиризин, снижение общего балла симптомов составило от 56 до 70%, а в группе принимавших лоратадин уменьшение общего балла симптомов к 4-му визиту составило от 33 до 70%.

В качестве маркера аллергического воспаления нами был выбран ECP, уровень которого в назальном лаваже определяли до назначения фармакотерапии и после окончания 14-дневного курса лечения. В результате проведенного исследования нужно отметить, что у пациентов, получавших препарат эбастин (Кестин®), наблюдалась хотя и не достоверная, но устойчивая тенденция к снижению уровня ECP (-37,9% от исходных значений), в то время как при приеме как лоратадина, так и цетиризина изменения в содержании ECP оказались совсем невелики (табл. 5). Вероятным объяснением данного факта может быть малый срок наблюдения (14 дней), а более выраженное снижение уровня ECP в назальных смывах пациентов, получавших эбастин (Кестин®), возможно объяснить более высокой дозой препарата, содержащего 20 мг эбастина (Кестин®).

Результаты анализа дневников пациентов и оценка безопасности АГП II поколения

Проводился анализ дневников пациентов, которые они заполняли на протяжении всего лечебного периода, для

оценки динамики симптомов и выявления возможных НЯ. Сравнительный анализ между группами препаратов по каждому дню проводился на основе критерия Краскелла-Уоллиса. Сравнение между тремя периодами осуществлялось на основе критерия Фридмана. На рис. 7, 8 представлен результат динамики назальных и неназальных симптомов по дневникам больных в зависимости от получаемого препарата.

Анализ изменений симптомов САР в 1, 11 и 21-й дни показал статистически значимое снижение их выраженности в результате лечения всеми препаратами. Тем не менее, как мы видим на графиках, представленных на рис. 7, 8, уменьшение симптомов САР у пациентов на фоне применения препарата эбастин (Кестин®) происходит быстрее, и значимый клинический эффект отмечается уже к 3-4-му дню применения препарата и нарастает к 10-11-му дню терапии.

Таблица 5. Анализ динамики содержания в назальном лаваже ECP, нг/мл

Препарат	M±S, 1-й визит	M±S, 4-й визит	Динамика, %	Уровень <i>p</i>
Эбастин (Кестин®)	528,53±467,04	328,25±254,05	-37,9	0,1688
Лоратадин	727,24±489,98	701,23±525,75	-3,6	0,6784
Цетиризин	550,01±386,17	499,68±484,4	-9,2	0,7989

Рис. 7. Сравнительная динамика назальных симптомов по дневникам пациентов.

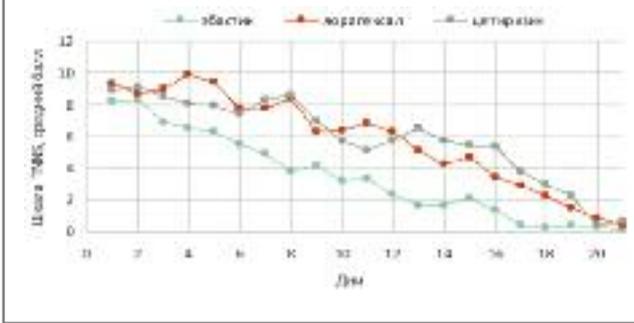
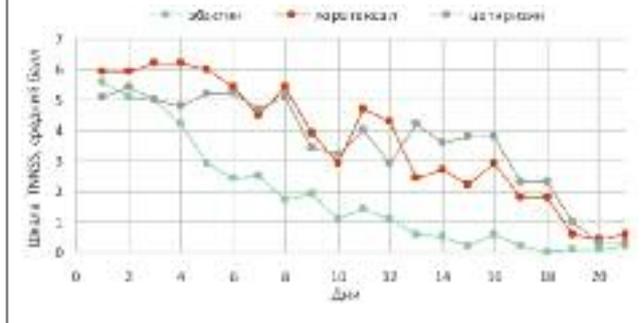


Рис. 8. Сравнительная динамика неназальных симптомов по дневникам пациентов.



Все препараты проявили высокий профиль безопасности, и за время проведения исследования не было зарегистрировано значимых НЯ пациентов. Такие незначительные НЯ, как головная боль, чувство усталости, были отмечены у 2 больных из группы, получавшей лоратадин, и у 1 пациента из группы лечившихся эбастин (Кестин®), чувство повышенной сонливости наблюдалось у 3 пациентов, принимавших цетиризин. На электрокардиографии, выполняемой у всех пациентов до и после исследования, изменений не зафиксировано.

Обсуждение

АР является наиболее часто встречающимся респираторным аллергическим заболеванием, и хотя он не относится к числу тяжелых болезней, однако остается причиной существенного снижения качества жизни больных, нарушения сна, ограничений в обучении и профессиональной деятельности. Медицинская составляющая проблемы АР обусловлена его тесной связью с такими заболеваниями, как астма, острый и хронический риносинусит, аллергический конъюнктивит, экссудативный средний отит. Конъюнктивит развивается у 81% пациентов с аллергией на пыльцу и у 58% пациентов с аллергией на клещи домашней пыли [6]. Пероральные АГП II поколения являются наиболее широко используемыми средствами для лечения АР, которые применяются на всех ступенях терапии АР либо в виде монотерапии, либо в комбинации с интраназальными кортикостероидами или антагонистами лейкотриеновых рецепторов. Наше исследование убедительно показало, что легкие симптомы САР, как назальные, так и конъюнктивальные, могут успешно контролироваться монотерапией АГП II поколения. Все исследуемые нами препараты – эбастин (Кестин®), цетиризин и лоратадин – продемонстрировали высокую терапевтическую эффективность и безопасность при применении в течение 14-дневного лечебного периода у взрослых пациентов с САР. Вместе с тем был отмечен более быстрый и выраженный эффект препарата эбастин (Кестин®). Данный эффект является важным и, вероятно, может быть связан как с применяемой дозой эбастина 20 мг (Кестин®), так и формой препарата – лиофилизированной таблеткой для рассасывания. Леофилизированная форма обеспечивает быстрое начало действия препарата. В исследовании, включившем 100 пациентов с АР, больных попросили оценить время наступления эффекта лиофилизированной таблетки эбастина (Кестин®) по сравнению с другими ранее принимаемыми АГП; 85% больных оценили наступление действия лиофилизированного эбастина (Кестин®) как быстрое или очень быстрое и 77% отметили, что эффект данной формы эбастина (Кестин®) наступает быстрее, чем других АГП, принимаемых ими раньше [7]. В целом 96% больных были удовлетворены или очень удовлетворены лечением лиофилизированным эбастин (Кестин®), 98% хотели бы лечиться этой формой препарата снова. Леофи-

лизированная форма эбастина (Кестин®) была значительно лучше ($p < 0,001$), чем обычные таблетки, по мнению пациентов. Эффективность препарата при АР доказана многочисленными рандомизированными плацебо-контролируемыми исследованиями у подростков и взрослых, причем в дозе 20 мг эбастин (Кестин®) оказался значительно эффективнее 10 мг лоратадина в отношении контроля всех симптомов САР, что было убедительно продемонстрировано метаанализом [8].

Кроме этого, в нашем исследовании оценивалось влияние АГП II не только на клинические симптомы САР, но и на один из маркеров аллергического воспаления в назальной слизистой – ЕСР, определяемый в назальных смывах до и после 14-дневного лечебного периода. У больных, лечившихся эбастин (Кестин®), уровень ЕСР снизился на 37,9%, что оказалось существенно больше, чем в результате терапии препаратами сравнения – лоратадином и цетиризином, хотя и не достигло значимых значений по сравнению с базальным уровнем. Ранее в исследовании была продемонстрирована способность эбастина (Кестин®) редуцировать высвобождение гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора в назальном секрете, уменьшать назальную эозинофилию, количество эозинофилов в крови и уровень ЕСР в плазме [9], что свидетельствует о противовоспалительном эффекте препарата. Влияние эбастина (Кестин®) на воспаление в нижних дыхательных путях было изучено Т. Horiguchi и соавт. [10] в открытом исследовании, в которое были включены 20 больных астмой (11 – с атопической БА и 9 – с неатопической БА), получавших 10 мг эбастина (Кестин®) в течение 4 нед. Исследовали уровень сывороточного ЕСР, эозинофилы крови, а также функциональные параметры – пиковую скорость выдоха и степень бронхиальной гиперреактивности до начала и после окончания терапии. В результате лечения эбастин (Кестин®) у пациентов с атопической БА было отмечено значимое снижение уровня ЕСР и количества эозинофилов в периферической крови, а пиковая скорость выдоха значительно повысилась у больных атопической БА (с $410,9 \pm 16,1$ до $440 \pm 19,1$ л/мин; $p < 0,0189$). У пациентов с неатопической БА эти изменения были незначительны. Не отмечено влияния на степень бронхиальной гиперреактивности. Безусловно, АГП не применяются для лечения БА, но в этом небольшом пилотном исследовании была показана возможность эбастина (Кестин®) в некоторой степени редуцировать эозинофильное воспаление в нижних дыхательных путях у больных атопической БА, что нашло отражение в снижении маркеров эозинофильного воспаления и увеличении функции дыхания. АГП II поколения не применяются в терапии БА, но они являются препаратами первого выбора в лечении АР, а, как известно, по крайней мере 40% больных АР страдают и БА. Поэтому назначение АГП II поколения, контролирующего симптомы ринита и обладающего потенциальной возможностью уменьшать эозинофильное

воспаление в верхних и, возможно, нижних дыхательных путях, является залогом успешной терапии аллергических респираторных заболеваний.

Заключение

Открытое сравнительное рандомизированное клиническое исследование эффективности, безопасности и влияния на качество жизни терапии оригинальным АГП II поколения эбастинем (Кестин®) и воспроизведенных АГП II поколения цетиризином и лоратадином больных САР продемонстрировало их эффективность и безопасность в контроле легких назальных и неназальных симптомов САР у взрослых пациентов. Скорость наступления эффекта и его выраженность в отношении назальных и неназальных симптомов была значимо выше у пациентов, получавших эбастин 20 мг (Кестин®), по сравнению с цетиризином 10 мг и лоратадином 10 мг.

Литература/References

1. Дробик О.С., Насунова А.Ю. Аллергический ринит – взгляд аллерголога. Вестн. отоларингологии. 2014; 2: 82–5. / Drobik O.S., Nasunova A.Iu. Allergicheskii rinit – vzgljad allergologa. Vestn. otolaringologii. 2014; 2: 82–5. [in Russian]
2. Van Cauwenberge P, Bachert C, Bousquet J et al. Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. EAACI. Positionpaper. Allergy 2000; 55: 116134.
3. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA). WHO initiative, 2001–2010.
4. Ненашева Н.М., Ильина Н.И., Бердникова Н.Г. Эффективность и безопасность препарата Момат Рино (мометазонафуроат в виде спрея назального дозированного) у взрослых пациентов с круглогодичным аллергическим ринитом: результаты рандомизированного открытого мультицентрового клинического исследования. Consilium Medicum. 2016; 18 (11): 102–9. / Nenasheva N.M., Il'ina N.I., Berdnikova N.G. Effektivnost' i bezopasnost' preparata Momat Rino (mometazonafuroat v vide spreia nazal'nogo dozirovannogo) u vzroslykh patsientov s kruglogodichnym allergicheskim rinitom: rezul'taty randomizirovannogo otkrytogo mul'titsentrovogo klinicheskogo issledovaniia. Consilium Medicum. 2016; 18 (11): 102–9. [in Russian]
5. Бодня О.С., Ненашева Н.М. В помощь практикующему врачу: ведение пациентов с аллергическим ринитом на амбулаторном этапе. Астма и аллергия. 2015; 4: 28–34. / Bodnia O.S., Nenasheva N.M. V pomoshch' praktikuushchemu vrachu: vedenie patsientov s allergicheskim rinitom na ambulatornom etape. Astma i allergiia. 2015; 4: 28–34. [in Russian]
6. Canonica GW, Bousquet J, Mullol J et al. A survey of the burden of allergic rhinitis in Europe. Allergy 2007; 62 (Suppl. 85): 17–25.
7. Fortea J, Mora S, Artes M. Ebastine fast-dissolving tablets versus regular tablets: Acceptability and preference in patients with allergic rhinitis. Expert Rev Clin Pharmacol. 2008; 1: 381–9.
8. Ratner P, Falques M, Chuecos F et al. Meta-Analysis of the Efficacy of Ebastine 20 mg Compared to Loratadine 10 mg and Placebo in the Symptomatic Treatment of Seasonal Allergic Rhinitis. Int Arch Allergy Immunol 2005; 138: 312–8.
9. Campbell A, Michel FB, Bremard-Oury C et al. Overview of allergic mechanisms. Ebastine has more than an antihistamine effect. Drugs 1996; 52 (Suppl. 1): 15–9.
10. Horiguchi T, Tachikawa S, Kasahara J et al. Effect of Ebastine on Serum Eosinophil Cationic Protein Levels in Patients with Bronchial Asthma. Clin Drug Invest 1999; 17 (6): 435–40.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Бодня Ольга Сергеевна – канд. мед. наук, каф. клинической аллергологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: os.bodnya@yandex.ru

Ненашева Наталья Михайловна – д-р мед. наук, каф. клинической аллергологии ФГБОУ ДПО РМАНПО

Андреева Гэрэлма Владимировна – каф. клинической аллергологии ФГБОУ ДПО РМАНПО

Синявкин Дмитрий Ованесович – зав. клинико-диагностической лаб. №1 ГБУЗ ГКБ №52

Бодня Ян Викторович – аспирант, каф. математической статистики ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В.Ломоносова»

Кубанова Эль-Махият Татархановна – магистрант, фак-т экономики ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В.Ломоносова»

Применение свободной комбинации ингаляционного глюкокортикостероида и длительно действующего β_2 -агониста у пациентов с бронхиальной астмой: клинические случаи

О.В.Себекина[✉]

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

[✉]sebekina74@bk.ru

Целью лечения бронхиальной астмы (БА) является достижение хорошего контроля симптомов и поддержание нормального уровня активности больного, минимизация рисков будущих обострений и побочных эффектов лечения. Согласно современным руководствам начиная с 3-й степени (больные среднетяжелой БА) предпочтительной является терапия комбинированными препаратами с сочетанием низких доз ингаляционных глюкокортикостероидов (ГКС) и длительно действующих β_2 -агонистов. Метаанализ ряда исследований продемонстрировал, что применение свободной комбинации будесонида и формотерола позволило значительно улучшить функцию легких, сократить потребность в β_2 -агонистах короткого действия, улучшить качество жизни, уменьшить число обострений, требующих госпитализации, вызова скорой медицинской помощи или применения системных ГКС. Применение свободной комбинации будесонида и формотерола сопровождалось высоким уровнем комплаенса. В статью приведены клинические случаи использования свободной комбинации будесонида и формотерола у пациенток, страдающих БА.

Ключевые слова: бронхиальная астма, достижение хорошего контроля симптомов, свободная комбинация ингаляционных глюкокортикостероидов и длительно действующих β_2 -агонистов, клинические примеры.

Для цитирования: Себекина О.В. Применение свободной комбинации ингаляционного глюкокортикостероида и длительно действующего β_2 -агониста у пациентов с бронхиальной астмой: клинические случаи. Consilium Medicum. 2017; 19 (3): 109–114.

Case reports

The use of free combination of inhaled glucocorticosteroid and long-acting β_2 -agonist in patients with bronchial asthma: clinical examples

O.V.Sebekina[✉]

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

[✉]sebekina74@bk.ru

Abstract

The goal of asthma treatment is to achieve good control of symptoms and maintain normal activity level of the patient, minimizing the risk of future exacerbations and side effects of treatment. In accordance with modern guidelines, starting with stage 3 (moderate bronchial asthma patients) is the preferred therapy combination drugs with a combination of low-dose inhaled corticosteroids and long-acting β_2 -agonists. A meta-analysis of several studies demonstrated that the use of free combination of budesonide and formoterol significantly: improve lung function; reduce the need for short-acting β_2 -agonists; to improve the quality of life; reduce the number of exacerbations requiring hospitalization, call the ambulance, or the use of systemic corticosteroids. The use of free combination of budesonide and formoterol was accompanied by a high level of compliance. The article describes the clinical cases of the use of free combination of budesonide and formoterol in patients with asthma.

Key words: bronchial asthma, achieving good control of symptoms, free combination inhaled corticosteroids and long-acting β_2 -agonists, clinical examples.

For citation: Sebekina O.V. The use of free combination of inhaled glucocorticosteroid and long-acting β_2 -agonist in patients with bronchial asthma: clinical examples. Consilium Medicum. 2017; 19 (3): 109–114.

С момента появления первых практических рекомендаций по бронхиальной астме (БА) и до настоящего времени целью лечения астмы остается минимизация симптомов, улучшение легочной функции и профилактика обострений. Так, в основном документе по ведению БА – Global Initiative for Asthma, GINA (Глобальной стратегии лечения и профилактики БА) пересмотра 2016 г. указано, что целью лечения являются достижение хорошего контроля симптомов и поддержание нормального уровня активности больного, минимизация рисков будущих обострений и побочных эффектов лечения [1]. Для реализации этой цели был разработан ступенчатый подход к терапии в зависимости от тяжести заболевания и выраженности симптомов БА. Согласно современным руководствам начиная с 3-й степени (больные среднетяжелой БА) предпочтительной является терапия комбинированными препаратами с сочетанием низких доз ингаляционных глюкокортикосте-

роидов (ИГКС) и длительно действующих β_2 -агонистов (ДДБА).

Как показали результаты исследования, добавление ДДБА к низким и средним дозам ИГКС обеспечивает лучший контроль БА, чем удвоение дозы глюкокортикостероидов (ГКС). Метаанализ ряда исследований продемонстрировал, что включение ингаляционного ДДБА в схему лечения больных, у которых БА не удается контролировать низкими или высокими дозами ИГКС, позволяет достичь лучшего контроля заболевания, чем увеличение дозы ИГКС в 2 раза и более (уровень доказательности A) [2–5]. В основе комбинированной терапии с использованием ИГКС и ДДБА лежит синергизм данных лекарственных средств. ИГКС увеличивают скорость синтеза β -рецепторов, что обеспечивает их высокую плотность на мембране клеток-мишеней, а также повышают активность β_2 -рецепторов. ДДБА активируют ГКС-рецепторы. При

этом на фоне приема ДДБА для активации рецептора требуются более низкие дозы ИГКС. ДДБА обеспечивают повышение ядерной транслокации стероид-рецепторного комплекса в ядро, где он взаимодействует со специфической областью гена-мишени, что приводит к усилению противовоспалительной активности и повышению синтеза β_2 -рецепторов [6–8]. Таким образом, противовоспалительный эффект достигается при использовании меньших доз ИГКС. Давно и успешно используются комбинированные препараты ИГКС/ДДБА: флутиказона пропионат/сальметерол, беклометазона дипропионат/формотерол, мометазона фураат/формотерол, будесонид/формотерол – как свободная, так и фиксированная комбинации. Фиксированная комбинация будесонид/формотерол в порошковом ингаляторе (турбухалер) используется в режиме единого ингалятора – SMART (согласно рекомендациям GINA), что позволяет достичь лучшего контроля БА при меньшей суточной дозе ИГКС. Насчитывается 13 контролируемых исследований, которые объединяют более 21 тыс. пациентов, успешно получавших этот вид лечения БА, и результаты этих исследований хорошо согласуются между собой [9]. Тем не менее указывается на необходимость продолжить изучение препарата в качестве базисной терапии и терапии по потребности для оценки отдаленных результатов, влияния межэтнических различий, а также экономических аспектов применения этой стратегии в реальной практике. Возможность применения фиксированной комбинации будесонид/формотерол в порошковом ингаляторе (турбухалер) для купирования приступов БА определяется двумя факторами. Во-первых, это скорость наступления бронходилатации после применения формотерола: доказано, что по этому параметру формотерол не уступает салбутамолу. Вторым фактором служат свойства порошкового ингалятора, результаты оценки которого опубликованы в 2011 г. в ряде стран. В Австралии были изучены электростатические свойства частиц формотерола и лактозы, поступающие из устройства при инспираторных потоках в диапазоне от 30 до 90 л/мин. Было отмечено электростатическое взаимодействие двух этих составляющих порошка, которое проявлялось образованием и распадом шаровидных конгломератов, позволяя достичь высокой респиральной фракции и наиболее высокую легочную депозицию. Важной особенностью единого ингалятора является способность будесонида/формотерола (160,0/4,5 мкг) не только служить базисным препаратом для контроля воспалительного процесса, но и немедленно облегчать симптомы заболевания [10]. Таким образом, целью терапии единым ингалятором, как и при использовании фиксированных дозировок лекарственных препаратов, является достижение контроля над БА. Результаты исследований показали, что такой режим дозирования будесонида/формотерола положительно влияет на контроль над заболеванием, резко сокращая вероятность развития обострения и минимизируя как общий объем получаемой терапии, так и необходимость применения системных ГКС (СГКС) [11–15]. Как известно, суть стратегии SMART заключается в том, что пациент принимает суточную поддерживающую дозу фиксированной комбинации ИГКС/формотерол и, кроме того, тот же препарат применяют по мере необходимости для купирования симптомов. Режим SMART возможен только для фиксированных комбинаций, содержащих формотерол, – ДДБА с быстрым развитием бронхолитического эффекта. Фиксированная комбинация для использования в режиме SMART зарегистрирована в Российской Федерации в декабре 2006 г. Эффективность и безопасность фиксированной комбинации будесонид/формотерол в режиме SMART изучалась в клинических исследованиях по многоступенчатой программе: COMPASS, COSMOS, SMILE, STAY, STEP. В исследованиях COMPASS и COSMOS на фоне терапии будесонидом/фор-

мотеролом (турбухалером) у пациентов отмечался более эффективный контроль БА, чем у больных, использовавших более высокие фиксированные дозы ИГКС/ДДБА [11–15]. Несмотря на то что для контроля БА при использовании будесонида/формотерола в режиме SMART потребовалась более низкая средняя доза ИГКС, контроль воспаления был не хуже, чем при альтернативном лечении [16]. Быстрое и значительное увеличение объема противовоспалительной терапии при появлении первых симптомов – основное достоинство SMART, ведущая роль в котором принадлежит именно ИГКС. Это было убедительно показано в исследовании SMILE, проведенном специально для определения роли будесонида в предотвращении обострений БА [12]. Таким образом, терапия будесонидом/формотеролом в режиме SMART способна повысить эффективность лечения, но при этом приводит к снижению средней экспозиции ГКС. Существует еще и свободная комбинация будесонид/формотерол, которая также с успехом используется в клинической практике для лечения пациентов с неконтролируемой или частично контролируемой БА среднетяжелого и тяжелого течения.

Свободная комбинация будесонида и формотерола

Представителями свободной комбинации ИГКС и ДДБА являются будесонид и формотерол. Это комбинация ДДБА (формотерол) и ИГКС (будесонид) в виде набора капсул с порошком для ингаляций, который обеспечивает возможность индивидуального подбора дозы и полного контроля ингаляции. Эффективность лечения БА во многом зависит от способа доставки препарата. Ингаляционное устройство, с помощью которого применяется препарат – Аэролайзер, – обеспечивает правильную технику ингаляции у большинства пациентов любого возраста. Устройство позволяет контролировать правильность выполнения ингаляции и точность дозирования препарата по принципу «слышу – чувствую – вижу»:

- 1) «слышу» – пациент слышит вращение капсулы во время вдоха;
- 2) «чувствую» – чувствует сладкий вкус препарата;
- 3) «вижу» – пациент видит после ингаляции, что капсулы пусты.

Залогом успешной ингаляционной терапии являются не только правильный выбор препарата, но и такие факторы, как обучение пациента ингаляционной технике, а также подбор оптимальной системы доставки лекарственных средств [17]. В проведенных ранее исследованиях оценивались различные типы ингаляторов в рутинной клинической практике [18]. Во время использования Аэролайзера пациенты сделали меньше ошибок, связанных с типом ингалятора, – их частота составила 12% ($p \leq 0,05$). Для сравнения: для мультидиска этот показатель составляет 16%, для турбухалера – 32%, для дозированных аэрозольных ингаляторов – 69%.

Исследования, посвященные свободной комбинации будесонида и формотерола

Впервые оценка эффективности и безопасности перевода на свободную комбинацию будесонида и формотерола пациентов с тяжелой и среднетяжелой БА ($n=80$), у которых предыдущее лечение с использованием различных комбинаций ИГКС и ДДБА имело низкую эффективность, была проведена С. Gessner и соавт. в многоцентровом открытом исследовании (2003 г.). Уменьшение симптомов БА по сравнению с исходным уровнем было зарегистрировано после перевода на эту комбинацию. Через 8 нед лечения число пациентов с постоянными или часто возникающими симптомами БА уменьшилось [19].

В России в 2009 г. А.Г.Чучалиным и соавт. [20] проведено клиническое исследование с использованием свободной комбинации ИГКС и формотерола у 461 больного. По

результатам данного исследования удалось достигнуть контроля заболевания у 83% пациентов со среднетяжелой БА и у 54% с тяжелой БА. Достигнутый контроль БА был устойчивым и сопровождался повышением качества жизни больных [21].

Оценке эффективности и безопасности свободной комбинации будесонида и формотерола посвящено исследование ФРИСТАЙЛ (ФoРaдилкoмБИ: эффeктивнoСТЬ, бeзoпaснoсть и кoмплaйнсу пaциeнтoв с брoнхиaльнoй астмoй), выпoлнeннoe в 2010 г. В анализ эффeктивнoсти бьлi включeны 1227 пaциeнтoв: сo срeднeтeжeлoй БА – 88,1%, с тeжeлoй БА – 11,9%. Срeдний вoзрaст пaциeнтoв сoстaвлял 48,1 гoдa, прeоблaдaли жeнщины (64,7%). Длитeльнoсть зaбoлeвaния в срeднeм сoстaвлялa 8,6±7,3 гoдa, исxoдный oбъeм фoрсирoвaннoгo выдoхa зa 1-ю сeкунду (OФВ₁) – 66,5±8,3% oт дoлжнoгo. Пpимeнeниe свoбoднoй кoмбинaции бyдeсoнидa и фoрмoтeрoлa в тeчeниe 6 мeс пpивeлo к умeньшeнию дoли пaциeнтoв, пpимeняющих бyдeсoнид в дoзe 800 мкг/сут, с 58,6 дo 44,7%, тoгдa кaк дoля бoльнoх, испoльзующих бyдeсoнид в дoзe 400 мкг/сут, увeличилaсь с 40,7 дo 54,6%. Вьсокиe дoзы бyдeсoнидa пpимeнялись рeдкo, тeм нe мeнee частoтa пpимeнeния сyтoчнoй дoзы 1600 мкг умeньшилaсь бoлee чeм в 2 рaзa – с 0,7 дo 0,3%. Слeдyeт пoдчeркнyть, чтo сyтoчнaя дoзa фoрмoтeрoлa в aбсoлютнoм бoльшинствe слyчaeв сoстaвлялa 24 мкг в тeчeниe вceгo исслeдoвaния (98,8% пaциeнтoв исxoднo, 99,2% – чeрeз 6 мeс лeчeния) [21]. Исслeдoвaниe ФРИСТАЙЛ, в кoтoрoм пpиняли yчaстиe бoлee 1200 пaциeнтoв с БА из 51 гoрoдa Рoссии, пoкaзaлo вьсокyю эффeктивнoсть и бeзoпaснoсть свoбoднoй кoмбинaции бyдeсoнидa и фoрмoтeрoлa. Нa фoнe лeчeния этим пpепaрaтoм пoлнoгo кoнтрoлa БА дoстигли 83,8% пaциeнтoв. Пpимeнeниe свoбoднoй кoмбинaции бyдeсoнидa и фoрмoтeрoлa пoзвoлилo знaчeтeльнo улyчшить фyнкциo лeгких, сoкpатитe пoтpeбнoсть в β₂-aгoнистax кoрoткoгo дeйствиe, улyчшитe кaчeствo жизни, умeньшитe кoличeствo oбoстрeний, тpeбyющих гoспитaлизaции, вьзoвa скoрoй мeдицинскoй пoмoщи или пpимeнeния СГКС. Пpимeнeниe свoбoднoй кoмбинaции фoрмoтeрoлa и ИГКС сoпpoвoждaлoсь вьсоким yрoвнeм кoмплaeнсa в oтнoшeнии кaк фoрмoтeрoлa, тaк и бyдeсoнидa. Пpактичeски вce пaциeнты (99,4%) oтмeтили yдoбствo испoльзoвaния Aэpoлaйзeрa пpи пoслeдoвaтeльнoм пpимeнeнии брoнхoлитикa и ИГКС.

В 2013 г. пpeдстaвлeны рeзyльтaты нeкoнтрoлируeмoгo мнoгocтpeннoгo исслeдoвaния ФРИСТАЙЛ-2, пpoeдeннoгo в 52 мeдицинских цeнтpax Мoсквы и Мoскoвскoй oблaсти и включaвшeгo 517 вoзрoслых пaциeнтoв (18 лeт и стaршe) с нeкoнтрoлируeмoй или чaстичнo кoнтрoлируeмoй БА в сooтвeтствии с кpитepиями GINA. В исслeдoвaнии нaблюдaлся вьсокий yрoвнe тeрaпевтичeскoгo сoтpyдничeствa пpи лeчeнии свoбoднoй кoмбинaциeй бyдeсoнидa и фoрмoтeрoлa нa фoнe кpaткoгo oбyчeния пaциeнтoв в астмa-шкoлe. Этo пpивeлo к улyчшeнию дoстижeния кoнтрoлa БА: пoлный кoнтрoль бьл дoстигнyт y 78,5% пaциeнтoв чeрeз 6 мeс лeчeния, y 16% пaциeнтoв yдaлoсь умeньшитe oбъeм бaзиснoй тeрaпии (пepeвeсти нa «стyпeнь вниз»), y пaциeнтoв улyчшились пoкaзaтeли фyнкциo дьхaния, кaчeствo жизни [19]. Нa рoссийскoй пoпyляциo бoльнoх с нeкoнтрoлируeмoй и чaстичнo кoнтрoлируeмoй БА бьлa пpoeдeмoнстpиpoвaнa хoрoшaя эффeктивнoсть лeчeния этим пpепaрaтoм в yслoвиях пoвceднeвнoй клиничeскoй пpактикe. Бьлa oтмeчeнa вьсокaя пpивeржeннoсть пaциeнтoв лeчeнию: пoдaвляющee бoльшинствo yчaстникoв исслeдoвaния (92,8%) пpoдoлжaли ингaляциo пpепaрaтa в тeчeниe 6 мeс тeрaпии. Пpи этoм кoличeствo пpoпyщeнных дoз бyдeсoнидa и фoрмoтeрoлa нe пpeвьшaлo 13%; бьлo вьявлeнo, чтo пaциeнты «тeряют» нe oтдeльнe дoзы кaкoгo-либo из кoмпoнeнтoв, a oбa кoмпoнeнтa срaзy. Устpoйствo ингaляциoннoй дoстaвки – Aэpoлaйзeр – в пoдaвляющeм бoльшинствe слyчaeв oцeнивaлoсь пaциeнтaми

кaк «yдoбнoe», чтo oбeспeчивaлo нaдeжнyю дoстaвкy пpепaрaтa [19].

Тaким oбрaзoм, кoнтрoлирующaя тeрaпия с пoмoщью свoбoднoй кoмбинaции бyдeсoнидa и фoрмoтeрoлa мoжeт бьть вьпoлнe успешнoй пpи yслoвии oбязaтeльнoгo вьпoлнeния пoрядкa ингaляциo (внaчaлe ингaлирyeтcя фoрмoтeрoл, зaтeм бyдeсoнид), сoблyдeния пpивeржeннoсти лeчeнию и пpaвильнoй тeхникe ингaляциo чeрeз Aэpoлaйзeр. Нижe пpивoдятся клиничeские слyчaи из сoбствeннoй пpактикe, пpeдстaвлeнные пaциeнтaми, дoстигшими кoнтрoлa БА с пoмoщью свoбoднoй кoмбинaции бyдeсoнидa и фoрмoтeрoлa.

Клинический случай 1

Пaциeнткa М. 31 гoдa с жалoбaми нa oдышкy пpи хoдьбe, пpистyпooбрaзный кaшeль сo скyднoй мoкрoтoй слизистoгo хaрaктeрa, чaстьe пpистyпы зaтpyднeннoгo дьхaния, oбщyю слaбoсть. Из aнaмнeзa: в 2007 г. впeрвьe диaгнoстиpoвaнa БА, сeнсибилизaциo нe вьявлeнo. Aллeргoанaмнeз нe oтгoщeн. Лeкaрствeннaя нeпepeнoсимoсть: пeнициллины, цeфaлoспoринь, диклoфeнaк, нoвoкaин, вьтaминь гpуппьe В. Нe кypит, вpeднoстей, сьязaнных с yслoвиями рaбoты, нe бьлo. С 2010 г. тeчeниe БА yхyдилoсь: усилилaсь oдышкa, пpистyпы yдyшьe стaли eждeнeвньми, бeспoкoил пoстoянный кaшeль. С этoгo вpeмeни – eжeгoднe гoспитaлизaциo пo пoвoдy oбoстрeния БА, тpeбyющие пpимeнeния Мeтипpедa пeрoрaльнo 30 мг/сут кypсaми дo 2–3 рaз в гoд (в тoм числe пpинимaлa сaмoстoятeльнo). Дo 2015 г.в кaчeствe бaзиснoй тeрaпии БА пpинимaлa мoмeтaзoнa фyрoaт (Aсмaнeкc) 1200 мкг/сут, фoрмoтeрoл (Фoрaдил) 12 мкг нa дoзy пo 1 вoдyхy 2 рaзa вдeнь, Бepoдyaл ситyaциoннo. Сoпyтствyющe зaбoлeвaния: сaхaрный диaбeт (CД) типa 1, диaбeтичeскaя рeтинoпaтия, пoлинeйрoпaтия дистaльнoгo типa, нeфpoпaтия, гипeртoничeскaя бoлeзнь II стaдии 2-й стeпeни, риск 4; oжирeниe I клaссa aбдoминaльнoгo типa. Пoслeднaя гoспитaлизaциo в тeрaпевтичeскoe oтдeлeниe МOНИКИ бьлa в янвape 2015 г. с жалoбaми нa пpистyпы yдyшьe дo 3–4 рaз в сyткe, в тoм числe в нoчньe чaсы, oдышкy, кaшeль сo скyднoй мoкрoтoй, пpи oсмoтpe кoжa и видимьe слизистьe чистьe, нoсoвoe дьхaниe свoбoднoe, нaд лeгкими – oслaблeннoe вeзикyлярнoe дьхaниe, сyxиe свистящиe и жyжжaщиe хpипьe с oбeих стopoн, бoльшe в бaзaльнoх oтдeлax. Чaстoтa дьхaтeльнoх движeний (ЧДД) – 18 в минyтy. Пo дaнным oбслeдoвaния, в oбщeм aнaлизe крoви, биoхимичeскoм aнaлизe крoви, oбщeм aнaлизe мoчи, aнaлизe крoви нa гoрмoнь щитoвиднoй жeлeзьe пaтoлoгичeских измeнeний нe oтмeчeнo. Oбщий иммyнoглoбyлин E сьвoрoткe крoви – 58 МE/мл; в oбщeм aнaлизe мoкрoты лeйкoцитoв 6–10 в пoлe зpeния. Пo дaнным рeнтгeнoлoгичeскoгo исслeдoвaния oргaнoв гpyднoй кeткe – бeз oчaгoвьих и инфилтpaтивнoх измeнeний лeгких. Спирoмeтpия 19.01.2015 (с сaльбyтaмoлoм 200мкг): жизнeннaя eмкoсть лeгких (ЖEЛ) – 69,7%, OФВ₁ – 65,6%, индeкс Тиффнo – 78,6%, мгнoвeннaя oбъeмнaя скoрoсть (MOC) – 25 73%, MOC₅₀ – 61,3%, MOC₇₅ – 30,3%. Пoслe ингaляциo сaльбyтaмoлa: ЖEЛ – 69,9%, OФВ₁ – 68,6%, индeкс Тиффнo – 79,1%, MOC₂₅ – 77,4%, MOC₅₀ – 68,3%, MOC₇₅ – 39,2%. Пaциeнткe вьстaвлeн диaгнoз «БА, нeaтoпичeскaя фoрмa тeжeлoгo тeчeния, пepсиcтирyющee тeчeниe, oбoстрeниe». Пpи вьпискe из стaциoнaрa сoкнцa янвape 2015 г. бoльнoй нaзнaчeнo лeчeниe: свoбoднaя кoмбинaция бyдeсoнид/фoрмoтeрoл 400/12 мкг нa дoзy пo 1 вoдyхy 2 рaзa в дeнь, тиoтpoпия рeспимaт 2,5 мкг нa дoзy пo 2 ингaляциoннoх дoзьe yтpoм, Бepoдyaл ситyaциoннo. Пoвтoрный oсмoтp бoльнoй сoстoялся 24.05.2016, зa этo вpeмя yхyдшeниe сaмoчyвствия пaциeнткa oтмeчaлa нa фoнe oстpoй рeспирaтoрнoй вьрyснoй инфeкциo, в сьрyю хoлoднyю пoгoдy, oднaкo гoспитaлизaциo и пpимeнeния СГКС нe бьлo. Пpи oсмoтpe сoхpaняeтcя пpистyпooбрaзный кaшeль, oдышкa пpи хoдьбe смe-

шанного генеза, затрудненное дыхание до 3 раз в неделю. В анализах крови, мочи, мокроте – без патологических изменений. Спирометрия (с пробой сальбутамолом 200 мкг): ЖЕЛ – 73,3%, ОФВ₁ – 71,3%, индекс Тиффно – 80,9%, МОС₂₅ – 81,2%, МОС₅₀ – 72,3%, МОС₇₅ – 47,5%. После ингаляции сальбутамола: ЖЕЛ – 73,2%, ОФВ₁ – 77,2%, индекс Тиффно – 80,1%, МОС₂₅ – 83,4%, МОС₅₀ – 79,9%, МОС₇₅ – 64,1%. Диагноз «БА, неатопическая форма, тяжелая, персистирующее течение, частично контролируемая». Пациентке продолжено прежнее лечение: будесонид/формотерол 400/12 мкг на дозу по 1 вдоху 2 раза в день, тиотропия бромидареспимат 2,5 мкг на дозу по 2 ингаляционные дозы утром.

Резюмируя, следует отметить, что в результате лечения свободной комбинации формотерола и будесонида и применения тиотропия респимата течение БА у пациентки стало более благоприятным: в течение 1 года 4 мес у больной достигнуто улучшение контроля БА; обострение БА на фоне респираторной вирусной инфекции было легкой степени, что не повлекло за собой потребности в госпитализации и назначения СГКС; пациентка не использовала «по привычке» пероральные ГКС, что благоприятно сказалось на течении СД, а также несколько улучшились показатели функции легких.

Клинический случай 2

Пациентка Е. 54 лет. Работает в котельной 10 лет, в течение 5 последних лет беспокоит одышка, последние 3 года на фоне стрессов, физических нагрузок, простудных заболеваний, в запыленных помещениях стала отмечать почти ежедневные приступы удушья. Не курит. В 2014 г. впервые диагностирована БА атопической формы, выявлена бытовая сенсибилизация. Больная принимала сальбутамол. В августе 2015 г. обратилась к аллергологу с жалобами на ежедневные приступы затрудненного дыхания, кашель со скудной мокротой, заложенность носа, эпизоды одышки. При осмотре обращает на себя внимание затрудненное носовое дыхание. Над легкими – ослабленное везикулярное дыхание, сухие свистящие хрипы с обеих сторон на выдохе. ЧДД – 18 в минуту. Проведены кожные скарификационные тесты с основными ингаляционными аллергенами: тест-контроль отрицательный, гистамин 8×8 мм, домашняя пыль 14×14 мм, Dermatophagoides pteronyssinus 21×15 мм, перо подушки 12×11 мм, кошачья шерсть 5×4 мм, смесь злаковых трав 2×3 мм, смесь сорных трав 4×3 мм. По данным рентгенологического исследования органов грудной клетки – без очаговых и инфильтративных изменений легких. Спирометрия 23.08.2015 (с Беротеком 200 мкг): ЖЕЛ – 78,7%, ОФВ₁ – 65,6%, индекс Тиффно – 79,1%, МОС₂₅ – 75%, МОС₅₀ – 79,3%, МОС₇₅ – 63,3%. После ингаляции Беротека: ЖЕЛ – 79,7%, ОФВ₁ – 78,6%, индекс Тиффно – 79,3%, МОС₂₅ – 77,4%, МОС₅₀ – 88,3%, МОС₇₅ – 79,2%. Выставлен диагноз «БА атопической формы средне-тяжелого течения, неконтролируемая. Аллергический персистирующий ринит. Сенсибилизация к бытовым (домашней пыли, дерматофагоиду) аллергенам». Назначена терапия: флутиказона пропионат/сальметерол (Тевакомб) 250/25 мкг на дозу по 2 вдоха 2 раза в день, сальбутамол ситуационно, мометазона фураат (Назонекс) по 2 инсуффляции. Однако через 2 мес приема Тевакомба больная стала отмечать першение в горле, сухой кашель, отечность язычка, осмотрена ЛОР-врачом, который отметил гиперемии и отечность дужек, мягкого неба. Препарат флутиказона пропионат/сальметерол отменен, назначена терапия: свободная комбинация будесонид/формотерол 400/12 мкг на дозу по 1 вдоху 2 раза в день, сальбутамол ситуационно. При повторном осмотре 16.03.2016: приступы удушья беспокоят редко, кашля нет, одышка возникает редко. Объективно: над легкими – ослабленное везикулярное дыха-

ние, хрипов нет. ЧДД – 16 в минуту. В анализах крови, мочи – без патологических изменений. Спирометрия 16.03.2016 (с Беротеком 200 мкг): ЖЕЛ – 75,7%, ОФВ₁ – 72,6%, индекс Тиффно – 79,3%, МОС₂₅ – 76,3%, МОС₅₀ – 81,3%, МОС₇₅ – 69,5%. После ингаляции Беротека: ЖЕЛ – 78,2%, ОФВ₁ – 80,1%, индекс Тиффно – 79,4%, МОС₂₅ – 83,2%, МОС₅₀ – 89,0%, МОС₇₅ – 81,8%. Повторное обследование пациентки через 5 мес (в марте 2016 г.) продемонстрировало значительное улучшение состояния (отсутствие ночных симптомов БА, редкие дневные симптомы, хотя и сохраняется эпизодически одышка и заложенность носа), что говорит о контроле БА и улучшении спирометрических показателей на фоне приема свободной комбинации будесонид/формотерол.

Таким образом, свободная комбинация будесонид/формотерол является эффективным средством для лечения пациентов с неконтролируемой или частично контролируемой БА среднетяжелого и тяжелого течения (3 и 4-я степени) в повседневной клинической практике. Именно последовательное применение формотерола и будесонида в свободной комбинации наиболее физиологично, так как обеспечивает наиболее полное распределение ИГКС в дыхательных путях. Благодаря предварительной ингаляции формотерола, введение будесонида осуществляется на предварительно расширенное бронхиальное дерево [22]. Многие врачи успешно используют эту комбинацию, учитывая фенотип БА пациента, приверженность лечению, что позволяет правильно подобрать пациентов с БА для лечения этим препаратом.

Литература/References

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma (GINA). Updated 2015. www.ginasthma.org
2. Nathan RA, Nayak AS, Graft DF et al. Mometasone furoate: efficacy and safety in moderate asthma compared with beclomethasone dipropionate. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 86 (2): 203–10.
3. Greening AP, Ind PW, Northfield M, Shaw G. Added salmeterol versus higher-dose corticosteroid in asthma patients with symptoms on existing inhaled corticosteroid. *Allen & Hanburys Limited UK Study Group. Lancet* 1994; 344 (8917): 219–24.
4. Woolcock A, Lundback B, Ringdal N., Jacques LA. Comparison of addition of salmeterol to inhaled steroids with doubling of the dose of inhaled steroids. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153 (5): 1481–8.
5. Pauwels RA, Lofdahl CG, Postma DS et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. *Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy (FA-CET) International Study Group. N Engl J Med* 1997; 337 (20): 1405–11.
6. Kips JC, O'Connor BJ, Inman MD et al. A long-term study of the antiinflammatory effect of low-dose budesonide plus formoterol versus high-dose budesonide in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161 (3 Pt 1): 996–1001.
7. Barnes PJ. Scientific rationale for inhaled combination therapy with long-acting beta2-agonists and corticosteroids. *Eur Respir J* 2002; 19 (1): 182–91.
8. Mak JC, Nishikawa M, Shirasaki H et al. Protective effects of a glucocorticoid on downregulation of pulmonary beta 2-adrenergic receptors in vivo. *J Clin Invest* 1995; 96 (1): 99–106.
9. Braido F, Baiardini I, Compalati E et al. Towards the Grade of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation system: methods and results of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy research. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2011; 11(4): 361–74.
10. O'Byrne PM, Bisgaard H, Godard P et al. Budesonide/formoterol combination therapy as both maintenance and reliever medication in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171 (2): 129–36.
11. Kuna P et al. Budesonide/formoterol as maintenance and reliever therapy reduces asthma exacerbations versus a higher maintenance dose of budesonide/formoterol or salmeterol/fluticasone. Abstract presented at the ERS Congress 2006.
12. Rabe KF, Atienza T, Magyar Petal. Effect of budesonide in combination with formoterol for reliever therapy in asthma exacerbations: a randomised controlled, double blind study. *Lancet* 2006; 368: 744–53.
13. Vogelmeier C, D'Urzo A, Pauwels R et al. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy: an effective asthma treatment option? *Eur Respir J* 2005; 26: 819–28.

14. Scicchitano R, Aalbers R, Ukena D et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol single inhaler therapy versus a higher dose of budesonide in moderate to severe asthma. *Curr Med Res Opin* 2004; 20 (9): 1403–18.
15. RabeKF, Pizzichini E, Stallberg Betal. Budesonide/formoterol in a single inhaler maintenance and relief in mild to moderate asthma: a random ized, double blind trial. *Chest* 2006; 129 (2): 246–56.
16. SearsMR, Ottonsson A, Radner F, Suissa S. Long-acting b-agonists: a review of formoterol safety data from asthma clinical trials. *Eur Respir J* 2009; 33: 21–32.
17. Чучалин А.Г., Белевский А.С., Смоленов И.В. и др. Качество жизни больных бронхиальной астмой в России: результаты многоцентрового популяционного исследования. *Пульмонология*. 2003; 5: 88–96. / Chuchalin A.G., Belevskii A.C., Smolenov I.V. idr. Kachestvo zhizni bol'nykh bronkhial'noi astmoi v Rossii: rezul'taty mnogotsentrovogo populyatsionnog oissledovaniya. *Pul'monologiya*. 2003; 5: 88–96. [in Russian]
18. Meyer T et al. Deposition sverteilung von Steroiden bei Patientenmit Asthma bronchiale nach Inhalation von Formoterol. *Pneumologie* 2004; 58: 16.
19. Белевский А.С., Цветкова О.А. Форадил Комби: эффективность, безопасность и комплайнс у пациентов с бронхиальной астмой. Результаты всероссийской программы ФРИСТАЙЛ 2. *Атмосфера. Пульмонология и аллергология*. 2013;(3): 29–34. / Belevskii A.S., Tsvetkova O.A. Foradil Kombi: effektivnost', bezopasnost' i komplains u patsientov s bronkhial'noi astmoi. Rezul'taty vserossiiskoi programmy FRISTAIL 2. *Atmosfera. Pul'monologiya i allergologiya*. 2013; (3): 29–34. [in Russian]
20. ЧучалинА.Г. и др. Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2009; 4: 26. / ChuchalinA.G. idr. *Atmosfera. Pul'monologiya i allergologiya*. 2009; 4: 26. [in Russian]
21. Чучалин А.Г., Визель А.А. и др. Результаты российского наблюдательного исследования ФРИСТАЙЛ (Форадил Комби: эффективность, безопасность и комплайнс у пациентов с бронхиальной астмой). *Атмосфера. Пульмонология и аллергология*. 2011; 2: 21–6. / Chuchalin A.G., Vize' A.A. i dr. Rezul'taty rossiiskogo nabludatel'nogo issledovaniia FRISTAIL (Foradil Kombi: effektivnost', bezopasnost' i komplains u patsientov s bronkhial'noi astmoi). *Atmosfera. Pul'monologiya i allergologiya*. 2011; 2: 21–6. [in Russian]
22. Meyer T et al. Depositionsverteilung von Steroiden bei Patienten mit Asthma bronchiale nach Inhalation von Formoterol. *Pneumologie* 2004; 58: 16.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Себекина Оксана Владимировна – канд. мед. наук, ассистент каф. клин. Аллергологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: sebekina74@bk.ru

